

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire

Partie 1 : Revue des méthodes et inventaire des données

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2017

Édition scientifique

Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire

Partie 1 : Revue des méthodes et inventaire des données

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juin 2017

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 juin 2017

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 19 mai 2015 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur l'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le rapport de la mission du CIMAP (Comité Interministériel pour la Modernisation de l'Action Publique) sur la politique de sécurité sanitaire des aliments souligne la nécessité d'améliorer la capacité de veille sanitaire au plan national ainsi que la programmation et l'orientation des activités de surveillance et de contrôle des dangers biologiques et chimiques dans les aliments (Babusiaux et Guillou 2014¹).

Suite à la présentation de ce rapport, un plan d'action a été mis en place par les ministères chargés de la politique de sécurité sanitaire des aliments, avec pour objectifs de renforcer et structurer la capacité de veille et la surveillance sanitaire du territoire, de promouvoir un système de sécurité sanitaire intégré, de sécuriser et optimiser le dispositif de gestion des risques sanitaires des aliments. La mise en œuvre des recommandations de ce rapport nécessite de définir des priorités en matière de surveillance des aliments (couples danger/aliment), de contrôle des établissements et d'activités de recherche, en s'appuyant notamment sur des travaux d'évaluation et de hiérarchisation des risques.

L'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire est un outil important pour la hiérarchisation et l'orientation des actions visant à diminuer efficacement leur fardeau. Elle doit permettre de déterminer l'importance relative des différentes voies de transmission (alimentaire, interhumaine ou environnementale) et des différentes catégories d'aliments à l'origine des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

¹ Babusiaux, C., et M. Guillou. 2014. La politique de sécurité sanitaire des aliments: Diagnostic et propositions.

Les administrations chargées de la gestion des risques sanitaires liés aux aliments souhaitent, dans le cadre du plan d'action mis en œuvre à la suite du rapport de Babusiaux et Guillou (2014), étudier dans un premier temps la faisabilité d'utiliser, en France, pour les différents dangers biologiques, les méthodes d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

Il est demandé à l'Agence de :

- réaliser une revue des méthodes d'attribution décrites au niveau national et international ;
- réaliser un inventaire des données nécessaires pour développer des études d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire, en France, notamment à partir d'une analyse sur une période de 10 ans, des données disponibles sur les foyers de toxi-infections alimentaires collectives² (TIAC) ;
- évaluer la pertinence des paramètres utilisés dans le cadre du projet « Fardeau des maladies infectieuses en Europe (BCoDE) » du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), dans la perspective d'une application nationale.

Le présent avis et rapport porte sur la revue des méthodes et l'inventaire des données pour la réalisation des études d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire en France.

L'analyse des données épidémiologiques (données TIAC/épidémies et facteurs de risques d'infections sporadiques) fera l'objet d'un second rapport prévu pour octobre 2017.

L'évaluation de la pertinence de l'outil BCoDE pour l'estimation de la gravité des maladies infectieuses sera intégrée dans l'expertise de la saisine relative à la hiérarchisation des dangers biologiques et chimiques dans le but d'optimiser la sécurité sanitaire des aliments (2016-SA-0153).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétence du comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques biologiques liés aux aliments » (BIORISK). L'Anses a confié au groupe de travail « Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire » l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Les travaux ont été adoptés par le CES BIORISK réuni le 20 avril 2017.

L'expertise s'est déroulée en 3 phases :

1. Revue approfondie de la littérature sur les méthodes d'attribution des sources.
2. Sélection des dangers biologiques pour lesquels une étude d'attribution s'avérerait pertinente. Les dangers ont été sélectionnés par le groupe de travail sur les deux critères suivants
 - une incidence de la maladie d'origine alimentaire autochtone supérieure à 0,1 cas pour 100 000 habitants (soit plus de 100 cas par an) ;
 - une multiplicité des sources.
3. Inventaire, par le biais d'auditions, des données publiques de surveillance disponibles pour les pathogènes sélectionnés et évaluation de leur adéquation pour la réalisation d'études d'attribution.

² Définition : survenue d'au moins deux cas similaires d'une symptomatologie, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES BIORISK

3.1. Revue des méthodes d'attribution des sources

La gestion de la sécurité sanitaire des aliments requiert une connaissance de la proportion de cas de maladies infectieuses transmissibles par l'alimentation qui est directement attribuable à celle-ci et des principaux aliments à l'origine de ces cas. L'**attribution des sources** consiste à quantifier la part relative de différentes sources au fardeau des maladies infectieuses transmissibles par les aliments. En pratique, cela revient à répartir le nombre de cas de maladies infectieuses transmissibles par les aliments aux différentes sources. Les sources incluent :

- les **réservoirs** : tout être vivant (humain ou animal, plante), sol, ou toute combinaison de ceux-ci, dont un agent pathogène dépend principalement pour sa survie, sa multiplication et/ou sa reproduction. Le réservoir d'un agent pathogène peut donc être animal (p. ex. pour *Campylobacter* ou *Salmonella*), humain (p. ex. pour norovirus ou virus de l'hépatite A), environnemental (p. ex. pour *Bacillus cereus*) ou mixte (p. ex. pour *Listeria monocytogenes* ou le virus de l'hépatite E).
- les **véhicules** : tout objet ou substance qui sert d'intermédiaire à la transmission d'un agent pathogène à partir du réservoir et à son introduction dans un hôte réceptif. Dans le cas des infections d'origine alimentaire, les véhicules sont les aliments contaminés par des **dangers d'origine biologique** (c'est-à-dire les agents pathogènes ou leurs métabolites toxiques). Les véhicules peuvent également être environnementaux (p. ex. les eaux récréatives).

La transmission de l'agent pathogène du réservoir à l'Homme peut s'effectuer par différentes voies :

- **la transmission alimentaire** est une transmission indirecte du danger par l'ingestion d'aliments contaminés.
- **la transmission interhumaine** est une transmission directe de l'agent pathogène par contact avec une personne infectée. La transmission peut se faire uniquement de personne à personne lorsque l'Homme constitue le réservoir de l'agent pathogène. La transmission interhumaine peut également être secondaire à un contact avec un cas primaire (ou cas index) qui est la personne qui a introduit l'agent pathogène dans un groupe donné. Ce cas primaire peut avoir été infecté par contact avec une source alimentaire ou autre.
- **la transmission environnementale** est une transmission indirecte de l'agent pathogène par contact avec un véhicule environnemental (p. ex. les eaux récréatives).
- **la transmission par contact avec des animaux** est une transmission directe à l'Homme d'agents pathogènes hébergés chez des réservoirs animaux.

Le niveau d'exposition à l'agent pathogène peut être affecté par les procédés et les pratiques mis en œuvre tout au long de la chaîne alimentaire.

L'attribution des sources doit ainsi permettre de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les principaux réservoirs animaux de l'agent pathogène ?
- Quels sont les principaux aliments responsables de maladies ?
- Quelles sont les principales voies de transmission de l'agent pathogène (alimentaire, environnementale, interhumaine, contact avec les animaux) ?

- Quelle est la part des maladies associée aux différentes pratiques mises en œuvre tout au long de la chaîne alimentaire (transformation, distribution, consommation) ?

3.1.1. Description générale des méthodes

Les principales approches d'attribution décrites dans la littérature sont :

1. Les approches épidémiologiques
2. Les approches fondées sur des données de typage microbiologique
3. L'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque
4. L'élicitation des connaissances d'experts

➤ **Les approches épidémiologiques**

Ces approches sont fondées sur les données épidémiologiques (études épidémiologiques sur cas sporadiques, données d'investigation d'épidémies) et peuvent aboutir à une estimation du nombre de cas humains attribuables aux différentes sources.

- **Les enquêtes épidémiologiques sur cas sporadiques**

Dans le contexte de l'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire, les enquêtes cas-témoins sont les études épidémiologiques les plus fréquemment utilisées. Ces enquêtes permettent, en comparant la fréquence des expositions antérieures chez des sujets atteints de la maladie étudiée (les cas) et chez des sujets non atteints pris comme témoins, d'identifier des facteurs de risque variés (voies d'exposition, aliments, pratiques, prédispositions particulières, etc.). Elles permettent également de quantifier l'importance relative des sources par le calcul des fractions/proportions de population malade attribuables aux différentes sources.

Ces études présentent des difficultés méthodologiques liées aux biais (de sélection, de mémorisation, etc.), et aux facteurs de confusion. Une revue systématique des études cas-témoins publiées et une méta-analyse peuvent permettre d'identifier les principaux facteurs de risque d'infections liées à un pathogène donné et potentiellement de calculer les fractions de risque attribuable correspondantes. Une revue systématique et une méta-analyse peuvent aussi permettre d'élargir le nombre de sources considérées et de s'affranchir, au moins partiellement, des limites géographiques et temporelles de chacune des études.

- **L'analyse et le bilan des investigations d'épidémies alimentaires**

Les investigations d'épidémies permettent de recueillir des données sur les cas humains, l'agent pathogène incriminé, l'exposition identifiée ainsi que les facteurs ayant contribué à l'épidémie. Les données d'épidémies couvrent une large gamme d'aliments et de nombreux agents. L'analyse et le bilan de ces investigations permettent d'identifier des voies de transmission, des véhicules ou des pratiques à l'origine des épidémies.

Ces bilans peuvent également permettre de hiérarchiser les sources à l'origine des épidémies par la détermination de la proportion d'épidémies liées à différentes catégories d'aliment. De nombreux biais peuvent néanmoins invalider cette hiérarchisation : niveau de preuve du lien épidémiologique entre les cas et leur source insuffisant, surreprésentation des épisodes impliquant un grand nombre de malades ou un agent pathogène rare, aliments artificiellement surreprésentés et disparités dans la désignation des aliments ou des catégories d'aliments.

Ainsi dans la littérature, les approches épidémiologiques (cas sporadiques et/ou épidémies) sont utilisées pour l'ensemble des dangers biologiques sélectionnés, permettant d'identifier voire de

hiérarchiser les principaux aliments à l'origine des toxi-infections, ainsi que les facteurs de risques associés.

➤ **Les approches fondées sur des données de typage microbiologique**

Ces approches visent à répartir les cas humains recensés entre des sources animales/alimentaires/environnementales potentielles, en s'appuyant sur un regroupement des souches des micro-organismes isolés par « type », les types étant définis sur la base de la caractérisation phénotypique et/ou génotypique des souches.

Ces approches nécessitent *a minima* des données sur les cas humains (souches et informations épidémiologiques) et sur la contamination des sources considérées (souches isolées d'échantillons alimentaires, animaux ou environnementaux). Leur utilisation suppose une répartition hétérogène des types de l'agent pathogène parmi les sources, l'existence d'un système de surveillance bien établi et l'application systématique et harmonisée d'une méthode de typage suffisamment discriminante à l'ensemble des souches issues de cas humains et des sources. Deux types de modèle d'analyse de ces données de typage microbiologique sont décrits dans la littérature :

- **Les modèles de comparaison de fréquences (modèles « Hald » et « Dutch »)**

Ces modèles estiment, pour un type donné, le nombre de cas humains liés à chacune des sources potentielles selon le niveau de contamination de chaque source par ce type. La répartition des types peut être pondérée par différents facteurs tels que le niveau d'exposition de la population aux sources ou la capacité des types à provoquer l'infection (pouvoir pathogène).

- **Les modèles fondés sur la génétique des populations (modèles AIM et Structure)**

Ces modèles estiment la probabilité pour un cas d'être lié à une source en fonction de la proximité génétique entre la souche humaine et les souches isolées de la source. A la différence des modèles précédents, aucune information sur les expositions n'est nécessaire.

Ces méthodes sont les plus adaptées lorsqu'il s'agit de hiérarchiser l'importance des réservoirs. Elles permettent, par exemple, de justifier la mise en place de mesures de gestion en élevage.

Du fait de la nécessité d'une multiplicité des réservoirs animaux, d'une répartition hétérogène des types et de la disponibilité de données de surveillance, les applications les plus souvent rencontrées dans la littérature concernent les infections à *Salmonella* et à *Campylobacter*.

La pertinence des résultats obtenus dépend notamment du nombre de sources prises en compte dans les modèles. Les modèles de comparaison de fréquence ne permettent pas d'attribuer à une source un type identifié uniquement chez l'Homme, générant ainsi des cas dits « non attribuables » ou avec une « source inconnue ». A l'inverse, les modèles de génétique des populations attribuent toutes les souches humaines à au moins une source même si la proximité génétique est très faible.

➤ **Les approches d'appréciation quantitative de l'exposition (AQE) ou du risque (AQR)**

Ces approches consistent à évaluer l'exposition des consommateurs à un agent pathogène à partir de sources connues. Le couplage des estimations d'exposition à l'agent pathogène avec sa relation dose-réponse, incluant d'éventuelles différences selon la sensibilité spécifique de sous-populations de consommateurs, permet d'apprécier le risque sous la forme d'un nombre relatif ou absolu de cas d'infection liés aux différentes sources.

L'importance de l'exposition des consommateurs à un danger dépend de la concentration du danger dans l'aliment, de la fréquence de consommation de l'aliment et de la taille des portions consommées. Les modèles mathématiques développés pour décrire la dynamique des niveaux de contamination le long de la chaîne alimentaire peuvent s'avérer très complexes (modèles de destruction microbienne, de survie, de croissance, de transfert de contamination) et très exigeants en données (fréquences et niveaux de contamination des sources, caractéristiques physiologiques du pathogène, enquêtes sur les pratiques des consommateurs, etc.).

Ces modèles permettent de hiérarchiser voire de quantifier l'importance relative des véhicules et des voies de transmission du danger. Cette approche d'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque a été utilisée pour hiérarchiser les catégories d'aliments ou les voies de transmission à l'origine de la transmission des dangers suivants : *Campylobacter*, *L. monocytogenes*, norovirus, STEC, *Toxoplasma gondii*.

La complexité des modèles développés dans cette approche et le manque de précision sur les données d'entrée conduisent souvent à des estimations caractérisées par une forte incertitude.

➤ **L'élicitation des connaissances d'experts**

En absence ou quasi-absence de données dans la littérature scientifique ou grise (ex : rapports d'études ou de recherches, actes de congrès, etc), la distribution des valeurs des paramètres d'entrée d'un modèle peut être déterminée en recueillant des informations auprès d'experts. Diverses méthodes d'élicitation de dires d'experts sont décrites. Ces méthodes se distinguent notamment par le mode de recueil d'information (ateliers collectifs, questionnaires, entretiens) et les méthodes d'agrégation des opinions d'experts (comportementales, mathématiques, ou «mixtes»).

Ces méthodes permettent d'identifier, de hiérarchiser, voire de quantifier l'importance relative de différentes sources liées aux maladies infectieuses d'origine alimentaire. L'élicitation des connaissances d'experts a été utilisée principalement pour déterminer l'importance relative de la voie alimentaire par rapport à d'autres voies de transmission (environnementale, contact avec les animaux, interhumaine) d'un danger.

Cependant, l'élicitation des connaissances d'experts comporte de nombreux biais : biais de sélection des experts, biais d'information lié au support transmis à l'expert, biais lors de l'agrégation en raison du poids inapproprié attribué à chaque expert, etc.

3.1.2. Choix des méthodes d'attribution

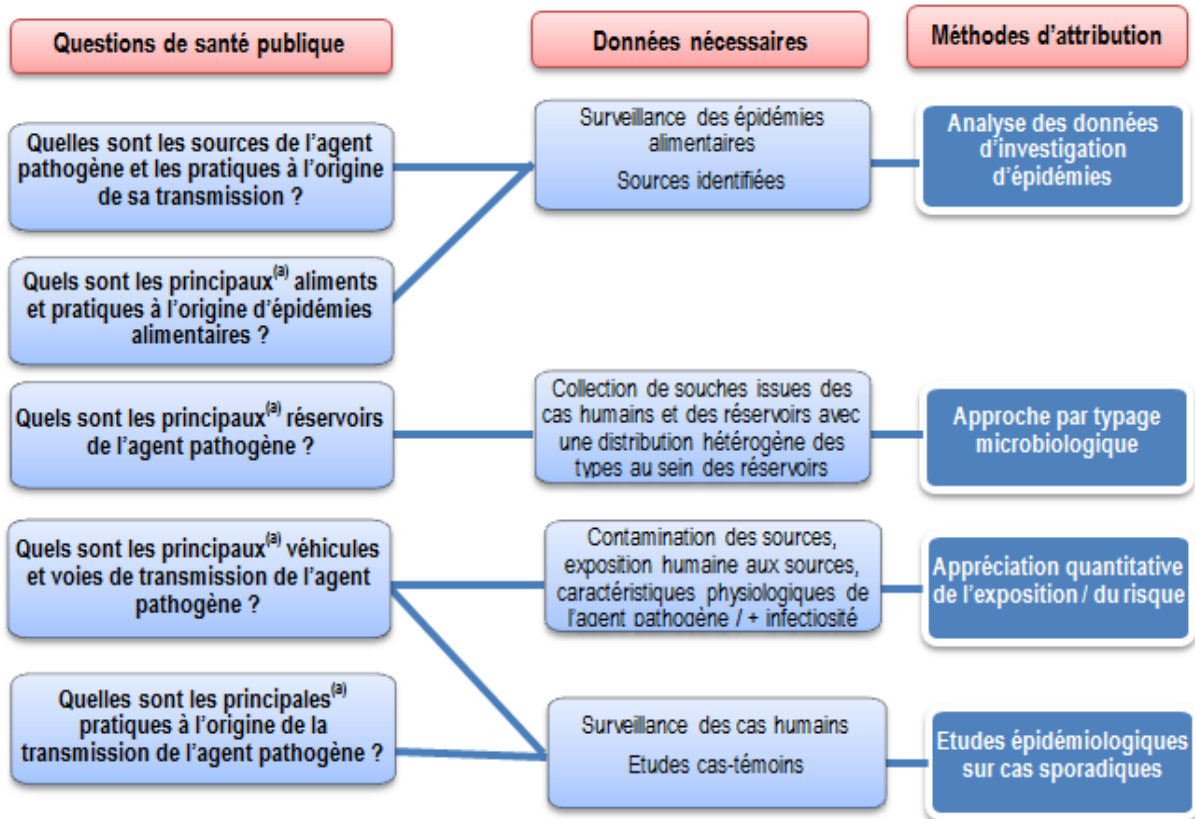
Le choix de la méthode d'attribution est fonction de la question de santé publique posée, des caractéristiques du pathogène (plasticité du génome, clonalité, hétérogénéité de la représentation des types entre les sources, propension à générer des épidémies, etc.) et des données disponibles (cf. Figure 1).

Les questions de santé publique concernent l'identification des sources des agents pathogènes transmissibles par les aliments et la hiérarchisation voire la quantification de l'importance relative de ces sources sur le fardeau sanitaire.

Si seules des données humaines sont accessibles, les approches épidémiologiques peuvent être envisagées. En absence de données sur les cas humains, seules les approches AQE et AQR peuvent être utilisées.

Si l'on dispose d'un système de surveillance permettant de collecter et de caractériser des souches issues de cas humains et de sources, les modèles fondés sur des données de typage microbiologique sont envisageables.

En l'absence de données exploitables ou pour pallier le manque de certaines données, l'élicitation des connaissances d'experts peut être utilisée.



^(a) Hiérarchisation et/ou quantification de l'importance relative

Figure 1. Choix préférentiel des méthodes d'attribution en fonction des questions de santé publique

3.2. Inventaire et analyse des données disponibles en France

Les 16 dangers sélectionnés sont les suivants : *Bacillus cereus*, *Campylobacter* spp., *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (STEC), l'histamine, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* (non typhiques), *Shigella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*, Norovirus, Virus de l'hépatite A (VHA), Virus de l'hépatite E (VHE), *Cryptosporidium* spp., *Giardia duodenalis*, *Toxoplasma gondii*.

L'analyse présentée dans cette section est fondée principalement sur les informations transmises au cours des auditions des principaux acteurs publics de la surveillance humaine et dans la chaîne alimentaire des dangers biologiques sélectionnés : Santé Publique France, les Centres Nationaux de Référence (CNR), les Laboratoires Nationaux de Référence (LNR) et autres laboratoires d'expertise. Les études d'attribution recensées dans la littérature ont également été prises en considération.

3.2.1. Données disponibles en France

Le tableau 1 résume le système de surveillance et le type de données disponibles pour les dangers sélectionnés. Ces données sont de plusieurs natures : données humaines (de type recueil d'information sur les cas sporadiques ou épidémiques), données sur les sources (nature des sources surveillées et données de contamination), collections de souches issues de cas humains et de sources.

Surveillance des cas humains

En France, la surveillance des maladies infectieuses d'origine alimentaire repose sur plusieurs systèmes : la Déclaration Obligatoire (DO), les Centres Nationaux de Référence (CNR), des réseaux de biologistes et des réseaux de cliniciens.

Parmi les 16 agents pathogènes sélectionnés, deux sont surveillés par une DO spécifique : *L. monocytogenes* et le virus de l'hépatite A. La surveillance des intoxications à *B. cereus*, *C. perfringens*, l'histamine, *S. aureus*, et les gastro-entérites aiguës (GEA) virales (essentiellement à norovirus) est assurée par la DO TIAC.

La surveillance par les CNR est appliquée pour dix pathogènes : *Campylobacter*, *E. coli* STEC, *L. monocytogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *Y. enterocolitica*, VHA, VHE, *T. gondii* et, depuis 2017, *Cryptosporidium*. Cette surveillance s'exerce par l'intermédiaire des laboratoires de biologie médicale qui adressent aux CNR les souches isolées ou qui leur notifient les cas diagnostiqués. Les CNR effectuent en routine le typage des souches qui leur sont adressées.

Des réseaux de cliniciens ou de biologistes volontaires contribuent également à la surveillance. Par exemple les giardiases sont surveillées par le réseau de laboratoires hospitaliers afférents au CNR des cryptosporidioses, et les SHU pédiatriques par un réseau de néphro-pédiatres hospitaliers.

Surveillance de la contamination des sources

Les données de contamination sont issues des plans de surveillance et de contrôles officiels, d'alertes alimentaires, d'études ponctuelles et des autocontrôles des professionnels.

Parmi les dangers biologiques retenus, neuf ont fait l'objet de plans de surveillance ou de contrôle entre 2009 et 2015 : *L. monocytogenes*, *E. coli* STEC, *Salmonella*, *Campylobacter*, l'histamine, *T. gondii*, VHE, VHA et Norovirus. Les laboratoires nationaux de référence (LNR) caractérisent les souches isolées dans le cadre des contrôles officiels.

En plus du système de surveillance officielle, les exploitants des entreprises agroalimentaires réalisent des autocontrôles pour vérifier l'efficacité de leur plan de maîtrise sanitaire. La liste des contaminants à surveiller est fondée sur une analyse des dangers et doit intégrer, *a minima*, ceux cités dans le Règlement (CE) N°2073/2005 relatif aux critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires. Les résultats des autocontrôles ne sont pas systématiquement transmis aux autorités compétentes mais tenus à disposition lors de tout contrôle. Cependant, certains industriels transmettent leurs souches isolées aux LNR.

Tableau 1 : Systèmes de surveillance et type de données disponibles pour les dangers étudiés

Danger	Surveillance des cas humains			Surveillance de la contamination des sources			
	Système de surveillance	Cas surveillés	Collection de souches	Système de surveillance officielle	Critères microbiologiques (a)	Collection de souches	Aliments surveillés (b)
<i>Bacillus cereus</i>	DO ¹ TIAC ²	Cas épidémiques	Limitée		NON (c)	Limitée	Aliments à l'origine de TIAC
<i>Campylobacter</i>	CNR ³	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR ⁴ PS ⁵ ponctuel	NON (d)	OUI	Volailles, porcins, bovins
<i>Clostridium perfringens</i>	DO TIAC	Cas épidémiques	NON		NON	Limitée	Aliments à l'origine de TIAC
<i>E. coli</i> STEC	CNR Réseau de surveillance du SHU ⁶	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS annuel	OUI	OUI	Viandes de bœuf Fromages au lait cru Graines germées
Histamine	DO TIAC	Cas épidémiques	NA ⁷	LNR PS annuel	OUI	NA	Produits de la pêche
<i>Listeria monocytogenes</i>	DO Listériose CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS/PC ⁸ annuel	OUI	OUI	Divers aliments prêts à être consommés
<i>Salmonella</i>	DO TIAC CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS annuel	OUI	OUI	Divers aliments
<i>Staphylococcus aureus</i>	DO TIAC	Cas épidémiques	NON	LNR	OUI	OUI	Aliments à l'origine de TIAC Produits laitiers
<i>Shigella</i> spp.	CNR DO TIAC	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	NON	NON	NON	Pas d'information
<i>Yersinia enterocolitica</i>	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	NON	NON	Limitée	Porc
<i>Norovirus</i>	DO TIAC Surveillance syndromique GEA ⁹ CNR	Cas épidémiques	OUI	LNR PS ponctuel	NON	OUI	Aliments à l'origine de TIAC Coquillages Végétaux (fruits rouges importés, salades)
<i>Virus Hépatite A</i>	DO hépatite A CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS ponctuel	NON	OUI	Végétaux (fruits rouges importés, salades) Coquillages
<i>Virus Hépatite E</i>	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	PS ponctuel	NON	OUI	Produits à base de foie de porc
<i>Cryptosporidium</i> spp.	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR	NON	Limitée	Eaux de consommation
<i>Giardia duodenalis</i>	Réseau Crypto-Anofel	Cas sporadiques Cas épidémiques	NA	NON	NON	NON	Eaux de consommation
<i>Toxoplasma gondii</i>	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS ponctuel	NON	OUI	Viandes bovines, ovines, porcines, chevaline

(a) Réglementaires ou infra-réglementaires, de sécurité ou d'hygiène (b) Analyses officielles, plan de surveillance et de contrôle, investigations liées à l'apparition de cas cliniques (c) sauf critère d'hygiène sur les poudres de lait infantiles (d) Critère d'hygiène des procédés *Campylobacter*/poulets de chair en vigueur à partir du 1^{er} janvier 2018 (Règlement (UE) 2017/1495)

¹ Déclaration Obligatoire ; ² Toxi-Infection Alimentaire Collective ; ³ Centre National de Référence ; ⁴ Laboratoire National de Référence ; ⁵ Plan de Surveillance ; ⁶ Syndrome Hémolytique et Urémique ; ⁷ Non Applicable ; ⁸ Plan de contrôle ; ⁹ Gastro-Entérite aiguë.

3.2.2. Evaluation de l'adéquation des données pour la réalisation d'études d'attribution

L'évaluation de l'applicabilité des méthodes d'attribution aux dangers sélectionnés s'est appuyée sur les données disponibles en prenant en considération les points suivants :

- la multiplicité des sources et des voies de transmission du danger,
- les caractéristiques microbiologiques de l'agent (p. ex. diversité des types microbiens, répartition des types dans les sources),
- la propension de l'agent pathogène à générer des épidémies.

Les méthodes recommandées pour les dangers retenus sont présentées dans le tableau 2. La partie grisée du tableau correspond à des dangers pour lesquels la méthode d'attribution recommandée ne pourrait se faire que sur un nombre limité de données ou après le recueil de données.

Tableau 2 : Méthodes d'attribution recommandées pour les dangers retenus

Analyse des données d'épidémies	Etudes épidémiologiques sur cas sporadiques	Approche par typage microbiologique	AQE/AQR
<i>B. cereus</i>			<i>Campylobacter</i>
<i>C. perfringens</i>			Histamine
Histamine	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i>
<i>S. aureus</i>	VHE	STEC	<i>Salmonella</i>
<i>Salmonella</i>			STEC
STEC			VHE
Norovirus			<i>T. gondii</i>
<i>Shigella</i> *	<i>Campylobacter</i> **	<i>Campylobacter</i> **	Norovirus**
VHA*	STEC**	<i>Salmonella</i> **	VHA**
VHE*	<i>Shigella</i> **	<i>Y. enterocolitica</i> **	
<i>Cryptosporidium</i> *	<i>Y. enterocolitica</i> **	Norovirus**	
<i>Giardia duodenalis</i> *	VHA**	VHA**	
	<i>Cryptosporidium</i> **	VHE**	
	<i>Giardia duodenalis</i> **		
	<i>T. gondii</i> **		

* Nombre limité d'épidémies ** L'application de la méthode ne peut se faire qu'à moyen terme car elle nécessite une acquisition de données

L'analyse des données d'investigation des cas épidémiques ou sporadiques devrait permettre d'identifier les sources alimentaires, les pratiques à risque, voire de hiérarchiser les principaux aliments à l'origine d'épidémies pour un grand nombre de dangers (*B. cereus*, *C. perfringens*, l'histamine, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *Salmonella*, STEC, Norovirus, VHE). La robustesse de ces attributions serait augmentée en améliorant la performance des investigations des épidémies (augmentation du nombre de TIAC avec confirmation de l'agent pathogène et du lien de causalité avec l'aliment). Par ailleurs, la réalisation d'études cas-témoin constitue l'approche à privilégier pour préciser l'importance des sources de contamination, des voies de transmission ou des pratiques à risque pour de nombreux dangers (*Campylobacter*, STEC, *Shigella*, *Y. enterocolitica*, VHA, *Cryptosporidium spp.*, *G. duodenalis*, *T. gondii*).

Des collections de souches humaines sont disponibles pour plusieurs agents pathogènes majoritairement responsables de cas sporadiques. Au regard des données disponibles, les approches basées sur les données de typage microbiologique sont recommandées pour préciser l'importance des réservoirs et des véhicules alimentaires de *L. monocytogenes* et STEC. Pour d'autres dangers (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Y. enterocolitica*, Norovirus, VHA et VHE), la priorité se situe aujourd'hui autour de la constitution de collections de souches issues de diverses sources (réservoirs animaux et environnementaux) et caractérisées par des méthodes de typage

discriminantes. Pour certains dangers (parasites en particulier), cela nécessite de développer des méthodes de détection performantes pour certaines matrices.

Les données existantes, notamment sur la prévalence et les niveaux de contamination, permettent de construire ponctuellement des modèles d'AQE/AQR pour préciser l'importance de certaines sources (Histamine, STEC, VHE, *T. gondii*) ou pratiques alimentaires (*Campylobacter*, *L. monocytogenes*, *Salmonella*), mais le manque de données structurées ne permet pas d'évaluer l'ensemble des sources potentielles.

3.3. Conclusions du CES BIORISK

L'attribution des sources est une démarche essentielle pour le gestionnaire du risque car elle permet, par la hiérarchisation des sources d'importance pour la santé publique, d'orienter ses actions de surveillance et de contrôle. Différentes approches d'attribution des sources sont décrites dans la littérature. Si toutes ces méthodes répondent à l'objectif global de quantification de l'importance des sources, des voies de transmission et des pratiques, certaines sont à privilégier pour des questions plus spécifiques (cf. figure 1). Ces méthodes peuvent enfin être combinées afin d'enrichir ou affiner les résultats de l'attribution.

Quelles études d'attribution des sources sont réalisables en France à partir des données disponibles ?

En France, les systèmes de surveillance des maladies et des dangers transmissibles par l'alimentation ne sont pas spécifiquement dédiés à la collecte d'information pour réaliser des études d'attribution des sources. Toutefois, les informations collectées lors des auditions laissent envisager qu'une ou plusieurs méthodes peuvent être utilisées, en fonction des données disponibles, pour la majorité des dangers considérés. Le volume et la qualité des informations sont variables selon les dangers.

En première ligne, pour la plupart des dangers, l'analyse des données d'investigation d'épidémies (incluant les TIAC) et les études cas-témoins devraient permettre de répondre à certaines questions du gestionnaire quant à l'importance de sources, véhicules ou pratiques. Cette analyse fera l'objet du second rapport du groupe de travail.

Les données actuelles permettent également l'utilisation de la démarche d'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque afin de répondre à des besoins de hiérarchisation de certaines catégories d'aliments ou de pratiques.

A moyen terme, les méthodes d'attribution par typage microbiologique peuvent être envisagées pour certains pathogènes, par la mise en commun des données de typage des différents partenaires. L'analyse de l'incertitude associée aux résultats devrait permettre de déterminer l'effort à produire pour la collecte de données.

Quels sont les points essentiels à envisager pour améliorer l'attribution des sources des différents dangers ?

Des recommandations spécifiques aux dangers considérés figurent dans le rapport (cf. section 7.2 du rapport).

L'attribution des sources nécessite une quantité importante de données de surveillance des maladies et des dangers transmissibles par l'alimentation, ainsi que la collaboration des différents acteurs de la surveillance. L'intégration de l'attribution des sources dans les objectifs des systèmes de surveillance permettrait de produire des données *ad hoc*.

L'amélioration du recueil d'information lors d'investigation des épidémies (p. ex. niveau de preuve du lien source/épidémie, désignation des aliments à l'origine d'épidémies) permettrait de mieux préciser l'importance des aliments impliqués.

La diversité des sources surveillées est un point essentiel ; l'absence de données sur une ou plusieurs sources d'importance (incluant les denrées importées) compromet la pertinence des résultats obtenus par les approches fondées sur des données de typage microbiologique ou d'AQE/AQR.

L'harmonisation et la standardisation des méthodes de typage microbiologique ainsi que le développement d'un protocole standardisé d'échange est un préalable à la mise en œuvre des modèles fondés sur des données de typage. Par ailleurs, des travaux méthodologiques devraient être développés pour améliorer la robustesse des modèles d'attribution existants.

Enfin, la mise à disposition par les professionnels des données d'autocontrôles et des souches (dans un cadre défini à l'avance avec les acteurs de la santé publique) permettrait d'améliorer la puissance et la robustesse des résultats des modèles d'attribution (AQE/AQR et typage).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES BIORISK.

L'Anses estime que l'application pratique des méthodes d'attribution des sources de maladies infectieuses transmissibles par les aliments est une activité à soutenir. En effet, l'attribution des sources contribue à mieux définir les points de maîtrise des dangers biologiques et par la suite de prioriser les mesures de gestion permettant de réduire leur impact sanitaire et socioéconomique.

L'utilisation des approches décrites dans le présent rapport, dans une perspective de gestion des risques, nécessite toutefois d'améliorer la robustesse des modèles existants et de recueillir de données de surveillance adéquates sur les maladies et les dangers biologiques transmissibles par les aliments.

L'Anses souligne la nécessité de poursuivre les travaux de développement de méthodologies d'attribution des sources adaptées aux diverses questions de santé publique associées à ces maladies.

L'Anses recommande enfin que le système de recueil de données de surveillance soit configuré en tenant compte des besoins et contraintes liés aux méthodes d'attribution des sources. En vue d'optimiser l'exploitation des données collectées, il importe notamment de s'assurer de la représentativité de ces données, de la diversité des sources surveillées, de l'utilisation de méthodes de typage harmonisées et standardisées et enfin de la compatibilité entre les différentes bases de données existantes. Ainsi, la collaboration des différents acteurs (publics et privés) impliqués dans la surveillance des dangers et des maladies est essentielle à la réalisation d'études d'attribution des sources.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Attribution des sources ; maladies infectieuses d'origine alimentaire ;
Source attribution ; foodborne disease

Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire

Partie 1 : Revue des méthodes et inventaire des données

Saisine 2015-SA-0162

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques biologiques dans les aliments »
Groupe de travail « Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine
alimentaire »**

Avril 2017

Mots-clés

Attribution des sources ; maladies infectieuses d'origine alimentaire.
Source attribution ; foodborne disease.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

Mme Laurence WATIER – Inserm. Epidémiologie, Biostatistiques

Membres

M. Jean-Christophe AUGUSTIN – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. Modélisation, appréciation quantitative des risques, microbiologie des aliments

M. Frédéric CARLIN – INRA. Microbiologie des aliments (produits végétaux), *Listeria monocytogenes*, bactéries sporulées

Mme Julie DAVID – Anses, Laboratoire de Ploufragan/Plouzané. Epidémiologie, attribution des sources

M. Philippe FRAVALO – Université de Montréal. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés), méthodes phénotypiques et moléculaires

M. Laurent GUILLIER – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments. Modélisation, appréciation quantitative des risques, microbiologie des aliments

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France. Epidémiologie des maladies entériques et zoonoses

M. Alexandre LECLERCQ – Institut Pasteur. Microbiologie des aliments (*Listeria monocytogenes*, *Yersinia*), méthodes phénotypiques et moléculaires

M. Simon LE HELLO – Institut Pasteur. *Salmonella*, épidémiologie, méthodes phénotypiques et moléculaires

Mme Christine MUELLER-GRAF - BFR. Biostatistiques, épidémiologie, appréciation quantitative des risques, parasitologie (*démission du groupe en août 2016*)

M. Lapo MUGHINI-GRAS – RIVM. Epidémiologie, biostatistiques, attribution des sources

Mme Nicole PAVIO – Anses. Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort. Virologie

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims. Parasitologie, infectiologie

RAPPORTEURS

M. Pierre COLIN – Professeur émérite, Université de Bretagne Occidentale. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés – volailles)

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech. Microbiologie des aliments, mécanismes d'adaptation au stress, biofilms, hygiène des surfaces et des procédés

M. Michel GAUTIER – AGROCAMPUS OUEST. Microbiologie des aliments, biologie moléculaire, génie génétique

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Evaluation des risques biologiques des aliments » (BIORISK)

Président

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims. Parasitologie, infectiologie.

Membres

M. Jean-Christophe AUGUSTIN – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort. Modélisation, appréciation quantitative des risques, microbiologie des aliments

Mme Anne BRISABOIS – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, méthodes analytiques

M. Olivier CERF – Professeur émérite. École nationale vétérinaire d'Alfort - Evaluation des risques microbiologiques, microbiologie des aliments

M. Pierre COLIN – Professeur émérite. Université de Bretagne Occidentale. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés – volailles)

M. Philippe DANTIGNY – AgroSup Dijon. Mycologie, procédés de décontamination, écologie microbienne

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech. Microbiologie des aliments, mécanismes d'adaptation au stress, biofilms, hygiène des surfaces et des procédés

M. Michel FEDERIGHI – ONIRIS, Nantes. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés), procédés de décontamination

M. Benoit FOLIGNE – Faculté de pharmacie de Lille. Microbiote intestinal, interaction écosystème alimentaire/microbiote

Mme Florence FORGET-RICHARD – INRA. Mycotoxines, champignons filamenteux, biochimie, filières céréales

M. Philippe FRAVALO – Université de Montréal. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés)

M. Pascal GARRY – Ifremer, Nantes. Hygiène et microbiologie des aliments (viandes et produits carnés, coquillages)

M. Michel GAUTIER – Agrocampus Ouest. Microbiologie des aliments, biologie moléculaire, génie génétique

M. Laurent GUILLIER – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments. Modélisation, appréciation quantitative des risques, microbiologie des aliments

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France. Epidémiologie des maladies entériques et zoonoses

M. Alexandre LECLERCQ – Institut Pasteur. Microbiologie des aliments (*Listeria monocytogenes*, *Yersinia entéropathogènes*), méthodes phénotypiques et moléculaires

M. Simon LE HELLO – Institut Pasteur. *Salmonella*, épidémiologie, méthodes phénotypiques et moléculaires

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse. Infectiologie clinique, écologie microbienne, *E. coli*

Mme Nicole PAVIO – Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort. Virologie

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier 2. Mycologie, écologie microbienne

Mme Muriel THOMAS – INRA. Microbiote intestinal, probiotiques

PARTICIPATION ANSES

La coordination scientifique du projet a été assurée par l'Unité d'Evaluation des Risques liés aux Aliments (UERALIM) sous la direction de M. Moez SANAA (chef d'unité) et Mme Nathalie ARNICH adjointe au chef d'unité).

Coordination scientifique

Mme Pauline KOOH – Chef de projets scientifiques et techniques – UERALIM – Direction de l'Evaluation des Risques

Mme Diane CUZZUCOLI – Chargée de projets scientifiques et techniques – UERALIM – Direction de l'Evaluation des Risques

Contribution scientifique

Mme Anne THEBAULT – Chef de projets scientifiques et techniques – Unité « Méthodologie et Etudes » – Direction de l'Evaluation des Risques

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT – Anses – Direction de l'Evaluation des Risques

AUDITIONS

Santé publique France - Direction des maladies infectieuses

Mathias BRUYAND

Dieter VAN CAUTEREN

Elisabeth COUTURIER

Nelly FOURNET

Nathalie JOURDAN-DA SILVA

Mathieu TOURDJMAN

Centres nationaux de référence (CNR)

Mme Elisabeth CARNIEL – CNR de la Peste et autres Yersinioses – Institut Pasteur, unité de recherche *Yersinia*

M. Loïc FAVENNEC – CNR des Cryptosporidioses – CHU Rouen, laboratoire de parasitologie

M. Jacques IZOPET – CNR des virus des hépatites à transmission entérique (E) – CHU Toulouse, laboratoire de Virologie

M. Alexandre LECLERCQ – CNR des *Listeria* – Institut Pasteur, unité de Biologie des Infections

M. Simon Le HELLO – CNR des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* – Institut Pasteur, unité de recherche et d'expertise des bactéries pathogènes entériques

Mme Patricia MARIANI-KURKDJIAN – CNR (associé) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella* – Hôpital Robert-Debré, service de Microbiologie

M. Francis MEGRAUD – CNR des Campylobacters et Helicobacters – Université de Bordeaux, laboratoire de bactériologie

M. Michel-Robert POPOFF – CNR des Bactéries anaérobies et botulisme – Institut Pasteur, unité de recherche et d'expertise bactéries anaérobies et toxines

M. Pierre POTHIER – CNR des Virus Entériques - CHU Dijon, laboratoire de virologie

Mme Anne-Marie ROQUE – CNR des virus des hépatites à transmission entérique (A) – Hôpital Paul Brousse, laboratoire de Virologie

M. François VANDENESCH – CNR des Staphylocoques – Centre de biologie et de pathologie Est

Mme Isabelle VILLENA – CNR de la toxoplasmose – CHU de Reims

Laboratoires nationaux de référence (LNR)

M. Radu BLAGA – LNR « Parasites transmis par les aliments, hormis *Echinococcus* sp. », Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort

Mme Laetitia BONIFAIT – LNR *Salmonella* spp. – Anses, Laboratoire de Ploufragan/Plouzané

Mme Marianne CHEMALY – LNR *Salmonella* spp. – Anses, Laboratoire de Ploufragan/Plouzané

M. Thierry CHESNOT – LNR « Eaux destinées à la consommation humaine, les eaux minérales naturelles et les eaux de loisirs : microbiologie des eaux » – Anses, Laboratoire d'hydrologie de Nancy

Mme Martine DENIS – LNR *Campylobacter* – Laboratoire de Ploufragan/Plouzané

M. Guillaume DUFLOS – LNR Histamine dans les produits de la pêche et de l'aquaculture – Anses, laboratoire de sécurité des aliments (site de Boulogne)

M. Pascal GARRY – LNR « Microbiologie des coquillages » – IFREMER

M. Jacques-Antoine HENNEKINE – LNR Staphylocoques à coagulase positive, y compris *Staphylococcus aureus* et entérotoxines staphylococciques – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments de Maisons-Alfort

M. Renaud LAILLER – LNR associé *Salmonella* spp. – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments de Maisons-Alfort

M. Bertrand LOMBARD – LNR *Listeria monocytogenes* – Anses, Laboratoire de de sécurité des aliments de Maisons-Alfort

Mme Estelle LOUKIADIS – LNR *E. coli* y compris les *E. coli* producteurs de shigatoxines – VetAgro Sup

M. Bruno POLACK – LNR « Parasites transmis par les aliments, hormis *Echinococcus* sp. », Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort

Mme Isabelle VALLÉE – LNR « Parasites transmis par les aliments, hormis *Echinococcus* sp. », Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort

Autres laboratoires d'expertise

Mme Nicole PAVIO – Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort, Anses UMR 1161 Virologie, équipe Hépatite E

M. Jean-Philippe ROSEC – Service commun des laboratoires, Ministères chargés des fraudes et des douanes, Montpellier

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	10
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures	11
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	12
1.1 Contexte.....	12
1.2 Objet de la saisine.....	12
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	13
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	14
2 Méthode d'expertise	14
2.1 Sélection des dangers biologiques.....	14
2.2 Revue de la littérature sur les méthodes d'attribution	14
2.2.1 Démarche de la recherche bibliographique	14
2.2.2 Analyse des articles	15
2.3 Auditions	15
3 Définitions et concepts de base.....	16
4 Dangers biologiques étudiés	20
5 Système de surveillance des dangers biologiques transmissibles par les aliments : données collectées et utilisation en attribution des sources	21
5.1 Données de surveillance des cas humains	21
5.2 Données de surveillance de la contamination des sources.....	23
5.3 Méthodes de typage des microorganismes : Principe, avantage et limites pour l'attribution de sources.....	24
5.3.1 Méthodes phénotypiques.....	24
5.3.2 Les approches génotypiques.....	25
5.3.2.1 Méthodes dérivées de l'amplification génique par la PCR (Polymerase Chain Reaction).....	25
5.3.2.2 Méthodes dérivées de l'analyse de fragments de restriction.....	26
5.3.2.3 Méthodes dérivées de l'analyse des séquences génomiques.....	27
5.3.3 La question de la standardisation, de l'automatisation et du pouvoir discriminant	28
6 Revue des méthodes d'attribution	31
6.1 Description générale des méthodes	32
6.1.1 Les approches épidémiologiques	32
6.1.1.1 Les enquêtes épidémiologiques portant sur des cas sporadiques	32
6.1.1.1.1 Contexte général des enquêtes cas-témoins	32
6.1.1.1.2 Contexte des infections d'origine alimentaire sporadiques.....	33
6.1.1.1.3 Analyses et interprétations	34
6.1.1.1.4 Conclusion.....	34
6.1.1.2 Bilan des données d'investigation d'épidémies	35

6.1.1.2.1	<i>Investigation des épidémies d'origine alimentaire</i>	35
6.1.1.2.2	<i>Données recueillies</i>	35
6.1.1.2.4	<i>Synthèse des données en vue d'une attribution des sources</i>	36
6.1.1.2.5	<i>Conclusion</i>	37
6.1.2	Les approches fondées sur des données de typage microbiologique	38
6.1.2.1	Modèles de comparaison de fréquences (frequency-matching models)	38
6.1.2.1.1	<i>Contexte</i>	38
6.1.2.1.2	<i>Le modèle de Hald (« Hald Model ») et ses modifications</i>	40
6.1.2.1.3	<i>Le modèle néerlandais (« Dutch model ») et ses modifications</i>	42
6.1.2.1.4	<i>Traitement des incertitudes sur les données et des données manquantes</i>	42
6.1.2.1.5	<i>Conclusion</i>	42
6.1.2.2	Modèles fondés sur la génétique des populations (« population genetic models »)	43
6.1.2.2.1	<i>Attribution par modèle de structure de population</i>	44
6.1.2.2.2	<i>Attribution par modèle en île asymétrique</i>	46
6.1.2.2.3	<i>Comparaison des approches génétiques</i>	48
6.1.3	L'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque	49
6.1.3.1	Description générale, points d'attribution	49
6.1.3.2	Modèle et données nécessaires	49
6.1.3.3	Intégration des données et présentation des résultats	49
6.1.3.4	Conclusion	50
6.1.4	L'éllicitation des connaissances d'experts	50
6.1.4.1	Description générale	50
6.1.4.2	Les méthodes d'éllicitation	50
6.1.4.3	Structure de la méthode d'éllicitation de dires d'experts	51
6.1.4.4	Articles citant l'utilisation de l'éllicitation des connaissances d'experts pour une étude d'attribution des sources	52
6.2	Choix des méthodes d'attribution en fonction de la question de santé publique, des caractéristiques de l'agent pathogène et des données disponibles	53
6.2.1	Caractérisation des méthodes pour leur utilisation en réponse à un enjeu de santé publique	53
6.2.1.1	Les approches épidémiologiques	53
6.2.1.2	Les approches basées sur les données de typage microbiologique	53
6.2.1.3	Les approches d'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque	54
6.2.1.4	L'éllicitation des connaissances d'experts	54
6.2.2	Choix des méthodes d'attribution des sources en fonction des questions de santé publique et des données disponibles	56
7	Inventaire et analyse des données disponibles en France	58
7.1	Revue de l'application des méthodes d'attribution sur les dangers sélectionnés	58
7.2	Analyse des données disponibles par danger en France	61
7.2.1	Bactéries	61
7.2.1.1	<i>Bacillus cereus</i>	61
7.2.1.2	<i>Campylobacter</i>	62
7.2.1.3	<i>Clostridium perfringens</i>	64
7.2.1.4	<i>Escherichia coli</i> productrices de shiga-toxines	66
7.2.1.5	Histamine	68
7.2.1.6	<i>Listeria monocytogenes</i>	70
7.2.1.7	<i>Salmonella</i>	72
7.2.1.8	<i>Shigella</i>	74
7.2.1.9	<i>Staphylococcus aureus</i>	75
7.2.1.10	<i>Yersinia enterocolitica</i>	76
7.2.2	Virus	78
7.2.2.1	Norovirus	78
7.2.2.2	Virus de l'hépatite A	80
7.2.2.3	Virus de l'hépatite E	82
7.2.3	Parasites	84
7.2.3.1	<i>Cryptosporidium</i>	84
7.2.3.2	<i>Giardia duodenalis</i>	85
7.2.3.3	<i>Toxoplasma gondii</i>	86

7.3	Evaluation de l'adéquation des données pour la réalisation d'études d'attribution	89
8	Conclusions du groupe de travail	90
9	Bibliographie.....	91
9.1	Publications.....	91
9.2	Normes.....	98
ANNEXES	99
Annexe 1	: Lettre de saisine.....	100
Annexe 2	: Grille de lecture des articles.....	102
Annexe 3	: Description détaillée des modèles fondés sur la génétique des populations ..	105
Annexe 4	: Synthèse des résultats des études d'attribution de sources sur les dangers biologiques sélectionnés.....	109
Annexe 5	: Comptes-rendus des auditions portant sur les données publiques de surveillance des dangers biologiques sélectionnés	121

Sigles et abréviations

AQE : Appréciation quantitative de l'exposition

AQR : Appréciation quantitative du risque

ARS : Agence régionale de santé

CGF : Comparative genomic fingerprinting

CgMLST : core genome MLST

CNR : Centre national de référence

CRISPR : Clustered regularly interspaced short palindromic repeats

DDCSPP : Direction départementale de la cohésion sociale et de la protection des populations

DDPP : Direction départementale de la protection des populations

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DO : Déclaration obligatoire

ECDC : European centre for disease prevention and control

EFSA : European food safety authority

GEA : Gastro-entérites aiguës

LNR : Laboratoire national de référence

MLST : Multilocus sequence typing

MLVA : Multiple-Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis

OR : Odds ratio

PC : Plan de contrôle

PCR : Polymerase Chain Reaction

PFGE : Pulse Field Gel Electrophoresis

PS : Plan de surveillance

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism

RR : Risque relatif

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SCL : Service commun des laboratoires

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

STEC : Shigatoxin-producing *E. coli* (*Escherichia coli* producteurs de shigatoxines)

TIAC : Toxi-infection alimentaire collective

VNTR : Variable Number Tandem Repeat

WGS : Whole genome sequencing

Liste des tableaux

Tableau 1 : Thématiques et mots clés de la recherche bibliographique	14
Tableau 2 : Mesures d'association et mesures d'impact en épidémiologie	17
Tableau 3. Nombre annuel de cas de maladies causées par les dangers biologiques transmissibles par les aliments en France métropolitaine pour la période 2008-2013	20
Tableau 4. Méthodes de typage utilisées, pouvoir discriminant, niveau d'automatisation et de standardisation	29
Tableau 5. Indication, par agent pathogène, des techniques de référence, pratiquées en routine et de la technique la plus discriminante.....	30
Tableau 6. Illustration de l'approche d'attribution des sources par l'utilisation d'un modèle de structure de population.....	45
Tableau 7. Synthèse des études d'attribution des sources par élicitation des connaissances d'experts	52
Tableau 8. Principales caractéristiques et données nécessaires à la mise en œuvre des méthodes d'attribution des sources de maladies infectieuses transmissibles par les aliments	55
Tableau 9. Méthodes d'attribution recensées dans la littérature pour les dangers biologiques sélectionnés	58
Tableau 10. Systèmes de surveillance et type de données disponibles pour les dangers sélectionnés.....	88
Tableau 11. Méthodes d'attribution recommandées pour les dangers sélectionnés	89

Liste des figures

Figure 1: Principales voies de transmission des microorganismes pathogènes entériques.....	19
Figure 2. Principe des méthodes d'attribution des sources des maladies infectieuses transmissibles par les aliments.....	31
Figure 3. Attribution de cas humains (720 cas) aux sources (3 sources) selon la prévalence ou fréquence des types microbiens (4 types) présents dans ces sources	40
Figure 4. Coefficient d'appartenance des quatre souches humaines pour les trois sources (source 1 en rouge, source 2 en vert, source 3 en bleu). Chaque barre verticale représente une souche à attribuer. Les longueurs relatives des barres de couleur pour une souche sont proportionnelles aux coefficients d'appartenance.	45
Figure 5. Illustration du taux de migration (couleurs différentes de la source) et de mutation (en noir) pour chacune des trois sources selon les types alléliques des sources présentés dans le tableau 6.	47
Figure 6. Probabilités d'appartenance des quatre souches humaines pour les trois sources (source 1 en rouge, source 2 en vert et source 3 en bleu) estimées par le modèle en île asymétrique selon les types alléliques des souches présentés dans le tableau 6. Chaque barre verticale représente une souche. Les longueurs relatives des barres de couleur pour une souche sont proportionnelles aux probabilités d'appartenance.	47
Figure 7. Choix préférentiel des méthodes d'attribution en fonction des questions de santé publique	57

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Le rapport de la mission du CIMAP (Comité Interministériel pour la Modernisation de l'Action Publique) sur la politique de sécurité sanitaire des aliments, souligne la nécessité d'améliorer la capacité de veille sanitaire au plan national ainsi que la programmation et l'orientation des activités de surveillance et de contrôle des dangers biologiques et chimiques dans les aliments (Babusiaux et Guillou 2014).

Suite à la présentation de ce rapport, un plan d'action a été mis en place par les ministères chargés la politique de sécurité sanitaire des aliments, avec pour objectifs de renforcer et structurer la capacité de veille et la surveillance sanitaire du territoire, de promouvoir un système de sécurité sanitaire intégré, de sécuriser et optimiser le dispositif de gestion des risques sanitaires des aliments. La mise en œuvre des recommandations de ce rapport nécessite de définir des priorités en matière de surveillance des aliments (couples danger/aliment), de contrôle des établissements et d'activités de recherche, en s'appuyant notamment sur des travaux d'évaluation et de hiérarchisation des risques.

Dans ce contexte, trois saisines ont été transmises à l'Anses :

1. L'attribution des sources de maladies infectieuses d'origine alimentaire (2015-SA-0162) ;
2. L'optimisation des plans de surveillance et de contrôle officiels de la contamination chimique dans les denrées alimentaires (2015-SA-0187) ;
3. La hiérarchisation des dangers biologiques et chimiques dans le but d'optimiser la sécurité sanitaire des aliments (2016-SA-0153).

1.2 Objet de la saisine

L'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire¹ est un outil important pour la hiérarchisation et l'orientation des actions visant à diminuer efficacement leur fardeau. Elle doit permettre de déterminer l'importance relative des différentes voies de transmission (alimentaire, interhumaine ou environnementale) ou des différentes catégories d'aliments à l'origine des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

Les administrations chargées de la gestion des risques sanitaires liés aux aliments souhaitent, dans le cadre du plan d'action mis en œuvre suite au rapport de Babusiaux et Guillou (2014), étudier dans un premier temps la faisabilité d'utiliser, en France, pour les différents types de contamination, les méthodes d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

L'Anses a été saisie le 19 mai 2015 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), la Direction générale de la Santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), d'une demande d'avis sur l'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

Il est demandé à l'Agence de :

- réaliser une revue des méthodes d'attribution décrites au niveau national et international ;

¹ Maladie provoquée par un microorganisme (bactérie, virus ou parasite) présent dans un aliment. Par extension, maladie provoquée par un métabolite toxique produit par un microorganisme présent dans un aliment

- réaliser un inventaire des données nécessaires pour développer des études d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire, en France, notamment à partir d'une analyse sur une période de 10 ans, des données disponibles sur les foyers de toxi-infections alimentaires collectives² (TIAC) ;
- évaluer la pertinence des paramètres utilisés dans le cadre du projet « Fardeau des maladies infectieuses en Europe (BCoDE) » du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), dans la perspective d'une application nationale.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail « Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire », rattaché au comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques biologiques liés aux aliments » (CES BIORISK) l'instruction de cette saisine.

En accord avec les administrations de tutelle, les questions instruites sont les suivantes :

1. Revue des méthodes d'attribution décrites au niveau national et international :
 - 1.1 Revue de la littérature sur les méthodes d'attribution et analyse critique de leur application sur les principaux dangers transmissibles par les aliments ;
 - 1.2 Proposition d'une méthodologie pour le choix des approches en fonction de la question de santé publique, des caractéristiques du danger et de la disponibilité des données.
2. Inventaire des données nécessaires pour la réalisation des études d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire en France :
 - 2.1 Inventaire des données disponibles en France
 - 2.2 Evaluation de leur adéquation pour des études d'attribution.
3. Evaluation de la pertinence des paramètres utilisés dans le cadre du projet « Fardeau des maladies infectieuses en Europe (BCoDE) » du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), dans la perspective d'une application nationale.

Le présent rapport porte sur la revue des méthodes et l'inventaire des données nécessaires pour la réalisation des études d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire en France (questions 1 et 2).

L'analyse des données épidémiologiques (données TIAC/épidémies et facteurs de risques d'infections sporadiques) fera l'objet d'un second rapport prévu pour septembre 2017.

L'évaluation de la pertinence de l'outil BCoDE pour l'estimation de la gravité des maladies infectieuses sera intégrée dans l'expertise de la saisine relative à la hiérarchisation des dangers biologiques et chimiques dans le but d'optimiser la sécurité sanitaire des aliments (2016-SA-0153).

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES BIORISK, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques lors des réunions du 16 décembre 2015, 13 septembre 2016, 21 février 2017, 28 mars 2017 et 20 avril 2017. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

² Définition : survenue d'au moins deux cas similaires d'une symptomatologie, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire.

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'agence (www.anses.fr).

2 Méthode d'expertise

L'expertise s'est déroulée en trois phases :

- Sélection des dangers biologiques pour lesquels une étude d'attribution s'avérerait pertinente ;
- Revue approfondie de la littérature sur les méthodes d'attribution des sources ;
- Inventaire, par le biais d'auditions, des données publiques de surveillance disponibles pour les dangers sélectionnés et évaluation de leur adéquation pour la réalisation d'études d'attribution.

2.1 Sélection des dangers biologiques

Cette sélection s'est appuyée sur les données épidémiologiques françaises et les travaux antérieurs de l'Anses en particulier sur le rapport du groupe de travail « Information des consommateurs » portant sur la hiérarchisation des couples danger/aliment selon leur importance sanitaire et l'impact potentiel des pratiques des consommateurs (Anses 2014).

2.2 Revue de la littérature sur les méthodes d'attribution

2.2.1 Démarche de la recherche bibliographique

Une recherche bibliographique approfondie a été réalisée dans les bases de données Scopus et Pubmed entre décembre 2015 et mai 2016. Les thématiques de la recherche ainsi que les mots clés sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Thématiques et mots clés de la recherche bibliographique

Thématique	Requête d'interrogation des bases de données
Etudes d'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire	Source attribution OR risk attribution AND Foodborne disease OR illness OR infections OR zoonoses OR enteric disease
	Source attribution OR risk attribution AND Salmonella OR Campylobacter OR Listeria OR STEC OR norovirus OR hepatitis virus OR foodborne hazard OR foodborne
Attribution des sources – Approche par typage microbiologique	Source attribution OR risk attribution AND Foodborne disease OR illness OR infections OR zoonoses OR enteric disease AND Microbial subtyping OR molecular epidemiology OR Dutch model OR Hald model OR asymmetric Island model OR structured phylogenetic model
Attribution des sources – Evaluation comparative de l'exposition ou des risques	Source attribution OR risk attribution AND

Thématique	Requête d'interrogation des bases de données
	Foodborne disease OR illness OR infections OR zoonoses OR enteric disease OR Food AND Quantitative risk assessment OR exposure assessment OR risk ranking
Attribution des sources – Approches épidémiologiques	Source attribution OR risk attribution AND Foodborne disease OR illness OR infections OR zoonoses OR enteric disease AND Epidemiology OR risk factor OR outbreak OR case-control study
Attribution des sources – Elicitation des connaissances d'experts	Source attribution OR risk attribution AND Foodborne disease OR illness OR infections OR zoonoses OR enteric disease AND Expert knowledge elicitation OR expert judgment

A l'issue de cette recherche, 77 articles ont été sélectionnés pour une analyse par les experts du groupe de travail. Des articles supplémentaires ont par ailleurs été identifiés par les experts à partir des références bibliographiques des documents retenus.

2.2.2 Analyse des articles

La revue de la littérature avait pour objectifs de décrire les méthodes, de réaliser une analyse critique des modèles existants et de synthétiser les résultats obtenus sur les principaux dangers biologiques transmis par les aliments.

Chaque article sélectionné a fait l'objet d'une lecture par un ou deux experts du GT. La description et l'analyse ont été réalisées à l'aide de grilles de lecture (Cf. annexe 2) rapportant notamment les objectifs et le contexte de l'étude, les données utilisées, la méthode d'attribution, les résultats et l'évaluation globale de l'étude.

2.3 Auditions

L'inventaire des données publiques disponibles pour des études d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire en France a été réalisé par le biais d'auditions des principaux acteurs de la surveillance, humaine et dans la chaîne alimentaire, des principaux dangers biologiques transmissibles par les aliments : Santé publique France, les Centres nationaux de référence (CNR), les Laboratoires nationaux de référence (LNR) et autres laboratoires d'expertise.

L'audition a porté sur les points suivants :

- les objectifs et le contexte réglementaire de la surveillance ;
- le champ de la surveillance (population cible, définition du cas, étape de la chaîne alimentaire) ;
- les données collectées (nature des données, historique et fréquence de collecte des données, stratégie d'échantillonnage) ;
- les analyses de laboratoire ;
- les modalités de gestion des données et les conditions de leur transmission ;
- la communication des résultats ;
- les activités complémentaires à la surveillance.

3 Définitions et concepts de base

Dans le cadre des maladies infectieuses, la notion de causalité est habituellement simple : un agent pathogène correspond à une maladie. Par exemple *Listeria monocytogenes* est la cause de la listériose, ou *Salmonella* spp. de la salmonellose. Cependant, lorsque la causalité est abordée d'une façon plus fine, la relation entre une cause et un effet peut être plus complexe. En effet, la survenue d'une maladie est toujours le résultat d'interactions multiples entre différents facteurs spécifiques à l'hôte (p. ex son statut immunitaire), à l'agent infectieux (sa virulence) et à l'environnement (caractéristiques de l'aliment qui favorisent la multiplication de l'agent pathogène). La diversité des facteurs et de leurs relations causales avec la survenue des maladies suggère l'existence d'un gradient de causalité qui va du facteur de risque à la cause.

Un facteur de risque est tout facteur associé à l'augmentation de la probabilité de survenue ou de développement d'un processus pathologique. En général, il ne s'agit pas d'une simple association statistique entre l'exposition au facteur et la survenue de la maladie. Il est nécessaire d'identifier les éléments en faveur d'une relation causale entre l'exposition au facteur et la survenue de la maladie. Le passage d'une association statistique à une association causale nécessite un raisonnement complexe fondé sur un ensemble de critères appelés « critères de causalité » (Hill 2015, Rothman et Greenland 2005, Bergman *et al.* 2015).

Principalement, trois conditions favorisent l'établissement de la relation causale : i) la cause précède l'effet, ii) plus l'association est forte, moins elle peut être due aux imperfections de l'étude épidémiologique, et iii) l'absence d'autres facteurs pouvant expliquer l'association observée. En épidémiologie, la relation causale est argumentée, le plus souvent, à partir d'études d'observation : enquêtes de type exposés/non exposés (dites aussi prospectives ou de cohortes) ou de type cas/témoins. Il s'agit dans tous les cas de suivre une démarche comparative permettant de quantifier directement ou indirectement l'augmentation de la probabilité de survenue de la maladie chez les personnes exposées.

Plusieurs mesures d'association ont été définies pour quantifier l'intensité de la liaison entre une maladie et une exposition (Cf. Tableau 2). Ainsi, dans le cas le plus simple d'une exposition binaire (exposé/non exposé) :

- **l'excès de risque** (ou d'incidence) est égal à la différence entre le risque de maladie chez les sujets exposés et le risque de maladie chez les sujets non-exposés. Cette différence exprime l'augmentation du risque de la maladie chez les sujets exposés au facteur de risque par rapport à ceux qui ne le sont pas.
- **le risque relatif (RR)** est le rapport des incidences de la maladie chez les sujets exposés et chez les sujets non-exposés.

L'excès de risque et le RR peuvent être calculés dans une enquête prospective de cohorte. Dans une enquête cas-témoins où l'incidence de la maladie n'est pas connue, on est amené à comparer la fréquence d'exposition des cas à celle des témoins.

- **l'odds ratio (OR) ou « rapport de cotes »**, est le rapport des cotes d'exposition chez les cas et les témoins. « L'odds » (la cote) d'un événement est égal au rapport entre la probabilité de survenue de cet événement et sa probabilité de non-survenue. Dans le cas où la fréquence de la maladie dans la population est <1%, l'OR est une bonne approximation du RR.

Ces mesures d'association ne renseignent pas sur la proportion de cas liés au facteur de risque, ni parmi les sujets exposés, ni dans la population générale. Ces notions sont donc insuffisantes pour juger de l'impact quantitatif d'un facteur de risque dans la population. Deux indicateurs d'impact, qui n'ont de sens que s'il existe une relation causale, sont classiquement utilisés en épidémiologie :

- **la fraction étiologique** est la proportion de cas attribuables à l'exposition parmi les sujets exposés ;

- **le risque attribuable dans la population, ou fraction de risque attribuable (RA)**, est la proportion, parmi tous les cas dans la population cible, de ceux que l'on peut attribuer à l'exposition. Si la relation entre l'exposition et la maladie est causale, cette fraction mesure l'impact global du facteur de risque dans la population, en tenant compte de la proportion des personnes exposées (Benichou 2001).

Tableau 2 : Mesures d'association et mesures d'impact en épidémiologie

Mesure	Calcul*	Interprétation
Excès de risque : différence entre les risques de maladie chez les exposés et non-exposés	$\Pr(M E) - \Pr(M \bar{E})$	L'excès de risque se réfère à un modèle additif c'est-à-dire que l'exposition au facteur de risque ajoute un risque supplémentaire par rapport à un sujet non-exposé.
Risque relatif (RR) : rapport des incidences de la maladie chez les exposés et non-exposés	$\Pr(M E)/\Pr(M \bar{E})$	Le RR varie entre 0 et $+\infty$. Il se réfère à un modèle multiplicatif. Si $RR=1$, alors il n'existe pas de différence d'incidence entre les sujets exposés et les sujets non exposés. Le facteur d'exposition étudié n'est donc pas associé à l'apparition de la maladie. Si $RR>1$, alors le facteur d'exposition est lié positivement à l'apparition de la maladie. Un RR égal à 2 signifie que les sujets exposés ont un risque de maladie 2 fois supérieur à celui des sujets non exposés. Si $RR<1$, alors le facteur d'exposition est lié négativement à l'apparition de la maladie, on parle de facteur protecteur. Un RR égal à 0,5 signifie que les sujets exposés ont un risque de maladie 2 fois plus faible que celui des sujets non exposés.
Odds Ratio (OR) : rapport des cotes d'exposition chez les cas et les témoins. La cote d'un événement est le rapport entre la probabilité de survenue de l'événement et sa probabilité de non-survenue.	$\frac{\Pr(M E)/[1 - \Pr(M E)]}{\Pr(M \bar{E})/[1 - \Pr(M \bar{E})]}$	L'OR varie entre 0 et $+\infty$ et se réfère à un modèle multiplicatif. Un OR égal à 2 signifie que les sujets exposés ont un odds (une cote) de maladie 2 fois supérieur à celui des sujets non-exposés. La mesure de l'OR étant difficile à interpréter, des conversions en RR ont récemment été proposées (Grant 2014).
Fraction étiologique (FE) : proportion de cas attribuables à l'exposition parmi les exposés.	$\frac{\Pr(M E) - \Pr(M \bar{E})}{\Pr(M E)}$ $= \frac{RR - 1}{RR}$	Pour un RR de 2, la fraction étiologique est de 50%, ce qui signifie que sur 100 cas de la maladie survenus chez les sujets exposés, 50 sont dus au facteur de risque. Autrement dit, la suppression du facteur de risque, si la relation entre exposition et maladie est causale, conduirait à une diminution de 50% du risque de maladie chez les sujets exposés.
Risque attribuable dans la population, ou Fraction de risque attribuable (RA) : proportion, parmi tous les cas dans la population cible, de ceux que l'on peut attribuer à l'exposition.	$\frac{\Pr(M) - \Pr(M \bar{E})}{\Pr(M)}$ $= \frac{\Pr(E)[RR - 1]}{\Pr(E)[RR - 1] + 1}$	Par exemple, si 20% d'une population est exposée à un facteur de risque ($\Pr(E)=0,20$) et si le $RR = 2$, alors $RA=0,167$ ce qui signifie que parmi l'ensemble des cas observés dans cette population, 16,7% sont attribuables à l'exposition au facteur de risque. Si on a observé 5 000 cas, 833 auraient pu être évités en l'absence du facteur de risque.

* $\Pr(M)$ = probabilité de développer la maladie dans la population (incidence) ; $\Pr(E)$ = prévalence de l'exposition dans la population (proportion de sujets exposés) ; $\Pr(M|E)$ = probabilité de développer la maladie dans la population en présence d'exposition et $\Pr(M|\bar{E})$ = probabilité de développer la maladie dans la population en l'absence d'exposition

La gestion de la sécurité sanitaire des aliments requiert une connaissance de la proportion de cas de maladies infectieuses transmissibles par l'alimentation qui est directement attribuable à celle-ci et les principaux aliments à l'origine de ces cas. L'**attribution des sources** consiste à quantifier la part relative de différentes sources au fardeau des maladies infectieuses transmissibles par les aliments (Batz *et al.* 2005, Pires *et al.* 2009). En pratique, cela revient à répartir le nombre de cas de maladies infectieuses transmissibles par les aliments aux différentes sources. Les sources incluent (cf. Figure 1) :

- les **réservoirs** : tout être vivant (humain ou animal, plante), sol, ou toute combinaison de ceux-ci, dont un agent pathogène dépend principalement pour sa survie, sa multiplication et/ou sa reproduction (Last 2004). Le réservoir d'un agent pathogène peut donc être animal (p. ex. *Campylobacter* ou *Salmonella*), humain (p. ex. norovirus ou virus de l'hépatite A), environnemental (p. ex. *Bacillus cereus*) ou mixte (p. ex. *L. monocytogenes* ou virus de l'hépatite E) ;
- les **véhicules** : tout objet ou substance qui sert d'intermédiaire à la transmission d'un agent pathogène à partir du réservoir et à son introduction dans un hôte réceptif (Last 2004). Dans le cas des infections d'origine alimentaire, les véhicules sont les aliments contaminés par des **dangers d'origine biologique** (c'est-à-dire les agents pathogènes ou leurs métabolites toxiques). Les véhicules peuvent également être environnementaux (p. ex. les eaux récréatives).

La transmission de l'agent pathogène du réservoir à l'Homme peut s'effectuer par différentes voies (cf. Figure 1) :

- **la transmission alimentaire** est une transmission indirecte du danger par l'ingestion d'aliments contaminés ;
- **la transmission interhumaine** est une transmission directe de l'agent pathogène par contact avec une personne infectée. La transmission peut se faire directement de personne à personne lorsque l'Homme constitue le réservoir de l'agent pathogène. La transmission interhumaine peut également être secondaire à un contact avec un cas primaire (ou cas index) qui est la personne qui a introduit l'agent pathogène dans un groupe donné. Ce cas primaire peut avoir été infecté par contact avec une source alimentaire ou autre ;
- **la transmission environnementale** est une transmission indirecte de l'agent pathogène par contact avec un véhicule environnemental (p. ex les eaux récréatives) ;
- **la transmission par contact avec des animaux** est une transmission directe à l'Homme d'agents pathogènes hébergés chez des réservoirs animaux.

Le niveau d'exposition à l'agent pathogène peut être affecté par les procédés et les pratiques mis en œuvre tout au long de la chaîne alimentaire.

Le point d'attribution est l'étape de la chaîne alimentaire que l'on choisit pour représenter le véhicule et/ou le réservoir (p. ex : élevage pour le réservoir et la distribution pour le véhicule).

L'attribution des sources doit ainsi permettre de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les principaux réservoirs animaux de l'agent pathogène ?
- Quels sont les principaux aliments responsables de maladies ?
- Quelles sont les principales voies de transmission de l'agent pathogène ? (alimentaire, environnementale, interhumaine, contact avec les animaux) ?
- Quelle est la part des maladies associée aux différentes pratiques mises en œuvre tout au long de la chaîne alimentaire (transformation, distribution, consommation) ?

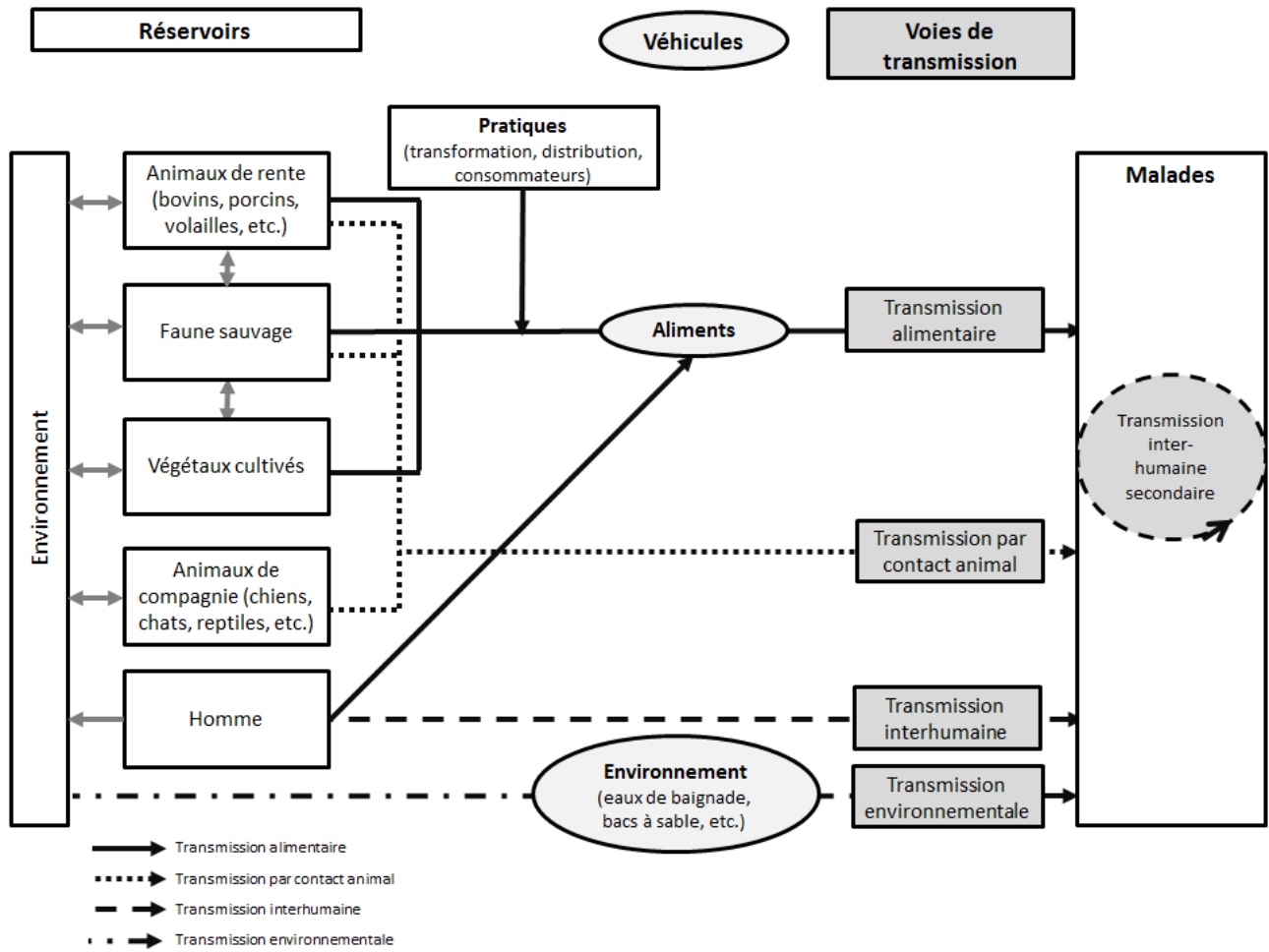


Figure 1: Principales voies de transmission des microorganismes pathogènes entériques

4 Dangers biologiques étudiés

Le tableau 3 présente le nombre moyen annuel de cas de maladies, recensés ou estimés en France entre 2008 et 2013, pour les bactéries (ainsi que leurs toxines ou métabolites), virus, parasites transmissibles par les aliments.

Tableau 3. Nombre annuel de cas de maladies causées par les dangers biologiques transmissibles par les aliments en France métropolitaine pour la période 2008-2013

Les abréviations indiquées entre parenthèses correspondent aux dénominations utilisées dans la suite du rapport pour désigner les dangers sélectionnés.

Dangers	Nombre annuel moyen de cas (estimés ¹ ou recensés) 2008-2013	Source de données d'incidence	Multiplicité des sources
Bactéries, toxines et métabolites			
<i>Bacillus cereus</i> (<i>B. cereus</i>)	36 000 - 154 000	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Brucella</i> spp.	24	DO ² Brucellose	OUI
<i>Campylobacter</i> spp. (<i>Campylobacter</i>)	234 000 - 800 000	Van Cauteren <i>et al.</i> (2015)	OUI
<i>Clostridium botulinum</i>	19 - 23	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Clostridium perfringens</i> (<i>C. perfringens</i>)	63 000 - 265 000	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Cronobacter</i> spp.	1	Surveillance des infections nosocomiales	OUI
<i>Escherichia coli</i> producteurs de shigatoxines (<i>E. coli</i> STEC)	5 500 - 39 700	Van Cauteren (2016)	OUI
Histamine	167	DO ² TIAC	OUI
<i>Listeria monocytogenes</i> (<i>L. monocytogenes</i>)	371 - 438	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Salmonella enterica</i> (non typhiques) (<i>Salmonella</i>)	105 000 - 380 500	Van Cauteren <i>et al.</i> (2015)	OUI
<i>Shigella</i> spp. (<i>Shigella</i>)	1 790 - 7 000	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>)	38 000 - 161 000	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	0-5	DO ² TIAC CNR des Vibrions	OUI
<i>Yersinia enterocolitica</i> (<i>Y. enterocolitica</i>)	14 100 - 57 850	Van Cauteren (2016)	OUI
Virus			
Norovirus	338 000 - 580 500	Van Cauteren (2016)	OUI
Virus de l'hépatite A (VHA)	2 523 - 2 729	Van Cauteren (2016)	OUI
Virus de l'hépatite E (VHE)	36 637 - 82 893	Van Cauteren (2016)	OUI
Parasites			
<i>Anisakis</i>	7	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Cryptosporidium</i> spp. (<i>Cryptosporidium</i>)	101	CNR Cryptosporidioses	OUI
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	8	Réseau Crypto - Anofel	OUI
<i>Echinococcus multilocularis</i>	29	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Fasciola hepatica</i>	5	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Giardia duodenalis</i>	482	Réseau Crypto - Anofel	OUI
<i>Taenia saginata</i>	33 028	Van Cauteren (2016)	NON (bœuf exclusivement)
<i>Toxoplasma gondii</i> (<i>T. gondii</i>)	7 509 - 15 159	Van Cauteren (2016)	OUI
<i>Trichinella</i> spp.	2	DO ² TIAC	OUI

¹ Les estimations sont issues des travaux de thèse de Van Cauteren *et al.* (2015), Van Cauteren (2016).

² Déclaration Obligatoire

Les dangers pour lesquels une étude d'attribution serait pertinente ont été sélectionnés par le groupe de travail sur les deux critères suivants :

- une incidence de la maladie d'origine alimentaire autochtone supérieure à 0,1 cas pour 100 000 habitants (soit plus de 100 cas par an) ;

- une multiplicité des sources (réservoirs et véhicules – voies de transmission – pratiques).

En se fondant sur les données épidémiologiques françaises et les travaux antérieurs de l'Anses, les dangers sélectionnés sont les suivants : *B. cereus*, *Campylobacter*, *C. perfringens*, *E. coli* STEC, l'histamine, *L. monocytogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *S. aureus*, *Y. enterocolitica*, norovirus, VHA, VHE, *Cryptosporidium*, *G. duodenalis*, *T. gondii*.

5 Système de surveillance des dangers biologiques transmissibles par les aliments : données collectées et utilisation en attribution des sources

5.1 Données de surveillance des cas humains

En France, la surveillance des maladies infectieuses d'origine alimentaire repose sur plusieurs systèmes : la Déclaration Obligatoire (DO), les Centres Nationaux de Référence (CNR), des réseaux de biologistes et des réseaux de cliniciens. Ses principaux objectifs sont de suivre les tendances des maladies surveillées, de décrire les caractéristiques des cas, de détecter des épidémies ou des phénomènes émergents.

La déclaration obligatoire

Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) et neuf maladies à transmission potentiellement alimentaire sont actuellement à déclaration obligatoire : le botulisme, la brucellose, le charbon, le choléra, la listériose, les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, l'hépatite A, les suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines (ESST) et la tularémie. Parmi les agents pathogènes considérés dans ce rapport, deux sont surveillés par une DO spécifique : *L. monocytogenes* et le virus de l'hépatite A. La surveillance des intoxications à *B. cereus*, *C. perfringens*, l'histamine, *S. aureus*, et les gastro-entérites aiguës (GEA) virales (essentiellement à norovirus) est assurée par la DO des TIAC.

Tout médecin ou biologiste de laboratoires d'analyse et de biologie médicale doit notifier les cas de maladies à DO aux médecins inspecteurs de santé publique de l'Agence Régionale de Santé (ARS) du département de résidence des personnes atteintes. Les critères de notification sont spécifiques à chaque maladie. Les notifications sont transmises, sous forme de « fiches de notification », à Santé publique France.

La déclaration d'une TIAC auprès d'une ARS et/ou d'une Direction Départementale chargée de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (DD(CS)PP) est obligatoire pour les médecins et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. Des consommateurs ou d'autres personnes qui ont connaissance d'un épisode de TIAC peuvent également faire une déclaration.

Les signalements des TIAC aux ARS et aux DD(CS)PP permettent de déclencher des investigations afin d'identifier les aliments en cause, la source de contamination, et d'éventuelles mauvaises pratiques d'hygiène, de préparation ou de conservation des aliments. Cependant, les TIAC déclarées ne sont pas toutes investiguées et l'attribution de la TIAC à un aliment donné repose alors sur l'avis du médecin déclarant ou des malades. Ainsi, la part des TIAC dues à certains aliments considérés comme plus à risque tels que les œufs ou les ovoproduits ou les coquillages peut être surestimée (Vaillant, De Valk, et Saura 2012). En outre, en l'absence de recherche chez les patients ou dans les aliments, l'agent responsable est seulement suspecté sur des critères cliniques ou épidémiologiques. De 2006 à 2008, un tiers des TIAC déclarées avait fait

l'objet d'un rapport d'investigation. Par ailleurs, l'agent en cause n'avait pu être confirmé que pour un quart des TIAC déclarées (Delmas *et al.* 2010).

Les centres nationaux de référence (CNR)

Les CNR sont nommés par arrêté du ministère chargé de la santé. Ils ont des missions d'expertise concernant la microbiologie et/ou la pathologie des agents infectieux, de contribution à la surveillance épidémiologique et d'alerte.

La surveillance s'exerce par l'intermédiaire des laboratoires d'analyses et de biologie médicale qui adressent aux CNR les souches isolées ou qui leur notifient les cas diagnostiqués. Ces envois sont accompagnés de fiches recueillant des informations sur les principales caractéristiques des cas. Les CNR effectuent, en routine, le typage des souches qui leur sont adressées. La variation de la distribution des sous-types (génotype, sérotype) permet la détection d'épisodes de cas groupés, l'augmentation de souches de sous-types connus ou l'émergence de nouveaux sous-types.

Cette modalité de surveillance est appliquée pour dix agents pathogènes considérés dans ce rapport : *Campylobacter*, *E. coli* STEC, *L. monocytogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *Y. enterocolitica*, VHA, VHE, *T. gondii* et, depuis 2017 *Cryptosporidium*.

La surveillance par les CNR est essentielle pour les maladies qui ne relèvent pas d'une DO spécifique comme, par exemple, celles causées par *Salmonella*, *Campylobacter*, *Y. enterocolitica*, VHE. Elle permet aussi de compléter la surveillance des maladies à DO en recensant des cas identifiés en dehors de la DO (Vaillant, De Valk, et Saura 2012). La représentativité et le niveau d'exhaustivité du recueil des cas ou des souches par les CNR dépend du nombre et de la représentativité des laboratoires de biologie médicale constituant le réseau de surveillance.

Autres dispositifs de surveillance

Des réseaux de cliniciens ou de biologistes volontaires contribuent également à la surveillance de plusieurs maladies d'origine alimentaire. Par exemple, les giardiases sont surveillées par le réseau de laboratoires hospitaliers afférents au CNR des cryptosporidioses.

Enfin, le signalement des infections nosocomiales peut contribuer au signalement d'événements concernant des maladies d'origine alimentaire survenant dans les structures de soins. Les données sont disponibles auprès de Santé publique France.

Ces systèmes ne recensent qu'une partie des cas survenant dans la population générale. La proportion de cas identifiés dépend de la nature du système de surveillance, de la maladie surveillée et de ses caractéristiques. Ainsi, les cas les plus graves, hospitalisés, seront probablement plus souvent notifiés. Les TIAC dues à des agents entraînant des symptômes peu graves ou rapidement résolutifs (comme les TIAC à norovirus) ou celles touchant un petit nombre de malades (comme les TIAC familiales) ont une probabilité de déclaration plus faible que celles avec une symptomatologie plus sévère (comme les TIAC à salmonelles) ou avec un grand nombre de personnes malades (en restauration collective). De même, les cas ayant le plus souvent recours aux soins (enfants, personnes âgées) et ceux avec les formes les plus graves sont plus à même de faire l'objet d'un diagnostic et d'être alors recensés par les CNR.

5.2 Données de surveillance de la contamination des sources

La DGAL et la DGCCRF définissent annuellement des plans de surveillance (PS) et des plans de contrôle (PC) des denrées alimentaires. La DGAL met en œuvre prioritairement des plans au niveau de la transformation des aliments et sur les denrées d'origine animale, alors que les plans de la DGCCRF portent surtout sur la distribution des aliments et les aliments d'origine végétale.

La différence entre PS et PC réside dans la stratégie d'échantillonnage (DGAL 2015) :

- Les PS sont généralement fondés sur un échantillonnage représentatif de la production, permettant d'estimer la prévalence et les niveaux de contamination des aliments par des dangers biologiques à différents stades de la chaîne de production des aliments.
- Les PC ont pour objectif principal la recherche des anomalies, des non-conformités, voire des fraudes. Ils sont fondés sur un échantillonnage ciblé vers des aliments suspectés, sur la base de critères prédéterminés.

Parmi les dangers biologiques retenus, huit ont fait l'objet de plans de surveillance entre 2009 et 2015 : *L. monocytogenes*, *E. coli* STEC, *Salmonella*, *Campylobacter*, l'histamine, *T. gondii*, VHE et norovirus. Certains plans sont généralement reconduits d'une année sur l'autre, permettant le suivi de l'évolution des niveaux de contamination et l'évaluation de l'impact des mesures de gestion (*L. monocytogenes* / produits prêts à être consommés, STEC / viandes hachées de bœuf ou fromages au lait cru, histamine / produits de la pêche). D'autres sont mis en œuvre ponctuellement afin de recueillir des données nécessaires à l'évaluation du risque (*T. gondii* / viandes, VHE / produits à base de foie de porc).

Les services déconcentrés de ces Directions sont chargés de la programmation et de la réalisation des prélèvements. Ceux-ci sont analysés par des laboratoires agréés et, dans certains cas, par les LNR. Ces derniers peuvent également être sollicités pour réaliser des analyses de confirmation (cas des *E. coli* STEC), ou de caractérisation des souches isolées (ex *Salmonella*, *L. monocytogenes*, STEC). Les résultats analytiques et épidémiologiques sont centralisés à la DGAL et à la DGCCRF, pour la réalisation d'un bilan annuel.

En plus du système de surveillance officielle, les exploitants des entreprises agro-alimentaires réalisent des autocontrôles pour vérifier l'efficacité de leur plan de maîtrise sanitaire. La liste des contaminants à surveiller est fondée sur une analyse des dangers et doit intégrer, *a minima*, ceux cités dans le Règlement (CE) N°2073/2005 relatif aux critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires. Les résultats des autocontrôles ne sont pas systématiquement transmis aux autorités compétentes. Cependant, certains industriels transmettent leurs souches isolées aux LNR.

Enfin, le système de gestion des alertes alimentaires est un dispositif, complémentaire à la surveillance, permettant de collecter des informations relatives à des aliments ou des dangers non pris en compte dans les contrôles officiels. Le signalement d'une alerte alimentaire (produit mis sur le marché considéré comme dangereux au sens de l'article 14 du Règlement (CE) n°178/2002) peut être effectué soit par les exploitants suite à leurs autocontrôles, soit par les administrations nationales ou d'autres pays (informations du système d'alerte rapide européen pour l'alimentation humaine et animale : *Rapid Alert System for Food and Feed, RASFF*) dans le cadre de contrôles officiels, soit par les consommateurs eux-mêmes. La gestion des alertes alimentaires au niveau national est assurée par la Mission des urgences sanitaires (MUS) de la DGAL.

5.3 Méthodes de typage des microorganismes : Principe, avantage et limites pour l'attribution de sources

Les méthodes couramment appelées de typage (caractérisation³) des agents microbiens ont été développées avec comme objectif principal de comparer des souches de bactéries, de virus ou de parasites isolées, par exemple, de niches écologiques différentes. Il s'agit ainsi de déterminer si deux souches issues respectivement d'un aliment et d'un réservoir ou d'un consommateur peuvent être considérées comme différentes ou similaires. Les deux grandes familles de méthodes de typage sont basées soit sur le phénotype exprimé par les microorganismes, soit sur la composition nucléotidique (séquence) d'une partie plus ou moins complète de leur génome. On parlera ainsi de méthodes phénotypiques ou génotypiques. Les principes des méthodes les plus souvent utilisées sont décrits rapidement dans cette section.

5.3.1 Méthodes phénotypiques

Le **biotypage** est à la base de la spéciation pour les bactéries déjà définies au niveau du genre, de l'espèce et de la sous-espèce. Il s'agit d'identifier des voies métaboliques (p.ex. utilisation des sucres : glucose rhamnose, etc.; l'expression d'activités enzymatiques spécifiques : décarboxylation de la lysine, etc.) ou des propriétés (p. ex. coloration de Gram, mobilité) dont dispose ou que met en œuvre la bactérie analysée. La mise en évidence de ces propriétés s'appuie sur des tests classiques de microbiologie. Lorsqu'un caractère est spécifique pour un groupe au sein d'une espèce/sous-espèce, on peut alors déterminer un biotype particulier (p. ex. *Shigella sonnei* biotype g).

Le **sérotypage** consiste à décrire la diversité antigénique portée par un microorganisme. Il s'agit de montrer, à l'aide de sérums hyper-immuns et par agglutination, quels antigènes spécifiques, parmi ceux déterminants dans le schéma de sérotypage, sont présents sur la souche. Les sérums utilisés sont dirigés contre des antigènes de paroi variables au sein de l'espèce (les chaînes poly-O des LPS pour les bactéries Gram -, les polyosides ou les capsules pour les Gram - et + et contre les flagellines, protéines composant les flagelles, appelées facteur H) des bactéries qui en possèdent. Il faut donc, au préalable, disposer d'un « schéma » qui recense les diversités antigéniques présentes au sein de l'espèce, et qui associe ces dernières à un sérotype déterminé. Le sérotype est alors exprimé sous la forme d'une séquence antigénique, une liste de facteurs O et de facteurs H, comme c'est le cas pour *E coli*. Le schéma prévoit également une procédure, étape par étape, qui par éliminations successives, permet d'aboutir à la formule antigénique unique qu'est le sérotype (appelé aussi **sérovar**). Beaucoup de bactéries pathogènes disposent d'un schéma de sérotypage, plus ou moins utilisé dans la communauté scientifique selon le caractère discriminant qui lui est reconnu. Le schéma de White-Kauffmann-Le Minor⁴ pour *Salmonella* est un exemple de schéma qui fait toujours référence malgré l'avènement des approches moléculaires. Il présente, en outre, la particularité d'associer un nom de sérotype à la séquence antigénique déterminée. Par exemple, on parlera de *Salmonella* (sérotype) Agona lorsque la formule antigénique retrouvée est 1,4,[5],12:f,g,s:[1,2].

Aucun schéma de sérotypage n'est disponible pour les virus à transmission alimentaire. En effet, la plupart d'entre eux (norovirus, VHA, VHE) ne sont pas cultivables *in vitro*, ce qui limite l'utilisation de la séroneutralisation. De plus, aucun test basé sur la détection des antigènes viraux n'est disponible pour ces virus.

³ Le terme caractérisation n'est pas utilisé ici afin d'éviter la confusion avec l'une des étapes de l'évaluation du risque : « caractérisation du danger »

⁴ Document téléchargeable à <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/ccoms/salmonella>

L'**antibiotype** consiste à tester la sensibilité de la bactérie à des molécules d'antibiotiques. La séquence résistance/sensibilité définit alors l'antibiotype. Si la liste des molécules à activité antibiotique utilisées est constante et si on prend soin de déterminer au préalable, et ce pour chaque molécule, la concentration limite au-delà de laquelle la bactérie devient résistante, l'antibiotype (ou phénotype de résistance) devient caractéristique d'une souche donnée.

Le **bactériocinotypage** est basé sur la sensibilité de la bactérie vis-à-vis d'une collection de bactériocines (avec la même exigence de stabilité que le lysotypage et que l'antibiotype quant au nombre et à la façon de tester chaque bactériocine).

Le **lysotypage** (ou **phage typing**) est une autre approche phénotypique basée sur la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à des bactériophages. La méthode détermine entre autre la présence/absence d'un récepteur bactérien, spécifique de chaque phage testé. La présence de ce récepteur est visualisée par l'apparition de plages de lyse sur une culture de la bactérie en présence d'une suspension du bactériophage de concentration adéquate. La méthode suppose également l'existence d'une liste déterminée et constante de phages déterminant le phage type (ou PT).

D'autres approches phénotypiques ont été proposées, basées sur la production ou non de protéines spécifiques par le microorganisme testé. Un profil protéique est établi par SDS-PAGE (électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du dodécylsulfate de sodium), ou par immunoblotting si des anticorps disponibles permettent de cibler spécifiquement quelques protéines d'intérêt et ainsi de simplifier le profil. Parmi les protéines d'intérêt, certaines enzymes (ou d'isoformes d'enzymes) sont révélées par cette approche et caractérisent la souche. Dans le cas des enzymes il est également possible, en incorporant le substrat dans le gel et après incubation de ce dernier, de ne visualiser sous forme de « zymogramme » que la digestion au point d'arrêt de la migration de l'enzyme. Ce sont donc des profils électrophorétiques qui sont comparés dans cette caractérisation de la production protéique. Un exemple de ces approches est le Multilocus enzyme electrophoresis (MLEE).

Les développements en cours des méthodes phénotypiques relèvent de la protéomique. Il s'agit de l'établissement et de l'analyse de profils polypeptidiques exprimés par un microorganisme à l'aide de méthodes de spectrométrie de masse couplées à une analyse Malditof (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation - Time-Of-Flight mass spectrometry*). Ces profils, constitués de plusieurs centaines de polypeptides exprimés par le microorganisme, peuvent être exploités pour une identification de l'espèce voire, sous certaines conditions, pour la comparaison de souches. La stabilité des profils selon les conditions de culture doit être préalablement vérifiée. Ces méthodes sont en plein essor dans les laboratoires de diagnostic.

Les méthodes décrites dans cette section ne sont pas utilisées pour typer les parasites sélectionnés dans ce rapport.

5.3.2 Les approches génotypiques

5.3.2.1 Méthodes dérivées de l'amplification génique par la PCR (Polymerase Chain Reaction)

Les premières approches étaient basées sur l'amplification de fragments de génome (gènes ou fragments de gènes, voire de régions non codantes) par PCR ou RT-PCR (*Reverse Transcription PCR*) spécifique. L'analyse de cette amplification se fait soit directement par détection de la présence ou de l'absence du fragment attendu, soit après digestion de ce dernier par une enzyme de restriction adaptée. Les enzymes de restriction choisies ciblent des sites de coupure courts et fréquemment présents sur le génome. Dans ces conditions, un nombre limité de fragments de petites tailles est produit et ces derniers pourront être facilement séparés sur un gel d'électrophorèse. Le polymorphisme de taille des fragments produits (RFLP : *Restriction Fragment Length Polymorphism*) devient une caractéristique de la bactérie, ou plus largement de l'agent microbien analysé. A titre d'exemples, les séquences codant l'ARN 16S chez les bactéries peuvent être choisies (c'est le principe des ribotypages) ou encore plus spécifiquement ce sont des gènes présentant une diversité au sein d'une bactérie donnée qui seront choisis comme support pour

cette PCR–RFLP (fla-typage du gène *fla* de *Campylobacter*, ou *invA* ou *fliC* chez *Salmonella*). Le choix du gène et des enzymes de restriction utilisés va conditionner le pouvoir discriminant de la technique pour un microorganisme donné. Une technique alternative, l'AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) se base sur la restriction préalable du génome, puis l'amplification des fragments produits (la PCR amorce en tenant compte de la séquence reconnue par l'enzyme de restriction).

Dans le cas des virus retrouvés dans les aliments (norovirus, VHA et VHE), la méthode de détection de référence est la RT-PCR en temps réel (RT-qPCR) avec une sonde spécifique voire la digitale PCR (dPCR). Cette approche peut permettre un premier niveau de typage avec des sondes spécifiques de groupe (norovirus Génogroupe I ou II).

Une autre approche consiste à réaliser une amplification non spécifique (amorces dégénérées et /ou conditions sub-stringentes de la PCR) pour obtenir, à partir du génome entier, des fragments d'ADN amplifiés de façon aléatoire et de tailles variables mais compatibles avec une migration classique en gel d'agarose. Dans ces conditions, la PCR génère un nombre limité et reproductible dans un laboratoire donné, de fragments. Leur migration dans un gel d'agarose classique révèle le polymorphisme de taille de ces fragments (le RAPD : *Random Amplified Polymorphic DNA*) pour un microorganisme. Des profils RAPD différents signent alors deux souches différentes. Cette approche montre des limites importantes de reproductibilité d'un laboratoire à un autre et son intérêt dans des comparaisons de grandes populations de microorganismes échelonnées dans le temps est donc faible.

Une autre technique basée sur la PCR est la MLVA (*Multiple-Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis*). Son principe est le suivant : il existe, dans les génomes des bactéries ou parasites, des séquences répétées en tandem un certain nombre de fois (on les appelle VNTR, minisatellites ou microsatellites). Donc pour un VNTR, et par définition, la taille de cette séquence est variable en multiples de l'unité répétée. De plus, plusieurs zones VNTR, de compositions différentes, peuvent être présentes dans un génome. On dispose alors de la possibilité d'établir la diversité des loci VNTR et, pour chaque zone VNTR, la taille des fragments amplifiés, soit par PCR et gel, ou par séquençage capillaire ou encore directement par analyse d'une séquence. La standardisation de cette approche MLVA nécessite de déterminer le nombre de loci VNTR retenus dans l'analyse, et de considérer, pour chacun de ces loci, le nombre de répétitions trouvées.

5.3.2.2 Méthodes dérivées de l'analyse de fragments de restriction

La technique d'analyse du polymorphisme de taille des fragments de restriction du génome entier par électrophorèse en champ pulsé (RFLP- *Pulse Field Gel Electrophoresis*) est celle qui a bénéficié des plus importants développements avant l'arrivée du séquençage à haut débit. Le principe est de faire fragmenter un génome (issu d'une culture bactérienne) par des enzymes de restriction qui ciblent des sites de coupure rarement représentés. Il en résulte un nombre relativement limité de fragments. Comme ces derniers sont de grande taille, ils doivent être séparés par une électrophorèse spécifique permettant la migration des gros fragments, appelée électrophorèse en champs pulsés. Le développement de cette approche nécessite, pour chaque bactérie, de sélectionner une enzyme capable de découper le génome en une quinzaine de fragments de tailles variables pour différentes souches. Le pouvoir discriminant peut être augmenté en utilisant en parallèle plusieurs enzymes de restriction. Ce principe de digestion peut être également appliqué non plus sur le génome, mais sur les plasmides extraits de bactéries (les enzymes sont choisies pour générer des fragments de taille compatible avec les conditions de migration classique en gel d'agarose), on obtient alors un profil plasmidique pour chaque bactérie. Ainsi, avant de comparer des souches dans une perspective d'attribution de source, un protocole incluant le nombre et la nature des enzymes utilisées ainsi que le type d'appareil de migration utilisé, doit être déterminé. Cette technique est robuste et reproductible d'un laboratoire à l'autre mais peut s'avérer inefficace pour discriminer, au sein d'une espèce, des souches provenant d'un même individu et ayant peu évolué d'un point de vue génétique. Cette approche reconnue jusqu'à aujourd'hui comme une référence pour de nombreuses bactéries, est en passe d'être remplacée par les approches basées sur le séquençage.

5.3.2.3 Méthodes dérivées de l'analyse des séquences génomiques

Le MLST (*Multilocus sequence typing*) s'appuie sur la présence d'une diversité allélique au sein d'une espèce bactérienne considérée et ce pour un certain nombre de loci sur le génome. Après séquençage de chacun des loci, un numéro d'allèle est établi, différent pour chaque séquence, et c'est la combinaison de ces numéros qui définit le séquençotype (ST). Avant de s'appuyer sur une méthode MLST pour comparer des souches, un travail de consensus doit être réalisé au sein de la communauté scientifique afin de retenir le nombre et la nature des loci qui seront séquencés pour l'établissement du ST. Il faut, par ailleurs, disposer d'une banque de ST importante en nombre et en diversité avant d'établir le pouvoir de discrimination de cette méthode pour un microorganisme donné.

Pour les virus, le(s) fragment(s) séquencé(s) est (sont) également choisi(s) dans une région génomique ayant un pouvoir discriminant. Cette région génomique doit être encadrée par des séquences suffisamment conservées pour être amplifiée à l'aide d'amorces consensus et contenir des parties suffisamment variables pour permettre de différencier les différents sous-types ou sous-groupes.

Le système CRISPR-Cas est considéré comme un système immunitaire procaryote, basé sur l'intégration de séquences nucléotidiques exogènes (*spacers*) par les bactéries dans des régions spécifiques du génome : les CRISPR (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*). Ces régions sont remaniées dans le temps par les bactéries (nouvelles acquisitions de spacer, déplétion de ceux obsolètes). Le séquençage de ces zones du génome permet donc de différencier les souches et même d'établir leur phylogénie.

Les derniers développements de méthodes de caractérisation moléculaire des microorganismes s'appuient sur les résultats préalables de comparaison de génomes entiers. Cette comparaison établit une liste de gènes dont la présence/absence est assez fréquente pour répartir la population des bactéries testées. Cette technique est particulièrement adaptée à des génomes montrant une grande plasticité. Chez *Campylobacter*, cette technique CGF (*Comparative genomic fingerprinting*) est basée sur la détection de 40 gènes (par un nombre raisonnable de PCR multiplex) et produit un code présence/absence pour ces 40 gènes : le CGF type. La technique CGF fournit des résultats cohérents avec le schéma MLST et apporte un niveau supérieur de discrimination entre les souches. Cette approche est aussi souvent nommée haplotypage, notamment développée chez *Salmonella Typhi* (> 80 gènes).

Le WGS (Whole Genome Sequencing : séquençage du génome complet) est permis grâce aux techniques de séquençage à haut débit. Le bénéfice est alors la disponibilité de génomes complets à comparer. Au regard du nombre de données fournies simultanément par ce type de séquençage, les défis d'analyse de ces séquences, pour définir les critères de qualité des séquences obtenues ou pour obtenir leur alignement puis leur comparaison, sont d'ordre bio-informatiques. L'harmonisation de ces algorithmes bio-informatiques (« *pipelines* ») est la clé de la standardisation de ces approches. Le séquençage de génomes complets permet d'identifier le nombre et la position des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) et de différencier deux souches, y compris pour des espèces bactériennes jusqu'alors considérées très homogènes d'un point de vue génétique. Un niveau de discrimination ultime entre des souches particulièrement proches est atteint. La disponibilité de ces séquences permet de sélectionner celles pertinentes pour la comparaison (ou la phylogénie) des souches. L'application des approches MLST sur les parties conservées du génome (*core genome* MLST : cgMLST) ou sur l'ensemble des gènes du génome (wgMLST) est un exemple de développement de méthodes de typage à fort pouvoir discriminant, dérivées des approches WGS. A titre de comparaison si un MLST comparait 5 à 7 loci, le cgMLST se base sur la comparaison de plusieurs centaines ou milliers de gènes ou de séquences variables.

5.3.3 La question de la standardisation, de l'automatisation et du pouvoir discriminant

Pour pouvoir être utilisées en attribution des sources, les techniques de typage doivent vérifier les conditions suivantes (cf. Tableau 4) :

- être standardisées et harmonisées afin de favoriser l'échange de données et la comparaison des résultats entre laboratoires ;
- être automatisables avec une base de données permettant l'établissement d'une nomenclature en groupes au sein de l'espèce microbienne (p. ex. sérotypage, MLST, PFGE, WGS) ;
- être discriminantes au niveau de l'individu microbien.

a) La standardisation

Elle est le fruit d'un consensus qui aboutit à l'accord de la communauté scientifique autour d'un protocole commun d'analyse, fournissant des données comparables et un niveau de discrimination satisfaisant au regard de la diversité exprimée entre les souches. Il peut s'agir d'un schéma de sérotypage (p. ex. White-Kauffman-Le Minor pour *Salmonella*), de la nature et du nombre d'enzymes de restriction nécessaires pour établir un profil PFGE pour *L. monocytogenes*, ou encore de la nature et du nombre de séquences à analyser pour un type MLST (ST) caractéristique d'une souche de *Campylobacter*. Ce consensus n'est pas toujours trouvé, ce qui limite parfois les inter-comparaisons. Ceci est vrai tant pour des approches phénotypiques (p. ex. pour *Salmonella*, plusieurs systèmes différents de phage typage ont longtemps existé en parallèle) que pour des approches MLST (le nombre de gènes analysés pour définir le séquençotype est différent suivant les laboratoires). Parfois la standardisation est impossible car les résultats ne sont pas reproductibles d'un laboratoire à l'autre (RAPD par exemple).

Dans la mesure où plusieurs laboratoires sont susceptibles d'intervenir dans la caractérisation des souches, la standardisation de la méthode retenue et la réalisation de tests d'inter-comparaison sont rigoureusement nécessaires avant de mettre en commun des résultats d'origines différentes (exemple du Protocole international PulseNet : <https://www.cdc.gov/pulsenet/pathogens/pfge.html>).

Pour les norovirus et le VHA, il existe une norme définie par le comité européen de normalisation (CEN) sur les méthodes horizontales d'analyse des produits alimentaires (CEN ISO/TS 15216-1 et CEN ISO/TS 15216-2). Ces méthodes définissant les conditions de détection ou de quantification virale dans les matrices alimentaires sont basées sur la PCR et permettent la discrimination entre génogroupes (p.ex. norovirus des génogroupes I et II).

Pour les parasites sélectionnés dans ce rapport, il n'y a pas de méthode normalisée de détection décrite pour *T. gondii* dans les viandes ou dans les végétaux. Lorsque le parasite est isolé (essentiellement à partir des réservoirs humains ou animaux), des méthodes de génotypage peuvent être appliquées (MLVA microsatellites, RFLP). La technique de séquençage complet est en cours d'élaboration (34 souches de *T. gondii* ont été entièrement séquencées à ce jour). Pour *Cryptosporidium* et *G. duodenalis*, il existe une méthode normalisée de détection dans l'eau (NF T 90-455), dans les légumes verts frais à feuilles et les fruits à baies (NF EN ISO 18744), sans une caractérisation ou un génotypage associés. Pour les souches issues des réservoirs (humains ou animaux), la caractérisation est génotypique et s'appuie respectivement sur du typage MLVA microsatellite ou sur l'analyse de la diversité de séquence de régions amplifiées par PCR (Cf. Tableau 5).

b) L'automatisation

Elle est rarement complète. Ce sont les techniques les plus récentes qui intègrent certaines étapes automatisées telles que les extractions d'acides nucléiques (ADN, ARN), la validation de la qualité du processus y compris du séquençage, l'utilisation de pipelines pour le traitement bio-informatique. Aujourd'hui, les approches de typage restent des activités nécessitant l'intervention manuelle à des degrés divers. Il faut également garder en tête que ces étapes de typage sont précédées de méthodes de détection qui, elles aussi, nécessitent une intervention humaine et un savoir-faire spécifique. Par exemple, la recherche de virus dans les matrices non végétales peut exiger de recourir à des procédures de dissection de tissus digestifs de mollusques ou de broyage

de matrices carnées complexes (p. ex. saucisse préalablement dégraissée). L'automatisation de ces procédures n'est pas à l'ordre du jour.

c) Le pouvoir discriminant

Le pouvoir discriminant n'est pas une caractéristique de performance d'une technique donnée mais d'un couple technique/microorganisme. La capacité de discrimination peut toujours être modulée au sein même de ce couple. L'exemple le plus marquant est le passage de deux à trois enzymes de restriction pour le pulsotypage des *S. Enteritidis* quand deux suffisent à différencier des profils PFGE de *S. Typhimurium*. De même si un MLST peine à différencier deux souches épidémiologiquement distantes, l'addition de loci à séquencer (en tendant vers un cgMLST ou un haplotypage) peut palier cette difficulté. Mais ces ajustements doivent être réalisés *a priori* et ne peuvent être envisagés comme des ajustements possibles en cours d'analyse. Le pouvoir discriminant n'est donc pas une limite, particulièrement avec les approches pour lesquelles on dispose de l'information de la séquence du génome complet.

Tableau 4. Méthodes de typage utilisées, pouvoir discriminant, niveau d'automatisation et de standardisation

Caractéristique générale de la méthode	Nom de la méthode	Pouvoir discriminant	Automatisation	Standardisation
Phénotypique	Spéciation-biotypage	faible	OUI	OUI
	Antibiotypie	faible	semi	OUI
Agglutinations sérum	Sérotypage	faible à élevé	NON	OUI
Spectres de dégradation	Maldi-TOF (spectrométrie de masse)	faible à modéré	OUI	OUI
	Lysotypage	modéré	NON	OUI
Macrorestriction ADN sur gel	Ribotypage	modéré	semi	OUI
	Profils plasmidiques	faible	NON	NON
	AFLP	modéré	NON	NON
	RAPD	modéré	NON	NON
	IS200 ¹	modéré	NON	NON
	PFGE	modéré à élevé	NON	OUI
Cibles nucléotidiques	Séquençage ciblé	fort	OUI	OUI
	MLST	modéré à fort	OUI	OUI
	MLVA	fort	OUI	OUI
	CRISPR	modéré	OUI	NON
	RT-qPCR temps réel	élevé	OUI	NON
	WGS (SNP, wgMLST, cgMLST)	très élevé	OUI	NON

¹IS 200 Amplification par PCR d'une séquence d'insertion (Threlfall *et al.* 1994)

Tableau 5. Indication, par agent pathogène, des techniques de référence, pratiquées en routine et de la technique la plus discriminante

Microorganisme Pathogène	Techniques de référence	Techniques standardisées en pratique courantes	Technique la plus discriminante (base de données nationales /internationales)
<i>Bacillus cereus</i>	Génotypage. Toxines et gènes de toxines	Génotypage	WGS
<i>Clostridium perfringens</i>	Toxines et gènes de toxines	Toxinotypie ¹	WGS
<i>Campylobacter</i> spp.	Biochimie MLST	Biochimie MLST	WGS (CNR/ en cours)
<i>E. coli</i> STEC	Sérotypage Profils toxiques	Sérotypage Profils toxiques ² PFGE WGS	WGS (CNR / SSI ou LRUE ³)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Génosérotypage, PFGE (PulseNet protocol), cgMLST	Génosérotypage, PFGE, AFLP (Angleterre), MLST, cgMLST, wgMLST, SNPs	WGS, cgMLST (CNR / Institut Pasteur)
<i>Salmonella</i>	Sérotypage selon le schéma de White Kauffmann Le Minor PFGE PulseNet protocol	Sérotypage PFGE MLST MLVA (Typhimurium et Enteritidis) WGS	WGS (CNR-LNR / en cours)
<i>Shigella</i> spp.	Sérotypage et biotypage	Sérotypage et biotypage MLVA	WGS (CNR/ en cours)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sérotypage	Sérotypage PFGE Spa typing et MLST	WGS (CNR/ en cours)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Biotypage/Sérotypage PFGE	Biotypage/Sérotypage PFGE SNPs, cgMLST	WGS (CNR/en cours)
Norovirus	RT-PCR temps réel et conventionnelle + séquençage Génogroupage et Génotypage	Génogroupage et Génotypage	Génogroupage (LNR Ifremer, CNR Dijon / Noronet au RIVM)
VHA	RT-PCR temps réel et conventionnelle + séquençage Génotypage et groupes	Génotypage et groupes	Génotypage (CNR Paul Brousse, LNR Ifremer/ HAVnet au RIVM)
VHE	RT-PCR temps réel et conventionnelle + séquençage Génotypage et groupes	Génotypage et sous-types	Genotypes et sous-types (CNR Purpan/ HEVnet RIVM 2017)
<i>Cryptosporidium</i> spp.	PCR temps réel (ARN 18S) et PCR des microsatellites gp60 (pour toutes les espèces) et Cp47 (pour <i>C. parvum</i>) puis séquençage	PCR temps réel (ARN 18S) et PCR des microsatellites gp60 (pour toutes les espèces) et Cp47 (pour <i>C. parvum</i>) puis séquençage	Microsatellites <i>gp60</i> , <i>cp 47</i> , <i>RPGR</i> , <i>MSC6-7</i> (pas de BDD)
<i>Giardia duodenalis</i>	PCR du gène de la tpi (triose phosphate isomérase) et du gène β giardine puis séquençage	PCR du gène de la tpi (triose phosphate isomérase) et du gène β giardine puis séquençage	Séquençage β giardine + tpi (pas de BDD)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Génotypage par microsatellites et RFLP	Microsatellites : CNR RFLP : LNR	Microsatellites (CNR/ en cours comparaison microsatellites et NGS sur différentes souches)

¹ Typage de toxines ; ² Recherche des gènes de pathogénicité : eae, ehxA, variants stx ; ³ SSI ou EURL : laboratoire de référence de l'Union Européenne.

6 Revue des méthodes d'attribution

Les méthodes d'attribution décrites dans la littérature relèvent en général d'une démarche descendante (« top-down »), ascendante (« bottom-up ») ou combinée. La démarche descendante est fondée sur les données épidémiologiques (incidence des cas humains, données d'investigation d'épidémies, études épidémiologiques) et aboutit à une estimation du nombre de cas humains attribuable aux différentes sources. La démarche ascendante consiste à prédire le nombre de cas humains par source à partir des données de contamination initiale des aliments en y intégrant d'une part les facteurs influençant l'exposition et d'autre part les relations dose-réponse. Les principales approches d'attribution décrites dans la littérature sont les suivantes :

1. Les approches épidémiologiques
 - Les études épidémiologiques portant sur des cas sporadiques
 - Les analyses des données d'investigation d'épidémies
2. Les approches fondées sur des données de typage microbiologique
 - Les modèles de comparaison de fréquences (« *frequency-matching models* »)
 - Les modèles fondés sur la génétique des populations (« *population genetic models* »)
3. L'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque
4. L'élicitation des connaissances d'experts

La figure 2 illustre le principe des différentes méthodes utilisées en attribution des sources de maladies infectieuses d'origine alimentaire.

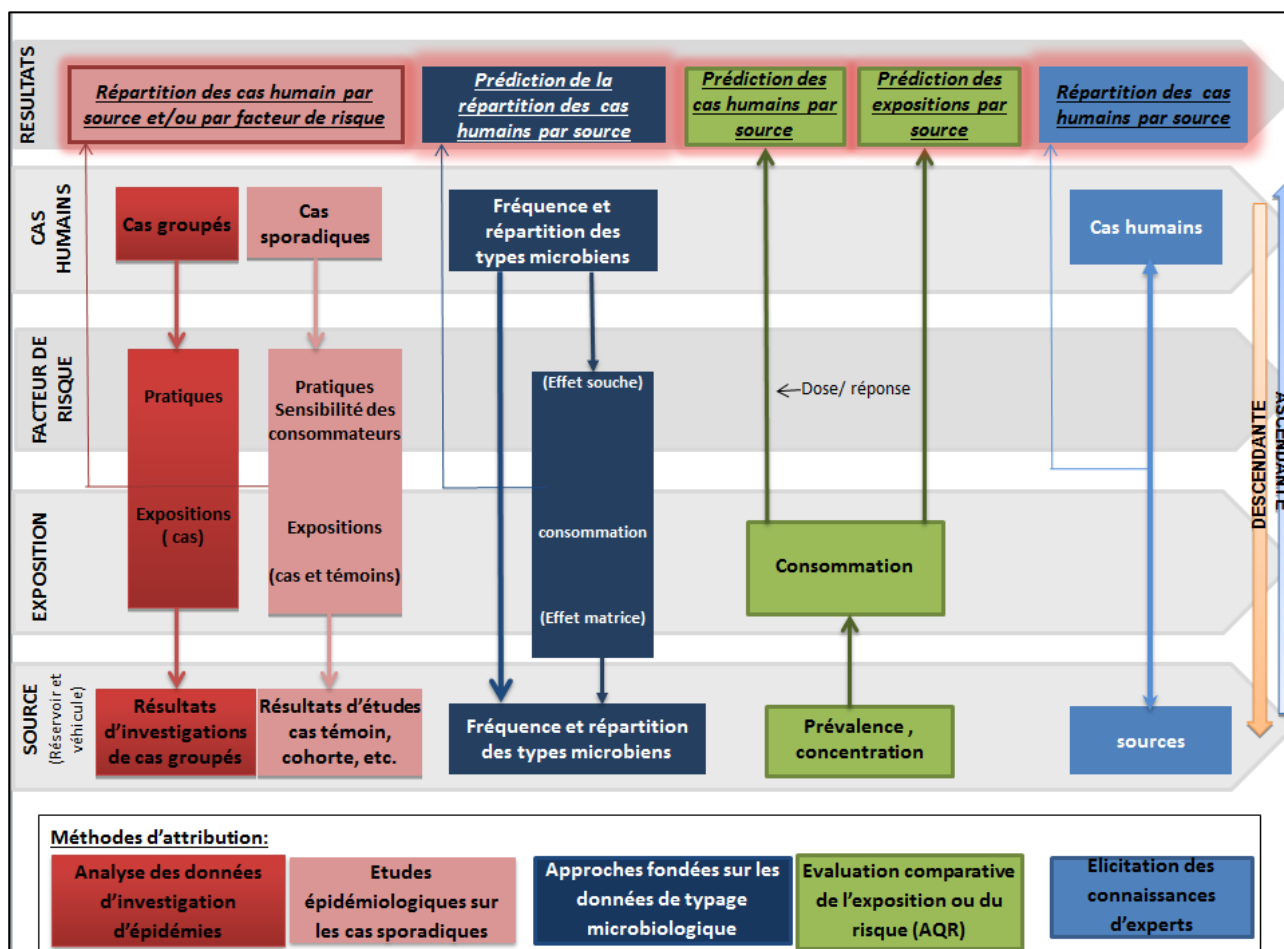


Figure 2. Principe des méthodes d'attribution des sources des maladies infectieuses transmissibles par les aliments

6.1 Description générale des méthodes

6.1.1 Les approches épidémiologiques

Les cas des maladies infectieuses d'origine alimentaire peuvent être sporadiques ou épidémiques. Un cas sporadique est un cas isolé sans lien identifié avec d'autres cas de la même maladie.

Une épidémie est la survenue en excès, par rapport à ce qui est observé habituellement, de cas d'une maladie en un lieu et une période de temps. Une épidémie de maladie d'origine alimentaire⁵ peut s'exprimer sous deux formes :

- des foyers liés à une source commune « circonscrite » comme par exemple parmi les personnes d'une même famille ou celles partageant la même restauration collective ;
- des épidémies diffuses qui sont dues à des produits distribués largement et touchant majoritairement des personnes sans lien apparent entre elles.

Dans la suite du rapport, les termes cas sporadiques et épidémies seront utilisés.

6.1.1.1 Les enquêtes épidémiologiques portant sur des cas sporadiques

6.1.1.1.1 Contexte général des enquêtes cas-témoins

Les enquêtes cas-témoins s'adaptent aux situations où les maladies étudiées sont rares, ce qui est le cas pour les maladies infectieuses d'origine alimentaire.

Le principe des enquêtes cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition au facteur étudié dans un groupe de malades (cas) et dans un groupe de non-malades (témoins). Il convient en général de choisir un groupe d'individus malades (cas), représentatifs de l'ensemble des malades, et un groupe de sujets non malades (témoins), représentatifs de la population d'où sont issus les malades. Dans certaines études, les témoins ne sont pas choisis au hasard mais sont appariés aux cas sur des critères comme l'âge, le sexe, le lieu d'habitation et le statut immunitaire.

La sélection de plusieurs témoins par cas permet d'augmenter la puissance statistique (Fullerton *et al.* 2012). Le recueil d'information sur les expositions (aux facteurs de risque) est toujours rétrospectif et se fait le plus souvent par questionnaire. L'évaluation des expositions est donc sujette à des biais de mémoire, éventuellement différentiel chez les cas et les témoins, par exemple le fait d'avoir été malade pouvant rendre le sujet plus vigilant sur la mémorisation de ses expositions passées. La mesure d'association entre la maladie et le(s) facteur(s) de risque, calculée à partir des données issues de ces enquêtes, est un OR dont l'interprétation n'est pas directe (Cf. section 3).

Pour surmonter les difficultés liées aux études cas-témoin, il convient de bien définir les différentes phases du déroulement de l'enquête qui vont de l'exposé explicite de la question posée, de la définition des populations cibles et sources (population où l'échantillon est extrait lors de l'enquête), des cas, des témoins, des critères d'inclusion, d'exclusion, etc. jusqu'au plan d'analyse des résultats.

Le nombre de cas et de témoins nécessaire pour l'enquête doit être calculé au préalable en fonction de la fréquence attendue des expositions et des différences attendues de niveau d'exposition entre les cas et les témoins. Les cas doivent être définis (cas symptomatiques, cas confirmés, etc.). Les témoins recrutés dans la population cible/source, sont des personnes non malades qui auraient potentiellement pu exprimer la maladie en cas d'exposition. Les témoins seront ainsi choisis de façon à limiter les biais de sélection (même population source que les cas)

⁵ Dans la littérature internationale, le terme « *Outbreak* » est utilisé pour désigner les épidémies de maladies infectieuses d'origine alimentaire.

et les biais de confusion (sélection aléatoire dans la population source, appariement sur des facteurs de confusion⁶ potentiels comme l'âge, le sexe ou le lieu de résidence, ou sélection de cas et de témoins relevant d'une seule modalité de ces facteurs de confusion, par exemple uniquement des hommes).

Les critères d'inclusion/exclusion des sujets de l'enquête sont le plus souvent sociodémographiques. Pour s'assurer que les individus refusant de participer à l'enquête ne représentent pas une sous-population particulière (biais de recrutement), leurs caractéristiques sociodémographiques doivent, si possible, être conservées. La période sur laquelle les facteurs de risque sont recherchés, ou la fenêtre d'exposition, dépend de la durée d'incubation (délai entre la contamination et l'apparition des symptômes) de la pathologie étudiée.

Les questionnaires de recueil de données sont renseignés soit par un enquêteur (interrogatoire au téléphone ou en face à face), soit directement par la personne enquêtée (auto-questionnaire). En cas d'interrogatoire par un enquêteur, les questionnaires et la façon de poser les questions doivent être standardisés pour limiter les biais liés à l'enquêteur. Pour limiter les erreurs différentielles, il est recommandé que le recueil des informations se déroule à « l'aveugle », c'est-à-dire que l'enquêteur n'ait pas connaissance du statut cas ou témoins de la personne interrogée. De la qualité du questionnaire dépend l'évaluation des facteurs de risque et le niveau des biais, en particulier celui de mémorisation.

Enfin, ces données seront analysées en fonction du mode de sélection des témoins, en tenant compte de l'appariement éventuel. A ce niveau, il est encore possible de tenir compte de facteurs de confusion qui n'auraient pas été prévenus par l'appariement ou la sélection des témoins.

6.1.1.1.2 Contexte des infections d'origine alimentaire sporadiques

La population des cas inclut les personnes qui ont exprimé les signes de la maladie étudiée et pour lesquelles le diagnostic est certain. La définition du cas peut s'appuyer sur une analyse de laboratoire (détection voire typage de l'agent pathogène). Certains cas pourront ensuite être exclus selon des critères définis au préalable et qui peuvent concerner : un voyage récent à l'étranger (la maladie pourrait être acquise hors territoire), un faible niveau de sévérité des symptômes (biais de mémorisation de la date de début de la maladie), l'absence de confirmation *a posteriori* du diagnostic, un cas potentiellement issu d'une épidémie, un âge extrême, etc. Des raisons pratiques d'exclusion peuvent également s'ajouter comme par exemple, la difficulté à communiquer avec la personne.

Les facteurs de risque recherchés sont ceux ayant pu conduire à l'apparition de la maladie : exposition à certaines sources, prédispositions particulières, habitudes alimentaires, facteurs comportementaux ou saisonniers, etc. Les questionnaires pour les infections d'origine alimentaire donnent une place importante à l'alimentation : quels aliments ou types d'aliments ont été consommés, à quel moment, et comment ont-ils été préparés ? Ces questionnaires sont construits en tenant compte de résultats d'études antérieures (facteurs de risque ou d'exposition suggérés). Contrairement aux études d'épidémies, où le questionnaire est construit de manière à cibler rapidement un produit alimentaire précis dans l'objectif de pouvoir retirer celui-ci du marché, pour les cas sporadiques, les questions posées restent relativement générales.

La fenêtre de recueil des expositions correspond à la durée maximale de la période d'incubation de la maladie étudiée. Pour les témoins, la date de fin d'exposition peut être identique à celle du cas auquel ils sont appariés ou à la date de l'enquête à condition que celle-ci ne soit pas trop

⁶ Un facteur de confusion est un facteur qui modifie l'association entre l'exposition étudiée et la maladie. Une variable est un facteur de confusion si elle est liée à l'exposition étudiée et si elle est associée à la maladie chez les non-exposés.

lointaine de l'apparition des symptômes du cas référent, une exposition pouvant évoluer en fonction du temps.

6.1.1.1.3 Analyses et interprétations

Schématiquement, après validation de l'échantillon (vérification des critères d'inclusion, d'exclusion, d'appariement), l'analyse comporte trois parties :

1. Analyse statistique descriptive et de vérification des données ;
2. Analyses univariées : comparaison une à une des variables d'intérêts entre les cas et les témoins ;
3. Analyses multivariées : inclusion des variables retenues l'étape précédente en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels (sexe, âge, etc.) dans un modèle de régression logistique. Ainsi, les facteurs connus par la littérature (p.ex. diabète, immunodépression, utilisation d'antibiotiques ou d'antiacides, exposition antérieure entraînant une protection immunitaire) seront toujours introduits dans le modèle multivarié.

L'analyse de telles données, brièvement présentée, nécessite une certaine expertise. Le lecteur pourra se référer aux nombreux livres publiés dans le domaine (Rothman, Greenland, et Lash 2008).

Une association statistiquement significative n'est pas nécessairement le reflet d'un lien causal entre exposition et maladie. Avant de conclure, il convient d'éliminer toutes les explications alternatives. Par exemple, si de nombreuses comparaisons sont effectuées, une association statistiquement significative peut être observée par « chance ». Le risque de conclure à tort est limité si l'on teste une hypothèse précise. De même, une mauvaise prise en compte d'un ou plusieurs biais pourrait expliquer une association statistiquement significative. Après avoir éliminé les biais les plus évidents, la cohérence de la relation (p. ex. relation dose-effet, cohérence avec la littérature et/ou des mécanismes biologiques) permet d'assurer la conviction. Si la relation est en faveur d'une causalité, la fraction de la population malade attribuable au facteur de risque peut être calculée à partir du modèle final (Cf. Section 3). Elle représente le nombre de cas qui pourrait être évité en l'absence du ou des facteurs de risque.

Dans le contexte de l'attribution des sources d'une maladie, la fraction de risque attribuable peut être appliquée au nombre annuel de cas pour estimer le nombre de cas attribuable à une source donnée. Il convient d'être attentif à la population source et à la temporalité du recrutement pour obtenir des résultats extrapolables à l'échelle souhaitée. Par ailleurs, une revue systématique et une méta-analyse des études cas-témoins publiées peuvent permettre d'identifier les principaux facteurs de risque d'infections liées à un agent pathogène donné (Domingues *et al.* 2012a, b) et si possible de calculer les fractions de risque attribuable correspondantes. Elles peuvent aussi permettre d'élargir le nombre de sources considérées et de s'affranchir, au moins partiellement, des limites géographiques et temporelles des études.

6.1.1.1.4 Conclusion

Les études cas-témoins réalisées à partir de cas sporadiques sont des méthodes utiles pour identifier et hiérarchiser des facteurs de risque variés (sources d'exposition, facteurs comportementaux, etc.). Cependant, la dilution de l'exposition nécessite généralement des protocoles et des logistiques rigoureux (Hedberg 2012, Fullerton et Mahon 2013). Bien que ces études présentent des difficultés méthodologiques associées aux biais (de sélection, de mémorisation, etc.), et la prise en compte des facteurs de confusion notamment, des exemples récents montrent tout leur intérêt. Ainsi, le lien entre les melons « cantaloup » et *L. monocytogenes* aux Etats-Unis a été initialement proposé à la suite d'une étude cas sporadiques - témoins (Varma *et al.* 2007). L'approche est par ailleurs particulièrement intéressante lorsque la maladie est rarement épidémique (campylobactériose par exemple) (MacDonald *et al.* 2015).

6.1.1.2 Bilan des données d'investigation d'épidémies

6.1.1.2.1 *Investigation des épidémies d'origine alimentaire*

Les épidémies doivent être investiguées dans les plus brefs délais après leur déclaration, pour identifier la source commune ou l'aliment contaminé à l'origine des cas et prendre les mesures nécessaires (retrait du produit, rappel par affichette ou communiqué de presse, fermeture d'un établissement). La rapidité de l'investigation permet de limiter le nombre de nouveaux malades et ainsi d'éviter la diffusion de l'épidémie.

L'investigation d'une épidémie comporte généralement trois volets complémentaires : une enquête épidémiologique, une enquête vétérinaire/alimentaire et une enquête microbiologique.

L'enquête épidémiologique comprend plusieurs étapes :

- description des cas en termes de caractéristiques de temps, de lieu et de personnes ;
- interrogatoire des cas et élaboration des hypothèses quant au mode de survenue de l'épidémie ;
- test des hypothèses par une enquête épidémiologique analytique qui peut être :
 - o une étude cas-témoins : elle permet par la comparaison des fréquences de consommation des aliments entre les malades (cas) et une population de non-malades (témoins) et le calcul d'odds ratio (OR) de poser l'hypothèse d'aliments impliqués dans l'apparition des cas. Différents types de témoins peuvent être recrutés selon le contexte et les moyens disponibles ;
 - o une étude de cohorte rétrospective : elle permet la comparaison de la fréquence de survenue de la maladie chez les consommateurs et chez les non-consommateurs des aliments suspectés et le calcul d'un risque relatif (RR). Cette approche est souvent retenue dans le cas d'une collectivité bien définie (p. ex. les élèves et le personnel d'un établissement scolaire, les participants à un buffet, les patients en hôpital, les membres d'une grande famille).

L'enquête vétérinaire/alimentaire, réalisée en coordination avec l'investigation épidémiologique, consiste à rechercher l'origine (élevage, site de production ou de distribution) et les conditions de fabrication ou de conservation des aliments suspectés. Des prélèvements des aliments ou de l'environnement de production sont réalisés afin de rechercher l'agent infectieux impliqué dans l'épidémie et de le comparer à celui isolé chez les malades.

L'enquête microbiologique (le typage des souches isolées en particulier) apporte des éléments de preuve supplémentaires pour l'identification de la source d'une épidémie. Le type microbiologique d'un agent pathogène peut également être un élément de la définition du cas, permettant ainsi d'éliminer du groupe de cas les malades qui ne sont pas infectés par le clone épidémique.

Les épidémies alimentaires ne sont pas systématiquement investiguées. L'agent pathogène ou l'aliment incriminé peuvent être seulement suspectés sur la base des critères cliniques et/ou épidémiologiques.

6.1.1.2.2 *Données recueillies*

Pour chaque épidémie, les données suivantes sont souvent collectées : agent pathogène suspecté ou confirmé, nombre de cas, hospitalisation ou décès, lieu de survenue, aliment incriminé ou suspecté, facteurs ayant contribué à l'épidémie (p. ex. le mode de cuisson, la température et la durée de stockage avant le service). Ces données peuvent être complétées par les résultats d'analyses des prélèvements alimentaires réalisés dans le cadre des investigations et/ou par les rapports d'investigations d'épidémie.

6.1.1.2.3 Niveau de preuve

L'établissement du niveau de preuve d'un lien causal entre un aliment et la survenue d'une épidémie alimentaire varie selon les systèmes de surveillance et les agents pathogènes surveillés. En Europe, s'agissant des épidémies notifiées à l'Efsa, l'évaluation du niveau de preuve pour l'incrimination d'un aliment est fondée sur des critères épidémiologiques, microbiologiques ou sur une enquête de traçabilité (EFSA 2017) :

- Un lien épidémiologique « fort » correspond soit à une association statistiquement significative déterminée par une étude épidémiologique analytique, soit à des conclusions issues d'une étude descriptive convaincante ;
- Un lien microbiologique « fort » correspond soit à l'identification de l'agent pathogène dans l'aliment, un ingrédient ou dans l'environnement de production, associée à l'identification de l'agent pathogène chez les cas humains, soit à des symptômes et des durées d'incubation en accord avec les caractéristiques cliniques de la maladie causée par cet agent pathogène ;
- Une enquête approfondie de traçabilité peut fournir un lien « fort » dans le cas de l'identification d'une étape de la chaîne alimentaire et/ou d'un lieu d'exposition ou de vente commun(s) à l'ensemble ou à une grande proportion des cas.

En Nouvelle-Zélande par exemple, le niveau de preuve est qualifié de « faible » lorsque le seul élément factuel est l'exposition des malades à la source alimentaire suspectée. Il est considéré comme « modéré » si un défaut de maîtrise pour un point critique a été associé à la source impliquée ou si une étude épidémiologique analytique a révélé un risque élevé pour les personnes exposées à la source impliquée. Enfin, le niveau de preuve est qualifié de « fort » lors de l'isolement du même agent ou du même sérotype (pour *Salmonella* par exemple) chez les malades et dans la source impliquée (King, Lake, et Campbell 2011).

Aux Etats-Unis, l'implication de l'aliment dans l'épidémie est confirmée s'il existe une association statistiquement significative estimée par une enquête épidémiologique, ou bien si l'agent étiologique a pu être mis en évidence dans l'aliment suspecté. Dans les autres cas, l'implication de l'aliment restera au stade de « suspicion » . Painter *et al.* (2013), travaillant sur des données recueillies entre 1998 et 2008, ont inclus les épidémies pour lesquelles les aliments étaient « suspectés » pour effectuer une attribution de sources. En effet, ils ont considéré que les informations étaient suffisantes pour incriminer certains aliments et ce, même en l'absence d'enquête épidémiologique analytique du fait par exemple d'un trop faible nombre de cas ou d'analyses microbiologiques des aliments (situation la plus fréquente). Les auteurs ont montré que l'inclusion de l'ensemble des épidémies (avec étiologie ou aliments suspectés et confirmés) ne modifiait que très peu les résultats d'attribution (classement des aliments).

La nomenclature des aliments varie souvent d'un pays à l'autre et d'une étude à l'autre. C'est pourquoi, un système de description et de classification des aliments est proposé en Europe par l'Efsa (EFSA 2014b).

6.1.1.2.4 Synthèse des données en vue d'une attribution des sources

Le nombre d'épidémies par agent (bactérien, viral, parasitaire) est déterminé pour une période donnée. Ce nombre est ensuite croisé avec le mode de contamination (alimentaire / contacts directs avec des animaux / personne à personne / environnement / autres / inconnu) pour obtenir le nombre d'épidémies par agent et par type d'aliments. Les types d'aliments considérés peuvent être de grandes catégories d'aliments ou des classes plus précises selon le degré de précision sur l'aliment en cause rapporté par le système de surveillance.

Les épidémies survenues suite à des voyages à l'étranger sont parfois enregistrées par certains systèmes de surveillance mais doivent être considérées séparément.

Pour les plats préparés, il existe des méthodologies adaptées qui prennent en compte les différents ingrédients, en les pondérant éventuellement, ingrédients auxquels sont ainsi réattribués les malades ou les épidémies (Painter *et al.* 2009, Pires *et al.* 2010, Pires *et al.* 2012).

Les indicateurs rapportés par la littérature sont principalement :

- La proportion d'épidémies attribuables à la consommation d'une catégorie d'aliment (p. ex. viande, produits laitiers, végétaux) ;
- Pour un agent pathogène, la proportion d'épidémies attribuables à une catégorie d'aliment sur une période donnée. Par exemple, « X% des épidémies à *Salmonella* sont attribués aux œufs sur la période Y ».

Ces proportions peuvent être appliquées au nombre annuel estimé de cas d'infection alimentaire pour chaque étiologie, afin d'obtenir une attribution du nombre de malades à la consommation d'une catégorie d'aliment. Cependant, il convient de rappeler que les épidémies investiguées ne sont pas forcément représentatives de l'ensemble des épidémies.

Les résultats s'expriment généralement sous la forme suivante : « parmi les X catégories alimentaires définies (grandes classes), les végétaux sont la catégorie à laquelle le plus grand nombre de malades est attribuée (Y malades soit Z% des malades).

6.1.1.2.5 Conclusion

Les données d'épidémies couvrent une large gamme d'aliments et de nombreux agents pathogènes. L'analyse et le bilan de ces données permettent d'identifier et de hiérarchiser les aliments à l'origine des épidémies.

De nombreuses limites à l'utilisation de ces données pour l'attribution des sources doivent être néanmoins soulignées. Les données épidémiologiques sont directement dépendantes de la couverture et du niveau d'exhaustivité du système de surveillance. Les épidémies associées à des cas graves ou entraînant de nombreux cas sont plus faciles à détecter.

De plus, les épidémies déclarées ne sont pas toutes investiguées. En l'absence d'investigation, l'attribution de l'épidémie à un aliment donné repose alors sur le déclarant (p. ex. médecin, malades). Dans ce cas, le niveau de preuve du lien entre les cas humains et la source est généralement faible. Les aliments les plus connus comme étant à risque seront ainsi plus fréquemment associés à des épidémies, ce qui peut conduire à une surestimation de leur part relative au fardeau global.

Un autre inconvénient concerne la surreprésentation de certaines épidémies. En effet, les épidémies impliquant de nombreux malades, un type bactérien rare, ou les épidémies d'une gravité plus importante sont plus susceptibles d'être investiguées.

L'utilisation de cette source de données pour l'attribution des sources suppose que les cas épidémiques soient représentatifs, en termes d'aliments impliqués, des cas sporadiques survenant dans la population générale. Des infections survenant majoritairement sous forme de cas sporadiques (p. ex. *Campylobacter*, *T. gondii*) ne seront donc pas prises en compte dans l'attribution de sources. D'autres approches devront être utilisées pour l'attribution des sources de ces agents pathogènes (p. ex. études épidémiologiques sur cas sporadiques).

Enfin, des disparités dans la désignation des aliments ou des classes d'aliments peuvent être observées et la catégorisation *a posteriori* des véhicules va dépendre de la question posée, des données disponibles et de leur qualité.

6.1.2 Les approches fondées sur des données de typage microbiologique

Ces approches visent à répartir les cas humains recensés, cas domestiques sporadiques le plus souvent, entre des sources animales/alimentaires/environnementales potentielles, en s'appuyant sur un regroupement des microorganismes isolés par « type », les types étant définis sur la base de caractéristiques phénotypiques et/ou génotypiques des microorganismes. Ce sont des approches descendantes qui attribuent des cas humains au réservoir ou au véhicule. Ces approches nécessitent un grand nombre de données sur les cas humains (souches et informations épidémiologiques), sur la contamination des sources considérées (souches isolées d'échantillons alimentaires ou animaux) et dans certains cas sur le niveau d'exposition de la population. L'utilisation systématique de méthodes de typage standardisées et harmonisées pour les collections de souches à comparer est également requise.

Le niveau de discrimination de la méthode de typage doit être adapté à la méthode d'attribution retenue. La méthode de typage doit être suffisamment discriminante pour diviser le fardeau humain en un nombre de groupes dont la taille ne sera pas trop importante (éviter le cas d'un cluster dominant regroupant une majorité de cas) tout en n'étant pas trop spécifique pour éviter l'écueil d'une individualisation des souches qui ne permettrait pas de dégager des points communs et donc de rattacher des souches issues de cas et de sources. Elle peut consister en une analyse génotypique (p. ex. MLST pour *Campylobacter*) ou en une combinaison de tests phénotypiques (p. ex. sérotypage et lysotypage pour *Salmonella*). Le typage peut ainsi être utilisé pour (1) constituer des groupes de souches présentant suffisamment de points communs pour permettre de faire l'hypothèse d'une origine des souches humaines dans la/les source/s hébergeant des souches du même type ou (2) déterminer leur proximité à d'autres souches issues de sources en tenant compte de la dérive génétique potentielle. Le degré de concordance entre les deux distributions de types microbiologiques peut être évalué par l'indice de similarité proportionnelle (*Proportional Similarity Index* : PSI) ou indice de Czekanowski, afin de s'assurer que cette approche est bien adaptée au jeu de données (Feinsinger et Spears 1981, Rosef *et al.* 1985).

Le nombre de sources pris en compte (*a minima* toutes les sources d'importance), la représentativité de l'échantillonnage pour les sources incluses, une répartition hétérogène des types parmi les sources et la capacité à distinguer les produits d'importation (pour distinguer la part attribuable à la production non domestique sur laquelle les mesures de gestion nationales n'auront pas d'effet) influenceront sur la qualité et la portée des résultats obtenus.

Il est important de pouvoir exclure les infections contractées à l'étranger (voyage pendant la période d'incubation) lorsqu'on s'intéresse uniquement aux cas domestiques sporadiques. Pour les épidémies, un seul cas sera inclus par épidémie pour éviter l'amplification liée à certaines pratiques de préparation et de consommation de certains aliments et non à leur contamination.

6.1.2.1 Modèles de comparaison de fréquences (frequency-matching models)

6.1.2.1.1 Contexte

Dans cette approche, les distributions des types d'un agent pathogène donné (p. ex. sérotype, génotype) parmi les cas humains et les sources animales/alimentaires/ environnementales sont comparées. Les cas associés à un type donné seront répartis entre les sources (où ce type est présent) en fonction, entre autres, de sa fréquence dans les différentes sources. Ces approches supposent donc une certaine stabilité génétique dans le temps et dans l'espace. Autrement dit, le type d'un agent pathogène reste inchangé lors du passage de son réservoir (animal ou environnemental) à l'Homme.

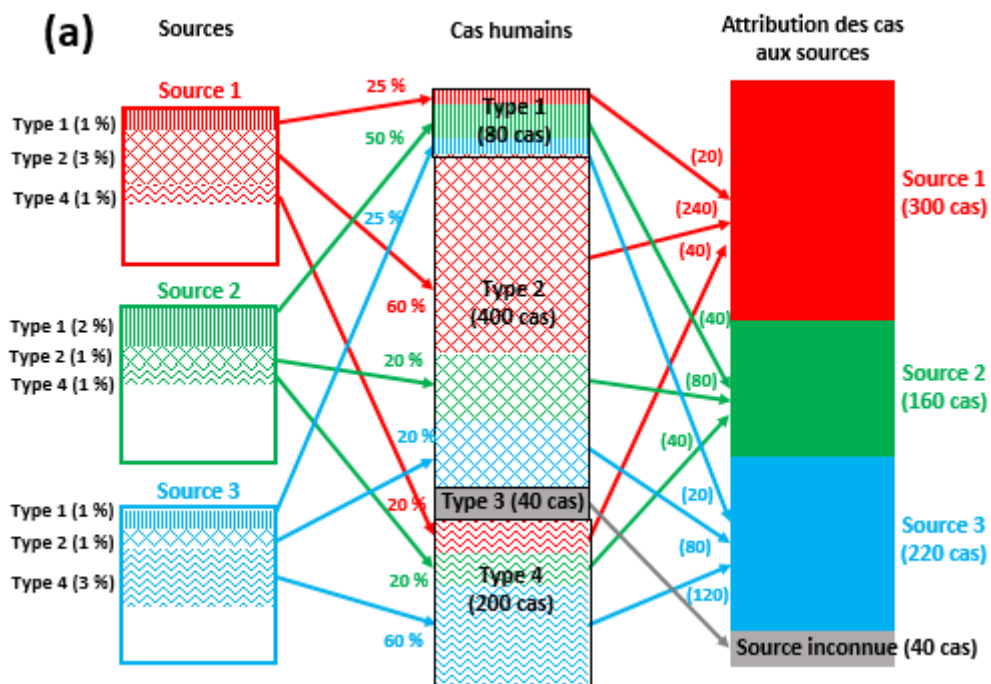
Dans leur version la plus simple, les modèles proposés estiment, pour un type donné, le nombre de cas humains lié à chacune des sources potentielles selon la fréquence de contamination de chaque source par ce type.

La figure 3(a) illustre une situation très simple où l'ensemble des cas humains est associé à quatre types de souches : 80 cas pour le type 1, 400 cas pour le type 2, 40 cas pour le type 3 et 200 cas pour le type 4. Les pourcentages d'isolement de ces 4 types dans trois sources considérées sont :

- Type 1 : 1%, 2% et 1% respectivement pour les sources 1, 2 et 3
- Type 2 : 3%, 1% et 1% respectivement pour les sources 1, 2 et 3
- Type 3 : absence d'isolement dans les trois sources
- Type 4 : 1%, 1% et 3% respectivement pour les sources 1, 2 et 3.

En supposant que les expositions aux sources (aliments) sont identiques, le calcul est très simple. Par exemple pour le type 1, proportionnellement 25% ($1/(1+2+1)$), 50% ($2/(1+2+1)$) et 25% ($1/(1+2+1)$) des souches de type 1 proviennent respectivement des sources 1, 2 et 3. En appliquant ces pourcentages au nombre de souches de type 1 isolées chez les cas humains (80) on en déduit que 20, 40 et 20 cas sont attribuables respectivement aux sources 1, 2 et 3. Ce même type de calcul est réitéré pour les quatre types. Enfin, il suffira de sommer sur chaque source les cas humains attribués aux types.

Différents facteurs tels que le niveau d'exposition de la population aux sources, la capacité des types à provoquer l'infection (pouvoir pathogène) peuvent pondérer la répartition des types. La figure 3(b) illustre le même calcul en intégrant un poids à chacune des sources. La population est 2 fois plus exposée à la source 3. Ainsi, les prévalences/fréquences sont pondérées par cette exposition ce qui conduit à une répartition du type 1 de 20%, 40% et 40% pour les sources 1, 2 et 3 respectivement.



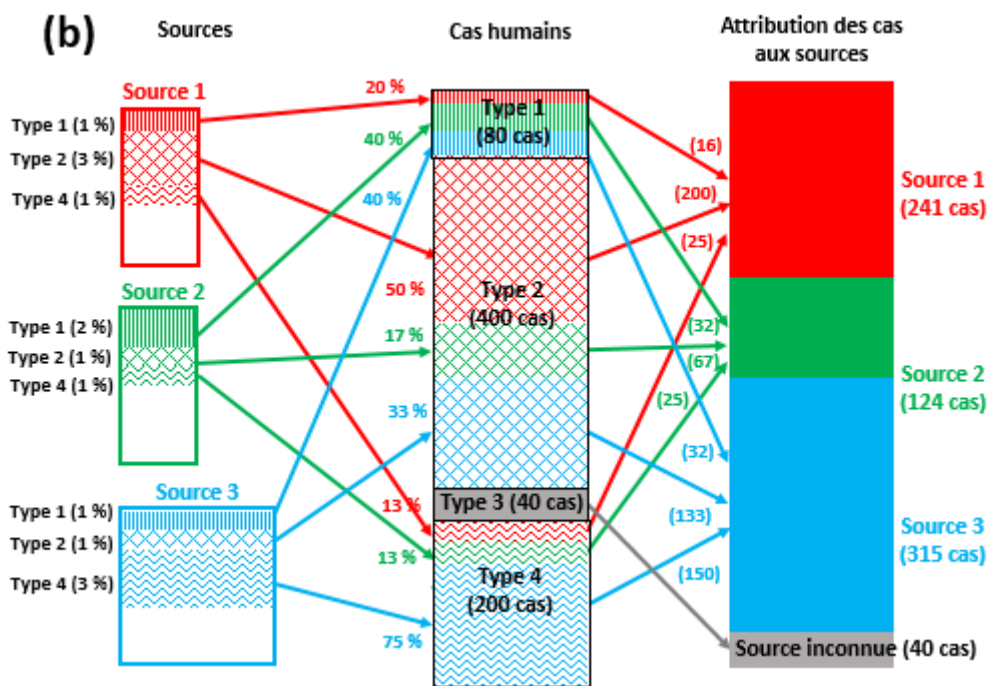


Figure 3. Attribution de cas humains (720 cas) aux sources (3 sources) selon la prévalence ou fréquence des types microbiens (4 types) présents dans ces sources

(a) Attribution ne prenant en compte que la prévalence des types dans les sources. L'exposition à chaque source est supposée identique (b) Attribution pondérant la prévalence par l'exposition aux sources. La source 3 est par exemple deux fois plus consommée que les sources 1 et 2 (ou la source 3 est deux fois plus apte que les autres sources à véhiculer l'agent pathogène).

Les résultats de l'attribution sont généralement une estimation du nombre, ou du pourcentage, de cas humains attribués par source pour une période donnée. Ces estimations s'accompagnent d'intervalles de confiance ou, la plupart du temps, de crédibilité. Le nombre de cas non attribuables devrait également être systématiquement présenté. Il correspond aux cas humains dont le type n'est pas retrouvé dans les sources et, dans certains travaux, à des types exclus de l'analyse parce que représentant un très faible nombre de cas humains (afin de limiter le nombre trop élevé de types inclus dans l'analyse). Les nombres de cas liés au voyage et aux épidémies peuvent aussi être présentés.

Sauf mention contraire, les prérequis et les résultats sont entendus pour une période donnée. La dimension temporelle a été proposée mais ne sera pas abordée dans ce document (Ranta *et al.* 2011, Pires et Hald 2010, Mullner, Jones, *et al.* 2009, Mughini-Gras, Barrucci, *et al.* 2014).

Les résultats sont très sensibles au nombre de sources considéré. En conséquence, la découverte d'une nouvelle source d'exposition, et par-delà l'intégration dans le modèle, peut modifier les résultats d'attribution.

6.1.2.1.2 Le modèle de Hald (« Hald Model ») et ses modifications

En 2004, Hald *et al.* proposent un modèle bayésien d'attribution pour les infections à salmonelles non typhiques au Danemark (Hald *et al.* 2004). Le modèle associe le nombre de cas humains observés par type de souches à un ensemble de données et paramètres.

Le modèle s'écrit :

$$o_i \sim \text{Poisson}(\sum_j \lambda_{ij}) \quad \text{avec} \quad \lambda_{ij} = p_{ij} \times M_j \times q_i \times a_j$$

où

i : indice des types, varie de 1 à *I*,

j : indice des sources, varie de 1 à *J*,

Données :

o_i : nombre de cas humains confirmé du type i ,

p_{ij} : prévalence du type i dans la source j ,

M_j : quantité de source j consommée dans la population étudiée.

Paramètres à estimer :

λ_{ij} : nombre de cas humains attendus du type i liés à la source j ,

a_j : paramètre source - dépendant,

q_i : paramètre type - dépendant du type.

Dans ce modèle, la prévalence de contamination de la source (p_{ij}), l'exposition de la population à la source (M_j), la capacité de la source à véhiculer l'agent pathogène (a_j) et le pouvoir pathogène du type, c'est-à-dire la capacité du type à provoquer l'infection (q_i) sont pris en compte.

Par exemple, le nombre moyen de cas associés à une infection par *Salmonella* Heidelberg consécutive à la consommation de poulet sera proportionnel à la prévalence de *S. Heidelberg* dans les élevages de poulets, à la quantité de poulets consommée, à la capacité du poulet à véhiculer *Salmonella* et à la capacité du type *S. Heidelberg* à provoquer une infection. Alors que les deux premiers termes sont connus, les deux derniers, qui permettent de prendre en compte dans l'attribution des différences entre types et entre sources, sont à estimer.

L'estimation de ce modèle est réalisée dans un cadre bayésien, cadre dans lequel les distributions *a priori* des paramètres sont choisies non informatives. Cependant, ce modèle est sur-paramétré : il y a moins d'observations que de paramètres à estimer. Pour résoudre cette difficulté, les auteurs sont sortis du cadre non-informatif et proposent de « fixer » certains paramètres. Ainsi, dans la publication originale, les paramètres type-dépendants sont supposés être identiques pour les sous-types au sein d'un type (*S. Typhimurium* et *S. Enteritidis*) et, pour le sérotype le plus fréquent (*S. Enteritidis*), ils sont fixés arbitrairement à 1. Fixer des paramètres entraîne une diminution artificielle des intervalles de crédibilité. De plus, ce choix arbitraire peut avoir des conséquences importantes dans les résultats de l'attribution (David, Guillemot, *et al.* 2013). La présence, au sein du jeu de données, de types spécifiques en nombre suffisant (au moins autant que de sources), permet de lever les hypothèses arbitraires en utilisant des valeurs calculées à partir des données (David, Guillemot, *et al.* 2013).

Une autre approche, permettant de rendre le modèle identifiable, consiste à considérer ces paramètres comme aléatoires et issus d'une distribution *a priori* non-informative dont seuls les deux premiers moments (hyper paramètres) de la distribution sont à estimer (Mullner, Jones, *et al.* 2009). Par exemple, dans le cas d'une distribution gaussienne, les deux premiers moments correspondent à la moyenne et la variance. Bien que les paramètres type-dépendants ne soient plus estimés, ils pourront être prédits si besoin.

Plusieurs modifications ont été proposées pour adapter le modèle à d'autres contextes : intégration de sources non alimentaires, utilisation de données de surveillance passive (Glass *et al.* 2016, David, Sanders, *et al.* 2013) ou combinaison de données issues de différents systèmes de surveillance pour les sources (Mullner, Jones, *et al.* 2009) ou encore non disponibilité de données d'exposition (Glass *et al.* 2016). Une étude australienne a étudié l'impact et les modalités d'inclusion des épidémies dans la base de données (Glass *et al.* 2016).

Mullner, Jones, *et al.* (2009) proposent de supprimer du modèle multiplicatif initial, la quantité consommée, lorsque cette donnée n'est pas disponible ou pour intégrer des contaminations non alimentaires de type environnemental. Dans ce cadre, l'exposition de la population à la source sera prise en compte au travers du paramètre source-dépendant (Mullner, Jones, *et al.* 2009).

6.1.2.1.3 Le modèle néerlandais (« Dutch model ») et ses modifications

Dans le cadre des infections à salmonelles non typhiques, Van Pelt *et al.* (1999) ont considéré un modèle déterministe d'attribution proportionnelle directe type par type qui s'écrit avec les notations précédentes :

$$\lambda_{ij} = P(\text{source } j \mid \text{type } i) \times o_i$$

Dans ce modèle, le nombre de cas humains de type i liés à la source j est égal au nombre de cas humains confirmés de type i multiplié par la probabilité d'être de source j sachant que l'on est de type i .

Dans le modèle original, cette probabilité est estimée à partir des fréquences des types dans les sources (r_{ij}) :

$$\hat{P}(\text{source } j \mid \text{type } i) = \frac{r_{ij}}{\sum_j r_{ij}}$$

Ce premier modèle ne prend pas en compte les différences entre les sources (p. ex. exposition). Une illustration est présentée en figure 3a.

Des auteurs ont, par la suite, estimé cette probabilité à partir des prévalences estimées pour chaque type en chaque source selon l'approche de Mullner, Jones, *et al.* (2009) et en intégrant les quantités consommées des sources afin de prendre en compte l'exposition de la population aux différentes sources (Ranta *et al.* 2011, Mughini-Gras, Barrucci, *et al.* 2014, Mughini-Gras, Enserink, *et al.* 2014). Cependant, les résultats de l'attribution sont très sensibles aux changements des quantités consommées, c'est pourquoi une probabilité permettant de pondérer ces quantités en fonction du mode de consommation par la population (cru ou cuit) sera ajoutée dans le calcul (Mughini-Gras et van Pelt 2014, Mughini-Gras, Enserink, *et al.* 2014). Cette probabilité permet de refléter la capacité de la source à agir comme véhicule d'infection pour l'agent pathogène, ce qui lève l'hypothèse d'un même impact des différentes sources sur la population humaine.

6.1.2.1.4 Traitement des incertitudes sur les données et des données manquantes

Lorsque les données sont imparfaites, certains auteurs proposent d'introduire de l'incertitude dans la modélisation au moyen d'information supplémentaire (Mughini-Gras et van Pelt 2014, Mullner, Jones, *et al.* 2009). Le plus souvent l'incertitude est posée sur les données de contamination des sources (prévalence) et les données d'exposition aux sources.

Lorsque des informations dans la base de données sont manquantes, Hald *et al.* (2004) et De Knecht, Pires, et Hald (2015), proposent de réaffecter une valeur en fonction des distributions observées parmi les souches de statut connu. Peuvent ainsi être réaffectées le sous-type bactérien pour les cas humains non typés (*S. Typhimurium* et *S. Enteritidis*) et le statut sporadique ou groupé ou de voyage pour les statuts inconnus, en se basant sur les distributions observées.

Lorsque le niveau de prévalence dans la source est inconnu, Mullner, Jones, *et al.* (2009) proposent de combiner les informations issues de la surveillance avec d'autres données qui comportent une indication du niveau de prévalence. Travaillant sur plusieurs périodes de temps, Ranta *et al.* (2011) proposent un modèle non paramétrique pour alimenter les sources lorsque les données ne sont disponibles qu'à certaines périodes.

6.1.2.1.5 Conclusion

Le cadre Bayésien du modèle de Hald a permis d'introduire des paramètres source et type spécifiques malgré une sur-paramétrisation et de tenir compte de l'incertitude sur les paramètres. Néanmoins, la complexité du modèle proposé et ses limites d'ordre statistique ont conduit à une littérature critique importante et plusieurs modifications ont été proposées. Les modifications permettent de réduire les limites statistiques et de modéliser l'incertitude sur certains paramètres du modèle. L'approche développée par Mullner, Jones, *et al.* (2009) est ainsi à privilégier.

Aujourd'hui, ce modèle et principalement ses versions modifiées sont toujours utilisés dans les études d'attribution.

En 2014, plusieurs travaux ont proposé des modifications et des évolutions du modèle néerlandais (Mughini-Gras, Barrucci, *et al.* 2014, Mughini-Gras, Enserink, *et al.* 2014, Mughini-Gras et van Pelt 2014, Mughini-Gras, Smid, *et al.* 2014). Les modifications qui y ont été apportées s'appuient principalement sur des hypothèses et/ou des évolutions qui ont été proposées pour le modèle de Hald. Notons que si, initialement, le modèle se situe dans un cadre purement fréquentiste d'attribution proportionnelle type par type, ses versions modifiées le place aujourd'hui dans un cadre stochastique de simulations de Monte Carlo.

Les applications d'intérêt le plus souvent rencontrées sont, pour le modèle développé par Hald, les infections à *Salmonella* non typhique (15/19 études publiées). Les infections à *Campylobacter* sont aussi étudiées, (3/19, (Mullner, Spencer, *et al.* 2009, Mullner, Jones, *et al.* 2009, Boysen *et al.* 2014)) ainsi que les infections à *L. monocytogenes* (1/19, (Little *et al.* 2010)).

Une limite importante de ces modèles est qu'ils ne permettent pas d'attribuer à une source un type identifié uniquement chez l'Homme, générant ainsi des cas dits « non attribuables » ou avec une « source inconnue ». A l'inverse, si les cas humains sont liés à un type existant parmi les sources incluses dans le modèle ils seront forcément attribués à l'une de ces sources, même s'ils sont en réalité liés à une autre source, d'où l'importance d'inclure autant de sources que possible. Un travail a montré qu'inclure des sources considérées comme mineures menait à la réattribution de 25% des cas initialement attribués aux sources principales connues de *Salmonella* (David, Sanders, *et al.* 2013). Par ailleurs, ces modèles supposent que les types bactériens et les sources alimentaires sont indépendants, alors que des interactions biologiques entre types et matrices sont documentées.

Outre les limites déjà mentionnées, la difficulté de la problématique d'attribution n'a pas permis aujourd'hui d'aboutir à un modèle satisfaisant. Dans la littérature récente, la comparaison de ces modèles, princeps ou modifiés, est très souvent rencontrée, fournissant généralement des résultats similaires (Mughini-Gras et van Pelt 2014, Mughini-Gras, Barrucci, *et al.* 2014, Mughini-Gras, Smid, *et al.* 2014, Mullner, Spencer, *et al.* 2009, Mullner, Jones, *et al.* 2009).

6.1.2.2 Modèles fondés sur la génétique des populations (« population genetic models »)

Les variations génétiques entre souches d'une espèce bactérienne sont le résultat de différentes forces évolutives. Ces forces peuvent être induites soit par des processus neutres (dérive génétique) soit par des processus d'adaptation biologique, comme la sélection d'une mutation bénéfique au sein d'un environnement donné.

La plupart des espèces sont structurées, c'est-à-dire que l'ensemble de leurs individus ne forme pas une unité génétiquement homogène. Une espèce peut être constituée de plusieurs groupes, totalement ou partiellement isolés, pour diverses raisons (p. ex. la présence dans des zones géographiques distinctes). Cet isolement, associé au phénomène aléatoire de dérive génétique et parfois à des phénomènes d'adaptation locale, amène les groupes à se différencier génétiquement.

Lorsque l'on connaît les données génétiques d'un ensemble d'individus pour un ensemble de marqueurs (un certain nombre d'allèles, de microsatellites, de positions de permutations nucléotidiques ou SNPs), un objectif est de détecter si l'ensemble des individus est structuré en populations, et si c'est le cas, d'identifier le nombre de groupes (*clusters*), les individus composant chacun de ces groupes et éventuellement les recombinaisons entre les groupes.

Les méthodes historiques pour étudier la proximité génétique d'individus sont basées sur la construction d'arbres phylogénétiques. La construction de l'arbre est faite à partir d'une matrice contenant les proximités génétiques pour chaque paire d'individus. Ces proximités génétiques sont classiquement calculées à l'aide des distances proposées par Nei, Tajima, et Tateno (1983) ou par Reynolds, Weir, et Cockerham (1983). Une fois l'arbre construit, on peut décider de le « couper » à une certaine profondeur (p. ex. après 3 niveaux de nœuds à partir de la racine) pour définir les différents groupes génétiques. Une autre approche consiste à supposer que les

données génétiques (p. ex. la fréquence des différents génotypes présents pour un locus) peuvent être expliquées par un modèle probabiliste dont les paramètres sont inconnus.

Les deux modèles basés sur la génétique actuellement disponibles et applicables à l'attribution des sources sont le modèle de structure génétique des populations (STRUCTURE) et le modèle en île asymétrique (AIM). Ces deux modèles reposent sur des hypothèses de structure génétique différentes mais la démarche d'attribution est la même : d'abord les paramètres du modèle sont estimés à partir des données génétiques (p. ex. le type allélique pour la MLST, les SNPs déterminés à partir du séquençage complet des souches) pour différents loci chez les souches issues des sources connues, ensuite l'attribution des cas est réalisée à partir des données présentes dans les sources. Une description détaillée de ces modèles est présentée en annexe 3.

6.1.2.2.1 Attribution par modèle de structure de population

Description générale de la méthode

Une des premières méthodes basées sur un modèle explicite permettant de détecter la structure génétique des populations a été proposée par Pritchard, Stephens, et Donnelly (2000). Elle est implémentée dans le logiciel STRUCTURE (ce logiciel a donné son nom à l'approche). Le modèle STRUCTURE suppose l'existence de K populations (inconnues), et chacune d'entre elles est caractérisée à chaque locus par un ensemble de fréquences alléliques. Dans le modèle sans métissage, chaque individu est assigné à une population unique.

Les probabilités qu'un individu appartienne aux différentes populations sont appelées « coefficients d'appartenance », elles reflètent les incertitudes de classification. Dans le modèle avec métissage, chacun des loci d'un individu est assigné à une population. Un individu peut donc être assigné conjointement à plusieurs populations. Les pourcentages de locus d'un individu assignés aux différentes populations sont appelés « coefficients de métissage ».

Le principe de la méthode est d'estimer conjointement, par inférence bayésienne, les fréquences alléliques au sein des différentes populations et les coefficients d'appartenance.

Trouver l'origine des cas humains, à savoir faire de l'attribution des sources, est un cas particulier d'application de ce modèle. Dans ce cadre, on fait l'hypothèse d'un modèle sans métissage pour les souches des sources. C'est-à-dire que l'on considère que les souches ne peuvent appartenir qu'à un des K groupes (K groupes correspondant aux K sources). Ainsi, les souches des sources sont associées à un des K groupes avec un coefficient d'appartenance de 1. Les fréquences alléliques pour chaque locus sont caractérisées pour chacun des K groupes et les coefficients d'appartenance des souches à attribuer sont établis à partir des types alléliques qui les caractérisent et les fréquences alléliques à chaque locus.

Le tableau 6 illustre l'approche STRUCTURE sur un jeu de données créé *ex nihilo*. La figure 4 montre la présentation usuelle des coefficients d'appartenance aux différentes sources. Douze souches (issues de trois sources différentes) sont caractérisées pour quatre locus par un type allélique (caractérisé ici par un nombre). Les allèles des cases en couleur sont ceux spécifiquement détectés (ou présents) dans une source donnée. Les coefficients d'appartenance des souches à attribuer sont calculés à partir des fréquences alléliques dans les trois sources.

A titre d'exemple, pour la souche 13 : le type allélique (35) du locus 1 de cette souche est très spécifique à la source de 2 (présent dans 100% des souches de cette source). Son poids est fort dans le calcul du coefficient d'appartenance. Le type allélique du locus 3 (42) est également spécifique de la source 2 (mais seules 75% des souches de cette source le portent). Les types alléliques du locus 3 (4) et du locus 4 (11) sont présents dans les sources 1 et 2 et absents de la source 3. Ceci explique la probabilité que la souche 13 appartienne à cette dernière source soit très faible.

Tableau 6. Illustration de l'approche d'attribution des sources par l'utilisation d'un modèle de structure de population

Origine	Souche	locus 1	locus 2	locus 3	locus 4	Coefficients d'appartenance aux sources 1/2/3
Source 1	Souche 1	28	31	32	7	1/0/0
	Souche 2	28	31	4	8	1/0/0
	Souche 3	28	12	32	7	1/0/0
	Souche 4	28	12	4	7	1/0/0
Source 2	Souche 5	35	12	15	7	0/1/0
	Souche 6	35	42	15	7	0/1/0
	Souche 7	35	42	4	7	0/1/0
	Souche 8	35	42	15	8	0/1/0
Source 3	Souche 9	7	15	22	7	0/0/1
	Souche 10	14	17	22	11	0/0/1
	Souche 11	7	17	22	7	0/0/1
	Souche 12	7	17	27	7	0/0/1
Souches de cas à attribuer	Souche 13	35	42	4	8	0,07/0,92/0,01
	Souche 14	28	31	32	8	0,97/0,02/0,01
	Souche 15	7	15	32	7	0,22/0,04/0,74
	Souche 16	14	17	2	11	0,04/0,04/0,92

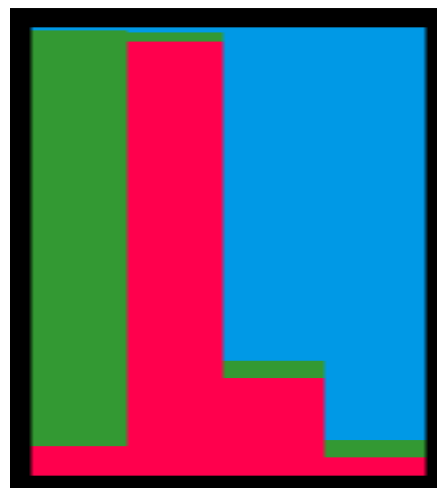


Figure 4. Coefficient d'appartenance des quatre souches humaines pour les trois sources (source 1 en rouge, source 2 en vert, source 3 en bleu). Chaque barre verticale représente une souche à attribuer. Les longueurs relatives des barres de couleur pour une souche sont proportionnelles aux coefficients d'appartenance.

Données requises, applications et présentation des résultats

La méthode peut être appliquée à différents types de marqueurs génétiques : microsatellites, RFLPs, SNPs, AFLP.

Pour les souches, l'information doit être disponible sur différents loci du génome, indépendants entre eux (voir hypothèses). Il est également nécessaire d'observer une diversité aux seins d'allèles communs. Pour les sources, il faut être capable de leur associer des souches caractérisées selon le schéma précédent.

En théorie, cette approche pourrait être utilisée avec des informations limitées à deux loci et deux modalités par locus. Dans la pratique, les données utilisées sont issues des méthodes de typage utilisées à des fins d'investigation épidémiologiques qui considèrent plus de deux loci et plus de deux modalités (Cf. Partie 5.3).

Les points d'attribution de la plupart des publications ayant utilisé cette approche se situaient au niveau des réservoirs (Strachan *et al.* 2009, Sheppard, Dallas, Strachan, *et al.* 2009, Roux *et al.* 2013, Kittl *et al.* 2013) ou plus généralement des sources, c'est-à-dire des réservoirs et des véhicules (Nielsen *et al.* 2017). Mais d'autres points d'attribution sont possibles, par exemple les différents élevages (Müllner *et al.* 2010).

Les résultats sont la plupart du temps présentés sous forme graphique (Cf. figure 4) et sous forme de proportions globales d'appartenance des souches humaines aux différentes sources. Ces proportions pour la population correspondent à la moyenne des coefficients d'appartenance des souches. Les probabilités d'attribution peuvent être présentées pour chacune des souches (Cf. figure 4 pour l'exemple). Le pourcentage global est accompagné parfois d'une incertitude, dont le principe de calcul n'est pas toujours explicitement mentionné, même s'il s'appuie souvent sur le ré-échantillonnage des souches (bootstrap).

Avantages et limites :

Le modèle est accessible via un logiciel libre. Le principal avantage est que cette approche permet de considérer de nombreux loci, ce qui offre une perspective intéressante avec l'utilisation plus courante du WGS comme méthode de typage des souches.

La principale limite associée à la caractérisation de la structure génétique par cette méthode est liée à la définition du nombre optimal de groupes. Cependant, dans le cas de l'attribution de sources, le nombre de groupes (sources) est fixé et la structure est sans mélange (chaque cas ne peut venir que d'une seule source).

6.1.2.2.2 Attribution par modèle en île asymétrique

Description générale de la méthode

Cette méthode proposée par Wilson *et al.* (2008), dans sa formulation générale, vise à trouver la structure d'une population, mais aussi à expliquer la différenciation génétique par le biais de mutation, de recombinaison et de migration entre des groupes distincts.

Cette méthode est l'extension d'un modèle de génétique des populations, le modèle en île de Wright (Bodmer et Cavalli-Sforza 1968). Dans ce modèle, la population est séparée en différentes îles. Après un certain nombre de générations, des individus migrent entre les différentes îles. Le niveau de différenciation génétique entre ces populations est fonction du nombre d'individus migrants par population et par génération. L'extension de ce modèle permet des taux de migration différents (asymmetric model).

Dans le cadre de l'attribution, la population qui est partitionnée correspond aux souches de cas humains infectés par l'agent pathogène étudié et les différentes îles correspondent à ses différentes sources.

A partir de la fréquence de certains allèles à certains loci dans une population déjà constituée de sources connues, il est possible d'attribuer les origines pour un groupe (humain) d'origine inconnue, ainsi que les taux de mutation, de recombinaison et de migration entre les sources. Le taux de migration vers la population humaine correspond au paramètre d'intérêt (attribution des cas humains).

L'illustration de la méthode d'attribution par modèle en île asymétrique fait appel au même jeu de données que celui utilisé précédemment pour illustrer l'approche STRUCTURE (trois sources, quatre souches à attribuer). Les taux de migration, de mutation et de recombinaison sont calculés sur la base des allèles présentés dans le tableau 6.

La figure 5 présente les estimations des taux de migration et de mutation. Ainsi, la source 3 présente la plus grande part associée à la mutation dans la source (en noir), cette part importante s'explique par l'apparition de nouveaux types alléliques (types 14, 15 et 27) pour les loci 1, 2 et 3. Les sources 1 et 2 présentent des taux de migration plus élevés que la source 3, ces migrations s'expliquent par le partage des mêmes types alléliques (p. ex. le type allélique 12 pour le locus 2 et 4 sur le locus 3 sont partagés par deux des sources, on considère que des « individus » ont migré entre ces deux sources).



Figure 5. Illustration du taux de migration (couleurs différentes de la source) et de mutation (en noir) pour chacune des trois sources selon les types alléliques des sources présentés dans le tableau 6.

Une fois que les taux de mutation, de recombinaison et de migration sont estimés à partir des sources, les probabilités d'appartenance des souches humaines peuvent être calculées. La figure 6 présente la probabilité d'appartenance pour les quatre souches de cas humains, estimée d'après leurs profils alléliques (Cf. Tableau 6).

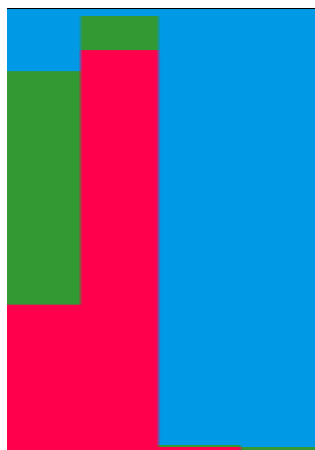


Figure 6. Probabilités d'appartenance des quatre souches humaines pour les trois sources (source 1 en rouge, source 2 en vert et source 3 en bleu) estimées par le modèle en île asymétrique selon les types alléliques des souches présentés dans le tableau 6. Chaque barre verticale représente une souche. Les longueurs relatives des barres de couleur pour une souche sont proportionnelles aux probabilités d'appartenance.

Données requises, applications et présentation des résultats

La méthode peut être appliquée à différents types de marqueurs génétiques, MLST et MLVA notamment. On retrouve les mêmes besoins de données que pour l'approche précédente (nécessité d'avoir une diversité de types alléliques pour différents loci, ainsi que de disposer de l'information sur des souches issues des différentes sources).

Les études rencontrées dans la littérature concernent principalement *Campylobacter* (le marqueur le plus souvent rencontré est MLST à 7 loci (Mughini Gras *et al.* 2012, Smid *et al.* 2013, Mossong *et al.* 2016, Sheppard, Dallas, Strachan, *et al.* 2009, Wilson *et al.* 2008)), *Salmonella* (marqueur : MLVA (Barco *et al.* 2015, Mughini-Gras, Smid, *et al.* 2014)) et *L. monocytogenes* (Nielsen *et al.* 2017).

Une forte diversité au sein des sources, une faible divergence entre les sources et un nombre de données limitées sont mentionnés comme les principales limites aux résultats obtenus par ce modèle (Barco *et al.* 2015).

Avantages et limites

Les hypothèses et la structure du modèle apparaissent plus proches des hypothèses biologiques que l'approche du modèle STRUCTURE. En effet, ce modèle tient compte des possibilités de non indépendance des loci et intègre la migration d'une souche d'une source à l'autre ce qui est une réalité biologique.

Cependant, deux limites principales peuvent être identifiées :

- le modèle attribue toutes les souches humaines, même celles dont le profil ne se retrouve pas dans des sources. Il est donc impossible d'avoir des cas non attribuables (source inconnue).
- une souche nouvelle (jamais retrouvée dans les sources) est attribuée à la source qui contient les souches avec le taux de recombinaison le plus élevé.

6.1.2.2.3 Comparaison des approches génétiques

La pertinence de ces modèles est estimée par une validation croisée qui peut être réalisée avant ou après l'attribution des cas (Sheppard, Dallas, Strachan, *et al.* 2009, Kittl *et al.* 2013). Ainsi, les souches des sources sont séparées en deux : une partie est utilisée pour l'établissement du modèle, l'autre pour son évaluation. La capacité du modèle pour attribuer correctement les souches du jeu de vérification (auto-attribution) assure que l'attribution des cas humains est pertinente.

Peu d'études comparatives des approches STRUCTURE et AIM ont été publiées (Sheppard, Dallas, Strachan, *et al.* 2009). Il est donc difficile de recommander l'utilisation d'un modèle plutôt qu'un autre, même si les hypothèses associées au modèle en île asymétrique apparaissent plus proches de l'évolution des clones au sein et entre les différentes sources. Le résultat d'auto-attribution est sans doute actuellement le meilleur critère pour le choix du modèle.

Les résultats obtenus par ces deux modèles sont également souvent comparés ou complétés par d'autres approches. Parmi ces approches, on retrouve celles basées sur des indices caractérisant la proximité ou la diversité génétiques. Par exemple, l'index de Simpson caractérisant la diversité, l'analyse de variance moléculaire ou AMOVA pour vérifier l'existence d'une structuration géographique ou encore l'index de similarité ont été utilisés (Roux *et al.* 2013, Excoffier, Laval, et Schneider 2005, Sheppard, Dallas, Strachan, *et al.* 2009, Kittl *et al.* 2013). Parmi les approches phylogénétiques, la prise en compte des événements de recombinaison a été réalisée pour améliorer les données d'entrées de ces modèles (Strachan *et al.* 2009, Roux *et al.* 2013, Didelot et Falush 2007). De nouvelles approches phylogéographiques ont récemment été proposées pour compléter l'attribution des sources (Dearlove *et al.* 2016).

Des comparaisons avec des approches épidémiologiques (cas-témoin et cas-cas) (Roux *et al.* 2013) ou des résultats obtenus avec un autre modèle de structure génétique des populations (modèle BAPS (Dale *et al.* 2011)) sont également rencontrées.

6.1.3 L'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque

6.1.3.1 Description générale, points d'attribution

L'appréciation de l'exposition est une approche ascendante (« bottom-up ») qui consiste à évaluer l'exposition des consommateurs à un agent pathogène à partir de sources connues. Elle permet de déterminer l'importance relative des différentes sources de contamination. Le couplage des estimations d'exposition à l'agent pathogène avec sa relation dose-réponse, incluant d'éventuelles différences selon la sensibilité spécifique de sous-populations de consommateurs, permet d'apprécier le risque sous la forme d'un nombre relatif ou absolu de cas d'infection/maladie liés aux différentes sources.

Les points d'attribution potentiellement identifiables avec cette méthode vont de la production primaire à la consommation. Il est en théorie possible d'utiliser cette méthode pour évaluer la contribution relative des différents réservoirs, véhicules, voies de transmission et pratiques mais, en pratique, elle est surtout utilisée pour évaluer l'importance relative d'un nombre limité de sources d'infection auxquelles sont directement exposés les consommateurs.

6.1.3.2 Modèle et données nécessaires

L'exposition des consommateurs dépend de la quantité d'agent pathogène présent au niveau de la source et de l'importance de l'exposition des consommateurs à cette source.

La contamination d'un aliment est classiquement caractérisée par sa fréquence de contamination et par la concentration en agent pathogène ou en toxines des portions contaminées. Cette contamination peut évoluer jusqu'au moment de la consommation en fonction des pratiques et des modes de conservation, de préparation et de consommation. Il est alors nécessaire de caractériser ces différentes pratiques (conservation de durée variable par réfrigération, surgélation ou à température ambiante, consommation sous forme crue ou après cuisson, manipulations entraînant des transferts de contaminants, etc.) et d'apprécier leur impact sur la contamination de l'aliment. Les modèles mathématiques développés pour décrire la dynamique des niveaux de contamination le long de la chaîne alimentaire peuvent donc s'avérer très complexes (modèles de destruction microbienne, de survie, de croissance, de transfert de contaminants) et nécessitent un grand nombre de données (enquêtes sur les pratiques des consommateurs, données de microbiologie prévisionnelle).

L'importance de l'exposition des consommateurs à un danger alimentaire dépend donc de la concentration du danger dans l'aliment, de la fréquence de consommation de l'aliment et de la taille des portions consommées. Des enquêtes auprès des consommateurs permettent de recueillir ces informations pour de très nombreux aliments et d'apprécier leur exposition aux différentes sources alimentaires.

6.1.3.3 Intégration des données et présentation des résultats

Les données d'entrée des modèles d'appréciation de l'exposition aux dangers alimentaires sont caractérisées par une variabilité naturelle (propriété intrinsèque des données mesurées) et une incertitude traduisant la qualité et l'incomplétude des connaissances (pouvant être diminuée par l'augmentation du nombre de mesures réalisées sur les données). Ces deux niveaux d'indétermination sont habituellement traduits par des distributions de probabilité. Il est possible d'intégrer ces données dans le modèle selon une approche déterministe ne prenant en compte qu'une valeur particulière (habituellement la moyenne) des distributions ou selon une approche stochastique reposant sur l'utilisation de distributions de probabilité.

L'exposition moyenne des consommateurs peut ainsi être estimée par un modèle déterministe simple en multipliant la consommation moyenne d'un aliment par personne, la fraction de portions contaminées, la concentration moyenne en agent pathogène dans les portions contaminées, et la fraction de particules microbiennes réellement ingérées suite aux traitements subis par l'aliment. Evers *et al.* (2008) ont estimé le nombre moyen de cellules de *Campylobacter* spp. ingérées par personne et par jour pour évaluer l'importance relative de 31 voies de transmission (aliments,

contact direct avec des animaux, environnement) aux Pays-Bas. Buettner *et al.* (2010) ont utilisé une approche similaire en Suisse pour estimer l'incidence des campylobactérioses d'origine alimentaire, contractées par contact avec des animaux de compagnie ou lors de voyages à l'étranger.

La prise en compte des distributions de probabilité des données d'entrée et leur intégration dans le modèle d'appréciation de l'exposition, puis du risque, font appel à un processus de simulation de Monte Carlo (tirage aléatoire de valeurs dans les distributions statistiques renouvelé un très grand nombre de fois). Lorsque ce processus est utilisé pour traduire l'impact de la variabilité sur les estimations, les résultats sont exprimés par une distribution de l'exposition au danger ou du risque individuel (Lake, Horn, et Ball 2011, Opsteegh *et al.* 2011). Ce même processus de simulation permet également de quantifier l'impact de l'incertitude (Evers *et al.* 2008, Buettner *et al.* 2010). Dans ce cas, les résultats sont des estimations de l'exposition ou de risque assorties d'un intervalle de crédibilité. Le processus de Monte Carlo est parfois utilisé pour simuler, de façon indifférenciée, l'impact de la variabilité et de l'incertitude (Kosmider *et al.* 2010). Dans ce cas, les deux sources d'indétermination sont traitées de la même façon. L'impact des deux sources d'indétermination est clairement évalué séparément, en ayant recours à des simulations de Monte Carlo dites « à deux dimensions » (FDA 2003). Les distributions de variabilité (1^{ère} dimension) de l'exposition au danger ou du risque individuel sont alors assorties d'une région de crédibilité (2^{ème} dimension).

6.1.3.4 Conclusion

Cette méthode présente l'avantage d'apporter des estimations sur des phénomènes difficilement observables avec les dispositifs de surveillance habituels et présente donc une complémentarité certaine avec les méthodes épidémiologiques reposant sur la surveillance des maladies. En théorie, elle permet un niveau élevé de détail dans l'identification des réservoirs, véhicules et pratiques à l'origine des cas d'infection humaine. Ainsi, le rôle de sources spécifiques et l'impact potentiel de mesures de gestion ciblées sur ces sources peuvent être évalués.

En revanche, cette approche nécessite de nombreuses données sur la contamination des sources, l'évolution de cette contamination le long de la chaîne de transmission, les pratiques des consommateurs et les relations dose-réponse lorsqu'il s'agit d'aller jusqu'à l'appréciation du risque. La grande complexité des modèles développés dans cette approche et le manque de précision sur les données d'entrée conduisent souvent à des estimations caractérisées par une forte incertitude.

6.1.4 L'élicitation des connaissances d'experts

6.1.4.1 Description générale

En absence ou quasi-absence de données dans la littérature scientifique ou grise (rapports d'études ou de recherches, actes de congrès, etc.), la distribution des valeurs des paramètres d'entrée d'un modèle peut être déterminée en recueillant des informations auprès d'experts. Cette démarche est appelée « élicitation de dires d'experts » ou « élicitation de connaissances d'experts ». L'élicitation doit être réalisée de manière transparente, en respectant la diversité des opinions des experts.

6.1.4.2 Les méthodes d'élicitation

Diverses méthodes d'élicitation de dires d'experts sont décrites dans la littérature (Butler, Thomas, et Pintar 2015). Ces méthodes se distinguent notamment par la manière dont les experts interagissent avec les « animateurs » qui organisent le recueil d'information dans des ateliers collectifs, au travers de questionnaires ou au cours d'entrevues.

Un autre élément de distinction repose sur l'anonymat des participants, qui permet aux experts de fournir des estimations ou des décisions différant des points de vue majoritaires. Les ateliers collectifs sont relativement contraignants pour les experts (multiples réunions et déplacements)

mais donnent lieu à de vrais débats entre experts et les sources de désaccord y sont nécessairement évoquées. La présence dans les ateliers d'un animateur qualifié est recommandée afin de réduire les biais et d'assurer une bonne dynamique de groupe. La technique du « groupe nominal » est l'outil le plus couramment utilisé pour la collecte, au cours d'ateliers, d'informations structurées, impliquant (i) la collecte des contributions de tous les membres, (ii) la discussion et (iii) le classement des résultats (Delbecq, Van de Ven, et Gustafson 1975).

6.1.4.3 Structure de la méthode d'élicitation de dires d'experts

- *Avant l'élicitation des connaissances*

Le sujet d'intérêt est clairement défini. Une analyse documentaire (des publications scientifiques pertinentes repérées lors de l'interrogation de base de données par exemple) doit révéler la pauvreté des informations qui y sont relatives, ce qui justifie la mise en œuvre d'une élicitation de connaissances d'experts.

Les questions posées aux experts sont préparées à l'avance par un groupe de pilotage indépendant dont une partie des membres ne participera pas aux travaux du groupe d'élicitation. Ce groupe peut notamment avoir à décider, en fonction de la nature des questions posées, de la méthode d'élicitation. Les membres de ce groupe veilleront à proposer des questions ouvertes, différenciant suffisamment les thèmes (éviter par exemple un regroupement entre fréquence et gravité d'une maladie), formulées dans un langage adapté aux experts sollicités. Des définitions succinctes des termes utilisés peuvent être rappelées en préambule aux questions.

- *Méthode de sélection et nombre d'experts*

La méthode de recrutement la plus répandue repose sur la sélection d'experts sur la base de la pertinence de leur compétence au regard de l'élicitation engagée (« relevance screening »). La pertinence de leur expertise peut s'appuyer sur leurs publications (EFSA 2014a).

Les experts peuvent également être sélectionnés par une méthode d'échantillonnage dite « boule de neige ». Cette méthode non-probabiliste consiste en un tirage aléatoire dans la population d'experts ciblée. Chacun des experts sélectionnés inclut à son tour n « ami(s) » (également experts) dans l'enquête. Ces derniers ne sont retenus que s'ils ne font pas partie de la sélection initiale.

Le nombre d'experts utilisés dans le cadre d'une attribution des sources par élicitation peut varier, selon la méthode employée, de 12 à 54 experts (Butler, Thomas, et Pintar 2015). Aucun nombre minimum d'experts n'est requis pour une élicitation. La constitution d'un groupe d'experts relativement large, incluant des individus moins spécialisés, serait préférable à un comité restreint d'experts très spécialisés (Hald *et al.* 2016).

- *Support d'information et entraînement*

Des documents d'information sont généralement transmis aux participants afin de clarifier les objectifs et le contexte de l'étude, rappeler les définitions des principaux termes, et introduire les concepts de base de l'estimation de l'incertitude (en s'appuyant éventuellement sur des exemples). Une phase de formation des experts à ces concepts peut également être envisagée (EFSA 2014a).

- *Niveau de connaissance des experts*

Le niveau d'expertise des participants à une procédure d'élicitation est généralement évalué. Les experts peuvent être invités à autoévaluer leur degré d'expertise (p. ex. en indiquant les points sur lesquels ils doutent de leur capacité à fournir des estimations précises pour un agent pathogène ou une voie de transmission).

- *Elicitation « sérielle »*

Le processus d'élicitation peut être sériel (p. ex. diffusion d'un questionnaire puis discussion en groupes, ou plusieurs discussions en groupes). Plusieurs « séries » de discussions peuvent permettre de dissiper certaines confusions ou de surmonter certains points de désaccord entre

experts. La méthode Delphi fait une place importante à ces « tours » d'élicitation (Linstone et Turoff 1975). La majorité des études sont conduites avec des séries d'élicitation de dires d'experts.

- *Méthode d'agrégation*

Les opinions provenant de plusieurs experts doivent être « agrégées ». Les méthodes d'agrégation peuvent être comportementales, mathématiques, ou « mixtes ». Dans les méthodes d'agrégation comportementale, les experts débattent et déterminent ensemble une estimation commune. Dans les méthodes d'agrégation mathématiques, les évaluations produites individuellement par chacun des experts sont agrégées par une tierce personne, selon une règle d'agrégation définie au préalable (p. ex. moyenne arithmétique ou extrema des valeurs évaluées). Les approches mixtes permettent une interaction entre experts et l'utilisation de règles mathématiques.

Les protocoles d'élicitation des connaissances reprennent les différentes méthodes d'agrégation :

- le protocole « Sheffield » prône une interaction du groupe d'experts (agrégation comportementale) ;
- le protocole « Cooke » comprend une calibration des experts sur un exemple, puis une agrégation mathématique des distributions proposées par ces experts ;
- le protocole « Delphi » est basé sur les réponses écrites à un questionnaire individuel, qui sont reprises au cours d'une discussion commune (un modèle mixte d'agrégation comportementale et mathématique).

- *Biais*

Chaque étape d'une l'élicitation de connaissances d'experts comporte potentiellement des biais (biais de sélection des experts, biais d'information lié au support transmis à l'expert, biais lors de l'agrégation en raison du poids inapproprié attribué à chaque expert). La structuration de la procédure d'élicitation réduit normalement les biais possibles (notamment grâce par exemple à la calibration d'experts sur une question) ou favorise leur identification après la réalisation de l'étude.

6.1.4.4 Articles citant l'utilisation de l'élicitation des connaissances d'experts pour une étude d'attribution des sources

Le tableau 7 présente une revue de la littérature sur les études d'attribution par élicitation des connaissances d'experts. Il est à noter que le nombre d'experts inclus dans le processus n'est pas toujours important et que le niveau des connaissances des experts n'est pas évalué, probablement compte-tenu de la difficulté de trouver des données auxquelles confronter les résultats d'élicitation.

Tableau 7. Synthèse des études d'attribution des sources par élicitation des connaissances d'experts

Méthodes	Hoffmann <i>et al.</i> (2007)	Havelaar <i>et al.</i> (2008)	Lake <i>et al.</i> (2010)	Ravel <i>et al.</i> (2010)	Davidson <i>et al.</i> (2011)	Vally <i>et al.</i> (2014)
Méthode de recrutement	« Boule de neige »	?	Compétences supposées d'après leurs publications scientifiques et écrits	« Boule de neige »	« Boule de neige »	Compétences supposées d'après leurs publications scientifiques et écrits
Nombre d'experts	42	16	14	54	135	12
Support d'information	Courrier	E-mail	Atelier	Courrier	Courrier	Atelier
Niveau de connaissance des experts	Auto-évaluée	Auto-évaluée	Non précisé	Auto-évaluée	Auto-évaluée	Non précisé
Elicitation sérielle	Non	Non	Non	Non	Non	Oui

6.2 Choix des méthodes d'attribution en fonction de la question de santé publique, des caractéristiques de l'agent pathogène et des données disponibles

6.2.1 Caractérisation des méthodes pour leur utilisation en réponse à un enjeu de santé publique

Le tableau 8 présente les éléments guidant le choix d'une méthode d'attribution : le point d'attribution dans le continuum fourche-fourchette et le type de cas attribués, ainsi que les données nécessaires pour la mise en œuvre de chaque méthode concernant l'agent pathogène, les cas humains et les sources. Le point d'attribution permet d'évaluer le potentiel de la méthode pour répondre à un enjeu de santé publique. Ce potentiel dépend également de la disponibilité des données et de leur qualité, auxquelles il faut ajouter la question des caractéristiques de l'agent pathogène (plasticité du génome, clonalité, hétérogénéité de la représentation des types entre les sources, propension à générer des épidémies, etc.).

6.2.1.1 Les approches épidémiologiques

Les **études épidémiologiques sur les cas sporadiques** ciblent des cas sporadiques qui peuvent être attribués en aval de la chaîne alimentaire, aux véhicules, aux voies de transmission ou aux pratiques. Ces études nécessitent des données sur les expositions récentes des cas humains (et/ou témoins) dans une fenêtre d'incubation de l'agent pathogène pas trop longue pour limiter le biais de mémoire. Ces méthodes permettent d'identifier, voire de hiérarchiser, et quantifier l'importance des voies de transmission, des véhicules ou des pratiques.

Les **investigations d'épidémies** peuvent être attribuées en aval de la chaîne alimentaire, aux véhicules, aux voies de transmission ou aux pratiques. Ces investigations permettent de recueillir des données sur les cas humains, sur leur lien avec une épidémie et sur l'exposition identifiée comme source de chaque épisode. L'analyse et le bilan de ces investigations permettent d'identifier des voies de transmission, des véhicules ou des pratiques à l'origine des épidémies. Ces bilans peuvent également permettre de hiérarchiser les sources à l'origine d'épidémies. De nombreux biais peuvent néanmoins invalider cette hiérarchisation : niveau de preuve insuffisant du lien épidémiologique entre les cas et leur source, surreprésentation des épisodes impliquant un grand nombre de malades ou un agent pathogène rare, aliments artificiellement surreprésentés et disparités dans la désignation des aliments ou des catégories d'aliments.

6.2.1.2 Les approches basées sur les données de typage microbiologique

Les modèles de **comparaison de fréquences** (Dutch, Hald) ciblent des cas sporadiques qui peuvent être attribués au réservoir, en amont de la chaîne agro-alimentaire ou au véhicule, plus en aval. Ces méthodes nécessitent d'une part des données portant sur l'agent pathogène, les sources et les cas et d'autre part de disposer de souches issues de ces sources et de ces cas. C'est le point d'échantillonnage des sources qui déterminera le point d'attribution. L'utilisation de cette méthode exclut les agents pathogènes présentant une faible diversité de types et suppose que la répartition des types soit hétérogène entre les sources. Le génome de l'agent pathogène doit de plus présenter une certaine stabilité car les types sont comparés de la production primaire aux cas humains. Ces méthodes nécessitent de nombreuses données et leur utilisation suppose l'existence d'un système de surveillance bien établi et l'application systématique et harmonisée d'une méthode de typage suffisamment discriminante à l'ensemble des souches issues de cas humains comme de sources. Ces approches permettent de hiérarchiser et de quantifier la contribution des sources aux cas humains sporadiques. La pertinence des résultats sera fonction de la couverture des sources de l'agent pathogène (incluant la prise en compte de denrées importées) et des informations prises en compte dans le modèle. Lorsqu'un système de surveillance pérenne existe, la comparaison des attributions à différentes périodes de temps

permet de suivre l'évolution de la contribution des filières et d'évaluer ainsi l'impact des interventions mises en place pour maîtriser l'agent pathogène dans ces filières.

Les modèles fondés sur la **génétique des populations** (AIM et STRUCTURE) ciblent des cas sporadiques et/ou groupés qui peuvent être attribués au réservoir, en amont de la chaîne agro-alimentaire ou au véhicule, plus en aval. Ces approches nécessitent des souches issues des sources et des cas humains qu'ils soient sporadiques ou épidémiques. En revanche, à la différence des modèles précédents, aucune information sur les expositions n'est nécessaire. Le point d'échantillonnage des sources détermine le point d'attribution. L'utilisation de ces méthodes exclut les agents pathogènes présentant une faible diversité de types et suppose une répartition hétérogène des types microbiens entre les sources. A la différence des modèles de comparaison de fréquence, l'hypothèse de la stabilité du génome de l'agent pathogène n'est pas nécessaire. Ces modèles permettent, si des données adaptées sont disponibles, de hiérarchiser et quantifier la contribution des sources aux cas humains et d'évaluer l'évolution de la contribution des différentes sources dans le temps. Afin de limiter des attributions erronées, la couverture des sources est ici aussi critique. Il n'y a pas de notion de cas non attribuable, la probabilité pour un cas d'être lié à une source dépend de la proximité génétique entre la souche humaine et les souches isolées de la source et elle est estimée pour chaque cas, quel que soit le profil génétique de la souche.

6.2.1.3 Les approches d'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque

Ces modèles attribuent des cas sporadiques ou hiérarchisent des sources théoriquement à tous les niveaux du continuum agro-alimentaire mais, plus sûrement, au niveau des véhicules et voies de transmission. Ces modèles nécessitent de nombreuses données portant sur la contamination des sources, sur les caractéristiques physiologiques de l'agent pathogène, et pour les modèles d'appréciation du risque sur son infectiosité.

Les modèles d'**appréciation quantitative de l'exposition (AQE)** hiérarchisent les véhicules et les voies de transmission (estimation de doses exposantes et non du nombre de cas attribués) alors que les modèles d'**appréciation quantitative du risque (AQR)** quantifient l'importance relative de chaque véhicule et estiment les proportions de malades attribuables à chacun de ces véhicules.

Les limites liées aux données pour l'attribution des cas portent notamment sur l'existence de données pertinentes (i.e. disponibles, contemporaines, adaptées à la situation géographique, précises, etc.) pour les nombreux facteurs d'entrée du modèle, à défaut de quoi on doit substituer des extrapolations à partir de données portant sur des agents pathogènes similaires ou des situations proches, ce qui augmente les risques de biais et l'incertitude sur les résultats.

6.2.1.4 L'élicitation des connaissances d'experts

Cette méthode aborde tous les types de cas et points d'attribution possibles et ne nécessite pas de données. Il est possible d'identifier, de hiérarchiser, voire de quantifier l'importance relative de différentes sources liées aux infections d'origine alimentaire. La principale limite de cette méthode est qu'elle ne repose que sur les représentations des experts.

Tableau 8. Principales caractéristiques et données nécessaires à la mise en œuvre des méthodes d'attribution des sources de maladies infectieuses transmissibles par les aliments

Méthodes	Sources explorées ou points d'attribution					Agent pathogène			Cas humains			Sources		
	Réservoirs	Véhicules	Voies de transmission	Pratiques	Cas attribués	Niveau de discrimination de la méthode de typage	Caractéristiques physiologiques (appréciation de la croissance, de la survie, de l'inactivation)	Infectiosité (dose-réponse)	Collection de souches	Cas recrutés	Niveau d'exposition à la source	Collection de souches	Prévalence ou fréquences des types	Niveau d'exhaustivité du nombre de sources
Epidémiologie cas sporadiques	non	oui	oui	oui	sporadiques	SO*	non	non	non	sporadiques	oui	non	non	élevée
Epidémiologie cas épidémiques	non	oui	oui	oui	épidémiques	SO	non	non	non	épidémiques	oui	non	non	élevée
Modèles Dutch / Hald	oui	oui	oui	non	sporadiques	moyen	non	non	oui	sporadiques et épidémiques	facultatif	oui	oui	moyenne
Modèles STRUCTURE / AIM	oui	oui	non	non	sporadiques et /ou épidémiques	moyen à élevé	non	non	oui	sporadiques et/ou épidémiques	non	oui	non	élevée
AQE	oui	oui	oui	oui	SO	SO	oui	non	non	non requis	oui	non	oui	moyenne
AQR	oui	oui	oui	oui	sporadiques	SO	oui	oui	non	non requis	oui	non	oui	moyenne

*SO : sans objet

6.2.2 Choix des méthodes d'attribution des sources en fonction des questions de santé publique et des données disponibles

Les questions de santé publique concernent l'identification des sources d'agents pathogènes transmissibles par les aliments et la hiérarchisation ou la quantification de l'importance relative de ces sources sur le fardeau sanitaire.

Les données seront la plupart du temps le facteur limitant pour l'utilisation des méthodes d'attribution, soit du fait de l'absence de disponibilité des données, soit parce que leur qualité engendre des risques de biais ou d'intervalles de confiance/crédibilité trop larges pour conclure sur l'ordre d'importance des sources. Les données sont de plusieurs natures : données humaines (de type questionnaire, recueil d'information), données sur les sources (niveau, mode de consommation, procédé de production, caractéristiques physico-chimiques, etc.), données sur l'agent pathogène (microbiologie, etc.), collections de souches issues de cas humains, collections de souches issues de sources. En l'absence de données exploitables par les approches d'attribution ou pour pallier le manque de certaines données, l'élicitation des connaissances d'experts peut être utilisée.

L'identification des sources d'un agent pathogène requiert une surveillance des maladies humaines et l'investigation des épidémies alimentaires. Cette approche nécessite des déclarations contenant des informations sur l'identification des agents pathogènes et des aliments responsables des foyers. Elle permet de préciser la nature des aliments à l'origine de certaines toxi-infections alimentaires. Ces investigations permettent également de hiérarchiser les aliments le plus souvent incriminés dans les épidémies alimentaires qui pourront alors faire l'objet d'une surveillance renforcée.

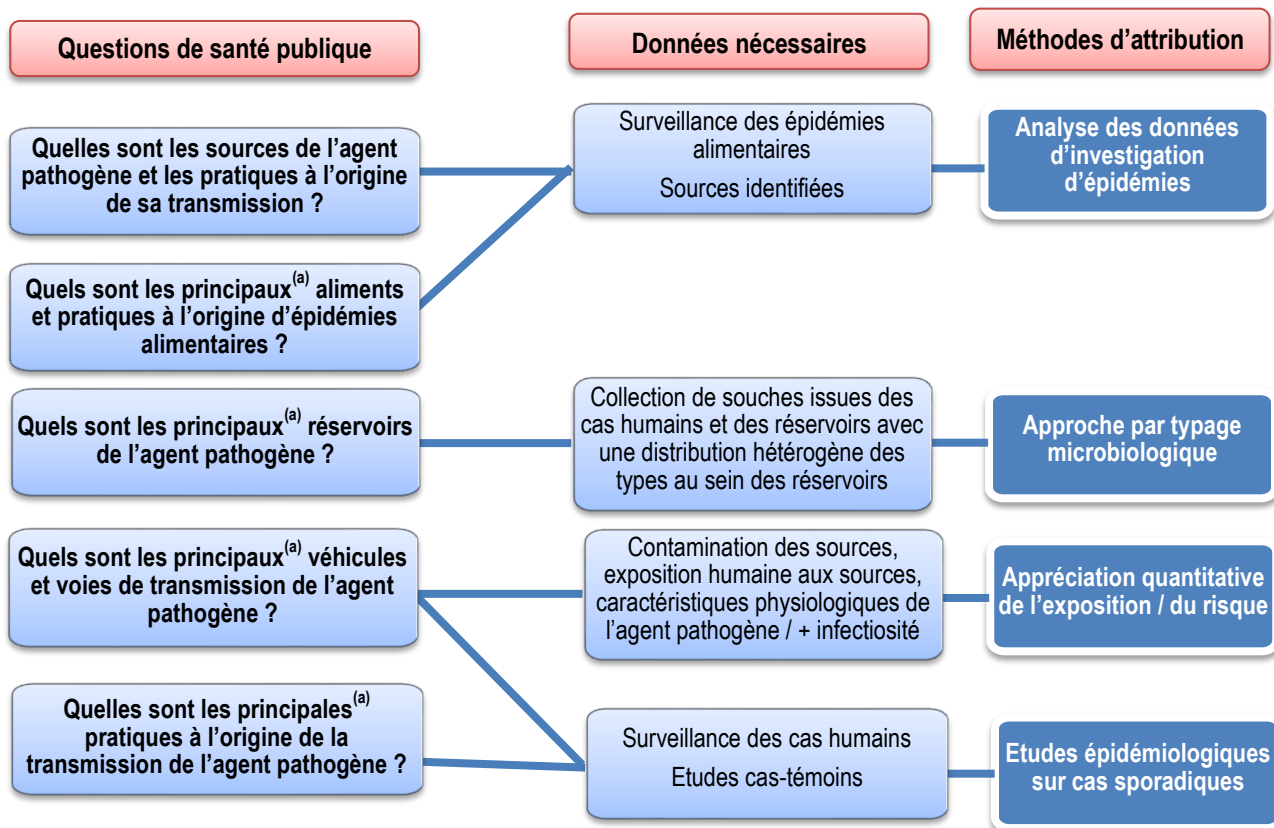
Les méthodes basées sur le typage microbiologique sont les plus adaptées lorsqu'il s'agit de hiérarchiser **l'importance des réservoirs**. Ces approches permettent, par exemple, de justifier la mise en place de mesures de gestion en élevage. Basées sur une surveillance concomitante des cas humains et de la contamination des sources, elles permettent de suivre l'évolution de l'importance des sources lorsque la collecte des données de surveillance est effectuée à intervalle régulier. Si l'on dispose de bases de données et de collections de souches générées par la surveillance d'un agent pathogène parmi les cas (en France, activité des CNR) et dans les sources (en France, activité des LNR), alors les approches de type Hald/Dutch et AIM/STRUCTURE sont les plus adaptées. La première famille de méthodes se contente de méthodes de typage de niveau de discrimination moyen, qu'elles soient génotypiques ou phénotypiques, la seconde suppose l'utilisation de méthodes génotypiques de niveau de discrimination élevé (p. ex. MLST). Dans les deux cas, la couverture des sources contaminées par l'agent pathogène sera critique. Les modèles de comparaison de fréquences ne permettent pas d'attribuer à une source un type identifié uniquement chez l'Homme, générant ainsi des cas dits « non attribuables » ou avec une « source inconnue ». A l'inverse, les modèles de génétique des populations attribuent toutes les souches humaines à au moins une source même si la proximité génétique est très faible.

La **hiérarchisation des voies de transmission et des aliments** s'appuie généralement sur des approches basées sur l'AQE/AQR ou sur des études épidémiologiques portant sur des cas sporadiques. En l'absence de données sur les cas humains, les approches AQE/AQR peuvent être envisagées. Ces méthodes reposent sur la disponibilité de nombreux facteurs concernant les caractéristiques physiologiques de l'agent pathogène et les sources (niveau de contamination, mode de consommation, etc.). A noter que les données d'infectiosité (dose-réponse) sont nécessaires pour l'AQR.

Les méthodes épidémiologiques portant sur des cas sporadiques sont également les méthodes de choix lorsqu'il s'agit de quantifier **l'importance des pratiques** sur la survenue des maladies infectieuses d'origine alimentaire. Ces approches nécessitent des questionnaires individuels des cas et/ou témoins sur les expositions/facteurs de risque de l'agent pathogène ciblé et/ou d'autres pathogènes.

La hiérarchisation des véhicules et des pratiques permettra, par exemple, de justifier la mise en place de campagnes d'information des consommateurs sur les aliments et les pratiques à risque.

La figure 7 résume les approches préconisées en fonction des questions de santé publique et des données disponibles.



^(a) Hiérarchisation et/ou quantification de l'importance relative

Figure 7. Choix préférentiel des méthodes d'attribution en fonction des questions de santé publique

7 Inventaire et analyse des données disponibles en France

7.1 Revue de l'application des méthodes d'attribution sur les dangers sélectionnés

Le tableau 9 présente les méthodes d'attribution recensées dans la littérature pour les dangers sélectionnés. Les principaux résultats figurent en annexe 4. Les dangers sélectionnés ont tous fait l'objet d'études d'attribution des sources, à l'exception de l'histamine.

L'élicitation des connaissances d'experts a été utilisée principalement pour déterminer l'importance relative de la voie alimentaire par rapport à d'autres voies de transmission d'un danger (environnementale, contact avec les animaux, interhumaine).

Les approches épidémiologiques (cas sporadiques et/ou épidémies) ont été utilisées pour l'ensemble des dangers biologiques sélectionnés, permettant ainsi d'identifier voire de hiérarchiser les principaux aliments à l'origine des toxi-infections, ainsi que les facteurs de risques associés.

L'attribution des sources des infections à *Salmonella* et *Campylobacter*, principaux agents responsables de toxi-infections en Europe, a été investiguée dans différents pays et régions à travers les quatre approches recensées. Les résultats de ces études d'attribution ne sont pas toujours comparables compte tenu des différences entre les systèmes de surveillance, les sources de données, et les méthodes utilisées. La revue de ces travaux permet néanmoins d'établir les principaux réservoirs, véhicules, et voies de transmission de ces dangers.

Tableau 9. Méthodes d'attribution recensées dans la littérature pour les dangers biologiques sélectionnés

Dangers	Méthode d'attribution des sources ¹	Voies de transmission et sources explorées	Principales références ²
Bactéries, toxines et métabolites			
<i>Bacillus cereus</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012)
<i>Campylobacter</i> spp.	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012, Pires <i>et al.</i> 2010, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012)
	Epidémiologique - cas sporadiques	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments Pratiques : Hygiène et mode de cuisson Environnement Contact animaux	(Domingues <i>et al.</i> 2012a, MacDonald <i>et al.</i> 2015)
	Typage microbiologique	Alimentaire : Volailles, bovins, ovins, porcins Environnement Contact avec des animaux : oiseaux sauvages	(Mullner, Spencer, <i>et al.</i> 2009, Mullner, Jones, <i>et al.</i> 2009, Boysen <i>et al.</i> 2014, Ranta <i>et al.</i> 2011, Wilson <i>et al.</i> 2008, Mossong <i>et al.</i> 2016, Mughini Gras <i>et al.</i> 2012, Sheppard, Dallas, Strachan, <i>et al.</i> 2009, Ogden <i>et al.</i> 2009, Sheppard, Dallas, MacRae, <i>et al.</i> 2009, Smid <i>et al.</i> 2013, Roux <i>et al.</i> 2013, Kittl <i>et al.</i>

Dangers	Méthode d'attribution des sources ¹	Voies de transmission et sources explorées	Principales références ²
			2013, Dearlove <i>et al.</i> 2016)
	AQE / AQR	Alimentaire : Plusieurs catégories d'aliments (incluant l'eau) Contact avec les animaux	(Evers <i>et al.</i> 2008, Buettner <i>et al.</i> 2010, Murphy <i>et al.</i> 2015, Pintar <i>et al.</i> 2017)
<i>Clostridium perfringens</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012)
<i>Escherichia coli</i> producteurs de shigatoxines (STEC)	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012, Ebel <i>et al.</i> 2016)
	Epidémiologique - cas sporadiques	Alimentaire : Aliments (viandes, produits laitiers, végétaux) et pratiques (modes de cuisson des viandes) Contact avec des animaux : Visite de ferme Environnement : Eaux récréatives, eau de puits Interhumaine	(Voetsch <i>et al.</i> 2007, Friesema <i>et al.</i> 2015, Jaros <i>et al.</i> 2013, Cole <i>et al.</i> 2014, Kintz <i>et al.</i> 2017)
	AQE / AQR	Alimentaire : Viandes bovine, ovine et porcine, eau de puits	(Kosmider <i>et al.</i> 2010, Murphy <i>et al.</i> 2015)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012)
	Epidémiologique - cas sporadiques	Alimentaire : 28 aliments prêts à être consommés	(Preußel <i>et al.</i> 2015)
	Typage microbiologique	Alimentaire : Bœuf, porc/jambon, langue, autres produits à base de viande, poulet, dinde, gibier à plumes, poissons, coquillages, lait et produits laitiers, fruits et légumes, aliments multi-ingrédients, autres aliments	(Little <i>et al.</i> 2010)
	AQE / AQR	Alimentaire : 23 catégories d'aliments prêts à être consommés	(FDA 2003)
<i>Salmonella</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments Environnement Contact avec des animaux Interhumaine	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012, Pires <i>et al.</i> 2010, King, Lake, et Campbell 2011, Ebel <i>et al.</i> 2016)
	Epidémiologique - cas sporadiques	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments Pratiques : Modes et lieu de préparation Environnement Contact avec des animaux	(Domingues <i>et al.</i> 2012b, Gu <i>et al.</i> 2015, Voetsch <i>et al.</i> 2009)
	Typage microbiologique	Alimentaire : Poules pondeuses, poulets de chair, dinde, porcs, bovins, ovins, produits de la mer,	(Hald <i>et al.</i> 2004, Mullner, Jones, <i>et al.</i> 2009, Pires et Hald 2010, Pires <i>et al.</i> 2009, David, Guillemot, <i>et al.</i>

Dangers	Méthode d'attribution des sources ¹	Voies de transmission et sources explorées	Principales références ²
		canards, autres volailles, aliments importés Contact avec des animaux : Faune sauvage Environnement	2013, David, Sanders, <i>et al.</i> 2013, Mughini-Gras et van Pelt 2014, Mughini-Gras, Barucci, <i>et al.</i> 2014, Mughini-Gras, Smid, <i>et al.</i> 2014, Mughini-Gras, Enserink, <i>et al.</i> 2014, Glass <i>et al.</i> 2016, de Knecht <i>et al.</i> 2016, Vieira <i>et al.</i> 2016)
<i>Shigella</i> spp.	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Pires <i>et al.</i> 2012)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Ravel <i>et al.</i> 2009, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012)
Virus			
Norovirus	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Eau Interhumaine Environnement	(Painter <i>et al.</i> 2013, Greig et Ravel 2009, Ravel <i>et al.</i> 2009, Bitler <i>et al.</i> 2013, Matthews <i>et al.</i> 2012, Verhoef <i>et al.</i> 2015)
	AQE / AQR	Alimentaire : Eau de puits (différents systèmes de distribution)	(Murphy <i>et al.</i> 2015)
Virus de l'hépatite A	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Ravel <i>et al.</i> 2009, Greig et Ravel 2009)
Virus de l'hépatite E	Epidémiologique - cas sporadiques	Alimentaire : Viandes (porc, bœuf, lapin, gibier, volaille), charcuterie, poissons et coquillages, végétaux, eau Pratiques associées : Modes de cuisson des viandes Contact avec des animaux	(Mansuy <i>et al.</i> 2016)
Parasites			
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Painter <i>et al.</i> 2013, Ravel <i>et al.</i> 2009, Batz, Hoffmann, et Morris Jr 2012)
	AQE / AQR	Alimentaire : Eau de puits (différents systèmes de distribution)	(Murphy <i>et al.</i> 2015)
<i>Giardia duodenalis</i>	Epidémiologique - épidémies	Alimentaire : Toutes catégories d'aliments	(Ravel <i>et al.</i> 2009, Painter <i>et al.</i> 2013)
	AQE / AQR	Alimentaire : Eau de puits (différents systèmes de distribution)	(Murphy <i>et al.</i> 2015)
<i>Toxoplasma gondii</i>	AQE / AQR	Alimentaire : Bœuf, mouton, porc, produit mixte	(Opsteegh <i>et al.</i> 2011)

¹ L'élucation des connaissances des experts a été utilisée pour l'ensemble des dangers (à l'exception de l'histamine)

² Liste non exhaustive en particulier pour les études épidémiologiques portant sur des cas sporadiques

7.2 Analyse des données disponibles par danger en France

L'analyse présentée dans cette section est fondée principalement sur les informations transmises au cours des auditions des principaux acteurs de la surveillance humaine et dans la chaîne alimentaire des dangers biologiques sélectionnés : Santé publique France, les Centres nationaux de référence (CNR), les Laboratoires nationaux de référence (LNR) et d'autres laboratoires d'expertise (cf. comptes-rendus en annexe 5).

7.2.1 Bactéries

7.2.1.1 *Bacillus cereus*

Les spores de *B. cereus* sont présentes dans quasiment toutes les catégories d'aliments, notamment dans les produits secs ou déshydratés (épices, herbes aromatiques, céréales, farines, etc.). Les risques pour le consommateur sont le plus souvent liés à une exposition des aliments à des températures et des durées permettant la multiplication bactérienne ou la production de toxine. La question de santé publique concerne l'identification et la hiérarchisation des aliments et des pratiques à l'origine des toxi-infections à *B. cereus*.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La surveillance des cas de toxi-infection à *B. cereus* s'effectue dans le cadre de la DO des TIAC. Il n'existe pas de surveillance des cas sporadiques de toxi-infection à *B. cereus*. Son implication est confirmée lorsque la bactérie est retrouvée dans les selles des malades, dans l'aliment à l'origine de la TIAC ou dans l'environnement de la TIAC (chiffonnettes de surface, prélèvements effectués par les DD(CS)PP dans les cuisines, etc.) et lorsque du céréulide (toxine émétique produite par certaines souches de *B. cereus*) est détecté dans l'aliment incriminé. Dans les autres cas, il s'agit d'une suspicion basée sur les signes cliniques présentés par les malades (avec de probables confusions soit avec le syndrome diarrhéique dû aux entérotoxines de *Clostridium perfringens*, soit avec le syndrome émétique dû aux entérotoxines staphylococciques) et la nature des aliments potentiellement impliqués. Parmi les 1300 à 1400 TIAC déclarées en France chaque année, on recense 10 à 40 foyers avec confirmation de l'agent et entre 100 et 280 foyers pour lesquels *B. cereus* est suspecté. Les TIAC font l'objet d'investigations épidémiologiques visant entre autres à identifier les aliments responsables et les facteurs ayant favorisés leur apparition (pratiques des consommateurs, des restaurateurs ou autres manipulateurs de denrées). Les TIAC à *B. cereus* pour lesquelles le lien de causalité avec les aliments est fort (agent pathogène isolé dans l'aliment ou une enquête épidémiologique probante) sont au nombre d'une quinzaine par an.

Souches humaines

B. cereus est rarement recherché en cas de toxi-infection, et donc peu de souches de *B. cereus* sont isolées chez les malades. Il n'existe pas de CNR, les isollements réalisés par des laboratoires hospitaliers sont parfois transmis au laboratoire de sécurité des aliments de l'Anses ou à l'INRA.

Surveillance des sources

La surveillance des aliments repose sur la recherche de *B. cereus* lors d'investigations de TIAC. Il n'existe pas de plans de surveillance officiels concernant ce microorganisme qui ne fait pas l'objet de critères microbiologiques de sécurité réglementaire ; seul un critère d'hygiène des procédés est appliqué pour les laits en poudre.

Souches issues des sources

Les souches isolées d'aliments sont caractérisées par phéno- et génotypage et leur pouvoir toxigène est caractérisé (céréulide et toxines diarrhéiques). Le laboratoire de sécurité des aliments de l'Anses dispose d'une collection d'environ 600 souches isolées dans les aliments incriminés dans les TIAC (Glasset *et al.* 2016).

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des toxi-infections à *B. cereus* :

- une surveillance des épidémies dans le cadre de la déclaration obligatoire des TIAC ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'implication de *B. cereus* est confirmée (10 à 40 foyers par an) ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'aliment responsable est identifié avec un lien de causalité fort (environ 15 foyers par an) ;
- un recensement des causes favorisant l'apparition des TIAC à *B. cereus* ;
- des collections de souches alimentaires de taille restreinte et couvrant peu de sources ;
- des méthodes de typage microbiologique présentant un bon niveau de discrimination.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance humaine des TIAC à *B. cereus* permet **d'identifier les sources alimentaires** responsables de ces toxi-infections. L'analyse des investigations de TIAC permet également **de hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies et les pratiques favorisant l'apparition** de ces événements. Il faut cependant noter la potentielle limite de puissance de ces analyses en raison du faible nombre d'investigations fiables.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

En raison du très faible taux d'isolement (et probablement de recherche) de *B. cereus* ou du céréulide chez les malades impliqués dans des TIAC, il semble illusoire de vouloir étendre la surveillance aux cas sporadiques. Il y a en effet peu de chance pour qu'un cas isolé de diarrhée banale ou de syndrome émétique fasse l'objet d'examen complémentaires.

L'augmentation de la proportion de TIAC à *B. cereus* confirmées et pour lesquelles le lien de causalité avec l'aliment est fort permettrait d'améliorer la robustesse des études d'attribution des pratiques chez les consommateurs et les restaurateurs à l'origine des cas (même si celles-ci sont bien identifiées) et des aliments vecteurs.

7.2.1.2 Campylobacter

Du fait de l'existence de plusieurs réservoirs animaux de *Campylobacter* (oiseaux sauvages et domestiques, porcins, bovins, petits ruminants, animaux de compagnie) et des possibilités de transferts de contaminants, des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative de ces réservoirs, des voies de transmission, des aliments et des pratiques.

- **Données disponibles**

Surveillance humaine

La surveillance des infections à *Campylobacter* repose sur un réseau de laboratoires d'analyses de biologie médicale et de laboratoires hospitaliers qui recherchent systématiquement *Campylobacter* dans toute coproculture et envoient les souches isolées au CNR, accompagnées d'une fiche d'information. Ces infections sont très majoritairement sporadiques. Santé publique France enquête sur les rares épidémies.

En France, une étude cas-témoin des facteurs de risque de l'acquisition des infections sporadiques à *Campylobacter* a été réalisée en 2002-2004 (Gallay *et al.* 2008). Les principaux facteurs de risque identifiés étaient la consommation de viande de bœuf insuffisamment cuite, les mauvaises pratiques d'hygiène dans la cuisine, la consommation de repas au restaurant et le contact avec une personne atteinte de diarrhée.

Souches humaines

Les souches récoltées dans le cadre de la surveillance humaine par le CNR présentent une certaine couverture des cas de la population nationale. Ces souches sont en nombre important (souchothèque de 30 à 40 000 souches) et représentent 20 à 25 % des souches isolées en France métropolitaine. Il faut cependant relever une fragilité de cette représentativité, du fait de futures fusions de laboratoires privés participant à la surveillance avec le risque de perdre des fournisseurs de souches dans certaines des régions historiquement contributrices.

Les informations commémoratives associées aux cas et aux souches ne sont pas organisées pour établir un lien avec une origine alimentaire. L'information d'un voyage à l'étranger précédant l'apparition des signes cliniques est partiellement disponible.

Surveillance des sources

Il n'existe pas de cadre réglementaire pour la surveillance de *Campylobacter* en élevage ou dans les aliments. Des plans de surveillance ponctuels ont ciblé les filières avicole, porcine et bovine. La mission du LNR est d'assurer la compétence des laboratoires d'analyse agréés en France pour la détection de *Campylobacter* dans les matrices alimentaires.

Souches issues des sources

Des collections représentatives de productions animales (élevages et abattoirs) sont disponibles mais datent de 2009 et ne ciblent que la filière avicole « poulets de chair ». Des plans de surveillance ponctuels ont ciblé les filières porcine et bovine. La représentativité des collections récoltées devra être validée avant une exploitation pour une démarche d'attribution. Des collections complémentaires sont constituées au gré des projets de recherches réalisés à l'initiative du LNR. Ces projets, d'envergures variables, complètent la collection de souches d'origine animales. Des souches d'origine animale sont également collectées, occasionnellement, par le CNR.

Typage des souches

La principale caractérisation des souches réalisée au CNR vise la spéciation (méthode spectrométrique) et la détermination de l'antibiorésistance. Des caractérisations moléculaires y sont également réalisées. Parmi celles-ci, le RAPD est difficilement transposable à d'autres laboratoires et la MLST n'est pas systématiquement réalisée. Le nombre et la nature des loci séquencés restent à préciser mais il faut retenir que la MLST apparait comme un point de convergence méthodologique du LNR et du CNR. Les développements méthodologiques, évoqués tant par le LNR que par le CNR, ne convergent pas tous et certaines orientations retenues (Malditof pour le CNR et CGF40 pour le LNR) pourraient limiter les comparaisons futures de souches. Enfin, le WGS n'est pas opérationnel à grande échelle. Les travaux de recherche en cours au LNR de Ploufragan (Campysources) sur l'intérêt de différentes méthodes de typage pour faire le lien entre les souches humaines et celles issues de sources suggèrent une contribution équivalente des sources aviaire et bovine pour les campylobactérioses humaines (Thepault *et al.* 2017).

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance de *Campylobacter* :

- un agent pathogène qui ne génère pas ou peu d'épidémies ;
- une surveillance des cas sporadiques permettant de disposer d'un grand nombre de souches humaines couvrant le territoire national, mais dont la représentativité est inconnue ;
- des commémoratifs associés aux souches humaines non adaptés pour l'identification des sources alimentaires potentielles ;
- une absence de cadre réglementaire pour la surveillance des sources se traduisant par un faible nombre d'analyses et un maintien fragile de la compétence de détection de l'agent pathogène dans les laboratoires d'analyse vétérinaire ;

- des collections de souches issues des sources montées au gré de plans de surveillance ponctuels et de projets de recherche avec une surreprésentation de la filière avicole, et plus particulièrement de la production des poulets de chair. La représentativité de ces collections est à valider avant l'application d'une éventuelle attribution de source ;
- des analyses de typage, outre la spéciation, réalisées par le CNR et/ou le LNR qui ne convergent pas toutes. La MLST représente le dénominateur le plus commun pour comparer les souches humaines et celles issues de sources, mais cette technique n'est pas forcément harmonisée ;
- un projet, en cours au LNR, pour explorer l'intérêt de différentes méthodes de typage pour faire le lien entre les souches humaines et celles issues de sources.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

Les informations sur la contamination de certains aliments, associées à des données de consommation et des informations sur la physiologie et la pathogénicité des *Campylobacter* permettent de construire des modèles d'appréciation de l'exposition ou du risque. Il sera alors possible de **hiérarchiser les pratiques des consommateurs** à l'origine des cas d'infections à *Campylobacter*. Cette approche a été utilisée dans le cadre des travaux du GT « Information des consommateurs » pour identifier les mesures préventives qui devaient faire l'objet de campagne d'information destinées aux consommateurs (Anses 2015).

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Les collections de souches disponibles sont actuellement insuffisantes pour utiliser à court terme les approches fondées sur des données de typage microbiologique, en raison de l'absence de surveillance institutionnelle de *Campylobacter* dans les sources. L'identification et la hiérarchisation des réservoirs animaux par des approches basées sur les données de typage microbiologique nécessitent :

- la mise en place d'un recueil de souches dans différents types de sources potentielles (alimentaires et environnementales) au travers d'enquêtes ponctuelles ;
- la compatibilité des bases de données de caractérisation.

La proximité méthodologique pour la caractérisation des souches entre le CNR et le LNR et le travail de recherche mené sur les techniques de typage et leur intérêt pour faire le lien entre cas humains et contamination des sources (Thepault *et al.* 2017), constituent des éléments favorables à cette perspective.

Le peu d'épidémies générées par cet agent pathogène ne permet pas et ne justifie pas d'explorer l'analyse d'investigations de ces cas. Des études épidémiologiques sur cas sporadiques (enquête cas-témoins) pourraient être conduites pour identifier et hiérarchiser les aliments, les voies de transmission (alimentaire, environnementale ou par contact avec des animaux) et les pratiques des consommateurs à l'origine de ces infections.

7.2.1.3 *Clostridium perfringens*

C. perfringens est une bactérie sporulée répandue dans l'environnement et un contaminant fréquent des produits alimentaires, notamment ceux d'origine animale. Les risques pour le consommateur sont le plus souvent liés à une exposition des aliments à des températures et durées permettant la multiplication bactérienne. La question de santé publique concerne l'identification et la hiérarchisation des aliments et des pratiques à l'origine des toxi-infections.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La surveillance des cas de toxi-infection à *C. perfringens* s'effectue dans le cadre de la DO des TIAC. Il n'existe pas de surveillance des cas sporadiques de toxi-infection à *C. perfringens*. L'implication de *C. perfringens* est confirmée lorsque la bactérie est retrouvée dans les selles des malades, dans l'aliment à l'origine de la TIAC ou dans l'environnement de la TIAC (chiffonnettes de surface, prélèvements effectués par les DD(CS)PP dans les cuisines, etc.). Dans les autres cas, il s'agit d'une suspicion basée sur les signes cliniques présentés par les malades (avec de probables confusions avec le syndrome diarrhéique dû aux entérotoxines de *Bacillus cereus*) et la nature des aliments potentiellement impliqués. Depuis 2010, on recense entre 10 et 35 foyers par an avec confirmation de l'agent, et entre 50 et 120 foyers pour lesquels *C. perfringens* est suspecté. Les TIAC font l'objet d'investigations épidémiologiques visant à identifier les aliments responsables et les facteurs ayant favorisé leur apparition (pratiques des consommateurs ou des restaurateurs). Les TIAC à *C. perfringens* pour lesquelles le lien de causalité avec l'aliment est fort sont au nombre d'une dizaine par an.

Souches humaines

Les souches isolées de selles humaines dans le cadre de TIAC sont très peu nombreuses. Le nombre de souches reçues et caractérisées par le CNR est inférieur à 10 par an.

Surveillance des sources

La surveillance des aliments repose sur la recherche de *C. perfringens* lors d'investigations de TIAC. Il n'existe pas de plan de surveillance officiel concernant ce microorganisme et il ne fait pas l'objet de critères microbiologiques de sécurité réglementaires.

Souches issues des sources

Les souches isolées d'aliments sont caractérisées par génotypage et leur pouvoir toxigène est caractérisé (laboratoire de sécurité des aliments ou CNR).

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des toxi-infections à *C. perfringens* :

- une surveillance des épidémies dans le cadre de la déclaration obligatoire des TIAC ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'implication de *C. perfringens* est confirmée (environ 20 foyers par an) ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'aliment responsable est identifié avec un lien de causalité fort (< 10 foyers par an) ;
- un recensement des causes favorisant l'apparition des TIAC à *C. perfringens* ;
- une collection de souches alimentaires de taille restreinte et couvrant peu de sources ;
- des méthodes de typage microbiologique présentant un bon niveau de discrimination.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des TIAC à *C. perfringens* permet **d'identifier les sources alimentaires responsables** de ces toxi-infections. L'analyse des investigations de TIAC permet également **de hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies et les pratiques favorisant l'apparition** de ces événements. Il faut cependant noter la probable limite de puissance de ces analyses en raison du faible nombre d'investigations.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

En raison du très faible taux d'isolement (et probablement de recherche) de *C. perfringens* chez les malades impliqués dans des TIAC, il semble illusoire de vouloir étendre la surveillance aux cas

sporadiques. Il y a en effet peu de chance pour qu'un cas isolé de diarrhée banale fasse l'objet d'une analyse coprologique.

L'augmentation de la proportion de TIAC confirmées à *C. perfringens* et pour lesquelles le lien de causalité avec l'aliment est fort permettrait d'améliorer la robustesse des études d'attribution des pratiques (même si celles-ci sont bien identifiées) et des aliments vecteurs.

La constitution de collections de souches humaines et vétérinaires et le typage de ces souches permettraient de décrire l'implication des différents réservoirs animaux de souches toxigènes de *C. perfringens* et seraient un préalable à la mise en œuvre d'un modèle d'attribution des sources fondées sur des données de typage microbiologique.

7.2.1.4 Escherichia coli productrices de shiga-toxines

Les ruminants domestiques, et plus particulièrement les bovins, sont les principaux réservoirs de STEC. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative des voies de transmission (alimentaire, environnementale, contact avec les animaux), des aliments et des pratiques des consommateurs à l'origine des infections.

• Données disponibles

Surveillance clinique humaine

En France, la surveillance porte sur le syndrome hémolytique et urémique (SHU), complication sévère d'une infection à STEC. Le SHU à STEC est la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez le jeune enfant. La surveillance du SHU chez les enfants de moins de 15 ans repose depuis 1996 sur un réseau de services hospitalo-universitaires de néphrologie pédiatrique. Les cas de SHU sont notifiés à Santé publique France par l'envoi d'une fiche renseignant des informations cliniques, microbiologiques et épidémiologiques (cas éventuels de diarrhée ou de SHU signalés dans l'entourage du cas, et principales expositions à risque du cas). Les cas notifiés signalant un séjour à l'étranger pendant la période d'incubation sont considérés comme « importés » et exclus de la surveillance. Le nombre annuel de cas de SHU pédiatrique est compris entre 100 et 150. Le taux d'exhaustivité du système de surveillance a été estimé à environ 66% en 2005 (Espie *et al.* 2008).

Une investigation épidémiologique est mise en œuvre uniquement pour les épidémies de SHU ou d'infection à STEC lorsqu'une source commune d'infection est suspectée. Un questionnaire exploratoire complet est alors réalisé pour chaque cas afin de rechercher une source commune de contamination.

En France, une étude cas-témoins pilotée par l'InVS (aujourd'hui Santé publique France) a permis d'identifier des facteurs de risque de survenue de cas sporadiques de SHU chez les enfants de moins de 15 ans en 2000-2001 (Vaillant *et al.* 2009). La consommation de steak haché peu cuit ainsi que la présence de cas de diarrhée dans l'entourage des malades suggérant une transmission interhumaine ont été identifiés comme principaux facteurs de risque. La consommation d'eau de puits non traitée était également significativement associée à la survenue de cas de SHU, en analyse univariée, uniquement sur la période de mai à septembre.

Souches humaines

Des souches de STEC sont isolées dans environ trois-quarts des cas de SHU pédiatrique. Les souches sont caractérisées par le CNR (sérototype, profil de virulence, antibiorésistance, pulsotype, séquençage du génome).

Surveillance des sources

La surveillance des aliments repose depuis 2005 sur des plans de surveillance officiels (DGAL) de la contamination en STEC des denrées alimentaires d'origine animale « à risque » (viandes hachées de bœuf, minerai de bœuf, fromages au lait cru de bovin, ovin, caprin). D'autres plans officiels (DGCCRF) s'intéressent à la contamination des végétaux et notamment, depuis 2011, des graines germées et à germer.

Les souches recherchées sont celles possédant des gènes de virulence *stx* et *eae* et appartenant à l'un des 5 sérotypes suivants : O157:H7, O26:H11, O145:H28, O103:H2 ou O111:H8 ou aux sérogroupes O45 ou O121 (pour la matrice viande uniquement). Depuis 2017, le sérotype O80:H2, émergent en France dans les cas de SHU pédiatriques, est également recherché.

Souches issues des sources

Les souches isolées d'aliments (plans de surveillance et autocontrôles) sont caractérisées par le LNR (sérotype, biotype, profil de virulence, PFGE). Un grand nombre de souches (800 à 900 par an) sont issues d'autocontrôles sans commémoratifs sur les échantillons alimentaires. Les souches isolées lors des plans de surveillance officiels sont de l'ordre de moins d'une dizaine par an. Des études sur le portage animal permettent de disposer d'un certain nombre de souches non humaines.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des STEC :

- une surveillance des cas de SHU pédiatrique (100 à 150 cas notifiés par an), complication grave et spécifique des infections à STEC chez l'enfant ;
- une absence de surveillance des infections à STEC chez l'adulte ; des cas groupés de diarrhée sanglante ou de SHU à STEC y compris chez des adultes peuvent être notifiés à Santé publique France par des unités cliniques ou le CNR ;
- des sources de contamination qui dans la majorité des cas ne sont pas identifiées lors des investigations épidémiologiques ;
- une collection de souches humaines associées aux cas de SHU pédiatriques (75 à 100 souches par an) ;
- des méthodes de typage microbiologique présentant un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution des sources ;
- une connaissance du niveau de contamination des viandes hachées de bœuf, des fromages au lait cru et des végétaux destinés à être consommés crus (graines germées, salades) par les 5 sérotypes majeurs (mais non exhaustif, par exemple, absence de données sur la contamination par O80:H2) ;
- une collection de souches alimentaires de taille restreinte couvrant peu de sources et la quasi absence de souches environnementales.

Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes

La surveillance humaine des épidémies d'infections à STEC permet **d'identifier les sources alimentaires** de contamination par les STEC pathogènes. L'analyse des investigations d'épidémies permet également de **hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies**. C'est d'ailleurs sur ces informations que s'appuient les services officiels pour concevoir les plans de surveillance.

Le polymorphisme observé dans les souches humaines et alimentaires pourrait permettre **d'attribuer les cas sporadiques de SHU pédiatrique à des sources alimentaires** (réservoirs et/ou aliments), rendant ainsi possible une hiérarchisation. Toutefois, le faible nombre de sources alimentaires surveillées peut limiter les conclusions de cette analyse.

Les informations sur la contamination de certains aliments associées à des données sur la consommation de ces aliments et des informations sur la physiologie et la pathogénicité des STEC permettent de construire des modèles d'appréciation de l'exposition ou du risque. Il serait alors possible de **hiérarchiser les différents aliments faisant l'objet d'une surveillance microbiologique**.

Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources

Afin d'avoir une idée plus précise du fardeau sanitaire lié à ces bactéries, il est nécessaire de faire évoluer la surveillance des infections à STEC à d'autres formes cliniques (p. ex. diarrhée sanglante) et vers d'autres populations (adultes).

Des études épidémiologiques sur les cas sporadiques devraient être conduites pour identifier et hiérarchiser les sources de contamination (aliments), les voies de contamination (alimentaire, environnementale, interhumaine ou par contact avec un animal) et les pratiques des consommateurs à l'origine de ces infections (incluant les cas de SHU pédiatriques).

D'autres sources (réservoirs et aliments) et voies de transmission (environnementales) devraient faire l'objet d'une surveillance microbiologique afin d'obtenir des collections de souches compatibles avec la mise en œuvre de méthodes d'attribution basées sur les données de typage des souches.

La surveillance de la contamination des aliments devrait porter sur les types retrouvés chez les malades (exemple du sérotype O80:H2 non surveillé avant 2017).

La faible prévalence de contamination de certains aliments peut néanmoins rendre cette surveillance peu efficiente, il peut alors être nécessaire de remonter dans un premier temps aux réservoirs. Une première étape pourrait ainsi cibler les réservoirs animaux (bovins, petits ruminants, etc.) lorsqu'ils sont connus, ou bien les identifier lorsqu'ils sont inconnus (O80). Dans un second temps, le rôle des différents véhicules serait précisé pour les réservoirs prioritaires (p. ex. viandes hachées, fromages au lait cru ou contact avec un animal dans la filière bovine).

Il serait également intéressant de pouvoir recueillir les informations sur l'origine des très nombreuses souches isolées lors d'autocontrôles professionnels et caractérisées par le LNR.

7.2.1.5 Histamine

L'histamine appartient à la famille des amines biogènes, substances faisant partie du métabolisme de l'Homme, des animaux et des végétaux. Dans le domaine alimentaire, elles correspondent plus particulièrement aux amines non volatiles qui proviennent de l'activité biologique de décarboxylation d'acides aminés par des enzymes microbiennes ou tissulaires.

Les poissons, dont la chair est riche en histidine, sont les denrées majoritairement concernées par la formation d'histamine. Celle-ci peut également intervenir lors de la fabrication d'aliments fermentés (fromages, charcuterie, légumes). Des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative des aliments à l'origine de cas d'intoxication histaminique.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La surveillance des cas d'intoxication à l'histamine s'effectue dans le cadre de la DO des TIAC. Il n'existe pas de surveillance des cas sporadiques de toxi-infection à l'histamine. L'implication de l'histamine est confirmée lorsqu'elle est retrouvée en quantité importante dans l'aliment à l'origine de la TIAC. Dans les autres cas, il s'agit d'une suspicion basée sur les signes cliniques présentés par les malades (syndrome « pseudo-allergique ») et la nature des aliments potentiellement impliqués (p. ex. poissons à forte teneur en histidine). Le nombre annuel de TIAC où l'histamine est impliquée de façon certaine est passé de neuf foyers au début des années 2000 (Delmas *et al.* 2005) à plus de 27 foyers en 2006 (InVS 2007). Plusieurs hypothèses, non vérifiées, ont été avancées pour expliquer cette augmentation : évolution sur les produits concernés (espèces de poissons consommées, zones géographiques de pêche, etc.), évolution des pratiques de consommation, amélioration du fonctionnement du dispositif de déclaration (Afssa 2009).

En 2015, en France, l'histamine a été confirmée ou suspectée dans 15 et 44 foyers de TIAC, touchant respectivement 135 et 190 personnes. Les TIAC pour lesquelles le lien de causalité avec les aliments est fort sont au nombre de 5 en 2014 et 11 en 2015.

Surveillance des sources

L'histamine n'est réglementée que pour les produits de la pêche. Des critères de sécurité sont définis par le règlement (CE) n°2073/2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires. Ce règlement s'applique aux autocontrôles mis en place par les opérateurs pour vérifier la sécurité sanitaire des lots de produits qu'ils mettent sur le marché.

Depuis 2005, une surveillance de l'histamine dans les produits de la mer est organisée annuellement par la DGAL. De 2010 à 2012, l'échantillonnage pour les poissons frais à forte concentration en histidine, établi à partir des données de consommation (notamment de la répartition saisonnière et régionale des consommations), a permis d'obtenir des résultats représentatifs de l'exposition des consommateurs (Afssa 2009, Guillier *et al.* 2011).

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des intoxications à l'histamine :

- une surveillance des épidémies dans le cadre de la déclaration obligatoire des TIAC ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'implication de l'histamine est confirmée (environ 10 foyers par an) ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'aliment responsable est identifié avec un lien de causalité fort ;
- un plan de surveillance des poissons les plus pertinents donnant une indication de l'exposition des consommateurs à l'histamine.

• Questions de santé publiques pouvant être abordées avec les données existantes

L'appréciation quantitative de l'exposition à l'histamine pourrait être réalisée en utilisant les données actuelles des plans de surveillance des poissons frais (Guillier *et al.* 2017). Cette appréciation quantitative de l'exposition permettrait de **hiérarchiser les différentes catégories de poisson frais** responsables d'intoxication histaminique en France. Des modèles de microbiologie prévisionnelle disponibles actuellement pour décrire la croissance des flores productrices d'histamine dans les poissons permettent de déterminer l'influence des pratiques de conservation des produits.

La surveillance des TIAC permet **d'identifier les sources alimentaires** responsables d'intoxication à l'histamine. L'analyse des investigations de TIAC permet également de **hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies et les pratiques favorisant l'apparition** de ces événements. Il faut cependant noter la probable limite de puissance de ces analyses en raison du faible nombre d'investigations.

• Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources

Afin d'optimiser les études d'attribution des sources, il s'avère nécessaire de collecter des données de contamination concernant d'autres sources potentielles d'histamine (p. ex. fromages, légumes fermentés).

Le rapport FAO/OMS (2013) a soulevé la question du rôle des autres amines biogènes (effet « potentialisateur » possible ou non). Les réponses à ces questions nécessitent l'acquisition de données pour l'exposition des consommateurs à ces autres amines biogènes (putrescine, cadavérine et tyramine). Ces données sont essentielles pour comprendre les synergies potentielles entre ces amines et permettront d'évaluer l'exposition des consommateurs.

7.2.1.6 *Listeria monocytogenes*

L. monocytogenes est une bactérie largement répandue dans l'environnement. La plupart des aliments prêts à être consommés sont donc susceptibles d'être contaminés par *L. monocytogenes*. Ceux dans lesquels *L. monocytogenes* peut se développer lorsque les règles de conservation ou de préparation ne sont pas respectées sont les principales causes de listériose. La question de santé publique concerne l'identification et la hiérarchisation des aliments et des pratiques à l'origine des cas de listériose.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La listériose est une maladie à DO, ce qui permet de recenser les cas et de recueillir leurs principales caractéristiques cliniques. Une enquête alimentaire est systématiquement réalisée à l'aide d'un questionnaire spécifique pour tout cas de listériose. Par ailleurs, Santé publique France investit les épidémies de listériose. Depuis 2001, pour les formes neuroméningées, des prélèvements alimentaires sont effectués au domicile des patients par les agents des Directions départementales en charge de la protection des populations (DD(CS)PP), à la recherche d'une source de contamination alimentaire pour ces patients. En cas de mise en évidence de *L. monocytogenes* dans les aliments prélevés, les caractéristiques génomiques des souches alimentaires sont comparées à celles de la souche humaine. Des enquêtes dans les cuisines hospitalières sont également effectuées lors des investigations des cas nosocomiaux non reliés aux pratiques de soins.

Souches humaines

La surveillance microbiologique des souches est réalisée par le CNR. Elle se fonde sur la caractérisation des souches isolées de patients et adressées volontairement par les biologistes, en parallèle à la déclaration obligatoire. Le recueil des souches humaines collectées par le CNR est quasi-exhaustif (>98%). Ces souches étaient jusqu'à 2016 caractérisées par PFGE *Ascl/Apal* et, depuis 2017, par core genome MultiLocus Sequence Typing (cgMLST).

Surveillance des sources

Un plan de contrôle est réalisé annuellement par la DGCCRF au stade de la distribution sur une large gamme de produits alimentaires. Un plan de surveillance important a été réalisé en 2010-2012 au stade de la distribution pour les produits de la mer (principalement saumon fumé), les produits de charcuterie et les fromages à pâte molle.

Souches issues des sources

Le CNR reçoit et caractérise (i) les souches des cas humains de listériose et des souches isolées autour de ces cas humains comme celles de l'environnement hospitalier ou des produits destinés à une utilisation médicale; (ii) les souches issues d'alertes sanitaires (souches d'origine alimentaire et/ou issues de l'environnement de production ou de conditionnement, isolées dans le cadre d'investigation de cas sporadiques, groupés ou d'épidémies et lors d'enquêtes ponctuelles autour d'un cas) ; (iii) les souches d'origine alimentaire ou issues de l'environnement de production, isolées dans le cadre de contrôles officiels (plans de surveillance ou de contrôle) ou d'autocontrôles et faisant l'objet d'une alerte de la DGAL ou de la DGCCRF avec saisie, retrait, ou rappel de produit et (iv) des souches d'autocontrôles privés pour des opérateurs agro-alimentaires ou des laboratoires d'analyses vétérinaires et agro-alimentaires publics ou privés. Ces « alertes-produits » correspondent soit à des non-conformités aux critères réglementaires fixés pour les aliments, soit à des situations considérées par la DGAL comme des menaces pour la santé publique. L'ensemble de ces souches étaient jusqu'en 2016 typées par PFGE *Ascl/Apal* et sont depuis 2017 séquencées et typées par cgMLST.

Le LNR reçoit les souches issues des plans de surveillance et de contrôles officiels, et celles en provenance de laboratoires d'analyses vétérinaires et agro-alimentaires publics ou privés. L'envoi des souches issues des autocontrôles se fait sur la base du volontariat. Le LNR dispose de

données PFGE sur ces collections. Certaines des souches du LNR sont également séquencées dans le cadre de projets de recherche.

Les données du CNR et du LNR sont disponibles dans des bases de données. Les données des souches alimentaires (pour la PFGE) sont notamment mises en commun au niveau européen avec les autres LNR *L. monocytogenes*.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance de *L. monocytogenes* :

- une surveillance quasi-exhaustive des cas humains ;
- une enquête alimentaire systématique des cas de listériose permettant de disposer des éléments d'information sur les sources potentielles de contamination ;
- une collection exhaustive de souches humaines et une collection de souches alimentaires couvrant une diversité d'aliments ;
- l'utilisation, par le LNR et le CNR, de méthodes de typage communes, présentant un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution des sources ;
- une connaissance du niveau de contamination des aliments impliqués dans des alertes produits et de certaines catégories d'aliments surveillés dans le cadre de contrôles officiels (produits de charcuterie, fromages, produits de la mer). Cependant, la majorité des données proviennent de plans de contrôle et ne permettent pas d'évaluer l'exposition du consommateur.

• **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

Pour l'appréciation quantitative des risques, *L. monocytogenes* est l'un des agents pathogènes pour lequel on dispose le plus de modèles pour évaluer l'exposition des consommateurs (modèles pour apprécier l'évolution du nombre de bactéries de l'usine de production, à l'ingestion par le consommateur). Même si l'incertitude sur la relation dose-réponse ou sur les données de prévalence et de concentration est importante, **l'appréciation des expositions/des risques relatifs** (risque associé à un scénario correspondant aux pratiques à évaluer relativement au risque associé à un scénario de base) permettrait de **hiérarchiser les pratiques** associées à un aliment particulier. Ces pratiques peuvent concerner le comportement du consommateur (p. ex. la température du réfrigérateur, le respect des durées de vie) comme la nature du produit considéré (p. ex. la réduction de la teneur en sel).

L'ensemble des données de typage génomique des souches cliniques et alimentaires rendent aujourd'hui possible **l'attribution des sources fondées sur des données de typage microbiologique**. La caractérisation de la diversité génétique des souches au sein des sources et la réalisation d'une étude d'attribution des sources permettraient de proposer une première estimation de **l'importance relative des différentes sources** (pour lesquelles les souches sont disponibles).

L'utilisation de **l'appréciation quantitative des risques** pour attribuer les cas de listérioses à différentes catégories d'aliment pourrait être réalisée en utilisant uniquement des données de contamination représentatives qui n'existent que pour quelques catégories d'aliments. Il serait alors possible de **hiérarchiser les différents aliments faisant l'objet d'une surveillance microbiologique**. Actuellement, les données issues des plans de contrôle ne permettent pas de répondre à cet objectif.

Des **études épidémiologiques sur les cas sporadiques** (enquête cas-témoins) peuvent être conduites via l'exploitation des questionnaires pour identifier et hiérarchiser les aliments à l'origine des cas de listériose. L'ajout de questions portant sur les pratiques des consommateurs (durée et température de conservation des aliments) pourrait permettre de hiérarchiser les pratiques à l'origine des cas.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Les récentes épidémies montrent que les aliments à l'origine d'épidémies sont très divers (IFSAC 2015) et que pour réaliser une attribution correcte, il faudrait aller bien au-delà de l'inclusion des seules catégories historiquement impliquées dans les épidémies de listériose (produits de charcuteries, fromages). L'effort d'échantillonnage à réaliser sera certainement très important pour estimer correctement le poids relatif de chaque filière. La réalisation d'une étude d'attribution des sources par méthode de typage génomique permettrait de déterminer l'effort d'échantillonnage ou de collecte qui devrait être réalisé pour mieux caractériser les sources et orienter ainsi les plans de surveillance des années à venir.

Enfin, la mise à disposition de données d'autocontrôles (prévalence et niveaux de contamination) des différentes filières serait nécessaire pour l'utilisation d'une approche AQR.

7.2.1.7 Salmonella

Du fait de l'existence de plusieurs réservoirs animaux de *Salmonella* (volailles, porcs, bovins animaux de compagnie et sauvages) et des nombreuses possibilités de transferts de contaminants, des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative des réservoirs animaux, des voies de transmission, des aliments et des pratiques.

- **Données disponibles**

Les activités de surveillance sont confortées par un contexte réglementaire incluant, pour partie, les productions animales. C'est une bactérie sur laquelle portent beaucoup d'efforts de surveillance. La concertation entre les systèmes de surveillance des cas humains, des origines alimentaires ou encore des détections en productions animales apparaît établie.

Surveillance clinique humaine

La surveillance par le CNR présente une stabilité et un niveau d'exhaustivité très satisfaisants : le recueil de souches et d'informations sur les souches isolées en France par le CNR présente un taux d'exhaustivité estimée à 66%. Le réseau qui comprend environ 1200 laboratoires est stable depuis 1992. Le niveau de précision du renseignement sur l'origine alimentaire des cas est cependant assez faible. Les TIAC à salmonelles, par le biais de la DO des TIAC, sont rapportées comme stables depuis 2006-2007. Les épisodes de TIAC font par ailleurs l'objet d'enquêtes épidémiologiques. Ces enquêtes ne sont pas systématiques et présentent, dans une perspective d'exploitation pour de l'attribution de source, un biais de sélection important : surreprésentation des épidémies impliquant un grand nombre de cas et de celles issues de collectivités. Le pourcentage d'enquêtes pour lesquelles une confirmation microbiologique de l'origine alimentaire est réalisée, est limité (environ 16 % sur la période 2007-2015).

Souches humaines

Les collections de souches issues de la surveillance passive des salmonelloses humaines (CNR) présentent une stabilité et un taux d'exhaustivité très satisfaisants. Plusieurs milliers de souches sont caractérisées annuellement au CNR par sérotypage et/ou antibiogramme. Cette caractérisation est complétée au besoin par PFGE, MLST, MLVA, CRISPR-type, WGS.

Surveillance des sources

Le LNR et le laboratoire associé au LNR collectent des souches d'origine non-humaine par l'animation, d'une part du réseau de laboratoires agréés ou reconnus chargés des analyses officielles et d'autre part, d'un réseau de 130 laboratoires, stable depuis 2001. Ce dernier centralise des souches et/ou données associées, issues de prélèvements réalisés tout au long de la chaîne alimentaire. Il faut noter la très forte surreprésentation des souches issues des filières avicoles au sein de la base de données de ce réseau, conséquence d'une réglementation stricte exclusivement appliquée à ces filières, imposant de fréquents échantillonnages en élevage. Il y a

ainsi en proportion moins de souches d'origines porcine et bovine récoltées, en l'absence de caractère obligatoire de la surveillance. Pour ces filières il existe des collections représentatives plus ou moins actualisées obtenues lors d'enquêtes européennes et de plans de surveillance nationaux.

Souches issues des sources

Le nombre de souches collectées par le LNR *Salmonella* et le laboratoire associé au LNR est important (7000 sérotypages annuels), complété par des collections représentatives de souches issues des enquêtes européennes et des plans de surveillance, et de celles isolées dans le cadre de programmes de recherches ciblés. Il existe par ailleurs une collection de souches issues des trois filières : avicole, porcine et bovine, pour la surveillance de l'antibiorésistance. Cette collecte, représentative et réalisée annuellement, fournit cependant un nombre limité de souches. Ces souches sont caractérisées par sérotypage (classique et moléculaire) et si besoin par PFGE, MLVA, WGS.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des salmonelles :

- beaucoup d'efforts de surveillance sont portés sur ce danger ;
- la concertation entre les systèmes de surveillance des cas humains, des origines alimentaires et animales, apparaît établie ;
- la surveillance passive des salmonelloses humaines présente une stabilité et un taux d'exhaustivité satisfaisants ;
- une surveillance et une investigation (non systématique) des épidémies, détectées par le CNR ou par la DO des TIAC ;
- il existe une collection importante de souches issues de différentes filières de production animales, avec une importante surreprésentation de la filière avicole du fait d'une surveillance réglementaire pour cette dernière ;
- des données de typage des souches humaines et issues des sources sont générées par des méthodes identiques, standardisées et gérées dans des bases de données.

• **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des épidémies de salmonellose permet **d'identifier les sources alimentaires** responsables de ces toxi-infections. L'analyse des investigations de TIAC permet également **de hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies et les pratiques favorisant l'apparition** de ces événements.

Les informations sur la contamination de certains aliments associées à des données de consommation et des informations sur la physiologie et la pathogénicité des *Salmonella* permettent de construire des **modèles d'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque**. Il serait alors possible de **hiérarchiser les pratiques des professionnels ou des consommateurs** à l'origine des cas de salmonellose.

• **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

La pertinence d'une **approche par typage microbiologique** a été démontrée dans un contexte particulier : par la disponibilité de collections de souches issues de surveillances réglementaires ponctuelles (David, Sanders, *et al.* 2013). L'étude souligne la sensibilité du modèle à la qualité des données et particulièrement au nombre de sources explorées. Il est donc nécessaire de collecter des souches issues d'autres sources potentielles (p. ex. voyage à l'étranger) et représentatives d'autres filières (p. ex porcine et surtout bovine) non incluses dans les plans de surveillance (surreprésentation de la filière avicole). Il faudra préciser le niveau de discrimination requis pour la

méthode de typage, en privilégiant celle qui permettra d'obtenir le meilleur compromis entre discrimination, automatisation et coût. Même avec ces prérequis, une organisation spécifique des échanges entre les bases de données sera à mettre en place.

7.2.1.8 *Shigella*

L'Homme est le principal réservoir de *Shigella* et la transmission s'effectue par la voie féco-orale, principalement de personne à personne mais aussi suite à l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de quantifier l'importance relative de la voie de transmission alimentaire par rapport à la transmission interhumaine, d'identifier et de hiérarchiser les aliments et les pratiques à l'origine des cas.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La shigellose n'est pas une maladie à DO. La surveillance est assurée par le CNR qui recueille des souches et des fiches d'information adressées sur la base du volontariat par un réseau de laboratoires en France métropolitaine et dans les DOM-TOM. Cette surveillance microbiologique permet le suivi des tendances (nombre de cas annuel, tendances par sérotype, évolution de la résistance aux antibiotiques) et la détection de cas groupés. Les fiches d'information associées aux souches permettent d'identifier les cas importés. Entre 800 et 1000 souches sont isolées par an en France. Le niveau d'exhaustivité du système de surveillance des shigelloses par le CNR a été estimé entre 53% et 60% en 2009 (Van Cauteren 2016). Les TIAC à shigelles sont rares (environ 3 foyers par an). Elles peuvent être déclarés via la DO des TIAC et faire l'objet d'investigation par Santé publique France.

Souches humaines

Le CNR réalise l'identification biochimique, le sérotypage, ainsi que l'étude de la sensibilité aux antibiotiques de la totalité des souches de *Shigella* qui lui sont adressées. En plus du sérotypage classique, d'autres techniques de typage sont utilisées : sérotypage moléculaire (*rfb*-RFLP, séquençage du gène *fliC*), MLST, WGS. Le CNR possède une base de données des souches reçues depuis 2009.

Surveillance des sources

Il n'existe pas de surveillance officielle de ce microorganisme qui ne fait pas l'objet de critère microbiologique.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance de *Shigella* :

- Il existe une surveillance nationale des cas humains par le CNR ;
- une surveillance des épidémies existe dans le cadre de la déclaration obligatoire des TIAC (environ 3 foyers par an) ;
- une collection de souches humaines caractérisées est disponible et les méthodes de typage microbiologique présentent un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution de sources ;
- l'absence de surveillance officielle des sources.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des TIAC devrait permettre **d'identifier les sources alimentaires** responsables de shigellose. Il faut cependant noter que la limite de cette source de données est le faible nombre de TIAC déclarées.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Au regard du nombre conséquent de souches reçues par le CNR et de l'existence (même en faible nombre) de foyers de TIAC déclarés annuellement, les parts respectives des cas de transmission strictement interhumaine et de celle d'origine alimentaire (cas sporadiques et épidémiques) devraient être documentées. Des études épidémiologiques portant sur des cas sporadiques (enquête cas-témoins) pourraient être conduites pour identifier et hiérarchiser les voies de transmission.

7.2.1.9 Staphylococcus aureus

Les staphylocoques sont des bactéries ubiquitaires présentes sur la peau et les muqueuses de l'Homme et des animaux. Tout aliment peut être contaminé par *S. aureus* pendant la manipulation des aliments. Les risques pour le consommateur sont liés à une exposition des aliments à des températures et des durées permettant la multiplication bactérienne et la production de toxines. Aussi, la question de santé publique concerne l'identification et la hiérarchisation des aliments et des pratiques à l'origine des toxi-infections.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La surveillance des cas d'intoxication staphylococcique s'effectue dans le cadre de la DO des TIAC. Il n'existe pas de surveillance des cas sporadiques d'intoxication à *S. aureus*. L'implication des entérotoxines de staphylocoques est confirmée lorsqu'elles sont retrouvées dans les vomissures des malades ou si la bactérie et/ou les entérotoxines sont retrouvées dans l'aliment à l'origine de la TIAC ou dans l'environnement de la TIAC (chiffonnettes de surface, prélèvements effectués par les DD(CS)PP dans les cuisines, etc.). Dans les autres cas, il s'agit d'une suspicion basée sur les signes cliniques présentés par les malades (avec de probables confusions avec le syndrome émétique dû au céréulide de *Bacillus cereus*) et la nature des aliments potentiellement impliqués. Depuis 2010, sur 1300 à 1400 TIAC déclarées chaque année en France, on recense entre 10 et 30 foyers avec confirmation de l'agent et entre 200 et 400 foyers pour lesquels les staphylocoques sont suspectés. Les TIAC font l'objet d'investigations épidémiologiques visant à identifier les aliments responsables et les facteurs ayant favorisés leur apparition (pratiques des consommateurs ou des restaurateurs). Les TIAC à *S. aureus* pour lesquelles le lien de causalité avec l'aliment est fort, sont au nombre d'une dizaine par an.

Souches humaines

Les souches humaines ne sont pas isolées puisqu'il s'agit d'une intoxication et que seule la recherche des entérotoxines est réalisée chez les malades (vomissures) sans distinction entre les types A, B, C, D et E. De plus, cette recherche se révèle souvent négative (15 recherches négatives sur 16 suspicions de TIAC investiguées par le CNR Staphylocoques entre 2012 et 2015).

Surveillance des sources

La surveillance des aliments repose sur la recherche de staphylocoques entérotoxigènes ou d'entérotoxines dans le cadre de plans de surveillance officiels, de contrôles officiels, d'autocontrôles professionnels ou d'investigations de TIAC. Il s'agit le plus fréquemment soit d'isolements de souches de staphylocoques lors du dépassement des critères réglementaires d'hygiène des procédés sur les produits laitiers (fromages) lors de contrôles officiels ou d'autocontrôles, soit de recherches d'entérotoxines dans les aliments suspectés en cas de TIAC.

Souches issues des sources

Les souches isolées d'aliments sont caractérisées (gènes d'entérotoxines, PFGE). Les entérotoxines isolées des aliments sont également caractérisées (toxintypes).

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des intoxications à staphylocoques :

- une surveillance des épidémies dans le cadre de la déclaration obligatoire des TIAC ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'implication des staphylocoques est confirmée (environ 10 -30 foyers par an) ;
- un faible nombre de foyers pour lesquels l'aliment responsable est identifié avec un lien de causalité fort (environ 10 foyers par an) ;
- un recensement des facteurs favorisant l'apparition des TIAC à staphylocoques ;
- une collection de souches alimentaires de diverses origines ;
- des méthodes de typage microbiologique présentant un bon niveau de discrimination.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des TIAC à staphylocoques permet **d'identifier les sources alimentaires d'intoxication**. L'analyse des investigations de TIAC permet également de **hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies et les pratiques favorisant l'apparition de ces événements**. Il faut cependant noter la probable limite de puissance de ces analyses en raison du faible nombre d'investigations.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

En raison du très faible taux de détection des entérotoxines chez les malades impliqués dans des TIAC à staphylocoques, il ne semble pas pertinent de vouloir étendre la surveillance aux cas sporadiques d'intoxication à *S. aureus*. Il y a en effet peu de chance pour qu'un cas isolé de syndrome émétique résultant d'une intoxication staphylococcique soit confirmé comme dû à cet agent pathogène.

L'augmentation de la proportion de TIAC confirmées à staphylocoques et pour lesquelles le lien de causalité avec l'aliment est fort permettrait d'améliorer la robustesse des études d'attribution des pratiques chez les consommateurs et les restaurateurs à l'origine des cas (même si celles-ci sont bien identifiées) et des aliments vecteurs.

7.2.1.10 *Yersinia enterocolitica*

Y. enterocolitica peut être retrouvée dans un large éventail d'animaux et dans l'environnement. Le porc est le principal réservoir de *Y. enterocolitica* entéropathogènes. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative des aliments à l'origine des infections.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La yersiniose n'est pas une maladie à DO. Un système de collecte des souches humaines est mis en place de façon continue depuis 1990 par le CNR. Ce système est basé sur le volontariat de laboratoires qui collectent et transmettent des souches. Même si des biais de sélection sont rapportés, le nombre de souches accumulées par le CNR est élevé.

Souches humaines

Le système de surveillance permet la centralisation et la constitution d'une collection de souches isolées de prélèvements humains. Cette collection réunit plusieurs milliers de souches. Si l'origine alimentaire est suspectée, cette dernière est enregistrée mais ne fait pas l'objet d'investigation complémentaire vers l'amont de la chaîne agro-alimentaire. La caractérisation des souches est possible, avec une capacité de discrimination adaptable aux questions posées (depuis

l'identification des biotypes, du caractère pathogène jusqu'au séquençage génomique). Les méthodes utilisées sont tant phénotypiques (pour l'identification des genre, espèce, biotype, sérotype, lysotype, résistance aux antibiotiques) que génotypiques (ribotypage, PFGE, MLST, MLVA, IS-RFLP, séquençage génomique). Ces dernières ne sont pas systématiquement mises en œuvre jusqu'à présent, mais la caractérisation des souches et leur typage par analyse du génome complet seront mis en place au CNR au cours de l'année 2017.

Surveillance des sources

Il n'existe pas de surveillance organisée de *Yersinia enterocolitica* dans les filières de productions animales. En l'absence de LNR désigné, ce sont donc des travaux de recherche qui sont susceptibles de générer des collections de souches. Ces travaux de recherche visaient principalement l'amélioration de la sensibilité de la méthode de détection de la bactérie.

Souches issues des sources

Des souches animales peuvent être recueillies par le CNR et, dans une plus faible proportion, des souches environnementales et alimentaires. Les collections du laboratoire de l'Anses de Ploufragan/Plouzané se réfèrent à une seule espèce (porcine), et concernent des résultats obtenus à différentes étapes de la production (abattage et distribution). Elles ne sont pas représentatives d'une situation nationale ou régionale. Le typage génétique des souches est fait par des méthodes non standardisées de PFGE et MLVA. Des développements vers des approches d'analyses de génomes complets sont prévus.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des *Yersinia enterocolitica* pathogènes :

- la surveillance des cas cliniques existe depuis de nombreuses années ;
- une collection de souches humaines, dont la représentativité n'est pas évaluée, est disponible et représente un nombre conséquent de souches (plusieurs milliers) ;
- des méthodes de typage microbiologique non standardisées et présentant un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution des sources sont disponibles et des développements sont en cours ;
- la disponibilité d'une collection de souches pathogènes d'origine alimentaire se révèle très limitée couvrant peu de sources avec une quasi absence de souches environnementales ;
- il n'existe pas de surveillance organisée de *Yersinia* dans les productions animales. Une collection de souches issues de travaux de recherche ciblant exclusivement la filière porcine est disponible et caractérisée (MLVA et PFGE).

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

L'analyse de sources potentielles a été publiée en 2016 sur la base des données accumulées (plus de 19000 souches de *Yersinia*), par la caractérisation des souches au niveau du biotype et par comparaison avec les réservoirs animaux, alimentaires et environnementaux. Cette étude confirme la contribution importante des souches de *Yersinia enterocolitica* porcines (BT4/O:3) dans les cas humains de yersiniose. L'importance de la voie alimentaire est soulignée de manière qualitative (Le Guern *et al.* 2016).

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Si la contribution du réservoir porcin est claire, une optimisation pour l'identification plus précise des sources (aliments), des voies de contamination et des pratiques des consommateurs à l'origine de ces cas de yersiniose pourrait être envisagée par la réalisation d'études épidémiologiques portant sur des cas sporadiques.

La publication des résultats issus de la surveillance, sous la forme d'identification de sources potentielles d'infection a été favorisée par une structuration de la population des souches très particulière chez cette espèce : il existe une large collection de souches, hétérogènes et représentatives de cas humains d'une part, et d'autre part pour les sources potentielles un type majoritaire très homogène. Un réservoir unique, le porc, est identifié pour le biotype très majoritairement retrouvé chez les humains (BT4/O:3) . Cependant une part non négligeable de souches de biotype BT2/O:9 est représentée dans les souches cliniques humaines. Ce biotype/sérogroupe est retrouvé dans un large réservoir animal (bovins, caprins et ovins), de façon quasi exclusive, sans que sa détection dans un aliment particulier puisse suggérer un lien avec un réservoir (Le Guern *et al.* 2016). Une optimisation de l'attribution des sources viserait d'une part la différenciation éventuelle des souches de BT2/O:9 entre les trois réservoirs (bovin, caprin et ovin), puis la comparaison de ces souches à celles isolées de cas humains. Dans ce contexte, une approche fondée sur des données de typage microbiologique peut être privilégiée. Si le typage moléculaire des souches d'autres biotypes (BT2/O:9, isolées de bovins notamment) est accessible, il n'est pas réalisé de façon systématique. Il est donc recommandé d'étendre et de systématiser le typage microbiologique pour ces autres biotypes. Les outils de typage sont disponibles et ont été comparés, la méthode MLVA serait préférable.

7.2.2 Virus

7.2.2.1 Norovirus

L'Homme infecté constitue le seul réservoir des norovirus humains. Leur transmission s'effectue par voie féco-orale, soit de personne à personne, soit par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de quantifier l'importance relative de la voie de transmission alimentaire par rapport à la transmission interhumaine, d'identifier et de hiérarchiser les aliments et les pratiques à l'origine des cas.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La gastro-entérite à norovirus est définie par des symptômes de gastro-entérite aiguë (GEA) (vomissements en jet, diarrhées) et la détection moléculaire du virus dans les selles. La surveillance des GEA est assurée par plusieurs systèmes complémentaires : le réseau Sentinelles, le réseau Oscour (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences), le signalement externe des infections nosocomiales dans les établissements de santé, le signalement des cas groupés de GEA en collectivités de personnes âgées, la DO des TIAC et le CNR des virus entériques.

Entre 2006 et 2015, entre 1 et 2 % des foyers de TIAC déclarés avec confirmation microbiologique ont pour étiologie confirmée un norovirus avec une saisonnalité marquée pour les mois de décembre-janvier-février, principalement due à des TIAC liées à la consommation de coquillages. Le niveau d'exhaustivité de la DO des TIAC est inconnu mais il est présumé faible. Lorsque cela est possible, des investigations sont mises en œuvre pour confirmer la TIAC et identifier son origine. D'autres alertes, communiquées par le RASFF (*the Rapid Alert System for Food and Feed*) par exemple peuvent aussi mener à des investigations.

Souches humaines

Le génogroupage est réalisé lors des investigations de TIAC par le CNR des virus entériques qui reçoit des selles des personnes malades. Le niveau d'exhaustivité des souches identifiées lors des TIAC n'est pas toujours disponible. En 2012, 272 souches ont été caractérisées par le CNR dans 338 épidémies (649 souches entre 2006-2011). Le génogroupage permet de caractériser les virus à l'origine des épidémies et de faire un lien possible entre l'aliment (si le virus est détecté en quantité suffisante) et les cas humains (virus détectés dans les selles). Ainsi, certaines publications décrivent un lien entre le génogroupe et un mode de transmission privilégié, par exemple les transmissions interhumaines impliqueraient plus fréquemment des norovirus GII.4

(Verhoef *et al.* 2010). Le génogroupage des norovirus permet aussi de mettre en évidence des évènements de recombinaison : les génotypes GI.1/GII.4 sont apparus en 2011 mais restent minoritaires. En 2015, cette surveillance a également montré l'émergence du génotype GII.17.

Basé sur le volontariat des laboratoires européens impliqués dans la surveillance des infections à norovirus, il existe un réseau de surveillance des souches circulant en Europe : NOROnet (RIVM, Pays-Bas). Cependant, en dehors de la séquence, du lieu et de la date de prélèvement, aucune information épidémiologique n'est disponible dans cette base de données. Ce réseau est accessible uniquement aux laboratoires membres.

Surveillance des sources

Il existe une surveillance ponctuelle et ciblée des norovirus dans les aliments. Cette surveillance s'inscrit dans un plan de contrôle de la qualité microbiologique des denrées végétales fraîches et transformées mis en œuvre par la DGCCRF (fraises chinoises en 2013-2014, baies rouges surgelées importées depuis 2015 et salades IVème gamme, baies rouges et salades prélevées à la distribution en 2017). En 2015 et 2016, des génomes de norovirus ont été retrouvés dans 10 à 20 % des baies rouges analysées. La représentativité des données relatives aux denrées importées est inconnue. Les prélèvements sont analysés par le service commun des laboratoires (SCL) à Montpellier.

Dans le cadre des investigations d'épidémies, si les coquillages sont suspectés, une demande de recherche de norovirus est adressée au LNR « microbiologie des coquillages ». Un plan de surveillance de la présence des norovirus dans les huîtres dans certaines zones françaises a été mis en place en 2015 par la DGAI. Une étude pilotée par l'EFSA est actuellement en cours pour estimer la prévalence des norovirus dans les huîtres sur diverses zones (production et centres d'expédition) européennes pour la période 2016-2018.

Des laboratoires privés sont également accrédités pour la détection des norovirus dans les matrices alimentaires et réalisent des analyses pour des entreprises agro-alimentaires, mais leurs données ne sont pas accessibles.

Souches issues des sources

Les souches isolées d'aliments peuvent être caractérisées par génogroupage (GI-GII) et sous-groupage. La comparaison entre les séquences peut permettre de confirmer un aliment responsable de cas humains. Toutefois, les faibles quantités de génomes viraux parfois détectés et la présence d'inhibiteurs réactionnels dans les matrices alimentaires ne permettent pas toujours d'obtenir une séquence. La proportion d'échantillons où le génogroupe a pu être établi reste donc faible. Les souches identifiées dans les végétaux (SCL) étaient majoritairement du génogroupe GI alors que les résultats obtenus dans les huîtres (IFREMER) montraient la présence de souches des génogroupes GI et GII.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des norovirus :

- il existe une surveillance et une investigation des épidémies dans le cadre de la déclaration obligatoire des TIAC ;
- une collection de souches humaines caractérisées dans le cadre de TIAC est disponible sans en connaître le niveau d'exhaustivité ;
- les méthodes de typage microbiologique présentent un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution de sources ;
- la surveillance ponctuelle des aliments ne permet pas de disposer de données de contamination représentatives.

• **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des TIAC devrait permettre **d'identifier les sources alimentaires** responsables de GEA à norovirus ou une origine interhumaine. L'analyse des investigations permet également de **hiérarchiser les principaux aliments** à l'origine de ces épidémies, **les pratiques favorisant**

l'apparition de ces évènements, ainsi que la **part de transmissions interhumaines**. Il faut cependant noter que la limite de cette source de données est le faible nombre de TIAC déclarées et investiguées (TIAC à coquillages essentiellement).

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Le processus de recueil des cas de TIAC à norovirus devrait être évalué en termes de taux d'exhaustivité et de représentativité. Cela permettrait d'estimer la puissance et la robustesse des études d'attribution des voies de transmission, des aliments vecteurs et des pratiques.

Le typage microbiologique facilite l'identification des aliments à l'origine de TIAC, et permet d'investiguer la(les) chaîne(s) de transmission et la diffusion secondaire interhumaine mais il n'est pas systématiquement mis en œuvre lors des investigations de TIAC à norovirus. L'attribution des sources nécessite donc de collecter et de caractériser un plus grand nombre de souches et d'obtenir les données épidémiologiques associées.

L'utilisation d'une approche AQE nécessite d'acquérir des données de contamination des aliments à risque (identifiés par l'analyse des données de TIAC). L'approche par AQR est difficile compte tenu du manque d'information sur l'infectiosité d'un virus détecté par RT-PCR.

7.2.2.2 Virus de l'hépatite A

L'Homme infecté constitue le seul réservoir du VHA. La transmission s'effectue par voie féco-orale, soit de personne à personne, soit par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de quantifier l'importance relative de la voie de transmission alimentaire par rapport à la transmission interhumaine, d'identifier et de hiérarchiser des aliments et les pratiques à l'origine des cas.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

Une hépatite A aiguë est définie par une élévation des enzymes hépatiques et la détection d'IgM anti-VHA. Il s'agit d'une maladie soumise à une déclaration obligatoire depuis novembre 2005 et la surveillance est effectuée par Santé publique France via le traitement des DO. Chaque année, environ 30-35 % des cas identifiés appartiennent à un épisode de cas groupés. Le taux de réponse aux questions de la DO est satisfaisant (>90 %) mais le niveau d'exhaustivité de cette DO est inconnu et présumé faible. Le questionnaire de la DO n'est pas axé sur l'alimentation sauf dans des cas particuliers (tomates séchées en 2009-2010). Santé publique France s'intéresse à l'origine des contaminations uniquement lors d'épidémies afin de prendre les mesures nécessaires ou en cas d'alerte RASFF.

Souches humaines

Le génotypage n'est pas systématique. Il est réalisé par le CNR lors des investigations des épidémies, selon une méthode validée par l'ECDC. Le nombre de souches génotypées est d'environ 200 par an, avec un faible niveau d'exhaustivité (probablement inférieure à 20 % des cas groupés). Aucun croisement n'est possible entre la base de données de Santé publique France et celle du CNR.

Il existe une surveillance des souches circulant en Europe via la base de données européennes HAVnet (RIVM, Pays-Bas). Cependant, en dehors de la séquence, du lieu, de la population à risque, de l'item alimentaire et de la date de prélèvement, aucune information épidémiologique n'est disponible. Le réseau HAVnet est accessible uniquement aux laboratoires du réseau.

Surveillance des sources

Il existe une surveillance ponctuelle et ciblée du VHA dans les aliments. Cette surveillance s'inscrit dans un plan de contrôle de la qualité microbiologique des denrées végétales et d'origine végétale

importées mis en œuvre par la DGCCRF concernant des fraises surgelées chinoises (2013-2014), des baies rouges surgelées importées (depuis 2015) et des salades de IVème gamme (instaurée en 2017) prélevées à la distribution.

La représentativité de ces prélèvements vis-à-vis des importations est inconnue. Il n'existe pas de plan de surveillance représentatif d'autres produits issus de la production nationale et pour lesquels une contamination faible est suspectée (coquillages, autres végétaux, eau potable). Dans le cadre des investigations d'épidémies, si les aliments suspectés sont des coquillages, une demande de recherche du VHA est adressée au LNR « Microbiologie des coquillages ».

Souches issues des sources

Les souches isolées d'aliments sont parfois caractérisées par génotypage et sous-typage. La comparaison entre les séquences peut permettre d'identifier un aliment responsable d'un cas humain. Les faibles quantités de génomes viraux parfois identifiées et la présence de nombreux inhibiteurs réactionnels dans les matrices alimentaires, ne permettent pas toujours d'obtenir une séquence.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance du VHA :

- la surveillance des cas sporadiques et groupés est réalisée dans le cadre de la déclaration obligatoire ;
- le questionnaire de la DO n'est pas adapté pour les investigations de sources alimentaires potentielles ;
- une collection de souches caractérisées dans le cadre de cas groupés est disponible (taux d'exhaustivité de 20 %) ;
- les méthodes de typage microbiologique présentent un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution de sources et à l'identification de leur origine géographique ;
- la surveillance ponctuelle des aliments ne permet pas de disposer de données de contamination représentatives.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des épidémies peut permettre **d'identifier les sources alimentaires** responsables d'hépatite A. L'analyse des investigations permet également de **hiérarchiser les principaux aliments** à l'origine de ces épidémies, **les pratiques** favorisant l'apparition de ces événements et d'estimer **la part relative entre les cas primaires** (liés à l'aliment) et **secondaires** (liés à la transmission interhumaine) ainsi que **l'origine géographique** de la contamination. Il faut cependant noter la probable limite de représentativité de ces analyses en raison du nombre d'investigations qui reste faible.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

L'amélioration du taux d'exhaustivité et de la représentativité de la DO permettrait d'améliorer la robustesse des études d'attribution.

Des études épidémiologiques sur les cas sporadiques (étude cas-témoins ponctuelle) pourraient être conduites pour hiérarchiser les voies de transmission (interhumaine, alimentaire), les aliments à risque et les pratiques des consommateurs à l'origine de ces infections.

Un bilan des épidémies et des alertes survenues dans d'autres pays européens (données RASFF, Données EFSA-ECDC) permettrait d'identifier les principaux aliments contributeurs et leur origine géographique.

Le typage microbiologique facilite l'identification de la provenance d'un aliment contaminé, de l'introduction possible d'une souche par un voyageur ou de la diffusion interhumaine possible, et permet de mieux examiner les risques de résurgence et de réintroduction si le génome complet est

disponible. Une approche d'attribution fondée sur des données de typage microbiologique permettrait ainsi de hiérarchiser les sources en fonction de leurs origines géographiques (Asie-Europe-Amérique du -Nord, -centrale et -Sud).

L'utilisation d'une approche AQE/AQR nécessite d'acquérir des données représentatives des produits importés issus par exemple de zones endémiques, et/ou de données représentatives de la production nationale.

7.2.2.3 Virus de l'hépatite E

Dans les pays industrialisés, plusieurs espèces animales sont susceptibles d'héberger le VHE mais le réservoir principal est le porc et plus généralement les suidés (dont le sanglier). Comme chez l'Homme, l'organe cible est le foie et la présence de VHE infectieux dans les denrées alimentaires contenant du foie de porc a été démontrée. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'exclure la présence du virus dans d'autres organes porcins. Par ailleurs, l'excrétion fécale du virus par l'Homme et l'animal constitue une source potentielle de contamination de l'environnement, des denrées alimentaires végétales et des coquillages. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative des réservoirs animaux, des aliments et des pratiques des consommateurs à l'origine des infections.

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La définition d'un cas est basée sur une élévation des enzymes hépatiques dans le sang associée à la détection des IgM anti-VHE avec ou sans détection du génome viral.

L'hépatite virale E n'est pas une maladie soumise à une DO et la surveillance nationale est assurée par le CNR des hépatites à transmission entérique (VHA-VHE). Les épidémies à VHE pourraient être déclarées dans le cadre de la surveillance des TIAC, mais les cas groupés ont jusqu'à présent été signalés par les professionnels de santé à l'ARS ou par le CNR dans le cadre de la surveillance réalisée. Le CNR travaille en lien avec un réseau de laboratoires de biologie médicale français basé sur le volontariat.

Plus de 2000 cas symptomatiques d'hépatite E ont été recensés par an, entre 2014-2016. Une étude ponctuelle a estimé la séroprévalence nationale à 22,4 % (Mansuy *et al.* 2016). Dans cette étude, les facteurs de risque associés à une détection positive des anticorps anti-VHE étaient de consommer : du gibier ou de la viande porc, des saucisses de foie de porc, des huîtres ou des abats.

Souches humaines

Le typage moléculaire des souches est réalisé par le CNR. Le nombre de souches génotypées par an est compris entre 400 et 500. La comparaison des séquences avec celles provenant d'animaux ou d'aliments permet d'identifier les sources potentielles de contamination.

Surveillance des sources

Il n'y a pas de surveillance systématique, mais une étude nationale, réalisée dans le cadre d'un programme de recherche en 2008-2009, a estimé la prévalence du VHE dans les élevages porcins à 65 % et la prévalence de l'ARN viral dans les foies à l'abattoir à 4 % (Rose *et al.* 2011). La présence d'ARN viraux dans d'autres organes (langue, amygdales, vessie) a été démontrée à l'abattoir (Di Bartolo *et al.* 2012, Leblanc *et al.* 2010) mais il manque, en particulier, des données sur les muscles (biceps *femoris*, ilio-psoas) pouvant être consommés crus (jambon cru) ou peu cuits (filet mignon).

D'autres données de séroprévalences locales obtenues à partir de sangliers et de typage moléculaire sur les lagomorphes, sont disponibles (Payne *et al.* 2011, Jori *et al.* 2016, Izopet *et al.* 2012, Lhomme *et al.* 2015). Peu de données sont disponibles sur d'autres réservoirs potentiels comme les cervidés (Lhomme *et al.* 2015).

Dans le cadre des investigations menées lors d'épidémies, des aliments contenant du foie de porc ont été retrouvés positifs pour le VHE (détection moléculaire). Un plan de surveillance a été mené en 2011 sur les produits à base de foie de porc cru (saucisses fraîches ou sèches de foie, foie sec, figatelles et quenelles de foie). 30 % de figatelles ou de saucisses de foie ont été retrouvés positifs (Pavio, Merbah, et Thebault 2014). Des études ponctuelles ont été menées sur d'autres sources comme les coquillages, l'eau, les épices et le jambon cru (Grodzki *et al.* 2014, Loisy-Hamon et Leturnier 2015).

Souches issues des sources

Le génotypage/sous-typage du VHE a été réalisé sur des souches porcines, de sangliers et de lapins (Bouquet *et al.* 2011, Izopet *et al.* 2012, Lhomme *et al.* 2015, Jori *et al.* 2016). Le génotypage/sous-typage ne permet pas de différencier les souches porcines des souches isolées de sangliers. L'origine géographique des souches de suidés peut être déterminée par le génotypage/sous-typage (porcs chinois/européens). Le sous-typage peut permettre d'identifier la source animale d'un cas humain dans le cadre d'investigations.

Les souches isolées d'aliments sont caractérisées par génotypage et sous-typage, le séquençage peut permettre d'identifier, dans le cadre d'investigations, l'aliment responsable d'un cas sporadique ou de cas groupés.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance du VHE :

- il existe une surveillance nationale des cas humains par le CNR ;
- une collection de souches humaines, dont le taux d'exhaustivité est inconnu, est disponible ;
- les méthodes de typage microbiologique présentent un niveau de discrimination adapté à la réalisation d'attribution de sources ;
- un plan de surveillance a permis de déterminer le niveau de contamination de 4 catégories de produits à base de foie de porc cru.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance humaine des cas (groupés et sporadiques) permet **d'identifier les sources alimentaires** responsables de ces infections. L'analyse des investigations permet également de **hiérarchiser les principaux aliments à l'origine de ces épidémies et les pratiques** favorisant l'apparition de ces événements.

Les informations sur la contamination de certains aliments (produits à base de foie de porc) associées à des données sur la consommation de ces aliments et des informations sur la physiologie du VHE permettent de construire des modèles d'appréciation quantitative de l'exposition. Il serait alors possible de **hiérarchiser les différents aliments faisant l'objet d'une surveillance microbiologique**. Pour une étude AQR, il manque une dose-réponse de référence.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

L'estimation du niveau d'exhaustivité et de la représentativité de la surveillance du VHE permettrait d'évaluer la puissance et la robustesse des études d'attribution.

Une approche d'attribution fondée sur des données de typage microbiologique permettrait de hiérarchiser l'importance des réservoirs (suidés, lagomorphes, camélidés) et des sources en fonction de leur origine géographique (Asie-Europe). L'utilisation pour une attribution de sources nécessite une interconnexion des bases de données du CNR (données patients) et celles sur la surveillance des filières animales et des aliments.

Afin d'optimiser les études d'attribution des sources, d'autres sources potentielles du VHE devraient être explorées par :

- l'identification chez le porc des sites extra-hépatiques de dissémination du virus (au niveau de l'abattoir),
- l'investigation, dans le cadre d'études épidémiologiques ou de surveillance, d'autres aliments tels que ceux à base de porc consommés crus ou peu cuits (jambon cru, filet mignon), les végétaux ainsi que l'eau de puits.

7.2.3 Parasites

Au regard des cycles des parasites considérés, le réservoir est à la fois animal ou humain (hôtes définitifs et intermédiaires des parasites) et environnemental en raison de la dispersion et de la résistance des oocystes ou des kystes dans l'environnement. Des études d'attribution de sources pourraient permettre de hiérarchiser ou de quantifier l'importance relative des voies de transmission (alimentaire, environnementale, interhumaine, contact avec les animaux), des aliments et des pratiques des consommateurs à l'origine des infections.

7.2.3.1 *Cryptosporidium*

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La surveillance des cas de cryptosporidiose repose essentiellement sur un réseau de laboratoires (réseau Crypto-ANOFEL regroupé au sein d'un CNR nouvellement créé) et dans une moindre mesure sur la déclaration obligatoire des TIAC. Cette surveillance collige l'ensemble des cas de cryptosporidiose diagnostiqués principalement dans les CHU et concerne avant tout les patients immunodéprimés (70 % des cas) et les jeunes enfants (20 % des cas chez des enfants de moins de 4 ans). Elle est quasi exhaustive pour les patients greffés rénaux. On dénombre environ 150 cas par an (dont 25 % contractés hors métropole). Une investigation de chaque cas est réalisée via un questionnaire afin d'identifier les sources potentielles de contamination. Ces investigations ne permettent généralement pas d'identifier les sources et les voies de contamination (20 % des cas d'origine connue).

Souches humaines

Les souches humaines sont collectées par le CNR et sont caractérisées (identification de l'espèce par séquençage puis caractérisation de la souche par génotypage microsatellites) afin notamment d'identifier des épidémies. Environ 80 souches sont caractérisées par an.

Surveillance des sources

L'identification des sources de contamination est difficile.

La surveillance de la contamination des eaux par les cryptosporidies est réalisée dans le cadre du contrôle sanitaire réglementaire des eaux de consommation (eaux de réseau, eaux minérales, eaux de sources). Le paramètre *Cryptosporidium* n'est cependant pas inclus dans la liste des agents recherchés en routine lors du contrôle sanitaire des eaux. La recherche est généralement ponctuelle en cas de doute sur la potentielle dégradation de la qualité microbiologique de l'eau ou lors d'investigations de cas humains (lors d'épidémies). Les producteurs d'eaux traitées réalisent également des analyses dans le cadre de leurs autocontrôles. La détection de *Cryptosporidium* dans l'eau est normalisée.

La détection des cryptosporidies, dans d'autres sources alimentaires, est en cours de développement et ne repose pas sur des méthodes standardisées hormis pour les légumes à feuilles et les fruits à baies.

Les sources animales ne font pas l'objet d'une surveillance structurée, le LNR « parasites transmis par les aliments » peut ponctuellement collecter des souches d'origine animale (notamment dans des élevages de veaux).

Souches issues des sources

Les souches de *Cryptosporidium* détectées en routine dans les eaux contrôlées ne sont pas identifiées à l'espèce ni génotypées, seule la présence de cet agent pathogène est mentionnée (avec une numération par volume d'eau analysée). Les souches vétérinaires sont en général identifiées à l'espèce (*C. parvum* principalement) et génotypées. Les souches alimentaires peuvent être génotypées si elles sont retrouvées en quantité suffisante dans l'aliment, leur détection moléculaire est ciblée sur *C. parvum*.

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance des *Cryptosporidium* :

- une surveillance de certaines populations à risque (personnes immunodéprimés) avec environ 150 cas par an ;
- des sources de contamination qui ne sont généralement pas identifiées lors des investigations épidémiologiques (20 % des cas avec une origine connue) ;
- une collection de souches humaines associées aux cas cliniques ;
- des méthodes de typage présentant un bon niveau de discrimination ;
- une surveillance ponctuelle des eaux de consommation ;
- l'absence de surveillance structurée des sources vétérinaires et alimentaires ;
- l'absence de collections de souches vétérinaires et alimentaires exploitables.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance des épidémies de cryptosporidiose permet **d'identifier les voies de contamination** (alimentaire, environnementale, interhumaine ou par contact animal) et parfois les **sources** de contamination (aliment en cause).

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Les investigations réalisées lors de cas sporadiques de cryptosporidiose pourraient servir à bâtir des études cas-témoins pour identifier et hiérarchiser les sources de contamination (aliments), les voies de contamination (alimentaire, environnementale, interhumaine ou par contact animal) et les pratiques des consommateurs à l'origine de ces infections.

7.2.3.2 *Giardia duodenalis*

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La surveillance des cas de giardiose n'est pas structurée. Certains cas peuvent être détectés dans le cadre de la surveillance de la cryptosporidiose reposant sur le réseau de laboratoires Crypto-ANOFEL ou ponctuellement lors de la survenue de TIAC. Le réseau Crypto-ANOFEL (et maintenant le CNR des cryptosporidioses) permet d'identifier environ 300 à 400 cas par an.

Souches humaines

Des souches humaines sont très ponctuellement collectées par le CNR des cryptosporidioses.

Surveillance des sources

La surveillance des sources vétérinaires, environnementales et alimentaires n'est pas organisée. La surveillance de la contamination des eaux par *Giardia* peut être réalisée dans le cadre du contrôle sanitaire réglementaire des eaux de consommation (eaux de réseau, eaux minérales, eaux de sources) puisque sa détection est couplée à celle de *Cryptosporidium* (détection normalisée), cependant ces agents pathogènes ne sont pas inclus dans la liste des agents

recherchés en routine lors du contrôle sanitaire des eaux. La détection des *Giardia* dans d'autres sources alimentaires est en cours de développement et ne repose pas sur des méthodes standardisées hormis pour les légumes à feuilles et les fruits à baies.

Souches issues des sources

Quelques souches isolées chez de jeunes carnivores domestiques peuvent être collectées par le LNR « parasites transmis par les aliments ».

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance de *Giardia* :

- une surveillance non exhaustive des cas humains ;
- l'absence de surveillance en routine des sources vétérinaires, environnementales et alimentaires ;
- l'absence de collections de souches.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

La surveillance humaine des épidémies de giardiose permet **d'identifier les sources de contamination**.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Des investigations réalisées lors de cas sporadiques de giardiose pourraient servir à bâtir des études cas-témoins pour identifier et hiérarchiser les principaux aliments, les voies de transmission (alimentaire, environnementale, interhumaine ou par contact animal) et les pratiques des consommateurs à l'origine de ces infections.

7.2.3.3 *Toxoplasma gondii*

- **Données disponibles**

Surveillance clinique humaine

La toxoplasmose n'est pas une maladie à DO, seuls les cas de toxoplasmose congénitale sont notifiés par un dispositif de surveillance national mis en place par le CNR (moins de 300 cas/an, avec une quasi exhaustivité). Des alertes peuvent être données par le CNR auprès de Santé publique France à l'occasion d'épidémies de toxoplasmose acquise ou de cas sporadiques d'infections par des souches de toxoplasmes plus virulentes.

Des enquêtes épidémiologiques ponctuelles et anciennes ont été menées en vue de hiérarchiser les facteurs de risque. La consommation de viandes de bœuf et d'agneau mal cuites, de crudités en dehors du domicile (restauration collective) et une mauvaise hygiène des mains sont les principaux facteurs de risques associés à une infection (Cook *et al.* 2000, Baril *et al.* 1999).

Dans le cadre des investigations menées en France sur deux TIAC recensées depuis une vingtaine d'années (2001 et 2010), l'aliment responsable a pu être identifié à savoir du gigot d'agneau. De la viande de cheval a été incriminée ces dernières années dans des cas sporadiques de toxoplasmoses graves (mortalités).

La séroprévalence de la population générale est estimée à partir des enquêtes nationales périnatales (ENP) réalisées régulièrement. En 2010, la séroprévalence était estimée à 37 %.

Souches humaines

Le géotypage des souches est réalisé par le CNR. Le nombre de souches géotypées par an est publié (rapport CNR). Actuellement, la collection comprend environ 850 souches humaines et 400 souches d'origine animale, ces souches sont conservées au Centre de ressources biologiques (CRB) *Toxoplasma*.

Surveillance des sources

Il n'existe pas de surveillance systématique dans les élevages, mais un plan de surveillance a été mis en place pour différentes espèces animales (ovins en 2007, bovins en 2009, porcins en 2012). Des études ponctuelles et locales ont porté sur d'autres espèces animales (sangliers, coquillages, cervidés, espèces sauvages, chevaux), l'eau et les végétaux. L'absence de données nationales sur les volailles est à signaler.

Souches issues des sources

Le génotypage peut être réalisé sur toutes les souches isolées des différents réservoirs, mais l'isolement des souches est difficile. Le génotypage par microsatellites est réalisé sur toutes les souches présentes dans la collection. Dans le cas d'investigations, le génotypage, par microsatellites ou par RFLP, permet d'identifier la souche de toxoplasme responsable. Mais cette technique ne permet pas d'attribuer *a priori* un cas à une espèce animale. Les souches de toxoplasmes issues des aliments peuvent être caractérisées par génotypage par le CNR et le LNR (principalement sur les viandes).

En conclusion, les éléments suivants peuvent être retenus quant à la surveillance de *T. gondii* :

- une surveillance quasi-exhaustive des cas de toxoplasmose congénitale (moins de 300 cas notifiés par an) et l'absence de données sur les toxoplasmoses acquises ;
- une collection de souches humaines associées principalement aux cas de toxoplasmose congénitale ;
- une connaissance de la prévalence de contamination des viandes bovine, ovine, et porcine et l'absence de données sur la contamination des végétaux par les oocystes ;
- une collection de souches alimentaires de taille restreinte.

- **Questions de santé publique pouvant être abordées avec les données existantes**

Les informations sur la contamination des viandes associées à des données de consommation d'une part et des informations sur la physiologie et la pathogénicité de *T. gondii* d'autre part permettent de construire des modèles d'appréciation de l'exposition ou du risque. Il serait alors possible de **hiérarchiser les différentes catégories de viandes**.

- **Recommandations sur les données de surveillance afin d'optimiser l'attribution des sources**

Des **études épidémiologiques sur les cas sporadiques de toxoplasmose** pourraient être conduites, pour identifier et hiérarchiser les aliments et les pratiques des consommateurs à l'origine de ces cas. Il faudrait renouveler les enquêtes épidémiologiques (questionnaires) lors des enquêtes nationales périnatales.

Afin d'optimiser les études d'attribution des sources, d'autres sources potentielles (végétaux, mollusques) devraient faire l'objet d'une surveillance microbiologique en routine ou dans le cadre d'investigation d'épidémies. Il s'avère donc nécessaire de développer des méthodologies performantes de détection/quantification des oocystes de *T. gondii* dans ces matrices.

Tableau 10. Systèmes de surveillance et type de données disponibles pour les dangers sélectionnés

Danger	Surveillance des cas humains			Surveillance de la contamination des sources			
	Système de surveillance	Cas surveillés	Collection de souches	Système de surveillance officielle	Critères microbiologiques (a)	Collection de souches	Aliments surveillés (b)
<i>Bacillus cereus</i>	DO ¹ TIAC ²	Cas épidémiques	Limitée		NON (c)	Limitée	Aliments à l'origine de TIAC
<i>Campylobacter</i> spp.	CNR ³	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR ⁴ PS ⁵ ponctuel	NON (d)	OUI	Volailles, porcins, bovins
<i>Clostridium perfringens</i>	DO TIAC	Cas épidémiques	NON		NON	Limitée	Aliments à l'origine de TIAC
<i>E. coli</i> STEC	CNR Réseau de surveillance du SHU ⁶	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS annuel	OUI	OUI	Viandes de bœuf Fromages au lait cru Graines germées
Histamine	DO TIAC	Cas épidémiques	NA ⁷	LNR PS annuel	OUI	NA	Produits de la pêche
<i>Listeria monocytogenes</i>	DO Listériose CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS/PC ⁸ annuel	OUI	OUI	Divers aliments prêts à être consommés
<i>Salmonella</i> spp.	DO TIAC CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS annuel	OUI	OUI	Divers aliments
<i>Staphylococcus aureus</i>	DO TIAC	Cas épidémiques	NON	LNR	OUI	OUI	Aliments à l'origine de TIAC Produits laitiers
<i>Shigella</i> spp.	CNR DO TIAC	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	NON	NON	NON	Pas d'information
<i>Yersinia enterocolitica</i>	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	NON	NON	Limitée	Porc
Norovirus	DO TIAC Surveillance syndromique GEA ⁹ CNR	Cas épidémiques	OUI	LNR PS ponctuel	NON	OUI	Aliments à l'origine de TIAC Coquillages Végétaux (fruits rouges importés, salades)
Virus Hépatite A	DO hépatite A CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS ponctuel	NON	OUI	Végétaux (fruits rouges importés, salades) Coquillages
Virus Hépatite E	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	PS ponctuel	NON	OUI	Produits à base de foie de porc
<i>Cryptosporidium</i> spp.	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR	NON	Limitée	Eaux de consommation
<i>Giardia duodenalis</i>	Réseau Crypto-Anofel	Cas sporadiques Cas épidémiques	NA	NON	NON	NON	Eaux de consommation
<i>Toxoplasma gondii</i>	CNR	Cas sporadiques Cas épidémiques	OUI	LNR PS ponctuel	NON	OUI	Viandes bovines, ovines, porcines, chevaline

(a) Réglementaires ou infra-réglementaires, de sécurité ou d'hygiène

(b) Analyses officielles, plan de surveillance et de contrôle, investigations liées à l'apparition de cas cliniques

(c) sauf critère d'hygiène sur les poudres de lait infantiles

(d) Critère d'hygiène des procédés *Campylobacter*/poulets de chair en vigueur à partir du 1er janvier 2018 (Règlement (UE) 2017/1495)

¹ Déclaration Obligatoire ; ² Toxi-Infection Alimentaire Collective ; ³ Centre National de Référence ; ⁴ Laboratoire National de Référence ; ⁵ Plan de Surveillance ; ⁶ Syndrome Hémolytique et Urémique ; ⁷ Non Applicable ; ⁸ Plan de contrôle ; ⁹ Gastro-Entérite aiguë.

7.3 Evaluation de l'adéquation des données pour la réalisation d'études d'attribution

La survenue d'épidémies alimentaires dues aux bactéries toxigènes (*B. cereus*, *C. perfringens*, *S. aureus*), à l'histamine, *Salmonella* et aux norovirus est surveillée dans le cadre de la DO des TIAC. D'autres infections bénéficient d'une surveillance clinique performante associée à une investigation des cas sporadiques (*L. monocytogenes*, *Cryptosporidium* chez les populations à risque) ou des épidémies (STEC, VHA, VHE). L'analyse de ces données d'investigation permet d'identifier les sources alimentaires, de hiérarchiser les principaux aliments à l'origine des épidémies et les pratiques favorisant leur apparition. La robustesse de ces attributions serait augmentée en améliorant la performance des investigations des épidémies (augmentation du nombre de TIAC à agents confirmés et du nombre de TIAC pour lesquelles le lien de causalité avec l'aliment est fort). Par ailleurs, la réalisation d'études cas-témoins constitue l'approche à privilégier pour préciser l'importance des sources de contamination, des voies de transmission ou des pratiques à risque pour de nombreux dangers (*Campylobacter*, STEC, *Shigella*, *Y. enterocolitica*, VHA, *Cryptosporidium*, *G. duodenalis*, *T. gondii*).

Des collections de souches humaines sont disponibles pour plusieurs agents pathogènes majoritairement responsables de cas sporadiques (*Campylobacter*, *L. monocytogenes*, *Salmonella*, STEC, *Y. enterocolitica*, *T. gondii*). La multiplicité des réservoirs et des voies de transmission de ces agents rend l'attribution des sources complexe. Au regard des données disponibles, les approches fondées sur des données de typage microbiologique sont recommandées pour préciser l'importance des réservoirs et des véhicules alimentaires de *L. monocytogenes* et STEC. Pour d'autres dangers (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Y. enterocolitica*, Norovirus, VHA et VHE), la priorité se situe aujourd'hui autour de la constitution de collections de souches issues de diverses sources (réservoirs animaux et environnementaux) et caractérisées par des méthodes de typage discriminantes. Pour certains dangers (parasites en particulier), cela nécessite de développer des méthodes de détection performantes pour certaines matrices.

Les données de contamination et de consommation permettent de construire ponctuellement des modèles d'AQE/AQR pour préciser l'importance de certaines sources (histamine, STEC, VHE, *T. gondii*) ou de pratiques des consommateurs (*Campylobacter*, *L. monocytogenes*, *Salmonella*), mais le manque de données structurées ne permet pas d'évaluer l'ensemble des sources potentielles.

Le tableau 11 présente les méthodes recommandées pour les dangers sélectionnés. La partie grisée correspond à des dangers pour lesquels la méthode d'attribution recommandée ne pourrait se faire que sur un nombre limité de données ou après le recueil de données.

Tableau 11. Méthodes d'attribution recommandées pour les dangers sélectionnés

Analyse des données d'épidémies	Etudes épidémiologiques sur cas sporadiques	Approche par typage microbiologique	AQE/AQR
<i>B. cereus</i>			<i>Campylobacter</i>
<i>C. perfringens</i>			Histamine
Histamine			<i>L. monocytogenes</i>
<i>S. aureus</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>Salmonella</i>
<i>Salmonella</i>	VHE	STEC	STEC
STEC			VHE
Norovirus			<i>T. gondii</i>
<i>Shigella</i> *	<i>Campylobacter</i> **	<i>Campylobacter</i> **	Norovirus**
VHA*	STEC**	<i>Salmonella</i> **	VHA**
VHE*	<i>Shigella</i> **	<i>Y. enterocolitica</i> **	
<i>Cryptosporidium</i> *	<i>Y. enterocolitica</i> **	Norovirus**	
<i>G. duodenalis</i> *	VHA**	VHA**	
	<i>Cryptosporidium</i> **	VHE**	
	<i>G. duodenalis</i> **		
	<i>T. gondii</i> **		

* Nombre limité d'épidémies ; ** L'application de la méthode ne peut se faire qu'à moyen terme car elle nécessite une acquisition de données

8 Conclusions du groupe de travail

L'attribution des sources est une démarche essentielle pour le gestionnaire du risque car elle permet, par la hiérarchisation des sources d'importance pour la santé publique, d'orienter ses actions de surveillance et de contrôle. Différentes approches d'attribution des sources sont décrites dans la littérature. Si toutes ces méthodes répondent à l'objectif global de quantification de l'importance des sources, des voies de transmission et des pratiques, certaines sont à privilégier pour des questions plus spécifiques (cf. Figure 7). Ces méthodes peuvent enfin être combinées afin d'enrichir ou affiner les résultats de l'attribution.

Quelles études d'attribution des sources sont réalisables en France à partir des données disponibles ?

En France, les systèmes de surveillance des maladies et des dangers transmissibles par l'alimentation ne sont pas spécifiquement dédiés à la collecte d'information pour réaliser des études d'attribution des sources. Toutefois, les informations collectées lors des auditions laissent envisager qu'une ou plusieurs méthodes peuvent être utilisées, en fonction des données disponibles, pour la majorité des dangers considérés. Le volume et la qualité des informations sont variables selon les dangers.

En première ligne, pour la plupart des dangers, l'analyse des données d'investigation d'épidémies (incluant les TIAC) et les études cas-témoins devraient permettre de répondre à certaines questions du gestionnaire quant à l'importance de sources, véhicules ou pratiques. Cette analyse fera l'objet du second rapport du groupe de travail.

Les données actuelles permettent également l'utilisation de la démarche d'appréciation quantitative de l'exposition ou du risque afin de répondre à des besoins de hiérarchisation de certaines catégories d'aliments ou de pratiques.

A moyen terme, les méthodes d'attribution par typage microbiologique peuvent être envisagées pour certains pathogènes par la mise en commun des données de typage des différents partenaires. L'analyse de l'incertitude associée aux résultats devrait permettre de déterminer l'effort à produire pour la collecte de données.

Quels sont les points essentiels à envisager pour améliorer l'attribution des sources des différents dangers ?

Des recommandations spécifiques aux dangers considérés figurent dans le rapport.

L'attribution des sources nécessite une quantité importante de données de surveillance des maladies et des dangers transmissibles par l'alimentation, ainsi que la collaboration des différents acteurs de la surveillance. L'intégration de l'attribution des sources dans les objectifs des systèmes de surveillance permettrait de produire des données *ad hoc*.

L'amélioration du recueil d'information lors d'investigation des épidémies (p. ex. niveau de preuve du lien source/épidémie, désignation des aliments à l'origine d'épidémies) permettrait de mieux préciser l'importance des aliments impliqués.

La diversité des sources surveillées est un point essentiel. L'absence de données sur une ou plusieurs sources d'importance (incluant les denrées importées) compromet la pertinence des résultats obtenus par les approches fondées sur des données de typage microbiologique ou d'AQE/AQR.

L'harmonisation et la standardisation des méthodes de typage microbiologique ainsi que le développement d'un protocole standardisé d'échange est un préalable à la mise en œuvre des modèles fondés sur des données de typage. Par ailleurs, des travaux méthodologiques devraient être développés pour améliorer la robustesse des modèles d'attribution existants.

Enfin, la mise à disposition par les professionnels des données d'autocontrôles et des souches (dans un cadre défini à l'avance avec les acteurs de la santé publique) permettrait d'améliorer la puissance et la robustesse des résultats des modèles d'attribution (AQE/AQR et typage).

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 28 avril 2017

9 Bibliographie

9.1 Publications

- Afssa. 2009. "Avis sur les propositions d'amélioration du plan de surveillance histamine."
- Anses. 2014. "AVIS et rapport de l'Anses du 9 mai 2014 relatif à l'information des consommateurs en matière de prévention des dangers biologiques - Tome 1 – Hiérarchisation des couples danger/aliment et état des lieux des mesures d'information".
- Anses. 2015. "AVIS et rapport de l'Anses du 14 octobre 2015 relatif à l'information des consommateurs en matière de prévention des dangers biologiques - Tome 2 – Evaluation de l'efficacité des stratégies de communication."
- Babusiaux, C., et M. Guillou. 2014. "La politique de sécurité sanitaire des aliments: Diagnostic et propositions." 69 pp.
- Barco, Lisa, Federica Barrucci, Enzo Cortini, Elena Ramon, John Elmerdahl Olsen, Ida Luzzi, Antonia Anna Lettini, et Antonia Ricci. 2015. "Ascertaining the relationship between *Salmonella* Typhimurium and *Salmonella* 4,[5],12:i:- by MLVA and inferring the sources of human salmonellosis due to the two serovars in Italy." *Frontiers in Microbiology* 6.
- Baril, L., T. Ancelle, V. Goulet, P. Thulliez, V. Tirard-Fleury, et B. Carme. 1999. "Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France." *Scand J Infect Dis* 31 (3):305-9.
- Batz, M. B., M. P. Doyle, J. G. Morris Jr, J. Painter, R. Singh, R. V. Tauxe, M. R. Taylor, et D. M. A. L. F. Wong. 2005. "Attributing illness to food." *Emerging Infectious Diseases* 11 (7):993-999.
- Batz, M. B., S. Hoffmann, et J. G. Morris Jr. 2012. "Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the united states using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation." *Journal of Food Protection* 75 (7):1278-1291.
- Benichou, J. 2001. "A review of adjusted estimators of attributable risk." *Stat Methods Med Res* 10 (3):195-216.
- Bergman, A., G. Becher, B. Blumberg, P. Bjerregaard, R. Bornman, I. Brandt, S. C. Casey, H. Frouin, L. C. Giudice, J. J. Heindel, T. Iguchi, S. Jobling, K. A. Kidd, A. Kortenkamp, P. M. Lind, D. Muir, R. Ochieng, E. Ropstad, P. S. Ross, N. E. Skakkebaek, J. Toppari, L. N. Vandenberg, T. J. Woodruff, et R. T. Zoeller. 2015. "Manufacturing doubt about endocrine disrupter science--A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012"." *Regul Toxicol Pharmacol* 73 (3):1007-17.
- Bitler, E. J., J. E. Matthews, B. W. Dickey, J. N. S. Eisenberg, et J. S. Leon. 2013. "Norovirus outbreaks: A systematic review of commonly implicated transmission routes and vehicles." *Epidemiology and Infection* 141 (8):1563-1571.
- Bodmer, Walter F., et Luigi L. Cavalli-Sforza. 1968. "A Migration Matrix Model for the Study of Random Genetic Drift." *Genetics* 59 (4):565-592.
- Bouquet, J., S. Tesse, A. Lunazzi, M. Eloït, N. Rose, E. Nicand, et N. Pavio. 2011. "Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008-2009." *Emerg Infect Dis* 17 (11):2018-25.
- Boysen, L., H. Rosenquist, J. T. Larsson, E. M. Nielsen, G. Sorensen, S. Nordentoft, et T. Hald. 2014. "Source attribution of human campylobacteriosis in Denmark." *Epidemiology and Infection* 142 (8):1599-1608.
- Buettner, S., B. Wieland, K. D. C. Staerk, et G. Regula. 2010. "Risk attribution of *Campylobacter* infection by age group using exposure modelling." *Epidemiology and Infection* 138 (12):1748-1761.
- Butler, Ainslie J, M Kate Thomas, et Katarina DM Pintar. 2015. "Systematic Review of Expert Elicitation Methods as a Tool for Source Attribution of Enteric Illness." *Foodborne pathogens and disease* 12 (5):367-382.

- Cole, D., P. M. Griffin, K. E. Fullerton, T. Ayers, K. Smith, L. A. Ingram, B. Kissler, et R. M. Hoekstra. 2014. "Attributing sporadic and outbreak-associated infections to sources: Blending epidemiological data." *Epidemiology and Infection* 142 (2):295-302.
- Cook, A. J. C., R. E. Gilbert, W. Buffolano, J. Zufferey, E. Petersen, P. A. Jenum, W. Foulon, A. E. Semprini, et D. T. Dunn. 2000. "Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study." *BMJ : British Medical Journal* 321 (7254):142-147.
- Dale, Julia, Erin P. Price, Heidie Hornstra, Joseph D. Busch, Mark Mayo, Daniel Godoy, Vanaporn Wuthiekanun, Anthony Baker, Jeffrey T. Foster, David M. Wagner, Apichai Tuanyok, Jeffrey Warner, Brian G. Spratt, Sharon J. Peacock, Bart J. Currie, Paul Keim, et Talima Pearson. 2011. "Epidemiological Tracking and Population Assignment of the Non-Clonal Bacterium, *Burkholderia pseudomallei*." *PLoS Negl Trop Dis* 5 (12):e1381.
- David, J. M., D. Guillemot, N. Bemrah, A. Thébault, A. Brisabois, M. Chemaly, F. Weill, P. Sanders, et L. Watier. 2013. "The bayesian microbial subtyping attribution model: Robustness to prior information and a proposition." *Risk Analysis* 33 (3):397-408.
- David, J. M., P. Sanders, N. Bemrah, S. A. Granier, M. Denis, F. X. Weill, D. Guillemot, et L. Watier. 2013. "Attribution of the French human Salmonellosis cases to the main food-sources according to the type of surveillance data." *Preventive Veterinary Medicine* 110 (1):12-27.
- Davidson, Valerie J, André Ravel, To N Nguyen, Aamir Fazil, et Juliana M Ruzante. 2011. "Food-specific attribution of selected gastrointestinal illnesses: Estimates from a Canadian expert elicitation survey." *Foodborne pathogens and disease* 8 (9):983-995.
- De Knecht, L. V., S. M. Pires, et T. Hald. 2015. "Attributing foodborne salmonellosis in humans to animal reservoirs in the European Union using a multi-country stochastic model." *Epidemiology and Infection* 143 (6):1175-1186.
- de Knecht, L. V., S. M. Pires, C. Lofstrom, G. Sorensen, K. Pedersen, M. Torpdahl, E. M. Nielsen, et T. Hald. 2016. "Application of Molecular Typing Results in Source Attribution Models: The Case of Multiple Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis (MLVA) of *Salmonella* Isolates Obtained from Integrated Surveillance in Denmark." *Risk Anal* 36 (3):571-88.
- Dearlove, B. L., A. J. Cody, B. Pascoe, G. Meric, D. J. Wilson, et S. K. Sheppard. 2016. "Rapid host switching in generalist *Campylobacter* strains erodes the signal for tracing human infections." *Isme j* 10 (3):721-9.
- Delbecq, A.L., A.H. Van de Ven, et D.H. Gustafson. 1975. *Group Techniques for Programming Planning: A Guide to Nominal Groups and Delphi Process*. Traduit par. Edité. Glenview, IL.: Scott, Foresman & Co.
- Delmas, G., N. Jourdan Da Silva, N. Pihier, FX. Weill, V. Vaillant, et H. De Valk. 2010. "Les toxi-infections alimentaires collectives en France entre 2006 et 2008." *Bull Epidémiol Hebd* 31-32:344-8.
- Delmas, G., F. Le Querrec, F. X. Weill, A. Gallay, E. Espié, S. Haeghebaert, et V. Vaillant. 2005. "Les toxi-infections alimentaires collectives en France en 2001-2003."
- DGAL. 2015. "Surveillance sanitaire des denrées animales et végétales : Bilan des plans de surveillance et de contrôle 2014."
- Di Bartolo, I., M. Diez-Valcarce, P. Vasickova, P. Kralik, M. Hernandez, G. Angeloni, F. Ostanello, M. Bouwknecht, D. Rodriguez-Lazaro, I. Pavlik, et F. M. Ruggeri. 2012. "Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010." *Emerg Infect Dis* 18 (8):1282-9.
- Didelot, X., et D. Falush. 2007. "Inference of bacterial microevolution using multilocus sequence data." *Genetics* 175 (3):1251-66.
- Domingues, A. R., S. M. Pires, T. Halasa, et T. Hald. 2012a. "Source attribution of human campylobacteriosis using a meta-analysis of case-control studies of sporadic infections." *Epidemiology and Infection* 140 (6):970-981.
- Domingues, A. R., S. M. Pires, T. Halasa, et T. Hald. 2012b. "Source attribution of human salmonellosis using a meta-analysis of case-control studies of sporadic infections." *Epidemiology and Infection* 140 (6):959-969.
- Ebel, E. D., M. S. Williams, N. J. Golden, W. D. Schlosser, et C. Travis. 2016. "Time valuation of historical outbreak attribution data." *Epidemiology and Infection* 144 (2):396-407.
- EFSA. 2014a. "Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment." *EFSA Journal* 12 (6):[278 pp.] doi: doi:10.2903/j.efsa.2014.3734.

- EFSA. 2014b. "Update of the technical specifications for harmonised reporting of food-borne outbreaks through the European Union reporting system in accordance with Directive 2003/99/EC." *EFSA Journal* 12 (3):3598-n/a.
- EFSA, (European Food Safety, Authority). 2017. "Manual for reporting on food-borne outbreaks in accordance with Directive 2003/99/EC for information deriving from the year 2016." *EFSA Supporting Publications* 14 (1):1174E-n/a.
- Espie, E., F. Grimont, P. Mariani-Kurkdjian, P. Bouvet, S. Haeghebaert, I. Filliol, C. Loirat, B. Decludt, N. N. Minh, V. Vaillant, et H. de Valk. 2008. "Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age, a system to monitor O157 and non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in France, 1996-2006." *Pediatr Infect Dis J* 27 (7):595-601.
- Evers, E. G., H. J. Van Der Fels-Klerx, M. J. Nauta, J. F. Schijven, et A. H. Havelaar. 2008. "Campylobacter source attribution by exposure assessment." *International Journal of Risk Assessment and Management* 8 (1-2):174-190.
- Excoffier, Laurent, Guillaume Laval, et Stefan Schneider. 2005. "Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis." *Evolutionary Bioinformatics Online* 1:47-50.
- FAO/OMS. 2013. "Joint FAO/WHO Expert Meeting on the Public Health Risks of Histamine and Other Biogenic Amines from Fish and Fishery Products."
- FDA. 2003. "Quantitative Assessment of Relative Risk to Public Health From Foodborne *Listeria monocytogenes* Among Selected Categories of Ready-to-Eat Foods."
- Feinsinger, PETER, et EUGENE Spears. 1981. "A Simple Measure of Niche Breadth." *Ecology* 62 (1): pp. 27-32.
- Friesema, I. H. M., M. Schotsborg, M. E. O. C. Heck, et W. Van Pelt. 2015. "Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and non-O157 illness in the Netherlands, 2008-2012, using periodically surveyed controls." *Epidemiology and Infection* 143 (7):1360-1367.
- Fullerton, K. E., et B. E. Mahon. 2013. "Case-control studies of sporadic enteric infections complement information from outbreak investigations." *Foodborne Pathogens and Disease* 10 (1):97-98.
- Fullerton, K. E., E. Scallan, M. D. Kirk, B. E. Mahon, F. J. Angulo, H. De Valk, W. Van Pelt, C. Gauci, A. M. Hauri, S. Majowicz, et S. J. O'Brien. 2012. "Case-control studies of sporadic enteric infections: A review and discussion of studies conducted internationally from 1990 to 2009." *Foodborne Pathogens and Disease* 9 (4):281-292.
- Gallay, A., V. Bousquet, V. Siret, V. Prouzet-Mauleon, Hd Valk, V. Vaillant, F. Simon, Y. Le Strat, F. Megraud, et J. C. Desenclos. 2008. "Risk factors for acquiring sporadic *Campylobacter* infection in France: results from a national case-control study." *J Infect Dis* 197 (10):1477-84.
- Glass, K., E. Fearnley, H. Hocking, J. Raupach, M. Veitch, L. Ford, et M. D. Kirk. 2016. "Bayesian Source Attribution of Salmonellosis in South Australia." *Risk Analysis* 36 (3):561-570.
- Glasset, B., S. Herbin, Laurent Guillier, S. Cadel-Six, M. Vignaud, J. Grout, S. Pairaud, V Michel, ., J. Hennekinne, N. Ramarao, et A. Brisabois. 2016. "*Bacillus cereus*-induced food-borne outbreaks in France, 2007 to 2014: epidemiology and genetic characterisation." *Euro Surveill* 21 (48).
- Grant, R. L. 2014. "Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings." *Bmj* 348:f7450.
- Greig, J. D., et A. Ravel. 2009. "Analysis of foodborne outbreak data reported internationally for source attribution." *International Journal of Food Microbiology* 130 (2):77-87.
- Grodzki, M., J. Schaeffer, J. C. Piquet, J. C. Le Saux, J. Cheve, J. Ollivier, J. Le Pendu, et F. S. Le Guyader. 2014. "Bioaccumulation efficiency, tissue distribution, and environmental occurrence of hepatitis E virus in bivalve shellfish from France." *Appl Environ Microbiol* 80 (14):4269-76.
- Gu, W., A. R. Vieira, R. M. Hoekstra, P. M. Griffin, et D. Cole. 2015. "Use of random forest to estimate population attributable fractions from a case-control study of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis infections." *Epidemiology and Infection* 143 (13):2786-2794.
- Guillier, L., A. Thebault, F. Gauchard, M. Pommepuy, A. Guignard, et P. Malle. 2011. "A risk-based sampling plan for monitoring of histamine in fish products." *J Food Prot* 74 (2):302-10.
- Guillier, Laurent, Isabelle Berta-Vanrullen, Laurence Rudloff, Diane Cuzzucoli, Mathilde Saussac, et Guillaume Duflos. 2017. "Surveillance de l'histamine dans les poissons réfrigérés à forte teneur en histidine en France (2010 à 2012 et 2015)." *Bull Epidémiol Hebd* 77:5.

- Hald, T., W. Aspinall, B. Devleeschauwer, R. Cooke, T. Corrigan, A. H. Havelaar, H. J. Gibb, P. R. Torgerson, M. D. Kirk, F. J. Angulo, R. J. Lake, N. Speybroeck, et S. Hoffmann. 2016. "World Health Organization Estimates of the Relative Contributions of Food to the Burden of Disease Due to Selected Foodborne Hazards: A Structured Expert Elicitation." *PLoS ONE* 11 (1):e0145839.
- Hald, T., D. Vose, H. C. Wegener, et T. Koupeev. 2004. "A Bayesian Approach to Quantify the Contribution of Animal-Food Sources to Human Salmonellosis." *Risk Analysis* 24 (1):255-269.
- Havelaar, Arie H, Angela Vargas Galindo, Dorothea Kurowicka, et Roger M Cooke. 2008. "Attribution of foodborne pathogens using structured expert elicitation." *Foodborne pathogens and disease* 5 (5):649-659.
- Hedberg, C. W. 2012. "Case-control studies of sporadic enteric infections have limited usefulness in evaluating key foodborne disease risk factors." *Foodborne Pathog Dis* 9 (9):868.
- Hill, A. B. 2015. "The environment and disease: association or causation? 1965." *J R Soc Med* 108 (1):32-7.
- Hoffmann, Sandra, Paul Fischbeck, Alan Krupnick, et Michael McWilliams. 2007. "Using expert elicitation to link foodborne illnesses in the United States to foods." *Journal of Food Protection* 70 (5):1220-1229.
- Hubisz, Melissa J., Daniel Falush, Matthew Stephens, et Jonathan K. Pritchard. 2009. "Inferring weak population structure with the assistance of sample group information." *Molecular ecology resources* 9 (5):1322-1332.
- IFSAC. 2015. "Foodborne Illness Source Attribution Estimates for *Salmonella*, *Escherichia coli* O157 (*E. coli* O157), *Listeria monocytogenes* (Lm), and *Campylobacter* Using Outbreak Surveillance Data."
- InVS. 2007. "Données relatives aux Toxi-infections alimentaires collectives (Tiac) déclarées en France en 2006 et 2007."
- Izopet, J., M. Dubois, S. Bertagnoli, S. Lhomme, S. Marchandeu, S. Boucher, N. Kamar, F. Abravanel, et J. L. Guerin. 2012. "Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France." *Emerg Infect Dis* 18 (8):1274-81.
- Jaros, P., A. L. Cookson, D. M. Campbell, T. E. Besser, S. Shringi, G. F. Mackereth, E. Lim, L. Lopez, M. Dufour, J. C. Marshall, M. G. Baker, S. Hathaway, D. J. Prattley, et N. P. French. 2013. "A prospective case-control and molecular epidemiological study of human cases of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in New Zealand." *BMC Infectious Diseases* 13 (1).
- Jori, Ferran, Morgane Laval, Oscar Maestrini, François Casabianca, François Charrier, et Nicole Pavio. 2016. "Assessment of Domestic Pigs, Wild Boars and Feral Hybrid Pigs as Reservoirs of Hepatitis E Virus in Corsica, France." *Viruses* 8 (8):236.
- Kimura, Motoo, et James F. Crow. 1964. "The Number of Alleles That Can Be Maintained in a Finite Population." *Genetics* 49 (4):725-738.
- King, N., R. Lake, et D. Campbell. 2011. "Source attribution of nontyphoid salmonellosis in New Zealand using outbreak surveillance data." *Journal of Food Protection* 74 (3):438-445.
- Kintz, E., J. Brainard, L. Hooper, et P. Hunter. 2017. "Transmission pathways for sporadic Shiga-toxin producing *E. coli* infections: A systematic review and meta-analysis." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 220 (1):57-67.
- Kittl, S., G. Heckel, B. M. Korczak, et P. Kuhnert. 2013. "Source attribution of human *Campylobacter* isolates by MLST and Fla-typing and association of genotypes with quinolone resistance." *PLoS ONE* 8 (11).
- Kosmider, R. D., P. Nally, R. R. L. Simons, A. Brouwer, S. Cheung, E. L. Snary, et M. Wooldridge. 2010. "Attribution of human VTEC O157 infection from meat products: A quantitative risk assessment approach." *Risk Analysis* 30 (5):753-765.
- Lake, R., B. Horn, et A. Ball. 2011. *Campylobacter in food and the environment examining the link with public health: Pathway Attribution.*
- Lake, Robin J, Peter J Cressey, Donald M Campbell, et Elisabeth Oakley. 2010. "Risk ranking for foodborne microbial hazards in New Zealand: burden of disease estimates." *Risk Analysis* 30 (5):743-752.
- Last, John M. 2004. Dictionnaire d'épidémiologie. Dans *Dictionnaire d'épidémiologie*, édité par EDISEM / MALOINE. Canada.
- Le Guern, Anne-Sophie, Liliane Martin, Cyril Savin, et Elisabeth Carniel. 2016. "Yersiniosis in France: overview and potential sources of infection." *International Journal of Infectious Diseases* 46:1-7.

- Leblanc, D., E. Poitras, M. J. Gagne, P. Ward, et A. Houde. 2010. "Hepatitis E virus load in swine organs and tissues at slaughterhouse determined by real-time RT-PCR." *Int J Food Microbiol* 139 (3):206-9.
- Lhomme, Sebastien, Sokunthea Top, Stephane Bertagnoli, Martine Dubois, Jean-Luc Guerin, et Jacques Izopet. 2015. "Wildlife Reservoir for Hepatitis E Virus, Southwestern France." *Emerging Infectious Diseases* 21 (7):1224-1226.
- Linstone, H. A., et M. Turoff. 1975. *The Delphi method: Techniques and applications (Vol. 29)*. Traduit par. Edité par MA: Addison-Wesley. Reading. Vol. 29.
- Little, C. L., S. M. Pires, I. A. Gillespie, K. Grant, et G. L. Nichols. 2010. "Attribution of human listeria monocytogenes infections in England and Wales to ready-to-eat food sources placed on the market: Adaptation of the Hald salmonella source attribution model." *Foodborne Pathogens and Disease* 7 (7):749-756.
- Loisy-Hamon, F., et G. Letournier. 2015. "Autochthonous cases of hepatitis E: Where does the virus come from? Impact of pig slurry treatment on reduction of the viral load and prevalence of the virus in food substrates." *EuroReference* 13:13-18.
- MacDonald, E., R. White, R. Mexia, T. Bruun, G. Kapperud, H. Lange, K. Nygard, et L. Vold. 2015. "Risk factors for sporadic domestically acquired *Campylobacter* infections in Norway 2010-2011: A national prospective case-control study." *PLoS ONE* 10 (10).
- Mansuy, J. M., P. Gallian, C. Dimeglio, K. Saune, C. Arnaud, B. Pelletier, P. Morel, D. Legrand, P. Tiberghien, et J. Izopet. 2016. "A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors." *Hepatology* 63 (4):1145-54.
- Matthews, J. E., B. W. Dickey, R. D. Miller, J. R. Felzer, B. P. Dawson, A. S. Lee, J. J. Rocks, J. Kiel, J. S. Montes, C. L. Moe, J. N. S. Eisenberg, et J. S. Leon. 2012. "The epidemiology of published norovirus outbreaks: A review of risk factors associated with attack rate and genogroup." *Epidemiology and Infection* 140 (7):1161-1172.
- Mossong, J., L. Mughini-Gras, C. Penny, A. Devaux, C. Olinger, S. Losch, H. M. Cauchie, W. van Pelt, et C. Ragimbeau. 2016. "Human *Campylobacteriosis* in Luxembourg, 2010-2013: A Case-Control Study Combined with Multilocus Sequence Typing for Source Attribution and Risk Factor Analysis." *Sci Rep* 6:20939.
- Mughini-Gras, L., F. Barrucci, J. H. Smid, C. Graziani, I. Luzzi, A. Ricci, L. Barco, R. Rosmini, A. H. Havelaar, W. Van Pelt, et L. Busani. 2014. "Attribution of human *Salmonella* infections to animal and food sources in Italy (2002-2010): Adaptations of the Dutch and modified Hald source attribution models." *Epidemiology and Infection* 142 (5):1070-1082.
- Mughini-Gras, L., R. Enserink, I. Friesema, M. Heck, Y. van Duynhoven, et W. van Pelt. 2014. "Risk factors for human salmonellosis originating from pigs, cattle, broiler chickens and egg laying hens: a combined case-control and source attribution analysis." *PLoS ONE* 9 (2):e87933.
- Mughini-Gras, L., J. Smid, R. Enserink, E. Franz, L. Schouls, M. Heck, et W. van Pelt. 2014. "Tracing the sources of human salmonellosis: A multi-model comparison of phenotyping and genotyping methods." *Infection, Genetics and Evolution* 28:251-260.
- Mughini-Gras, L., et W. van Pelt. 2014. "Salmonella source attribution based on microbial subtyping: Does including data on food consumption matter?" *International Journal of Food Microbiology* 191:109-115.
- Mughini Gras, L., J. H. Smid, J. A. Wagenaar, A. G. de Boer, A. H. Havelaar, I. H. M. Friesema, N. P. French, L. Busani, et W. van Pelt. 2012. "Risk factors for campylobacteriosis of chicken, ruminant, and environmental origin: A combined case-control and source attribution analysis." *PLoS ONE* 7 (8).
- Mullner, P., G. Jones, A. Noble, S. E. F. Spencer, S. Hathaway, et N. P. French. 2009. "Source attribution of food-borne zoonoses in New Zealand: A modified Hald model." *Risk Analysis* 29 (7):970-984.
- Mullner, P., S. E. F. Spencer, D. J. Wilson, G. Jones, A. D. Noble, A. C. Midwinter, J. M. Collins-Emerson, P. Carter, S. Hathaway, et N. P. French. 2009. "Assigning the source of human campylobacteriosis in New Zealand: A comparative genetic and epidemiological approach." *Infection, Genetics and Evolution* 9 (6):1311-1319.
- Müllner, Petra, Julie M. Collins-Emerson, Anne C. Midwinter, Philip Carter, Simon E. F. Spencer, Peter van der Logt, Steve Hathaway, et Nigel P. French. 2010. "Molecular Epidemiology of *Campylobacter*

- jejuni* in a Geographically Isolated Country with a Uniquely Structured Poultry Industry." *Applied and Environmental Microbiology* 76 (7):2145-2154.
- Murphy, H. M., M. K. Thomas, P. J. Schmidt, D. T. Medeiros, S. McFadyen, et K. D. M. Pintar. 2015. "Estimating the burden of acute gastrointestinal illness due to *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Campylobacter*, *E. coli* O157 and norovirus associated with private wells and small water systems in Canada." *Epidemiology and Infection*.
- Nei, M., F. Tajima, et Y. Tatenno. 1983. "Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data." *J Mol Evol* 19 (2):153-70.
- Nielsen, Eva Møller, Jonas T. Björkman, Kristoffer Kiil, Kathie Grant, Tim Dallman, Anaïs Painset, Corinne Amar, Sophie Roussel, Laurent Guillier, Benjamin Félix, Ovidiu Rotariu, Francisco Perez-Reche, Ken Forbes, et Norval Strachan. 2017. "Closing gaps for performing a risk assessment on *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat (RTE) foods: activity 3, the comparison of isolates from different compartments along the food chain, and from humans using whole genome sequencing (WGS) analysis." *EFSA Supporting Publications* 14 (2):1151E-n/a.
- Ogden, I. D., J. F. Dallas, M. MacRae, O. Rotariu, K. W. Reay, M. Leitch, A. P. Thomson, S. K. Sheppard, M. Maiden, K. J. Forbes, et N. J. Strachan. 2009. "*Campylobacter* excreted into the environment by animal sources: prevalence, concentration shed, and host association." *Foodborne Pathog Dis* 6 (10):1161-70.
- Opsteegh, M., S. Prickaerts, K. Frankena, et E. G. Evers. 2011. "A quantitative microbial risk assessment for meatborne *Toxoplasma gondii* infection in The Netherlands." *International Journal of Food Microbiology* 150 (2-3):103-114.
- Painter, J. A., T. Ayers, R. Woodruff, E. Blanton, N. Perez, R. M. Hoekstra, P. M. Griffin, et C. Braden. 2009. "Recipes for foodborne outbreaks: A scheme for categorizing and grouping implicated foods." *Foodborne Pathogens and Disease* 6 (10):1259-1264.
- Painter, J. A., R. M. Hoekstra, T. Ayers, R. V. Tauxe, C. R. Braden, F. J. Angulo, et P. M. Griffin. 2013. "Attribution of foodborne illnesses, hospitalizations, and deaths to food commodities by using outbreak data, United States, 1998-2008." *Emerging Infectious Diseases* 19 (3):407-415.
- Pavio, N., T. Merbah, et A. Thebault. 2014. "Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France." *Emerg Infect Dis* 20 (11):1925-7.
- Payne, Ariane, Sophie Rossi, Sandrine Lacour, Isabelle Vallée, Bruno Garin-Bastuji, Gaëlle Simon, Séverine Hervé, Nicole Pavio, Céline Richomme, Charlotte Dunoyer, Anne Bronner, et Jean Hars. 2011. "Bilan sanitaire du sanglier vis-à-vis de la trichinellose, de la maladie d'Aujeszky, de la brucellose, de l'hépatite E et des virus influenza porcins en France." *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* 44.
- Pintar, Katarina D. M., Kate M. Thomas, Tanya Christidis, Ainslie Otten, Andrea Nesbitt, Barbara Marshall, Frank Pollari, Matt Hurst, et Andre Ravel. 2017. "A Comparative Exposure Assessment of *Campylobacter* in Ontario, Canada." *Risk Analysis* 37 (4):677-715
- Pires, S. M., E. G. Evers, W. Van Pelt, T. Ayers, E. Scallan, F. J. Angulo, A. Havelaar, T. Hald, A. Schroeter, A. Brisabois, A. Thebault, A. Käsbohrer, C. Schroeder, C. Frank, C. Guo, D. L. F. Wong, D. Döpfer, E. Snary, G. Nichols, H. Spitznagel, H. Wahlström, J. David, K. Pancer, K. Stark, L. P. Forshell, P. Nally, P. Sanders, et P. Hiller. 2009. "Attributing the human disease burden of foodborne infections to specific sources." *Foodborne Pathogens and Disease* 6 (4):417-424.
- Pires, S. M., et T. Hald. 2010. "Assessing the differences in public health impact of salmonella subtypes using a bayesian microbial subtyping approach for source attribution." *Foodborne Pathogens and Disease* 7 (2):143-151.
- Pires, S. M., A. R. Vieira, E. Perez, D. L. F. Wong, et T. Hald. 2012. "Attributing human foodborne illness to food sources and water in Latin America and the Caribbean using data from outbreak investigations." *International Journal of Food Microbiology* 152 (3):129-138.
- Pires, S. M., H. Vigre, P. Makela, et T. Hald. 2010. "Using outbreak data for source attribution of human salmonellosis and campylobacteriosis in Europe." *Foodborne Pathogens and Disease* 7 (11):1351-1361.
- Preußel, K., A. Milde-Busch, P. Schmich, M. Wetzstein, K. Stark, et D. Werber. 2015. "Risk factors for sporadic non-pregnancy associated listeriosis in Germany-immunocompromised patients and frequently consumed ready-to-eat products." *PLoS ONE* 10 (11).

- Pritchard, J. K., M. Stephens, et P. Donnelly. 2000. "Inference of population structure using multilocus genotype data." *Genetics* 155 (2):945-59.
- Ranta, J., D. Matjushin, T. Virtanen, M. Kuusi, H. Viljugrein, M. Hofshagen, et M. Hakkinen. 2011. "Bayesian Temporal Source Attribution of Foodborne Zoonoses: *Campylobacter* in Finland and Norway." *Risk Analysis* 31 (7):1156-1171.
- Ravel, A., J. Greig, C. Tinga, E. Todd, G. Campbell, M. Cassidy, B. Marshall, et F. Pollari. 2009. "Exploring historical Canadian foodborne outbreak data sets for human illness attribution." *Journal of Food Protection* 72 (9):1963-1976.
- Ravel, André, Valerie J Davidson, Juliana M Ruzante, et Aamir Fazil. 2010. "Foodborne proportion of gastrointestinal illness: estimates from a Canadian expert elicitation survey." *Foodborne pathogens and disease* 7 (12):1463-1472.
- Reynolds, John, B. S. Weir, et C. Clark Cockerham. 1983. "Estimation of the Coancestry Coefficient: Basis for a Short-Term Genetic Distance." *Genetics* 105 (3):767-779.
- Rose, N., A. Lunazzi, V. Dorenlor, T. Merbah, F. Eono, M. Eloit, F. Madec, et N. Pavio. 2011. "High prevalence of Hepatitis E virus in French domestic pigs." *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 34 (5):419-27.
- Rosef, Olav, Georg Kapperud, Sabine Lauwers, et Björn Gondrosen. 1985. "Serotyping of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and *Campylobacter lariidis* from domestic and wild animals." *Applied and Environmental Microbiology* 49 (6):p. 1507-1510.
- Rothman, K., S. Greenland, et T. L. Lash. 2008. *Modern Epidemiology, 3rd Edition*. Traduit par. Edité par Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA.
- Rothman, K. J., et S. Greenland. 2005. "Causation and causal inference in epidemiology." *Am J Public Health* 95 Suppl 1:S144-50.
- Roux, Francois, Emma Sproston, Ovidiu Rotariu, Marion MacRae, Samuel K. Sheppard, Paul Bessell, Alison Smith-Palmer, John Cowden, Martin C. J. Maiden, Ken J. Forbes, et Norval J. C. Strachan. 2013. "Elucidating the Aetiology of Human *Campylobacter coli* infections." *PLoS ONE* 8 (5):e64504.
- Sheppard, Samuel K., John F. Dallas, Marion MacRae, Noel D. McCarthy, E. L. Sproston, F. J. Gormley, Norval J. C. Strachan, Iain D. Ogden, Martin C. J. Maiden, et Ken J. Forbes. 2009. "Campylobacter genotypes from food animals, environmental sources and clinical disease in Scotland 2005/6." *International Journal of Food Microbiology* 134 (0):96-103.
- Sheppard, Samuel K., John F. Dallas, Norval J. C. Strachan, Marian MacRae, Noel D. McCarthy, Daniel J. Wilson, Fraser J. Gormley, Daniel Falush, Iain D. Ogden, Martin C. J. Maiden, et Ken J. Forbes. 2009. "Campylobacter Genotyping to Determine the Source of Human Infection." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 48 (8):1072-1078.
- Smid, J. H., L. Mughini Gras, A. G. de Boer, N. P. French, A. H. Havelaar, J. A. Wagenaar, et W. van Pelt. 2013. "Practicalities of Using Non-Local or Non-Recent Multilocus Sequence Typing Data for Source Attribution in Space and Time of Human Campylobacteriosis." *PLoS ONE* 8 (2).
- Strachan, N. J. C., F. J. Gormley, O. Rotariu, I. D. Ogden, G. Miller, G. M. Dunn, S. K. Sheppard, J. F. Dallas, T. M. S. Reid, H. Howie, M. C. J. Maiden, et K. J. Forbes. 2009. "Attribution of *Campylobacter* infections in Northeast Scotland to specific sources by use of multilocus sequence typing." *Journal of Infectious Diseases* 199 (8):1205-1208.
- Thepault, A., G. Meric, K. Rivoal, B. Pascoe, L. Mageiros, F. Touzain, V. Rose, V. Beven, M. Chemaly, et S. K. Sheppard. 2017. "Genome-Wide Identification of Host-Segregating Epidemiological Markers for Source Attribution in *Campylobacter jejuni*." *Appl Environ Microbiol* 83 (7).
- Threlfall, E. J., E. Torre, L. R. Ward, A. Dávalos-Pérez, B. Rowe, et I. Gibert. 1994. "Insertion sequence IS200 fingerprinting of *Salmonella typhi*: an assessment of epidemiological applicability." *Epidemiology and Infection* 112 (2):253-261.
- Vaillant, V., E. Espie, H. de Valk, U. Durr, D. Barataud, P. Bouvet, F. Grimont, et J. C. Desenclos. 2009. "Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing *Escherchia coli* infections in children in France." *Pediatr Infect Dis J* 28 (7):650-3.
- Vaillant, Véronique, Henriette De Valk, et Christine Saura. 2012. "Systèmes de surveillance des maladies d'origine alimentaire: sources, méthodes, apports, limites." *Bulletin épidémiologique Santé animale - Alimentation* 50:7.

- Vally, Hassan, Kathryn Glass, Laura Ford, Gillian Hall, Martyn D Kirk, Craig Shadbolt, Mark Veitch, Katie E Fullerton, Jennie Musto, et Niels Becker. 2014. "Proportion of illness acquired by foodborne transmission for nine enteric pathogens in Australia: An expert elicitation." *Foodborne pathogens and disease* 11 (9):727-733.
- Van Cauteren, D., H. De Valk, C. Sommen, L. A. King, N. Jourdan-Da Silva, F. X. Weill, S. Le Hello, F. Megraud, V. Vaillant, et J. C. Desenclos. 2015. "Community Incidence of Campylobacteriosis and Nontyphoidal Salmonellosis, France, 2008-2013." *Foodborne Pathog Dis* 12 (8):664-9.
- Van Cauteren, Dieter. 2016. "Estimation de la morbidité des infections d'origine alimentaire en France " Doctorat, Université Paris Saclay.
- Van Pelt, W., A. W van de Giessen, van Leeuwen W. J., W. Wannet, A. M. Henken, E. G. Evers, M. A. de Wit, et Y. T. van Duynhoven. 1999. "Oorsprong, omvang en kosten van humane salmonellose. Deel1. Oorsprong van humane salmonellose met betrekking tot varken, rund, kip, ei en overige bronnen. ." *Infect. Bull.* 10:240-243.
- Varma, J. K., M. C. Samuel, R. Marcus, R. M. Hoekstra, C. Medus, S. Segler, B. J. Anderson, T. F. Jones, B. Shiferaw, N. Haubert, M. Megginson, P. V. McCarthy, L. Graves, T. V. Gilder, et F. J. Angulo. 2007. "*Listeria monocytogenes* infection from foods prepared in a commercial establishment: a case-control study of potential sources of sporadic illness in the United States." *Clin Infect Dis* 44 (4):521-8.
- Verhoef, L., J. Hewitt, L. Barclay, S. M. Ahmed, R. Lake, A. J. Hall, B. Lopman, A. Kroneman, H. Vennema, J. Vinjé, et M. Koopmans. 2015. "Norovirus genotype profiles associated with foodborne transmission, 1999–2012." *Emerging Infectious Diseases* 21 (4):592-599.
- Verhoef, Linda, Harry Vennema, Wilfrid Van Pelt, David Lees, Hendriek Boshuizen, Kathleen Henshilwood, et Marion Koopmans. 2010. "Use of Norovirus Genotype Profiles to Differentiate Origins of Foodborne Outbreaks." *Emerging Infectious Disease journal* 16 (4):617.
- Vieira, A. R., J. Grass, P. J. Fedorka-Cray, J. R. Plumblee, H. Tate, et D. J. Cole. 2016. "Attribution of *Salmonella enterica* serotype Hadar infections using antimicrobial resistance data from two points in the food supply system." *Epidemiol Infect*:1-8.
- Voetsch, A. C., M. H. Kennedy, W. E. Keene, K. E. Smith, T. Rabatsky-Ehr, S. Zansky, S. M. Thomas, J. Mohle-Boetani, P. H. Sparling, M. B. McGavern, et P. S. Mead. 2007. "Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections in FoodNet sites, 1999-2000." *Epidemiol Infect* 135 (6):993-1000.
- Voetsch, A. C., C. Poole, C. W. Hedberg, R. M. Hoekstra, R. W. Ryder, D. J. Weber, et F. J. Angulo. 2009. "Analysis of the FoodNet case-control study of sporadic *Salmonella* serotype Enteritidis infections using persons infected with other *Salmonella* serotypes as the comparison group." *Epidemiology and Infection* 137 (3):408-416.
- Wilson, D. J., E. Gabriel, A. J. H. Leatherbarrow, J. Cheesbrough, S. Gee, E. Bolton, A. Fox, P. Fearnhead, C. A. Hart, et P. J. Diggle. 2008. "Tracing the source of campylobacteriosis." *PLoS Genetics* 4 (9).

9.2 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

2015 -SA- 0 1 6,2



COURRIER ARRIVE

2 2 JUL. 2015

DIRECTION GENERALE

Ministère de l'agriculture, de l'alimentaire et de la forêt

Direction générale de l'alimentation

Service de l'alimentation
Sous-direction de la sécurité sanitaire des aliments

Bureau d'appui à la surveillance de la chaîne alimentaire

Dossier suivi par : C. DANAN
Tél. : 01 49 55 52 67
Fax. : 01 49 55 56 80
Mél. : basca.scissa.dgal@agriculture.gouv.fr**Ministère des Affaires sociales, de la santé et du droit des femmes**

Direction générale de la santé

Sous-direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation

Bureau Alimentation et Nutrition

Dossier suivi par : M. NAVINER
Tél : 01.40.56.89.44
Mél : magail.naviner@sante.gouv.fr**Ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique**

Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

Sous-direction 4 : produits alimentaires et marchés agricoles et alimentaires

Bureau 4B : Qualité et Valorisation des denrées alimentaires

Dossier suivi par : C. DUCHEMIN
Tél : 01 44 97 33 08
Fax : 01 44 97 24 86
Mél. : Bureau-4B@dgccrf.finances.gouv.fr

D-0162

Monsieur le Directeur Général
Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail14 rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS ALFORT CEDEX

A Paris, le 19 MAI 2015

Objet : Saisine de l'ANSES relative à l'attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

Conformément à l'article L.1313-1 du code de la santé publique, vous trouverez ci-après une saisine sur une étude de faisabilité de l'attribution des sources des maladies d'origine alimentaire.

Éléments de contexte et données utiles**Documentation**

- Rapport de la mission du CIMAP (C. Babusiaux – M. Guillou) sur la politique de sécurité sanitaire des aliments (30/3/2014).
- Rapport de l'INVS « morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France » (2003, rapport en cours de révision).

Contexte

Le rapport du CIMAP souligne la nécessité d'améliorer la veille sanitaire au plan national, sur les risques aigus liés à certains pathogènes émergents et sur les risques chroniques liés aux contaminants chimiques. Par ailleurs, il indique que le lien entre la maladie et l'aliment n'est pas recherché, hormis dans les cas de crise et une partie des toxi-infections alimentaires collectives, à

la différence de ce qui se pratique au Royaume-Uni ou aux États-Unis. Enfin, il mentionne l'intérêt des études épidémiologiques conduites par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis (<http://www.cdc.gov/foodsafety/fdoss/surveillance/index.html>) pour orienter l'action des gestionnaires de risques ; des travaux similaires ont été conduits aux Pays-Bas (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270555009.pdf>).

L'attribution des sources est un outil important pour la priorisation et l'orientation des actions visant à diminuer efficacement le fardeau des maladies d'origine alimentaire. Elle doit permettre de déterminer l'importance relative des différentes voies de transmission (alimentaire, interhumaine ou environnementale) ou des différentes catégories d'aliments à l'origine des toxi-infections alimentaires.

Les administrations en charge de la gestion des risques sanitaires liés aux aliments souhaitent, dans le cadre du plan d'action mis en œuvre suite au rapport du CIMAP, étudier dans un premier temps la faisabilité des méthodes d'attribution des maladies infectieuses d'origine alimentaire aux différents types de contamination en France.

Questions posées par les administrations

Compte tenu des éléments précités, il est demandé à l'agence de :

- réaliser une revue des méthodes d'attribution décrites au niveau national et international ;
- réaliser un inventaire des données nécessaires pour développer des études d'attribution des maladies infectieuses alimentaires en France, notamment à partir d'une analyse sur une période de 10 ans, des données disponibles des foyers de TIAC ;
- évaluer la pertinence des paramètres utilisés dans le cadre du projet « Fardeau des maladies infectieuses en Europe (BCoDE) » du centre européen du contrôle des maladies (ECDC), dans la perspective d'une application nationale.

DELAI JUSTIFIE

12 mois, soit début mai 2016 pour cette étude de faisabilité.

En fonction des résultats de l'étude de faisabilité, les travaux d'attribution des sources pourraient être lancés à la fin du premier semestre 2016.

Nature de l'expertise attendue : Avis, rapport

Destinataires pour la réponse mail

Destinataire DGAL : boîte institutionnelle BASCA (basca.sdssa.dgal@agriculture.gouv.fr)

Destinataire DGCCRF : boîte institutionnelle Bureau 4B (Bureau-4B@dgccrf.finances.gouv.fr)

Destinataire DGS : magali.naviner@sante.gouv.fr

Nos services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire.

Nous vous remercions de bien vouloir accuser réception de la présente demande.

Le Directeur Général de l'Alimentation

Patrick DEHAUMONT

Le Directeur Général de la Santé.

Professeur Benoît VALLET

la directrice générale de la
concurrence de la consommation
et de la répression des fraudes

Nathalie HOMOBONO

Annexe 2 : Grille de lecture des articles

Libellé	Réponse
Titre de l'article	
Auteurs	
Année de publication	
Danger (s) / Maladie (s) étudiée (s)	
1/ Objectif de l'étude	
Contexte	
Objectif principal	
Objectif(s) secondaire(s)	
Population cible <i>Type de population et pays ou zone géographique</i>	
2/ Données utilisées	
Données humaines	OUI / NA
Source des données humaines (cas)	<ul style="list-style-type: none"> • Cas épidémique • Cas sporadique • Cas épidémique et cas sporadique • Non précisé
Définition du cas humain	OUI / NON
Origine géographique des cas	<ul style="list-style-type: none"> • Locale • Nationale • Autre pays que population cible • Combinaison données autres pays
Durée de recueil des données	
Taille de l'échantillon	
Objectif de la surveillance humaine	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance active • Surveillance passive • Nsp
Estimation de la couverture	<ul style="list-style-type: none"> • Faite : préciser • Non estimée • Nsp
Données non humaines (animal / environnement / aliment)	OUI / NA
Voies de transmission explorées	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentaire • Environnement • Contact animaux • Inter-humaine • Multiples : préciser
Etape de la chaîne alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> • Production primaire • Transformation • Distribution • Consommateur • Plusieurs maillons : préciser
Type de données	<ul style="list-style-type: none"> • Prévalence

Libellé	Réponse
	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de contamination Prévalence et niveau de contamination NA
Origine	<ul style="list-style-type: none"> Locale Nationale Autre pays ou zone Combinaison données autres pays
Durée de recueil des données	
Objectif de la surveillance non humaine	<ul style="list-style-type: none"> Plan de surveillance Autres (ex: études ponctuelles, autocontrôles, etc.) Combinaison plan de surveillance et autres données NSP
Sources explorées (ex: volailles - porcins - bovins - etc.)	
Taille de l'échantillon par source	
Autres données (ex : cas importés, infos experts (si élicitation), consommation, etc.)	
Caractérisation du pathogène	
Méthodes de typage (si plusieurs types dans même article expliquer)	
Méthode standardisée	OUI / NON
3/ Méthode	
Méthode d'attribution	<ul style="list-style-type: none"> Modèle "Dutch" Modèle "Hald" Modèle Structure Modèle AIM AQR Epidémio : cas groupés Epidémio cas sporadiques Elicitation d'experts Plusieurs méthodes : préciser Autres : préciser
Adaptation éventuelle	
Traitement des données manquantes	OUI / NON / non précisé / NSP
Hypothèses clairement exprimées	OUI/NON/NA
Tous les paramètres décrits et documentés	OUI/NON/NA
Méthode décrite (équations) ou référencée dans une autre publication	OUI/NON/NA
Méthode (caractérisation du pathogène) décrite ou référencée dans autre publication	OUI/NON/NA
4/ Résultats	
Décrire brièvement type de résultats	
Donner IC95 des estimations	

Libellé	Réponse
Si pas IC95 - donner estimation	
4/ Evaluation globale	
Reproductibilité/transparence : le papier est-il suffisamment clair pour reproduire les résultats ?	OUI/NON
Données brutes accessibles	OUI/NON
Données décrites dans d'autre(s) publication(s)	OUI/NON/NA
Programme intégralement accessible	OUI/NON/NA
Outil en ligne accessible	OUI/NON/NA
Robustesse des résultats	
AQR	
Justification de la convergence des simulations	OUI/NON/NA
Analyse de sensibilité	OUI/NON/NA
Bayésien	
Analyse de sensibilité des priores	OUI/NON/NA
Convergences	OUI/NON/NA
Qualité de l'ajustement	OUI/NON/NA
Etudes épidémiologiques	
Prise en compte et/ou étude des biais potentiels	OUI/NON/NA
Discussion sur la concordance des résultats avec d'autres publications	OUI/NON
Concordance des résultats obtenus avec d'autres méthodes dans la publication	OUI/NON/NA
Validation (prédiction conforme à l'observation effectuée dans un autre contexte, autoattribution, etc.)	OUI/NON/Non estimé
Limites	
Limites identifiées par les auteurs (source biais/imprécision)	
Limites non identifiées par les auteurs (source biais/imprécision)	
Adéquation des données et des méthodes aux objectifs (autre méthode ou données auraient été plus pertinentes)	OUI/NON/NSP
Liens d'intérêts déclarés	OUI/NON/NSP
Compte tenu de tous ces éléments, les résultats présentés et leur interprétation sont-ils globalement satisfaisants ?	<ul style="list-style-type: none"> • Non satisfaisant • Peu satisfaisant • Satisfaisant • Très satisfaisant
5/ Conclusion	
Une extrapolation des résultats à la situation française serait-elle pertinente ?	<ul style="list-style-type: none"> • Oui ; à quelle situation en particulier ? • Non, justifier • Non estimable
Une extrapolation de la méthode à la situation française serait-elle pertinente ?	<ul style="list-style-type: none"> • Oui ; à quelle situation en particulier ? • Non • Non estimable

Annexe 3 : Description détaillée des modèles fondés sur la génétique des populations

1. Modèle de Pritchard

Les principales hypothèses du modèle sont les suivantes (Pritchard, Stephens, et Donnelly 2000):

- La population et chaque groupe au sein de celle-ci a atteint l'équilibre de liaison génétique (« *linkage equilibrium* »). Les gènes/loci étudiés sont hérités de façon indépendante entre chaque génération. Les loci sont par hypothèse non liés et n'interagissent pas.
- La population et chaque groupe au sein de celle-ci a atteint l'équilibre de Hardy-Weinberg. Les fréquences alléliques sont à l'équilibre (constantes) d'une génération à l'autre.

Les observations dans chaque groupe sont les réalisations d'un tirage aléatoire d'une distribution paramétrique, dont on cherche à estimer les paramètres (modèle).

A partir de la fréquence de certains allèles dans une population, c'est à dire de sa structure, on peut estimer le nombre de sous populations homogènes qui la constituent, caractériser les fréquences dans chacune de ces sous-population et attribuer pour chaque individu son appartenance à tel ou tel sous-groupe, avec une certaine probabilité. La méthode peut être étendue au cas d'individus issus de mélanges de groupe (plus de un). La méthode de résolution utilise d'inférence bayésienne. Les caractéristiques de l'individu (ou de l'échantillon), par exemple sa localisation géographique, peuvent être prises en compte dans l'inférence.

Les principaux paramètres du modèle sont les suivants : le nombre d'individus, le nombre de groupe dans la population (K), le nombre de loci (l), la fréquence allélique dans chacun d'eux, pour chaque locus, et la probabilité d'appartenance pour chaque individu à un groupe donné.

Conditionnellement aux données de génotypes (notées X), il s'agit d'établir la probabilité d'appartenance des individus dans un groupe donné (notées Z) et d'établir la fréquence allélique dans chacun des K groupes (de nombre inconnu) noté P .

Si on connaît l'appartenance de l'individu à un groupe donné, l'observation d'un allèle est le reflet d'un échantillon pris dans une distribution de fréquence, spécifique au groupe, au locus et à l'allèle (Equation 1).

Équation 1

$$\Pr(X / Z, P) = p_{z,j,l,i}$$

Notation : indice i échantillon i , j observations, allèle j , locus l

La probabilité d'appartenance de l'échantillon i à un groupe donné est, pour chaque échantillon, en l'absence de données génétiques et a priori identique, adaptée au cas d'une égale représentation de chaque groupe dans l'échantillon (Equation 2). On peut étendre le modèle au cas particulier où certains groupes peuvent être surreprésentés. L'équation 2 correspond à une distribution *a priori* (prior) sur la probabilité d'appartenance. Cette priorie peut être modifiée, pour tenir compte d'une appartenance géographique (Hubisz *et al.* 2009).

Equation 2

$$\Pr(Z) = \frac{1}{K}$$

Notation : K est le nombre de groupe

Au sein de chaque groupe, chaque fréquence allélique à chaque locus suit une distribution de Dirichlet (conjuguée de la multinomiale). On peut attribuer à cette Dirichlet une priorie non informative, indépendante pour chaque locus et chaque groupe. La probabilité de certaines fréquences alléliques pour une population K et un locus l suit alors une distribution de Dirichlet (Equation 3).

Équation 2

$$\Pr(P) \sim D(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \dots \lambda_j) \text{ avec, distribution a priori (prior) } \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \dots = 1$$

On peut alors, par MCMC en déduire la probabilité Z pour chaque individu, en fonction de P sachant X notée $\Pr(Z, P/X)$.

La généralisation au cas d'individus issus de plusieurs populations revient à prendre en compte un nouveau paramètre Q : la proportion de génomes de l'individu i venant d'une population k . Chaque allèle peut venir de l'individu i peut venir d'une population k . Les proportions du mélange suivent une Dirichlet de paramètre α (Equation 4) indépendantes pour chaque individu. Si $\alpha \gg 1$, chaque individu acquiert ces allèles de la population k en égale proportion. Si α est proche de 0, il n'y a pas de mélange d'origine des allèles. Les auteurs utilisent une prior entre 1 et 10.

Équation 3

$$Q \sim D(\alpha, \alpha, \alpha \dots \alpha)$$

La dernière équation nécessaire au modèle concerne l'inférence sur le nombre de groupes (Equation 5)

Équation 4

$$\Pr(K / X) = \Pr(X / K) \Pr(K)$$

La vraisemblance $\Pr(X/K)$ est donnée par une approximation qui est fonction des quantités préalablement estimées (Q , P et $\Pr(X/Z)$). Cette approximation est une heuristique comparant différentes déviations obtenus sur différentes simulations pour des nombres de groupes différents. $\Pr(K)$ est donnée par une distribution a priori (prior) discrète, uniforme dans une gamme de valeur plausible suivant le jeu de données.

L'inférence utilisée dans le cadre du logiciel STRUCTURE est une inférence bayésienne par MCMC (Monte Carlo Markov Chain)) avec l'algorithme Metropolis-Hastings.

2. Modèle en îles asymétriques

Le modèle est accessible au lien suivant : <http://www.danielwilson.me.uk/iSource.html>

Les principales hypothèses du modèle sont les suivantes :

- Les taux de mutation, de recombinaison peuvent être extrapolés des sources vers l'Homme
- A l'intérieur de chaque groupe (source) il y a un mélange homogène (homogeneously mixing)

Les principaux paramètres sont les suivants :

- L'origine des cas humains G
- Le nombre de groupe dans la population (K)
- La probabilité μ_x qu'un allèle échantillonné de la population i soit un nouveau mutant : probabilité de mutation
- La probabilité M_{xm} qu'un allèle de la population x ait déjà été observé dans la population m : probabilité de migration
- La probabilité de recombinaison par locus dans le génotype échantillonné de la population i .
- La proportion F de cas humain contractée auprès de chaque source

La structure du modèle (basée sur publication Wilson *et al.*, 2008):

Soit les observations de $i=1$ à N des cas humains.

Soit F_j la proportion de cas attribuable à la population j , le nombre de sources étant connu égal à N_g . Si on connaît l'origine de chaque cas, on peut estimer G_i , l'origine de chaque cas humain i , qui suit une multinomiale de paramètre F_j . En utilisant l'inférence bayésienne on obtient Equation (1), avec $p(F)$ qui suit une distribution *a priori*, Dirichlet symétrique de paramètre (1)(information vague)

Équation 1

$$\Pr(F / G) \propto \Pr(G / F)p(F)$$

Comme on ne connaît pas G , un modèle génétique d'évolution de séquence ADN est utilisé, basé sur le génotype H .

Équation 2

$$\Pr(F, G / H) \propto p(H / G) \prod_{i=1}^N F_{G_i} p(F)$$

Notation : $p(H/G)$ est la vraisemblance de l'assignement des sources selon le modèle génétique.

Chaque source correspond à une île dans le modèle en île de Wright (Island Based Model). Dans chaque île, la population est mélangée de façon homogène, et entre les îles il y a migration. Le taux de migration peut être différent entre les îles, ce qui peut aboutir à différents niveaux de différenciation génétique, ce qui revient à une généralisation du modèle de Wright, appelé modèle de migration matricielle (migration matrix model) (Bodmer et Cavalli-Sforza 1968). Chaque génération de fréquence allélique à chaque locus a été modélisé selon l'approche de Kimura et Crow (1964). Deux approches sont possibles, suivant que les loci sont considérés indépendants entre eux ou pas.

Dans l'hypothèse d'indépendance des loci : la fréquence d'observation f_{jml} d'un allèle j au locus l qui a été observé dans les génotypes Y d'une population m . Soit Y les génotypes des isolats et X les différentes sources. La probabilité d'échantillonner l'allèle j , au locus l de la population x , en l'absence de mutation est :

Équation 3

$$B_{jx}^l = \sum_{m=1}^{N_g} M_{xm} f_{jm}^l$$

La vraisemblance d'échantillonner un allèle particulier au locus l , notée y^l dépend du taux de mutation et de migration et s'écrit alors :

Équation 4

$$\phi(y / x, X, Y, \mu, M) = \prod_{i=1}^L \left\{ \begin{array}{l} \mu_x \\ (1 - \mu_x) B_{yx}^l \end{array} \right.$$

Si y est nouveau

Dans l'hypothèse de non indépendance des loci (linkage disequilibrium), la probabilité de recombinaison doit être prise en compte. Il peut y avoir une nouvelle combinaison des allèles existants. L'équation correspondante est donnée dans :

Équation 5

$$\varphi_2(y | x, X, Y, \mu, M, R) =$$

Si y est nouveau

$$\sum_{c=1}^N \frac{M_{xc}}{N_{X_c}} \prod_{l=1}^7 \left\{ \begin{array}{ll} \mu_x & \text{if } y^{(l)} \text{ is novel} \\ (1 - \mu_x) R_x B_{y^{(l)}x}^{(l)} & \text{else if } y^{(l)} \neq Y_c^{(l)} \\ (1 - \mu_x) R_x B_{y^{(l)}x}^{(l)} + (1 - \mu_x)(1 - R_x) & \text{else if } y^{(l)} = Y_c^{(l)} \end{array} \right.$$

Résolution : dans une première étape, les paramètres d'évolution μ , M et R sont évalués sur les séquences d'origine connues, puis dans une seconde étape extrapolées à ceux d'origine humaine. Pour chaque source i , une distribution a priori Beta (1,ng) a été utilisé pour μ_i (probabilité de mutation), une Dirichlet symétrique $D(1)$ pour M_i (migration entre sources), et une distribution Beta(1,1) pour les probabilités de recombinaison R_i . Enfin l'incertitude sur l'attribution des séquences humaines G a été sur la somme des possibles origines de populations.

Annexe 4 : Synthèse des résultats des études d'attribution de sources sur les dangers biologiques sélectionnés

Approches épidémiologiques

1. Bilan des données d'investigation d'épidémies

Danger(s) étudié(s)	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats	Référence
<i>Anisakis</i> spp., <i>Bacillus cereus</i> , <i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Cyclospora cayentanensis</i> , <i>E. coli</i> STEC, autres <i>E. coli</i> pathogènes, <i>Giardia</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , Norovirus, Rotavirus, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Trichinella</i> spp., <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , Virus Hépatite A, <i>Yersinia enterocolitica</i>	Alimentaire : toutes catégories d'aliments	Etats-Unis	1998-2008	Attribution des maladies : légumes feuilles (22%), produits laitiers (14%), fruits à coque (12%), volailles (10%) 57% des cas causés par Norovirus	Painter <i>et al.</i> (2013)
<i>Bacillus cereus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Cyclospora cayentanensis</i> , <i>E. coli</i> STEC, autres <i>E. coli</i> pathogènes, <i>Giardia</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , Norovirus, <i>Salmonella</i> non typhiques, <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Trichinella</i> spp., <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , Virus hépatite A, <i>Yersinia enterocolitica</i>	Alimentaire : toutes catégories d'aliment	Canada	1996-2005	<i>Bacillus cereus</i> : aliments multi-ingrédients (54%), poulet (15%), végétaux (15%) <i>Campylobacter</i> : poulet (56%), produits laitiers (22%) <i>Clostridium perfringens</i> : aliments multi-ingrédients (32%), bœuf (36%) <i>E. coli</i> pathogènes : bœuf (36%), aliments multi-ingrédients (28%) <i>Salmonella</i> : végétaux (29%), poulet (14%), autres viandes (14%), aliments multi-ingrédients (12%) <i>Staphylococcus aureus</i> : aliments multi-ingrédients (60%) Norovirus : aliments multi-ingrédients (49%), végétaux (21%), produits de la mer (21%)	Ravel <i>et al.</i> (2009)
<i>Bacillus cereus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Cyclospora cayentanensis</i> , <i>E. coli</i> STEC, autres <i>E. coli</i> pathogènes, <i>Listeria monocytogenes</i> , Norovirus, <i>Salmonella</i> typhiques, <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Trichinella</i> spp., <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , Virus Hépatite A	Alimentaire : toutes catégories d'aliments	International	1976-2005	<i>B. cereus</i> : aliments multi-ingrédients (57%), poulet (13%) <i>Campylobacter</i> spp : produits laitiers (35%), poulet (29%) <i>Clostridium perfringens</i> : bœuf (39%), aliments multi-ingrédients (20%), poulet (14%) <i>E. coli</i> pathogènes : bœuf (44%), végétaux (19,5%), aliments multi-ingrédients (12%) <i>Listeria monocytogenes</i> : produits laitiers (41,5%), autres viandes (13%), produits de la mer (11%), porc (11%) <i>Salmonella</i> Enteritidis : œufs (43%), produits de boulangerie (12%), aliments multi-ingrédients (12%)	Greig et Ravel (2009)

Danger(s) étudié(s)	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats	Référence
				<p><i>Salmonella</i> Typhimurium : œufs (18%), produits laitiers (12%), aliments multi-ingrédients (11%), poulet (10%)</p> <p>Autres <i>Salmonella</i> : œufs (14%), poulet (14%), aliments multi-ingrédients (14%), bœuf (10%)</p> <p><i>Shigella</i> : aliments multi-ingrédients (30%), végétaux (29%), produits laitiers (14%)</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> : aliments multi-ingrédients (22%), porc (21%), bœuf (14%), produits laitiers (11%)</p> <p>Norovirus : aliments multi-ingrédients (40%), végétaux (16%), produits de la mer (13%)</p> <p>VHA : végétaux (40%), produits de la mer (20%), aliments multi-ingrédients (15%)</p>	
<i>Bacillus cereus</i> , <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>E. coli</i> STEC, autres <i>E. coli</i> pathogènes, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	Alimentaire : toutes catégories d'aliments	Amérique du Sud	1993-2010	<p><i>Salmonella</i> : œufs, produits à base de viande, légumes, poulet, graines et haricots, porc</p> <p><i>E. coli</i> STEC : viandes, produits laitiers, légumes, eau</p> <p><i>Shigella</i> : eau (60%)</p> <p><i>C. perfringens</i> : viande, poulet, bœuf, légumes, porc</p> <p><i>S. aureus</i> : produits laitiers (30%), graines et haricots, légumes, viande</p> <p><i>B. cereus</i> : graines et haricots (30%), légumes, viandes</p>	Pires <i>et al.</i> (2012)
<i>Campylobacter</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Cyclospora cayentanensis</i> , <i>E. coli</i> STEC, autres <i>E. coli</i> pathogènes, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Norovirus</i> , <i>Salmonella</i> non typhiques, <i>Shigella</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>	Alimentaire : toutes catégories d'aliments	Etats-Unis	1999-2008	<p><i>Campylobacter</i> : produits laitiers (50%), volaille (18%), aliments complexes (10%)</p> <p><i>C. perfringens</i> : bœuf (32%), volailles (27%), aliment complexes (24%)</p> <p><i>E. coli</i> O157:H7 : bœuf (55%), végétaux (18%), aliments complexes (13%)</p> <p>STEC non O157 : bœuf (40%), produits laitiers (20%); végétaux (13%), boissons (13%)</p> <p><i>L. monocytogenes</i> : produits de charcuterie (35%), produits laitiers (30%), aliments complexes (15%)</p> <p><i>Salmonella</i> : volailles (21%), aliments complexes (18%), végétaux (18%), œufs (12%)</p> <p><i>Shigella</i> : aliments complexes (49%), bœuf (15%), légumes (12%)</p> <p><i>Yersinia</i> : porc</p> <p>Norovirus : aliments complexes (45%), végétaux (15%), produits de la mer (9%)</p> <p><i>Cryptosporidium</i> : aliments complexes (50%), boissons (50%)</p>	Batz, Hoffmann, et Morris Jr (2012)
<i>Campylobacter</i> spp.	Alimentaire : toutes catégories d'aliments Voyage	Europe	2005-2006	Viande (13%), poulet (10%), produits laitiers (4%), produits de la mer (2%), œufs (1%), volaille (1%), porc (1%), source inconnue (64%)	Pires <i>et al.</i> (2010)

Danger(s) étudié(s)	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats	Référence
Norovirus	Alimentaire : produits frais, coquillages, prêt à consommer Eau (robinet, rivière, loisir, puits) Environnement	International	1993-2011	Epidémies d'origine hydrique plus fréquemment associées avec GI. Aliment : association coquillages avec GI et GII et non GII seul.	Bitler <i>et al.</i> (2013)
Norovirus	Alimentaire Environnement Eau Interhumaine	International	1983-2010	GII : majorité des cas de transmission alimentaire dans services de restauration (taux d'attaque élevé) et en hiver GI : vecteur hydrique plus fréquent que les autres vecteurs	Matthews <i>et al.</i> (2012)
Norovirus	Alimentaire Interhumaine	International	1999-2012	14% des épidémies auraient une origine alimentaire - 10% causées par GII.4; 27% autres unique génogroupe ; 37% causées par un mélange de génogroupes	Verhoef <i>et al.</i> (2015):
<i>Salmonella</i>	Alimentaire Environnement Contact animaux Interhumaine	Nouvelle-Zélande	2000-2009	Seuls 9% des cas de salmonelloses rapportés en NZ sont associés à des épidémies. Sur les 204 épidémies rapportées sur 2000-2009, seuls 22 étaient confirmées : 7 à transmission alimentaire, 11 via préparateur malade et 2 avec contacts animaux	King, Lake, et Campbell (2011)
<i>Salmonella</i>	Alimentaire : toutes catégories d'aliments Voyage	Europe	2005-2006	Œufs (26%), Viande et volailles (9%), voyages à l'étranger (2%), source inconnue (55%)	Pires <i>et al.</i> (2010)

2. Etudes épidémiologiques portant sur des cas sporadiques

Danger(s) étudié(s)	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats	Référence
<i>Campylobacter spp.</i>	Alimentaire Contact direct avec animaux Environnement Interhumaine Voyage étranger	International		Facteurs de risque significatifs (OR) : voyage à l'étranger (4,9), consommation de poulet peu cuit (3,4), exposition à des sources environnementales (3,2), contact direct avec animaux de la ferme (2,6), maladies chroniques (2,58), eau non traitée (2,4), produits laitiers non pasteurisés (2,29), consommation de poulet au restaurant (2,06)	Domingues <i>et al.</i> (2012a)
<i>Campylobacter spp.</i>	Alimentaire : eau, viande (différents types et modes de cuisson), autres aliments (lait non pasteurisé, fruits rouges, fines herbes (fraîches/séchées), légumes crus, œufs, asperges, fruits crus) Environnement : fréquentation de piscine ou mer, fréquentation de parc, crèches ou garderie Contact animaux	Norvège	2010-2011	Facteurs de risque significatifs (OR) : consommation d'eau directement dans une rivière, courant ou lac (2,96), avoir un réseau d'eau ne servant pas plus de 20 maisons (1,92), consommation d'eau en bouteille (1,78), consommation de poulet (1,69), consommation de viande peu cuite (1,77), consommation d'aliments préparés au barbecue (1,55), habiter dans une ferme avec du bétail (1,74), avoir un chien à domicile (OR=1,39)	MacDonald <i>et al.</i> (2015)
<i>E. coli</i> O157:H7	Alimentaire (steak haché) Environnement Contact animaux	Etats-Unis	1999-2000	Principaux facteurs de risque (fraction de risque attribuable) : consommation de steak haché rosé (8,5%), consommation d'eau de surface non traitée (5,1%), contact avec des bovins (éleveur, fermier, visiteur) (8,2%)	Voetsch <i>et al.</i> (2007)
<i>E. coli</i> STEC	Alimentaire (produits laitiers, viandes, fruits et légumes) Environnement Contact animaux	Nouvelle-Zélande	2011-2012	Principaux facteurs de risque : contact avec animaux (bovins), contact avec des eaux récréatives Voie alimentaire non significative	Jaros <i>et al.</i> (2013)
<i>E. coli</i> STEC	Alimentaire : porc, bovin, viande, lait, végétaux, modes de préparation Contact animaux (animaux de la ferme)	Pays-Bas	2008-2012	Principaux facteurs de risque : consommation de viande crue ou insuffisamment cuite, contact avec animaux de la ferme Facteurs de risque différent en groupes d'âge et sérogroupes	Friesema <i>et al.</i> (2015)

Danger(s) étudié(s)	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats	Référence
<i>E. coli</i> STEC	Alimentaire : aliments (viandes, produits laitiers, végétaux) et pratiques (modes de cuisson des viandes) Environnement: eaux récréatives, eau de puits Contact animaux Interhumaine	International		Principaux facteurs de risque (fraction de risque attribuable) : consommation de viande crue ou insuffisamment cuite (19%), transmission interhumaine (15%), contact animaux (14%), visite ferme (12%)	Kintz <i>et al.</i> (2017)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Alimentaire : 28 aliments prêts à être consommés	Allemagne	2012 - 2013	Principaux facteurs de risque de listériose non materno-néonatale (OR) : traitement immunosuppresseur (8,8), maladie immunodépressive (2,7), et aliments : saucisses cuites froides (2,6), fromages pré-emballés (2,1), fromages pré-tranchés (2,2)	Preußel <i>et al.</i> (2015)
<i>Salmonella</i>	Alimentaire Contact direct avec animaux Environnement Interhumaine Voyage étranger	International		Facteurs de risque significatifs (OR): voyage à l'étranger (6,5), poulet insuffisamment cuit, facteurs prédisposant : prise d'anti-acides (2,9), maladie chronique (2,8), prise d'antibiotiques (2,2), œufs crus (2,8), fréquentation de restaurant (2,7)	Domingues <i>et al.</i> (2012b)
<i>Salmonella</i> Enteritidis	Alimentaire : œufs (modes et lieux de préparation), poulet	Etats-Unis	1996-1997	Principaux facteurs de risque (OR) : consommation des œufs insuffisamment cuits (2,6) et de poulet (1,8) préparés à l'extérieur de la maison. L'utilisation des personnes infectées par d'autres sérotypes comme contrôles peut être utile pour identifier les facteurs de risque pour les cas sporadiques de <i>Salmonella</i>	Voetsch <i>et al.</i> (2009)
<i>Salmonella</i> Enteritidis	Alimentaire : œufs, poulet, bœuf, autres viandes, produits laitiers, produits végétaux Environnement Contact animaux	Etats-Unis	2002	Principaux facteurs de risque (fraction de risque attribuable) : œufs (22,1%) contact animaux (12%), poulet (11%), bœuf (9%), produits végétaux (9%), lait (6%), autre (3%)	Gu <i>et al.</i> (2015)

3. Bilan des données d'épidémies et études épidémiologiques portant sur des cas sporadiques

Danger(s) étudié(s)	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats	Référence
<i>E. coli</i> O157:H7	Alimentaire : steak haché (mode de cuisson), fruits et légumes Environnement : eau non traitée Contact avec animaux Interhumaine : présence d'un enfant de moins de 2 ans à domicile	Etats-Unis	1996 ; 1999	Steak haché (11%), végétaux (0,6-4%), rhf (0-16%), contact animaux (7-10%), eau non traitée (1-15%), transmission interhumaine (1-23%), inconnu (36-66%)	Cole <i>et al.</i> (2014)

Approches fondées sur des données de typage microbiologique

1. Modèles de comparaison de fréquences

Modèle	Danger étudié	Méthode de typage	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats (attribution)	Référence
Hald Model	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : volailles, bovins, ovins Environnement	Nouvelle-Zélande	2005 ; 2008	Volailles (80%), bovins (10%), ovins (9%), environnement (1%)	Mullner, Jones, <i>et al.</i> (2009)
Hald Model	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST fla A typing Antibiogramme	Alimentaire : poulet (importé et domestique), dinde, canard, bovins, porcins	Danemark	2007-2008	MLST : poulet danois (38%), poulet importé (14%), bovins (16%) MLST+flaA : poulet danois (35%), poulet importé (12%), bovins (10%)	Boysen <i>et al.</i> (2014)
Dutch Model Hald Model AIM	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : volailles (3 opérateurs), bovins, ovins Environnement	Nouvelle-Zélande	2005- 2008	58 à 76% des cas attribués à la volaille avec des différences de contribution selon les distributeurs	Mullner, Spencer, <i>et al.</i> (2009)
Modèle bayésien adapté aux séries temporelles	<i>Campylobacter</i> spp.		Alimentaire : poulet, bovins, porc, dinde	Finlande	Finlande : 2004-2007 Norvège : 2001-2007	Poulet (62%), dinde (16%), autres (22%), moins de 1% pour les porcins et bovins	Ranta <i>et al.</i> (2011)
Hald Model	<i>Listeria monocytogenes</i>	Sérotypage AFLP	Alimentaire : bœuf, porc/jambon, langue,; autres produits à base de viande,; poulet, dinde, gibier à plumes, poissons, coquillages, lait et produits laitiers, fruits et légumes, aliments multi-ingrédients, autres aliments	Royaume-Uni	2004-2007	Population générale : aliments composites (ex sandwiches, salades) (23%), poissons (16,8%), bœuf (15,3%) Population > 60 ans : aliments composites (22%), poissons (14,7%), bœuf (13,6%) Femmes enceintes : bœuf (12,3%), lait et produits laitiers (11,8%), poissons (11,2%)	Little <i>et al.</i> (2010)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage	Alimentaire : porc, bovins, viandes, poules pondeuses, poulet de chair, dinde, canard, viandes importées, porc, bœuf, poulet Environnement Contact animaux	Danemark	1999	Œufs (35%), porc (6,7%), poulet importé (4,4%), poulet (2,6%), porc importé (2,7%), bœuf importé (1,7%), dinde (1,3%), canard (0,8%), bœuf (0,4%) Voyage (14,9%), source inconnue (18,8%)	Hald <i>et al.</i> (2004)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage	Alimentaire : bovins, ovins, poulet, poules pondeuses, porc	Nouvelle-Zélande	2002-2004	porc (60%), poulet (21%), bovins (12%), œufs (3%), ovins (1%)	Mullner, Jones, <i>et al.</i> (2009)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage	Alimentaire : porc, bœuf, poules pondeuses, poulet de chair,	Danemark	2005-2007	En moyenne sur la période : poules pondeuses (8,4%), porc (7,4%), poulet importé (7%), voyage (28%), source inconnue	Pires et Hald

Modèle	Danger étudié	Méthode de typage	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats (attribution)	Référence
		Antibiogramme	canard, viandes importées Voyage			(33%)	(2010)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage	Alimentaire : steak haché, pièce de bœuf, dinde, poulet, porc, produits à base d'œufs	Etats-Unis	1998-2003	Poulet (48%), steak haché (28%), dinde (17%), ovoproducts (6%), pièce de bœuf (1%), porc (<1%)	Guo <i>et al.</i> (2011)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage	Alimentaire : aliments importés, porcins, ruminants, poules pondeuses, poulet, oies, faune sauvage	Suède	2004-2006	82% des cas importés ; 2,9% associés à une épidémie; 6,4% avec aliment importé ; 0,5% animaux de rente ; 0,6% faune sauvage; 7,7% non attribué	Wahlström <i>et al.</i> (2011)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage Antibiogramme	Alimentaire : poules pondeuses, poulet de chair, dinde, porc, bovins, ovins, produits de la mer; canards, autres volailles	France	2004-2007	Données de surveillance active : poules pondeuses (53,3%), porc (25,7%), dinde (12,4%), poulet de chair (7,4%), bovins (1,2%) Données de surveillance passive : poules pondeuses (32,7%), poulet de chair (19,8%), porc (14,6%) >> produits de la mer, autres volailles, canards, dindes, ovins, bovins	David <i>et al.</i> (2013)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage	Alimentaire : poulet de chair, poules pondeuses, porc Voyage	Europe	2007-2009	Poules pondeuses (42,4%), porc (31,1%), poulet (12,6%), dinde (3,8%), voyage (1,6%)	De Knecht, Pires, et Hald (2015)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage	Alimentaire : bovins, porc, ovins, poulet de chair, œufs	Australie	2000-2010	Poules pondeuses (37,1%), poulet (34,6%), bovin (7,4%), porcin (2,5%), ovin (2,9%)	Glass <i>et al.</i> (2016)
Hald Model	<i>Salmonella</i>	MLVA	Alimentaire : porc, poules pondeuses, bœuf, canard, porc importé, bœuf importé, poulet importé, canard importé, dinde importée	Danemark	2009-2010	Evolution du nombre de cas attribuables selon le typage considéré (phage typage versus différents scénarios MLVA); STTR5/STTR10/STTR3 for STM et schéma MLVA classique pour Enteritidis	de Knecht <i>et al.</i> (2016)
Dutch Model Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage (SE, ST)	Alimentaire : porc, bœuf, poules pondeuses, poulet de chair	Pays-Bas	2001-2004	Selon les modèles, poules pondeuses (55-57%), porc (38-39%), bœuf (2,6-3,7%), poulet (1-2 %)	Gras Mughini-Gras et van Pelt (2014)
Dutch Model Hald Model	<i>Salmonella</i>	Sérotypage	Alimentaire : <i>Gallus gallus</i> ; dinde, bovin, porc	Italie	2002-2010	Selon les modèles, porc (43-60%), <i>G. gallus</i> (18-34%), dinde (3-4%), bœuf (2%)	Mughini-Gras, Barrucci, <i>et al.</i> (2014)
Dutch Model + Etude cas- témoins	<i>Salmonella</i>	Sérotypage Lysotypage (SE, ST)	Alimentaire : porc, bœuf, poulet de chair; poules pondeuses Environnement	Pays-Bas	2002-2003	Poules pondeuses (50,1%), porc (39,9%), bœuf (6,2%), poulet (3,8%) Les facteurs de risque différent selon les réservoirs considérés	Mughini-Gras, Enserink, <i>et al.</i> (2014)

Modèle	Danger étudié	Méthode de typage	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats (attribution)	Référence
Dutch Model Hald Model AIM	<i>Salmonella</i> (S. Typhimurium ; ST variant monophasique ; S. Enteritidis)	Sérotypage Lysotypage	Alimentaire : porc, bovins, poulet de chair, œufs	Pays-Bas	2005-2013	Résultats similaires avec les 3 modèles : ST et STm : porc (66 - 84%), bœuf (6-17%), œufs (6-13%), poulet de chair (3-5%) SE: œufs (73-88%), poulet de chair (8-15%), porc (8-10%), bovins (1 -3%)	Mughini- Gras, Smid, <i>et al.</i> (2014)
Dutch Model	<i>Salmonella</i> Hadar	PFGE Antibiorésistance	Alimentaire : bœuf, poulet, porc, dinde Interhumaine	Etats-Unis	1996-2012	Dinde (86%-91%), poulet (6-14%), porc et bovins (<3%)	Vieira <i>et al.</i> (2016)

2. Modèles fondés sur la génétique des populations

Modèle	Danger étudié	Méthode de Typage	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats (attribution)	Référence
AIM	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : poulet, bovins, mouton, porc, oiseau, lapin Environnement : sable, eau Contact animaux	Royaume- Uni	2000- 2002	Poulet (56,5%), bovins (35%), mouton (4,3%), oiseaux sauvages (1,7%), eau (0,9%), porc (0,8%), lapin (0,6%), sable (0,2%)	Wilson <i>et al.</i> (2008)
AIM Dutch Model Hald Model	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : volailles (3 opérateurs), bovins, ovins Environnement	Nouvelle- Zélande	2005 - 2008	58 à 76% des cas attribués à la volaille avec des différences de contribution selon les distributeurs	Mullner, Spencer, <i>et al.</i> (2009)
AIM + Etudes cas-témoins épidémio - cas sporadiques	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : volailles, porcins, bovins, mouton Environnement	Pays-Bas	2002- 2003	Poulet (62%), bovins (20,7%), environnement (10,1%), mouton (2,5%), porc (0,3%)	Mughini Gras <i>et al.</i> (2012)
AIM	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : poulet (importé et domestique), dinde, canard, bovins, porcins	Danemark	2007 - 2008	AIM (MLST) : poulet danois (52%), poulet importé (17%), bovins (17%) AIM (MLST+flaA) : poulet danois (57%), poulet importé (19%), bovins (8%)	Boysen <i>et al.</i> (2014)
AIM Dutch Model Hald Model	S. Typhimurium, ST variant monophasique, S. Enteritidis	Sérotypage MLVA (AIM)	Alimentaire : porc, bovins, poulet de chair, œufs	Pays-Bas	2005- 2013	Résultats similaires avec les 3 modèles : ST, STm et SE sont attribuables aux porcs et œufs	Mughini- Gras, Smid, <i>et al.</i> (2014)
AIM	S. Typhimurium et <i>Salmonella</i> 4[5], 12: i	MLVA	Alimentaire : porcins, ovins, poulet, dinde	Italie	2009- 2011	Echec de l'attribution Les profils MLVA ont une distribution assez homogène quelle que soit la filère ne permettant pas d'attribuer certains types MLVA à certaines sources animales ou aux infections humaines	Barco <i>et al.</i> (2015)

Modèle	Danger étudié	Méthode de Typage	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats (attribution)	Référence
AIM + Etudes cas-témoins épidémio - cas sporadiques	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : volailles, porcins, bovins, eau Environnement	Luxembourg	2010-2013	Volailles (61%), bovins (33%), eau (5%), porcins (1%)	Mossong <i>et al.</i> (2016)
Structure	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : bovins, ovins, poulet, porc Contact animaux : oiseaux sauvages Environnement	Royaume-Uni (Ecosse)	2005-2006	Sources d'infection des jeunes enfants (<5 ans) en milieu urbain : poulet (43%), bovins (35%), mouton (15%), autres volailles (6%) En milieu rural : bovins (42%), autres volailles (24%), poulet (19%), mouton (12%)	Strachan <i>et al.</i> (2009)
Structure AIM	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>C. coli</i>	MLST	<i>C. jejuni</i> : volailles, bovins, ovins, dinde, oiseaux sauvages, environnement <i>C. coli</i> : bovins, dinde, porcins, oiseaux sauvages et environnement	Royaume-Uni	2005-2006	<i>C. jejuni</i> : - Structure : poulet (58%), ruminants (38%), oiseaux sauvages et environnement (4%) - AIM : poulet (78%), ruminants (18%), oiseaux sauvages et environnement 4% <i>C. coli</i> : - Structure : poulet (40%), ovins (40%), bovins (14%), porcins (6%), dinde (<1%) - AIM : poulet (56%), ovins (40%), bovins (2%), porcins (<1%), dinde (<1%)	Sheppard <i>et al.</i> (2009),
Structure + PSI	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : volailles (poulet)	Nouvelle-Zélande	2005 - 2008	Haute prévalence de contamination de la viande de poulet. 85,5% des ST des cas humains sont retrouvés dans ceux du poulet. Il y a des souches ubiquitaires et spécifiques d'un fournisseur. Un fournisseur A est associé aux cas humains par le génotype ST-474	Müllner <i>et al.</i> (2010)
Structure + études cas-témoins	<i>Campylobacter coli</i>	MLST	Alimentaire : poulets, bovins, porc, mouton	Royaume-Uni	2005 - 2006	Résultat de l'attribution : ovins (41%), poulet (40%), bovins (14%), porc (6%). Facteurs de risque : plus grande proportion de cas de <i>C. coli</i> que de <i>C. jejuni</i> chez l'adulte que chez l'enfant. Plus grande incidence des infections à <i>C. coli</i> durant les mois d'été. Les femmes sont plus associées avec les ST des poulets.	Roux <i>et al.</i> (2013)
Structure	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Environnement Oiseaux sauvages	Royaume-Uni	2003-2013	De l'ordre de 2,5% des cas de campylobactérioses humaines seraient dues à la transmission par les oiseaux sauvages. Résultat conforté par la saisonnalité de l'attribution des cas liés à des oiseaux migrateurs et leur période de présence.	Cody <i>et al.</i> (2015)
Structure	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : poulet, bovins, porc Contact animaux : chiens	Suisse	2001-2012	Poulet (70,9%), bovins (19,3%), chiens (8,6%) et porc (1,2%)	Kittl <i>et al.</i> (2013)

Modèle	Danger étudié	Méthode de Typage	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Période	Résultats (attribution)	Référence
Structure	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : poulet, oiseaux sauvages	Suède	2000 et 2008	Stabilité de la population des isolats de <i>C. jejuni</i> chez l'homme et les poulets suédois sur 8 années. Grande occurrence des génotypes précédemment décrits comme associés aux oiseaux sauvages et à l'environnement. Les oiseaux sauvages pourraient par contre potentiellement délivrer des génotypes ou allèles au réservoir poulet. Ainsi, l'analyse de source attribution confirme le lien fort entre les cas domestiques humains et <i>C. jejuni</i> des poulets, mais aussi indique une association significative entre les génotypes les plus courants trouvés chez les animaux sauvages.	Griekspoor <i>et al.</i> (2015)
Analyse phylogénétique et approche bayésienne de la structure de la population microbienne	<i>Campylobacter</i> spp.	MLST	Alimentaire : bovins, poulet	Finlande	2003	Poulet (45,4%), bovins (44, 3%)	de Haan <i>et al.</i> (2010)
Arbre phylogénétique et modèle phylo-géographique	<i>Campylobacter</i> spp.	WGS des séquences ST-21, ST-45, ST-828	Alimentaire : volailles, bovins, porc Oiseaux sauvages	Royaume-Uni	/	Poulet (89%), bovins (10%), porc (1%) Le WGS confirme la prévalence de certains clones ubiquistes circulants dans toutes les filières. Pour ST-21, ST-828, et ST-45 il n'y a pas d'association entre la structure génétique et des espèces hôtes.	Dearlove <i>et al.</i> (2016)

Appréciation quantitative de l'exposition ou du risque

Danger étudié	Voies de transmission et sources explorées	Pays	Résultats (attribution)	Référence
<i>Campylobacter</i> spp.	Alimentaire : 19 sources Contact direct avec des animaux (9), eau (3)	Pays-Bas	La consommation d'aliments non transformés et le contact direct avec les animaux sont des voies de transmission importantes.	Evers <i>et al.</i> (2008)
<i>Campylobacter</i> spp.	Alimentaire : volailles Animaux de compagnie Voyage	Suisse	27 % des cas de campylobactériose attribuable à la viande de volaille, 27% aux voyages à l'étranger, 9 % au contact avec des animaux de compagnie et 39 % à d'autres.	Buettner <i>et al.</i> (2010)
<i>Campylobacter</i> spp.	Alimentaire : bœuf, porc, poulet, lait cru, produits de la mer, légumes, fruits Contact animaux : animaux de compagnie, zoos, animaux de ferme Environnement : eaux récréatives	Canada (Ontario)	Classement des sources de <i>Campylobacter</i> (quantité moyenne de cellules ingérées par personne par jour durant l'été) : les animaux domestiques, poulet, vivant dans une ferme, lait cru, visiter une ferme, eau récréative, bœuf, eau, porc, légumes, fruits de mer, les zoos et les fruits.	Pintar <i>et al.</i> (2017)
<i>Campylobacter</i> spp.	Alimentaire : eau issue de puits privés, puits collectifs, eaux de surface	Canada	213479 cas (puits privés = 4%, puits collectifs = 0,2%, eaux de surface = 0.2%)	Murphy <i>et al.</i> (2015)
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Alimentaire : eau issue de puits privés, puits collectifs, eaux de surface	Canada	25318 cas (puits privés = 45%, puits collectifs = 6%, eaux de surface = 1%)	Murphy <i>et al.</i> (2015)
<i>E. coli</i> STEC	Alimentaire : viande bovine, viande ovine, viande porcine	Royaume-Uni	Incidence (cas pour 100 000 repas) : bœuf haché (8), bœuf tranché (2), agneau et porc tranché (0)	Kosmider <i>et al.</i> (2010)
<i>E. coli</i> STEC	Alimentaire : eau issue de puits privés, puits collectifs, eaux de surface	Canada	16913 cas (puits privés = 4%, puits collectifs = 0,2%, eaux de surface = 0%)	Murphy <i>et al.</i> (2015)
<i>Giardia</i> spp.	Alimentaire : eau issue de puits privés, puits collectifs, eaux de surface	Canada	108507 cas (puits privés = 1%, puits collectifs = 0.1%, eaux de surface = 2%)	Murphy <i>et al.</i> (2015)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Alimentaire : 23 catégories d'aliments prêts à être consommés	Etats-Unis	Risque individuel et collectif pour les 23 catégories d'aliments - classement des aliments en fonction du risque pour la santé publique : charcuterie, lait pasteurisé, saucisses non réchauffées, produits laitiers gras, fromages à pâte molle non affinés, pâtés, lait non pasteurisé, crustacés cuits, poissons fumés	FDA (2003)
Norovirus	Alimentaire : eau issue de puits privés, puits collectifs, eaux de surface	Canada	3379990 cas (puits privés = 2%, puits collectifs = 0,3%, eaux de surface = 0,3%)	Murphy <i>et al.</i> (2015)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Alimentaire : bœuf, mouton, porc, produit mixte (bœuf et porc)	Pays-Bas	Contribution relative aux infections transmises par la viande : bœuf (67%), mouton (14%), porc (11%), mixte (7%)	Opsteegh <i>et al.</i> (2011)

Elicitation des connaissances d'experts

Estimation de la part des infections attribuable à la voie alimentaire (hors eau) dans différentes études nationales et internationales

Référence	Hald <i>et al.</i> (2016)	Butler, Thomas, et Pintar (2015)	Vally <i>et al.</i> (2014)	Ravel <i>et al.</i> 2010	Havelaar <i>et al.</i> (2008)	Lake <i>et al.</i> (2010)
Pays / Zone	Europe Zone A*	Canada	Australie	Canada	Pays-Bas	Nouvelle - Zélande
Période	2010	2014	2010	2008	2006	2005
Bactéries, toxines et métabolites						
<i>Bacillus cereus</i>		99 (88–100)			90 (68–100)	97 (90 – 99)
<i>Campylobacter</i>	76 (44–99)	62 (33 – 81)	77 (60 -90)	68 (39-91)	42 (16–84)	57 (37– 70)
<i>Clostridium perfringens</i>		93 (50 –100)	98 (84 -100)		91 (72–100)	
<i>E. coli</i> STEC	60 (26–83)	61 (38 – 80)	56 (29 - 87)	76 (56–91)	42 (21–78)	40 (27 – 51)
Histamine						
<i>Listeria monocytogenes</i>		76 (42–89)	98 (86 - 100)	84 (59–99)	69 (47–98)	85 (78 - 92)
<i>Salmonella</i> (non typhiques)	76 (47–0,94)	63 (32–80)	72 (50 - 87)	80 (60–95)	55 (32–88)	61 (45– 70)
<i>Shigella</i>	7 (0-46)	26 (9–51)	12 (4 - 25)	18 (0–58)		
<i>Staphylococcus aureus</i>		78 (43–90)			87 (73–100)	
<i>Yersinia enterocolitica</i>		83 (65–95)		80 (65–92)		56 (41–72)
Virus						
Norovirus	26 (0 - 73)	18 (4–40)	18 (4 - 38)	31 (5–68)	17 (16–47)	40 (28 – 49)
Virus Hépatite A	42 (2 - 75)	29 (5–72)	12 (4 - 26)		1 (0–20)	
Virus Hépatite E						
Parasites						
<i>Cryptosporidium</i>	10 (0- 39)	11 (1–37)		9 (0–27)	12 (0–20)	
<i>Giardia</i>	11 (0 - 44)	7 (1–19)			13 (0–24)	
<i>Toxoplasma gondii</i>	61 (35 - 82)	51 (9 –83)			56 (26–88)	31 (20–42)

*Europe ZONE A : Andorre, Autriche, Belgique, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Islande, Irlande, Italie, Luxembourg, Malte, Monaco, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Saint-Marin, Slovaquie, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni

Annexe 5 : Comptes-rendus des auditions portant sur les données publiques de surveillance des dangers biologiques sélectionnés

1. *Bacillus cereus*

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	Laboratoire de sécurité des aliments
Informations générales		
Danger ou maladie sous surveillance	Toxi-Infection Alimentaire Collective liées aux toxines <i>B. cereus</i>	<i>B. cereus</i>
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	Pas de Laboratoire de référence nommé sur <i>B. cereus</i> . L'équipe <i>Bacillus</i> (Sabine Herbin), unité SBCL fait office de laboratoire expert pour la DGAL
Nom du responsable / coordonnateur	Nelly Fournet	
Objectifs et contexte de la surveillance		
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	1. Identifier les aliments, produits à risque, les pathogènes pour : → arrêter la transmission → orienter les mesures de prévention et évaluer leur impact 2. Décrire les caractéristiques des TIAC (saisonnalité, agents en cause, facteurs associés)	Caractérisation des TIAC à <i>B. cereus</i>
Cadre réglementaire	Maladie à déclaration obligatoire. Circulaire du 10 février 2003 relative au nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire.	DO TIAC
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	La déclaration d'une TIAC auprès de l'administration (Agence régionale de Santé (ARS) et/ou Direction Départementale de la Protection des Populations (DD(CS)PP)) est obligatoire pour les médecins et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. La déclaration peut également être faite par des consommateurs ou d'autres personnes qui ont connaissance d'un épisode pouvant être une TIAC. Cette déclaration entraîne l'information de l'autre structure (ARS ou DD(CS)PP). Lorsque cela est possible, des investigations conjointes sont mises en œuvre pour confirmer la TIAC et identifier si possible l'origine de celle-ci afin de mettre en œuvre les mesures préventives et correctives nécessaires. Les ARS remontent les déclarations, investigations et conclusions à Santé Publique France, et les DD(CS)PP remontent les informations à la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL).	Sur la base du volontariat des laboratoires départementaux d'analyses et parfois des hôpitaux

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	Laboratoire de sécurité des aliments
Champ de la surveillance		
Population cible de la surveillance	Humain : population générale	Toutes catégories d'aliments
Définition du cas humain ou du danger	Une TIAC à <i>B. cereus</i> est confirmée si ce pathogène est identifié microbiologiquement dans un aliment et si les symptômes et la durée d'incubation sont compatibles avec ce pathogène.	Résultats microbiologiques des laboratoires départementaux et données épidémiologiques sur la symptomatologie.
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur	Produits mis sur le marché suspectés de TIAC + prélèvement d'environnement le cas échéant et souches de <i>B. cereus</i> isolées de patients
Biais de sélection identifiés	Les TIAC en restauration collective, de par l'obligation aux chefs d'établissement de les déclarer, ainsi que les TIAC avec un nombre important de malades et/ou des critères de sévérité sont probablement mieux déclarés.	
Données collectées		
Source des données	ARS à partir du signalement par médecins/biologistes/patients/responsables d'établissements DDPP	Laboratoires départementaux / DDPP / ARS
Historique et fréquence de la collecte des données	Santé Publique France reçoit les DO TIAC des ARS en flux continu.	Travaux initiés au LSAI en 2010
Comparabilité des données dans le temps	DO TIAC : augmentation du nombre de DO déclarées depuis 1987 due à une facilitation des transmissions et des signalements et la mise en commun avec les données DGAL ; depuis 2006, entre 1200 et 1400 TIAC déclarées par an	Depuis 2014, mise à niveau progressive des informations sur l'ensemble des souches collectées suite à l'amélioration du schéma d'analyses
Stratégie d'échantillonnage	Toutes les DO reçues sont analysées, pas d'échantillonnage	Ciblé sur les matrices suspectées à l'origine des TIAC
Nature des données collectées	Nombre de cas/exposés, date et heure repas, date et heure premier et dernier cas, symptômes, agent pathogène suspecté ou confirmé, aliment incriminés ou suspectés, lieu de la TIAC, facteurs ayant favorisé la TIAC, mesures prises	Aliment : niveau de contamination et type de pathogène isolé
Analyses de laboratoire		
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisée Pour chaque méthode, préciser :		Isolement de <i>B. cereus</i> par norme ISO 7932 et/ou alternative (Baccara, Compass) Caractérisations phénotypique et génotypique + typage moléculaire des souches isolées Détection de la toxine émétique (céréulide) produite dans l'aliment Evaluation du pouvoir toxigène des souches par trousses commerciales ciblant certaines toxines diarrhéiques (NHE, HBL)
<ul style="list-style-type: none"> Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		En partie
<ul style="list-style-type: none"> Si elle est standardisée ou validée 		Oui/non

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	Laboratoire de sécurité des aliments
<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Peuvent être utilisées pour les souches humaines et alimentaires
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation 		Pas d'automatisation
<ul style="list-style-type: none"> Le pouvoir discriminant 		Les méthodes permettent de typer les souches
Modalité de gestion des données		
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Données TIAC : déclarations papier reçues à Santé Publique France saisies sur une base voozano à Santé Publique France. Déclarations reçues à la DGAL (MUS) : envoi fichier xls à Santé Publique France, fusions des 2 bases l'année suivante, dédoublonnage, puis transmission à l'EFSA via la DGAL.	Tableur / Classement papier
Si Base de données		
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 	Fichiers Excel	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Pas de liaison avec autre BDD	
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination	
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Non (pas de double saisie)	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission de la base possible après une demande de données (formulaire de demande de données)	
Communication		
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport annuel TIAC	Rapport d'analyses et publications
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Toxi-infections-alimentaires-collectives/Donnees-epidemiologiques	Glasset B, Herbin S, Guillier L, Cadel-Six S, Vignaud M-L, Grout J, Pairaud S, Michel V, Hennekinne J-A, Ramarao N and Brisabois A. (2016) Large-scale survey of Bacillus cereus-induced food-borne outbreaks: epidemiological data and genetic diversity. Eurosurveillance 21, 48. Cadel Six S, De Buyser M-L, Vignaud M-L, Dao T-T, Messio S, Pairaud S,

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	Laboratoire de sécurité des aliments
		Hennekinne J-A, Pihier N, Brisabois A. (2012) Toxi-infections alimentaires collectives à <i>Bacillus cereus</i> : bilan de la caractérisation des souches de 2006 à 2010. BEH Hors-série, 9 mai 2012, 45-49.
Activités complémentaires à la surveillance		
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement analytique via projets FR et EU (H2020 EJP)
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		<p>Glasset B, Herbin S, Guillier L, Cadel-Six S, Vignaud M-L, Grout J, Pairaud S, Michel V, Hennekinne J-A, Ramarao N and Brisabois A. (2016) Large-scale survey of <i>Bacillus cereus</i>-induced food-borne outbreaks: epidemiological data and genetic diversity. <i>Eurosurveillance</i> 21, 48.</p> <p>Thèse de doctorat Benjamin Glasset, novembre 2016</p>

2. *Campylobacter*

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	<i>Campylobacter</i>		<i>Campylobacter</i>
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	Centre National de Référence des <i>Campylobacter</i> et <i>Helicobacter</i> (CNRCH), basé à Bordeaux	LNR <i>Campylobacter</i> (Laboratoire Anses Ploufragan)
Nom responsable / coordonnateur		Francis Mégraud	Martine DENIS / Marianne CHEMALY / Katell RIVOAL
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	Décrire les caractéristiques épidémiologiques des infections survenant chez l'homme, suivre les évolutions temporelles et spatiales de l'incidence, décrire les espèces de <i>Campylobacter</i> en cause, détecter les cas groupés et de surveiller la résistance aux antibiotiques		<ul style="list-style-type: none"> - Analyses officielles du cadre d'enquêtes communautaires ou nationales - Maintien des compétences des laboratoires, Organisation d'un essai inter-laboratoire par an selon la norme 17043.
Cadre réglementaire	CNR nommé par arrêté du ministère chargé de la santé pour une période donnée		Actuellement, il n'existe pas de réglementation sur <i>Campylobacter</i> .
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	Surveillance épidémiologique depuis 1986, devenue CNR en 1993. Le CNR s'appuie sur un réseau d'une centaine de laboratoires publics et d'environ 300 laboratoires privés, soit 15% des laboratoires en mesure de réaliser des analyses de recherche de <i>Campylobacter</i> . Répartition nationale non homogène, notamment à cause des fusions de laboratoires. Toutes les régions sont couvertes mais pas tous les départements de façon identique.		<ul style="list-style-type: none"> - Essai inter-laboratoire : 12 laboratoires agréés participent à cet essai (EILA sur la méthode 10272) pour le maintien de leur agrément. - Sollicitation ponctuelle pour des conseils méthodologiques ou pour confirmation. - Le LNR et l'unité qui l'héberge réalisent de leur propre initiative des études ou enquêtes ponctuelles si financement et pour répondre à des questions

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
	Partenariat avec LNR (échange de souches si besoin) et équipe HQPAP (Anses Ploufragan) dans le cadre d'études.		scientifiques.
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Humain : population générale Anecdotique : quelques souches animales de zoo (singes, notamment) collectées par hasard par des laboratoires lorsque animal malade et transmises au CNR.		Surveillance ponctuelle sur aliments et animaux : volailles, bovins, porcs, chiens, chats, coquillages
Définition du cas humain ou du danger		Souche reçue au CNR, correspondant à un malade	
Etape de la chaîne alimentaire :		Consommateurs humains	Production primaire, distribution
Biais de sélection identifiés		Représentativité de la surveillance : environ 20-25% des souches isolées en France métropolitaine sont enregistrées (étude 2009)	Pas de surveillance de routine
Données collectées			
Source des données		Réseau de laboratoires publics et privés partenaires. Souchothèque de 30 à 40 000 souches dont une faible minorité a été sous-typée.	Enquêtes communautaires et nationales, études de recherche
Historique et fréquence de la collecte des données		En continue	Enquêtes communautaires (2008 : volailles : caeca et carcasses à l'abattoir). Plan de surveillance (2010/2012) sur viandes de volailles, bœuf et porc (15 à 30 départements selon PS)
Comparabilité des données dans le temps		Réseau stable	Non
Stratégie d'échantillonnage		Surveillance événementielle	Collecte active dans le cadre des études de recherche
Nature des données collectées :		- Informations sur le malade - Informations sur l'évènement - Informations sur le prélèvement - Informations sur la souche	
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées : Pour chaque méthode, préciser :		De manière systématique : Spectrométrie MALDI-TOF pour l'identification de l'espèce, antibiogramme par diffusion sur disques. Plus caractérisation si besoin (cas groupés) : - RAPD (avec 5 amorces) pour détection de cluster lors d'enquête TIAC - PCR RFLP du gène <i>fla</i> - MLST	Activité LNR : norme ISO 10272 + identification d'espèces. Identification espèces par méthode biochimique (norme ISO) ou MALDI-TOF (pas de norme ISO) ou PCR, pas d'antibiogramme. Caractérisation selon besoins de l'étude : - CGF 40 (amplification de 40 gènes accessoires) - PFGE (en perte de vitesse) - MLST (7 gènes) : méthode principale (plus de 1200 souches typées), peut être en cours de remplacement par CGF 40. - WGS

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
		<ul style="list-style-type: none"> - Essai de typage par MALDI-TOF (en cours) - projet de WGS pour 2017 (sous traitance plateformes) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		Oui	
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle est standardisée ou validée 			<p>MLST : base de données internationale, identification de complexes clonaux. Possibilité de retrouver le MLST avec le WGS. Pas d'étude pour savoir si possibilité de retrouver le CGF 40 à partir du WGS.</p> <p>WGS : séquençage à Ploufragan, analyse aux Pays de Galles (Sheppard). Pas de consensus sur les marqueurs épidémiologiques. La séquence obtenue peut différer selon la méthode d'assemblage utilisée. Base de données BIGS à Oxford, accès compliqué car nécessité d'accords de coopération.</p> <p>CGF 40 : utilisée au Canada dans le cadre d'une activité de surveillance (25 000 souches typées). Pas de base internationale.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 			CGF 40 : comparaisons ponctuelles avec souches humaines du CNR (2009 en MLST et 2015 en CGF 40)
<ul style="list-style-type: none"> • Le niveau d'automatisation 			CGF 40 : automatisable en théorie, pas encore fait, mais plus rapide et moins coûteux que MLST
<ul style="list-style-type: none"> • Le pouvoir discriminant 		MALDI-TOF : au niveau de l'espèce, essais en cours de sous-typage	MLST < CGF 40 < WGS En CGF 40 quasiment un profil par souche -> seuils différents pour réaliser attribution (95 %, 90 % de similarité)
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Toutes les données du CNR sont communiquées à Santé Publique France		Non, données d'étude scientifique, selon partenariat
Quelles sont les modalités de gestion des données ?		Saisie informatique possible par laboratoires partenaires (1000 par an) + saisie par CNR (environ 4000 par an)	
Si Base de données			
<ul style="list-style-type: none"> • Standards et formats utilisés –Système de gestion 		TD microbio (système techni data du laboratoire)	Excel et Access pour données PS/PC et enquêtes communautaires, et études Bio numerics pour profils génétiques et séquences BIGS pour données WGS Logiciels en libres accès pour les études en cours. Bases individuelles par étude
<ul style="list-style-type: none"> • Fonctionnalités de la base 		Extraction des données	
<ul style="list-style-type: none"> • Quelles sont les données gérées par la base? 		<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'information sur cas groupés / sporadiques dans la moitié des cas 	

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
		<ul style="list-style-type: none"> - Informations sur le malade (sans l'identité, sexe, date de naissance, voyage à l'étranger (info disponible dans 20% des cas)). - Informations sur l'évènement (symptômes, origine suspectée). - Information sur le prélèvement (nature : coproculture, hémoculture, ..). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 		Saisie des données par une seule personne, pas de procédure de vérification.	CGF 40 : saisie à deux pour transposition des gels en données informatiques. Possibilité d'automatiser par électrophorèse capillaire. MLST : séquençage Sanger
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission des données possible (via le formulaire de demande type de Santé Publique France)	Echange de souches dans le cadre d'études avec HQPAP / LNR	Données de recherche, selon accord de collaboration
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?		Communication en continue au laboratoire demandeur Transmission annuelle à l'ECDC Rapport d'activité annuel	Données de recherche -> publications
Liens vers ces documents		http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2011/03/Bilan_Campylobacter_2015.pdf	https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ft-RA2015LNRCampylo.pdf
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		Etude prévue sur les animaux de compagnie (chiens). Etudes fondamentales.	- Etude sur les animaux de rente (caeca de bovin à l'abattoir) qui a débuté en juillet 2016, financée suite à un dépôt de projet de l'unité pour l'appel à projet FAM
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		Etudes en collaboration avec HQPAP sur 10 départements	Thèse en cours (CAMPYSOURCES) (encadrante Katell RIVOAL, directrice de thèse Marianne CHEMALY)

* Depuis l'audition, parution du Règlement (UE) 2017/1495 du 23 août 2017 modifiant le règlement (CE) 2073/2005 en ce qui concerne la présence de *Campylobacter* dans les carcasses de poulets de chair (entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2018)

3. *Clostridium perfringens*

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire de sécurité des aliments
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	Toxi-Infection Alimentaire Collective liées aux toxines de <i>C. perfringens</i>	<i>C. perfringens</i>	<i>C. perfringens</i>
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	CNR Bactéries anaérobies et Botulisme Institut Pasteur	Pas de Laboratoire de référence Travaux réalisés par l'équipe Clostridies (Olivier Firmesse), unité SBCL
Nom du responsable / coordonnateur	Nelly Fournet		
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	1. Identifier les aliments, produits à risque, les pathogènes pour : → arrêter la transmission → orienter les mesures de prévention et évaluer leur impact 2. Décrire les caractéristiques des TIAC (saisonnalité, agents en cause, facteurs associés)	Identification et caractérisation des souches de <i>C. perfringens</i> isolées de TIAC	Caractérisation des TIAC à <i>C. perfringens</i>
Cadre réglementaire	Maladie à déclaration obligatoire. Circulaire du 10 février 2003 relative au nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire.		DO TIAC
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	La déclaration d'une TIAC auprès de l'administration (Agence régionale de Santé (ARS) et/ou Direction Départementale de la Protection des Populations (DD(CS)PP)) est obligatoire pour les médecins et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. La déclaration peut également être faite par des consommateurs ou d'autres personnes qui ont connaissance d'un épisode pouvant être une TIAC. Cette déclaration entraîne l'information de l'autre structure (ARS ou DD(CS)PP). Lorsque cela est possible, des investigations conjointes sont mises en œuvre pour confirmer la TIAC et identifier si possible l'origine de celle-ci afin de mettre en œuvre les mesures préventives et correctives nécessaires. Les ARS remontent les déclarations,		Sur la base du volontariat des laboratoires départementaux d'analyses, des hôpitaux, des filières

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire de sécurité des aliments
	investigations et conclusions à Santé Publique France, et les DD(CS)PP remontent les informations à la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL).		
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Humain : population générale	Humain : Population générale	Aliments : tout type d'aliments
Définition du cas humain ou du danger	Une TIAC à <i>C. perfringens</i> est confirmée si ce pathogène est identifié microbiologiquement dans un aliment et si les symptômes et la durée d'incubation sont compatibles avec ce pathogène.		Résultats microbiologiques des laboratoires départementaux et données épidémiologiques sur la symptomatologie.
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur		Produits mis sur le marché suspectés de TIAC + prélèvement d'environnement et/ou de carcasses le cas échéant. Souches isolées de patients le cas échéant
Biais de sélection identifiés	Les TIAC en restauration collective, de par l'obligation aux chefs d'établissement de les déclarer, ainsi que les TIAC avec un nombre important de malades et/ou des critères de sévérité sont probablement mieux déclarées		
Données collectées			
Source des données	ARS à partir du signalement par médecins/biologistes/patients/responsables d'établissements DDPP	Médecin, laboratoires hospitaliers ou de biologie ou départementaux, ARS, Santé Publique France	Laboratoires départementaux / DDPP / ARS
Historique et fréquence de la collecte des données	Santé Publique France reçoit les DO TIAC des ARS en flux continu.		Travaux sur <i>C. perfringens</i> initiés au LSAI (unités SBCL et LCSV) début 2015
Comparabilité des données dans le temps	DO TIAC : depuis 2006-2007, nombre de TIAC stable		Depuis 2015, mise à niveau progressive des informations sur l'ensemble des souches collectées suite à l'amélioration du schéma d'analyses
Stratégie d'échantillonnage	Toutes les DO reçues sont analysées, pas d'échantillonnage		Ciblé sur les matrices suspectées à l'origine des TIAC
Nature des données collectées :	Nombre de cas/exposés, date et heure repas, date et heure premier et dernier cas, symptômes, agent pathogène suspecté ou confirmé, aliment incriminés ou suspectés, lieu de la TIAC, facteurs ayant favorisé la TIAC, mesures prises	Caractérisation des souches de <i>C. perfringens</i> d'origine humaine et/ou d'aliment. Comparaison des souches d'aliment et de cas humains.	Aliment : niveau de contamination et type de pathogène isolé

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire de sécurité des aliments
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées : Pour chaque méthode, préciser :			Isolement de la souche par méthode de référence (ISO 7937) Caractérisations génotypique + typage moléculaire des souches isolées. Evaluation du pouvoir toxigène des souches codant la CPE par trousse commerciale.
Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche		Diagnostic à <i>C. perfringens</i> confirmé par mise en évidence de <i>C. perfringens</i> enterotoxinogène dans les selles et/ou aliment suspect	En partie
Si elle est standardisée ou validée		Non	Oui/non
Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire			Oui pour typage facteurs de virulence (toxines)
Le niveau d'automatisation			Pas d'automatisation
Le pouvoir discriminant			Les méthodes permettent de typer les souches et de connaître leur potentiel toxinique
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui		non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Données TIAC : déclarations papier reçues à Santé Publique France saisies sur une base voozanol à Santé Publique France. Déclarations reçues à la DGAL (MUS) : envoi fichier xls à Santé Publique France, fusions des 2 bases l'année suivante, dédoublonnage, puis transmission à l'EFSA via la DGAL.	Base de données / Classement papier	Tableur
Si Base de données			
• Standards et formats utilisés –Système de gestion	Fichiers Excel, base sql, Bionumerics		
• Fonctionnalités de la base	Pas de liaison avec autre BDD		
• Quelles sont les données gérées par la base?	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent		

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire de sécurité des aliments
	pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination		
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Non (pas de double saisie)		
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission de la base possible après une demande de données (formulaire de demande de données)		
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport annuel TIAC	Bilan, rapport d'investigation, rapport d'activité, publications	
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Toxi-infections-alimentaires-collectives/Donnees-epidemiologiques		
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement analytique	Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement analytique via projets FR et EU (H2020 EJP)
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources			Travaux de thèse d'Abdelrahim Abakabir débuté en octobre 2015.

4. *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (STEC)

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	Syndrome Hémolytique et Urémique chez l'enfant de moins de 15 ans.		<i>E. coli</i> producteurs de Shigatoxines (STEC ou VTEC)
Organisme responsable de la coordination	Santé publique France.	CNR associé des <i>Escherichia coli</i> (Hôpital Robert-Debré) CNR des <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella</i> et <i>Salmonella</i> (Institut Pasteur)	LNR <i>E. coli</i> (Laboratoire LMAP)
Nom du responsable / coordonnateur	Mathias Bruyand	Patricia Mariani-Kurkdjian	Responsable : Delphine Sergentet Coordonateur épidémiosurveillance : Estelle Loukiadis
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	<p>Les objectifs de la surveillance sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - suivre les tendances spatio-temporelles du SHU chez l'enfant de moins de 15 ans ; - connaître les caractéristiques épidémiologiques des cas ; - détecter des cas groupés et mettre en œuvre les investigations épidémiologiques. 		<p>Plans de surveillance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suivi de tendances relatives à la contamination par des souches STEC des denrées alimentaires d'origine animale « à risque » ; - Détection de non-conformités/ estimation prévalence (exposition du consommateur). <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pression de contrôle exercée sur les filières de production ; - Objectifs exploratoires en terme technique et de protocole ; - Structuration du réseau d'épidémiosurveillance officiel français des souches STEC présentes dans les aliments en France.
Cadre réglementaire	Circulaire DGS n°38, année 1995		<p>Règlements du Paquet Hygiène</p> <p>Suite à l'épidémie d'infections à STEC survenue en Allemagne, un critère microbiologique relatif aux STEC dans les graines germées a été introduit dans la réglementation européenne (règlement CE n°209/2013 modifiant le règlement CE n° 2073/2005) pour les sérogroupes suivants O157, O26, O103, O111, O145 et O104:H4.</p> <p>Pour les autres denrées alimentaires, il n'y a pas de critère défini dans la réglementation européenne. Cependant, ces bactéries pathogènes doivent être prises en compte par les professionnels dans l'analyse des dangers et peuvent être recherchées dans le cadre de la réalisation des autocontrôles et du respect des principes généraux fixés par le « Paquet hygiène ».</p> <p><u>Infra-réglementaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Instruction technique DGAL/MUS/2015-888 du 23 décembre 2015 concernant les mesures de gestion relatives aux viandes hachées dans lesquelles des souches de STEC considérées comme hautement pathogènes ont été détectées. - Guide d'aide à la gestion des alertes d'origine alimentaire entre les exploitants de la chaîne alimentaire et l'administration lorsqu'un produit ou un lot de produits est identifié – Version révisée du 2 juillet 2009. - Note de service DGAL/SDSSA/SDPRAT/N2013-8179 du 6 novembre 2013

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
<p>Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants</p>	<p><u>Surveillance :</u> Un réseau de néphrologues pédiatres situés au sein de Centres Hospitaliers Universitaires répartis sur le territoire français notifie les cas de SHU pédiatriques à Santé publique France, à l'aide d'une fiche de notification dédiée. Le CNR <i>E. coli</i>, shigelles et salmonelles et son laboratoire associé transmettent les résultats d'analyse biologique concernant la recherche de STEC chez ces enfants à Santé publique France.</p> <p>Le CNR reçoit quasiment toutes les selles des patients de moins de 15 ans atteints de SHU. Il reçoit également de façon aléatoire les selles de patients adultes présentant une MAT ou des selles de patients atteints de DGS ou de diarrhée simple</p> <p><u>Investigation :</u> En cas d'investigation de cas groupés de SHU ou d'infection à STEC, un questionnaire exploratoire complet est administré à chaque cas afin de rechercher une source commune de contamination. Les Cire, les ARS et la DMI de Santé publique France sont impliqués dans le recueil de données. Le CNR est impliqué dans l'investigation et informe Santé publique France des résultats d'analyse (recherche de STEC dans les selles) des cas humains. Si une source commune est suspectée, la DGAL ou la DGCCRF sont ensuite impliquées ainsi que l'ANSES si besoin.</p>		<p>concernant les dispositions relatives aux méthodes d'analyse officielles pour la recherche d'<i>Escherichia coli</i> producteurs de Shiga-toxines (STEC) dans les aliments.</p> <p><u>Les contrôles de premier niveau: les autocontrôles des professionnels</u> Le plan d'autocontrôles défini par un exploitant doit donc s'intégrer dans une démarche préventive de la maîtrise de la sécurité sanitaire et de la salubrité des denrées qu'il produit, et ne doit pas se limiter à des contrôles <i>a posteriori</i> sur les produits finis. La prise en compte des contaminations par les STEC dans le cadre du plan de maîtrise sanitaire des producteurs de la chaîne alimentaire relève de cette démarche. Néanmoins, compte tenu de la faible fréquence de contamination par des souches STEC pathogènes et des limites de détection des plans d'échantillonnage, la gestion des contaminations détectées dans le cadre des autocontrôles a pour principal objectif de limiter le risque d'apparition d'épidémies ; elle ne permettra pas de gérer les contaminations plus faibles à l'origine de cas sporadiques</p> <p><u>Les contrôles de second niveau: les contrôles officiels</u> Les contrôles officiels doivent permettre de vérifier et d'assurer le respect des législations européennes (règlement (CE) 2004b, directive (CE) 1999). A cette fin, ils sont effectués régulièrement, en principe sans préavis, et à n'importe quel stade de la production, de la transformation et de la distribution des aliments. Les plans de surveillance et de contrôle (PS/PC) mis en place par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) font partie des contrôles officiels et ont la particularité d'être programmés annuellement. Depuis 2005, la DGAL a régulièrement mis en place des plans de surveillance de la contamination par des STEC pathogènes dans des catégories d'aliments considérées le plus à risque. De plus, étant donnée la situation épidémiologique particulière de 2011, la DGCCRF a mis en place des plans de surveillance des STEC et notamment des STEC O104:H4 dans les végétaux, y compris les graines germées et à germer, au stade de la distribution. Outre la pression de contrôle exercée sur les filières de production, ces plans participent aux actions mises en œuvre pour la protection de la santé publique ; ils permettent en effet d'estimer des niveaux de contamination des aliments à différents stades de la chaîne alimentaire (distribution ou production) et d'identifier des facteurs de risque potentiels, sur lesquelles se basent les mesures de gestion. Ils sont toutefois limités en nombre d'analyses (de l'ordre de 2000 échantillons par an et par type d'aliment) et ne permettent pas d'assurer, à eux seuls, la sécurité des aliments mis sur le marché. Les données des plans de surveillance sont ainsi destinées à être communiquées aux agences d'évaluation des risques : i) l'Anses, à l'échelon national, ou ii) l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) à l'échelon européen, en vue d'une compilation avec les données d'autres États membres (selon la directive 2003/99).</p>

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
			Réseau LR UE/LNR/réseau national pour analyses officielles Centralisation des données dans SIGAL depuis 2010 Particularité française : le LNR à ce jour isole la grande majorité des souches STEC des autocontrôles (mais n'a pas de commémoratifs d'échantillon). Par ailleurs, cette organisation va être revue et en 2018 et les confirmations par isolement des analyses officielles ne seront plus réalisés par le LNR mais par le réseau des laboratoires officiels, agréés.
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Enfants âgés de moins de 15 ans (principale cause du SHU chez l'enfant) Cas adulte (dans l'entourage des cas de SHU pédiatriques notifiés)		Aliments surveillés : - <u>viandes hachées de bœuf surgelées à la production</u> (2007, 2011, 2012, 2013) ; - <u>viandes hachées de bœuf réfrigérées à la distribution</u> (2006, 2009, 2010, 2015, 2016 avec VHS) ; - <u>minerais de bœuf</u> (2008, 2013) ; - <u>fromages au lait cru à la production</u> (2005 : chèvre; 2007 : vache ; 2009 : vache, chèvre, brebis ; 2014 : vache, chèvre, brebis). - <u>végétaux crus au stade de la distribution</u> (depuis 2011, végétaux destinées à être consommés crus principalement dont graines germées, salades et autres légumes à feuilles).
Définition du cas humain ou du danger	Un cas est défini comme un enfant de moins de 15 ans, pour lequel un diagnostic clinique de SHU a été posé avec les critères biologiques suivants : une anémie hémolytique micro-angiopathique (hémoglobine < 10 g/100 mL et schizocytose ≥ 2%) associée à une thrombopénie et une insuffisance rénale (créatininémie >60 µmol/L si âge < 2 ans ou >70 µmol/L si âge ≥ 2 ans). Les cas survenus pendant, ou suite à un séjour hors de France de durée supérieur à une période d'incubation EHEC (7 jours) sont considérés comme « importés » et exclus de l'analyse.		Non conformités : - souches considérées comme hautement pathogènes pour l'Homme, c'est-à-dire possédant les gènes de virulence <i>stx</i> (codant les shigatoxines) et <i>eae</i> (codant l'intimine) et appartenant à l'un des 5 sérotypes suivants : O157:H7, O26:H11, O145:H28, O103:H2 ou O111:H8 - souches STEC pathogènes <i>i.e.</i> possédant les gènes de virulence <i>stx</i> et <i>eae</i> et appartenant au sérotype O45 ou O121 (pour la matrice viande uniquement) - souches AEEC particulières (« Attaching and effacing <i>E. coli</i> »). Les souches isolées dans un aliment dans lequel un gène <i>stx</i> a été détecté, appartenant à l'un des sérotypes ou sérotypes recherchés, ayant le gène de virulence <i>eae</i> mais ne possédant pas le gène <i>stx</i> lors de leur isolement, sont des souches AEEC particulières. - A partir du PS 2017 en plus : souches possédant les gènes de virulence <i>stx</i> et <i>eae</i> et appartenant au sérotype O80:H2, en raison de la recrudescence du nombre de SHU associés à ce sérotype en France.
Etape de la chaîne alimentaire	Consommateur		Production et distribution
Biais de sélection identifiés	Non pour le SHU chez l'enfant (les cas sévères nécessitent une prise en charge dans les services de néphrologie pédiatrique faisant partie du réseau. Ne permet pas d'estimer le nombre de SHU adultes liés à une infection		- Type de souches recherchées (uniquement hautement pathogènes) + AEEC selon l'ordre de mise en œuvre du criblage des colonies. - Représentativité des PS (meilleure ces dernières années mais dans un objectif d'estimation de l'exposition du consommateur et donc en fonction de la

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
	<p>à STEC ni le nombre de cas de diarrhées sanglantes consécutives à une infection à STEC.</p> <p>Les services cliniques peuvent signaler directement à Santé publique France les cas groupés de diarrhée sanglante ou de SHU suspectés d'être dus à une infection à STEC (enfant ou adultes).</p>		<p>consommation).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'échantillons insuffisant dans les PS (et prévalence apparente avec un écart type élevé). - Biais d'échantillonnage à la production. - Quid accès et utilisation donnés issues des autocontrôles ? <p>Mise en place depuis 2012 d'un programme de recherche de tous les STEC quelles que soient leurs autres caractéristiques (mais non récupération de tous les échantillons suspects).</p>
Données collectées			
Source des données	Réseau de services hospitaliers de néphrologie pédiatrique, Centre National de Référence des <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i> , DGAL, DGCCRF, ANSES.		<p>Analyses officielles : DDPP/Laboratoire du réseau / LNR (+ en cas d'alerte laboratoire prestataire du professionnel IAA)</p> <p>Autocontrôles : laboratoire prestataire du professionnel IAA (pas d'information transmise)</p>
Historique et fréquence de la collecte des données	Recueil continu depuis 1996		<p>PS annuel depuis 2005</p> <p>Analyses officielles : tout au long de l'année (diminution prélèvement en début et fin de plan pour aspects logistiques)</p> <p>800 à 900 souches isolées par an (souches AEEC non STEC compris particulières isolées dans un aliment contenant un gène <i>stx</i>)</p>
Comparabilité des données dans le temps	Il n'y a pas eu de modification notable apportée au système de surveillance depuis sa mise en place. Le nombre de signalements effectué chaque année fluctue (les épidémies sont en général suivies d'une augmentation du nombre de notifications, probablement en raison d'une sensibilisation accrue des acteurs de la surveillance).		<p>Analyses officielles : création d'un réseau de laboratoire pour recherche STEC en 2010 (screening)/ représentativité de l'échantillonnage revue par DGAL/ changement des souches cibles avec réglementation USA (ajout de la recherche des souches O45 et O121 en 2012 et analyse données SHU INVS (ajout du sérotype O80 :H2 en 2017)</p>
Stratégie d'échantillonnage	NA		Aléatoire (analyses officielles)
Nature des données collectées :	<p>La fiche de notification comprend les identifiants du patient, des données cliniques (diarrhée prodromique), les données biologiques permettant d'établir le diagnostic de SHU et celles permettant de confirmer une infection à STEC.</p> <p>Elle indique également si des cas de diarrhées ou de SHU ont été signalés dans l'entourage du cas. Enfin, les expositions aux principaux facteurs de risque d'infection à STEC sont recueillies.</p> <p>Le questionnaire exploratoire complété lors des investigations permet de recueillir des informations très détaillées sur les symptômes présentés par le cas, la notion de cas dans l'entourage avec types de symptômes et DDS, la notion de cas en collectivité, de voyage ainsi que toutes les expositions à risque d'infection à STEC pendant la semaine précédant le début des symptômes. Lorsque l'implication de</p>		<p>Aliment : niveau de contamination de l'aliment, nombre d'échantillons testés, caractéristiques des souches isolées (API, sérotypage, profil de virulence, profil génétique complet PFGE, WGS à l'étude avec le CNR)</p>

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
	steak haché est suspectée, un questionnaire dédié est complété. La majorité des investigations ne permettent pas d'identifier la source de contamination. De plus, les cas de SHU pédiatriques sporadiques ne font pas l'objet d'investigation épidémiologique visant à identifier la source de contamination.		
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées Pour chaque méthode, préciser :			ISO 13136 :2012 et ISO 16654
<ul style="list-style-type: none"> Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		Non car l'excrétion des STEC peut être terminée au moment du SHU	Oui
<ul style="list-style-type: none"> Si elle est standardisée ou validée 		Tous les résultats sont validés par le CNR	Oui (pas de méthodes alternatives validées ISO 16140 en référence à l'ISO 13136 disponibles pour le moment)
<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Le WGS est la méthode qui donne les meilleurs résultats pour comparer des souches. La méthode de référence reste le PFGE.	Oui
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation 		Non effectif à ce jour.	Prise d'essai manuelle/ extraction ADN manuelle ou automatisée. qPCR /isolement manuel et sélection des souches opérateurs dépendant
<ul style="list-style-type: none"> Le pouvoir discriminant 		Bon	Oui (PFGE nécessaire pour relation clonale WGS à venir encore plus discriminant du mobilome et SNIP)
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui, il existe une procédure détaillée		Analyses officielles : oui SIGAL sauf caractérisation complémentaire des souches (PFGE notamment) (bdD LNR) Autocontrôles : RAS sauf sur profil des souches (BdD LIMS du LNR)
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	L'ensemble des données issues du système de surveillance sont saisies dans une base de données sous voozanoo par une technicienne d'études cliniques. Cette saisie s'effectue en routine. Les extractions sont réalisées par les épidémiologistes et les statisticiens		Base de données (SIGAL Bionumerics) et tableur excel

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
	de Santé publique France.		
Si Base de données			
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 	Base de données voozanoo. Certains contrôles automatiques sont réalisés au moment de la saisie, des contrôles de cohérence sont également réalisés par l'épidémiologiste en charge de la surveillance au moment des analyses annuelles de données.		SIGAI Bionumerics et BDD LIMS du LNR (4D)
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Possibilités d'extraction des données, pas de possibilité de liaison avec d'autres bases de données compte tenu des procédures d'anonymisation.		SIGAL : possibilité d'extraction ++ Bionumerics : plus complexe mais même bdD que EU
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	L'ensemble des données collectées dans le cadre du système de surveillance sont saisies dans cette base.		SIGAL commémoratifs échantillon et caractéristiques « de base » des souches isolées/ BdD LNR données analytiques intermédiaires et caractérisation fine des souches isolées.
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Oui, chaque année 10% des cas de SHU notifiés font l'objet d'un monitoring (les données saisies dans la base sont comparées à celles figurant sur les questionnaires papiers).		En fin de plan par DGAL sur données SIGAI Initiative récente en cours de plan A améliorer ++
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Ces données, propriété de Santé publique France, peuvent être transmises sous forme agrégée. Une procédure spécifique d'accès aux données doit être au préalable validée par Santé publique France.		Pas de conditions définies officiellement. Pour les analyses officielles, autorisation DGAL Pour données autocontrôles : unique propriétaire industriel (cf accréditation et confidentialité exigée) (sauf en cas d'alerte produits et/ou TIAC).
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rédaction d'un rapport du système de surveillance sur une base annuelle, disponible en ligne sur le site de Santé publique France. Rédaction d'articles de synthèse de la surveillance dans des revues à comité de lecture (BEH et autre)		1) Note et rapport Plan de surveillance annuel du LNR pour la DGAL 2) Rapport d'activité LNR 3) Note de synthèse DGAL et, rapport d'activité, 4) Rapport Zoonose 5) BEH
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Donnees-epidemiologiques-du-SHU-chez-l-enfant-age-de-moins-de-15-ans-en-France King, L., et al. (2009). "Surveillance du syndrome hémolytique et urémique chez les enfants de 15 ans et moins en France, 1996-2007." <i>Bulletin épidémiologique hebdomadaire</i> 14: 125-128. https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/cnr_e_coli-shigella-salmonella_2014_.pdf		1) document diffusé à la DGAL uniquement 2) document confidentiel diffusé à la DGAL uniquement (protection données recherche non encore publiées) 3) site Ministère en charge de l'agriculture 4) site EFSA 5) site BEH références : - Loukiadis E , Mazuy-Cruchaudet C, Granjon A , Félix S, Donguy MP, Rémy S, Itié-Hafez S, Danan C. Surveillance des <i>E. coli</i> producteurs de shigatoxines (STEC) dans les viandes hachées de bœuf réfrigérées mises sur le marché en France en 2015. numéro spécial du Bulletin épidémiologique 2016, consacré à la surveillance des aliments à paraître - Loukiadis E., Callon H., Mazuy-Cruchaudet C., Vallet V., Bidaud C., Ferré F., Giuliani L.,

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
	http://cnr-escherichiacoli-robortdebre.aphp.fr		<p>Bouteiller L., Pihier N., Danan C. 2012. Surveillance of Shiga toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC) in foodstuffs in France (2005-2011). <i>Bull Epidemiol Santé animale-Alimentation</i>. (55) : 3-9.</p> <p>- Brugère H., Auvray F., Mariani-Kurkdjian P., King L., Loukiadis E. 2012. Shiga toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC): definitions, virulence and properties of enterohaemorrhagic (EHEC) strains. <i>Bull Epidemiol Hebd. Hors série</i> 2012</p>
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?	La base de données est exploitée pour réaliser des analyses de tendances. Des études épidémiologiques ponctuelles sont également conduites, elles visent en général à rechercher des facteurs de risque de présenter un SHU suite à une infection par un STEC d'un sérotype donné. Les investigations d'épidémies donnent lieu à la rédaction d'un rapport ou à une publication scientifique.		5 autres missions réglementaires des LNR + activités de recherche et développement dont transfert + activités de recherche fondamentale
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources	<p>Espie, E., et al. (2006). "Escherichia coli O157 outbreak associated with fresh unpasteurized goats' cheese." <i>Epidemiol Infect</i> 134(1): 143-146.</p> <p>Espie, E., et al. (2006). Évaluation de la surveillance du syndrome hémolytique et urémique typique ou post-diarrhéique en France, 1996-2003. I. d. v. sanitaire: 1-29. http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/064000695.pdf</p> <p>King, L., et al. (2007). "Community-wide outbreak of <i>Escherichia coli</i> O157:H7 associated with consumption of frozen beef burgers – South-west France, 2005." <i>MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.</i></p> <p>King, L. A., et al. (2009). "Community-wide outbreak of <i>Escherichia coli</i> O157:H7 associated with consumption of frozen beef burgers." <i>Epidemiol Infect</i> 137(6): 889-896.</p> <p>Vaillant, V., et al. (2009). "Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing <i>Escherichia coli</i> infections in children in France." <i>Pediatr Infect Dis J</i> 28(7): 650-653.</p> <p>King, L. A., et al. (2012). "Outbreak of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011." <i>Clin Infect Dis</i> 54(11): 1588-1594.</p> <p>(2012) <i>BEH</i>. "Numéro thématique – Risques microbiologiques alimentaires dans les produits d'origine animale : surveillance et évaluation." http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-Hors-serie-2012</p>		<p>- Soysal N, Mariani-Kurkdjian P, Smail Y, Liguori S, Gouali M, Loukiadis E, Fach P, Bruyand M, Blanco J, Bidet P, Bonacorsi S. Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> Hybrid Pathotype O80:H2 as a New Therapeutic Challenge. <i>Emerg Infect Dis</i>. 2016 Sep;22(9):1604-12.</p> <p>- Kerangart S, Douëllou T, Delannoy S, Fach P, Beutin L, Sergentet-Thévenot D, Cournoyer B, Loukiadis E. Variable tellurite resistance profiles of clinically-relevant Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> (STEC) influence their recovery from foodstuffs. <i>Food Microbiol</i>. 2016 Oct;59:32-42.</p> <p>- Douëllou T, Delannoy S, Ganet S, Mariani-Kurkdjian P, Fach P, Loukiadis E, Montel M, Thevenot-Sergentet D. Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> strains isolated from dairy products - Genetic diversity and virulence gene profiles. <i>Int J Food Microbiol</i>. 2016 Sep 2;232:52-62.</p> <p>- Galia W, Mariani-Kurkdjian P, Bastien S, Loukiadis E, Blanquet-Diot S, Leriche F, Brugère H, Shima A, Oswald E, Cournoyer B, Thevenot-Sergentet D. 2015 Genome Sequence and Annotation of a Human Infection Isolate of <i>Escherichia coli</i> O26:H11 Involved in a Raw Milk Cheese Outbreak. <i>Genome Announc</i>. 19;3(1). <i>Correction of authors list in Genome Announc. Jul 30;3(4)</i>.</p> <p>- Bibbal D, Loukiadis E, Kérourédan M, Ferré F, Dilasser F, Peytavin de Garam C, Cartier P, Oswald E, Gay E, Auvray F, Brugère H. 2015 Prevalence of carriage of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> serotypes O157:H7, O26:H11, O103:H2, O111:H8, and O145:H28 among slaughtered adult cattle in France. <i>Appl Environ Microbiol</i>. 81(4):1397-1405.</p> <p>- Bibbal D, Kérourédan M, Loukiadis E, Scheutz F, Oswald E, Brugère H. 2014. Slaughterhouse effluent discharges into rivers not responsible for environmental occurrence of enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>. <i>Vet Microbiol</i>. 168(2-4):451-4.</p> <p>- Ganet S, Gouali M, Delannoy S, Bonacorsi S, Fach P, Mariani P, Loukiadis E.</p>

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé publique France	CNR	LNR <i>E. coli</i>
	<p>Barret, A. S., et al. (2013). "Shopper cards data and storage practices for the investigation of an outbreak of Shiga-toxin producing <i>Escherichia coli</i> O157 infections." <i>Med Mal Infect</i> 43(9): 368-373.</p> <p>King, L. A., et al. (2014). "Foodborne transmission of sorbitol-fermenting <i>Escherichia coli</i> O157:[H7] via ground beef: an outbreak in northern France, 2011." <i>Clin Microbiol Infect</i> 20(12): O1136-1144.</p> <p>Liste des publications disponibles sur le site de Santé publique France http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Syndrome-hemolytique-et-uremique/Publications</p>	<p>CONVENTION DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (CRD) ANSES / VETAGRO SUP / Hôpital Robert Debré 2012-CRD-09. 2012. Étude des caractéristiques génétiques et phénotypiques des souches STEC isolées en France, chez l'homme, l'animal et les aliments (TYPSTEC). 91 pages-</p> <p>- Mazuy-Cruchaudet C, Bavai C., Fach P. Loukiadis E. 2012. Prevalence of the 7 major serogroups of enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> (EHEC) in fresh minced beef in France; A novel real-time PCR strategy for their early detection in food. <i>Zoonoses and Public Health (abstract supplement)59(s1): 14</i></p> <p>- Neto M., Delannoy S., Auvray F., Oswald E., Fach P., Loukiadis E. 2012. Public health significance of <i>E. coli</i> O26 isolated from foodstuffs: toward genetic predictors of their virulence. <i>Zoonoses and Public Health (abstract supplement)59(s1): 32</i></p> <p>-</p>	

5. Histamine

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
Informations générales		
Danger ou maladie sous surveillance	Toxi-Infection Alimentaire Collective liées à l'histamine	Histamine
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	LNR Histamine, Anses
Nom du responsable / coordonnateur	Nelly Fournet	Guillaume Duflos
Objectifs et contexte de la surveillance		
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	<p>1. Identifier les aliments, produits à risque, les pathogènes pour : → arrêter la transmission → orienter les mesures de prévention et évaluer leur impact.</p> <p>2. Décrire les caractéristiques des TIAC (Saisonnalité, Agents en cause, Facteurs associés).</p>	<p>Pour l'histamine et amines biogènes (putrescine, cadavérine et tyramine)</p> <ul style="list-style-type: none"> - analyses officielles - animation de réseau de laboratoires agréés (organisation d'essai inter-laboratoires) - développement de méthodes
Cadre réglementaire	Maladie à déclaration obligatoire. Circulaire du 10 février 2003 relative au nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire.	Règlement (CE) N°1441/2007 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires.
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	<p>La déclaration d'une TIAC auprès de l'administration (Agence régionale de Santé (ARS) et/ou Direction Départementale de la Protection des Populations (DD(CS)PP)) est obligatoire pour les médecins et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. La déclaration peut également être faite par des consommateurs ou d'autres personnes qui ont connaissance d'un épisode pouvant être une TIAC. Cette déclaration entraîne l'information de l'autre structure (ARS ou DD(CS)PP). Lorsque cela est possible, des investigations conjointes sont mises en œuvre pour confirmer la TIAC et identifier si possible l'origine de celle-ci afin de mettre en œuvre les mesures préventives et correctives nécessaires.</p> <p>Les ARS remontent les déclarations, investigations et conclusions à Santé Publique France (Santé Publique France), et les DD(CS)PP remontent les informations à la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL).</p>	
Champ de la surveillance		
Population cible de la surveillance	Humain : population générale	Aliments : produits de la mer
Définition du cas humain ou du danger	Une TIAC est confirmée lorsque l'histamine est retrouvée en quantité importante dans l'aliment à l'origine de la TIAC et si les signes cliniques présentés par les malades sont compatibles (syndrome « pseudo-allergique »).	
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur	Production primaire – transformation – distribution
Biais de sélection identifiés	Les TIAC en restauration collective, de par l'obligation aux chefs d'établissement de les déclarer, ainsi que les TIAC avec un nombre important de malades et/ou	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
	des critères de sévérité sont probablement mieux déclarées.	
Données collectées		
Source des données	ARS partir du signalement par médecins/biologistes/patients/responsables d'établissements DDPP	Laboratoire du réseau
Historique et fréquence de la collecte des données	Santé Publique France reçoit les DO TIAC des ARS en flux continu.	PS annuel depuis 2005
Comparabilité des données dans le temps	DO TIAC : depuis 2006-2007, nombre de TIAC stable	A partir de 2010, PS ciblé sur les espèces de poissons à forte concentration en histidine
Stratégie d'échantillonnage	Toutes les DO reçues sont analysées, pas d'échantillonnage	2010 à 2012 : plan d'échantillonnage établi à partir des données de consommation
Nature des données collectées :	Nombre de cas/exposés, date et heure repas, date et heure premier et dernier cas, symptômes, agent pathogène suspecté ou confirmé, aliment incriminés ou suspectés, lieu de la TIAC, facteurs ayant favorisé la TIAC, mesures prises	
Analyses de laboratoire		
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisée Pour chaque méthode, préciser :		Méthode HPLC en cours de normalisation
• Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche		
• Si elle est standardisée ou validée		
• Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire		
• Le niveau d'automatisation		
• Le pouvoir discriminant		
Modalité de gestion des données		
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Données TIAC : déclarations papier reçues à Santé Publique France saisies sur une base voozanoo à Santé Publique France. Déclarations reçues à la DGAL (MUS) : envoi fichier xls à Santé Publique France, fusions des 2 bases l'année suivante, dédoublonnage, puis transmission à l'EFSA via la DGAL.	
Si Base de données		

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 	Fichiers Excel, base sql, Bionumerics	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Pas de liaison avec autre BDD	
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination	
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Non (pas de double saisie)	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission de la base possible après une demande de données (formulaire de demande de données)	
Communication		
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport annuel TIAC	Rapport annuel, publications
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Toxi-infections-alimentaires-collectives/Donnees-epidemiologiques	
Activités complémentaires à la surveillance		
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		Activités de recherche
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		Guillier, Laurent, Isabelle Berta-Vanrullen, Laurence Rudloff, Diane Cuzzucoli, Mathilde Saussac, et Guillaume Duflos. 2017. "Surveillance de l'histamine dans les poissons réfrigérés à forte teneur en histidine en France (2010 à 2012 et 2015)." <i>Bull Epidemiol Hebd</i> 77:5.

6. *Listeria monocytogenes*

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO Listeriose	CNR <i>Listeria</i>	LNR <i>Listeria monocytogenes</i>
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	Listériose humaine	<i>Listeria</i> / Listériose humaine	<i>Listeria monocytogenes</i>
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	Institut Pasteur	Anses, Laboratoire de sécurité des aliments
Nom du responsable / coordonnateur	Mathieu Tourdjman	Marc Lecuit Alexandre Leclercq	Léna Barre
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	<p>Suivi des tendances évolutives de la listériose humaine</p> <p>Caractérisation des groupes à risque</p> <p>Suivi de la résistance aux agents antimicrobiens</p>		
	<p>Surveillance microbiologique des souches humaines, alimentaires, environnementales et animales</p> <p>Détection, investigation et gestion de clusters (dont infections nosocomiales), des alertes produits et d'épidémies nationales, participation aux investigations et épidémies au niveau européen ou international</p> <p>Identification des aliments incriminés</p>		
Cadre réglementaire	<p>Article D3113-6 ou l'article D 3113-7 du Code de la Santé Publique</p> <p>Arrêté du 22 Août 2011 relatif à la notification obligatoire et autres maladies</p> <p>Maladie à déclaration obligatoire</p> <p>Arrêté du 16 Juin 2016 cahier des charges CNR et Décret N°2016-806 du 16/ Juin 2016</p> <p>Commission Decision 2008/426/EC of 28 April 2008</p>		<p>Règlement 2073/2005 modifié</p> <p>Plan de contrôle de la DGCCRF à la distribution</p>
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'isolement d'une <i>Listeria</i> ou d'une (q)PCR sur LCR positive pour <i>Lm</i>, le déclarant (clinicien ou biologiste) transmet la DO à l'ARS. - L'ARS valide ou complète la DO, et réalise le questionnaire alimentaire (>80 items), - L'ARS transmet la DO et le questionnaire alimentaire à l'InVS. - Santé Publique France investigate les clusters. En cas de suspicion d'un aliment contaminé, Santé Publique France peut activer la « Cellule <i>Listeria</i> » (Département des Urgences Sanitaire de la DGS, Mission des Urgences Sanitaires de la DGAL, DGCCRF, et l'Anses). 	<ul style="list-style-type: none"> - Le laboratoire d'analyses médicales ayant isolé une <i>Listeria</i> transmet la souche au CNR (exhaustivité : 98 à 100% des souches des DO sont transmises au CNR par an). Ce laboratoire peut transmettre également des souches provenant de produits de soins, de produits alimentaires à destination médicale et d'échantillons de l'environnement de soins. - Le laboratoire de microbiologie de la chaîne alimentaire ayant une <i>Listeria</i> transmet la souche au CNR pour comparaison avec les souches humaines dans les cas suivants (exhaustivité de 73%) : <ol style="list-style-type: none"> 1. alerte sanitaire : souches d'origine alimentaire ou issues de l'environnement de production de ces aliments, isolées dans le cadre d'investigation de cas groupés ou d'épidémiques et lors d'enquêtes ponctuelles autour d'un cas, à la demande de l'InVS, de la DGS, de la DGAL ou de la DGCCRF. 	<p>Les souches issues des plans de surveillance et de contrôle sont transmises au LNR et si elles font l'objet d'une alerte-produit au CNR. Le LNR reçoit des souches en provenance de laboratoires d'analyses vétérinaires et agro-alimentaires publics ou privés. L'envoi des souches issues des autocontrôles se fait sur la base du volontariat. Le LNR peut être interrogé par Santé Publique France ou le CNR sur les données dont il dispose dans sa BD en situation d'investigation de cas groupés de listériose, lorsque le</p>

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO Listeriose	CNR <i>Listeria</i>	LNR <i>Listeria monocytogenes</i>
		<p>2. alerte-produit : souches d'origine alimentaire ou issues de l'environnement de production de ces aliments, isolées dans le cadre de contrôles officiels ou autocontrôles faisant l'objet d'une alerte DGAL avec saisie, retrait, ou rappel de produit. Ces « alertes-produits » correspondent soit à des « non-conformités » aux critères réglementaires fixés pour les aliments (présence de <i>Lm</i> ou dépassement du seuil de 100 <i>Lm/g-ml</i>), soit à des situations considérées par la DGAL comme des menaces pour la santé publique.</p> <p>3. plans de surveillance/contrôle et contrôles officiels placés sous la responsabilité de la DGAL et de la DGCCRF/DGDDI. Pour cette catégorie, dès lors que l'on se trouve en situation d'alerte telle que décrite au point 2 ci-dessus, la souche passe de la catégorie 3 à la catégorie 2 et est envoyé au CNR.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'opérateur agro-alimentaire peut envoyer ses souches d'autocontrôles au CNR dans le cadre de son plan de maîtrise. Ces données sont confidentielles. - Le CNR analyse les caractéristiques des souches (confirmation de l'identification, génotype, PFGE, cgMLST, antibiogramme (pour les souches humaines)) et réalise une comparaison souches humaines/alimentaires-Environnement en temps réel ou en cas de demandes des autorités compétentes. - Un dépassement de seuil était établi en cas de détection de ≥ 3 souches de même profil PFGE sur une période de 6 semaines (ou ≥ 6 souches pour les profils endémiques) et transmis à la cellule <i>Listeria</i>. - Depuis 2017, un cluster cgMLST de souches est défini par la mise en évidence d'au moins deux souches dont au moins une souche humaine depuis 2015, ayant une similarité de plus de 99,60% (7 allèles différentes sur 1748 allèles du cgMLST). Ces clusters cgMLST sont transmis à la cellule <i>Listeria</i>. 	véhicule alimentaire n'est pas identifié.
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Population générale Métropole – DROM – TOM - COM		
Définition du cas humain ou du danger	Isolement de <i>Listeria monocytogenes</i> (<i>Lm</i>)		
Étape de la chaîne	Consommateur français ou étranger en séjour	- Souche humaine :	Souche alimentaire : transformation –

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO Listeriose	CNR <i>Listeria</i>	LNR <i>Listeria monocytogenes</i>
alimentaire :	sur le territoire Cas neuroméningés : réalisation d'enquêtes frigo au domicile des patients Cas chez un patient hospitalisé depuis > 15j : investigation des cuisines hospitalières/collectivité	Consommateur français ou étranger en séjour sur le territoire Cas neuroméningés : réalisation d'enquêtes réfrigérateur au domicile des patients Cas chez un patient hospitalisé depuis > 15j : investigation des cuisines hospitalières/collectivité	distribution – consommateur
Biais de sélection identifiés	100% patients hospitalisés	Isolement de <i>Lm</i> , non prise en compte des PCR sur LCR positive (mais Santé Publique France les prendra en compte par la DO) Sous-estimation faible du nombre réel de cas	L'envoi des souches issues des autocontrôles se fait sur la base du volontariat. Ainsi, il n'est pas possible de réaliser une surveillance exhaustive des isolats.
Données collectées			
Source des données	Médecins/Biologistes déclarants ARS	Laboratoires d'analyses médicales ou de microbiologie de la chaîne alimentaire et les opérateurs agroalimentaires	Laboratoires
Historique et fréquence de la collecte des données		1992-1998 : Données provenant d'envois volontaires 1999-2016 : Données de la surveillance	
Comparabilité des données dans le temps	DO stable depuis 1999	Données depuis 1992	
Stratégie d'échantillonnage		Aucune	
Nature des données collectées :	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques descriptives des cas humains - Consommation alimentaire sur 2 derniers mois - Aliment incriminé si enquête frigo/hôpital - Aliment incriminé dans les clusters/épidémies 	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques descriptives des cas humains et des produits alimentaires envoyés à Santé Publique France et DGAL/DGCCRF pour validation DO – suivi des notifications - Caractéristiques microbiologiques des souches humaines, alimentaires et environnementales (espèce/sous-espèce, Génosérotypage, PFGE <i>Ascl/Apal</i>, core-genome-MLST, antibiorésistance (souches humaines)) 	
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisée Pour chaque méthode, préciser :		<ul style="list-style-type: none"> - Isolement sur gélose Columbia et purification sur Gélose sélective chromogène ALOA® (AES Laboratoire, France) - Caractérisation de l'hémolyse sur gélose au sang de cheval (bioMerieux, France) - Confirmation de l'identification du genre et de l'espèce/sous-espèce avant juillet 2016 (microscopie, coloration de Gram, tests biochimiques - galerie API-<i>Listeria</i>® (bioMerieux, France) et après Juillet 2016 Maldi-Tof MS Bruker France. - Génosérotypage (Possibilité de sérotypage par agglutination) depuis 2004 - Profils PFGE <i>Ascl / Apal</i> depuis 1992 et jusqu'en 2016 	Même méthodes que le CNR, sauf cgMLST/WGS en routine

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO Listeriose	CNR <i>Listeria</i>	LNR <i>Listeria monocytogenes</i>
		-Antibiogramme (méthode Disques EUCAST), CMI (E-test EUCAST) depuis 1992 - Typage cgMLST depuis 2015 - Détermination des facteurs de virulence	
• Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche		Oui	Oui
• Si elle est standardisée ou validée		Oui Méthode validée et reconnue ECDC (Génosérotypage, PFGE <i>Ascl/Apal</i>) Méthode validée cgMLST et reconnue par la cellule <i>Listeria</i> en 2017 (Moura <i>et al.</i> , 2016)	Oui
• Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire		Oui, la base bionumerics du CNRL est compatible aux autres bases de données	Oui
• Le niveau d'automatisation			
• Le pouvoir discriminant		Fort pouvoir discriminant du cgMLST	
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	Oui car déclaration CNIL et accréditation COFRAC ISO 15189	Oui
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Classement papier Base de données MDO	Base de données, archivages des enregistrements papiers après dématérialisation	Base de données
Si Base de données			
• Standards et formats utilisés – Système de gestion	Voozadoo MDO	LIMS/BDD Lagon, BDD Bionumerics, BDD ECDC	BDD access + BDD Bionumerics + BDD EFSA/ECDC en phase pilote
• Fonctionnalités de la base	Extraction possible Lien possible avec la base du CNR	En conformité avec la réglementation sur la protection des données à caractères personnels et secret industriel (décret n°2016-806 du 16 juin 2016). Extraction possible BDD Bionumerics: lien avec la base LNR et ECDC	
• Quelles sont les données gérées par la base?	Données de la DO + Questionnaire alimentaire	Données de la fiche de renseignements sur le cas humain ou l'aliment/environnement Données de la caractérisation microbiologique	Résultats analytiques plus métadonnées
• Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ?	Données de la DO + Questionnaire alimentaire	- Les données sont croisées avec la DGAL et Santé Publique France en temps réel et lors de bilan annuel. - Audit interne/COFRAC sur les enregistrements - Acceptation des données des rapports d'essais par les laboratoires	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO Listeriose	CNR <i>Listeria</i>	LNR <i>Listeria monocytogenes</i>
		correspondants - Les données de caractérisations sont vérifiées <i>in silico</i> à partir des séquences génomiques et le laboratoire possède un management de la qualité de ses résultats d'essais dans le cadre de son accréditation ISO 15189	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Formulaire de demande de données	- Données humaines anonymisées : accords de l'Institut Pasteur, de la CNIL, de Santé Publique France - Données alimentaires : accords de de l'Institut Pasteur, de la DGAL - DGCCRF (de l'opérateur agro-alimentaire si nécessaire) - Données microbiologiques : accords de l'Institut Pasteur, de SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, de la DGAL/DGCCRF (et du laboratoire correspondant si nécessaire)	Données autocontrôles : accord professionnel
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Dossier thématique Internet Rapports d'investigation des clusters PFGE Rapports d'investigation des clusters cgMLST Rapport d'activité de Santé Publique France Publications	- Rapports d'investigation des clusters PFGE - Rapports d'investigation des clusters cgMLST - Rapports de suivi des alertes-produits et investigation des cas humains - Rapports d'activités CNR depuis 1992 - BEH - Publications	Rapports d'analyse Bilan des alertes produits DGAL Publication BEH Rapports annuels d'activité du LRUE et du LNR
Liens vers ces documents	- Dossier thématique Internet http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Listeriose - Rapports d'investigation clusters PFGE : interne - Rapports d'investigation clusters cgMLST : interne - Publications : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Listeriose/Publications	- Rapports du CNR et Publications Rubrique Rapports Publication https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/listeria/rapports-d-activite	Rapport d'activité LNR https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ft-RA2015LNRListeria.pdf
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?	Participation à des études ponctuelles (Monalisa)	- Coordination du PHRC MONALISA (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01520597) - Participation à la surveillance européenne RASFF et ECDC EPIS-TESSY, au Working Group ECDC Food- and Water-borne diseases - Centre Collaborateur OMS <i>Listeria</i> : Surveillance internationale des <i>Listeria</i> et aide à la gestion d'épidémies pour OMS/FAO	LRUE Lm

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO Listeriose	CNR <i>Listeria</i>	LNR <i>Listeria monocytogenes</i>
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		<p>- Maury, M.M., Tsai, Y.H., Charlier, C., Touchon, M., Chenal-Francisque, V., Leclercq, A., Criscuolo, A., Gaultier, C., Roussel, S., Brisabois, A., Disson, O., Rocha, E.P., Brisse, S., Lecuit, M. 2016 Uncovering <i>Listeria monocytogenes</i> hypervirulence by harnessing its biodiversity. <i>Nat Genet.</i> 48(3):308-13.</p> <p>- A. Moura, A. Criscuolo, H. Pouseele, M. Maury, A. Leclercq, C. Tarr, Jonas T. Björkman, T. Dallman, A. Reimer, V. Enouf, E. Larssonneur, H. Carleton, H. Bracq-Dieye, L. S. Katz, L. Jones, M. Touchon, M. Tourdjman, M. Walker, S. Stroika, T. Cantinelli, V. Chenal-Francisque, Z. Kucerova, E. P. C. Rocha, C. Nadon, K. Grant, E. M. Nielsen, B. Pot, P. Gerner-Smidt, M. Lecuit, S. Brisse. 2016. Whole genome based population biology and epidemiological surveillance of <i>Listeria monocytogenes</i>. <i>Nature Genetics. Nature Microbiology</i> 2, Article number: 16185. Doi:10.1038/nmicrobiol.2016.185</p> <p>- Roussel S., Leclercq, A., Santolini, A., Agbessi, A., Chenal-Francisque, V., Lailler, R., Lecuit, M., Pihier, N., Brisabois, A. 2012. Surveillance des <i>Listeria monocytogenes</i> dans les aliments. <i>BEH Hors Série.</i> 9 mai 2012 : 41-45.</p> <p>- Goulet, V., Leclercq, A., Laurent E., King, L.A., Chenal-Francisque, V., Vaillant, V., Letort, M.J., Lecuit, M., de Valk, H. 2012. Surveillance de la listériose humaine en France, 1999-2011. <i>BEH Hors Série.</i> 9 mai 2012 : 38-40.</p> <p>- Jacquet C, Doumith M, Gordon JI, Martin PM, Cossart P, Lecuit M: A molecular marker for evaluating the pathogenic potential of foodborne <i>Listeria monocytogenes</i>. <i>J Infect Dis</i> 2004, 189(11):2094-2100.</p> <p>- Chenal-Francisque V, Lopez J, Cantinelli T, Caro V, Tran C, Leclercq A, Lecuit M, Brisse S: Worldwide distribution of major clones of <i>Listeria monocytogenes</i>. <i>Emerg Infect Dis</i>, 17(6):1110-1112.</p> <p>- Cantinelli, T., Chenal-Francisque, V., Diancourt, L., Frezal, L., Leclercq, A., Wirth, T., Lecuit, M., Brisse, S. 2013. "Epidemic Clones" of <i>Listeria monocytogenes</i> Are Widespread and Ancient Clonal Groups. <i>J Clin Microbiol.</i> 51(11):3770-9.</p>	

7. *Salmonella*

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	CNR <i>Salmonella</i>	LNR <i>Salmonella</i>
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	Infection à <i>Salmonella</i>	Infection à <i>Salmonella</i>	<i>Salmonella</i>
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	Institut Pasteur	Anses - Laboratoire de Ploufragan/Plouzané (LNR) Laboratoire de sécurité des aliments – associé au LNR
Nom du responsable / coordonnateur	Nathalie Jourdan-Da-Silva	Simon Le Hello	Laetitia Bonifait
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	Détection d'épidémies	Suivi de tendances, détection d'épidémies, détection d'émergence, en particulier des souches résistantes aux antibiotiques	Suivi de tendances, détection d'émergence, alertes ou non-conformités, estimation prévalence
Cadre réglementaire	DO TIAC : depuis 1987, maladie à déclaration obligatoire.	CNR renouvelé tous les 5 ans	Règlement Zoonoses + AM français filière avicole
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	Pour la DO TIAC: lien avec le CNR, le réseau <i>Salmonella</i> de l'ANSES, l'EFSA pour l'envoi annuel des données (en lien avec la DGAL)	Relation CNR-LNR nationaux et Européens (ECDC/EFSA) Relation internationale, CNR-CCOMS au sein de la même unité à l'IP, (OMS/OIE)	Détection salmonelles dans les élevages avicoles, envoi des souches au LNR ou Réseau <i>Salmonella</i> (~20000 souches) essentiellement élevages avicoles : poules pondeuses, poulets de chair, dindes. Détection salmonelles dans la chaîne => envoi des souches/données au Réseau <i>Salmonella</i> ou LNR. Interaction LNR et Santé Publique France, CNR en cas d'investigation nationale ou LRUE (niveau européen).
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Humain : population générale	Humain : population générale	LNR : espèces avicoles Filière porcine : données de prévalence – enquêtes ponctuelles depuis 2004 Surveillance de l'antibiorésistance : porc – volailles – bovin
Définition du cas humain ou du danger	DO TIAC : au moins 2 malades avec repas/consommation commune	Souche reçue au CNR, correspondant à un malade	
Etape de la chaîne alimentaire :	Au niveau du consommateur	Au niveau du consommateur	De l'élevage jusqu'à la distribution Production primaire (réservoir) – transformation – distribution – consommateur
Biais de sélection identifiés	Les TIAC familiales sont moins souvent déclarées, ainsi que les TIAC de petite taille.	Exhaustivité (66%), représentativité en particulier pour certains sérotypes mal discriminés par les laboratoires participants (Typhimurium / variants)	Surreprésentation des souches d'origine avicole (surveillance réglementaire) Forte proportion de souches d'origine porcine Réseau <i>Salmonella</i> : volontariat, représentativité non estimée.
Données collectées			

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	CNR <i>Salmonella</i>	LNR <i>Salmonella</i>
Source des données	ARS à partir du signalement par médecins/biologistes/patients/responsables d'établissements	Laboratoires privés (788) et publics (397) volontaires en 2016	LNR : réseau de 60 laboratoires Laboratoire associé au LNR : réseau de 130 laboratoires (réseau <i>Salmonella</i>)
Historique et fréquence de la collecte des données	Santé Publique France reçoit les DO TIAC des ARS en flux continu. Santé Publique France a connaissance des données du CNR sur demande. (+rapport d'activité annuel)	Temps réel au niveau du CNR	LNR : avant la mise en place de la réglementation, enquêtes ponctuelles. 2004 : enquêtes européennes ont permis de collecter des données représentatives. Depuis, plans de surveillance, en complément, programme de recherche : enquêtes ponctuelles sur d'autres filières. Laboratoire associé au LNR: 15 000 résultats de sérotypage par an (dont 4 000 souches reçues pour sérotypage et surveillance en antibiorésistance).
Comparabilité des données dans le temps	DO TIAC : depuis 2006-2007, nb de TIAC stable	CNR : réseau stable et historique (informatisé depuis 1992) (environ 1200 laboratoires)	LNR : depuis 2004 Laboratoire associé au LNR depuis 2001
Stratégie d'échantillonnage	Toutes les DO reçues sont analysées, pas d'échantillonnage	Toutes les souches reçues sont sérotypées. CNR reçoit également des comptes-rendus de sérotypage	LNR : Contrôles officiels systématiques -> possibilité de faire de la prévalence (avec données DGAL SIGAL) Echantillonnage ciblé
Nature des données collectées :	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination.	identité patient (nom prénom, DDN), adresse patient (CP) et laboratoire expéditeur, date d'isolement, type de prélèvement, notion TIAC, épidémie, aliment	Laboratoire associé au LNR: souches + résultats de sérotypage + description contexte & prélèvement (cf. référentiel EFSA)
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisée Pour chaque méthode, préciser :		Sérotypage, antibiogramme, PFGE, MLST, MLVA, CRISPR-type, WGS	NF ISO détection/dénombrement Sérotypage – sérotypage moléculaire PFGE – MLVA – WGS Antibiogramme & CMI
<ul style="list-style-type: none"> Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		Oui pour tous Impact probable à prévoir dans la surveillance depuis l'utilisation grandissante des kits syndromiques (« gastro-entériques ») comme diagnostic « sans culture ». Impact jusqu'alors modéré en 2016.	Oui
<ul style="list-style-type: none"> Si elle est standardisée ou validée 		Standardisée internationalement pour sérotypage, PFGE, MLST, MLVA (uniquement pour les sérotypes Enteritidis et Typhimurium), validée nationalement pour CRISPR-type et WGS	Oui

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	CNR <i>Salmonella</i>	LNR <i>Salmonella</i>
<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Oui pour tous Pour WGS, nécessite une analyse en un site, un « pipeline » d'analyse	Oui Si standardisée – comparaison de résultats Si non standardisée ou non mise en œuvre (ex CRispR) alors échange de souches
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation 		Hors sérotypage, toutes les techniques moléculaires sont automatisables	Idem CNR
<ul style="list-style-type: none"> Le pouvoir discriminant 		WGS > MLVA > CRISPR-type = PFGE > MLST = sérotypage	Idem CNR
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	Oui	Oui
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Données TIAC : déclarations papier reçues à Santé Publique France saisies sur une base voozanoo à Santé Publique France. Déclarations reçues à la DGAL (MUS) : envoi fichier xls à Santé Publique France, fusions des 2 bases l'année suivante, dédoublement, puis transmission à l'EFSA via la DGAL.	Données sérotypage, MLST et CRISPR-Type (depuis 2016) via un logiciel Lagon, données sérotypage pour les fiches info via une base voozanoo	Format Excel pour le LNR. Application Acteolab pour le réseau <i>Salmonella</i> . Mutualisation de l'application du réseau en cours (Labo associé, LNR et partenaires du réseau)
Si Base de données			
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 	Fichiers Excel, base sql, Bionumerics	Fichiers Excel, base sql, Bionumerics	Application interfacée web, base Oracle
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Pas de liaison avec autre BDD	Pas de liaison avec autre BDD	Centralisation des données, requête à façon, extraction de données d'intérêt, édition des rapports d'analyse avec liaison LIMS
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination	Les données épidémiologiques saisies dans les deux bases, Lagon et voozanoo, sont strictement identiques car issues de la même fiche d'information : données démographiques simples, type de prélèvements, date du prélèvement/isolement, notion de cas groupés. Les données microbiologiques de sérotypage sont présentes dans les 2 bases (souches reçues au CNR + information du sérotypage trouvé par le laboratoire volontaire). Les données de sous typage ne sont présentes que sur Lagon (=souches reçues au CNR).	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	CNR <i>Salmonella</i>	LNR <i>Salmonella</i>
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Non (pas de double saisie)	CNR : contrôle à la saisie sur certains champs, Rapports annuels (reprise des erreurs de saisies)	Laboratoire associé au LNR : contrôle à la saisie sur certains champs Organisation annuelle d'un EILA sérotypage par agglutination
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission de la base possible après une demande de données (formulaire de demande de données)	Investigation sous contrôle Santé Publique France, MTA souches bactériennes entre laboratoires	Charte du réseau <i>Salmonella</i> Notes de service, AM pour les contrôles officiels et plan de surveillance ou de contrôle
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Epidémies : publications, congrès Rapport annuel TIAC sur le site de Santé Publique France	Rapport annuel d'activités du CNR Listings à la demande Compte-rendu individuel pour chaque souche envoyée aux laboratoires	Rapport d'activité Journée du réseau <i>Salmonella</i> Site internet du réseau <i>Salmonella</i>
Liens vers ces documents		https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/cnr_e_coli-shigella-salmonella_2014_.pdf	https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ft-RA2015LNRSalmo.pdf
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?	Estimation du fardeau sanitaire des salmonelloses en France	Développement des méthodes de typage microbiologique des salmonelles CNR = CCOMS mission de maintien du schéma KW, confirmation de tout nouveau sérotype	LNR salmonelloses aviaires : entretien de sérum, prestations Recherche Expertise -> enquête sur <i>S. Enteritidis</i> Recherche <i>S. Senftenberg</i> Consortium COMPARE : BDD – espace d'échange pour la comparaison de données de séquençage
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		Rapports annuels Listings annuels	Rapports d'investigations Appuis scientifiques et techniques Publications Inventaires annuels du réseau <i>Salmonella</i>

8. *Shigella*

Informations générales		CNR
Danger ou maladie sous surveillance	Shigellose	
Nom du dispositif/acteur de surveillance	CNR <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> (CNR-ESS) / DO TIAC (marginal)	
Organisme responsable de la coordination	Institut Pasteur / Santé Publique France	
Nom du responsable / coordonnateur		
Objectifs et contexte de la surveillance		
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	<p>Le CNR-ESS réalise l'identification biochimique, le sérotypage systématique, ainsi que l'étude de la sensibilité aux antibiotiques de la totalité des souches de <i>Shigella</i> qui lui sont adressées sur la base du volontariat par un réseau de laboratoires collaborateurs en France métropolitaine et dans les DOM-TOM. Cette surveillance microbiologique permet le suivi des tendances (nombre de cas annuel, tendances par sérotype, évolution de la résistance aux antibiotiques), la détection de signaux évocateurs de cas groupés.</p> <p>La shigellose n'est pas une maladie à DO.</p> <p>Les TIAC à shigelles peuvent faire l'objet de DO via la DO TIAC, mais restent rares.</p> <p>Les cas groupés de shigellose sont signalés à Santé Publique France.</p>	
Cadre réglementaire	Envoi des souches au CNR-ESS sur la base du volontariat	
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	Cf ci-dessus.	
Champ de la surveillance		
Population cible de la surveillance	Humain : population générale. Aliments : pas de surveillance spécifique.	
Définition du cas humain ou du danger	Cas confirmé d'infection à <i>Shigella</i> spp.	
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur	
Biais de sélection identifiés		
Données collectées		
Source des données	Données du CNR-ESS	
Historique et fréquence de la collecte des données	Transmission annuelle des données de surveillance du CNR-ESS à Santé Publique France.	
Comparabilité des données dans le temps	Le CNR-ESS possède une BDD des souches reçues depuis 2009.	
Stratégie d'échantillonnage	Envoi de souches isolées de cas humain au CNR-ESS par un réseau de laboratoire, sur la base du volontariat.	
Nature des données collectées :	Origine du prélèvement, caractéristiques démographiques des cas, sérotype, antibiogramme, notion de voyage, notion de cas groupés.	
Analyses de laboratoire		
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées :	<p>Le sérotypage classique complet par agglutination permet d'identifier 21 sérotypes de <i>S. boydii</i>, 18 sérotypes de <i>S. dysenteriae</i>, 18 sérotypes de <i>S. flexneri</i> et 5 biotypes de <i>S. sonnei</i>.</p> <p>Autres techniques de typage utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérotypage moléculaire de l'antigène O des <i>Shigella</i> par <i>rfb</i>-RFLP - Sérotypage moléculaire de l'antigène H par séquençage du gène <i>fliC</i> - Multilocus sequence typing (MLST) pour les différents sérotypes de <i>Shigella</i>. - Whole Genome Sequencing (WGS) 	
Pour chaque méthode, préciser :		

• Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche	Oui
• Si elle est standardisée ou validée	Oui
• Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire	Oui
• Le niveau d'automatisation	Aucune automatisation
• Le pouvoir discriminant	
Modalité de gestion des données	
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui, procédure écrite de la réception des souches au rendu de résultats
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Utilisation d'un logiciel de gestion des données épidémiologiques et microbiologiques.
Si Base de données	
• Standards et formats utilisés –Système de gestion	Logiciel Lagon de la société Epiconcept
• Fonctionnalités de la base	Possibilité d'extraction sous format Excel et de liaison avec d'autres BDD
• Quelles sont les données gérées par la base?	Origine du prélèvement Caractéristiques démographiques des cas Sérotype / Antibiogramme Notion de voyage / Notion de cas groupés.
• Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ?	Saisie manuelle d'une fiche de renseignements envoyée par les laboratoires collaborateurs. Pas d'évaluation systématique de la qualité de saisie. Conservation de toutes les fiches de renseignements. Validation biologique de tous les résultats.
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Propriété du CNR-ESS. Partage annuel de la base (anonymisée) avec Santé Publique France dans le cadre de la transmission des données à l'ECDC via TESSY.
Communication	
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport d'activité annuel disponible sur le site de CNR. Publications scientifiques Investigations d'épidémies.
Liens vers ces documents	https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella
Activités complémentaires à la surveillance	
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?	Investigation d'épidémies ponctuelles. Collaboration ponctuelles avec le CNR.
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources	

9. *Staphylococcus aureus*

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
Informations générales		
Danger ou maladie sous surveillance	Toxi-Infection Alimentaire Collective liées aux entérotoxines de <i>S. aureus</i>	SCP/ES
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	LNR SCP
Nom du responsable / coordonnateur	Nelly Fournet	Florence Guillier (unité SBCL)
Objectifs et contexte de la surveillance		
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	1. Identifier les aliments, produits à risque, les pathogènes pour : → arrêter la transmission → orienter les mesures de prévention et évaluer leur impact. 2. Décrire les caractéristiques des TIAC (saisonnalité, agents en cause, facteurs associés).	Caractérisation des TIAC à SCP
Cadre réglementaire	Maladie à déclaration obligatoire. Circulaire du 10 février 2003 relative au nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire.	Autocontrôles selon critères 2073/2005, contrôles officiels, PS/PC le cas échéant
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	La déclaration d'une TIAC auprès de l'administration (Agence régionale de Santé (ARS) et/ou Direction Départementale de la Protection des Populations (DD(CS)PP)) est obligatoire pour les médecins et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. La déclaration peut également être faite par des consommateurs ou d'autres personnes qui ont connaissance d'un épisode pouvant être une TIAC. Cette déclaration entraîne l'information de l'autre structure (ARS ou DD(CS)PP). Lorsque cela est possible, des investigations conjointes sont mises en œuvre pour confirmer la TIAC et identifier si possible l'origine de celle-ci afin de mettre en œuvre les mesures préventives et correctives nécessaires. Les ARS remontent les déclarations, investigations et conclusions à Santé Publique France, et les DD(CS)PP remontent les informations à la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL).	Poster (SFM 2014)
Champ de la surveillance		
Population cible de la surveillance	Humain : population générale	Humain : population générale Aliments : tout type d'aliments
Définition du cas humain ou	Une TIAC est confirmée si la bactérie et/ou les entérotoxines	Résultats microbiologique des laboratoires départementaux et données épidémiologiques sur

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
du danger	sont retrouvées dans un aliment et si les symptômes et la durée d'incubation sont compatibles avec ce pathogène.	la symptomatologie.
Etape de la chaîne alimentaire :	consommateur	Produits mis sur le marché suspectés de TIAC + prélèvement d'environnement le cas échéant
Biais de sélection identifiés	Les TIAC en restauration collective, de par l'obligation aux chefs d'établissement de les déclarer, ainsi que les TIAC avec un nombre important de malades et/ou des critères de sévérité sont probablement mieux déclarés.	/
Données collectées		
Source des données	ARS à partir du signalement par médecins/biologistes/patients/responsables d'établissements DDPP	Laboratoires départementaux / DDPP / ARS
Historique et fréquence de la collecte des données	Santé Publique France reçoit les DO TIAC des ARS en flux continu.	Réception d'aliments antérieure à 2000. Réception de souches de SCP depuis 2005 (diverses NS/DGAL)
Comparabilité des données dans le temps	DO TIAC : depuis 2006-2007, nombre de TIAC stable	Schéma de caractérisation de TIAC avec typage PCR des SCP depuis 2005. Comparabilité des données de quantification SEA à SEE depuis 2012. Depuis 2012, mise à niveau progressive des informations sur l'ensemble des souches collectées suite à l'amélioration du schéma d'analyses.
Stratégie d'échantillonnage	Toutes les DO reçues sont analysées, pas d'échantillonnage	Selon dépassement critère hygiène des procédés pour SCP dans fromages dans le cadre d'autocontrôles et de contrôles officiels. Analyse ES quelque que soit le résultat du dénombrement SCP dans aliment suspecté de TIAC sous réserve de symptomatologie pertinente.
Nature des données collectées :	Nombre de cas/exposés, date et heure repas, date et heure premier et dernier cas, symptômes, agent pathogène suspecté ou confirmé, aliment incriminés ou suspectés, lieu de la TIAC, facteurs ayant favorisé la TIAC, mesures prises.	<ul style="list-style-type: none"> Cas humains : données épidémiologie suite à enquête de l'ARS lorsque transmise : nombre de cas/ exposés, symptômes et délais d'apparition, matrices suspectées Aliment : niveau de contamination et types de pathogène isolé.
Analyses de laboratoire		
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées Pour chaque méthode, préciser :		Schéma du germe à la toxine incluant dénombrement SCP, typage SCP, détection ES Dénombrement SCP par méthodes normalisées (EN ISO 6888-1 et -2) et accréditées Détection gènes ES par méthodes internes du LNR/LRUE en PCR point final et PCR temps réel : méthode accréditées Utilisation méthode interne PFGE SCP pour relation épidémiologique et assignation de source. Détection des ES par méthode officielle (méthode qualitative ELISA en cours de normalisation et accréditée). Quantification des ES par méthode interne (principe ELISA).
<ul style="list-style-type: none"> Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		En partie.

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle est standardisée ou validée 		Oui/oui
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Résultats PCR et PFGE peuvent être utilisés pour les souches humaines et alimentaires. Résolution de nombreuses TIAC avec ces outils (exemple Chypre 2015)
<ul style="list-style-type: none"> • Le niveau d'automatisation 		Pas d'automatisation
<ul style="list-style-type: none"> • Le pouvoir discriminant 		Les méthodes permettent de typer les souches et les toxines
Modalité de gestion des données		
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Données TIAC : déclarations papier reçues à Santé Publique France saisies sur une base voozanoo à Santé Publique France. Déclarations reçues à la DGLI (MUS) : envoi fichier xls à Santé Publique France, fusions des 2 bases l'année suivante, dédoublonnage, puis transmission à l'EFSA via la DGAL.	Tableur / logiciel bionumériques (Applied Math)
Si Base de données		
<ul style="list-style-type: none"> • Standards et formats utilisés – Système de gestion 	Fichiers Excel	
<ul style="list-style-type: none"> • Fonctionnalités de la base 	Pas de liaison avec autre BDD	
<ul style="list-style-type: none"> • Quelles sont les données gérées par la base? 	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination.	
<ul style="list-style-type: none"> • Existe-t-il une procédure d'évaluation de la 	Non (pas de double saisie)	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
qualité des données ?		
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission de la base possible après une demande de données (formulaire de demande de données)	
Communication		
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport annuel TIAC	Rapport d'analyses, publications, chapitres d'ouvrage
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Toxi-infections-alimentaires-collectives/Donnees-epidemiologiques	<p>Hennekinne, J-A, Guillier, F., Herbin, S., Auvray, F. (2017). <i>Staphylococcus aureus</i> et autres staphylocoques producteurs d'enterotoxines Risques microbiologiques alimentaires Coll. Sciences et techniques agroalimentaires, collection Tec et Doc, Lavoisier, ISBN : 978-27-4302-106-1.</p> <p>Hennekinne, J-A, Le Loir, Y. (2014). <i>Staphylococcus</i>: Detection by Cultural and Modern Techniques. In: Batt, C.A., Tortorello, M.L. (Eds.), Encyclopedia of Food Microbiology, vol 3. Elsevier Ltd, Academic Press, ISBN: 978-01-2384-730-0.</p> <p>Le Loir, Y., Hennekinne, J-A. (2014). <i>Staphylococcus</i>: Detection of Staphylococcal Enterotoxins. In: Batt, C.A., Tortorello, M.L. (Eds.), Encyclopedia of Food Microbiology, vol 3. Elsevier Ltd, Academic Press, ISBN: 978-01-2384-730-0.</p> <p>Guillier L, Bergis B, Guillier F, Noel V, Auvray F, Hennekinne J-A. (2016). Dose-response modelling of staphylococcal enterotoxins using outbreak data. <i>Procedia Food Science</i>. 7, 129-132.</p> <p>Hennekinne J-A, Herbin S, Firmesse O, Auvray F (2015). European food poisoning outbreaks involving meat and meat-based products. <i>Procedia Food Science</i>, 5, 93–96.</p> <p>Roussel S, Felix B, Vingadassalon N, Grout J, Hennekinne J-A, Guillier L, Brisabois A, Auvray F (2015) <i>Staphylococcus aureus</i> strains associated with food poisoning outbreaks in France: comparison of different molecular typing methods, including MLVA. <i>Front. Microbiol.</i> 6:882. doi: 10.3389/fmicb.2015.00882.</p> <p>Bianchi, D., S. Gallina, Macori, G., Bassi, P., Merlo, P., Vencia, W., Hennekinne, J-A., Decastelli, L. (2013). Enterotoxigenic strain of <i>Staphylococcus aureus</i> causing food-borne outbreak in a private context. <i>Italian Journal of Food Safety</i> 2(e32): 113-116.</p> <p>Hennekinne J-A, De Buyser M-L, Dragacci S. (2012) <i>Staphylococcus aureus</i> and its food-poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. <i>FEMS Microbiol Rev.</i>, 36, 815-836.</p> <p>Ostyn A, De Buyser M-L, Guillier F, Krys S, Hennekinne J-A. (2011) Benefits of the combined use of immunological and PCR-based methods for determination of staphylococcal enterotoxins food safety criteria in cheeses. <i>Food Anal. Methods</i> 5, 173-178.</p> <p>Hennekinne, J-A., Ostyn, A., Guillier, F., Herbin, S., Prufer, A-L., Dragacci, S. (2010). How should staphylococcal food poisoning outbreaks be characterized? <i>Toxins</i>, 2, 2106-2116.</p>

Nom du dispositif /acteur de surveillance	DO TIAC	LNR
		<p>Ostyn A, De Buyser ML, Guillier F, Groult J, Felix B, Salah S, Delmas G, Hennekinne J-A (2010). First evidence of a food poisoning outbreak due to staphylococcal enterotoxin type E, France, 2009. Euro Surveill. 2010;15(13).</p> <p>Hennekinne J-A., Brun V., De Buyser M-L., Dupuis A., Ostyn A., Dragacci S. (2009). Innovative contribution of mass spectrometry to characterise staphylococcal enterotoxins involved in food outbreaks. Appl. Environ. Microbiol., 75, 3, 882-884.</p> <p>Kérouanton, A., Hennekinne, J-A., Letertre, C., Petit, L., Chesneau, O., Brisabois, A., De Buyser, M-L (2007). Characterization of Staphylococcus aureus strains associated with food poisoning outbreaks in France. Int. J. Food Microbiol. 115, 369-375.</p> <p>Hennekinne J-A, Kerouanton A., Brisabois A. De Buyser M-L. (2003). Discrimination of Staphylococcus aureus biotypes by pulsed-field gel electrophoresis of DNA macro-restriction fragments. J. Appl. Microbiol., 94, 1-9.</p>
Activités complémentaires à la surveillance		
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement analytique, action de normalisation
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		Développement de méthodes via projets FR (NRBCe) et EU (H2020 EJP)

10. *Yersinia enterocolitica*

Nom du dispositif/acteur de surveillance	CNR	Laboratoire de Ploufragan/Plouzane (Unité Hygiène et Qualité des produits porcins)
Informations générales		
Danger ou maladie sous surveillance	Yersiniose	<i>Yersinia</i>
Organisme responsable de la coordination	CNR de la peste et autres yersiniose (Institut Pasteur) Santé Publique France	Pas de LNR <i>Yersinia enterocolitica</i> en France
Nom du responsable / coordonnateur	E. Carniel	
Objectifs et contexte de la surveillance		
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	Suivi des tendances et des caractéristiques des cas, expertise microbiologique (caractérisation de souches), déclenchement d'alertes	
Cadre réglementaire	Les CNR sont nommés par arrêté du ministère chargé de la santé	La directive 2003/99/CE prévoit la surveillance des principaux agents responsables de zoonoses d'origine alimentaire dont <i>Y. enterocolitica</i> . Pas de critère microbiologique pour <i>Y. enterocolitica</i>
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	La yersiniose n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Cette surveillance s'exerce par l'intermédiaire de réseaux de laboratoires de biologie médicale (LBM) qui adressent aux CNR les souches qu'ils ont isolées.	Pas de dispositif national de surveillance de ce danger dans les aliments. L'unité HQPAP réalise des études sur ce pathogène de leur propre initiative pour répondre à des questions scientifiques. Ne peut se faire que si financement obtenu par le dépôt de projet en réponse à des appels à projet.
Champ de la surveillance		
Population cible de la surveillance	Humain : population générale (cas diagnostiqués au laboratoire) Le CNR reçoit également des souches d'origine animale, et plus rarement d'origine alimentaire et environnementale.	Surveillance ponctuelle dans les aliments et animaux dans le cadre de projets de recherche initiés par UHQPAP
Définition du cas humain ou du danger	Isolement d'une souche de <i>Yersinia</i> entéropathogène à partir d'un prélèvement humain : <i>Y. enterocolitica</i> biotypes 1B, 2, 3, 4, 5 <i>Y. pseudotuberculosis</i>	
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur	Surveillance ponctuelle dans la filière porcine sur aliments (viande à la distribution) et animaux (amygdales de porcs à l'abattoir) dans le cadre de projets de recherche initiés par uhqpap, Anses Demande ponctuelle sur analyse eau
Biais de sélection identifiés	Faible représentativité de la surveillance Envoi des souches sur la base du volontariat	
Données collectées		

Source des données	LBM français, incluant ceux du Réseau National de Surveillance des Yersinioses (RNSY)	Etudes dans le cadre de projet de recherche
Historique et fréquence de la collecte des données	Surveillance continue depuis 1990	Ponctuelles car selon études
Comparabilité des données dans le temps	Oui car pas de changement des méthodes de caractérisation depuis 1990 au CNR. Par contre il y a eu des améliorations techniques pour la détection des <i>Yersinia</i> dans les prélèvements par les LBM.	Non
Stratégie d'échantillonnage	NA	Collecte active dans le cadre des études de recherche. Plan d'échantillonnage établi pour avoir une bonne représentativité de la production porcine et consommation.
Nature des données collectées	Nombre de cas, caractéristiques cliniques, caractéristiques de la souche	Commémoratif des échantillons prélevés, date lieu, mise en analyse etc
Analyses de laboratoire		
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées : Pour chaque méthode, préciser :	<ul style="list-style-type: none"> • Caractérisation phénotypique des souches (genre, espèce, biotype, sérotype, lysotype), résistance aux antibiotiques. • Typage moléculaire quand nécessaire (ribotypage, PFGE, MLSA, MLVA, IS-RFLP, séquençage génomique). En cours de validation au CNR: Caractérisation génotypique et typage moléculaire des souches par séquençage génomique (WGS)	Il existe deux normes : <ul style="list-style-type: none"> - NF EN ISO 10273 Microbiologie de la chaîne alimentaire — Méthode horizontale pour la recherche de <i>Yersinia enterocolitica</i> pathogènes. - ISO/DTS 18867 Microbiologie de la chaîne alimentaire — Réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour la détection de micro-organismes pathogènes dans les aliments — Détection des <i>Yersinia enterocolitica</i> et des <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> pathogènes. L'unité uhqpap fait la détection, et isolement de la souche selon méthode interne publiée (Fondrevez et al., 2010), et confirmation des gènes de virulence pour identifier les souches pathogènes selon PCR développées dans l'unité. La détermination du biotype des souches est faite avec tests biochimiques décrites dans la norme. Le typage génétique des souches est fait par PFGE et MLVA.
<ul style="list-style-type: none"> • Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 	Oui	Oui pour NF EN ISO 10273
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle est standardisée ou validée 	<ul style="list-style-type: none"> • Caractérisation phénotypique : Oui • Caractérisation génotypique : prévu 	Oui Détection et isolement selon pour NF EN ISO 10273 Oui Biotypage selon pour NF EN ISO 10273 Oui pour ISO/DTS 18867 Détection gènes de virulence : pas standardisé Typage par PFGE : pas standardisé Typage par MLVA : pas standardisé Typage par séquençage des génomes (WGS) prévu en uhqpap Typage par comparaison des SNPS prévus

<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 	<ul style="list-style-type: none"> Méthodes de caractérisation phénotypiques: oui Typage par PFGE, MLVA, IS-RFLP : non Typage par WGS: oui 	Les méthodes de typage PFGE et MLVA ne sont pas standardisées ; ce qui ne permet donc pas la comparaison sur le base des profils PFGE et MLVA. La comparaison des génomes peut permettre une comparaison des souches.
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation 	<ul style="list-style-type: none"> Caractérisation phénotypique : Non PFGE, MLVA, IS-RFLP : Non WGS : partiellement automatisable 	PFGE non automatisable MLVA semi-automatisable qui nécessite un séquenceur pour la séparation des fragments. Séquençage des génomes : automatisable mais nécessite des compétences en bioinformatique pour l'analyse des séquences.
<ul style="list-style-type: none"> Le pouvoir discriminant 	Dépend de la technique : <ul style="list-style-type: none"> Biosérotypage : faible PFGE : bon MLVA et IS-RFLP : meilleur que PFGE WGS : très discriminant 	MLVA beaucoup plus discriminante que PFGE
Modalité de gestion des données		
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	Non, données d'étude scientifique, selon partenariat
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Base de données	Base de données
Si Base de données		
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés –Système de gestion 	<ul style="list-style-type: none"> Lagon pour données clinico-épidémiologiques et bactériologiques Bionumerics pour les données de séquençage 	Excel et Acces pour commémoratifs et résultats dans le cadre des études Bio numerics pour profils génétiques et séquences Bases individuelles par étude
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Extractions de données de séquences seront possibles	
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Séquences Données bactério – clinico -épidémiologiques	commémoratifs et résultats dans le cadre des études profils génétiques et séquences
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 		Oui, se fait lors de l'analyse statistique des données
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission données annuelles agrégées entre CNR et Santé publique France	Données de recherche, transmission si collaboration
Communication		
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Bilan, rapport d'investigation, rapport d'activité, publications, etc.	Publications

Liens vers ces documents	Bilan d'activité du CNR http://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/rapport-cnr_pestes-yersiniose-2011-2015.pdf Rapport Zoonoses https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/4329	Fondrevez, M., A. Labbé, E. Houard, P. Fravallo, F. Madec and M. Denis, 2010: A simplified method for detecting pathogenic <i>Yersinia enterocolitica</i> in slaughtered pig tonsils. <i>Journal of Microbiological Methods</i> , 83 , 244-249. Denis M, Houard E, Labbe A, Fondrevez M, Salvat G (2011) A selective chromogenic plate, YECA, for the detection of pathogenic <i>Yersinia enterocolitica</i> : specificity, sensitivity and capacity to detect pathogenic <i>Y. enterocolitica</i> from pig tonsils. <i>Journal of Pathogens</i> , Special issue on Yersiniosis and Food Safety. Fondrevez, M., Labbé, A., Houdayer, C., Denis M. (2011) Genetic characterization of <i>Yersinia enterocolitica</i> collected from tonsils of slaughtered pigs. Safepork, Maastricht, 19-22 June 2011 Fondrevez, M., B. Minvielle, A. Labbé, C. Houdayer, N. Rose, E. Esnault, M. Denis, 2014: Prevalence of pathogenic <i>Yersinia enterocolitica</i> in slaughter-aged pigs during a one-year survey, 2010–2011, France. <i>International Journal of Food Microbiology</i> , 174 , 56-62.
Activités complémentaires à la surveillance		
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?	Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement de nouveaux outils de diagnostic, d'isolement ou de typage.	- Analyse de la diversité génétique des souches isolées de la filière porcine - Etude sur le pouvoir colonisateur et pathogène des souches de <i>Y. enterocolitica in vitro</i> sur cellules intestinales de porc et humains et in vivo en modèle expérimental porc Thèse en cours et projet Franceagrimer
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources	Comparaison des souches de <i>Yersinia</i> isolées chez l'Homme, des animaux, des aliments et l'environnement. Le Guern, A.-S., L. Martin, C. Savin and E. Carniel, 2016: Yersiniosis in France: overview and potential sources of infection. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 46 , 1-7.	- analyse de la diversité génétique des souches isolées de la filière porcine (Emilie Esnault, responsable de la thématique en filière porcine et encadrante de thèse) - Enquête de surveillance à la production (filiale porc, bovin). Esnault E., Labbé A., Houdayer C., Fablet A., Denis M. (2012) Prévalence de <i>Yersinia enterocolitica</i> chez le porc : Résultats de l'enquête 2010-2011 à l'abattoir et de la pré-enquête 2012 sur viandes fraîches à la distribution. Journée d'information et d'échanges - Filière Porc-Zoopôle Ploufragan 20 septembre 2012. <u>Esnault, E.</u> , Morin S., Bougeard S., Denis M., (2015) Porcine and human intestinal cells for profiling the capacity of colonization and infection of the foodborne pathogen <i>Yersinia enterocolitica</i> . Proceeding Safepork, Porto, Portugal, 7-10 September 2015, pp 99-102 Esnault E., Labbé A., Houdayer C., Denis M. (2013) <i>Yersinia enterocolitica</i> prevalence, on fresh pork, poultry and beef meat at retail level, in France. Safepork, Portland, 09-12 September 2013.

11. Norovirus

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
Informations générales				
Danger ou maladie sous surveillance	Toxi-Infection Alimentaire Collective à virus entériques (norovirus principalement)	Norovirus		
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	CHU Dijon	SCL / DGCCRF (bureau 4B "Qualité et valorisation des denrées alimentaires" et unité d'alerte)	IFREMER
Nom du responsable / coordonnateur	Nelly Fournet		Caroline Nicolo, Célia Azoyan (DGCCRF) et Hélène Gayon (SCL)	Pascal Garry, Soizick Le Guyader
Objectifs et contexte de la surveillance				
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	1. Identifier les aliments, produits à risque, les pathogènes pour : → Arrêter la transmission → Orienter les mesures de prévention et évaluer leur impact. 2. Décrire les caractéristiques des TIAC (saisonnalité, agents en cause, facteurs associés).	Expertise/Surveillance/Alerte/Conseil	Plan de contrôle de la qualité microbiologique des denrées végétales et d'origine végétale. Contrôles renforcés à l'importation de certaines denrées alimentaires d'origine non animale. Gestion des alertes d'origine alimentaire. Détection d'alertes ou non-conformités, estimation prévalence.	Pas de surveillance régulière de Norovirus dans les coquillages. Plan de surveillance (DGAL) 2015 Etude Européenne sur la prévalence des norovirus dans les huîtres (EFSA). Gestion des alertes
Cadre réglementaire	Maladie à déclaration obligatoire. Circulaire du 10 février 2003 relative au nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire.		R CE 178/2002 – R CE 882/2004 – R CE 852/2004 R CE 669/2009 (réexamen semestriel annexe I)	
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	La déclaration d'une TIAC auprès de l'administration (Agence régionale de Santé (ARS) et/ou Direction Départementale de la Protection des Populations (DD(CS)PP)) est obligatoire pour les médecins et les responsables d'établissements de restauration collective ou à caractère social. La déclaration peut également être faite par des consommateurs ou d'autres personnes qui ont connaissance d'un épisode pouvant être une TIAC. Cette déclaration entraîne l'information de l'autre structure (ARS ou DD(CS)PP). Lorsque cela est possible, des		DD(CS)PP et DIRECCTE pour le recueil d'alertes au niveau local, la réalisation de prélèvements, contrôles, enquêtes de traçabilité et suites éventuelles, en lien avec l'Unité d'Alerte et le bureau 4B de la DGCCRF + Coordination avec MUS-DGAL et DGS (cf. guide de gestion des alertes entre les exploitants de la chaîne alimentaire et l'administration) lors de TIAC / Cas humains (enquête épidémiologique) SCL pour les analyses (laboratoire de	Un réseau de 5 laboratoires agréés (analyse qualitative)

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
	investigations conjointes sont mises en œuvre pour confirmer la TIAC et identifier si possible l'origine de celle-ci afin de mettre en œuvre les mesures préventives et correctives nécessaires. Les ARS remontent les déclarations, investigations et conclusions à Santé Publique France, et les DD(CS)PP remontent les informations à la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL).		Montpellier)	
Champ de la surveillance				
Population cible de la surveillance	Humain : population générale		Aliments : fraises surgelées chinoises (2013-2014), baies rouges surgelées importées* (depuis 2015) + salades IV ^{ème} gamme (2017) prélevées à la distribution. *Pas exclusivement	Coquillages
Définition du cas humain ou du danger	Un foyer de TIAC est défini par l'apparition d'au moins 2 cas similaires d'une symptomatologie en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire.		Danger = détection du génome de norovirus GI et/ou GII Pondéré en fonction du niveau de réponse analytique.	
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur		Distribution (importation/introduction et remise directe) – consommateur	Production primaire - Distribution
Biais de sélection identifiés			Prélèvements ciblés en fonction des analyses antérieures, des alertes RASFF et des données scientifiques disponibles	
Données collectées				
Source des données	ARS à partir du signalement par médecins/biologistes/patients/responsables d'établissements DDPP		Laboratoire SCL de Montpellier	
Historique et fréquence de la collecte des données	Santé Publique France reçoit les DO TIAC des ARS en flux continu.		Données transmises à la DGCCRF en temps réel + Compte-rendu annuel à la DGCCRF + Remontées EFSA (Foodex).	
Comparabilité des données dans le temps	DO TIAC : depuis 2006-2007, nb de TIAC stable		Aucune modification de méthode de collecte, d'analyse ou d'interprétation des données depuis 2015 (début du	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
			suivi)	
Stratégie d'échantillonnage	Toutes les DO reçues sont analysées, pas d'échantillonnage		Voir « Biais de sélection identifiés » Plan n = 5 - c = 0	
Nature des données collectées :	Nombre de cas/exposés, date et heure repas, date et heure premier et dernier cas, symptômes, agent pathogène suspecté ou confirmé, aliment incriminés ou suspectés, lieu de la TIAC, facteurs ayant favorisé la TIAC, mesures prises.		Aliments : prévalence de contamination de l'aliment, nombre d'échantillons testés Génogroupe I ou II (Norovirus)	
Analyses de laboratoire				
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisée Pour chaque méthode, préciser :			Méthodes internes basées sur l'ISO TS 15216-2 et utilisation de kits de RT-PCR en temps réel commerciaux.	Méthode ISO TS 15216-2 (qualitative et quantitative)
<ul style="list-style-type: none"> • Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 			Non	
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle est standardisée ou validée 			Oui pour l'extraction. Sinon caractéristiques de performance établies pour l'ensemble (extraction des virus et de leur ARN + détection par PCR). Les analyses sont accréditées	
<ul style="list-style-type: none"> • Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 			Oui	
<ul style="list-style-type: none"> • Le niveau d'automatisation 			Faible	
<ul style="list-style-type: none"> • Le pouvoir discriminant 			Faible (seulement génogroupes I et II)	
Modalité de gestion des données				
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui		Non - règles de fonctionnement des interfaces logiciels SCL / DGCCRF et procédures fonctionnement SORA (DGCCRF)	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Données TIAC : déclarations papier reçues à Santé Publique France saisies sur une base voozahoo à Santé Publique France. Déclarations reçues à la DGAL (MUS) : envoi fichier xls à Santé Publique France, fusions des 2 bases l'année suivante, dédoublement, puis		Base de données commune SCL et DGCCRF	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
	transmission à l'EFSA via la DGAL.			
Si Base de données				
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 	Fichiers Excel		Base SQL Format des données non-standard, interne	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Pas de liaison avec autre BDD		Pour la DGCCRF, consultation des données à partir de chaque prélèvement Pour le SCL, système de recherche dans l'ensemble des prélèvements	
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Nombre de cas/exposés, date début des symptômes, types de symptômes, agent pathogène suspecté/confirmé dans prélèvements humains et prélèvements alimentaires, date du repas suspect, aliments incriminés et facteurs de contamination		Résultats d'analyse et informations sur le prélèvement	
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Non (pas de double saisie)		En ce qui concerne les résultats analytiques, les déterminations concernées (détection norovirus GI et GII) sont accréditées par le COFRAC	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Transmission de la base possible après une demande de données (formulaire de demande de données)		Les données sont gérées par le SCL. Le propriétaire des données est la DGCCRF, qui est consultée pour toute transmission des données.	
Communication				
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport annuel		Compte-rendu annuel à et par la DGCCRF	
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Toxi-infections-alimentaires-collectives/Donnees-epidemiologiques			
Activités complémentaires à la surveillance				
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?			Collaborations ponctuelles avec ACTALIA – UMT Virocontrol	- Impact des rejets sur la qualité - Sélection des virus par virus - Persistance des virus dans les coquillages

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources			/	

12. Virus de l'hépatite A

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
Informations générales				
Danger ou maladie sous surveillance	Hépatite A		Virus de l'hépatite A	Virus de l'hépatite A
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	CNR	SCL / DGCCRF (bureau 4B "Qualité et valorisation des denrées alimentaires" et unité d'alerte)	IFREMER
Nom du responsable / coordonnateur	E. Couturier	AM. Roque-Afonso (CNR)	Caroline Nicolo, Célia Azoyan (DGCCRF) et Hélène Gayon (SCL)	Pascal Garry, Soizick Le Guyader
Objectifs et contexte de la surveillance				
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	- Détecter les cas groupés pour prendre des mesures. - Estimer les taux d'incidence et tendances.	Caractérisation des souches	Plan de contrôle de la qualité microbiologique des denrées végétales et d'origine végétale. Contrôles renforcés à l'importation de certaines denrées alimentaires d'origine non animale. Gestion des alertes d'origine alimentaire Détection d'alertes ou non-conformités, estimation prévalence	Pas de surveillance régulière du VHA dans les coquillages.
Cadre réglementaire	Déclaration obligatoire depuis novembre 2005		R CE 178/2002 – R CE 882/2004 – R CE 852/2004 R CE 669/2009 (réexamen semestriel annexe I)	
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	Déclaration par tout médecin/biologiste à l'ARS. Validation par ARS puis envoi à Santé Publique France Saisie par Santé Publique France, après validation, dans base des DO à signalement/ Base partagée avec les Cires	Pas d'envoi systématique des souches au CNR, sauf investigation de cas groupés. La surveillance des souches circulantes est en lien avec le réseau HAVNet	DD(CS)PP et DIRECCTE pour le recueil d'alertes au niveau local, la réalisation de prélèvements, contrôles, enquêtes de traçabilité et suites éventuelles, en lien avec l'Unité d'Alerte et le bureau 4B de la DGCCRF + Coordination avec MUS-DGAL et DGS (cf. guide de gestion des alertes entre les	Pas de réseau de laboratoires agréés. Réseau norovirus mobilisable facilement et opérationnel rapidement pour la détection de VHA.

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
	(antennes régionales Santé Publique France). Recherche de cas groupés peut se faire au niveau régional (ARS/Cire) ou national (Santé Publique France).		exploitants de la chaîne alimentaire et l'administration) lors de TIAC / cas humains (enquête épidémiologique) SCL pour les analyses (laboratoire de Montpellier).	
Champ de la surveillance				
Population cible de la surveillance	Humaine : population générale		Aliments : fraises surgelées chinoises (2013-2014), baies rouges surgelées importées* (depuis 2015) + salades IV ^{ème} gamme (2017) prélevées à la distribution. *Pas exclusivement	Coquillages
Définition du cas humain ou du danger	Définition de cas DO : IgM(+)		Danger = détection du génome de VHA Pondéré en fonction du niveau de réponse analytique.	
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur		Distribution (importation/introduction et remise directe) – consommateur	
Biais de sélection identifiés	Bonne complétude des items de la DO (>90%). Exhaustivité de la DO inconnue (basse).	Faible exhaustivité de l'observatoire des souches (20%). Pas de croisement possible entre base Santé Publique France et CNR.	Prélèvements ciblés en fonction des analyses antérieures, des alertes RASFF et des données scientifiques disponibles.	
Données collectées				
Source des données	Fiche DO	Fiche d'accompagnement du prélèvement au CNR et données de typage	Laboratoire SCL de Montpellier	
Historique et fréquence de la collecte des données	Collecte « en continu » depuis novembre 2005		Données transmises à la DGCCRF en temps réel + Compte-rendu annuel à la DGCCRF + Remontées EFSA (Foodex).	
Comparabilité des données dans le temps	Pas de modification de méthode de collecte, d'analyse ou d'interprétation des données		Aucune modification de méthode de collecte, d'analyse ou d'interprétation des données depuis 2015 (début du suivi)	
Stratégie d'échantillonnage			Voir « biais de sélection identifiés » Plan n = 5 - c = 0	
Nature des données collectées :	Tous les items de la DO : âge, sexe, CP, date de notification, date IgM(+), réactif, ALAT, symptômes, ictère, hospitalisation, expositions à	items de la feuille d'accompagnement (similaires à la DO)+ séquence de la souche	Aliments : prévalence de contamination de l'aliment, nombre d'échantillons testés	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
	risque dans les 2-6 semaines avant la date de début des signes/ictère/diagnostic biologique (cas entourage famille/collectivités enfants, présence enfant <3 ans au domicile, travailler/fréquenter crèche/établissement personnes handicapées, séjour hors France métropolitaine, lieu de séjour, consommation de fruits de mer, huîtres, autres fruits de mer, vaccination anti-VHA), notion de cas groupés, type de déclarant (médecin hospitalier/privé, biologiste privé/hospitalier). Si suspicion de cas groupés d'origine alimentaire ou dans des populations en situation précaire (gens du voyage) ou dans des collectivités : élaboration de questionnaire en fonction des hypothèses générées par les DO.			
Analyses de laboratoire				
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisée Pour chaque méthode, préciser :		Typage moléculaire de la région VP1/2A	Méthodes internes basées sur l'ISO TS 15216-2 et utilisation de kits de RT-PCR en temps réel commerciaux.	Méthode ISO TS 15216-2 (qualitative et quantitative)
<ul style="list-style-type: none"> Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		Non	Non	
<ul style="list-style-type: none"> Si elle est standardisée ou validée 		Méthode validée à l'échelle européenne (ECDC expert meeting 2014)	Oui pour l'extraction – Sinon Caractéristiques de performance établies pour l'ensemble (extraction des virus et de leur ARN + détection par PCR) Les analyses sont accréditées	
<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Pas d'harmonisation à l'heure actuelle	Oui	
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation 		Aucun	Faible	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
<ul style="list-style-type: none"> Le pouvoir discriminant 		Très important en présence de cas groupés/ comparaison possible avec les souches isolées par les membres du réseau HAVNet/ Alerte possible	Faible	
Modalité de gestion des données				
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Niveau Santé Publique France : validation et complétude des données, recherche d'éventuels cas groupés, procédure de saisie des données Investigation de cas groupés (guide sur site Santé Publique France) : Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A.		Non, règles de fonctionnement des interfaces logiciels SCL / DGCCRF et procédures fonctionnement SORA (DGCCRF)	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	DO VHA saisies dans base de données DO à signalement ; DO papier classées et anonymisées à n+1	Les Données associées à chaque souche sont saisies idéalement en temps réel par le CNR	Base de données commune SCL et DGCCRF	
Si Base de données				
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 	logiciel voozanoo ; analyse STATA	logiciel BIONUMERICS	Base SQL Format des données non-standard, interne	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Base DO permet une analyse descriptive des données Base DO : pas de liaison avec d'autres bases	Base Bionumériques : analyse descriptive et comparaison de toute souche entrante avec les souches déjà présentes	Pour la DGCCRF, consultation des données à partir de chaque prélèvement Pour le SCL, système de recherche dans l'ensemble des prélèvements	
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Tous les items de la fiche DO. Au niveau national par Santé Publique France : nombre de cas déclarés par an, par sexe, par classe d'âge, par région, par mois. Taux d'incidence des cas déclarés par âge, par sexe, par département. Pourcentage d'hospitalisation, part des différentes expositions à risque, des épisodes de cas groupés.	Séquence, date d'isolement, facteurs de risque associés	Résultats d'analyse et informations sur le prélèvement	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
	Bilan annuel disponible sur site Santé Publique France Au niveau régional par chaque Cire à partir des items de la DO.			
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 	Santé Publique France : Procédure d'évaluation de la qualité des données par analyse régulière de la base (hebdomadaire) par l'épidémiologiste en charge Cire : programme « standardisé » à disposition de toutes les Cires (qualité et analyse des données)	Non	En ce qui concerne les résultats analytiques, les déterminations concernées (détection VHA) sont accréditées par le COFRAC	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?	Base DO : formulaire de demande Santé Publique France (protocole, autorisation...)		Les données sont gérées par le SCL. Le propriétaire des données est la DGCCRF, qui est consultée pour toute transmission des données.	
Communication				
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Bilan annuel (2006-2015) - Rapports d'investigation – Publications sur le site de Santé Publique France Transfert des données DO à l'ECDC pour rapport européen annuel http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/	Rapport annuel CNR	Compte-Rendu annuel à et par la DGCCRF	
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Donnees-epidemiologiques http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Publications	www.cnrvha-vhe.org http://www.cnrvha-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/2014-Rap-Act-VHE-VHA.pdf		
Activités complémentaires à la surveillance				
Quelles sont les autres activités réalisées	Etude de séroprévalence VHA		Collaborations ponctuelles avec ACTALIA –	- Impact des rejets sur la

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Service commun des laboratoires (SCL)	LNR Microbiologie des coquillages
par votre organisme ?	(2008-2010) (BEH 41-42 2013)		UMT Virocontrol	qualité - Sélection des virus par virus
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources	Thèse doctorat Santé publique D. Van Cauteeren (24 juin 2016) « Estimation de la morbidité des infections d'origine alimentaire »		/	

13. Virus de l'hépatite E

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR des virus à transmission entérique	Laboratoire de Santé Animale
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	Hépatite E		Virus de l'hépatite E (VHE)
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	CNR	Anses UMR 1161 Virologie, Laboratoire de santé animale, équipe Hépatite E
Nom du responsable / coordonnateur	E. Couturier	J. Izopet	Nicole Pavio
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	Investigation de cas groupés	Expertise/Surveillance/Alerte/Conseils	Estimation de la prévalence du VHE dans les réservoirs animaux majeurs et les aliments dérivés.
Cadre réglementaire			Aucun
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants		Surveillance nationale des cas d'hépatite E dans la population humaine. Réseau de LBM français assurant la transmission au CNR de résultats diagnostiques ou d'échantillons pour diagnostic et/ou caractérisation génomique	Travaux de recherche et développement et d'appui scientifique et technique sur l'identification et la caractérisation du virus de l'hépatite E dans les principaux réservoirs animaux (suidés sauvages et domestiques, lagomorphes, rongeurs) et les denrées alimentaires contenant du porc.
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Humaine : population générale	Population générale et personnes immunodéprimées (transplantés d'organes, receveurs de cellules souches hématopoïétiques, personnes atteintes d'hémopathies)	Filières surveillées : porcine, faune sauvage (sangliers) Sécurité de produits biologiques issus de lagomorphes (occasionnel). Aliments : saucisses de foie sèches, fraîches, figatelli, quenelles, pâtes à quenelles, jambons secs (occasionnel).
Définition du cas humain ou du danger		Hépatite aiguë Hépatite chronique Manifestations extra-hépatiques (rénales et neurologiques)	

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR des virus à transmission entérique	Laboratoire de Santé Animale
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommateur		Production primaire (réservoir) – transformation – distribution – consommateur
Biais de sélection identifiés	CN	Formes asymptomatiques fréquentes (> 80 %)	Etudes ponctuelles, pas de surveillance passive.
Données collectées			
Source des données	Autres sources : a) données de 2 laboratoires centralisateurs Cerba/Biomnis (2005-2015) nombre de prélèvements et nombre de prélèvements positifs par sexe, région, âge, b) données de consommation inter-régime (remboursement de soins de ville) (2005-2014) nombre de tests anti-VHE remboursés par an, par sexe, par région c) PMSI (données hospitalières) (2004-2014) nombre de personnes hospitalisées par an, taux d'incidence annuelle d'hospitalisation	Réseau CNR des LBM français Recherche clinique : - étude nationale cas-témoins 2015-2016 - études chez les donneurs de sang en collaboration avec l'EFS Recherche fondamentale et translationnelle (INSERM U1043/CNRS 5282 Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan)	<ul style="list-style-type: none"> Etude nationale du réservoir porcin 2008-2009 (ANR) : séroprévalence et prévalence virologique à l'abattoir. Etude faune sauvage (ONCSF, INRA) : 5 départements + Corse Plan de surveillance 2011 sur denrées alimentaires contenant du foie de porc cru (DGAL). Cas sporadiques : Figtelli, élevage porcin (Santé Publique France).
Historique et fréquence de la collecte des données		Surveillance depuis 2002 – Rapport annuel du CNR	Réservoir porcin : 2008-2009 ; 2011 Sangliers Corses : annuelle (2009-2010-2012) Denrées alimentaires : 2011 Cas sporadiques
Comparabilité des données dans le temps		Oui en tenant compte des évolutions techniques et des stratégies de dépistage	Amélioration des techniques de sérologie et de détection moléculaire, validation/comparaison avec méthodes précédemment utilisées. Meilleures sensibilité et spécificité.
Stratégie d'échantillonnage		Etudes avec dépistage systématique chez les donneurs de sang	Enquête réservoir porcin : aléatoire Faune sauvage : aléatoire Plan de surveillance aliments : ciblée
Nature des données collectées	-	Etude des cas symptomatiques virologiques démographiques et cliniques	- Réservoir porcin et sangliers corses : prévalences sérologique et virologique, origine géographique et date de collecte. - Caractérisation moléculaire des souches circulant dans ces deux réservoirs. Comparaison avec souches humaine grâce aux bases de données de séquences publiques. Aliment : niveau de contamination de l'aliment (copies de génome/g), nombre d'échantillons testés, génotypage et

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR des virus à transmission entérique	Laboratoire de Santé Animale
			sous-typages des souches VHE puis comparaison avec souches humaines et animales (porcs et sangliers).
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées Pour chaque méthode, préciser :		Détection, quantification et caractérisation moléculaires (ARN VHE)	Détection moléculaire par RT-PCR quantitative puis génotypage et sous-typage par séquençage après amplification par RT-PCR nichée (ORF1 et/ou ORF2).
<ul style="list-style-type: none"> Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche 		Diagnostic moléculaire	Le VHE se cultive encore peu in vitro.
<ul style="list-style-type: none"> Si elle est standardisée ou validée 		Oui	Pas de méthode de culture standardisée, ni validée. Méthode d'amplification RT-PCR quantitative validée en interne et entre quelques laboratoires vétérinaires Européens (Essai inter-laboratoire). Méthode de génotypage et sous-typage utilisant des séquences de référence (Smith et al, 2016)
<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Oui	Permet la comparaison entre séquences humaines, animales et alimentaires.
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation Le pouvoir discriminant 		Séquençage Sanger et haut débit	Méthodes manuelles Génotypes et sous-types
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?		Oui – ISO 15189	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?		SIL	Tableaux Excel et classement papier.
Si Base de données			Non
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés – Système de gestion 		Excel	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 			
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 		Données virologiques, démographiques et cliniques	
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 		ISO 15189	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?		Rapports CNR	Autorisation partenaires : Anses, ONCSF, INRA, DGAI

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR des virus à transmission entérique	Laboratoire de Santé Animale
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Site Santé Publique France à partir des rapports annuels du CNR	Rapports CNR - Publications	Publications
Liens vers ces documents	http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-E/Donnees-epidemiologiques http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-E/Publications	www.cnrva-vhe.org http://www.cnrva-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/2014-Rap-Act-VHE-VHA.pdf	Rose et al 2011 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872929 Bouquet et al 2011 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099089 Payne et al 2014 : https://pro.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE44-art1.pdf Pavio et al 2014 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340373 Renou et al 2014 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340356 Guillois et al 2016 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429341 Pavio et al 2016 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437570 Jori et al 2016 : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556478
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		LBM Recherche : équipe INSERM UMR 1043 / CNRS UMR 5282	Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement méthodologique
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources	Santé Publique France : Investigation de cas groupés (2005-2015) Santé Publique France : Etude descriptive des cas autochtones d'hépatite E (2010) Santé Publique France : étude risque transfusionnel (publications) Thèse doctorat Santé publique D. Van Cauteren (24 juin 2016) « Estimation de la morbidité des infections d'origine alimentaire »	Legrand-Abravanel, F., et al 2009: Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. Emerg Infect Dis, 15, 110-114. Legrand-Abravanel, F., et al 2010: Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. The Journal of infectious diseases, 202, 835-844. Mansuy, J. M., et al 2011: Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. Emerg Infect Dis, 17, 2309-2312. Gallian, P., et al 2014: Hepatitis E virus infections in blood donors, France. Emerg Infect Dis, 20, 1914-1917.	Publications ci-dessus Et Barnaud et al 2012 (inactivation thermique VHE) : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610436

Nom du dispositif /acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR des virus à transmission entérique	Laboratoire de Santé Animale
		<p>Mansuy, J. M., et al 2015: Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 20, 27-34.</p> <p>Mansuy, J. M., et al 2016: A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. Hepatology (Baltimore, Md.), 63, 1145-1154.</p> <p>Lhomme, S. et al 2017: Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients, France. Emerg Infect Dis, 23, 353-356.</p> <p>Abravanel, F. et al 2017: Rabbit Hepatitis E virus infections in humans, France Emerg Infect Dis (in press).</p>	

14. *Cryptosporidium* et *Giardia*

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy Contrôle sanitaire des eaux de consommation	LNR « parasites transmissibles par les aliments »
Informations générales				
Danger ou maladie sous surveillance	Cryptosporidiose		<i>Cryptosporidium</i> spp. et <i>Giardia</i> spp.	
CHU Rouen	Santé publique France	CNR des Cryptosporidioses	DGS, bureau de l'eau (EA4) / localement : ARS / CIRE	LNR Parasites transmis par les aliments Anses - UMR BIPAR
Nom du responsable / coordonnateur	Dieter Van Cauteren	Loic Favennec	Alban Robin, Chef du bureau de la qualité des eaux	
Objectifs et contexte de la surveillance				
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	Contribution à la surveillance des cryptosporidioses en France, en termes de tendances, des caractéristiques des cas (répartition mensuelle, par classe d'âge, par sexe et selon le statut immunitaire) et des caractéristiques microbiologiques (espèce et génotype)	<ul style="list-style-type: none"> • Estimation de la prévalence en particulier, chez les patients immunodéprimés • Investigation de cas groupés • Amélioration des méthodes d'investigation des épidémies. • Réponse aux instances de santé publique en cas d'alerte 	Caractérisation du niveau de contamination des ressources en vue de vérifier la cohérence avec les performances de la filière de traitement et/ou la qualité attendue de cette ressource. - Détection d'alertes ou non-conformités au cours du contrôle sanitaire des eaux de consommation. - Intégration possible de mesures réalisées en dehors du contrôle sanitaire (dans le cadre d'études spécifiques mandatées par des ARS par exemple).	Pas de système de surveillance spécifique
Cadre réglementaire			Conformément à la directive n° 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine et à l'article R. 1321-2 du code de la santé publique, les Eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) « ne doivent pas contenir un nombre ou une concentration de microorganismes ... constituant un danger potentiel pour la santé des personnes »	Pas de réglementation dédiée – indirectement par gestion des déjections et effluents d'élevages
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	39 laboratoires hospitaliers de Parasitologie-Mycologie et de 4 laboratoires de biologie médicale privés spécialisés (laboratoires membres du réseau Anofel)		Le paramètre <i>Cryptosporidium</i> n'est pas inclus dans les analyses de routine du contrôle sanitaire des eaux. Réseau de laboratoires du contrôle sanitaire agréés par le ministère de la santé et en	

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy <i>Contrôle sanitaire des eaux de consommation</i>	LNR « parasites transmissibles par les aliments »
			<p>mesure de réaliser l'analyse de <i>Cryptosporidium</i> dans les eaux.</p> <p>A l'échelon national, environ 20 laboratoires accrédités par le COFRAC pour le prélèvement et l'analyse de <i>Cryptosporidium</i> dans les eaux. Parallèlement en cas de suspicion de cas humains, le réseau de laboratoires ANOFEL assure les confirmations de diagnostic et éventuellement le typage des isolats impliqués dans ces cas.</p> <p>La complémentarité des réseaux est décrite dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le « Guide d'investigation des épidémies d'infection liées à l'ingestion d'eau de distribution » ; - L' « instruction no DGS/EA4/DUS/2016/88 du 4 mars 2016 relative à l'organisation et au fonctionnement du réseau des laboratoires Biotox-Eaux ». 	
Champ de la surveillance				
Population cible de la surveillance	Humaine : population générale et en particulier populations de patients immunodéprimés (pour <i>Cryptosporidium</i>)		Ressources, eaux de réseau, eaux conditionnées, eaux minérales.	Aucune filière surveillée
Définition du cas humain ou du danger	Patients porteur d'une infection symptomatique à <i>Cryptosporidium</i> spp.		Au niveau des eaux de réseau la présence simultanée de spores de bactéries sulfito-réductrices et d'une élévation de la turbidité en sortie de production de l'usine de potabilisation ou au point de distribution	
Etape de la chaîne alimentaire	Consommateur		Ressources / émergences – sortie de production/ embouteillage – distribution (robinet du consommateur) – consommateur	<ul style="list-style-type: none"> - eau ; - effluents ; contaminations croisées de chaîne
Biais de sélection identifiés				
Données collectées				
Source des données	Laboratoires réseau national Crypto-anofel		Cas humains : ARS, CIRE, Santé Publique France Niveau de contamination des ressources et des eaux de consommation : Base de données	Pas de réseau au niveau Santé Animale

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy Contrôle sanitaire des eaux de consommation	LNR « parasites transmissibles par les aliments »
			SISE-EAUX gérée par le ministère de la Santé	
Historique et fréquence de la collecte des données	<ul style="list-style-type: none"> Déclaration CNIL et système opérationnel depuis octobre 2015 Comparabilité des données depuis cette date 		Fréquence irrégulière : caractérisation (initiale) des ressources superficielles ou profondes. Pour les eaux conditionnées : 1 à 2 fois par an (au niveau des émergences essentiellement) Pour les eaux de réseaux au niveau de la production ou de la distribution : Ponctuellement en cas de doute de la dégradation de la qualité microbiologique de l'eau ou en cas d'investigation dans le cadre des TIAC.	
Comparabilité des données dans le temps	Déclaration par les laboratoires des cas diagnostiqués au coordinateur du réseau		Modification de la norme analytique Fin 2015 – Ajout d'un marquage au DAPI notamment, introduction d'une alternative méthodologique pour la concentration des eaux à analyser Consécutivement, actualisation des codes Sise-Eaux en 2015.	
Stratégie d'échantillonnage	Non		Ciblée (caractérisation de ressources, émergence, eau de qualité microbiologique potentiellement dégradée...)	
Nature des données collectées :	Cas humains : suivi des tendances, des caractéristiques des cas (répartition mensuelle, par classe d'âge, par sexe et selon le statut immunitaire) et des caractéristiques microbiologiques (espèce et génotype).	Données cliniques, biologiques épidémiologiques (lieu de contamination, expositions dans les 4 semaines précédant le début des symptômes) et obtenues auprès du médecin traitant / du biologiste médical	Présence et concentration du pathogène dans l'eau. Autres paramètres microbiologiques et physicochimiques. Principales caractéristiques associées au point de prélèvement, à la masse d'eau, au réseau.	
Analyses de laboratoire				
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées : Pour chaque méthode, préciser :		<ul style="list-style-type: none"> Caractérisation de l'espèce de <i>Cryptosporidium</i> : amplification du gène codant pour l'ARN SSU 18S puis séquençage Caractérisation génotypique de l'isolat : amplification puis séquençages microsatellites (<i>gp60</i> et <i>cp47</i>, analyse discriminante par 2 marqueurs 	NF T 90-455 : Purification et identification des oocystes de <i>Cryptosporidium</i> par immunoséparation et immunofluorescence. Ajout d'un marquage au DAPI, dans la dernière version de la norme pour faciliter la reconnaissance morphologique du parasite et apporter des informations sur la proportion de kystes potentiellement infestant. Pas de méthode de biologie moléculaire	

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy <i>Contrôle sanitaire des eaux de consommation</i>	LNR <i>« parasites transmissibles par les aliments »</i>
		associés) • Evaluation de nouveaux marqueurs « zoonotiques » et de pathogénicité	consensuelle ou normalisée au niveau des laboratoires du contrôle sanitaire. Pas de quantification ou de typage avec ces outils pour le contrôle sanitaire des eaux.	
• Si le diagnostic est fondé sur l'isolement de souche			Contamination humaine confirmée par la présence d'oocystes dans les selles. Possibilité d'identifier le génotype par biologie moléculaire.	Immunofluorescence indirecte Génotypage par PCR-RFLP (Méthode du LR-UE)
• Si elle est standardisée ou validée		oui	Recherche dans les eaux : NF T 90-455 (pas de caractérisation précise de l'espèce ou du génotype mis en évidence). Rq : NF EN ISO 18744 Juin 2016 - Microbiologie de la chaîne alimentaire - Recherche et dénombrement de <i>Cryptosporidium</i> et <i>Giardia</i> dans les légumes verts frais à feuilles et les fruits à baies	Validée par le LR-UE (standardisation au plan EU en cours)
• Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire			Tests immunologiques utilisés dans ces différents contextes mais peut-être pas uniquement – à vérifier	
• Le niveau d'automatisation			Etape de concentration des échantillons d'eau : Alternative récemment introduite dans la norme NF T 90-455 qui autorise l'utilisation d'un appareil commercialisé par la société Idexx. A priori peu ou pas de retour d'expérience au niveau des laboratoires du contrôle sanitaire pour le moment (information à consolider). Etape de dénombrement et d'identification en épifluorescence : Chemscan (cytométrie de flux en phase solide) – non normé mais compatible avec la norme NF T 90-455. Implique une étape de filtration et de marquage sur membrane. Egalement utilisée en autocontrôle ou dans le cadre d'étude (CAE notamment)	
• Le pouvoir discriminant			Pas de distinction précise entre les espèces ou les génotypes. Les anticorps mis à disposition par les	Génotype

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy Contrôle sanitaire des eaux de consommation	LNR « parasites transmissibles par les aliments »
			fournisseurs ciblent <i>C. parvum</i> et <i>hominis</i> mais pas uniquement, idem pour <i>Giardia</i> l'espèce ciblée par les marquages en immunofluorescence ne se limite pas à <i>G. duodenalis</i> .	
Modalité de gestion des données				
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?	Oui	Oui	SISE-EAUX pour les niveaux de contamination dans les ressources, les eaux de réseaux et les eaux embouteillées	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?	Base de données – Demande Cnil – déclaration Voozanoo		PADSE (Pôle d'Administration des Données sur l'Eau)	
Si Base de données				
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés –Système de gestion 			A vérifier au niveau du bureau de l'eau de la DGS	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 	Déclaration en ligne, base voozanoo		A vérifier au niveau du bureau de l'eau de la DGS	
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 	Données de surveillance humaine et parasitologique		Concentrations en oocystes dans des volumes standardisés (10 l pour les ressources et 100 l pour les eaux propres) pour un point de prélèvement référencé et à une date donnée. Lien avec les autres mesures réalisées sur le prélèvement à la même date. De nombreux paramètres décrivant les caractéristiques du point de prélèvement sont disponibles.	
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des données ? 			Programme d'accréditation et d'agrément des laboratoires producteurs de données liés notamment à la participation à des EIL. Pas de test de cohérence de la donnée pratiqué sur la base à ma connaissance.	
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?			Extraction sur requête spécifique adressée au PADSE (Pôle d'Administration des Données sur l'Eau)	
Communication				

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy Contrôle sanitaire des eaux de consommation	LNR « parasites transmissibles par les aliments »
Quels sont les modalités de communication des résultats ?		<ul style="list-style-type: none"> • Rapport annuel d'activité à Santé publique France • Communication du rapport aux membres correspondants • Mise en ligne prévue des rapports sur site internet • Communication aux congrès de référence nationaux et internationaux 	Transfert dématérialisé essentiellement (export Excel) – Extraction de la base de données réalisée à l'initiative du bureau de l'eau de la DGS via le PADSE)	Publications
Liens vers ces documents				
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		Activités de recherche : <ul style="list-style-type: none"> • Approche "une seule santé" ("one health") de l'épidémiologie moléculaire de la cryptosporidiose animale et humaine en France : caractérisation génétique des isolats en vue de l'identification de marqueurs zoonotiques, étude de la circulation des oocystes dans l'environnement et des modes de contamination humaine. Par ailleurs, le laboratoire caractérise des isolats de diverses origines géographiques (en particulier africaines) afin de mieux documenter les transferts de souches. • Développement de méthodes originales de décontamination applicables aux oocystes de <i>Cryptosporidium parvum</i> contaminants de matrices alimentaires. • Dans le domaine pharmacologique (pôle « Agents anti-cryptosporidies et inactivation des cryptosporidies »), étude de la 	Etudes ponctuelles	Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement analytique

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	Laboratoire Anses d'hydrologie de Nancy Contrôle sanitaire des eaux de consommation	LNR « parasites transmissibles par les aliments »
		<p>sensibilité aux thiazolidés d'isolats caractérisés de cryptosporidies dans des modèles expérimentaux <i>in vitro</i>. Les cibles moléculaires qui régulent <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> les interactions cellule hôte-<i>Cryptosporidium</i> spp. des thiazolidés, seuls agents anticryptosporidiens reconnus sont investigués.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Développement analytique - Activité de conseil et de formation et d'information 		
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources			<p>Actuellement, pas de travaux en lien direct avec le sujet. Une thèse réalisée en 2010 : « Evaluation de l'état de viabilité et d'infectiosité de trois microorganismes pathogènes pour l'Homme (bactérie: <i>Campylobacter</i>, virus: Adenovirus et parasite: <i>Cryptosporidium</i>) détectés dans des échantillons d'eaux destinées à des fins alimentaires »</p>	

15. *Toxoplasma gondii*

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
Informations générales			
Danger ou maladie sous surveillance	Toxoplasmose		<i>T. gondii</i>
Organisme responsable de la coordination	Santé Publique France	CNR de la Toxoplasmose (CHU Reims et Laboratoire Associé Limoges).	LNR « Parasites transmissibles par les aliments » (Anses, laboratoire de Santé Animale)
Nom du responsable / coordonnateur	Mathieu Tourdjman	I Villena	Isabelle VALLEE/ Radu BLAGA
Objectifs et contexte de la surveillance			
Décrire les objectifs du dispositif de surveillance	- Surveillance des cas de toxoplasmoses congénitales par notification annuelle au CNR. - alerte en cas de souches virulentes		Estimation de la contamination de la viande destinée à la consommation humaine
Cadre réglementaire	Aucun		Directive Zoonoses
Décrire brièvement l'organisation du dispositif et son niveau d'intégration avec d'autres réseaux existants	Dispositif national de surveillance de la toxoplasmose congénitale coordonné par le CNR de la Toxoplasmose. Dispositif basé sur un réseau de laboratoires notifiant les cas de toxoplasmose congénitale. Pour les alertes en cas de virulence de souches ou de souches inhabituelles, le CNR informe Santé Publique France.		Enquêtes abattoirs en lien avec le LNR et le CNR (séroprévalence)
Champ de la surveillance			
Population cible de la surveillance	Humaine : femmes enceintes avec séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse / nouveau-nés et enfants nés de ces femmes. Les cas faisant l'objet du programme de surveillance sont issus de la population composée des : <ul style="list-style-type: none"> • Fœtus vivants, en cours de développement, • Produits d'avortements (fausse couche ou IMG), • Nouveau-nés, • Nourrissons jusqu'à 12 mois, dont la mère a présenté une infection toxoplasmique en cours de grossesse ou dans les semaines précédant la grossesse.		Aliments : plans de surveillance (ovins 2007, bovins 2009, porcins 2012) avec le CNR Plan de contrôle sur la viande de cheval importée 2012-2013
Définition du cas humain ou du danger	Un cas de toxoplasmose congénitale est défini comme un sujet <ul style="list-style-type: none"> • faisant partie de la population ciblée, • dont l'infection a été détectée en France (y compris les DOM), • dont le diagnostic d'infection toxoplasmique a été confirmé biologiquement par au moins un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1. Détection de <i>T. gondii</i> dans les tissus (placenta, produits d'expulsion) ou liquides biologiques (liquide amniotique, LCR, sang du cordon ou nouveau-né ou liquide d'ascite) 		

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
	<p>par PCR, inoculation à la souris ou culture cellulaire ou microscopie avec immunocytochimie</p> <p>NB : Pour les détections sur le placenta, la confirmation du diagnostic doit être apportée par un autre critère biologique (parasitologique ou immunologique).</p> <p>2. Détection d'une réponse immunitaire spécifique contre la toxoplasmose chez le nouveau-né ou l'enfant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence d'anticorps spécifiques IgM ou IgA pendant la première semaine de vie • ou présence d'une néosynthèse d'anticorps IgG ou IgM ou IgA (par technique Western blot ou ELIFA) • ou augmentation et/ ou stabilité des anticorps IgG spécifiques au-delà du premier mois de vie • ou persistance des anticorps IgG spécifiques à l'âge de 12 mois. 		
Etape de la chaîne alimentaire :	Consommation		Production primaire (réservoir) pour les viandes Transformation (domaine de recherche sur charcuterie)
Biais de sélection identifiés	<p>Uniquement toxoplasmoses congénitales</p> <p>Pas de données sur toxoplasmoses acquises hormis détection des souches virulentes. Recueil isolats de cas de toxoplasmose oculaires et chez immunodéprimés (mais non notifiés) Pour les immunodéprimés: caractérisation génotypique des souches ou ADN isolés lors de symptomatologies cliniques.</p> <p>A partir de 2017, Recueil toxo oculaires et toxo chez les immunodéprimés</p>		Absence de corrélation entre la séroprévalence et la contamination du muscle (en particulier pour les bovins, équidés) selon le rapport : « Relationship between seroprevalence in the main livestock species and presence of Toxoplasma gondii in meat (GP/EFSA/BIOHAZ/2013/01) An extensive literature review. Final report »
Données collectées			
Source des données	Laboratoires du réseau du CNR de la Toxoplasmose (37 labos) et labos privés identifiés (total réseau Toxosurv = 49 laboratoires : 34 spécialisés et 15 labos non spécialisés) <i>King L., Villena I., Ancelle T., Wallon M., Garcia P., Thulliez P., Goulet V. La toxoplasmose congénitale : mise en place d'un dispositif de surveillance en France. BEH, numéro thématique 8 avril 2008, 122-24.</i>		
Historique et fréquence de la collecte des données	Surveillance TC installée en 2007		Plans de surveillance ponctuels
Comparabilité des données dans le temps	Depuis 2007, toujours même recueil des cas et analyses (rapports annuel, définition d'indicateurs de surveillance)		
Stratégie d'échantillonnage			Ciblé
Nature des données collectées :	<ul style="list-style-type: none"> • Cas humains : nombre de cas de TC, agent pathogène (virulence de la souche), 		Niveau de contamination de l'aliment (viandes)
Analyses de laboratoire			
Méthodes de caractérisation phénotypiques et moléculaires utilisées :	Génotypage par microsatellites		
Pour chaque méthode, préciser :			
<ul style="list-style-type: none"> • Si le diagnostic est 	Pas uniquement (diagnostic sérologique, biologie moléculaire PCR sans typage obligatoire)		

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
fondé sur l'isolement de souche			
<ul style="list-style-type: none"> Si elle est standardisée ou validée 		Caractérisation moléculaire des souches humaines standardisée, Laboratoire Associé au CNR Limoges (15 marqueurs microsatellites).	
<ul style="list-style-type: none"> Si elle permet de comparer des résultats entre laboratoire secteur humain / secteur vétérinaire ou alimentaire 		Oui, même méthode de typage quand les isolats vétérinaires sont isolés ou transmis à Reims.	
<ul style="list-style-type: none"> Le niveau d'automatisation 		Non automatisé	
<ul style="list-style-type: none"> Le pouvoir discriminant 		Très discriminant, permet de retrouver les Haplogroupes décrits dans la littérature. Su C., Khan A., Zhou P., Majumdar D., Ajzenberg D., Darde ML., et al. Globally diverse Toxoplasma gondii isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 2012; 109, 5844-9.	
Modalité de gestion des données			
Existe-t-il une procédure de gestion des données ?		Oui, celle du recueil des cas de TC gérée avec logiciel voozadoo spécifique	Non
Quelles sont les modalités de gestion des données ?		Base de données (Logiciel Toxosurv puis base d'exploitation sous stata construite par le CNR)	
Si Base de données			
<ul style="list-style-type: none"> Standards et formats utilisés –Système de gestion 		Architecture du logiciel voozadoo correspond à celle mise en place pour les échanges avec l'ECDC pour alimenter la base TESSy – cf machine to machine interface to TESSy. www.ecdc.europa.eu/.../0907_TER_TESSy_Web_Service_Technical_Documentation_1.pdf	
<ul style="list-style-type: none"> Fonctionnalités de la base 			
<ul style="list-style-type: none"> Quelles sont les données gérées par la base? 		Données épidémiologiques et diagnostiques des cas de TC	
<ul style="list-style-type: none"> Existe-t-il une procédure d'évaluation de la qualité des 		Oui, contrôle des données lors de l'exploitation de la base, interrogation des laboratoires déclarant.	

Nom du dispositif/acteur de surveillance	Santé Publique France	CNR	LNR
données ?			
Quelles sont les conditions de transmission des données (autorisation, propriétés) ?		Propriété du CNR	
Communication			
Quels sont les modalités de communication des résultats ?	Rapport d'activités annuel envoyé à Santé Publique France, données de surveillance mises sur le site internet du CNR.		Rapport d'activité fourni à la DGAL, publications
Liens vers ces documents		http://cnrttoxoplasmosse.chu-reims.fr/wp-content/uploads/2015/10/1_Rap-Act-année-dexercice-2014-CNR-TOXOPLASMOSE-090415-DEF.pdf	Bilan des plans de surveillance
Activités complémentaires à la surveillance			
Quelles sont les autres activités réalisées par votre organisme ?		<ul style="list-style-type: none"> - Etudes ponctuelles en cas d'épidémies ou virulence particulière des souches, activités de recherche sur les souches, la caractérisation de leur virulence et de leur résistance. Développement du sérotypage. - Développement techniques pour la détection des oocystes dans les végétaux au sein de l'UMT Protorisk (avec Actalia) Collaboration Ifremer pour les mollusques. 	Etudes ponctuelles, activités de recherche, développement de méthode de détection et d'analyse, développement de vaccin chez le chat EILA sérologie Toxoplasmosse Petits Ruminants (24 LVDs)
Références de travaux conduits par votre entité qui pourraient être utiles pour des études d'attribution de sources		<p>BEH Tiac Auvergne (2012) Ginsbourger M., Guinard A., Villena J., King L.A., El-Eid N., Schwoebel V. Toxi-infection alimentaire collective à <i>Toxoplasma gondii</i> liée à la consommation d'agneau, Aveyron (France), novembre 2010., Bull. Epidémiol. Hebd., 2012, 16-17, 195-7.</p> <p>Publications sur les cas de toxo après consommation de viande crue :</p> <p>Abdelkrim Aroussi, Philippe Vignoles, François Dalmay, Laurence Wimmel, Marie-Laure Dardé, Aurélien Mercier and Daniel Ajzenberg. Detection of <i>Toxoplasma gondii</i> DNA in horse meat from supermarkets in France and performance evaluation of two serological tests. Parasite, 2015,22,14</p>	Factors associated with <i>Toxoplasma gondii</i> infection in confined farrow-to-finish pig herds in western France: an exploratory study in 60 herds. Djokic V, Fablet C, Blaga R, Rose N, Perret C, Djurkovic-Djakovic O, Boireau P, Durand B. Parasit Vectors. 2016 Aug 24;9:466.

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)