

Il est activé quand Météo-France prévoit trois jours à l'avance le dépassement, pendant trois jours consécutifs des seuils biométéorologiques dans au moins un département.

- **Le niveau 3** (intervention) est activé principalement sur la base du bulletin d'alerte de l'InVS (**dépassement effectif des seuils biométéorologiques dans au moins un département, avec prévision de dépassement les deux jours suivants**), ou d'autres éléments disponibles (excès de mortalité humaine ou animale constaté et associé aux fortes chaleurs...). Les services publics locaux et nationaux mettent

en œuvre les mesures sanitaires et sociales d'information et de prise en charge des personnes.

- **Le niveau 4** (réquisition) est activé principalement **quand les indicateurs biométéorologiques prévus pour les prochaines 24 heures dépassent les seuils dans plusieurs régions sur une longue durée avec apparition d'effets collatéraux** (black out, sécheresse, saturation des hôpitaux...). La canicule provoque une crise dont les conséquences dépassent les champs sanitaire et social. Des mesures exceptionnelles sont mises en œuvre pour faire face à l'événement.

Références bibliographiques

Hémon D, Jouglu E. Surmortalité liée à la canicule d'août 2003. Rapport d'étape (1/3) : estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques. Rapport InSerm. 25 septembre 2003 (<http://www.inserm.fr/>)

Impact sanitaire de la vague de chaleur d'août 2003 : premiers résultats et travaux à mener. BEH numéro spécial, N°45-46/2003

Département des maladies chroniques et traumatismes, Département santé environnement. Impact sanitaire de la vague de chaleur d'août 2003 en France – Bilan et perspectives. Rapport InVS. Octobre 2003 (<http://www.invs.sante.fr/>)

Département des maladies chroniques et traumatismes, Département santé environnement. Impact sanitaire de la vague de chaleur en France survenue en août 2003 – Rapport d'étape. Rapport InVS. 29 août 2003 (<http://www.invs.sante.fr/>)

Système d'alerte canicule et santé 2004 (Sacs 2004). Rapport opérationnel. Rapport InVS. Avril 2004

Plan canicule – Dossier de présentation. Ministère de la Santé et de la Protection sociale; 5 mai 2004 (<http://194.98.160.6/canicule.html>)

• Les différentes alertes locales

Epidémie de légionellose communautaire dans l'agglomération de Lens

Le 28 novembre 2003, la Ddass du Pas-de-Calais est informée par l'hôpital de Lens de la survenue de deux cas communautaires de légionellose. Pour ces deux cas, domiciliés dans la commune de Harnes, à 400 m de distance, les signes cliniques ont débuté respectivement les 11 et 15 novembre 2003. La Direction régionale de l'industrie, de la recherche et de l'environnement (Drire), contactée par la Ddass le même jour, signale que mi-novembre ses services ont été informés d'une contamination importante (>10⁶ Unités formant colonies par litre ou UFC/l) par *Legionella pneumophila* des tours aéroréfrigérantes (TAR) d'une entreprise pétrochimique située à Harnes. Cette contamination a été détectée lors de deux autocontrôles effectués le 15 octobre et le 20 novembre et un plan de lutte contre la contamination a été mis en œuvre par l'entreprise dès connaissance des résultats. Ces événements ont conduit la Ddass à rechercher d'autres cas auprès du centre hospitalier de Lens et des généralistes du secteur. Le 2 décembre, sont recensés 9 cas de légionellose, tous survenus en novembre 2003 chez des résidents de Harnes et des communes limitrophes. Une investigation épidémiologique est aussitôt initiée par la Ddass et la Cire afin de confirmer la nature épidémique du phénomène, d'en mesurer l'importance, d'identifier l'origine et la source de la contamination et de mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées.

Communautaire (infection) :

qualifie les infections acquises dans la communauté par opposition aux infections nosocomiales acquises à l'hôpital.

Les données de l'enquête épidémiologique indiquent que cette épidémie de légionellose est **la plus importante épidémie communautaire jamais décrite en France**, en termes de durée, d'extension géographique et de nombre de cas impliqués.

La recherche rétrospective et prospective des cas, effectuée auprès des hôpitaux de la région de Lens et d'autres hôpitaux référents de la région, a permis de recenser un total de 86 cas confirmés de légionellose dus à *Legionella pneumophila* 1 et survenus entre le

5 novembre 2003 et le 22 janvier 2004, chez des personnes résidant ou ayant effectué des déplacements dans la région de Lens ; 17 cas (20 %) sont décédés.

L'aspect de la courbe épidémique, évoluant en deux vagues successives, suggère l'hypothèse d'une source intermittente et persistante de contamination

(figure 8). Aucun lieu de fréquentation commun à tous les cas n'a pu être identifié. Avec 23 cas et le

taux d'attaque le plus élevé parmi les 22 communes de résidence des cas, la commune de Harnes apparaît comme l'épicentre de l'épidémie (figure 9).

Taux d'attaque : proportion de malades parmi la population exposée lors d'une épidémie.

Figure 8. Distribution tri-journalière des cas de légionellose selon la date de début des symptômes (épidémie de légionellose, Pas-de-Calais, novembre 2003-janvier 2004)

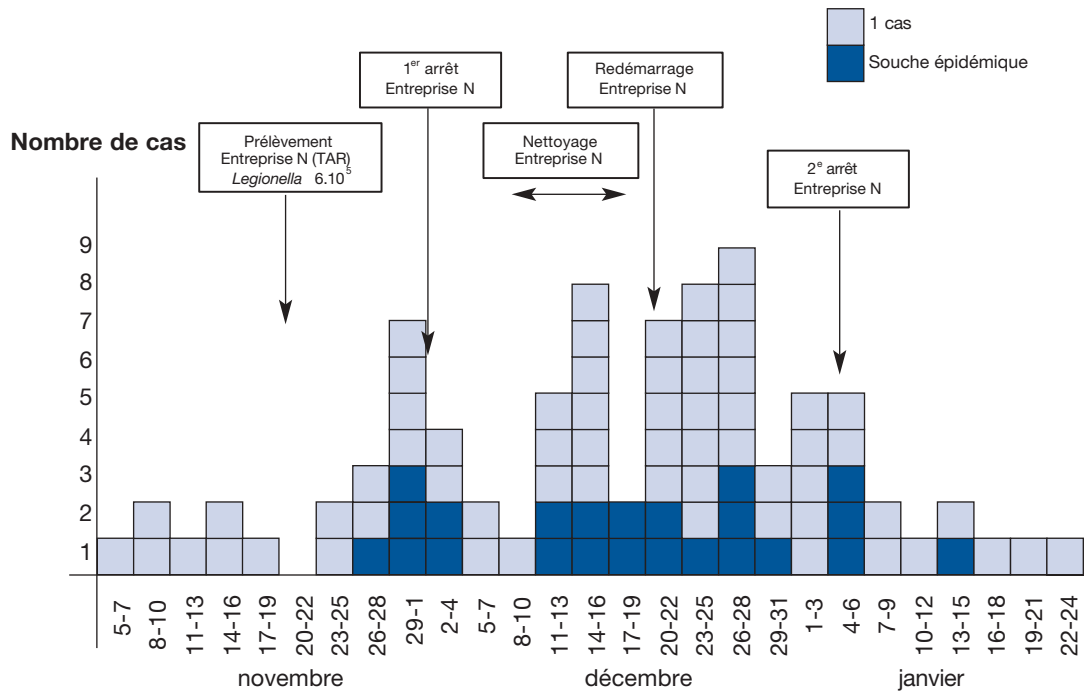
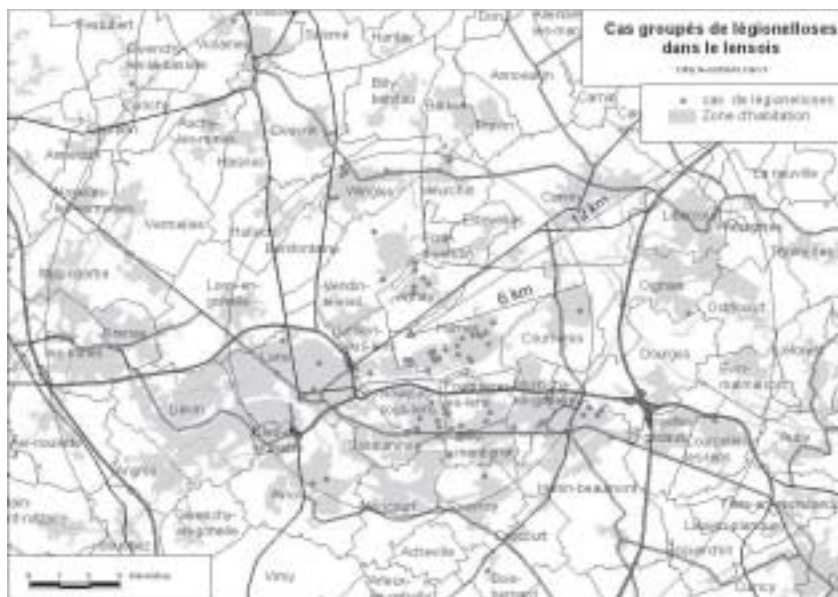


Figure 9. Distribution géoréférencée des cas selon l'adresse dans la commune de résidence (épidémie de légionellose, département du Pas-de-Calais, novembre 2003- janvier 2004)



Source : © IGN - BD carto®, Paris (1999)

– Investigations bactériologiques et environnementales

Legionella pneumophila séro-groupe 1 a été isolée chez 23 (47 %) des 49 patients ayant bénéficié de prélèvements bronchiques. Toutes les souches

Séro-groupe ou sérotype : catégorie dans laquelle on classe les bactéries ou les virus selon leurs réactions en présence de sérums contenant des anticorps spécifiques. Cette variété sérologique est une subdivision de l'espèce.

cliniques présentaient le même profil génomique après électrophorèse en champ pulsé. Cette souche épidémique a été isolée chez les cas durant la totalité de l'épidémie. Le profil de cette souche épidémique n'avait pas été identifié préalablement dans la

collection de souches du Centre national de référence (CNR) des légionelles.

Les enquêtes environnementales menées par la Drire et la Ddass, en parallèle avec l'enquête épidémiologique, dans 53 communes de la région de Lens et 33 entreprises exploitant des tours aéroréfrigérantes, ont permis d'identifier **trois sources environnementales émettrices de la souche épidémique situées à Harnes** : l'entreprise N, une entreprise agroalimentaire et une station de lavage de voitures. Néanmoins, les concentrations en légionelles relevées dans les

installations de l'entreprise N (TAR mais aussi lagune) sont nettement supérieures à celles relevées dans les autres sites (tableau 3). Si l'implication de ces deux derniers sites dans la survenue de l'épidémie apparaît peu probable (car la souche épidémique n'a pas été retrouvée dans les tours aéroréfrigérantes de l'entreprise agroalimentaire au stade initial des investigations et en raison de la configuration architecturale de la station de lavage), la proximité de ces installations avec l'entreprise N (moins de 1 km à vol d'oiseau) pourrait expliquer leur colonisation secondaire par la souche épidémique émise par les installations de l'entreprise N.

Cependant, malgré l'arrêt complet des installations de cette entreprise le 3 décembre 2003 et de nouvelles procédures de désinfection, une recrudescence de l'épidémie a été observée à partir de mi-décembre. Les résultats des investigations mettent en évidence une contamination persistante des installations de refroidissement de l'entreprise N. Celle-ci pourrait résulter des opérations de nettoyage à haute pression, des difficultés de désinfection des installations (bras morts) et une recontamination des tours aéroréfrigérantes à partir du système d'aération de surface de la lagune,ensemencée par des boues biologiques contaminées par la souche épidémique. Cette persistance a probablement contribué à la poursuite de l'épidémie.

Tableau 3. Sites dans lesquels la souche épidémique a été isolée (épidémie de légionellose, département du Pas-de-Calais, novembre 2003-janvier 2004)

Site		Date de prélèvement	Lieu de prélèvement	Date du résultat	UFC <i>Legionella</i> / L	UFC <i>L. pneumophila</i> séro-groupe 1 / L
Entreprise N	TAR	28/11/03	Bassin eau chaude	23/12/03	2 400	2 100
		30/12/03	Bassin eau froide	14/01/04	1 000	1 000
	Effluents	01/12/03	Entrée de bassin de confinement	23/12/03	910 000	340 000
		08/01/04	Lagune	30/01/04	210 000 000	5 000 000
		08/01/04	Semence Lagune	30/01/04	11 000 000 000	1 000 000 000
Station de lavage automobile		19/12/03	Buse de rampe	05/01/04		1 600
Entreprise agroalimentaire	TAR	29/12/03	Bâche eau chaude	19/01/04	100	100

TAR : tour aéroréfrigérante ; UFC : unité format colonie

L'alliance de l'épidémiologie descriptive, des enquêtes environnementales et de la microbiologie moléculaire (détermination du séro-groupe et du profil génomique de la souche épidémique) ont permis de reconstituer la chaîne de transmission et de suspecter une

contamination aérienne à partir des systèmes de refroidissement de l'entreprise N contaminés par des légionelles. L'extinction progressive de l'épidémie depuis l'arrêt complet de toutes les activités identifiées à risque dans l'entreprise N renforce ces hypothèses.

Cette épidémie documente pour la première fois en France l'implication d'installations industrielles dans la survenue de cas communautaires de légionellose. L'importante dispersion géographique des cas, observée dans cette épidémie, n'a jamais été décrite auparavant. Les conditions météorologiques (vents, hygrométrie) et la topologie de la région (zone de plaine semi-urbaine) ont probablement contribué à une large diffusion d'aérosols contaminés par des légionelles. Les travaux de modélisation des émissions d'aérosols par l'Institut national de l'environnement et des risques industriels (Ineris) à partir de l'entreprise N suggèrent que, bien que diminuant nettement au-delà de 2 km de la source émettrice, le risque d'exposition des populations à des aérosols de légionelles pouvait exister dans un périmètre de l'ordre de 10 km autour de l'usine. Des enquêtes analytiques complémentaires actuellement en cours et prenant en compte les facteurs météorologiques, permettront peut-être de conforter ces hypothèses.

Le fait que l'épidémie soit survenue en période hivernale constitue également une caractéristique notable. En effet, les épidémies de légionellose décrites à ce jour en France et ayant pour origine des tours aéroréfrigérantes,

Recommandations

Les enseignements de l'investigation de cette épidémie sont la nécessité d'un renforcement des actions de prévention, de gestion et d'évaluation du risque de légionellose lié aux tours aéroréfrigérantes industrielles.

La prophylaxie collective passe par :

- le recensement exhaustif des installations à risque ;
- l'amélioration et la diffusion des bonnes pratiques d'entretien aux propriétaires et aux sociétés de maintenance des tours aéroréfrigérantes ;
- le renforcement du suivi des installations à risque ;
- l'application stricte des recommandations officielles en cas de contamination ;
- l'information des autorités sanitaires en cas de contamination importante d'installations à risque ;
- et le renforcement de la vigilance des autorités sanitaires autour des sources potentielles de contaminations communautaires.

sont toutes survenues en période estivale (juin à septembre). La souche responsable de l'épidémie de la région lennoise semble donc présenter une résistance particulière à des conditions climatiques peu propices au développement des légionelles.

Infections humaines et équine à virus West Nile dans le Var

Un cas humain de méningo-encéphalite à virus West Nile (ou fièvre du Nil Occidental) est signalé le 6 octobre 2003 par le CNR des Arbovirus, chez un patient résidant dans le Var. Un cas d'encéphalite à virus West Nile est par ailleurs signalé le 9 octobre par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) chez un cheval vivant dans une autre localité du département du Var. Le CNR des Arbovirus confirme l'infection par le virus West Nile chez le patient et chez le cheval le 17 octobre.

Suite à l'apparition de ce cas humain et de ce cas équin, la surveillance du virus West Nile existant déjà en Camargue et en Corse est étendue au département du Var et à l'ensemble des départements français du pourtour méditerranéen (Pyrénées-Orientales, Aude, Alpes-de-Haute-Provence, Alpes-Maritimes), en mettant en œuvre des investigations épidémiologiques (humaine et équine) et entomologiques, afin d'étudier la circulation virale dans ces départements.

- L'enquête rétrospective et prospective menée auprès des établissements de soins de ces départements, à la recherche de cas de méningite, méningo-encéphalite et polyradiculonévrite sans cause identifiée, a permis de recenser au total 7 cas confirmés d'infections par le virus West Nile. Ces patients, résidant dans l'est du Var, ont présenté leurs premiers symptômes dans les deux dernières semaines du mois d'août (figure 10) ; 3 patients ont

présenté des formes neurologiques de la maladie, tandis que les 4 autres ont souffert d'un syndrome grippal. L'évolution de l'infection a été favorable chez tous ces patients.

En 2003, aucun cas humain avec un début de symptômes postérieur au 28 août 2003 n'a été identifié dans le Var ou un autre département du pourtour méditerranéen.

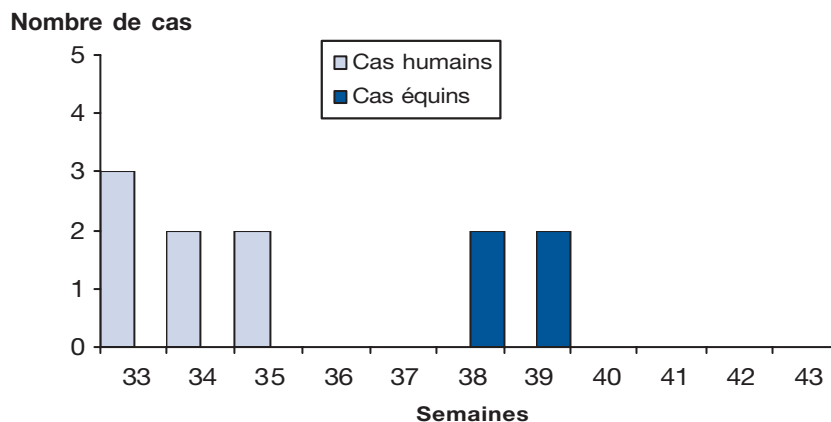
– **La surveillance active des encéphalites équine** a permis d'identifier 4 cas équins confirmés dans l'ouest du Var. Les symptômes de ces 4 chevaux sont survenus au cours du mois de septembre (figure 10). Un cas équin probable n'ayant présenté aucun symptôme a de plus été identifié dans l'entourage d'un des autres cas équins.

– **Les enquêtes entomologiques de terrain**, menées par l'Entente interdépartementale de démoustication Méditerranée se sont déroulées sur les lieux de résidence des cas humains et équins. Peu de moustiques ont été capturés, du fait d'une présence peu importante de ces insectes à cette période de l'année (capture réalisée début octobre). La recherche de virus West Nile réalisée par l'Unité des virus émergents de la Faculté de Marseille sur les moustiques capturés s'est révélée négative.

L'ensemble des investigations menées a mis en évidence une circulation virale limitée au Var en août et en septembre 2003. Une enquête a été menée par la Direction départementale des services vétérinaires du Var sur environ un millier de chevaux résidant dans ce département, afin d'étudier la circulation du virus West Nile dans cette population équine.

Par ailleurs, une enquête a été conduite par l'Etablissement français du sang auprès des donneurs de sang du Var et des départements méditerranéens pour estimer les risques de transmission du virus par la transfusion de sang prélevé chez un donneur contaminé et asymptomatique.

Figure 10. Date de début des signes des cas humains et équins, confirmés et probables (infections à virus West Nile, Var, août-septembre 2003)



Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* multirésistant aux antibiotiques dans des établissements de santé de plusieurs départements

Au second semestre 2003, plusieurs établissements de santé situés principalement dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais ont signalé des cas d'infection ou de colonisation à *Acinetobacter baumannii* multirésistant aux antibiotiques ; les souches isolées avaient les mêmes caractéristiques de résistance. L'alerte nationale qui a suivi ces signalements a permis d'identifier des cas similaires dans d'autres établissements en France. Elle a aussi permis de renforcer les mesures de prévention et de contrôle de la diffusion des bactéries multirésistantes, notamment lors des transferts de patients entre établissements de santé.

– Alerte

Du 30 juillet au 19 septembre 2003, quatre établissements de santé du département du Nord transmettaient cinq signalements d'infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* au Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin), à la Ddass et à l'InVS ;

23 patients étaient concernés, dont 8 décédés à la date du signalement. La souche d'*A. baumannii* responsable, isolée et identifiée pour la première fois dans le nord de la France en juillet 2001, a comme particularité d'être multirésistante aux antibiotiques, ce qui la rend préoccupante. Ses caractéristiques de résistance

facilitent toutefois son identification (encadré). Elle produit une enzyme (bêta-lactamase à spectre élargi, ou BLSE, de type VEB-1) qui la rend résistante à toutes les bêta-lactamines. La souche n'est plus sensible qu'à deux antibiotiques : l'imipénème et la colistine.

Acinetobacter baumannii est une bactérie fréquemment résistante à de nombreux antibiotiques et responsable d'infections nosocomiales dans des services accueillant des patients fragilisés (réanimation par exemple). Cette bactérie n'est pas pathogène chez l'individu bien portant. Chez les patients fragilisés, elle est à l'origine d'infections variées parfois sévères (infections pulmonaires, septicémies, infections de plaies ou de brûlures...). La bactérie n'est pas toujours responsable d'infections et peut simplement être présente sur la peau ou les muqueuses des patients (on parle alors de colonisation ou de portage). Elle peut persister longtemps dans l'environnement et sa transmission est manuportée.

Dans un contexte épidémique non maîtrisé, l'apparition d'une souche également résistante à l'imipénème était une éventualité préoccupante qui justifiait une alerte nationale, visant à identifier l'ensemble des établissements touchés et à renforcer les mesures de prévention et de contrôle de la diffusion des bactéries multirésistantes.

– Méthodes

Par le biais du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), l'ensemble des établissements de santé a été informé de l'émergence de cette souche de *Acinetobacter baumannii* en France et de ses caractéristiques ; tout cas d'infection ou de colonisation à cette souche devait être signalé.

• Définition de cas

Un cas probable était défini comme tout patient infecté ou colonisé depuis avril 2003 par une souche

de *A. baumannii* au profil de résistance aux antibiotiques similaire à celui de la souche isolée en 2001 ; les caractéristiques de cette souche émergente ont été diffusées largement aux laboratoires de microbiologie pour les aider à l'identifier ; son phénotype de résistance est rappelé ci-dessous (encadré). Les cas certains étaient ceux pour lesquels la production de BLSE de type VEB-1 était confirmée par le laboratoire expert. La distinction entre colonisation et infection faisait appel aux informations cliniques disponibles et aux définitions des « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales ».

• Investigation

L'investigation a bénéficié du support du Raisin (CClin et InVS), de l'aide des Ddass et de l'expertise du Service de bactériologie-virologie-hygiène du CHU de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre, 94). Chaque signalement a fait l'objet d'une investigation par les équipes opérationnelles d'hygiène des établissements, aidées si besoin du Cclin ou de la Ddass. L'intérêt de ces investigations était de confirmer les cas et de mettre en œuvre des mesures de contrôle adaptées à la situation locale. Les données recueillies étaient transmises à l'InVS pour permettre le suivi de la diffusion nationale de cette souche.

– Bilan national au 2 juin 2004

Au 2 juin 2004, 54 établissements de santé dans 15 départements (8 régions) ont déclaré 290 cas probables d'infection ou de colonisation à *A. baumannii* présentant le même profil de résistance aux antibiotiques, diagnostiqués entre le 22 avril 2003 et le 14 mai 2004 (figure 11) ; 255 (88 %) cas ont été identifiés par le dispositif de signalement des infections nosocomiales, et 35 (12 %) cas additionnels par le laboratoire expert.

Phénotype de résistance aux antibiotiques de la souche de *A. baumannii* productrice de BLSE de type VEB-1 (référence : *Journal of Clinical Microbiology* 2003; (41):3542-7)

a) L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé fait apparaître le phénotype suivant :

- S à l'imipénème (IPM) et à la colistine (CS) ;
- I ou R aux associations ticarcilline/acide clavulanique (TCC) et pipéracilline/tazobactam (TZP) ;
- R à la ticarcilline (TIC) et aux céphalosporines de troisième génération : ceftazidime (CAZ), céfotaxime (CTX), et céfépime (FEP).
Remarque : absence de diamètre d'inhibition pour TIC, CAZ, CTX, et FEP ;
- R à la ciprofloxacine (CIP), cotrimoxazole (SXT), tétracycline (TE), gentamicine (GM), tobramycine (TM), netilmicine (NET) et amikacine (AN).
Remarque : la sensibilité aux aminosides peut être variable selon les souches.

b) Mise en évidence d'une synergie entre les disques FEP et/ou CAZ et TCC, évocatrice de BLSE.

Sur 290 cas, 217 (75 %) étaient documentés cliniquement : 73 (33 %) étaient des infections et 144 (67 %) des colonisations. Sur 288 souches de *A. baumannii* transmises au laboratoire expert en complément des signalements, 275 (95 %) étaient confirmées productrices de BLSE de type VEB-1. Toutes les souches étudiées restaient sensibles à l'imipénème.

Parmi les 290 cas signalés, on comptait 34 décès (11 %) à la date du signalement. Tous ces décès ne sont pas liés à l'infection ; des données du CClin Paris-Nord montraient en décembre 2003 que 57 % des décès étaient imputables à l'infection, sans que celle-ci soit toujours la seule cause de décès à court terme.

Figure 11. Nombre d'établissements ayant déclaré au moins un cas d'infection ou colonisation à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE en France, avril 2003 à mai 2004 (N=54)

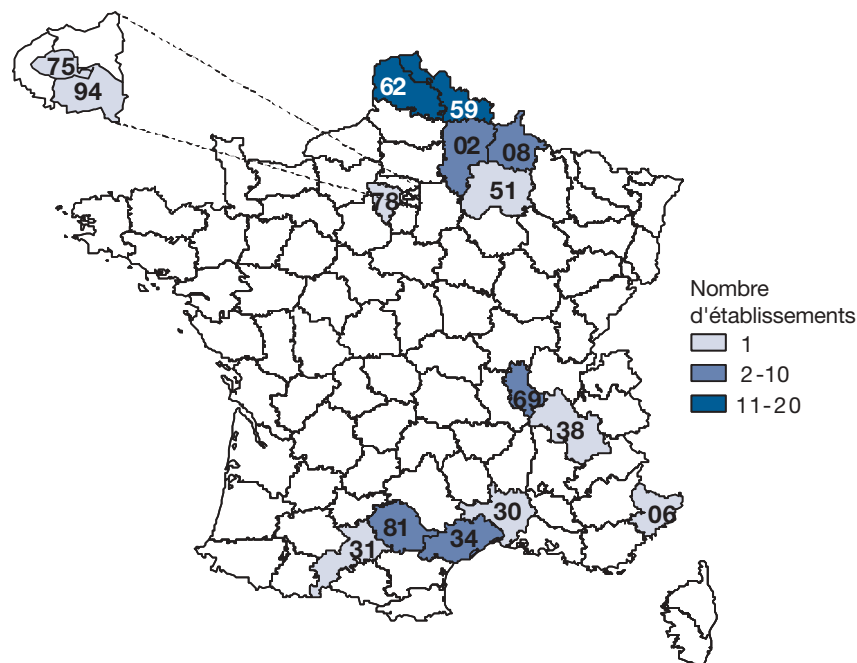


Tableau 4. Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE de type VEB-1 - nombre d'établissements, nombre de cas déclarés et date du dernier cas, par département, France, juillet 2003 à mai 2004

Département	Etablissements (N)	Cas signalés (N)				Décès (N)	Date du dernier cas
		Total	Par statut				
			Infecté	Colonisé	Inconnu		
59 - Nord	20	124	19	60	45	24	13/05/04
62 - Pas-de-Calais	14	111	32	55	24	7	14/05/04
02 - Aisne	2	2	0	0	2	0	05/11/03
75 - Paris	1	1	1	0	0	0	31/01/04
78 - Yvelines	1	1	0	1	0	0	08/03/04
94 - Val-de-Marne	1	1	1	0	0	0	03/05/04
08 - Ardennes	2	14	6	8	0	0	02/02/04
51 - Champagne	1	11	2	9	0	1	15/03/04
31 - Haute-Garonne	1	5	1	2	2	1	15/04/04
81 - Tarn	2	2	1	1	0	0	05/01/04
34 - Hérault	2	7	5	2	0	1	09/04/04
30 - Gard	1	1	1	0	0	0	10/04/04
69 - Rhône	4	8	4	4	0	0	07/02/04
38 - Isère	1	1	0	1	0	0	02/12/03
06 - Alpes-Maritimes	1	1	0	1	0	0	03/01/04
Total	54	290	73	144	73	34	14/05/04

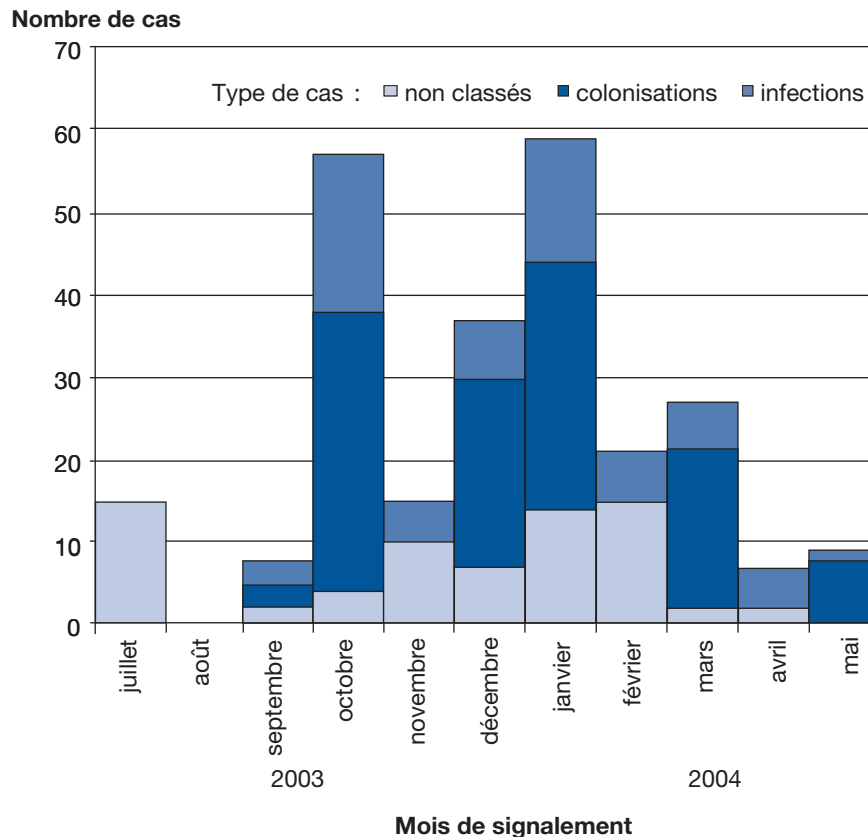
Note : les départements faisant état de nouveaux cas diagnostiqués depuis le 1^{er} avril 2004 apparaissent sur fond bleu.

La répartition du nombre de cas signalés par département est résumée dans le tableau 4. L'essentiel des cas cumulés (235 / 290 soit 81 %) concernait la région Nord-Pas-de-Calais. L'alerte nationale a cependant permis d'identifier précocement de nouveaux foyers en Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, Rhône-Alpes, PACA et Ile-de-France : l'isolement de souches similaires dans des régions n'ayant jusqu'alors déclaré aucun cas justifiait *a posteriori* l'alerte nationale. Si les transferts de patients entre établissements de santé ont permis d'expliquer la diffusion importante de la

souche dans le Nord-Pas-de-Calais, aucun n'a toutefois été documenté pour expliquer sa diffusion aux autres régions.

En juin 2004, la diffusion de cette souche multirésistante était nettement ralentie ; depuis janvier, le nombre de nouveaux cas signalés diminuait régulièrement (figure 12). Quelques foyers résiduels persistaient dans les départements du Nord, Pas-de-Calais, Haute-Garonne, Hérault et Gard, justifiant le maintien d'une vigilance minimale dans le cadre des circuits habituels de signalement. Le dernier cas signalé provenait du Pas-de-Calais.

Figure 12. Nombre d'infections et colonisations à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE de type VEB-1 en France, par mois de signalement, juillet 2003 à mai 2004 (N=255)



– Mesures de contrôle et de prévention

Le contrôle d'une épidémie à *A. baumannii* nécessite des efforts importants : respect strict des procédures d'hygiène habituelles (lavage des mains), nettoyage soigneux des surfaces, mise en place de protocoles d'isolement, de dépistage systématique des patients porteurs, de signalisation de ces patients lorsqu'ils sont transférés, et dans

des cas extrêmes la fermeture temporaire des services.

Le CClin Paris-Nord diffusait en octobre des recommandations pour la surveillance et le contrôle de ces infections à tous les établissements de la région Nord-Pas-de-Calais ; dans le cadre du Raisin, l'InVS transmettait en octobre des recommandations pour la surveillance, l'alerte et le contrôle aux autres CClin.

Recommandations du CClin Paris-Nord aux établissements de santé de la région Nord-Pas-de-Calais, septembre 2003

1. Signaler (décret du 26/07/01) tout cas d'infection et/ou colonisation à *Acinetobacter baumannii* producteur d'une BLSE au CClin et à la Ddass, en joignant l'antibiogramme à la fiche de signalement.
2. Conserver les souches suspectes et contacter le laboratoire expert pour décider avec lui d'un envoi éventuel des souches pour expertise microbiologique.
3. Informer les équipes médicales et paramédicales de l'établissement de la circulation de cette souche épidémique dans la région.
4. Prévoir un dépistage systématique (axillaire, pharyngé et rectal) dans les services à haut risque (comme la réanimation).
5. Limiter les mouvements internes et les transferts de patients dans d'autres structures, si ceux-ci ne sont pas nécessaires.
6. Notifier le caractère porteur d'*Acinetobacter baumannii* multirésistant sur la fiche de transmission et le dossier du patient lors des transferts (comme il est recommandé pour les autres BMR comme les SARM et entérobactéries productrices de BLSE).
7. Renforcer les mesures d'isolement et de respect des précautions standard en cas de patients infectés et/ou colonisés dans un des services de l'établissement.
8. Renforcer les procédures de bionettoyage des services où ont été identifiés les cas.
9. Veiller au bon usage des antibiotiques dans les services à risque (réanimation et pneumologie).

Recommandations du Raisin aux CClin, octobre 2003

L'Institut de veille sanitaire recommande aux CClin et leurs coordinateurs des réseaux de surveillance des bactéries multirésistantes de :

1. prévenir leurs correspondants habituels (présidents de Clin, équipes opérationnelles d'hygiène, laboratoires de microbiologie) de l'épidémie à *Acinetobacter baumannii* identifiée dans le nord de la France ;
2. demander aux établissements de santé de leur interrégion de signaler (décret du 26/07/01) tout cas d'infection et/ou colonisation à *Acinetobacter baumannii* producteur d'une BLSE au CClin et à la Ddass, en joignant l'antibiogramme à la fiche de signalement ;
3. informer sans délai l'InVS de tout nouveau cas porté à leur connaissance ;
4. demander aux établissements de santé de conserver les souches suspectes et de contacter pour conseil éventuel leur laboratoire référent habituel ;
5. diffuser aux établissements de santé des recommandations de prévention et de contrôle des infections à *Acinetobacter baumannii* adaptées à la situation épidémique locale, régionale ou nationale.

– Conclusion

L'émergence et la diffusion récentes de cette souche d'*Acinetobacter baumannii* multirésistante est préoccupante. Elle souligne l'intérêt des réseaux d'alerte (signalement) mis

en place depuis quelques années pour la détection d'infections nosocomiales émergentes, et du respect par les établissements de santé des recommandations existantes pour la maîtrise des bactéries multirésistantes.

Agrégat de cancers du rein dans la population salariée de l'usine Adisseo à Commentry (Allier)

Les ministères de la Santé et du Travail ont saisi conjointement l'InVS début janvier 2003 suite au signalement de cas de cancer du rein chez des salariés d'une usine chimique de production de vitamines A et E ainsi que de méthionine, destinées à la complémentation alimentaire animale. Cette usine qui date du début du siècle dernier, est située à Commentry dans l'Allier. Elle a utilisé et utilise un très grand nombre de produits et génère des substances chimiques intermédiaires dans des réactions intermédiaires de synthèse ; c'est le cas notamment du "chloracétal C5" qui intervient dans la production de la vitamine A et dont la responsabilité vis-à-vis des cancers observés a été mise en cause par certains experts.

Suite à cette saisine, l'InVS a procédé à un certain nombre de vérifications qui ont mis en évidence la réalité et l'importance de l'agrégat de cancers du rein observé au sein de cette entreprise de synthèse chimique, et la plausibilité d'une origine professionnelle de cet agrégat. Conséquemment, le Département santé travail (DST) de l'InVS a mis en place des investigations épidémiologiques en plusieurs étapes, afin de vérifier cette plausibilité d'une origine professionnelle. Par ailleurs, des études toxicologiques, notamment sur le chloracétal C5, sont menées à l'initiative de l'entreprise par l'Institut Pasteur de Lille, avec l'avis de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS).

Le cancer du rein représente 3 % des nouveaux cas de cancer survenant en France en 2000. Le nombre de nouveaux cas est estimé à 5 306 chez l'homme et 2 987 chez la femme alors que le nombre de décès par cancer du rein s'élève à 2 329 chez l'homme et 1 278 chez la femme. On observe dans la majorité des pays développés une forte progression des taux d'incidence de cancer du rein alors que la mortalité reste stable. Cette augmentation du taux d'incidence de cancer s'expliquerait en grande partie par la découverte fortuite de tumeurs du rein lors d'examens d'imagerie médicale pratiqués pour d'autres raisons qu'une suspicion de cancer du rein. Il n'est cependant pas exclu que d'autres facteurs interviennent dans cette progression.

A l'heure actuelle, le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle sont les seuls facteurs de risque soupçonnés de cancer du rein. Dans les études épidémiologiques portant sur les facteurs de risques professionnels, une élévation du risque de cancer du rein a été observée avec diverses professions et nuisances, mais de façon inconstante : amiante, hydrocarbures aromatiques polycycliques, trichloroéthylène, essence ou dérivés du pétrole, plomb, cadmium... Une étude a montré un lien statistiquement significatif entre le cancer du rein et l'exposition au chlorure de vinyle monomère avec une relation de type exposition-effet.

– Vérifications initiales

• Vérification de la réalité des cas signalés

Au vu des documents produits par le médecin du travail de l'entreprise, on peut affirmer que les 10 cas de cancers du rein signalés entre 1994 et 2002 sont réels. Ils ont tous été confirmés par des examens anatomocytologiques, indiquant qu'il s'agit dans tous les cas d'adénocarcinomes. Les tumeurs ont toutes été dépistées à un stade infraclinique ; les patients ont été opérés (néphrectomie totale ou partielle), et tous sont vivants à l'heure actuelle.

Il faut remarquer que le dépistage a été effectué dans le cadre du suivi médical par la médecine du

travail : échographie abdominale systématique, destinée au départ à la surveillance médicale des travailleurs ayant été exposés au chlorure de vinyle monomère, cancérigène hépatique avéré (groupe 1 du Centre international de recherche sur le cancer ou Circ), puis étendue à d'autres populations après les premiers cancers du rein dépistés par la médecine du travail.

Anatomocytopathologie : branche de la médecine qui, à partir de l'examen microscopique des organes ou des tissus prélevés chirurgicalement, s'intéresse à leurs altérations provoquées par les maladies. Elle utilise aujourd'hui de nombreuses techniques d'examen (microscopie électronique, culture de tissu, histochimie et histoenzymologie, immunologie, marquage des cellules par des isotopes radioactifs).

• Vérification de l'excès de cas de cancers du rein

Le DST a réalisé un calcul de ratio d'incidence standardisé (SIR) à partir des informations fournies par le service de médecine du travail sur les cas incidents observés (date de naissance, date du diagnostic, sexe), et par l'entreprise sur la population de ses salariés (effectifs par classe d'âge et par sexe, année par année, de 1994 à 2002). Les calculs n'ont concerné que la population masculine des salariés de l'entreprise, aucun cancer n'étant connu au moment du signalement chez des femmes de l'entreprise.

En appliquant à la population masculine de l'entreprise les taux nationaux d'incidence des cancers du rein chez l'homme, estimés à partir des données de registres français des cancers, on attendrait moins d'un cancer du rein (0,76) sur l'ensemble de la période dans cette population. Le SIR calculé est de 13,1 (IC_{95%} : 6,28-24,10). Le SIR est donc très élevé et statistiquement significatif,

Ratio d'incidence standardisé (SIR pour standardised incidence ratio) : rapport comparatif d'incidence : rapport entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus. C'est la méthode de standardisation indirecte, dans laquelle on calcule un nombre d'événements attendus dans la population étudiée, en appliquant à cette population (pour chaque classe d'âge) les taux spécifiques d'une population de référence.

ce qui confirme l'excès de cas dans la population masculine salariée de l'usine.

– Etude de cohorte

L'objectif de cette étude est d'analyser la mortalité par cancer (et notamment par cancer du rein) dans cette entreprise par comparaison à la population française d'une part, et par comparaisons internes selon certaines caractéristiques professionnelles des sujets (catégorie socioprofessionnelle, lieu de travail, profession, nuisances spécifiques...) d'autre part, afin de repérer d'éventuelles activités ou secteurs de l'entreprise plus particulièrement à risque.

Cette cohorte historique a été définie comme l'ensemble des salariés du groupe ayant travaillé sur le site durant au moins six mois à partir de 1960. Après examen des différentes sources de données disponibles sur le site de l'usine, il a été décidé pour reconstituer la cohorte d'utiliser les informations des déclarations annuelles des données sociales, conservées depuis 1952. Pour les salariés ayant eu des emplois non administratifs (production, maintenance, laboratoire...), les fiches de salaire des différentes périodes d'emploi à partir de 1960 permettront de recueillir les informations complémentaires sur les divers services d'affectation, de façon à établir un historique professionnel plus fin et analyser les causes de décès en fonction des lieux de travail et d'éventuelles nuisances spécifiques à ces lieux.

L'ensemble des données recueillies à partir de ces deux sources doit permettre la reconstitution de **la cohorte qui comprendra environ 2 800 sujets.**

– Etude cas-témoins nichée dans la cohorte

Son objectif est de repérer d'éventuels facteurs et expositions professionnels associés à l'excès de cancer du rein observé dans la population des salariés de l'entreprise, afin de soulever des hypothèses étiologiques. Ce type d'étude permet d'interroger un faible nombre de sujets tout en limitant les biais de sélection de la population témoin et d'obtenir des informations détaillées sur les expositions professionnelles et extra-professionnelles.

Les cas de cancer du rein déjà connus au service de médecine du travail et les cas supplémentaires éventuellement retrouvés par les recherches spécifiques seront pris en compte dans l'étude. En raison de l'existence d'un dépistage systématique

des cancers du rein par échographie abdominale dans le cadre des examens de médecine du travail parmi les salariés de certains groupes professionnels exposés à des nuisances chimiques, il est nécessaire de rechercher des cas supplémentaires survenus chez les sujets n'ayant pas été soumis à ce dépistage et avant sa mise en place (1986 pour certains groupes professionnels).

Cette recherche est entreprise auprès de trois sources régionales :

- les établissements hospitaliers : recherche à partir de la base de données PMSI pour la période 1997-2001, des dossiers médicaux pour les années antérieures, dans quatre établissements de l'Allier et du Puy-de-Dôme dans lesquels des sujets résidant dans la zone d'habitation principale des salariés actuels ont eu de fréquents séjours hospitaliers pour cancer du rein ;
- les laboratoires d'anatomopathologie : par l'intermédiaire du président de la Fédération nationale des Centres de regroupement informatique et statistique en anatomie et cytologie pathologique (Crisap), le DST a obtenu la liste des sujets ayant eu un diagnostic de cancer du rein dans les cinq laboratoires d'anatomopathologie régionaux spécialisés dans le diagnostic de cancer du rein ;
- et la Caisse régionale d'assurance maladie : avec l'accord du médecin conseil national à la CnamTS, le DST a obtenu la liste des sujets bénéficiant d'une prise en charge complète des soins au titre des affections de longue durée (ALD30) pour cancer du rein, dans les départements de l'Allier et du Puy-de-Dôme.

La population des témoins sera constituée de sujets salariés ou retraités de l'usine indemnes de cancer du rein, choisis au sein de la cohorte et appariés sur le sexe, l'âge et le statut vital.

Les informations chez les cas et les témoins seront recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé composé d'une partie professionnelle et d'une partie générale.

L'analyse des causes de décès de la cohorte reconstituée sera réalisée à partir de fin 2004.

L'analyse de l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte est prévue en 2005. La faisabilité de réaliser une étude de l'impact du dépistage actif du cancer du rein par l'échographie abdominale systématique sera étudiée au cours de l'année 2004.