

# **DIRECTION DE L'ENVIRONNEMENT ET DE L'AMENAGEMENT LITTORAL**

## **Etudes épidémiologiques sur l'importance des coquillages en tant que facteur d'exposition de l'hépatite A**

### **Approche méthodologique**

*par Laurence MIOSSEC*



**R. INT. DEL/97.03/Nantes**

**DIRECTION DE L'ENVIRONNEMENT  
ET DE L'AMENAGEMENT LITTORAL**

**Etudes épidémiologiques sur l'importance des coquillages  
en tant que facteur d'exposition de l'hépatite A  
Approche méthodologique**

*par Laurence MIOSSEC*

## FICHE DOCUMENTAIRE

<b>Numéro d'identification du rapport :</b> DEL/MP/RST/97/03/Nantes		<b>date de publication :</b> mai 1997
<b>Diffusion :</b> libre <input checked="" type="checkbox"/> restreinte <input type="checkbox"/> interdite <input type="checkbox"/>		<b>nombre de pages :</b> 35
<b>Validé par :</b> Pierre MAGGI, secrétaire Comité de lecture des Rapports internes de la DEL		<b>bibliographie :</b> Oui
<b>Version du document :</b> définitive		<b>illustration(s) :</b> Non
<b>langue du rapport :</b> Fr		
<b>Titre et sous-titre du rapport :</b> Etudes épidémiologiques sur l'importance des coquillages en tant que facteur d'exposition de l'hépatite A - Approche méthodologique.		
<b>Titre traduit :</b> Epidemiological surveys to evaluate the role of shellfish as a risk factor of hepatitis A - Methodological studies.		
<b>Auteur(s) principal(aux) :</b> nom, prénom  MIOSSEC Laurence	<b>Organisme / Direction / Service, laboratoire</b>  IFREMER/DEL/MP (MIC)	
<b>Collaborateur(s) :</b> nom, prénom	<b>Organisme / Direction / Service, laboratoire</b>	
<b>Travaux universitaires :</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>diplôme : établissement de soutenance :</span> <span>discipline : année de soutenance :</span> </div>		
<b>Titre du contrat de recherche :</b>		<b>n° de contrat IFREMER</b>
<b>Organisme commanditaire :</b> nom développé, sigle, adresse		
<b>Organisme(s) réalisateur(s) :</b> nom(s) développé(s), sigle(s), adresse(s)		
<b>Responsable scientifique :</b>		
<b>Cadre de la recherche :</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>Programme :</span> <span>Convention :</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <span>Projet :</span> <span>Autres (préciser) :</span> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">--</div> <b>Campagne océanographique :</b> (nom de campagne, année, nom du navire)		

**Résumé :**

Si les coquillages sont considérés depuis longtemps comme des aliments à risque parce que consommés le plus souvent crus, les études épidémiologiques précises et complètes font défaut pour évaluer la part réelle des coquillages comme facteur de risque de certaines pathologies. Ce document décrit et discute les différentes approches méthodologiques d'une enquête épidémiologique dont le but est d'évaluer le risque d'hépatite A lié à la consommation de coquillages.

En France métropolitaine, l'hépatite A est une maladie peu fréquente. Les données d'incidence sont évaluées entre 11 et 22 cas pour 100 000 habitants. Elles sont, cependant, imprécises. Parmi les facteurs de risque les plus fréquemment cités au niveau national, on trouve la contamination lors de voyage en zone d'endémie, la contamination par contact, puis la consommation d'aliments contaminés dont les coquillages.

Les huîtres sont traditionnellement consommées pendant les fêtes de fin d'année. Des données plus circonstanciées sur la répartition spatio-temporelle des consommateurs, sur les quantités consommées et sur l'origine exacte des coquillages manquent. De même, les résultats sur la contamination virale du milieu littoral sont encore fragmentaires.

Les principales approches méthodologiques en épidémiologie ont été discutées : enquêtes liées à l'apparition d'épidémies, enquêtes cas-témoin des cas d'hépatites sporadiques et les études de cohorte. Il ressort que les études cas-témoin semblent les mieux adaptées à l'analyse de la relation consommation de coquillages - hépatite A, car la maladie est rare. Dans l'état actuel des connaissances, l'étude des cas sporadiques apparaît la plus appropriée pour juger de l'importance des coquillages comme facteur de risque de l'hépatite A.

**Abstract :**

Risks of consuming raw or undercooked shellfish have been emphasized for a long time. But epidemiologic studies are often too limited to evaluate the burden of shellfish as a possible risk factor for specific diseases as hepatitis A

Hepatitis A is not frequent in France. Incidence rate is evaluated between 11 and 22 per 100 000 population. Among risks factors of this disease, international travel, personal contacts and then contaminated food, specially shellfish, are commonly cited.

Oyster consumption traditionally arises in France at the end of the year for Christmas and New Year feasts. But data on shellfish consumers are not available (origin of consumed shellfish, quantity, frequency). Few is known about viral contamination in sea water.

We summarize methodologies involved in community- based epidemiologic studies (outbreak investigations, case-control studies of sporadic cases, cohort studies). Case-control studies of sporadic cases seem to be more accurate to evaluate the role of shellfish as a risk factor of hepatitis A.

**Mots-clés :** Hépatite A, coquillages, épidémiologie, enquêtes cas-témoin, enquêtes de cohorte, épidémies, cas sporadiques.

**Keywords:** Hepatitis A, shellfish, epidemiology, case-control studies, cohort studies, outbreak, sporadic cases.

**Commentaire :**

## SOMMAIRE

<b>1. Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>2. VHA et hépatite A .....</b>	<b>5</b>
2.1. Virus de l'hépatite A .....	5
2.2. Maladie .....	6
2.3. Facteurs de risque .....	7
2.4. Incidence et séroprévalence .....	8
2.5. Conclusion .....	10
<b>3. Coquillage en tant que facteur de risque viral .....</b>	<b>11</b>
3.1. Situation épidémique .....	11
3.2. Situation non épidémique .....	13
3.3. Evaluation de la qualité microbiologique des coquillages .....	13
3.4. Conclusion .....	15
<b>4. Production et consommation de coquillages en France .....</b>	<b>15</b>
4.1. Production .....	15
4.2. Commercialisation .....	17
4.3. Consommation .....	19
4.4. Conclusion .....	21
<b>5. Protocole d'étude d'une enquête épidémiologique sur la relation hépatite A     - consommation de coquillages .....</b>	<b>21</b>
5.1. Etudes portant sur des groupes .....	21
5.2. Etudes portant sur des individus .....	22
5.2.1. Etudes sur volontaires .....	22
5.2.2. Enquêtes liées à l'apparition d'épidémies .....	22
5.2.3. Enquêtes portant sur les cas non épidémiques .....	24
5.2.3.1. Etudes de cohorte .....	24
5.2.3.2. Etudes cas-témoins dans des cas sporadiques .....	25
<b>6. Conclusion générale .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>29</b>
<b>8. Annexe .....</b>	<b>34</b>

## 1. Introduction

Les coquillages sont considérés comme des aliments présentant un risque pour la santé humaine. Jusqu'à dans les années 50, leur consommation était souvent associée aux épidémies de typhoïde ou de choléra. Depuis cette époque, les maladies les plus fréquemment associées aux coquillages dans les pays occidentaux sont les gastro-entérites d'origine bactérienne ou virale et, plus graves, certaines hépatites virales (Richards, 1985).

Afin de garantir la salubrité des coquillages destinés à la consommation humaine, des normes bactériologiques ont été établies sur la base des indicateurs de contamination fécale. Cependant la relation entre indicateurs et germes pathogènes est peu connue, surtout dans le cas des virus qui persistent plus longtemps dans le milieu marin que les coliformes fécaux (Wait *et al.*, 1983). Cela pose le problème de l'évaluation du risque viral en relation avec la consommation des coquillages.

Des techniques analytiques, utilisées pour des diagnostics cliniques et faisant appel à la biologie moléculaire, sont actuellement adaptées aux échantillons environnementaux. Il s'agit des techniques d'amplification enzymatique (exemple : la PCR <sup>1</sup>), et d'hybridation moléculaire qui permettent de détecter dans un échantillon la présence d'acides nucléiques spécifiques. Elles ont été appliquées à la recherche d'acides nucléiques viraux dans l'eau et les coquillages (Atmar *et al.*, 1993, Kopecka *et al.*, 1993, Goswami *et al.*, 1993, Le Guyader *et al.*, 1993 ; 1994).

L'utilisation de cette méthodologie, nouvelle en France dans ce domaine, a permis de mettre en évidence la présence de virus de l'hépatite A, d'entérovirus et de rotavirus dans des coquillages prélevés en milieu naturel (Le Guyader *et al.*, 1994). Ces techniques récentes sont sensibles, spécifiques, rapides et permettent la détection de virus non cultivables. Il n'est cependant pas possible de différencier les particules virales infectieuses des non infectieuses.

La question du risque lié à la consommation de bivalves contaminés par les virus entériques, tels que le virus de l'hépatite A (VHA), reste posée. Le coquillage est-il un facteur de risque important pour certaines pathologies comme l'hépatite A ?

L'étude que nous nous proposons de développer cherche à faire le point sur cette question. Elle vise à décrire et à discuter les différentes étapes nécessaires à la mise en place d'une enquête épidémiologique dont le but est d'évaluer le risque d'hépatite A lié à la consommation des coquillages. Elle présente et argumente les différentes approches méthodologiques qu'il est possible d'envisager.

## 2. VHA et hépatite A

### 2.1. Virus de l'hépatite A

C'est un petit virus (27 nm), non-enveloppé, formé d'une capsidie icosaédrique, ARN monocaténaire. Il fait partie du genre Hépatovirus, dans la famille des Picornaviridae.

Il est stable à 4° C pendant plusieurs mois, ainsi qu'à pH fortement acide (jusqu'à pH=3). Il résiste aux solvants organiques. Non liposoluble, il est inactivé par les UV (1,1 W à

---

<sup>1</sup> Polymérase Chain Reaction

une profondeur de 0,9 cm pendant 1 minute ou  $197 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  pendant 4 mn), par un autoclavage et par le chlore après traitement à des concentrations supérieures à 1 mg/l pendant 30 mn. Son caractère infectieux persiste pendant au moins un mois après séchage et stockage à  $25^\circ \text{C}$  et 42 % d'humidité, mais il est réduit par de l'alcool à  $70^\circ$  à la température de  $25^\circ \text{C}$ . Fixé aux particules, il peut persister pendant des mois dans les eaux usées, l'eau de mer, les sédiments marins et certains aliments (Hollinger et Ticehurst, 1991).

Son hôte principal est l'homme mais on peut le multiplier chez plusieurs primates (chimpanzé, Tamarin) et l'obtenir en culture cellulaire. Il présente une seule spécificité antigénique (HA Ag). Il semble qu'il n'y ait qu'une faible différence entre les souches circulant dans le monde (Lemon, 1985).

## 2.2. Maladie

La contamination se fait principalement par la voie oro-fécale, plus rarement parentérale. La durée d'incubation est de 15 à 50 jours. Après pénétration dans l'organisme par voie buccale, le virus se multiplie dans le foie. La virémie est très fugace associée à une excrétion du virus dans les fèces qui est maximum à la fin de l'incubation. Le virus est présent dans les selles 15 jours avant l'apparition des symptômes et persiste une à deux semaines après ; cependant l'emploi de techniques analytiques sensibles (PCR) permettent de le détecter dans les selles sur une période plus longue (Hollinger et Ticehurst, 1996). Pendant cette phase qui précède l'ictère, le sujet est contagieux (Lemon, 1985 ; *in* Kernbaum, 1980 ; *in* Kurstak, 1993).

L'expression clinique est liée à l'âge du sujet contaminé. La sévérité de la maladie est très variable ; celle-ci est le plus souvent asymptomatique chez le jeune enfant, ictérique avec une convalescence prolongée chez l'adulte. Les formes graves sont rares et se rencontrent chez l'individu âgé. Il n'existe pas de forme chronique.

Le tableau clinique de la maladie se caractérise par une asthénie, une faiblesse musculaire, des troubles gastro-intestinaux (manque d'appétit, diarrhée, vomissement) et des maux de tête accompagnés de fièvre. Ce sont des symptômes pseudo-grippaux avec comme signes cliniques annonciateurs des urines foncées et des selles décolorées. Un ictère se développe pendant les deux premières semaines, il persiste de quelques jours à plusieurs semaines. Il est accompagné d'anorexie et quelquefois de fièvres modérées. L'excrétion virale est alors réduite, le taux de bilirubine élevé dans le sang. Le foie est dilaté et sensible. L'élévation des transaminases hépatiques est révélatrice d'une dégradation progressive du foie. Lorsque l'ictère commence à régresser, les concentrations d'enzymes hépatiques reviennent progressivement à la normale et on peut détecter des anticorps anti-VHA IgM dans le sérum et la salive (infection récente). Le patient est rétabli dans les 6 à 12 mois qui suivent.

Des complications peuvent apparaître. Trois formes sont connues, l'ictère cholestatique, l'hépatite A à rechutes et l'hépatite fulminante. L'ictère cholestatique est caractérisé par un prurit accompagné de fièvre, un ictère persistant, une perte de poids et une augmentation du volume des globules rouges avec chute de la numération lymphocytaire. Le taux d'hépatites à rechute peut atteindre 10 %, la maladie dure alors de 9 à 12 mois. L'hépatite fulminante est la forme la plus grave. On observe une altération rapide des fonctions hépatiques, avec réduction du volume du foie. Le malade est atteint de somnolence, puis d'une encéphalopathie et d'un coma.

Le taux de mortalité est corrélé à l'âge des patients ; il est inférieur à 0,1 % chez l'enfant de moins de 6 ans mais peut dépasser 1 % chez l'adulte après 40 ans (Buisson *et al.*, 1994). Deloince *et al.*, (1994) rapportent un taux de mortalité d'environ 2 % chez les adultes de plus de 45 ans.

### 2.3. Facteurs de risque

Les facteurs de transmission du VHA sont le contact par une personne contaminée, surtout dans le cadre du travail, qui constitue le mode d'infection majeure du VHA dans les pays occidentaux (Buisson *et al.*, 1994), les voyages en zone d'hyperendémie, la consommation d'aliments ou d'eaux suspectés de contamination fécale. Le risque de transmission directe est important en collectivités fermées (crèches, institutions d'handicapés, communautés religieuses...) lorsque les conditions d'hygiène sont médiocres. La transmission de l'hépatite A par le sang reste rare, elle a été cependant observée chez les hémophiles (Robertson *et al.*, 1994). La cause de la maladie reste inconnue dans près de 42 % des cas (Lemon, 1985 ; Deloince *et al.*, 1994). Le risque associé aux séjours en pays de forte endémie est en augmentation chez les voyageurs venant des pays industrialisés et non immunisés vis-à-vis du virus de l'hépatite A (Steffen, 1992 ; Steffen *et al.*, 1994). En France en 1994, parmi les cas d'hépatites A déclarés, 21 % ont été enregistrés à la suite d'un voyage, surtout au Maghreb et au Proche-Orient, 17 % après ingestion d'un aliment présumé contaminé (Flahault *et al.*, 1995- a et b). Parmi ces 17 %, les coquillages interviendraient pour moitié (Flahault, comm. per.).

Le tableau 1 résume l'ensemble des caractères virologiques, cliniques et épidémiologiques du virus de l'hépatite A.

	VHA
Genre	hépatovirus
Maladie	Hépatite
Durée d'incubation	15 à 50 jours
Durée de la maladie	6 à 12 mois
Immunité	permanente
Voies de contamination	entérale, rarement parentérale
Site de multiplication	foie
Durée de présence dans les selles	15 jours avant maladie → 8 à 15 jours après Par PCR, plusieurs semaines après l'ictère
Chronicité	non
Facteurs de risque	contact avec personne contaminée, voyage en zone d'hyperendémie, consommation d'aliments ou d'eau contaminés
Symptômes	asthénie, faiblesse musculaire, troubles gastro-intestinaux (manque d'appétit, diarrhée, vomissement), maux de tête, fièvre, ictère
Contagiosité	2 semaines avant apparition des symptômes, et 2 semaines après

Tableau 1 : Caractères virologiques, cliniques et épidémiologiques du virus de l'hépatite A.



## 2.4. Incidence et séroprévalence

L'incidence de l'hépatite A est très mal connue. Elle peut varier en fonction des pays, de 3 cas pour 100 000 habitants (hab) en Suède à 250 pour 100 000 hab en Thaïlande (Deloince *et al.*, 1994). Cependant ces chiffres sont fortement sous-estimés car la plupart des hépatites A développées chez les enfants sont asymptomatiques.

L'incidence de la maladie et la séroprévalence de la population sont variables en fonction de l'endémicité de l'hépatite A dans le pays. On distingue trois zones :

- les pays de haute endémie caractérisés par un surpeuplement et de mauvaises conditions d'hygiène. On estime l'incidence de 30 à 100 cas pour 100 000 hab par an. Cependant cette donnée est sous-estimée car la maladie touche essentiellement les enfants et passe souvent inaperçue. La population acquiert précocement l'immunité. Les pays d'Afrique, de l'ex-URSS, du Moyen-Orient, d'Amérique Centrale et l'Inde sont les plus touchés ;
- les pays d'endémie intermédiaire : Les conditions sanitaires sont en voie d'amélioration. L'incidence varie entre 20 et 30 cas pour 100 000 hab par an. La maladie touche davantage les jeunes adultes (Europe du Sud, Chine, Amérique du sud) ;
- les pays de faible endémie où l'incidence est inférieure à 15 cas pour 100 000 hab par an (Amérique du Nord, Japon, Australie, pays d'Europe du Nord).

Quatre génotypes sont associés à la maladie. En général les isolats viraux des régions de forte endémie ou d'endémie intermédiaire dérivent d'un seul génotype, soulignant la circulation d'une souche dominante. Dans le cas de faible endémie, on observe la coexistence de plusieurs isolats, preuve d'une introduction des souches avec une moindre circulation (Shapiro *et al.*, 1993).

La régression de l'endémie dans de nombreux pays conduit à une modification du statut immunitaire de la population. La séroprévalence atteint 100 % dès la petite enfance en Afrique. En France, on observe une baisse de séroprévalence depuis une dizaine d'années. Le taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes militaires de 20 ans est passé de 50 % en 1978, à 30,4 % en 1985 et 21,4 % en 89-90 (Joussemet *et al.*, 1991). La séroprévalence est de 25 % pour les sujets résidant dans les départements côtiers, contre 18,9 % pour ceux de l'intérieur du pays et 67,9 % pour les recrues originaires des DOM-TOM.

Une étude réalisée en 1991 dans six départements du centre-ouest de la France met en évidence une séroprévalence inférieure à 5 % pour les moins de 16 ans alors qu'elle est supérieure à 94 % pour les plus de 50 ans. Le taux d'immunité est plus fort chez les ouvriers et les employés que chez les autres actifs. Plus élevé chez ceux habitant un grand ensemble, il est corrélé positivement à la taille de la fratrie et négativement au niveau d'études (Dubois *et al.*, 1992).

Dans l'île de la Réunion, dès 20 ans la séroprévalence est supérieure à 85 %, soulignant une circulation importante du virus dans la population en rapport avec les conditions locales d'hygiène (Chamouillet *et al.*, 1993).

Les données d'incidence en France sont plus éparées, car cette maladie n'est pas à déclaration obligatoire. Une surveillance des hépatites aiguës survenant au sein de la Communauté Urbaine de LYon (COURLY) permet d'estimer cette incidence en 1992 à 11 pour 100 000 hab (Sepetjan, 1992). Elle était de 15,7 pour 100 000 hab en 1990 et de 9,4 en 1991. L'auteur a observé deux périodes épidémiques dans l'année. La première en début d'année, touche essentiellement les adultes et serait le fait de la consommation de coquillages au cours de fêtes de fin d'année et de petites épidémies familiales. La seconde survient de septembre à décembre et correspond au retour de vacances, notamment d'Afrique du Nord pour les enfants d'origine maghrébine, puis aux contagés familiaux et scolaires.

Une autre estimation est fournie par les médecins sentinelles du RNTMT (Réseau National Téléinformatique de surveillance et d'information sur les Maladies Transmissibles). On estime que 40 à 60 000 hépatites virales sont diagnostiquées chaque année en France métropolitaine par les médecins généralistes à partir d'analyses sérologiques (Anon., 1992-a) ; 1/3 environ sont des hépatites A, soit un taux d'incidence estimé entre 22 et 33 / 100 000 hab. Cependant ces données, comme généralement les données d'incidence d'hépatite A, sont sous-estimées car seulement 10 % des hépatites A sont symptomatiques et cliniquement décelables (Flahault, comm. pers.).

Si l'on en croit cette dernière estimation, la France appartiendrait à la catégorie de pays d'endémie intermédiaire, au même titre que les pays d'Europe du sud. Cependant, il convient de moduler cette approche en fonction de la représentativité des médecins sentinelles du RNTMT et de l'estimation de la donnée. Ceux-ci constituent 1 % des médecins généralistes en France ; le ratio de représentativité des médecins sentinelles est supérieur à 1 dans 48 des 96 départements de France métropolitaine (ratio de représentativité = nombre de médecins sentinelles actifs du RNTMT divisé par 1 % du nombre de médecins libéraux - données CNAM). Cette faible représentativité peut être à l'origine de biais. D'autre part, ce système d'information enregistre l'ensemble des hépatites présumées d'origine virale sans pouvoir préciser la part de chacune de ces pathologies. Nous retiendrons dans la discussion qui suit, la fourchette basse de cette estimation. Desenclos (comm. pers.) considère que ce taux d'incidence est probablement situé entre 10 et 15 / 100 000 hab ; ce qui situe la France dans la catégorie des pays de faible endémie. Ces différentes remarques soulignent la difficulté d'avoir des chiffres d'incidence précis lorsque la maladie n'est pas à déclaration obligatoire.

Le tableau 2 présente pour comparaison les taux d'incidence de quelques pays occidentaux considérés comme pays de faible endémie, la plupart voisins de la France. Ces données sont obtenues au travers de systèmes de surveillance (Réseau Sentinelles et Réseau de surveillance de la Courly en France, CDC aux USA, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre en Angleterre et l'Office Fédéral de la Santé Publique en Suisse, EDO - Enfermedades de Declaracion Obligatoria - en Espagne, SEIEVA en Italie).

On peut constater des valeurs d'incidence comparables aux USA et au Royaume-Uni, intermédiaires de ceux observés en France. Le taux d'incidence observé en Suisse est très faible ; il s'agit en majorité de cas sporadiques. Par contre on peut s'étonner des résultats observés en Espagne et en Italie, très inférieurs aux taux d'incidence estimés en France. Nous ne disposons pas d'informations précises sur les systèmes de surveillance établis dans ces pays pour juger de leur représentativité sur chacun des territoires.

	Incidence (pour 10 <sup>5</sup> hab)	Année de référence	Références bibliographiques
France			
- tout territoire métropolitain	22	1994	(Anon., 1992-a)
- communauté urbaine de Lyon	11	1992	(Sepetjan, 1992)
Angleterre - Pays de Galles	14,6	1991	Maguire <i>et al.</i> , (1995)
Espagne	3	1992	Perez-Trallero <i>et al.</i> , (1994)
Italie	5	1993	Pana et Franco (1995)
Suisse	0,12	1991	(Anon., 1992 -b)
USA	14,4	1989	Anon., 1992 -c)

Tableau 2 : Taux d'incidence estimé de l'hépatite A dans quelques pays occidentaux

Un vaccin contre l'Hépatite A existe ; il reste coûteux. Cependant si cette maladie apparaît la plupart du temps bénigne, elle touche de plus en plus une population adulte et présente de ce fait un coût social non négligeable. Buisson (1993) recommande une vaccination des personnes non-immunes exposées aux contaminations dans l'exercice de leur profession (militaires, personnels de santé) et de celles amenées à voyager dans les pays d'endémie.

## 2.5. Conclusion

De cette présentation générale, nous pouvons retenir les points suivants :

- L'hépatite A est une maladie peu fréquente en France, pays pouvant être considéré comme de faible endémie. Sa fréquence est cependant mal estimée car les cas, frappant les enfants sont très souvent asymptomatiques et passent inaperçus, ne donnant pas lieu à vérification sérologique. Cette maladie n'est pas à déclaration obligatoire ; le système de médecins sentinelles du RNTMT permet d'enregistrer les hépatites présumées virales et de donner une estimation du nombre d'hépatites A. L'incidence obtenue par ce réseau de surveillance est de 22 cas pour 100 000 habitants. Une autre source d'information plus localisée puisqu'elle ne concerne qu'une grande agglomération métropolitaine évalue l'incidence à 11 cas pour 100 000 habitants. Cette différence peut s'expliquer par la spécificité régionale de la population, mais peut également résulter d'une estimation biaisée au niveau national car basée sur l'ensemble des hépatites présumées virales. Cependant, ces données d'incidence restent sous-estimées ; seulement 10 % des cas d'hépatites A seraient enregistrés.

- Parmi les facteurs de risque identifiés pour la maladie, la contamination lors d'un voyage en pays endémique apparaît être une source de contamination importante, de même que la contamination inter-humaine dans le cas de communautés fermées. Les aliments contaminés interviennent dans 17 % des cas, les coquillages étant suspectés dans la moitié des cas. Cependant, l'origine de la maladie reste le plus souvent inconnue, ce pourcentage variant autour de 50 %.

### 3. Coquillage en tant que facteur de risque viral

#### 3.1. Situation épidémique

Plusieurs épidémies d'hépatite A liées à la consommation de coquillages ont été décrites dans la littérature. Cette analyse bibliographique n'est pas exhaustive ; nous avons retenu quelques articles présentant des conditions épidémiques variées dans plusieurs secteurs géographiques et impliquant différentes espèces de coquillages afin d'illustrer notre propos.

Au cours de l'automne 1973 (Mackowiak *et al.*, 1976), plusieurs phénomènes épidémiques d'hépatite A ont été observés dans différents états des USA (Texas, Georgie et Louisiane). Deux cent soixante trois personnes ayant consommé des huîtres crues dans des restaurants de Houston et 15 des 225 invités d'un repas de fruits de mer à Calhoun ont développé une hépatite A quelques jours à deux mois plus tard ; les huîtres soupçonnées dans chacun des cas avaient une origine commune. Il s'agissait d'une zone de production de Louisiane dont l'exploitation était autorisée mais qui avait reçu un apport massif d'eau douce à la suite d'inondations au cours du printemps précédent. Temporairement interdit à la commercialisation, le secteur avait été rouvert lorsque les indicateurs fécaux étaient revenus à des concentrations normales. Aucune analyse n'a été réalisée dans les coquillages, ni dans les eaux conchylicoles et l'implication des huîtres dans ces phénomènes épidémiques repose sur une succession d'hypothèses. Il semble que la contamination bactérienne a pu être accompagnée d'une contamination virale. Les virus plus résistants en milieu marin auraient persisté dans les coquillages.

Ohara *et al.*, (1983) ont rapporté une épidémie d'hépatite A aux Philippines chez de jeunes japonais trois semaines à un mois après un repas où avaient été servies des huîtres crues. L'investigation épidémique sur les aliments consommés a mis en évidence une relation significative avec les coquillages ; cependant les auteurs précisaient également que la prévalence de l'hépatite A était importante dans la région concernée, or le risque lié à une contamination inter-humaine n'a pas été examiné dans l'étude.

D'autres coquillages ont été incriminés dans des épidémies d'hépatite A, notamment des coques (O'Mahony *et al.*, 1983 ; Goh *et al.*, 1984). La relation entre la consommation de coquillages et la maladie a été mise en évidence statistiquement par une enquête cas-témoin pour les deux études ; cependant, les mesures de l'association lorsqu'elles sont présentées ne sont pas accompagnées d'intervalle de confiance, ce qui ne permet pas de juger de la précision du résultat. Seule l'étude réalisée par Goh *et al.*, (1984) a testé d'autres facteurs que l'alimentation, comme le contact avec des personnes malades ou un voyage à l'étranger. Aucune analyse microbiologique n'a été réalisée sur les coquillages.

Mele *et al.*, (1989) ont étudié, par une enquête cas-témoin appariée, une épidémie d'hépatite A survenue en 1984, dans la ville de Livourne (Italie). Parmi les différents facteurs de risque testés, la consommation de différentes espèces de coquillages était statistiquement liée à la maladie ( $p < 0,0005$ ). Les coquillages incriminés étaient des moules, des tellines et des clams consommés le plus souvent crus. Les auteurs ont mis en évidence une relation entre la fréquence d'exposition et la maladie (test de Mantel-Haenszel,  $p < 10^{-5}$ ). Cependant aucune analyse microbiologique n'a été effectuée dans les coquillages.

Une épidémie d'hépatite A a été observée dans le secteur urbain de Shanghai en janvier 1988. Elle a frappé l'opinion publique par l'importance de la population touchée, plus de 300 000 personnes en 2 mois. Plusieurs études étiologiques ont permis de mieux comprendre le phénomène. Une première enquête cas-témoin a été menée dans une usine de 1400 ouvriers ; 9% parmi le personnel ont développé une hépatite A, comparés aux 4 % de la population sur l'ensemble de la zone urbaine de Shanghai. Le taux d'attaque était de 17 % chez les consommateurs de coquillages contre 1,7 % chez les non-consommateurs. Le risque relatif (RR) était de 4,2 (Intervalle de confiance (IC) à 95 % = 1,3 -14) pour les consommateurs de clams cuits et de 10,5 (IC 95 % = 6 -18) pour les consommateurs de clams crus. On n'a pas noté de différence entre les sexes. Les auteurs ont conclu que les clams contaminés constituaient le principal facteur de risque dans cette épidémie (Wang *et al.*, 1990). Une seconde étude cas-témoin a été réalisée à partir des cas hospitalisés, avec appariement de témoins également hospitalisés (Halliday *et al.*, 1991). L'association entre hépatite A et consommation de clams était forte (odds ratio (OR) = 9,47 ;  $P < 0,001$ ). Les auteurs ont souligné que ce résultat pouvait être surestimé car certains témoins ne pouvaient être exposés aux coquillages car déjà hospitalisés. Néanmoins d'autres données confirmaient cette forte relation. Une analyse de cohorte rétrospective montrait que le taux d'attaque parmi les consommateurs de clams était de 11,93 % contre 0,52 % chez ceux qui n'en consommaient pas ( $p < 0,001$ ) ; La courbe de consommation de coquillages était similaire à la courbe épidémique et corrélée aux conditions d'approvisionnement du marché. Des analyses microbiologiques par hybridation moléculaire et culture cellulaire sur les clams prélevés sur le marché et sur la principale zone de production ont mis en évidence la présence de virus de l'hépatite A. Les autres facteurs de risque ont été contrôlés mais ne différaient pas entre cas et témoins ; l'eau de distribution était exempte de toute contamination. Les auteurs ont supposé que le secteur de production avait été contaminé par les rejets urbains et par les eaux usées des bateaux circulant sur la zone, d'autant qu'une épidémie d'hépatite A avait été observée dans cette région à la fin 1987.

A la fin de cette épidémie, une étude séroépidémiologique a été entreprise auprès de 600 foyers tirés au sort ; des échantillons de sang ont été prélevés afin de mettre en évidence la présence d'anticorps vis-à-vis de l'hépatite A (IgM anti-VHA). Le taux d'attaque chez les consommateurs de clams était de 32,4 % comparé au 1,8 % chez les non-consommateurs. L'importance de cette épidémie a été le fait de plusieurs facteurs : une bonne récolte de clams, une forte pollution du milieu marin considéré, une récente épidémie de la zone conduisant à la contamination du secteur de pêche, une large consommation de coquillages, le plus souvent crus, dans un court laps de temps et une population jeune non-immune (Xu *et al.*, 1992).

Une étude cas-témoin a mis en évidence la relation entre une épidémie d'hépatite A et la consommation d'huîtres dans des bars à huîtres en Floride (Desenclos *et al.*, 1991). L'origine illégale des coquillages a été démontrée par l'enquête. Le risque augmentait chez les consommateurs des bars qui avaient mangé des huîtres par rapport à ceux qui n'en avaient pas mangées (OR = 24,0,  $p < 0,001$ ). Il était proportionnel au nombre d'huîtres crues consommées soulignant une relation dose-réponse ; cependant les auteurs ont jugé que cette relation s'expliquait davantage par une augmentation du risque de consommer une huître contaminée par le virus de l'hépatite A que par un accroissement du nombre de virus ingérés. Ils ont recherché et mis en évidence par immuno-essais ou par PCR la présence du virus de l'hépatite A dans différents lots de coquillages prélevés après le phénomène épidémique et dans un lot vendu illégalement à cette époque.

En France, une épidémie d'hépatite A survenant d'abord en Loire-Atlantique puis dans le Morbihan au début de 1992 a été signalée aux services de Santé Publique. Sur quatre mois, le taux d'attaque enregistré était de 60 cas pour 100 000 habitants (Nuiaouet, 1992). Les cas se concentraient en zones littorales et urbaines. La consommation d'huîtres comme origine de la maladie a été suspectée, la contamination pouvant remonter à la consommation de coquillages au cours des fêtes de fin d'année. Cette hypothèse était basée sur le premier pic épidémique à la fin janvier. Seule une analyse descriptive du phénomène épidémique a été réalisée ; les facteurs de risque étudiés étaient essentiellement la consommation de coquillages, la présence de cas dans l'entourage et la consommation d'eau (robinet ou bouteille). Cette investigation n'a pu être suivie d'une enquête cas-témoin (Nuiaouet *et al.*, 1993).

### 3.2. Situation non épidémique

Maguire *et al.*, (1995) nous fournissent un exemple circonstancié et récent de ce type d'approche. Seul cet exemple sera détaillé. Les auteurs ont réalisé une enquête cas-témoin sur les cas sporadiques d'hépatite A dans 201 districts anglais entre juillet 1990 et juin 1991 ; l'objectif de l'étude était de hiérarchiser les facteurs de risque de la maladie et de mettre en évidence des groupes à risque en Angleterre.

Les résultats de cette étude ont montré que, pour la population considérée, les voyages à l'étranger étaient le facteur de risque principal (OR = 19,8 ; IC à 95 % 4,87-80,6), suivi d'une contamination par contact avec un malade appartenant à la famille (OR = 13,5 ; IC à 95 % 6,49- 28,0) puis de la présence d'un enfant de moins de 10 ans dans le contexte familial (OR = 1,57 ; IC à 95 % 1,1-2,22). Les autres facteurs de risque n'apparaissaient pas significativement corrélés à la maladie, notamment la consommation de coquillages (OR = 1,40 ; IC à 95 % 0,90-2,16). L'association avec la consommation de coquillages semblait varier géographiquement avec une augmentation du risque dans le nord et l'ouest de l'Angleterre, région de plus forte consommation de fruits de mer.

### 3.3. Evaluation de la qualité microbiologique des coquillages

La qualité sanitaire des coquillages commercialisés est contrôlée en France par les services vétérinaires dans les établissements de production conchylicole et sur les lieux de distribution par mesure des indicateurs de contamination fécale (coliformes thermotolérants). Cependant, la qualité sanitaire des coquillages dépend surtout du niveau de contamination microbiologique du milieu dans lequel ils sont récoltés. Celle-ci est évaluée au travers du REMI, l'un des réseaux de surveillance de l'IFREMER. Il a un double objectif, environnemental (estimation de la contamination bactériologique du milieu marin ) et sanitaire (détection des épisodes de contamination des secteurs conchylicoles pour la protection du consommateur). L'évaluation de la contamination des zones de production est faite dans les coquillages ; les paramètres pris en compte sont les indicateurs de contamination fécale (coliformes thermotolérants) sur lesquels sont basées les normes de salubrité des coquillages destinés à la consommation humaine (directive 91/492/CEE, décret 94-340, arrêtés du 21 juillet 1995 et du 2 juillet 1996), et pour l'évaluation de la salubrité de la denrée certains germes pathogènes comme les salmonelles. Les coliformes thermotolérants sont de bons traceurs d'une contamination fécale localisée. Dans ces conditions, ils peuvent être

considérés comme sentinelles vis-à-vis d'autres microorganismes pathogènes, comme les virus. Par contre, leur durée de vie en mer estimée à quelques jours est limitée par rapport à la survie de bactéries comme les salmonelles évaluée à quelques semaines. Quant aux virus, particules inertes adsorbées sur des particules, on estime qu'ils peuvent persister plusieurs mois en milieu marin.

Plusieurs résultats font état de détection de virus de l'hépatite A dans des coquillages échantillonnés sur le littoral français. Pietri et Munro (1989) ont mis en évidence par un test radio-immunologique la présence d'antigène du VHA dans des moules de la baie de Bourgneuf (Vendée) et dans l'anse de Carteau (Bouche du Rhône). Par la même technique, Schwartzbrod *et al.*, (1991) ont identifié l'antigène du VHA dans des huîtres placées expérimentalement à proximité d'un rejet urbain en baie de Morlaix (Finistère). Sur des échantillons de moules et de coques récoltés à proximité de l'estuaire de la Loire, Le Guyader *et al.*, (1993) ont identifié de l'ARN viral de VHA par hybridation moléculaire (sonde génomique). Depuis, des particules virales de VHA ont été mises en évidence dans des coquillages du Golfe du Morbihan, en baie de Quiberon (Morbihan) et en baie de La Baule (Loire-Atlantique) par PCR (Polymerase Chain Reaction - Le Guyader *et al.*, 1994). Cette technique est très sensible puisqu'elle permet de révéler la présence d'une particule virale dans 25 g de chair de coquillage. Elle constitue une technique rapide pour détecter des virus qui n'étaient pas trouvés par des techniques classiques. C'est le cas pour le virus de l'hépatite A qui se multiplie difficilement en culture. Cependant l'interprétation de ces résultats en terme de risque reste délicate car, au stade actuel des programmes de recherche, il n'est pas possible de différencier une particule infectieuse d'une particule non infectueuse.

Les premiers résultats obtenus in situ, cités plus haut (Le Guyader *et al.*, 1994), n'ont pas mis en évidence de relation entre coliformes thermotolérants et présence de particules virales. Cependant pour juger de la validité des coliformes en tant qu'indicateurs de contamination microbiologique, il convient de développer des études complémentaires sur cette relation dans des secteurs très contrastés selon leur degré d'exposition à la contamination fécale.

Les nouvelles techniques développées en recherche, comme la PCR, apparaissent prometteuses pour une application en surveillance, leur passage en routine n'est pas encore envisagé à court terme (coût des analyses, problèmes méthodologiques liés à des inhibiteurs,... etc).

### 3.4. Conclusion

Les études épidémiologiques incriminant les fruits de mer ne sont que rarement accompagnées d'analyses microbiologiques dans les coquillages. Avant 1990, les techniques de mise en évidence des virus dans l'environnement et dans les coquillages étaient lourdes et limitées. Depuis, les techniques de biologie moléculaire permettent de confirmer la présence de particules virales dans les coquillages impliqués dans les épidémies. La probabilité de disposer d'un échantillon de coquillages consommés est faible, surtout dans le cas d'une épidémie d'hépatite A, car du fait de la période d'incubation le repas remonte à plusieurs jours voire plusieurs semaines. Au stade actuel de la surveillance des secteurs conchylicoles, on ne pourrait vérifier la présence du virus de l'hépatite A dans le milieu qu' *a posteriori* et, éventuellement, comparer après séquençage les souches trouvées dans les coquillages et dans les selles des malades. C'est pourquoi lorsque les coquillages apparaissent comme le facteur de risque le plus probable dans l'analyse d'un phénomène épidémique d'hépatite A, la démonstration n'est jamais complète en l'absence de confirmation par analyse microbiologique dans l'aliment suspecté. Ainsi les chiffres cités plus haut (page 4, Flahault *et al.*, 1995 - a et b) ne constituent-ils qu'une indication de l'importance des coquillages en tant que facteur de risque.

L'analyse des cas sporadiques d'hépatite A permet de juger de l'importance des différents facteurs de risque de la maladie. L'exemple que nous avons présenté (cf 3.2), unique mais récent, ne retient pas la consommation de coquillages comme un facteur de risque de l'hépatite A prépondérant en Angleterre.

La recherche des virus dans les coquillages et plus généralement en milieu marin n'est pas encore utilisable en routine. On a une idée ponctuelle de la contamination virale du milieu littoral et de ce fait du risque potentiel d'exposition du consommateur de coquillages. Les méthodes analytiques appartiennent encore au domaine de la recherche ; l'interprétation des résultats (présence de particules virales) en terme d'estimation du risque pour la santé publique est délicate et nécessite des données complémentaires.

## 4. Production et consommation de coquillages en France

### 4.1. Production

Pêche et élevage de coquillages représentent une part non négligeable de la production des pêches maritimes. En 1990, elle est estimée à 240 000 tonnes (T) environ, avec 38 000 T pour la pêche et environ 200 000 T pour l'élevage (Antona, 1993).

Les principales espèces pêchées sont la coquille St Jacques, la coque, la praire, la palourde et la moule. La production de moules de pêche, très irrégulière suivant les années, représente 5 à 15 % de la production totale de moules.

La conchyliculture est l'activité dominante des cultures marines en France en terme de production, de chiffres d'affaires et de nombre d'entreprises. La France est le principal pays producteur (80 % de la production de la CEE) et consommateur d'huîtres en Europe. La



production d'huîtres creuses est passée d'environ 120 000 tonnes au début des années 80 à 140 000 tonnes en 1990 (croissance de 20 % sur la période - Antona *et al.*, 1993). L'évaluation de la production d'huîtres est assez approximative ; elle concerne la production d'huîtres à destination de la consommation. Par contre, il y a peu d'évaluation des stocks et la comptabilité des flux de vente/achat de naissain n'est pas réalisée (Girard, 1995). La production en fonction des bassins s'établit comme suit (Cote-Colisson *et al.*, 1991) :

- Normandie :	28 000 T
- Bretagne Nord :	14 000 T
- Bretagne Sud :	14 000 T
- Ré-centre Ouest :	20 000 T
- Marennes Oléron :	30 000 T
- Arcachon :	14 000 T
- Méditerranée :	10 000 T

La production de l'huître plate (*Ostrea edulis*) est estimée à 1 600 tonnes. Les stocks en élevage ont été décimés par deux parasitoses successives en 1975 et 1980 (Antona, 1993) ; l'huître creuse (*Crassostrea gigas*) a remplacé l'huître plate.

Les importations d'huîtres restent limitées : moins de 1 000 T de 1988 à 1991, de l'ordre de 1 500 T en 1994. Les échanges dans l'union européenne, en baisse depuis 1992, se font principalement à destination de la Belgique. Le marché italien autrefois florissant s'est fermé pour des problèmes d'agrément sanitaire et de dévaluation de la Lire (Girard, 1995).

La production de moules est estimée à environ 60 000 tonnes en 1990 ; elle est soumise à des fluctuations inter-annuelles (Antona *et al.*, 1993). Pour 1994, la production (63 000 T) par régions est la suivante (données FIOM 1994, P. Paquette comm. pers.) :

- Nord - Pas de Calais :	2 000 T
- Basse Normandie :	14 000 T
- Bretagne :	24 000 T
- Pays de Loire :	4 650 T
- Poitou Charente	10 000 T
- Languedoc Roussillon :	7 000 T
- Provence - Côte d'Azur :	1 000 T
- Corse :	300 T

Cependant la production nationale est insuffisante, notamment à certaines périodes de l'année (elle est maximum de juillet à décembre) ; la demande est compensée par des importations évaluées à 30 000 T environ qui constituent 30 à 45 % du volume du marché français (Antona, 1993). Les deux principaux fournisseurs sont la Hollande et l'Espagne. Les exportations sont faibles (inférieures à 1 500 T).

Parmi les autres coquillages en élevage on peut citer principalement les palourdes. La production de palourdes (*Ruditapes philippinarum*) florissante à la fin des années 70, s'est effondrée 10 ans plus tard du fait de la maladie de l'anneau brun et de la prolifération de bancs naturels de cette même espèce ; en 1990 elle était de 500 T (Antona, 1993).

En terme d'importation, la coquille St Jacques représente une part importante en produit frais (15 000 T) et congelé (45 000 T). Cependant, une partie de ces importations est réexpédiée vers l'Espagne et l'Italie. Pour la palourde les importations sont de l'ordre de 250 T par an, les exportations, incluant les coquillages de pêche, s'élevant à 1 700 T environ (Antona, 1993).

#### 4. 2. Commercialisation

Les entreprises de cultures marines sont en majorité familiales. Il s'agit d'entreprises de production ou intégrant les activités de commercialisation (producteurs - expéditeurs). Elles sont soit consacrées à l'huîtres (80 %), ou à la moule (10 %), soit mixtes (10 % - Antona *et al.*, 1993).

Dans chaque bassin de production, la première mise en marché s'effectue de gré à gré entre producteurs-expéditeurs et des acheteurs de nature diverse (grossistes, détaillants, grandes surfaces...). Il n'existe pas en France de structure centrale de mise en marché. Les quelques organisations de producteurs du secteur sont locales avec un rôle réduit en matière d'organisation de l'offre. Le marché n'est pas transparent pour différentes raisons :

- "atomisation" de la production,
- écart entre poids facturé et poids réel,
- vente de lots au tonnage imprécis,
- augmentation de la vente directe sans enregistrement rigoureux.

D'autre part, la profession ne saisit pas elle-même l'intérêt d'une bonne connaissance des flux.

Cette situation conduit à une méconnaissance des échanges de bassins à bassins. Si Marennes-Oléron produit le quart des huîtres consommées en France, elle en commercialise, après affinage, 45 %, venant de Bretagne, Normandie et Vendée. Cependant la part de chacun des bassins n'est pas connue. Pour l'huître plate, le volume d'huîtres de l'étang de Thau transféré en Bretagne pour y être reparqué reste ignoré (Cote-Calisson, 1991).

La situation dans le Golfe du Morbihan et la baie de Quiberon nous donne un exemple à l'échelle locale (Goupil, 1992). Géographiquement, la baie de Quiberon est le premier bassin ostréicole de Bretagne-Sud avec près de 50 % de la production d'huîtres creuses de ce secteur, la Bretagne-sud réalisant environ 10 % de la production nationale. Les concessions conchyliques du secteur appartiennent également aux professionnels de Charente-Maritime qui viennent pêcher les huîtres qu'ils rapatrient et commercialisent dans leur département. De même, les conchyliculteurs de Bretagne-sud possèdent des concessions dans d'autres bassins conchyliques.

Dans ce secteur plusieurs circuits de commercialisation permettent d'écouler la production coquillière locale :

- \* vente en gros à des conchyliculteurs pour réimmersion. Il s'agit de coquillages adultes provenant directement des parcs et transportés vers d'autres centres ostréicoles morbihanais et vers les secteurs ostréicoles de Bretagne-Nord, de Normandie, de Marennes-Oléron pour complément de croissance ou pour affinage ;

\* à des revendeurs qui commercialisent les produits au détail : Plus de la moitié de la production est vendue à l'expédition durant la période des fêtes de fin d'année. Ces revendeurs sont multiples ; il s'agit de courtiers, grossistes et centrales d'achat sans rapport avec le consommateur, mais aussi des grandes et moyennes surfaces (GMS), des poissonniers et des restaurateurs-écaillers, directement en contact avec le consommateur ;

\* vente directe du producteur au consommateur dans toutes les villes du Morbihan et également dans les grandes villes des départements limitrophes, Finistère, Loire-Atlantique et Ile et Vilaine. Au moment des fêtes de fin d'année quelques professionnels se rendent à Paris et dans la région parisienne. L'ostréiculteur morbihanais est individualiste et ne communique pas toujours le nom de ses clients, ni celui des marchés où il se rend régulièrement.

En terme de quantité, les professionnels de Bretagne-sud ont vendu environ 40 % des 14 000 tonnes d'huîtres creuses entre mi-décembre et la fin de l'année, en 1991.

Il existe une concurrence entre bassins de production ostréicole. L'huître commercialisée sous l'appellation Marennes-Oléron bénéficie d'une image et d'un niveau de prix supérieur à celui des autres provenances (dénominations "fine de claire" et "spéciale de claire"). Pour certains sites de production (Arcachon ou les huîtres de Méditerranée, par exemple), il n'existe qu'un marché local voire régional (Antona, 1993).

Une enquête réalisée auprès de 60 magasins de grande et moyenne surface (GMS) répartis sur toute la France à l'exception de la zone méditerranéenne renseigne sur les différentes origines d'huîtres commercialisées (Anon., 1993 - a). Soixante cinq pour cent des magasins interrogés commercialisent des huîtres de Marennes-Oléron toute l'année, 30% seulement à l'occasion des fêtes de fin d'année, 5% jamais. Les provenances citées sont :

- 87 % Marennes-Oléron,
- 71 % Bretagne (Cancale, St Jacut de la mer, Belon),
- 46 % Normandie (St Vaast, Isigny, Blainville),
- 20 % Vendée,
- 20 % Bouzigues, Arcachon, la Hollande.

Au cours de cette étude, dix restaurateurs, spécialistes de fruits de mer, basé dans l'ouest de la France et à Paris, précisent qu'ils proposent principalement des huîtres de Marennes-Oléron, puis celles de Bretagne (Belon et Cancale). Les huîtres de Normandie ou de Vendée présentent pour eux peu d'intérêt. Dans les poissonneries (30 poissonniers sur la France entière), les huîtres de Marennes-Oléron sont présentes sur tout le territoire français mais dans une moindre mesure sur les côtes vendéennes, normandes et bretonnes. Elles sont présentes dans 45 % des magasins, les huîtres de Bretagne dans 25 % des cas, celles de Normandie 15 %, celles de Vendée 10 %.

Les colis de coquillages destinés à la vente sont munis d'une marque sanitaire portant les informations suivantes (décret 94 - 340 du 28 04 94) :

- pays expéditeur,
- les noms scientifiques et commun des coquillages,
- l'identification du centre d'expédition par son numéro agrément,
- la date de conditionnement, se composant au moins du jour et du mois,
- la mention : "ces coquillages doivent être vivants au moment de l'achat" ou, à défaut, la date de durabilité.

#### 4.3. Consommation

La France est le principal marché de l'huître en Europe. Le marché national absorbe 95 % de la production française sur le créneau du produit frais, avec une forte saisonnalité hivernale. L'huître conserve une image de produit festif, la moitié de la consommation se fait au moment de Noël (50 à 55 % entre décembre et janvier, Girard 1995). La part de l'huître dans le marché local des produits de la mer est de 10 % en France. La consommation *per capita* est proche de 2 kg par an (Anon., 1993 - b). L'Ouest (Normandie, Bretagne et Nord du littoral atlantique) est la région qui mange le plus d'huîtres (plus de 35 % des huîtres consommées en France pour la période 1987 à 1989), le Sud-Ouest (littoral sud de l'Atlantique) reste la seconde région, puis la région parisienne arrive en troisième position (Antona, 1993). Cependant la progression des achats se constate dans presque toutes les régions à l'exception du Sud-Ouest. La consommation est élevée sur le littoral et dans les zones limitrophes, elle diminue au fur et à mesure que l'on s'en éloigne, avec l'exception des grandes villes. Il existe une inertie relative des comportements alimentaires en fonction des spécificités régionales (Cote-Colisson, 1991).

Le profil des consommateurs d'huîtres est caractérisé par des ménages âgés de 50 ans et plus, plutôt aisés, ruraux ou habitants dans de petites villes (FIOM, 1993). Le déficit concerne les moins de 35 ans, les femmes seules sont les moins consommatrices.

Une étude, réalisée par le FIOM (Anon., 1984) sur un échantillon de 478 personnes représentatives de la population française notamment par les caractères socio-économiques, et consommant des huîtres au moins une fois par an, précise le comportement du consommateur d'huîtres. Cet échantillon a été sélectionné sur tout le territoire français. Quatorze pour cent de l'échantillon interrogé consomment souvent des huîtres en dehors de la période de fin d'année, 61 % de temps en temps (2 à 3 fois en dehors des fêtes de fin d'année), 25 % jamais. Cette consommation se fait essentiellement à domicile (66 %) et en dehors de la période estivale. Le plaisir et l'envie sont les principales motivations pour 53 % des consommateurs qui achètent des huîtres en dehors de la période des fêtes. Le lieu d'achat privilégié est le poissonnier (44 %) avec cependant une progression de la place du supermarché. L'image festive est ici encore démontrée puisque 94 % des personnes consomment les huîtres lors de fête, contre 49 % le dimanche en famille. Les deux variétés d'huîtres les plus citées sont les Belons et les Claires, les deux bassins les plus connus Arcachon et Marennes ; ceux de Méditerranée, Normandie et Manche restent peu connus.

L'analyse typologique de l'échantillon de consommateurs d'huîtres conduit à l'identification de 2 groupes chacun subdivisés en 3, le groupe positiviste (54 %) constitué

d'une population ouverte à la consommation régulière de coquillages et le groupe normatif (46 %) dont la population est fermée à cette approche.

Parmi les 54 % du groupe positiviste, on trouve :

- les impulsifs (24 %) : l'ouverture des huîtres n'est pas un frein, par contre la fraîcheur en est un ;
- les hédonistes (14 %) : ils ont une attitude très positive, leur principal frein est l'ouverture des huîtres. Ils s'inscrivent dans le profil des consommateurs d'"oyster bar" ;
- les bons vivants (16 %) : ils ont une attitude plus réservée. Ils sont partagés entre leur appréciation du produit et la symbolique de ce produit (produit cher, élitiste).

Parmi les 46 % du groupe normatif, on trouve :

- les traditionalistes (19 %) : ils conçoivent l'huître en entrée, pendant les fêtes. Leur frein est constitué par le prix ;
- les rationalistes (14 %) : l'ouverture est une corvée, les bassins producteurs sont pollués, les coquillages ne sont pas adaptés aux enfants, on consomme uniquement au moment des fêtes, les huîtres font grossir ;
- les normatifs (13 %) : ils sont restrictifs, l'huître est un plat de fin d'année qui doit conserver son image de luxe.

Comme pour l'huître, le marché de la moule est un marché de produit frais non décoquillé (Antona, 1993). La moule est la variété de coquillages la plus consommée en France (89 %) suivie de près par l'huître (81 % - Anon., 1985). La région Ouest représente 25 % de la consommation nationale, suivie de la Méditerranée (18 %), puis de la région parisienne (13 %) et enfin la région Nord (10 à 12 %). Il existe trois grands types de produits :

- la moule de bouchot (*Mytilus edulis* et localement *M. galloprovincialis*), consommée sur le littoral atlantique et à Paris (60%).
- la moule de Méditerranée (*Mytilus galloprovincialis*), consommée sur le littoral méditerranéen (plus de 60% de la consommation de cette région) et dans la région Rhône-Alpes en concurrence avec la moule espagnole.
- la moule en provenance de Hollande. Celle-ci représente plus de 50% de la consommation en région Nord et Est et un peu moins de 30% en région parisienne.

Le consommateur de moules est une personne de plus de 50 ans, appartenant à la classe modeste, vivant en couple, sans enfant, dans une ville moyenne (2 000 à 50 000 hab - FIOM, 1993).

Les autres coquillages (praires, coques, amandes, clams, palourdes, coquilles St Jacques, bigorneaux, bulots, oursins ) restent de consommation plus exceptionnelle (Madec, 1986). Il s'agit d'une consommation au restaurant ou bien au cours d'un repas avec des invités. Alors que la consommation des moules se fait en famille dans 70 % des cas contre 51 % pour

les huîtres, seulement 45 % des occasions de consommation de coquilles St Jacques sont familiales. Bigorneaux, coques, palourdes voire oursins dans certaines secteurs sont pêchés par les pêcheurs amateurs lors des grandes marées et pendant les vacances estivales ; ils sont de ce fait consommés en famille. Par contre, la praire, l'amande et le clam sont proposés dans des plateaux de fruits de mer au restaurant.

#### 4.4. Conclusion

Les huîtres sont les coquillages dominants en terme de production et de consommation en France ; les importations sont anecdotiques. Les coquillages ne passent pas par des circuits de distribution centralisés. Il n'est souvent pas aisé de retrouver leur origine géographique exacte. Cette difficulté résulte également des transferts de coquillages avant commercialisation de bassin à bassin, importants en fin d'année. Près de la moitié de la production nationale est commercialisée sous l'appellation Marennes-Oléron alors que seulement 25 % y sont produites. Cette prédominance se retrouve dans la distribution (poissonneries, GMS et restaurants). Seule l'indication sur l'origine de l'expéditeur - et non celle du producteur - est mentionnée sur les lots de coquillages.

Les données sur la consommation de coquillages par les français soulignent son côté traditionnel, le long du littoral et dans les grandes villes. L'Ouest de la France est la région la plus consommatrice de coquillages. Moules et huîtres sont les coquillages les plus consommés. Il s'agit de produits élevés dans les eaux littorales françaises, exception faite de la moule de Hollande dont le marché touche significativement le Nord et l'Est de la France. Cette consommation est saisonnière ; pour l'huître, la période de plus forte consommation se situe traditionnellement pendant les fêtes de fin d'année. Cette espèce conserve toujours son caractère festif. Le profil du consommateur est marqué ; celui-ci est âgé de plus de 50 ans. Les jeunes adultes sont peu consommateurs.

### 5. Protocole d'étude d'une enquête épidémiologique sur la relation hépatite A - consommation de coquillages

L'objectif fixé est d'évaluer le risque d'hépatite A associé à la consommation de coquillages. Pour mettre en relation consommation de coquillage et maladie d'origine microbiologique, plusieurs approches méthodologiques peuvent être envisagées. Certaines portent sur les groupes (variations d'incidence des maladies ou variation d'exposition), d'autres sur les individus ; il s'agit, alors, des études avec volontaires, des enquêtes liées à l'apparition d'épidémies, des études cas-témoin des cas sporadiques et des enquêtes de cohorte (Morris, 1990). Nous allons passer en revue chacune de ces approches et les discuter en fonction de l'objectif fixé.

#### 5.1. Etudes portant sur des groupes

Les études de corrélation écologique permettent d'étudier les relations entre les caractéristiques collectives d'exposition sur une série de populations et les niveaux des risques de maladies observés sur ces mêmes populations. Elles constituent une première étape, rapide

à mettre en oeuvre et souvent peu coûteuse, pour vérifier une hypothèse avant d'envisager des enquêtes plus lourdes de type prospectif ou retrospectif basées sur des individus.

L'objectif dans le cas qui nous occupe, serait de comparer le taux d'incidence de l'hépatite A avec la prévalence de la consommation de coquillages sur deux secteurs géographiques distincts, l'un en bordure de littoral, l'autre éloigné de la zone côtière, dans les Alpes du Nord par exemple. La comparaison des niveaux d'incidence de l'hépatite A dans deux secteurs géographiques différents, l'un littoral, l'autre plus continental, pose un certain nombre de problèmes méthodologiques. Il faut que les données nécessaires soient facilement accessibles or nous avons vu que les données d'incidence de l'hépatite A ne sont pas disponibles d'une région à l'autre puisqu'il s'agit de données sur l'ensemble des hépatites présumées virales avec une représentativité hétérogène à l'échelle régionale. Les variations géographiques d'exposition en terme de consommation de coquillages sont globalement connues au niveau national, mais sont mal appréciées localement. De plus, dans les études de groupes, les contrastes d'exposition sont souvent atténués car ils intègrent des niveaux moyens d'exposition dans les populations étudiées (Bouyer *et al.*, 1993). Avant de conclure à l'existence d'une relation entre exposition et pathologie, il faut vérifier que les autres facteurs de risque de la maladie (par exemple, la fréquence de voyage en zones d'endémie) sont distribués comme l'exposition étudiée entre les unités géographiques retenues. Il faut s'assurer également que le statut immunitaire de la population reste comparable d'un secteur à l'autre.

Une étude de corrélation écologique sur la relation entre exposition aux coquillages et hépatite A s'avère difficile à mettre en place car les facteurs de confusion sont nombreux et les données de surveillance disparates et imprécises. De plus, elle ne répond pas à la question initialement posée.

## **5.2. Etudes portant sur des individus**

### **5.2.1. Etudes sur volontaires**

Menées en conditions contrôlées, elles permettent d'obtenir des informations sur les facteurs de virulence, les doses infectantes et les mécanismes physio-pathologiques. Elles nécessitent une population homogène, notamment vis-à-vis des réactions immunitaires. La plupart du temps, les sujets volontaires sont jeunes et en bonne santé et la généralisation des résultats à l'ensemble de la population est délicate. La taille du groupe de volontaires doit être statistiquement représentative, ce qui implique un coût important. Cependant, les limites de ce type d'étude sont essentiellement d'ordre éthique. Les essais cliniques pour juger de l'effet protecteur d'un médicament rentrent dans cette catégorie d'études. Par contre, lorsque l'exposition au facteur de risque est potentiellement dangereuse, ce choix ne peut être retenu ; c'est le cas dans un protocole d'étude sur le VHA.

### **5.2.2. Enquêtes liées à l'apparition d'épidémies**

Ce sont ces conditions d'études qui fournissent la majorité des informations sur la relation pathologie-consommation de coquillages que l'on trouve dans la littérature. Cependant, ces enquêtes sont dépendantes de l'apparition d'épidémies. Ces phénomènes sont par définition exceptionnels ; ils ne reflètent pas une situation normale et ne représentent pas un problème général.

Les techniques épidémiologiques mises en oeuvre permettent d'identifier les facteurs de risque (investigation épidémiologique) puis d'établir statistiquement la relation entre un facteur de risque (par exemple, consommation de coquillages) et pathologie observée (ici, hépatite A) grâce à une étude cas-témoin.

La littérature est abondante sur les épidémies d'hépatite A associées à la consommation de coquillages et nous fournit des exemples méthodologiques. Le premier exemple est celui d'une épidémie analysée en Floride (Desenclos *et al.*, 1991), le second décrit l'investigation épidémique d'un phénomène épidémique en France dans deux départements littoraux (Nuiaouet *et al.*, 1993). Ces deux études ont déjà été présentées dans le chapitre 3.1 ; nous détaillons et discutons ici les protocoles utilisés.

**\* *Epidémie en Floride* :** L'hépatite A est une maladie à déclaration obligatoire aux USA (anon., 1990). Plusieurs cas d'hépatite A ont été rapportés début août 1988 et l'enquête cas-témoin a commencé immédiatement, avec pour objectif de vérifier l'hypothèse d'une contamination d'origine coquillière. Un cas a été défini comme une personne ayant eu une hépatite A entre juillet et août 1988, diagnostiquée par un médecin, ou bien ayant des anticorps IgM positifs contre le VHA, et ayant participé à un repas de fruits de mer dans les 10 à 50 jours avant l'apparition des symptômes. Les cas ont été identifiés par plusieurs sources (département local de la santé, hôpitaux et médecins, enquêtes auprès des restaurateurs). Tous les malades joints par téléphone ont été inclus dans l'enquête. On leur a demandé de citer au moins une personne partageant leur repas (au maximum 3). Ont été retenus comme témoin les personnes qui n'avaient pas développé de symptômes d'hépatite A au cours des 10 à 50 jours qui précédaient, n'ayant pas eu cette maladie auparavant, et n'ayant pas reçu de traitement préventif (immunoglobulines) dans les trois mois précédents. La séroprévalence n'a pas été vérifiée chez les témoins. Cas (n=53) et témoins (n=64) ont été interrogés par un questionnaire standard sur la consommation de nourriture, sur leur état de santé et sur les autres facteurs de risque de la maladie. Les données ont été principalement analysées par des tests du  $\chi^2$ . L'origine des lots d'huîtres a été recherchée en utilisant les numéros d'étiquettes conservées par les restaurateurs. Des analyses environnementales (eaux usées et coquillages provenant de zones de production autorisées et interdites) ont été réalisées (colimétrie et recherche de VHA). L'étude a montré une augmentation du risque d'hépatite A chez les consommateurs d'huîtres ; les analyses effectuées sur différents lots de coquillages commercialisés, prélevés après l'apparition du phénomène épidémique, ont révélé la présence persistante de la contamination virale du milieu marin.

**\* *Epidémie d'hépatite A en France* :** Les services de la DDASS de la Loire-Atlantique et du Morbihan ont été prévenus, fin février et début mars 1992 respectivement, par les laboratoires d'analyses médicales (LAM) d'une fréquence anormale de sérologies positives pour l'hépatite A depuis le mois de janvier (l'hépatite A n'est pas une maladie à déclaration obligatoire en France). En Loire Atlantique, ils ont étudié le phénomène épidémique, par une enquête postale, tout d'abord auprès des médecins généralistes, puis à partir de juillet auprès des LAM. Dans le Morbihan, l'investigation a d'abord porté sur les données des LAM depuis décembre 91, complétée parallèlement par une enquête auprès des médecins généralistes et spécialistes. Les nombres de cas ont été recensés et géographiquement identifiés ; différentes hypothèses sur l'origine de la contamination ont été émises. Les coquillages, consommés au cours des fêtes de fin d'année ont été suspectés. Aucune enquête analytique n'a été réalisée, par manque de moyens méthodologiques et logistiques.



La comparaison de ces deux études souligne l'importance d'une capacité de réaction rapide. Pour mettre en évidence dans les plus brefs délais ces phénomènes épidémiques, un système de recueil de données de morbidité est nécessaire. En France, l'hépatite A n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, l'information parvient aux administrations locales chargées des problèmes de santé publique (DDASS) le plus souvent par le biais des laboratoires médicaux privés lorsque ceux-ci ont atteint un certain niveau d'alerte. Cela peut nécessiter plusieurs semaines. Les conséquences opérationnelles sont importantes pour l'élaboration de l'enquête cas-témoin et pour la récolte d'échantillons de selles de malades et de coquillages si l'hypothèse coquillière s'avère intéressante à analyser. Il paraît peu probable, compte-tenu du délai d'incubation, d'obtenir des échantillons de coquillages consommés et suspectés d'être à l'origine de la contamination. En effet, les bivalves sont généralement consommés crus et très rarement congelés ; de fait la probabilité d'en retrouver stockés au congélateur est faible. Cependant, un échantillonnage de coquillages sur les zones de production ou de ramassage d'où proviennent les coquillages soupçonnées, permet de vérifier la persistance éventuelle de la contamination virale. Si cet échantillonnage est accompagné d'une part de prélèvements de selles chez les malades incidents et d'autre part de collectes d'eaux traitées dans les stations d'épuration, la recherche du virus de l'hépatite A par PCR dans les différents échantillons biologiques, suivie de séquençage peut autoriser une comparaison entre souches trouvées dans la population et souches identifiées en milieu marin et informer sur la circulation des souches dans l'environnement.

Le délai entre l'investigation épidémiologique et l'enquête proprement dite a des conséquences sur la qualité des renseignements récoltés auprès des cas et des témoins. La durée d'incubation de la maladie oblige à enquêter sur les 4 à 6 semaines qui précèdent l'apparition des symptômes pour les cas, et conséquemment la même période pour les témoins.

Les résultats d'une enquête cas-témoin en situation épidémique ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population, mais ne s'appliquent qu'à l'échantillon étudié. Ces enquêtes présentent cependant l'avantage d'être rapides d'exécution et d'un coût plus limité comparé à d'autres approches méthodologiques en épidémiologie.

### ***5.2.3. Enquêtes portant sur les cas non épidémiques***

#### **5.2.3.1. Etudes de cohorte**

C'est une étude la plus souvent prospective qui consiste dans le suivi de l'apparition de la maladie dans deux populations exposées différemment à un facteur de risque. Un seul facteur de risque est étudié. Ces études sont considérées comme apportant un maximum d'informations sur la relation exposition-maladie (calcul du Risque Relatif et du Risque Attribuable). Cependant, elles sont difficiles à mener et coûteuses ; la sélection des populations est délicate, la surveillance est lourde et le nombre d'individus à suivre est fonction de l'incidence de la maladie dans la population générale. Il doit être grand quand la maladie est peu fréquente. Ces enquêtes nécessitent également de connaître les sources possibles de contamination et d'assurer un suivi de ces sources (par exemple, les zones de production de coquillages).

Nous avons vu que l'hépatite A est une maladie peu fréquente en France. Le nombre de cas recensés par an est faible : 122 dans la communauté urbaine de Lyon en 1992, 59 par les médecins sentinelles en 1994, en moyenne une centaine de cas par an par ce système de surveillance, toutes causes d'exposition confondues. L'immunité est un paramètre important à prendre en considération. La séroprévalence varie en fonction de l'âge, elle est de l'ordre de 20 % à 20 ans, supérieure à 90 % à 50 ans. Il s'agit de données moyennes pour la population nationale ; mais ces pourcentages sont probablement modifiés à la hausse lorsqu'une région a été touchée par une épidémie. Ainsi peut-on penser que les populations des départements du Morbihan et de Loire-Atlantique ont une immunité supérieure à celle du reste de la France. Ces différentes remarques soulignent la difficulté de retenir un secteur approprié, d'identifier les populations à suivre (exposés et non exposés sur leur habitudes alimentaires vis-à-vis des coquillages, avec sélection de non immunisés), le nombre d'individus devant être très grand car l'incidence est faible. Les principaux facteurs de risque sont les voyages en zones endémiques, puis le contact avec un malade contagieux ; la contamination par les aliments n'interviendrait qu'en 3ème position sous l'hypothèse des coquillages comme vecteur principal. Les informations sur la consommation régulière de coquillages, donc sur l'exposition, sont imprécises. Cette exposition n'est pas essentiellement concentrée sur les portions littorales, puisqu'il existe une tradition festive liée aux coquillages. Ce point limite la possibilité d'identifier une population non-exposée. Une étude basée sur de petites différences d'exposition réduirait les contrastes. De plus, on dispose d'informations limitées et éparses sur le niveau de contamination du milieu marin par le virus de l'hépatite A.

L'enquête de cohorte est généralement privilégiée dans le cas d'une maladie fréquente et d'une exposition rare (Rumeau-Rouquette *et al.*, - 1993 ; Bouyer *et al.* - 1993). Cependant, si cette approche peut être jugée simplificatrice dans certaines conditions (cas de certaines expositions professionnelles liées à des maladies rares), elle reste recevable dans notre cas car l'exposition est très dispersée dans la population.

Nous ne développerons pas plus avant cette approche qui apparaît mal adaptée à l'objectif que l'on se fixe, dans l'état actuel des connaissances sur l'importance des différents facteurs de risque dans l'apparition de l'hépatite A en France.

#### **5.2.3.2. Etudes cas-témoins dans des cas sporadiques**

Cette étude, rétrospective, s'appuie sur la base des cas déclarés sur une zone géographique définie. Les personnes, répondant à ces conditions, sont identifiées et les facteurs de risque du développement de la maladie, connus par la bibliographie, sont comparés à ceux des témoins qui n'ont pas la maladie. Ce type d'enquête permet d'éviter d'attendre une épidémie.

L'étude de Maguire *et al.* (1995) fournit une base méthodologique que nous allons discuter ; rappelons que l'objectif de l'étude réalisée sur 201 districts anglais entre juillet 1990 et juin 1991 était de hiérarchiser les facteurs de risque de la maladie et de mettre en évidence des groupes à risque en Angleterre. Les cas ont été identifiés par l'OPCS (Office of Population Censuses and Surveys) ; l'augmentation du nombre de cas par rapport aux années précédentes a été confirmée soit par les médecins soit par les laboratoires d'analyses médicales auprès des services locaux du CCDC (Consultant in Communicable Disease Control, en contact avec le PHLS - Public Health Laboratory Service - Communicable Disease Surveillance Centre). Un cas était défini comme suit : un malade ayant souffert d'une hépatite A non-épidémique entre

le 1er juillet 1990 et le 30 juin 1991, porteur d'anticorps IgM anti-VHA et ayant été déclaré par les services médicaux (n confirmés = 1262 sur 1590 échantillonnés). Les témoins étaient choisis dans leur entourage scolaire, professionnel ou social (club) géographiquement proche ; ils devaient être indemnes de la maladie (n retenus = 1033 sur 1483 échantillonnés). Le statut immunitaire des cas (IgM) et des témoins (IgG) a été vérifié par analyse de la salive ; ils ne devaient pas avoir reçu de traitement préventif contre la maladie au cours de l'année passée. Cas et témoins étaient appariés sur l'âge, le sexe. Ils ont été questionnés dans les six semaines qui ont suivi leur maladie, par un questionnaire standard sur les conditions d'exposition aux facteurs de risque au cours des huit semaines précédentes. Les facteurs d'exposition étaient les voyages à l'étranger, le contact avec un malade atteint d'hépatite A, avec des jeunes enfants, la consommation de produits laitiers ou de fruits de mer, d'eau non traitée et les activités de baignade récréative. Des facteurs de risque secondaires comme l'activité professionnelle et le nombre de personnes à la maison ont également été renseignés. Les variables ont été regroupées suivant l'importance du risque ou bien suivant des entités géographiques. Les résultats ont été traités par régression logistique conditionnelle pour les données appariées. Aucune analyse biologique, à l'exception des tests sur la salive, n'a été effectuée.

Cette étude souligne, de nouveau, l'importance des systèmes de surveillance de santé centralisés permettant l'identification des cas symptomatiques d'hépatite A. Sa couverture géographique est vaste puisqu'elle a été réalisée sur les données collectées dans les différents districts anglais. La population totale enquêtée au cours de l'étude était de 3 000 personnes environ. Les auteurs concluent néanmoins que le nombre d'individus devait être trop faible pour estimer le risque associé à certaines variables. C'est ainsi que le critère "consommation de fruits de mer" ne ressort pas comme significativement lié à la maladie. L'ensemble de ces remarques signale la dimension d'une telle étude.

Une telle approche peut être transposée en France. Le protocole d'enquête analytique décrit pour les épidémies en situation diffuse peut être repris et complété. L'objectif devient une identification et une hiérarchisation des facteurs de risque liés à l'hépatite A sur une population française. Le choix des cas est fait suivant le même cheminement (identification des cas auprès des services médicaux et confirmation par analyse sérologique ou par diagnostic médical) mais en ne retenant que les cas sporadiques et non les cas épidémiques. Le choix des témoins est similaire : un ou deux témoins sélectionnés parmi les proches des cas sur la base d'une sérologie négative vis-à-vis de l'hépatite A, d'absence de traitement préventif contre la maladie par immuno-globulines dans les 6 mois qui précèdent l'enquête et d'absence de vaccination contre le VHA. Le questionnaire se doit d'étudier l'ensemble des facteurs de risque identifiés dans la littérature. L'échantillonnage biologique se limite à la collecte de selles de malades (si le cas est incident) pour une identification des souches circulantes dans la population.

Par rapport à l'objectif fixé, ce type d'enquête permet de juger de l'importance des coquillages comme facteur de risque de l'hépatite A par rapport aux différents critères connus. En étudiant plusieurs régions au niveau national, on pourrait affiner ce classement en fonction, notamment des habitudes alimentaires vis-à-vis des fruits de mer de chacune et juger d'éventuelles disparités régionales. L'étude anglaise n'a pas permis de retenir les fruits de mer comme facteur de risque significatif pour les cas sporadiques, mais soulignait des différences régionales en fonction de ce critère. La France étant, contrairement à l'Angleterre, un pays de forte consommation de coquillages, ce point pourrait faire ressortir un classement national des facteurs de risque divergent par rapport à celui de l'étude anglaise.

## 6. Conclusion générale

Les coquillages, appréciés pour leurs qualités nutritionnelles et gustatives, sont considérés comme un aliment à risque d'autant qu'ils sont consommés la plupart du temps crus ou incomplètement cuits. Cependant les données épidémiologiques manquent pour évaluer ce risque.

Dans le cadre de ce travail nous avons discuté les différentes techniques méthodologiques permettant d'appréhender le risque d'hépatite A liée à la consommation de coquillages (tableau 3). Il ressort que l'étude des cas sporadiques d'hépatites au niveau national au travers d'une enquête cas-témoin apparaît, dans l'état actuel des connaissances, la meilleure approche. En effet, sans connaître la part des coquillages comme facteur de risque une approche épidémiologique basée sur le vecteur (exposition) serait coûteuse et incertaine, d'autant que l'incidence estimée de la maladie est faible. Par contre, l'étude des cas sporadiques peut permettre de mesurer le poids de chaque facteur de risque et de juger de l'importance des coquillages dans ce classement. Le recensement des cas sporadiques nécessite cependant une amélioration des systèmes de surveillance de santé existant.

D'autres virus entériques sont retrouvés en milieu marin. Les virus apparentés au virus de Norwalk (Small Round Structured Virus - SRSV) sont de plus en plus souvent identifiés grâce aux nouvelles techniques analytiques de biologie moléculaire dans des épidémies de gastro-entérites dont le vecteur est le coquillage (Murphy *et al.*, 1979 ; Morse *et al.*, 1986 ; Wanke et Guerrant, 1987 ; Pontefract *et al.*, 1993 ; Kohn *et al.*, 1995 ; Le Guyader *et al.*, 1996).

Ces deux types de pathologie n'ont pas le même poids économique. Si les hépatites semblent peu fréquentes dans leur forme symptomatique, elles touchent des populations actives entre 20 et 40 ans et le coût social n'est pas négligeable. De plus, le nombre de cas graves augmente en fonction de l'âge. Par contre, les gastro-entérites sont bénignes lorsqu'elles ne touchent pas les jeunes enfants et sont rarement accompagnées d'un suivi médical, mais elles sont fréquentes. L'une pour la gravité des cas chez les adultes, et l'autre pour sa fréquence constituent un problème de santé publique non négligeable. Une meilleure évaluation de l'importance des coquillages en tant que facteur de risque de ces pathologies et vecteur d'exposition virale est nécessaire. Les données épidémiologiques sur la relation pathologie-coquillages et les résultats microbiologiques sur la contamination littorale sont les bases indispensables pour l'élaboration d'une démarche d'évaluation des risques, comparable à celle développée pour les risques chimiques. Cette méthodologie permet, à terme, par une meilleure connaissance des niveaux de contamination, des voies d'exposition et des risques encourus, d'améliorer les stratégies de surveillance du milieu marin, les normes de salubrité et les mesures techniques de régulation de la commercialisation pour la protection du consommateur.

Types d'enquête	Objectifs	Avantages	Inconvénients Contraintes
Etude de corrélation écologique	Etude des relations entre les caractéristiques collectives d'exposition aux coquillages sur une série de populations et les niveaux des risques de maladies observées sur ces mêmes populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Rapidité de mise en oeuvre</li> <li>* Peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Taux d'incidence mal connu</li> <li>* Expositions mal appréciées</li> <li>* Nombreux facteurs de confusion</li> </ul>
Etude sur volontaires	Etudes de la relation dose/effet, microorganismes/pathologie dans le cas d'une exposition aux coquillages	Etude contrôlée permettant : <ul style="list-style-type: none"> <li>* d'étudier le facteur virulence</li> <li>* de déterminer la dose infectieuse</li> <li>* d'approfondir les mécanismes physio-pathologiques</li> <li>* de réaliser des analyses microbiologiques dans les selles de malades et dans les coquillages</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* problèmes éthiques</li> <li>* coût élevé car nombre nécessairement important de volontaires</li> <li>* généralisation difficile car volontaires généralement jeunes et en bonne santé</li> </ul>
Investigation épidémique enquête cas-témoin (cas épidémiques)	Mise en évidence de la relation pathologie / consommation de coquillages	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Source importante d'informations</li> <li>* Bonne fréquence d'apparition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Pas de généralisation possible à l'ensemble de la population</li> <li>* problème d'identification d'une épidémie (nécessité d'un système de surveillance actif)</li> <li>* Impossibilité de disposer des coquillages incriminés pour analyses</li> </ul>
Enquête cas-témoin (cas sporadique)	Importance des différents facteurs de risque (dont les coquillages) associés à une pathologie	* Etude permettant de connaître l'importance de la relation pathologie / coquillages en dehors d'un contexte épidémique	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Difficultés d'identifier les cas lorsqu'ils ne sont pas groupés</li> <li>* Impossibilité de connaître précisément l'exposition</li> </ul>
Enquête de cohorte	Suivi de l'apparition d'une pathologie dans une population consommant des coquillages, comparaison avec une population non exposée	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Calcul du taux d'incidence et mesures du risque (RR et RA)</li> <li>* Evaluation plus précise de l'exposition (analyse de la contamination micro biologique des coquillages)</li> </ul>	* Coût élevé car nombre d'individus important à suivre

Tableau 3 : Comparaisons des différentes approches épidémiologiques permettant d'appréhender le risque d'hépatite A liée à la consommation de coquillages

## 7. Bibliographie

- Anonymus, 1984. Rapport d'étude - Recherche de concepts permettant l'optimisation de la fréquence et de la période de consommation des huîtres en France - Document Motivaction / FIOM, 122 p.
- Anonymus, 1985. Les consommateurs et les produits de la mer, Motivaction - FIOM, 199 p.
- Anonymus, 1990. Control of communicable diseases in man. A. S. Benenson ed., Am. Publ. Health Assoc, 197-201.
- Anonymus, 1992 a. Réseau national téléinformatique de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles (R.N.T.M.T.), bilan de la surveillance des médecins sentinelles en 1991, U.R.B.B. (INSERM U263) - DGS. B.E.H. n°25 (juin), 111-113.
- Anonyme, 1992 b. Recommandations pour la prévention de l'hépatite A, groupe suisse de travail pour l'hépatite virale, groupe suisse de travail pour les conseils médicaux aux voyageurs en collaboration avec l'Office fédéral de la santé publique, 6 p.
- Anonyme, 1992 c. Trends based on reporting to national notifiable diseases surveillance system, 1989, US department of health and human services, public health service, CDC Hepatitis surveillance, 9-12.
- Anonyme, 1993 a. Marennes-Oléron, étude de positionnement produit en aval de la filière, étude réalisée par le cabinet CREAMINE, 85 p.
- Anonyme, 1993 b. Guide d'approche du marché européen de l'huître, tome1 : Approche du marché, publication CFCE, FIOM, CNC, Direction des produits agro-alimentaires, 204 p.
- Antona M., 1993. Données économiques sur la conchyliculture française, *In* : Coquillages, coord. P. Elzière-Papayanni, Ed. Inf. Tech. Serv. Vét. Fr., 129 - 145.
- Antona M., D. Bailly, P. Paquotte, M. Gabott, J. Gibbs, S. Shaw, S. Harmsma, 1993. La conchyliculture en Europe, Rapport IFREMER, RIDRV - 93.008- SEM/Paris, 55 p.
- Atmar R.L., T.G. Metcalf, F.H. Neill, M.K. Estes, 1993. Detection of enteric viruses in oysters by using the polymerase chain reaction, *Appl. Environ. Microbiol.*, 59 (2), 631-635.
- Bouyer J., D. Hémon, S. Cordier, F. Derriennic, I. Stücker, B. Stengel, J. Clavel, 1993. Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives. Ed. INSERM, 498 p.
- Buisson Y, 1993. Faut-il vacciner contre l'hépatite A?, *La lettre de l'infectiologue*, 8 (15), 496-498.
- Buisson Y., M. Jousset, H. Schill, G. Martet, 1994. Epidémiologie et prophylaxie de l'hépatite A, *Méd. Trop.*, 54 : 9S - 13S.

- Chamouillet H., P. Chevallier, M. Lecadiou, 1993. Séroprévalence des hépatites A, B, et C à l'île de la Réunion, *BEH*, 34, 158-159.
- Cote-Colisson D., A. Le Louche, 1991. Le marché français de l'ostréiculture, FIOM / CNC / Bernard Julhiet Conseils, 39 p.
- Dabis F., J. Drucker, A. Moren, 1992. Epidémiologie d'intervention. Ed. Arnette, 589 p.
- Deloince R., F. Leveque, J.M. Crance, C. Trepo 1994. Epidémiologie de l'hépatite A, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 18, 354-361.
- Desenclos J.-C., K.C. Klontz, M.H. Wilder, O.V. Nainan, H.S. Margolis, R.A. Gunn, 1991. A multivariate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters, *Am. J. Public Health*, 81 (10), 1268-1272.
- Dubois F., C. Thévenas, E. Cages, S. Vol, A. Doctoriarena, J.-L. Ecault, A. Goudeau, J. Tichet, 1992. Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 16, 674-679.
- FIOM, 1993. Marché de la conchyliculture, SECODIP consommation, bilan 1993, non paginé.
- Flahault A., N. Farran, P. Chauvin, V. Massari, P. Garnerin, 1995 a. Sentinelles, Surveillance épidémiologique du réseau de médecins sentinelles, trimestres 1-2-3-4 1994, Rapport INSERM, 16 janvier 1994.
- Flahault A., P. Garnerin, P. Chauvin, F. Carrat, V. Massari, N. Farran, C. Diaz, J.-C. Desenclos, A. Lepoutre, A.-J. Valleron, 1995 b. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine générale, bilan du réseau "sentinelles" en 1994, *B.E.H.*, 20, 87-91.
- Girard S., 1995. Le marché ostréicole : évolution de l'offre et de la demande, communication aux 8ème rencontres interrégionales de l'AGLIA "l'avenir des entreprises conchyliques" 14-15 sept. 1995, Talmont-St Hilaire. 12 p.
- Goh K.T., L. Chan, J.L. Ding, C.J. Oon, 1984. An epidemic of cockles-associated hepatitis A in Singapore, *Bull. World Health Organ.*, 62 (6), 893-897.
- Goswami B.B., W.H. Koch, T.A. Cebula, 1993. Detection of hepatitis A virus in *Mercenaria mercenaria* by coupled reverse transcription and polymerase chain reaction, *Appl. Environ. Microbiol.*, 59 (9), 2765-2770.
- Goupil V., 1992. Les cultures marines dans le Golfe du Morbihan et la Baie de Quiberon : les acteurs sociaux et l'aval de la filière, mémoire de maîtrise de Géographie, faculté des Lettres et des Sciences Humaines de Nantes, 193 p.

- Halliday M.L., L.Y. Kang, T.K. Zhou, M.D. Hu, Q.C. Pan, T.Y. Fu, Y.S. Huang, S.L. Hu, 1991. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China, *J. Infect. Dis.*, 164, 852-859.
- Hollinger F.B., J. Ticehurst, 1991. Hepatitis A virus, *in* Viral hepatitis, biological and clinical features, specific diagnosis and prophylaxis, Hollinger F.B. et al. Ed., Raven Press, New York, 1-37.
- Hollinger F.B., J. Ticehurst, 1996. Hepatitis A virus, *in* Fields virology, third edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 735-782.
- Joussemet M., Ph. Bourin, Y. Buisson, G. Fabre, 1991. Diminution du taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes militaires de 20 ans, *BEH*, 28, 115-116.
- Kernbaum S., 1980. Hépatite virale, *in* Eléments de pathologie infectieuse, 3è ed. Simep/Specia, 234-250.
- Khon M. A., T. A. Farley, T. Ando, S. A. Wilson, Q. Jin, S. S. Monroe, R. C. Baron, L. M. McFarland, R. I. Glass, 1995. An outbreak of Norwalk virus gastroenteritis associated with eating raw oysters, implications for maintaining safe oyster beds, *JAMA*, 273 (6), 466-471.
- Kopecka H., S. Dubrou, J. Prevot, J. Marechal, J. M. Lopez-Pila, 1993. Detection of naturally occurring enteroviruses in waters by reverse transcription polymerase chain reaction and hybridization, *Appl. Environ. Microbiol.*, 59 (4), 1213-1219.
- Kurstak E., 1993. Viral hepatitis, current status and issues, Springer-Verlag Ed., Wien New York, 1-57.
- Le Guyader F., V. Aulaire-Marchais, J. Brillet, S. Billaudel, 1993. Use of genotypic probes to detect hepatitis A virus and enterovirus RNAs in wild shellfish and relationship of viral contamination to bacterial contamination, *Appl. Environ. Microbiol.*, 59 (11), 3963-3968.
- Le Guyader F., E. Dubois, D. Menard, M. Pommepuy, 1994. Detection of hepatitis A virus, rotavirus, and enterovirus in naturally contaminated shellfish and sediment by reverse transcription-nested PCR, *Appl. Environ. Microbiol.*, 60 (10), 3665-3671.
- Le Guyader F., F. H. Neill, M.K. Estes, S.S. Monroe, T. Ando, R. L. Atmar, 1996. Detection and analysis of a Small-Round Structured Virus strain in oysters implicated in an outbreak of acute gastroenteritis, *Appl. Environ. Microbiol.* 62 (11) : 4268-4272.
- Lemon S.M., 1985. Type A viral hepatitis new developments in an old disease, *New Eng. J. Med.*, 313 (17), 1059-1067.
- Mackowiak P. A., C. T. Caraway, B. L. Portnoy, 1976. Oyster-associated hepatitis : lessons from the Louisiana experience, *Am. J. Epidemiol.*, 103 (2), 181-191.



- Madec P.J., 1986. La filière coquillages autres que huîtres et moules en France, CEASM, rapport de stage ISPA (Institut Supérieur des Productions Animales), 144 p.
- Maguire H.C., S. Handford, K. R. Perry, S. Nicholas, P. Waight, J. V. Parry, M. O'Mahony, N. T. Begg, 1995. A collaborative case control study of sporadic hepatitis A. *In* England Commun. Dis. Rep., 5 (3), R33-R40.
- Mele A., M. G. Rastelli, O. N. Gill, D. Bisceglie di, F. Rosmini, G. Pardelli, C. Valtriani, P. Patriarchi, 1989. Recurrent epidemic hepatitis A associated with consumption of raw shellfish, probably controlled through public health measures, *Am. J. Epidemiol.*, 130 (3), 540-546.
- Morris J. G. Jr, 1990. Epidemiologic studies. *In* "Comprehensive literature review of indicators in shellfish and their growing waters" report prepared for Universities Marine Consortium, Interagency agreement n° PAI-90-1, ed. by M. D. Pierson and C. R. Hackney, 16 p.
- Morse D. L., J. J. Guzewich, J. P. Hanrahan, R. Stricof, M. Shayegani, R. Deibel, J. C. Grabau, N. A. Nowak, J. E. Herrmann, G. Cukor, N. R. Blacklow, 1986. Widespread outbreaks of clam- and oyster- associated gastroenteritis : role of Norwalk virus, *New Engl. J. Med.*, 314 (11), 678-681.
- Murphy A. M., G. S. Grohmann, P. J. Christopher, W. A. Lopez, G. R. Davey, R. H. Millsom, 1979. An Australia-wide outbreak of gastroenteritis from oysters caused by Norwalk virus. *Med. J. Aust.*, 2, 329-333.
- Nuiaouet C., 1992. Epidémie d'hépatite A - Morbihan, le point au 30 avril 1992. Rapport DDASS, 6 p.
- Nuiaouet C., A. Ponge, L. Chambaud, J. Raimondeau, 1993. La surveillance et l'investigation : à propos de 2 épidémies d'hépatite virale dans les départements littoraux, *BEH*, 29, 129-130.
- Ohara H., H. Naruto, W. Watanabe, I. Ebisawa, 1983. An outbreak of hepatitis A caused by consumption of raw oysters, *J. Hyg. Camb.*, 91, 163-165.
- O'Mahony M.C., C. D. Gooch, D. A. Smyth, A. J. Thrussel, C. L. R. Bartlett, N. D. Noah, 1983. Epidemic hepatitis A from cockles, *Lancet*, 5, 518-520.
- Pana A., E. Franco, 1995. The epidemiology of hepatitis A in Italy, *Res. Virol.*, 146, 249-252.
- Perez-Trallero E., G. Cilla, M. Urbietta, M. Dorronsoro, F. Otero, J. M. Marimon, 1994. Falling incidence and prevalence of hepatitis A in Northern Spain, *Scand. J. Infect. Dis.*, 26, 133-136.
- Pietri C., J. Munro, 1989. Recherche de la contamination virale des coquillages. Rapport contrat INSERM-IFREMER, n° 875580385.

- Pontefract R. D., F. R. Bishaf, J. Hockin, G. Bergeron, R. Parent, 1993. Norwalk- like viruses associated with a gastroenteritis outbreak following oyster consumption, *J. Food Prot.*, 56 (7), 604-607.
- Richards G. P., 1985. Outbreaks of shellfish-associated enteric virus illness in the United States : requisite for development of viral guidelines, *J. Food Prot.*, 48 (9), 815-823.
- Robertson B.H., D. Friedberg, A. Normann, J. Graff, B. Flehmig, D. Shouval, 1994. Sequence variability of hepatitis A virus and factor VIII associated hepatitis A infections in hemophilia patients in Europe, *Vox Sang.*, 67 (suppl.1), 39-46.
- Rumeau-Rouquette C., B. Blondel, M. Kaminski, G. Bréart, 1993. Epidémiologie, méthodes et pratique. Ed. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris 312 p.
- Schwartzbrod L., C. Jehl-Pietri, S. Boher, B. Hugues, M. Albert, C. Beril, 1991. Les contaminations par les virus. In Mer et Rejets Urbains, 13-15 juin 1990, Actes de Colloques 11, Ed. IFREMER- Agence de Bassin, 35-52.
- Sepetjan M., 1992. Hépatites virales année1992, rapport du laboratoire de Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène, Lyon.
- Shapiro C.N., H. S. Margolis, 1993. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection, *J. Hepat.*, 18 (suppl.2), S11-S14.
- Steffen R., 1992. Risk of hepatitis A in travellers, *Vaccine*, 10 (suppl.1), S69-S72.
- Steffen R., M. A. Kane, C. N. Shapiro, N. Billo, K. J. Schoellhorn, P. Van Damme, 1994. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers, *JAMA*, 272 (11), 885-889.
- Wait D.A., C. R. Hackney, R. J. Carrick, G. Lovelace, M. D. Sobsey, 1983. Enteric bacterial and viral pathogens and indicator bacteria in hard shell clams, *J. Food Prot.*, 46 (6), 493-496.
- Wang J.Y., S. L. Hu, H. Y. Liu, Y. L. Hong, S. Z. Cao, L. F. Wu, 1990. Risk factor analysis of an epidemic of hepatitis A in a factory in Shanghai, *Int. J. Epidemiol.*, 19 (2), 435-438.
- Wanke C. A., R. L. Guerrant, 1987. Viral hepatitis and gastroenteritis transmitted by shellfish and water, *Infect. Dis. Clin. of North Am.*, 1 (3), 649-664.
- Xu Z.H., Z. H. Li, J. X. Wang, Z. P. Xiao, D. X. Dong, 1992. Ecology and prevention of a shellfish-associated hepatitis A epidemic in Shangai, China, *Vaccine*, 10 (suppl.1), S67-S68.

## 8. Annexe

### *1 - Quelques définitions :*

**Contage :** Cause matérielle de la contamination

**Endémie :** Présence habituelle d'une maladie dans une région déterminée, soit de façon constante soit de façon déterminée.

**Epidémiologie :** Science recouvrant la distribution des maladies dans les populations, les causes probables de cette distribution, les moyens pour lutter contre ces maladies et prévenir l'accroissement de ces distributions et la mise en valeur des moyens matériels nécessaires à cette prévention.

**Etiologie :** Etude des causes des maladies et des facteurs de risque.

**Fulminant :** Qui survient brutalement

**Ictère :** Coloration jaune de la peau et des muqueuses, qui révèle la présence de pigments biliaires dans les tissus.

**Transmission entérale :** Qui est introduite par la voie du tube digestif.

**Transmission parentérale :** Qui est introduite par une voie autre que le tube digestif

### *2 - Types d'études épidémiologiques :*

**Etude cas-témoin :** Etude rétrospective utilisant les malades comme base de départ ; les personnes ayant développé une maladie ou affectée par une condition particulière sont identifiées. Les fréquences d'exposition antérieure à un ou plusieurs facteurs de risques associés au développement de cette pathologie ou condition sont comparées entre un groupe de « cas » atteints de la maladie et un groupe de « témoins » n'ayant pas cette maladie.

**Etude de cohorte :** Etude utilisant les facteurs de risque comme base de départ, elle est le plus souvent prospective mais peut être rétrospective. Elle consiste à comparer la morbidité ou la mortalité observée dans un ou plusieurs groupes indemnes de la maladie et définis en fonction de leur degré d'exposition à un facteur de risque soupçonné de cette maladie.

**Enquête transversale :** Elle porte sur les sujets d'une population donnée présents au moment de l'enquête ; elle mesure l'exposition et/ou l'état de santé à ce même moment. Leur objectif est descriptif visant à évaluer la fréquence d'une exposition ou d'une pathologie ou la distribution de paramètre de santé.

### 3 - Taux et indices :

**Incidence (I) :** Nombre de nouveaux cas qui apparaissent dans une période donnée (intervalle défini par l'observateur) = flux.

**Taux d'attaque :** Forme particulière du taux d'incidence, calculée sur une courte période ne dépassant pas le mois en général.

**Prévalence (P) :** Nombre de personnes touchées dans une population donnée à un moment donné = notion statique.

**Risque relatif (RR) :** Il permet de comparer la probabilité de survenue d'un événement dans une population à celui de sa survenue dans une autre. C'est le facteur par lequel le risque de maladie est multiplié en présence de l'exposition. Si 2 populations, l'une exposée l'autre pas, ont le même risque, le risque relatif est égal à 1

$$RR = Re/R0$$

Re = risque chez les personnes exposées

R0 = risque chez les non exposés ou risque de base.

Dans les faits, chacune de ces probabilités est estimée par différentes mesures d'incidence des problèmes de santé dans des populations ou bien par un calcul de l'exposition relative de cas et de témoins (odds ratio - OR).

**Odds ratio (OR) :** C'est le rapport des cotes d'exposition, la cote d'être exposé pour les cas et celle d'être exposé pour les témoins.

**Risque attribuable (RA) :** C'est la proportion de cas qui seraient évités si l'exposition au facteur était supprimée (sous réserve que la relation entre le facteur et la maladie soit causale)

$$RA = Re - R0$$