

Evaluation du lien entre la politique de lutte contre les salmonelles dans les élevages de volailles et la diminution du nombre de cas de salmonelloses chez l'homme en France

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



INSTITUT PASTEUR



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Institutions et personnes ayant contribué à l'étude

Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Jean-Claude Desenclos
Henriette De Valk
Véronique Vaillant
Emmanuelle Espié

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Villejuif

Laurence Watier (Unité 472)

Centre national de référence des *Salmonella* (CNR), Institut Pasteur, Paris

Patrick Grimont
François-Xavier Weill
Philippe Bouvet

Rapport rédigé par Emilie Poirier étudiante en DEA de santé publique, Paris XI, co-dirigée par Jean-Claude Desenclos (InVS) et Laurence Watier (Inserm).

Remerciements particulier à Gilles Portejoie de la Direction générale de l'alimentation, Paris et à Sophie Le Bouquin de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Ploufragan, pour leur aide.

Cette étude a bénéficié du soutien financier de la Fondation pour la recherche médicale (FRM).

Résumé

Introduction

La salmonellose est l'infection bactérienne d'origine alimentaire la plus importante en terme d'impact sur la morbidité et la mortalité chez l'homme. La surveillance du nombre de cas de salmonelloses, par le Centre national de référence des *Salmonella* (CNR), témoigne d'une baisse de 33 % entre 1997 et 2001. Cette réduction coïncide avec la mise en place en 1998 dans les élevages de volailles, de mesures de lutte contre *S. Enteritidis* (SE) et *S. Typhimurium* (ST), les deux sérotypes les plus impliqués dans les infections humaines.

Objectif de cette étude

Evaluer la relation entre la baisse observée du nombre de cas de salmonelloses chez l'homme et les mesures de contrôle mises en œuvre au niveau des élevages de volailles.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude écologique à visée étiologique basée sur l'étude de séries temporelles. Les séries temporelles du nombre de cas mensuel de salmonelloses à SE et à ST et une série « témoin » composée de sérotypes non aviaires, ont été étudiées à partir des données du CNR de 1992 à 2003. L'analyse de ces trois séries selon la méthode de Box & Jenkins et l'identification de modèles d'interventions ont permis d'évaluer l'impact des mesures de lutte mises en place en 1998.

Résultats

Contrairement à la série « témoin » pour laquelle aucun effet de l'intervention n'a pu être mis en évidence, nous avons trouvé une diminution annuelle de 555 salmonelloses à SE (IC95=[148-964]) et de 492 salmonelloses à ST (IC95=[0-1092]), soit une baisse respective de 21 % et 18 % du nombre de cas après la mise en place de l'intervention. Pour SE, la diminution du nombre de cas fait immédiatement suite à la mise en place des mesures, alors que pour ST, elle fait suite à une baisse du nombre de cas entamée depuis janvier 1998.

Conclusion

Notre étude qui inclut une série « témoin », met en évidence un lien entre les mesures de lutte contre les salmonelles dans les élevages de volailles et la diminution du nombre de cas de salmonelloses à SE et ST. Cependant, pour ST, le lien est moins évident, la diminution observée avant l'intervention peut aussi refléter les mesures mises en place par l'industrie agroalimentaire au niveau de la filière lait et de la filière viande de bœuf hachée.

Sommaire

1. Introduction	7
2. Objectif	8
3. Schéma général de l'étude	9
4. Matériel	9
4.1 Population de l'étude	9
4.2 Définition de cas	9
4.3 Données	9
4.3.1 Qualité des données	9
4.3.2 Choix des sérotypes faisant l'objet de l'étude	10
4.3.3 Choix de la période de l'étude.....	10
5. Méthode	10
5.1 Unité statistique	10
5.2 Variable	10
5.3 Analyse statistique	10
5.3.1 Méthode de Box & Jenkins	11
5.3.1.1 Quelques définitions.....	11
5.3.1.2 Les grandes étapes	12
5.3.2 Généralisation des modèles de séries temporelles	14
6. Résultats	15
6.1 <i>Salmonella</i> Enteritidis	15
6.2 Série témoin : sérotypes non aviaires	20
6.3 <i>Salmonella</i> Typhimurium	22
6.4 Synthèse des résultats	25
7. Discussion	26
Bibliographie	29

1. Introduction

Les salmonelles (*Salmonella enterica enterica*), bactéries de la famille des entérobactéries, sont une des principales causes de maladie bactérienne d'origine alimentaire dans les pays développés. Le genre *Salmonella* comprend près de 2 500 sérotypes pathogènes pour l'homme et l'animal, dont deux sérotypes, Enteritidis et Typhimurium, responsables de la majorité des cas de salmonelloses chez l'homme (70 %). Les différents sérotypes sont classés en fonction des antigènes qu'ils expriment ; les antigènes somatiques O, les antigènes flagellaires H et les antigènes d'enveloppe. Ces antigènes sont identifiés au laboratoire par agglutination sur lame à l'aide d'anticorps polyclonaux.

Les salmonelles colonisent fréquemment le tube digestif de l'homme et des animaux, sans pour autant entraîner systématiquement de manifestation clinique. Dans le cas contraire l'infection se révèle chez l'homme, après une période d'incubation de 12 à 36 heures en moyenne, par une gastro-entérite aiguë avec apparition brutale de douleurs abdominales, de diarrhée, de nausées, de vomissements, de fièvre et de céphalées. La diarrhée persiste plusieurs jours, pouvant entraîner une déshydratation sévère chez les personnes les plus sensibles (nourrissons et enfants, femmes enceintes, personnes âgées ou immunodéprimées). L'infection peut se compliquer d'une septicémie ou d'une infection abcédée, pouvant conduire au décès.

Le réservoir de *Salmonella* est principalement animal (domestique et sauvage) : volailles, porcs, bovins, rongeurs, mais aussi chiens, chats et nouveaux animaux de compagnie tels que les reptiles.

La transmission de la bactérie à l'homme se fait donc en premier lieu, par la consommation d'aliments d'origine animale (viande, œufs ou produits laitiers) contaminés et consommés crus ou peu cuits (la chaleur de la cuisson détruit la bactérie) et plus rarement par celle de fruits frais ou de légumes crus contaminés par des fèces animales [1]. Ainsi, en France, une part importante des Toxi-infections alimentaires collectives (Tiac) à Salmonelles est liée à la consommation de produits préparés avec des œufs contaminés [2]. La consommation d'œufs ou de produits à base d'œufs représente également un facteur de risque majeur de survenue de salmonellose sporadique à *Salmonella enterica enterica* sérotype Enteritidis (*Salmonella* Enteritidis), en particulier chez les nourrissons et les enfants [3]. L'homme, malade ou porteur, est une source potentielle de transmission de personne à personne [1]. On note également la possibilité d'une infection par contact avec les animaux porteurs. Le facteur favorisant la multiplication de la bactérie étant la chaleur, on observe une inflation du nombre de cas chaque été.

Depuis quelques décennies, la salmonellose est l'infection bactérienne d'origine alimentaire la plus importante en terme d'impact sur la morbidité et la mortalité humaine. En France, on estime que dans les années 90, les salmonelloses d'origine alimentaire représentaient par an de 30 500 à 42 000 infections documentées, qui auraient été à l'origine de 5 700 à 10 200 hospitalisations, pouvant entraîner de 90 à 540 décès [4].

Le coût pour la collectivité est important. Aux Etats-Unis, les dépenses engagées pour un cas de salmonellose hospitalisé sont évaluées à 18 000 dollars [5]. Ces aspects sanitaires et économiques font de la salmonellose un problème de santé publique qui justifie la place importante de cette infection en terme de surveillance, de mise en œuvre de mesures de prévention et de contrôle tout au long de la chaîne alimentaire. Les volailles sont particulièrement concernées et la prévention de la contamination par *Salmonella* des œufs et de la viande de volaille est un objectif prioritaire du ministère de l'Agriculture et de la Pêche.

La surveillance des salmonelloses chez l'homme est organisée à partir du Centre national de référence (CNR) des *Salmonella* (Institut Pasteur, Paris) et du système de la déclaration obligatoire (DO) des Tiac. Depuis les années 70, le CNR reçoit pour sérotypage, les souches isolées par les laboratoires d'analyses de biologie médicale (privés et hospitaliers), et les comptes-rendus de sérotypage réalisés localement. Cette surveillance est actuellement complétée par celle de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) qui a en charge la surveillance des salmonelles dans l'environnement, les élevages et la filière agroalimentaire. Elle reçoit les souches isolées par les laboratoires d'analyses vétérinaires, ainsi que les comptes-rendus de sérotypage.

A la fin des années 80, une forte augmentation du nombre de souches de salmonelle enregistrées par le CNR a été observée en France comme dans d'autres pays européens. Cette augmentation était en grande partie liée à la contamination verticale de *Salmonella* Enteritidis dans les élevages de volailles, plus particulièrement dans les élevages de poules pondeuses. Dans les années 90 [6], le nombre de souches s'est stabilisé tout en restant à un niveau élevé, presque toujours supérieur à 16 000 souches par an et approchait les 20 000 cas en 1994 et 1997.

Depuis 1998, une décroissance importante et régulière du nombre de souches de salmonelle enregistrées par le CNR est observée, avec 12 602 et 11 700 souches signalées respectivement en 2001 et 2002, soit une réduction de 38 % par rapport aux chiffres de 1997. Cette diminution coïncide avec la diminution du nombre annuel de Tiac à salmonelles dues aux œufs et aux produits à bases d'œufs, déclarées depuis 1998. Ces tendances sont également retrouvées dans d'autres pays européens [7].

Deux sérotypes, *Salmonella* Enteritidis et *Salmonella* Typhimurium, sont responsables de la majorité des cas de salmonelloses chez l'homme. Ils représentent respectivement 37 % et 31 % des souches isolées par le CNR en 1998 (16 523 souches au total). *Salmonella* Enteritidis est très inféodée aux volailles. En effet, en 1998, 96 % des souches isolées à partir des prélèvements réalisés dans la filière de production animale, étaient issues de la filière volaille [8]. Dans le cas de *Salmonella* Typhimurium, 53 % des souches isolées étaient également issues de cette même filière.

Le ministère de l'Agriculture et de la Pêche, se référant à la directive européenne de 1992 [9], a donc mis en place un programme de lutte contre les infections à *Salmonella* chez les volailles, spécifique des sérotypes Enteritidis et Typhimurium. Six arrêtés interministériels ont été mis en place le 26 octobre 1998 [10]. Ils imposent le dépistage systématique de *Salmonella* Enteritidis dans les élevages de reproducteurs, dans les élevages de poulettes futures pondeuses et de poules pondeuses. Le dépistage au niveau des élevages de poules pondeuses n'est pas imposé pour *S. Typhimurium*, le reste des contrôles est identique à ceux de *S. Enteritidis*.

L'abattage des troupeaux et le traitement thermique des œufs sont imposés en cas de contrôle positif, avec obligation de procéder à un nettoyage-désinfection de l'élevage suivi d'un vide sanitaire.

L'évolution du nombre de cas de salmonellose chez l'homme [11], pourrait ainsi témoigner d'un progrès récent du contrôle des infections à salmonelles. En effet, la chronologie entre le renforcement des mesures de contrôle et la baisse des cas de salmonellose humaine, suggère que ces dernières ont pu avoir un impact positif substantiel sur l'incidence de ces infections. Cependant, le lien entre ces deux phénomènes n'a jamais été étudié, ni quantifié formellement.

La modélisation de séries temporelles, semble particulièrement bien adaptée à l'analyse de l'évolution d'une situation car elle permet d'identifier un modèle statistique sous-jacent qui régit une série observée. Elle permet également grâce à l'utilisation de modèles d'interventions d'évaluer l'impact de mesures sur le phénomène de santé ciblé.

Le CNR dispose des séries chronologiques (mensuelles) depuis 1978 pour les 60 sérotypes isolés le plus fréquemment chez l'homme. A partir de ces séries, il est envisageable d'étudier la relation entre les mesures mises en place par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche et l'évolution du nombre des cas de salmonelloses chez l'homme, dans un schéma de type étude écologique utilisant la modélisation de séries temporelles et la création d'un modèle d'intervention. Les paramètres mis en relation sont des indicateurs collectifs d'exposition (recours aux mesures visant à éliminer la présence de salmonelles des sérotypes Enteritidis et Typhimurium dans l'alimentation humaine) et de risque (nombre de cas d'infections à salmonelles de différents sérotypes).

2. Objectif

Cette étude a pour objectif de tester l'hypothèse que la politique de lutte contre les salmonelles dans les élevages de volailles mis en œuvre par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche, a été à l'origine de la diminution du nombre de cas chez l'homme de salmonelloses à *S. Enteritidis* et *Typhimurium* observée, par analyse de séries temporelles selon la méthode de Box & Jenkins (1970) [12]. Dans l'hypothèse où les mesures de contrôle appliquées aux élevages de volailles depuis 1998 seraient responsables de la baisse d'incidence observée, nous avons évalué le délai et l'importance de la diminution du nombre de cas mensuels de salmonelloses pour les salmonelloses à *S. Enteritidis* et à *S. Typhimurium* au moyen de la construction de modèles d'interventions.

3. Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude écologique à visée étiologique, basée sur l'identification de modèles d'intervention pour deux séries temporelles « exposées » aux mesures prises, et sur la comparaison de ces modèles avec le modèle identifié pour une série « témoin » (n'ayant pas subi les mesures).

L'analyse écologique consistera à examiner la coïncidence dans le temps, de la baisse d'incidence des salmonelloses chez l'homme pour les séries des sérotypes Enteritidis et Typhimurium faisant l'objet de l'intervention, avec la mise en place de mesures spécifiques au niveau des élevages de volailles. Puis, il s'agira de quantifier cette baisse pour évaluer l'impact de ces mesures.

L'analyse écologique portant sur la série « témoin » pour laquelle, on suppose une absence d'impact des mesures mises en place en octobre 1998 par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche est nécessaire, pour tester l'absence sur cette série, d'un éventuel effet concomitant aux mesures, entraînant une baisse du nombre de cas de salmonelloses.

4. Matériel

4.1 Population de l'étude

La population de l'étude est constituée de la population résidant en France entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2003.

4.2 Définition de cas

Un cas est défini comme une personne résidant en France, pour laquelle une salmonelle a été isolée dans un prélèvement (selles, sang, urines, bile...) entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2003 et envoyé pour sérotypage au CNR.

4.3 Données

Les données prises en compte dans l'analyse sont celles du CNR des *Salmonella* qui sérotype les souches envoyées par les laboratoires collaborateurs. On obtient ainsi mois par mois, de janvier 1978 à décembre 2003, le nombre de souches de salmonelle par sérotype analysées au CNR. La surveillance réalisée par le CNR permet d'étudier les tendances temporelles par sérotype sur une période de plus de 20 ans.

4.3.1 Qualité des données

Les données enregistrées par le CNR ne sont pas exhaustives. Une proportion limitée des patients infectés par une salmonelle dans la population bénéficie d'un prélèvement aboutissant à l'analyse d'une souche par le CNR. Cependant, les estimations du nombre de cas confirmés de salmonelloses, à partir des données du CNR, sont probablement un bon indicateur du poids des infections d'origine alimentaire dues à cette bactérie [4]. Le système de surveillance semble stable. Environ un tiers des laboratoires d'analyse de biologie médicale français publics et privés (21 % des 5 679 laboratoires privés et 80,1 % des 458 laboratoires hospitaliers en 1999 [13]) collaborent avec le CNR en lui envoyant, sur la base du volontariat, les souches de *Salmonella* à sérotyper ou les comptes-rendus du sérotypage réalisés dans leurs locaux. L'analyse de trois années de notre période d'études, 1992, 1998 et 2003, révèlent que respectivement 1 524, 1 497, 1 411 laboratoires ont participé à la surveillance des salmonelloses. Une légère baisse du nombre de laboratoires ayant envoyé des souches au CNR est observée. Cependant, on peut considérer que le nombre de laboratoires participants est relativement constant dans le temps, d'autant plus qu'au cours des années 1990, on a pu assister au regroupement d'un certain nombre de laboratoires d'analyses médicales privés. De plus, la proportion de souches à sérotyper par rapport à celle des comptes-rendus reste relativement stable. Elle varie de 53 % à 60 % de 1992 à 2003, avec une légère tendance non significative ($p=0,45$) à l'augmentation au cours des années. Une baisse de l'envoi des souches au profit de l'envoi des comptes-rendus ne peut donc expliquer la baisse observée du

nombre de cas de salmonelloses sérotypés par le CNR. On peut donc estimer que le nombre de souches sérotypées par le CNR demeure représentatif au cours du temps, de ce qui se passe au niveau de la population.

4.3.2 Choix des sérotypes faisant l'objet de l'étude

- Dans la mesure où nous évaluons l'impact des mesures mises en œuvre au niveau de la filière volaille, nous avons retenu pour notre analyse, les sérotypes Enteritidis et Typhimurium qui font spécifiquement l'objet des mesures de lutte contre les salmonelles mises en place dans la filière volaille par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche en 1998.
- Un groupe témoin de sérotypes non aviaires, donc théoriquement très peu touchés, même indirectement, par les mesures mises en place en 1998, a été constitué. Le choix s'est porté sur des sérotypes très peu isolés (moins de 12 % des isollements) à partir des prélèvements réalisés dans la filière volaille (élevage et agroalimentaire) et analysés par l'Afssa [8]. Les sérotypes : S. Panama, S. Dublin, S. Brandenburg, S. Derby, S. Goldcoast, S. Wien, S. Kedougou, S. Ibadan, S. Litchfield, S. Oranienburg et S. Poona, sont finalement retenus pour constituer cette série.

4.3.3 Choix de la période de l'étude

Les données du CNR sont disponibles depuis 1978. Cependant, la forte augmentation du nombre de cas de salmonelloses notamment à *Salmonella* Enteritidis, observée à la fin des années 80 et au début des années 90, a pu être amplifiée par le phénomène médiatique qu'elle a déclenché. En effet, la prise de conscience accrue du problème des salmonelles par le milieu médical et la population a pu entraîner une demande de coprocultures accrue de la part des médecins et une recherche plus active des salmonelles par les laboratoires. Pour cette raison, les analyses portent exclusivement sur la période 1992-2003, période pour laquelle les variations observées du nombre de souches reçues au CNR pour sérotypage, ne semblent pas liées à une modification du système de surveillance ou à une modification des pratiques médicales et de diagnostique.

5. Méthode

5.1 Unité statistique

L'unité statistique est le mois.

5.2 Variable

La variable est le nombre de souches de salmonelloses isolées par mois et par sérotype dont Enteritidis, Typhimurium et un groupe de sérotypes non spécifiques à la filière volaille (série « témoin »).

5.3 Analyse statistique

Une série temporelle consiste en une série de variables enregistrées, généralement à intervalles réguliers, sur une longue période de temps. Ces données sont caractérisées par la présence d'une autocorrélation, qui exprime le fait que des valeurs consécutives d'une série temporelle sont corrélées, ces corrélations diminuent à mesure que l'intervalle de temps qui les séparent augmente. Cette dépendance s'observe par exemple pour l'enregistrement d'une série de concentrations d'un polluant atmosphérique, où une forte valeur recueillie un jour donné aura tendance, par un phénomène d'inertie à être suivie par une concentration également élevée le lendemain [14]. Du fait de cette dépendance entre les observations, la régression linéaire (qui nécessite l'indépendance des variables), n'est pas adaptée.

L'étude des séries temporelles peut être utilisée notamment, dans un but descriptif, on cherche alors à identifier les différentes sources de variations de la série, dans un but explicatif, pour analyser par exemple le lien entre la pollution atmosphérique et les maladies respiratoires chez les enfants [15], ou

les effets de la guerre et de l'embargo économique sur la mortalité par maladies infectieuses en Serbie [16]. Enfin, elle peut être utilisée dans un but prédictif, comme pour la prévision du taux de mortalité de la grippe, ou se révéler utile pour l'élaboration d'un seuil d'alerte épidémique comme dans le cas des épidémies à *Salmonella* Bovismorbificans en France [17].

5.3.1 Méthode de Box & Jenkins

5.3.1.1 Quelques définitions

Processus stochastique

Un processus stochastique est défini comme « un phénomène statistique qui évolue au cours du temps suivant des lois probabilistes » [18]. Mathématiquement, cela correspond à une suite de variables aléatoires ordonnées dans le temps. On notera la variable aléatoire au temps t , X_t , où t est discret. On a donc une série $\{X_t, t=1 \text{ à } n\}$.

Dans le cadre d'une série temporelle, on ne peut avoir un échantillon de valeurs prises par la variable X pour chaque temps t . On ne dispose que d'une seule observation de cette variable au temps t . L'observation de la série sera donc considérée comme une des réalisations possibles du processus. On a $x_1, x_2, \dots, x_{t-1}, x_t, x_{t+1}, \dots, x_n$ aux temps régulièrement espacés $1, 2, \dots, t-1, t, t+1, \dots, n$.

L'analyse de la série temporelle consiste principalement dans l'évaluation des propriétés des lois probabilistes qui génèrent la série observée. Le processus est caractérisé par ses deux premiers moments, l'espérance $E(X_t)$ et la variance-covariance $\text{Var}(X_t)/\text{Cov}(X_{t1}, X_{t2})$.

Stationnarité

L'étude du processus à partir d'une seule réalisation nécessite l'hypothèse de stationnarité [19]. Deux types de stationnarité peuvent être définis :

Stationnarité stricte

On suppose que la structure de la série ne varie pas au cours du temps, on a donc la distribution de $\{X_{t1}, \dots, X_{tn}\}$ qui est identique à celle de $\{X_{t1+k}, \dots, X_{tn+k}\}$ (ou k est un décalage temporel constant), c'est-à-dire qu'elle ne dépend que des intervalles entre t_1, t_2, \dots, t_n . Cette hypothèse de stationnarité forte est difficile à vérifier, on se restreint généralement à l'hypothèse de stationnarité faible (dite du second ordre).

Stationnarité faible

L'espérance et la variance sont indépendantes du temps : $E(X_t) = \mu$ et $\text{Var}(X_t) = \sigma^2 < \infty$ et pour tout t et tout $k \in \mathbb{Z}$, $\text{Cov}(X_t, X_{t-k}) = \gamma(k)$ est une fonction indépendante de t qui ne dépend que du décalage k . On appelle $\gamma(k)$ l'autocovariance à l'ordre k .

Remarque : par définition $\gamma(0) = \text{Var}(X_t) = \sigma^2$.

Fonction d'autocorrélation ACF

On définit l'autocorrélation d'ordre k , qui mesure la corrélation entre les observations X_t et X_{t-k} par :

$$\rho(k) = \text{Cov}(X_t, X_{t-k}) / \text{Var}(X_t)$$

$$\rho(k) = \gamma(k) / \gamma(0), \text{ par définition } \rho(0) = 1$$

On a pour tout k , $\rho(k) = \rho(-k)$ et $|\rho(k)| \leq 1$.

La fonction d'autocorrélation représente un outil important pour identifier les propriétés d'un processus stochastique stationnaire, sa représentation graphique en fonction du décalage k est appelée **corrélogramme**.

Fonction d'autocorrélation partielle PACF

La fonction d'autocorrélation partielle mesure la corrélation entre X_t et X_{t-k} conditionnellement à $\{X_{t-1}, \dots, X_{t-(k+1)}\}$.

Elle représente également un outil important pour identifier les propriétés d'un processus stochastique stationnaire, sa représentation graphique en fonction du décalage k est appelée **corrélogramme partiel**.

5.3.1.2 Les grandes étapes

Box & Jenkins proposent, en 1970, une méthode pour estimer un modèle statistique à partir de séries temporelles de taille au moins égale à 50 observations [12]. Ils décrivent quatre étapes indispensables pour décrire les variations de la série et identifier un modèle, ces étapes sont décrites ci-dessous. On ne considèrera ici, par souci de simplicité, que des processus de moyenne nulle, dans le cas contraire, il suffit de remplacer X_t par $X_{t-\mu}$.

Techniques descriptives

La première étape de l'analyse d'une série temporelle est de représenter graphiquement les observations en fonction du temps [20]. Le graphique permet ainsi de repérer une **tendance à long terme**, une **saisonnalité** ou un autre phénomène périodique, une **discontinuité** et des **valeurs « extrêmes »**. Il peut également suggérer les opérations à effectuer (par exemple décompositions additives ou multiplicatives, transformations logarithmiques) pour enlever les sources de variations non stationnaires [18].

Le corrélogramme permet de confirmer la présence d'une tendance à long terme, dans ce cas de figure les coefficients $\rho(k)$ ne s'annulent que pour un décalage k important. Il permet également la mise en évidence d'un phénomène de saisonnalité, on observe alors une succession de coefficients $\rho(k)$ décrivant une courbe sinusoïdale.

Première étape - Stationnarisation de la série

Pour une série présentant une saisonnalité de période $S=12$ par exemple, sans tendance, on peut filtrer l'effet saisonnier, par une différenciation d'ordre 12 : $Y_t = X_t - X_{t-12}$.

Si une série possède une tendance linéaire, il faut estimer la tendance et la soustraire de la série initiale [19]. On peut, de manière très simple, effectuer une différenciation d'ordre 1 $Y_t = X_t - X_{t-1}$, pour rendre la série stationnaire.

Quand une série présente à la fois une tendance et une saisonnalité, il faut d'abord soustraire la tendance avant de filtrer l'effet saisonnier [19].

Deuxième étape - Identification du modèle

Processus moyenne mobile MA(q) (Moving Average)

Un processus $\{X_t\}$ est dit processus moyenne mobile d'ordre q , noté MA(q), si

$$X_t = \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q} = A(B) \varepsilon_t \text{ où } A(B) = (1 + \theta_1 B + \theta_2 B^2 + \dots + \theta_q B^q)$$

où B est l'opérateur retard défini par $B^i X_t = X_{t-i}$

où $\{\theta_i, i=1 \text{ à } q\}$, est un ensemble de constantes, paramètres à estimer et $\{\varepsilon_t\}$ est un bruit blanc gaussien, processus purement aléatoire d'espérance nulle et de variance σ^2 . Ici, X_t est une combinaison linéaire des chocs aléatoires présents et passés, jusqu'au décalage q . Dans ce cadre, l'autocorrélation (ACF) est nulle à partir du décalage $q+1$ et l'autocorrélation partielle décroît de manière exponentielle.

Processus autorégressif : AR(p) (AutoRegressive)

Un processus $\{X_t\}$ est dit processus autorégressif d'ordre p , noté AR(p), si

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t = \Phi(B) X_t \text{ où } \Phi(B) = (1 + \phi_1 B + \phi_2 B^2 + \dots + \phi_p B^p)$$

où $\{\phi_i, i=1 \text{ à } p\}$ est un ensemble de constantes, paramètres à estimer et $\{\varepsilon_t\}$ est un processus purement aléatoire d'espérance nulle et de variance σ_ε^2 .

Ce processus décrit la dépendance entre la variable aléatoire X_t et les variables aléatoires précédentes $\{X_{t-1}, \dots, X_{t-p}\}$ jusqu'au décalage p , il ressemble à une régression multiple, mais X_t est régressé sur les valeurs de son passé. Dans ce cadre, l'autocorrélation décroît exponentiellement et l'autocorrélation partielle (PACF) est nulle à partir du décalage $p+1$.

Processus ARMA (p,q) (AutoRegressive Moving Average)

Ce processus combine les processus AR et MA. Il comporte p termes AR et q termes

$$\text{MA, et s'écrit : } X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}$$

$$\text{où encore } \Phi(B) X_t = A(B) \varepsilon_t$$

L'ACF et la PACF d'un modèle ARMA(p,q) décroissent exponentiellement vers 0.

Ce modèle est plus difficile à identifier que les modèles simples AR ou MA.

Processus ARIMA (p,d,q) (AutoRegressive Integrated Moving Average)

Soit X_t la série observée présentant une tendance, on intègre une étape de stationnarisation qui consiste en une différenciation d'ordre d , telle que la nouvelle série $Y_t = \Delta^d X_t = (1-B)^d X_t$ soit stationnaire. La série Y_t est ensuite modélisée selon un processus ARMA (p,q). Le modèle s'écrit $\Phi(B)(1-B)^d X_t = A(B)\varepsilon_t$. Le choix du modèle se fait au vu de l'allure des graphes de l'ACF et de la PACF.

Modèle additif ou multiplicatif

Le modèle AR(1,3) par exemple, est un modèle additif, il s'écrit :

$$(1 - \phi_1 B^1 - \phi_3 B^3) X_t = \varepsilon_t \text{ ou après développement } X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_3 X_{t-3} + \varepsilon_t$$

Il tient compte d'une autocorrélation d'ordre 1 et d'une autocorrélation d'ordre 3.

Pour décrire le processus qui génère la série, deux coefficients ϕ_1 et ϕ_3 devront être déterminés.

Le modèle multiplicatif de même ordre AR(1)(3) s'écrit :

$$(1 - \phi_1 B^1)(1 - \phi_3 B^3) X_t = \varepsilon_t \text{ soit après développement } X_t = \phi_1 X_{t-1} - \phi_3 X_{t-3} + \phi_1 \phi_3 X_{t-4} + \varepsilon_t$$

Pour décrire le processus qui génère la série, seuls les deux coefficients ϕ_1 et ϕ_3 devront être déterminés. Mais il permet de tenir compte d'une autocorrélation supplémentaire par rapport au modèle AR(1,3), l'autocorrélation d'ordre 4.

Troisième étape - Estimation des paramètres du modèle

Les paramètres du modèle ont été estimés par le maximum de vraisemblance, méthode programmée dans le logiciel SAS [21]. L'estimation des paramètres ϕ_i et θ_i , par cette méthode, donne une approximation de la variance et de la covariance des estimateurs des paramètres.

Selon le principe de parcimonie, le modèle comportant le nombre le plus faible de paramètres est favorisé.

Quatrième étape - Adéquation du modèle

Elle se mesure par :

Significativité des paramètres : sous l'hypothèse gaussienne, on peut tester à zéro les valeurs des paramètres par un test de Student.

Indépendance des résidus : sous l'hypothèse nulle de résidus indépendants, le test de Box-Ljung permet de tester globalement l'ensemble des K premières valeurs estimées de l'autocorrélation résiduelle, pour une série mensuelle de période $S=12$, on prend généralement $K=24$ [22]. La statistique de test est fondée sur les autocorrélations empiriques d'ordre k des résidus estimés [23]. Elle suit, sous l'hypothèse nulle, une loi du χ^2 à (K -nombre de paramètres du modèle) degrés de liberté. Lorsque H_0 est rejetée, les autocorrélations estimées permettent de savoir dans quel sens modifier le modèle.

Normalité des résidus : la normalité des résidus a été vérifiée par deux tests :

- le test de Shapiro-Wilk sensible aux valeurs extrêmes ;
- le test de Komogorov-Smirnov.

Ils permettent, de manière différente, de tester la normalité de la distribution des résidus [23].

Choix du modèle

Le choix du modèle final, c'est-à-dire le choix des paramètres (p,q) se fait par essais successifs en commençant par les modèles les plus simples. Les outils disponibles pour ce choix sont l'ACF et la PACF. Un paramètre non significativement différent de 0 fait rejeter le modèle dans lequel il intervient. Pour départager des modèles aux paramètres non nuls et expliquant correctement les relations de dépendances entre les observations, deux critères peuvent être utilisés :

- le critère de pouvoir prédictif qui cherche un modèle conduisant à une erreur de prédiction la plus petite possible. On choisit donc le modèle pour lequel la variance de l'erreur est la plus petite ;
- le critère d'information de Schwarz (SBC) [24] qui permet de comparer des modèles non nécessairement emboîtés, et que l'on doit minimiser, il tient compte de la parcimonie.

Pas 1

A l'aide du modèle identifié, on établit pour chaque temps t , les valeurs prédites au pas 1 (one step), ce qui revient à utiliser l'ensemble des valeurs observées X_1, X_2, \dots, X_{t-1} dans le modèle, afin d'établir la valeur de X_t (nombre de cas par mois). On obtient ainsi pour chaque mois, un nombre de cas de salmonelloses estimé par le modèle, que l'on peut comparer avec la valeur observée correspondante. La différence entre la valeur prédite au pas 1 par le modèle et la valeur observée donne le résidu.

Prévisions et intervalle de confiance (IC)

Il est possible à partir du modèle identifié d'établir des prévisions sur plusieurs mois. Il est supposé que la meilleure prédiction de tous les résidus ($n+1, n+2, \dots$) soit nulle (n = nombre total des observations). Il est aussi possible de calculer un intervalle de confiance pour un risque α , pour ces prévisions. Cet intervalle augmente lorsque l'on s'écarte de n .

5.3.2 Généralisation des modèles de séries temporelles

Modèles d'intervention

Les modèles d'intervention permettent de modéliser un changement de moyenne se produisant au sein d'une série temporelle. Ces modèles introduit par Box et Tiao [25], permettent de détecter et d'estimer l'effet d'une action d'intervention, connaissant son déroulement temporel. Deux composantes permettent de décrire une intervention :

- l'entrée qui représente la durée de l'intervention sous la forme mathématique d'une fonction indicatrice ξ_t . L'intervention peut être durable et prendre effet à partir d'une date T , ou ponctuelle ;
- la réponse ou sortie est un changement de niveau (moyenne) qui représente l'impact de l'intervention. Elle peut se produire immédiatement après l'entrée ou avec un décalage, se réaliser progressivement ou en saut.

Dans un modèle de type Box & Jenkins, l'introduction d'une fonction d'intervention se fait de manière additive et s'écrit :

$$X_t = f(\xi_t) + u_t$$

où u_t représente le processus aléatoire modélisé par un modèle de type ARMA

$$u_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}$$

et $f(\xi_t)$ correspond à la partie qui modélise la réponse au temps t .

De manière simple, on peut écrire cette fonction : $f(\xi_t) = \omega(B) / \delta(B) \xi_t$, c'est-à-dire le produit d'une fonction indicatrice d'intervention par le rapport de polynômes en B (généralement comportant peu de terme).

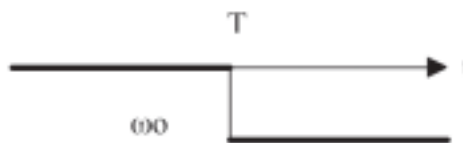
Dans notre étude, considérant que l'intervention a lieu au temps T et qu'elle est durable, la variable entrée est considérée sous la forme d'une fonction de saut unitaire durable qui représente un changement de niveau dans la série débutant au temps T :

$$\xi_t = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq T \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Le modèle le plus simple exprime la réponse à l'intervention comme la fonction d'entrée multipliée par un paramètre constant, qui mesure l'intensité de l'effet :

$$f(\xi_t) = \omega \xi_t$$

Ce modèle traduit un changement immédiat du niveau moyen de la série, suite à l'intervention, soit atteint immédiatement. La réponse, selon une fonction d'entrée en saut, peut être schématisée par :



D'autres modèles $f(\xi_t)$ plus complexes peuvent rendre compte d'un décalage de la réponse par rapport à l'intervention ou d'un effet progressif.

6. Résultats

6.1 *Salmonella Enteritidis*

Descriptif

La série représente le nombre de cas mensuels de salmonelles à *Salmonella Enteritidis* de janvier 1992 à décembre 2003 (cf. figure 1). L'observation de la série fait apparaître un phénomène saisonnier, avec un pic en été (juillet, août, septembre) et des valeurs basses en hiver (le facteur favorisant la multiplication des bactéries étant la température), sans tendance apparente. Au début de l'année 1999, on observe un décrochement avec des valeurs mensuelles comparativement plus basses que pour la période 1992-1998.

Figure 1. Série du nombre de cas de salmonelles à *Salmonella Enteritidis*

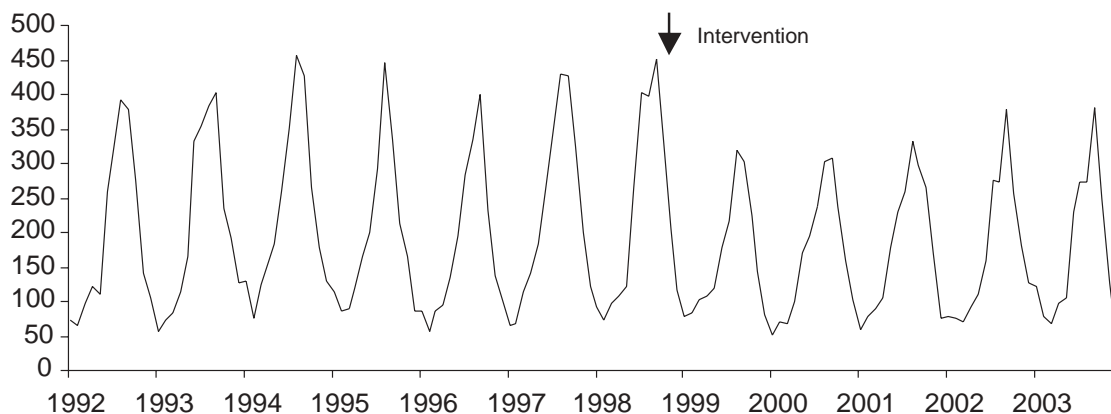
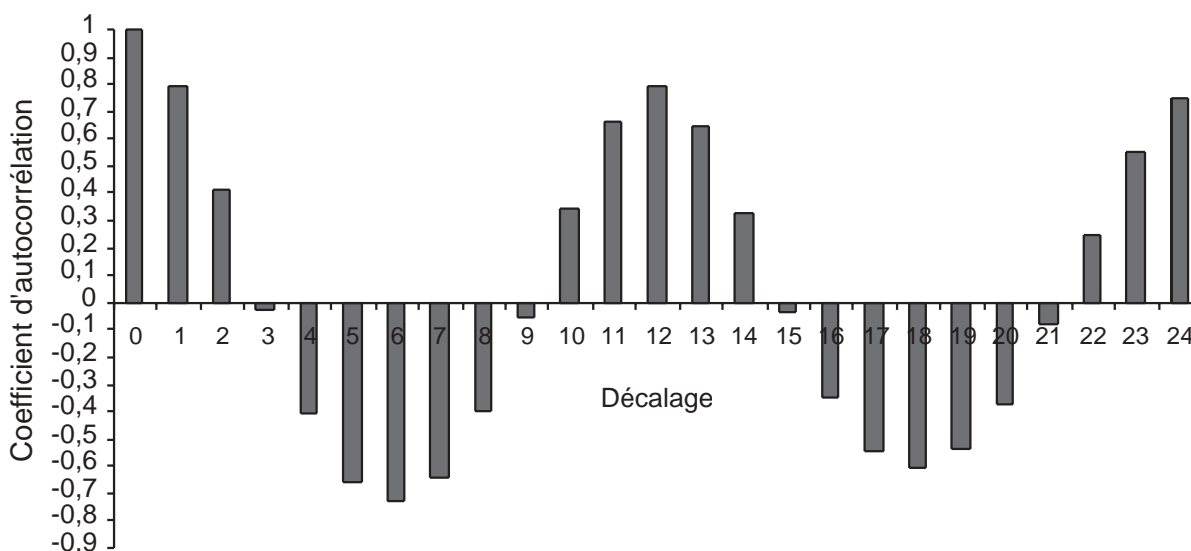


Figure 2. Corrélogramme de la série Entéritidis



Dans un premier temps, la série sera modélisée avant intervention : période 1992-1998.

La présence d'une saisonnalité annuelle et l'absence de tendance sont confirmées par le corrélogramme de la série (cf. figure 2). En effet, on observe un phénomène cyclique de période 12, sans diminution progressive au cours du temps.

Stationnarisation de la série

La nouvelle série stationnaire $\{Y_t\}$ est définie par $Y_t = X_t - X_{t-12}$. Elle correspond à la différence du nombre de cas mensuels de salmonellose à *Salmonella Enteritidis* d'une année sur l'autre.

Etude de $\{Y_t\}$

L'étude du corrélogramme de la série mensuelle (92-98) du nombre de cas de salmonellose à *Salmonella* Enteritidis (cf. figure 3), montre la présence d'autocorrélations significatives aux décalages 1,2,3. Le corrélogramme partiel (cf. figure 4), montre des autocorrélations significatives aux décalages 1,2 et 12.

Figure 3. Corrélogramme de la série différenciée du nombre de cas de salmonellose à *Salmonella* Enteritidis : 92-98

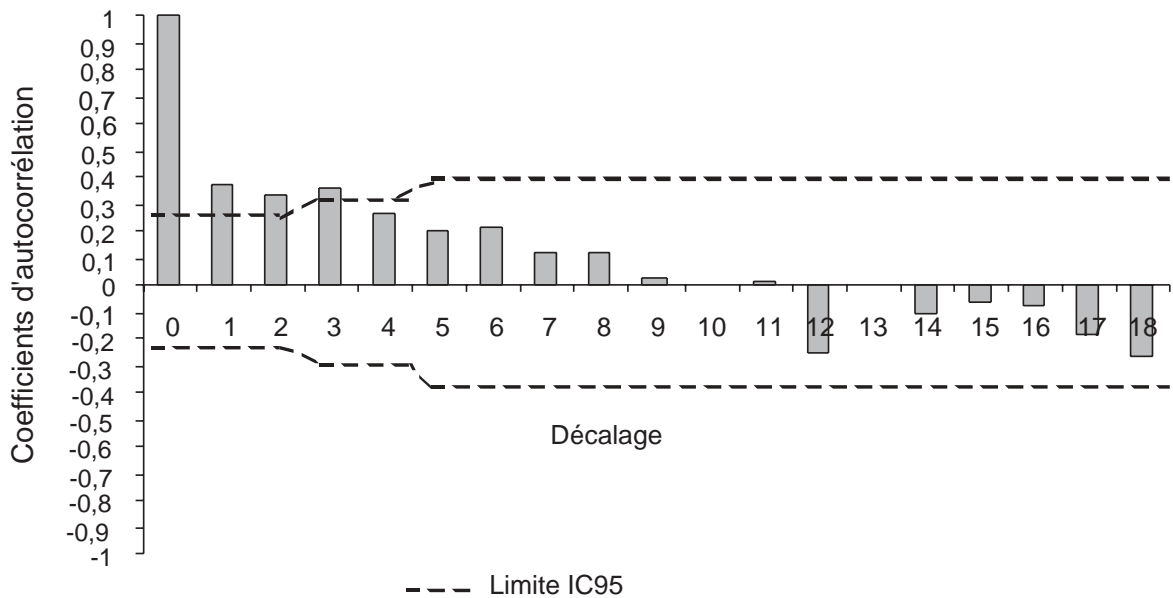
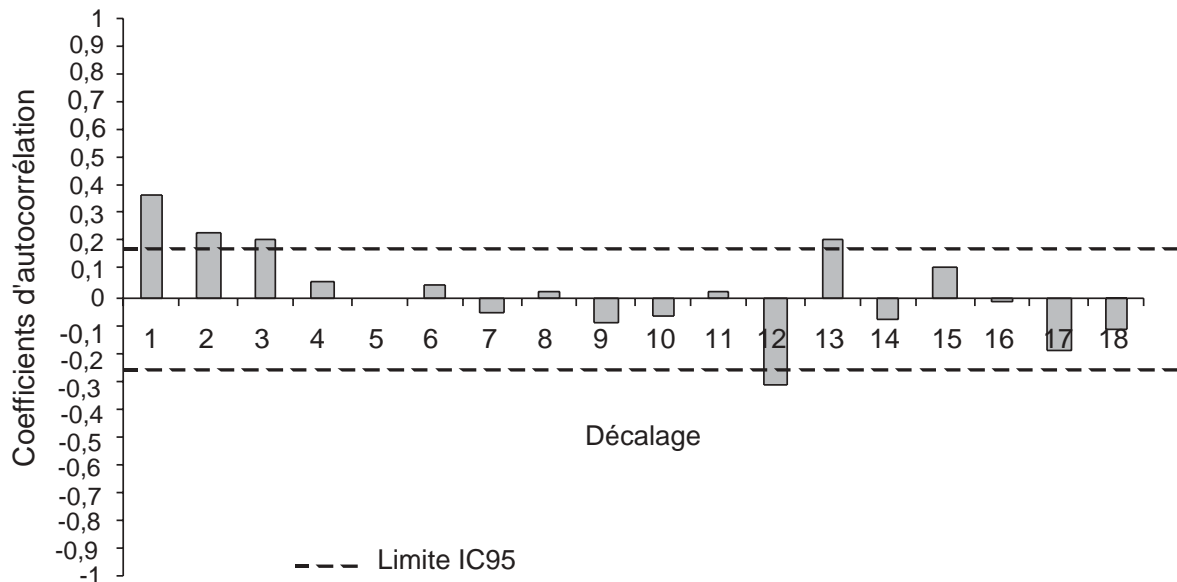


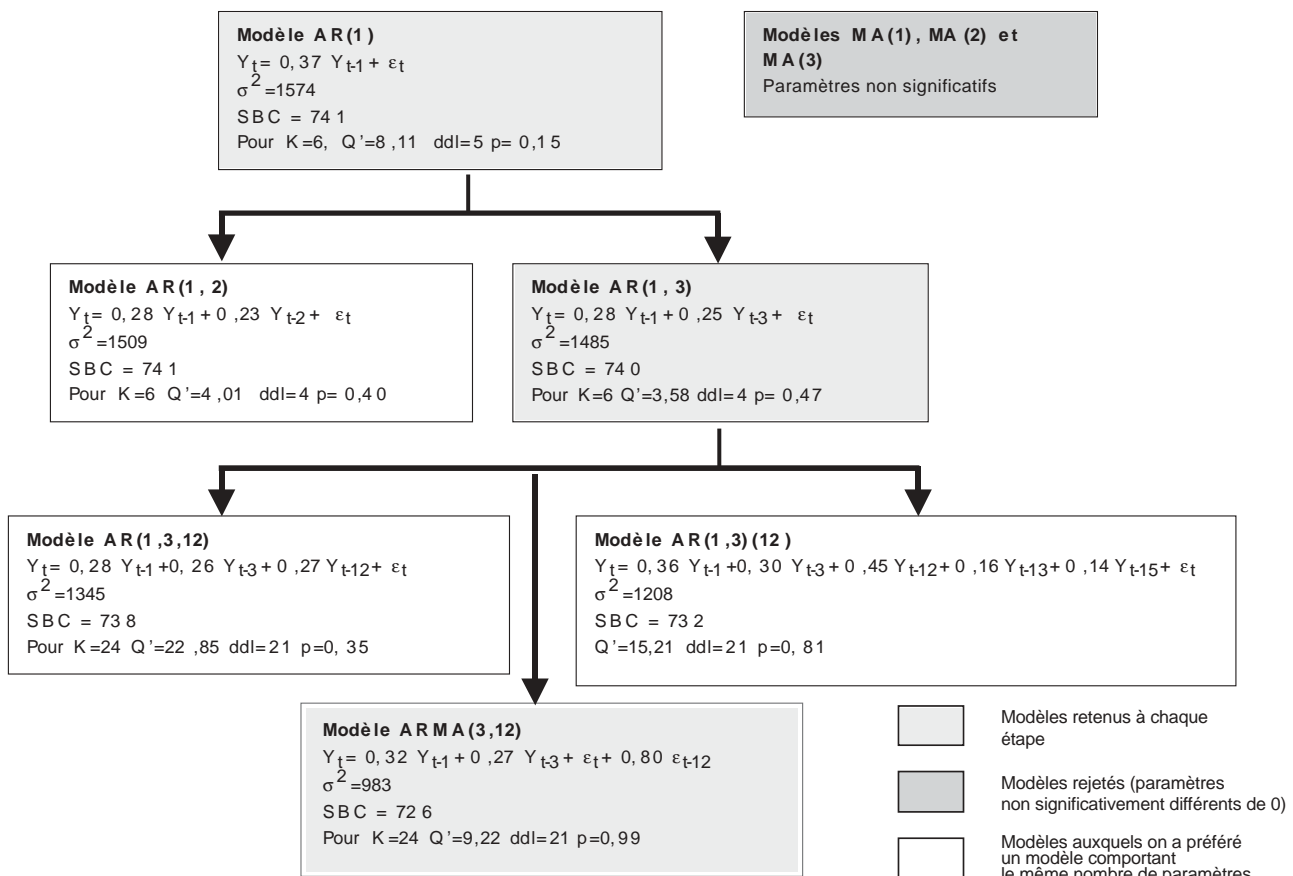
Figure 4. Corrélogramme partiel de la série différenciée du nombre de cas de salmonellose à *Salmonella* Enteritidis : 92-98



Identification du modèle et estimation des paramètres

Les fonctions d'autocorrélation et d'autocorrélation partielle ne permettent pas d'identifier de processus simple de type AR ou MA. L'identification d'un modèle nécessite de comparer des modèles progressivement complexes intégrant des paramètres autorégressifs et moyenne mobile d'ordre correspondant aux autocorrélations estimées significatives (cf. figure 5).

Figure 5. Etapes du choix du modèle pour la série différenciée du nombre de cas de salmonellose à *Salmonella* Entéritidis : 92-98



Pour les modèles tenant compte d'une dépendance à court terme ($p \leq 6$), on analyse les autocorrélations résiduelles (test de Box-Ljung) entre les 6 premiers décalages ($K=6$). Pour les modèles tenant compte à la fois d'une dépendance à court terme et d'une saisonnalité résiduelle ($q=12$), on analyse les autocorrélations résiduelles entre les 24 premiers décalages ($K=24$).

Figure 6. Autocorrélogramme des résidus estimés du modèle AR(1,3)

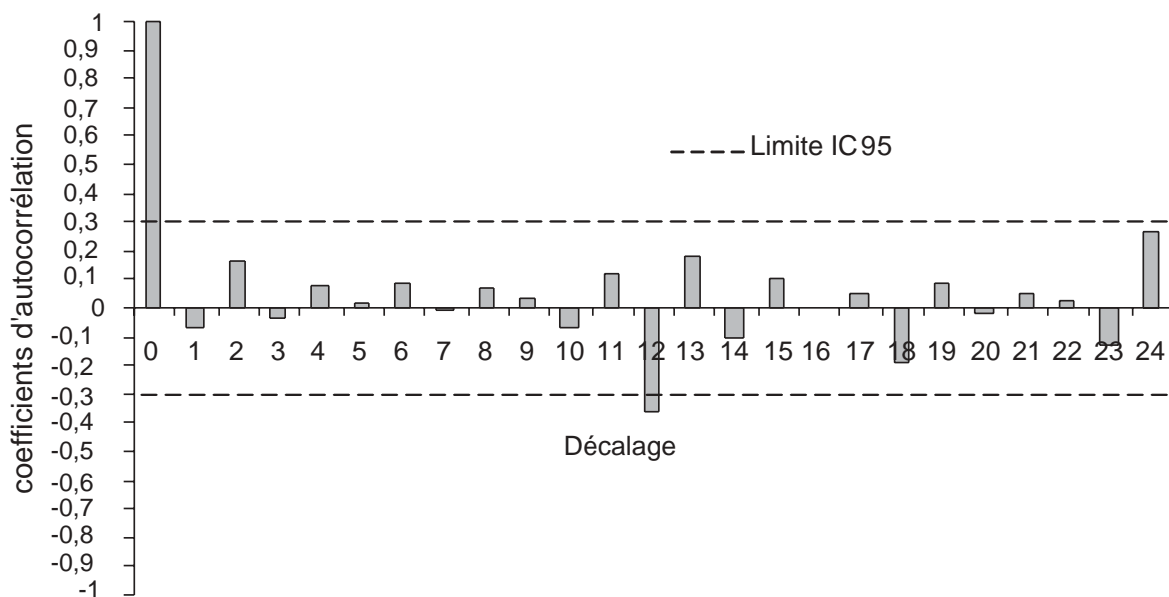
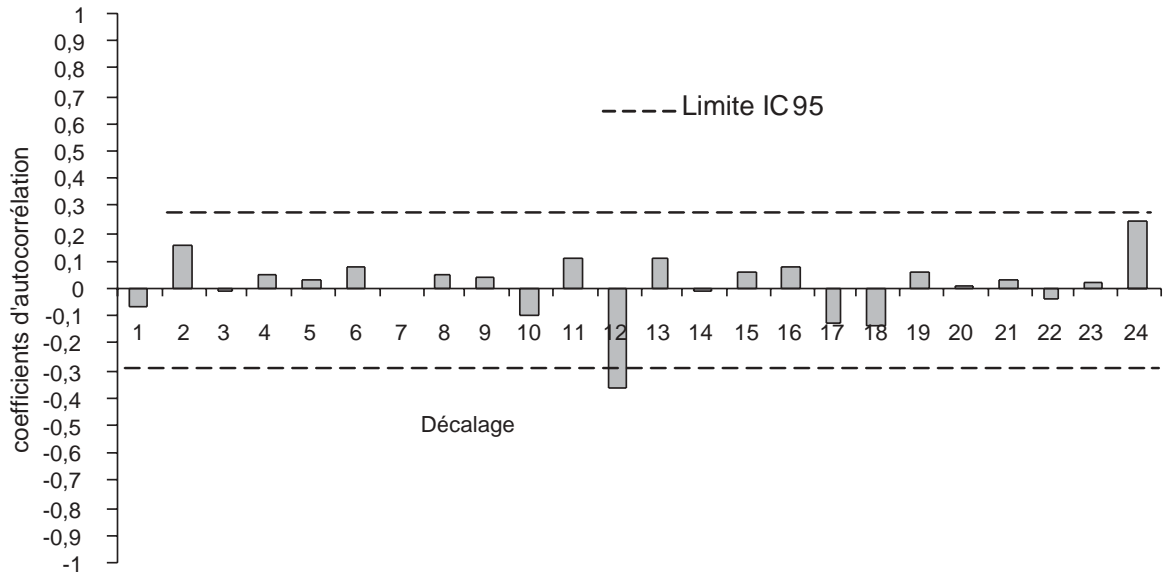


Figure 7. Corrélogramme partiel des résidus estimés du modèle AR(1,3)



L'analyse des autocorrélations et des autocorrélations partielles des résidus estimés des modèles intermédiaires retenus (AR(1) et AR(1,3)), permet de savoir de quelle autocorrélation supplémentaire tenir compte. Par exemple, pour le modèle AR(1,3), l'étude du corrélogramme et du corrélogramme partiel des résidus montre dans les deux cas, une autocorrélation significative au décalage 12, ce qui nous amène à introduire le paramètre autorégressif ou moyenne mobile d'ordre 12 (cf. figures 6 et 7).

Un modèle ARMA (3,12), pour lequel la variance et le critère de Schwarz sont les plus faibles, est finalement retenu.

Ce modèle retenu s'écrit :

$$Y_t = 0,32 Y_{t-1} + 0,27 Y_{t-3} + \varepsilon_t + 0,80 \varepsilon_{t-12} \quad \text{où } Y_t = X_t - X_{t-12}$$

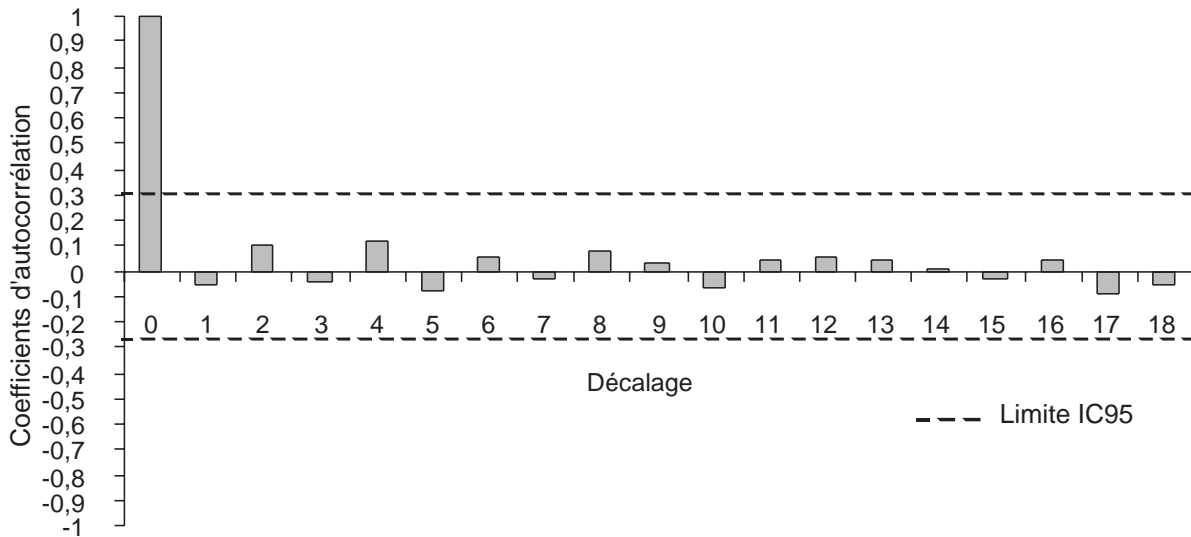
écarts-types (0,10) (0,11) (0,23)

Ce modèle signifie que le nombre de cas mensuels de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis observés un mois donné dépend d'une dépendance à court terme : nombre de cas observés le mois précédent et nombre de cas observés 3 mois avant et d'une saisonnalité résiduelle : erreur aléatoire que l'on avait 12 mois avant, ce qui peut témoigner d'une mauvaise prise en compte de la saisonnalité par la différenciation.

Analyse des résidus du modèle retenu :

- indépendance : pour le modèle retenu, le corrélogramme des résidus estimés ne montre pas d'autocorrélation apparente (cf. figure 8), le test de Box-Ljung, pour différentes valeurs de K, ne rejette pas l'hypothèse nulle de résidus indépendants ;
- les tests de normalité, Shapiro-Wilk et Kolmogorov-Smirnov ne rejettent pas l'hypothèse de normalité des résidus. Les résidus estimés constituent bien un bruit blanc gaussien.

Figure 8. Corrélogramme des résidus de la série différenciée du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis : 92-98



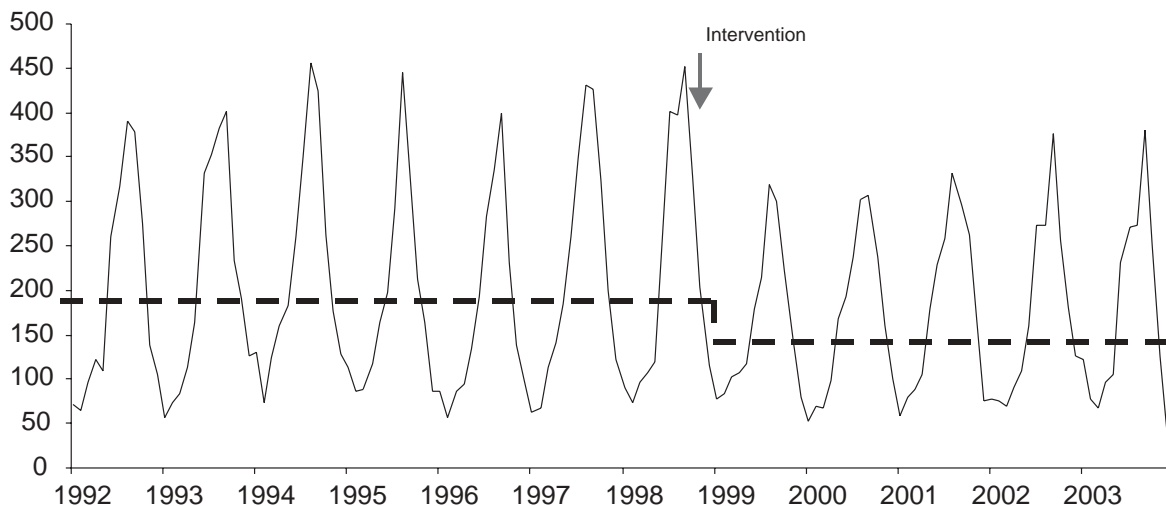
Modèle d'intervention

Le graphe de la série du nombre de cas mensuels de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis de janvier 1992 à décembre 2003, présente une diminution nette du nombre de cas dès janvier 1999.

En partant de l'hypothèse que l'intervention ne modifie pas les phénomènes qui génèrent la série, on utilise le modèle mis en évidence sur la période 92-98. On applique celui-ci sur toute la période de l'étude (92-03) en y ajoutant une fonction d'intervention $f(\xi_t) = \omega \xi_t$, on a donc un modèle s'écrivant $Y_t = f(\xi_t) + u_t$ avec $u_t =$ modèle identifié précédemment.

La diminution apparaissant constante au cours du temps, on cherche à estimer le paramètre ω , qui va permettre de tenir compte du changement de moyenne observé (cf. figure 9).

Figure 9. Série mensuelle du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis



Considérant que l'intervention a lieu en octobre 1998, donc que son effet peut être significatif à partir de cette date, et qu'il est supposé durable, la variable entrée est considérée sous la forme d'une fonction de saut unitaire durable qui représente un changement de niveau dans la série. Nous avons testé l'effet de l'intervention à différents mois à partir d'octobre 1998. Le modèle d'intervention est significatif et maximum pour un effet à partir de décembre 1998, avec un changement de moyenne représentant une diminution moyenne ω d'environ 46 cas par mois (IC95 = [12,3-80,3], $p=0,008$). Sur une année, 555 [148 – 964] cas de salmonellose à *Salmonella* Enteritidis sont ainsi évités depuis la mise en place des mesures, ce qui représente une diminution moyenne annuelle de 21 % du nombre de cas.

$$\text{Le modèle s'écrit : } Y_t = 0,36Y_{t-1} + 0,16Y_{t-3} + \varepsilon_t + 0,72\varepsilon_{t-12} - 46,3 \xi_{t+2}$$

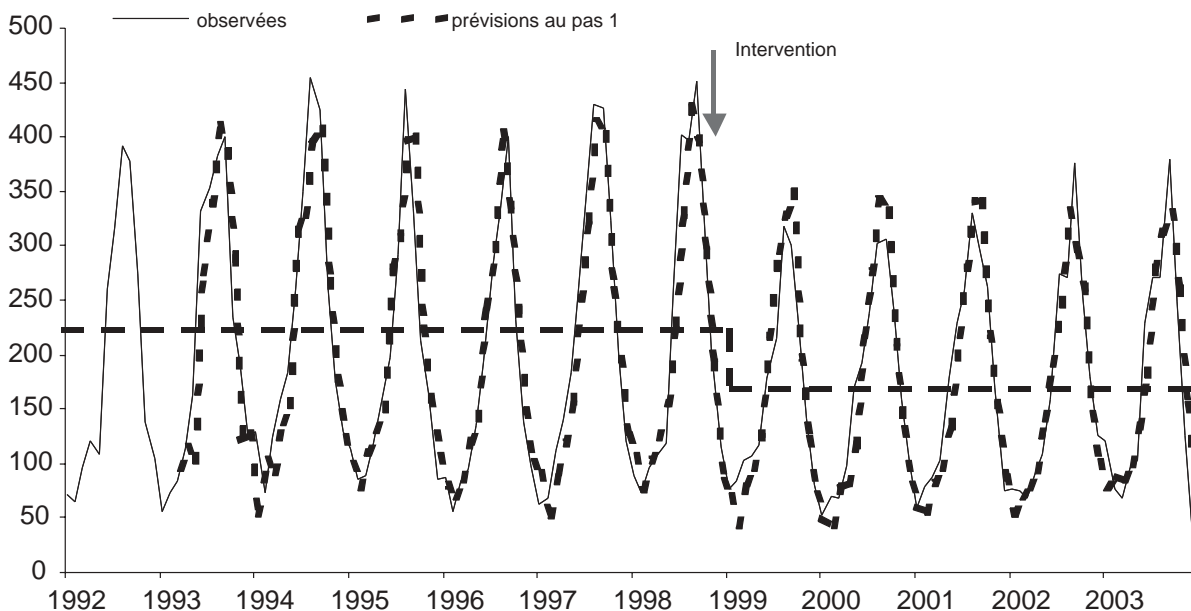
$$(0,08) \quad (0,08) \quad (0,09) \quad (17)$$

avec $\xi_t = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq \text{octobre 1998} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$

On observe que les estimations des paramètres du processus (u_t) sont sensiblement identiques à ceux estimés pour le modèle de la période 92-98, excepté pour le terme autorégressif d'ordre 3.

Tous les paramètres sont significatifs. Les résidus sont indépendants et forment un bruit blanc gaussien. Les prévisions au pas 1 du modèle s'ajustent bien à la série observée (cf. figure 10).

Figure 10. Série mensuelle du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis



6.2 Série témoin : sérotypes non aviaires

Cette série est constituée de 11 sérotypes, sélectionnés sur leur très faible représentativité dans la filière aviaire. On retrouve dans cette série les sérotypes Panama, Dublin, Braendenburg, Derby, Goldcoast, Wien, Kedougou, Ibadan, Litchfield, Oranienburg et Poona.

Descriptif

La série représente le nombre de cas mensuels de salmonelloses pour lesquelles un des 11 sérotypes décrits plus haut a été isolé, entre janvier 1992 et décembre 2003 (cf. figure 11). Comme pour *Salmonella* Enteritidis, l'observation du tracé de la série laisse supposer la présence d'un phénomène saisonnier, avec un pic au moment des mois chauds et des valeurs plus basses l'hiver. Il pourrait aussi y avoir une légère tendance à la diminution sur la période de l'étude. De plus, on observe un pic en août 1994. Il est le reflet de deux épidémies documentées, l'une à *Salmonella* Braendenburg l'autre à *Salmonella* Goadcoast. Pour identifier le modèle sous jacent, nous avons travaillé sur la série sans ces deux sérotypes (cf. figure 12). D'après le tracé de la série, on n'observe pas de modification de la série après intervention.

Figure 11. Série mensuelle du nombre de cas de salmonellose à sérotypes « non aviaires »

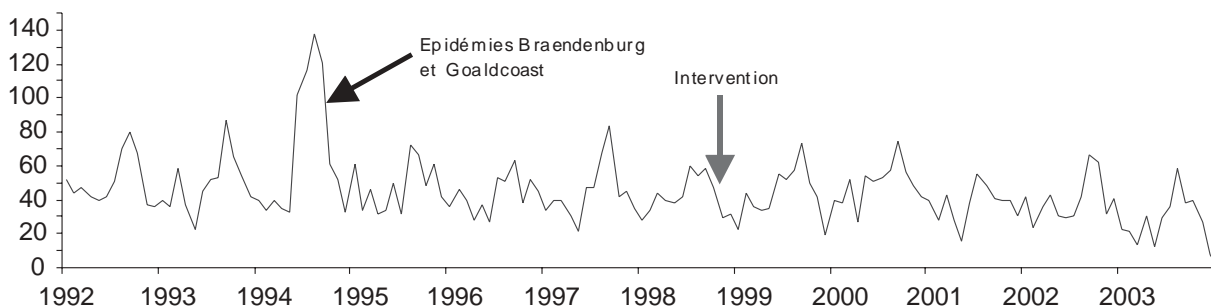
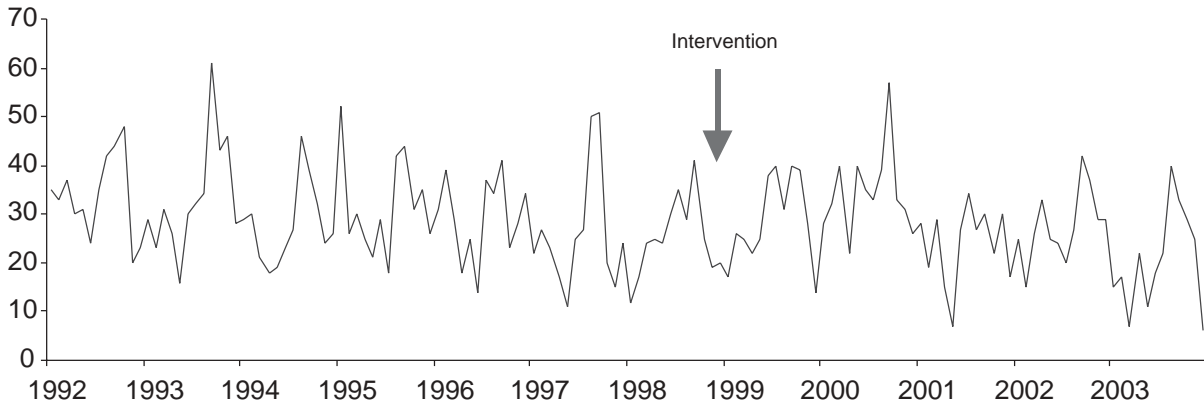
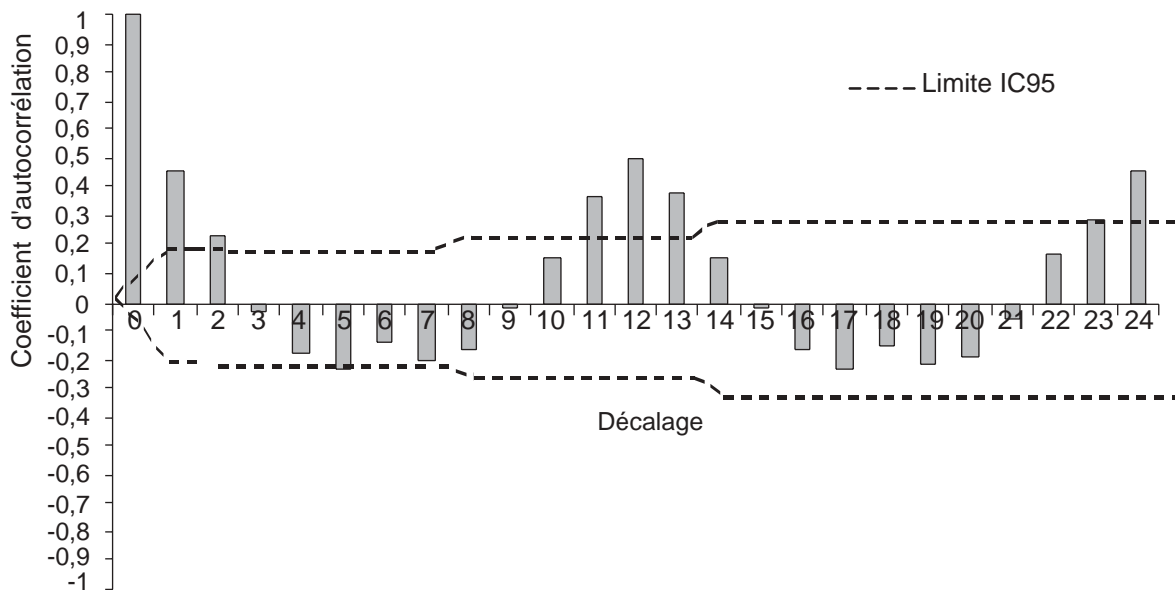


Figure 12. Série mensuelle du nombre de cas de salmonellose à sérotypes « non aviaires » moins Braendenburg et Goldcoast



Le graphe des autocorrélations confirme la présence d'une saisonnalité sans tendance apparente (cf. figure 13).

Figure 13. Corrélogramme de la série mensuelle du nombre de cas de salmonellose à sérotypes « non aviaires »



Pour tenir compte de la saisonnalité, on travaille sur la série des différences d'ordre 12.

Pour identifier le modèle, on procède de la même manière que pour la série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis.

Le modèle finalement retenu est un modèle ARMA(1,12).

$$Y_t = 0,14 Y_{t-1} + 0,77 \varepsilon_{t-12} + \varepsilon_t$$

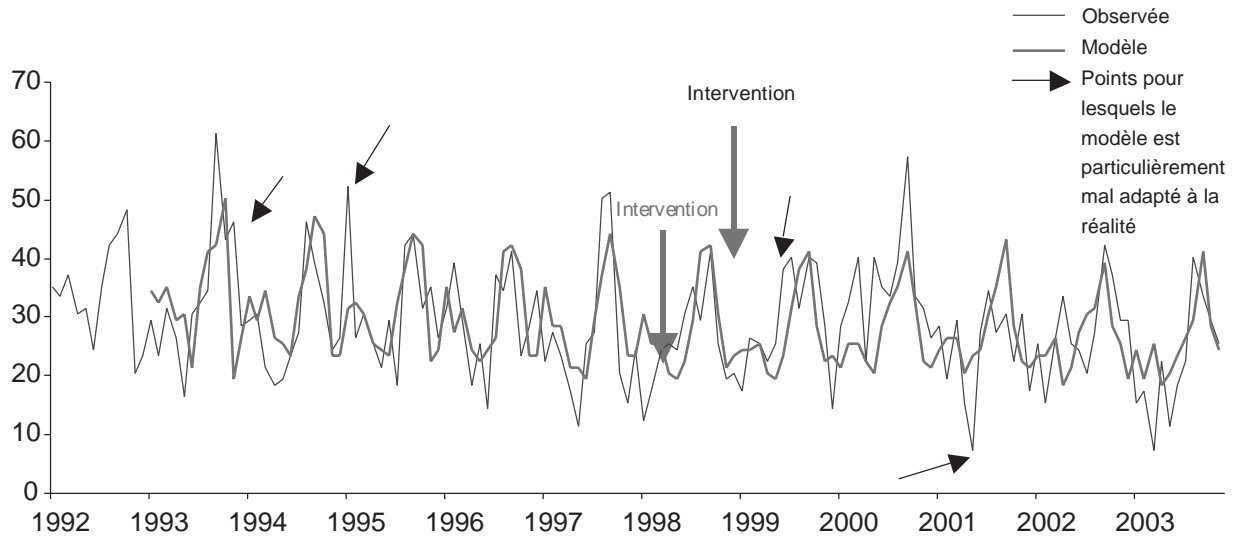
(0,09) (0,08)

Bien que le paramètre autorégressif d'ordre 1 soit à la limite de la significativité ($p=0,1$), ce dernier est gardé dans le modèle, car les critères d'adéquation sont meilleurs que pour le modèle comportant un unique paramètre d'ordre 12. Le modèle identifié présente, ici aussi, une dépendance à court terme et une saisonnalité résiduelle.

L'examen des résidus met en évidence 4 valeurs pour lesquelles le modèle ne s'ajuste pas très bien. Ces quatre résidus peuvent correspondre à des variations dues à différents sérotypes selon les mois, qui ne sont pas correctement pris en compte par le modèle. Cependant, les résidus forment bien un bruit blanc gaussien.

Le tracé (cf. figure 14) de la série prédite au pas 1 et de la série observée, permet d'apprécier l'ajustement du modèle.

Figure 14. Série mensuelle « témoin » moins Braendenburg et Goldcoast



L'Intervention

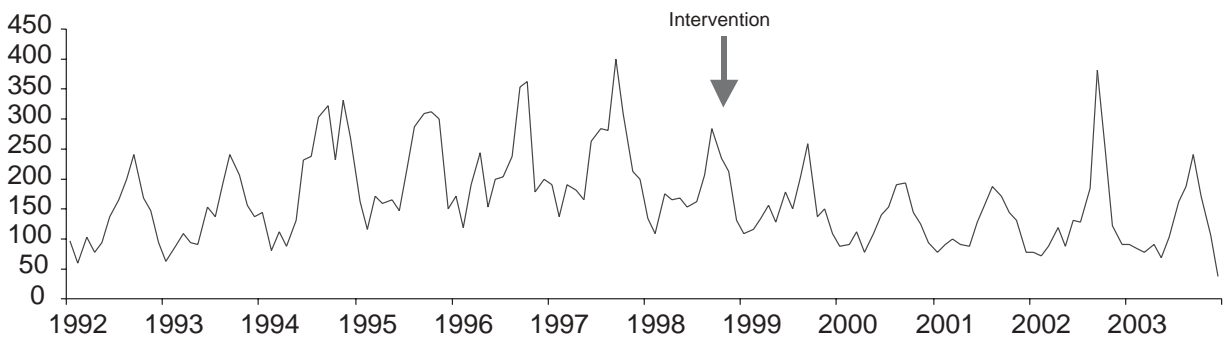
L'intervention mise en place en octobre 1998 a été testée sur la série « témoin ». Un effet immédiat ainsi qu'un effet retardé sur une période de trois ans (octobre 1998 à décembre 2001), ont été recherchés. Aucun effet significatif de l'intervention sur les cas de salmonelloses à sérotypes non aviaires, n'a pu être mis en évidence.

On ne détecte pas d'autre effet entraînant une baisse du nombre de cas sur cette série.

6.3 Salmonella Typhimurium

L'observation du graphe de la série observée (cf. figure 15), montre une tendance à l'augmentation du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella Typhimurium*, de 1992 à 1997, puis une décroissance de 1998 à 2000 et enfin une relative stationnarité depuis l'année 2000, avec un pic épidémique en septembre 2002, qui correspond à une épidémie documentée dans le Cantal.

Figure 15. Série mensuelle du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella Typhimurium*



Première modélisation

Dans un premier temps, un modèle a été estimé sur la période de janvier 1992 à décembre 1998, avant l'intervention.

Les autocorrélations révèlent l'existence d'une saisonnalité sans tendance significative.

Le modèle identifié s'écrit :

$$Y_t = 0,47 Y_{t-1} + 0,25 Y_{t-3} + 0,23 Y_{t-5} + \epsilon_t + 0,15 \epsilon_{t-11} - 0,85 \epsilon_{t-12}$$

(0,11) (0,11) (0,11) (0,07) (0,11)

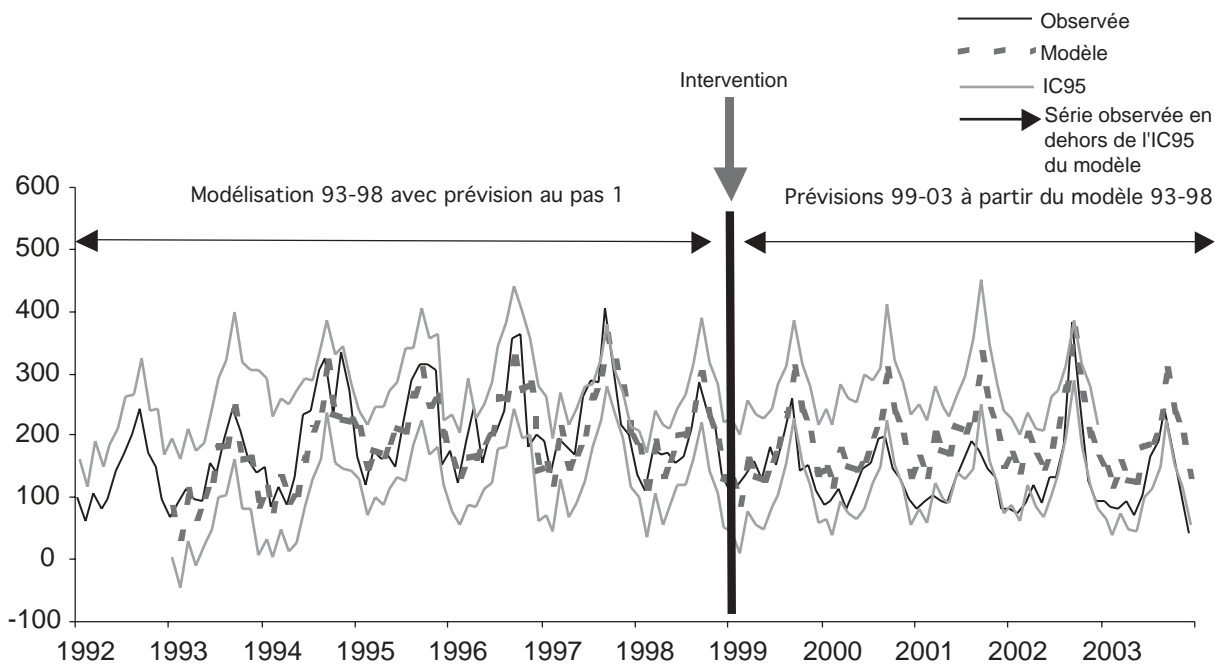
avec $Y_t = X_t - X_{t-12}$

Tous les paramètres sont significatifs et les résidus sont indépendants et forment un bruit blanc gaussien.

Ce modèle est plus complexe que le modèle identifié pour la série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis, mais on retrouve l'existence d'une dépendance à court terme et d'une saisonnalité résiduelle.

A partir de ce modèle, on estime des prévisions pour la période de janvier 1999 à décembre 2003 (cf. figure 16).

Figure 16. Série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium : modèle 93-98 + prévisions



Si l'on compare les prévisions du modèle pour la période 1999-2003 et les observations, on constate que les observations sortent de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. Ceci est en accord avec l'observation « brute » du graphe de la série. Sur la période « post intervention », on observe donc une diminution du nombre de cas. L'estimation de cette diminution peut se faire par l'introduction d'une fonction d'intervention.

On modélise alors l'intervention mise en place par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche en octobre 1998 sous la forme d'un changement de moyenne (cf. figure 17).

$$\text{Le modèle identifié s'écrit : } (1 - 0,48B^1)(1 - 0,26B^3)(1 - 0,24B^5)Y_t = (1 + 0,25B^{11})(1 - 0,92B^{12})\varepsilon_t - 72\xi_t + 7$$

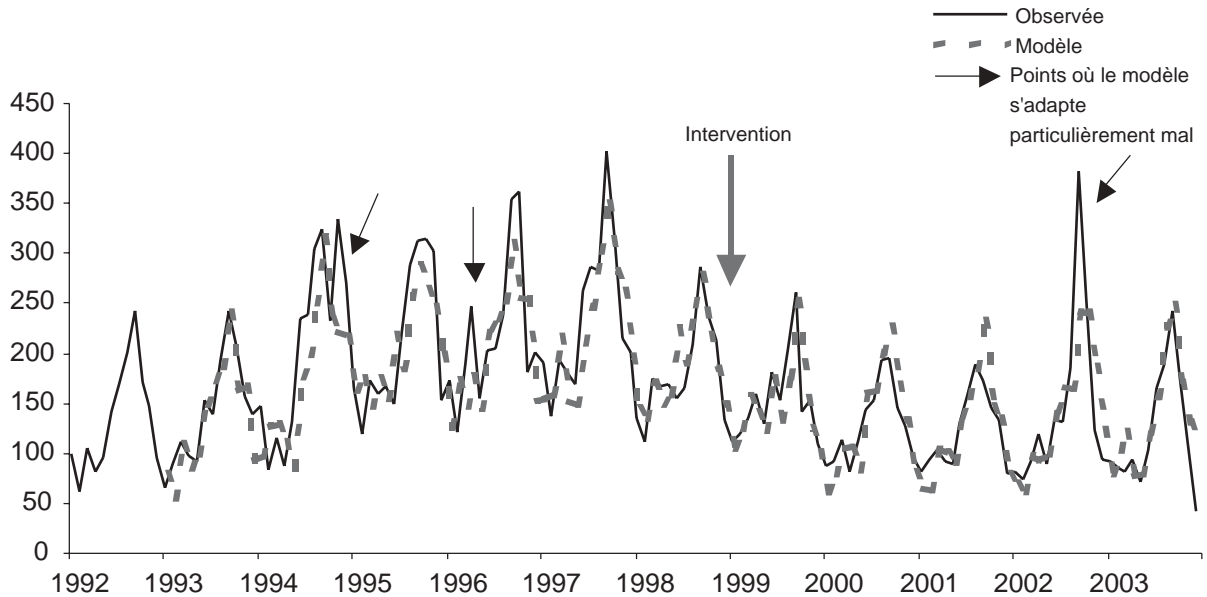
(0,08) (0,09) (0,09) (0,09) (0,05) (28)

avec $\xi_t = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq \text{octobre 1998} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$

L'indépendance des résidus est vérifiée. Le test de Shapiro-Wilk ($p = 0,01$) rejetait l'hypothèse de normalité des résidus estimés, à la différence du test de Kolmogorov ($p > 0,15$). L'examen des résidus a mis en évidence trois valeurs présentant un mauvais ajustement (correspondant à novembre 1994, avril 1996 et septembre 2002). Le retrait de ces trois résidus (2 % des données) a permis de ne pas rejeter l'hypothèse de normalité des résidus par les deux tests.

Le modèle qui explique le mieux la série observée est ici, un modèle multiplicatif complexe mais pour lequel on retrouve encore une dépendance à court terme et une saisonnalité résiduelle. L'effet de l'intervention est significatif et maximal pour juillet 1999. Le changement de moyenne représente une diminution moyenne de 72 cas par mois (IC95 = [15,6-127,5], $p=0,01$).

Figure 17. Série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium : modèle d'intervention à saut



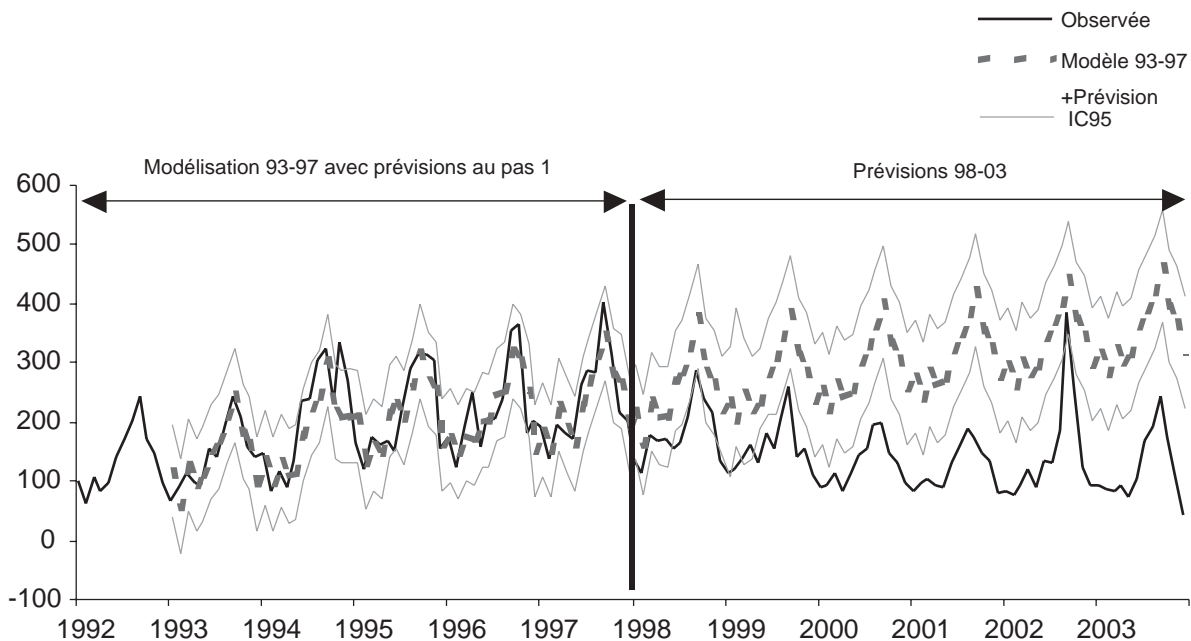
Deuxième modélisation

L'observation du graphe de la série montre une baisse du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium dès janvier 1998, soit bien avant la mise en place des mesures. Une modélisation similaire à celle présentée précédemment est réalisée, mais en prenant la période 1992-1997 pour identifier le modèle sous-jacent.

Si l'on compare les prévisions du modèle pour la période 1998-2003 et les observations (cf. figure 18), on constate que les observations sortent ici aussi, de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. Dès 1998, les valeurs observées sont beaucoup plus basses que les valeurs prédites.

Cela confirme l'existence d'un phénomène générant une diminution du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium dès janvier 1998. Si l'effet de l'intervention mise en place par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche au niveau des élevages de volaille en octobre 1998 est significatif sur les salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium, il pourrait être concomitant à un phénomène de diminution entamé plusieurs mois précédemment.

Figure 18. Série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium : modèle 93-97 + prévisions



Nous avons considéré deux périodes d'intervention, l'une de janvier 98 à septembre 1998, avec une réponse sous la forme d'une diminution progressive du nombre de cas, l'autre d'octobre 98, avec une réponse sous la forme d'un changement de moyenne.

Le modèle identifié s'écrit :

$$(1 - 0,33B^1)(1 - 0,22B^3)(1 - 0,14B^5)Y_t = (1 + 0,16B^{11})(1 - 0,90B^{12}) \varepsilon_t - 7,44/(1 - 1,01 Y_{t-1}) \xi_{t1} - 41 \xi_{t2} + 7$$

(0,09) (0,09) (0,07) (0,08) (0,05) (2.6) (25)

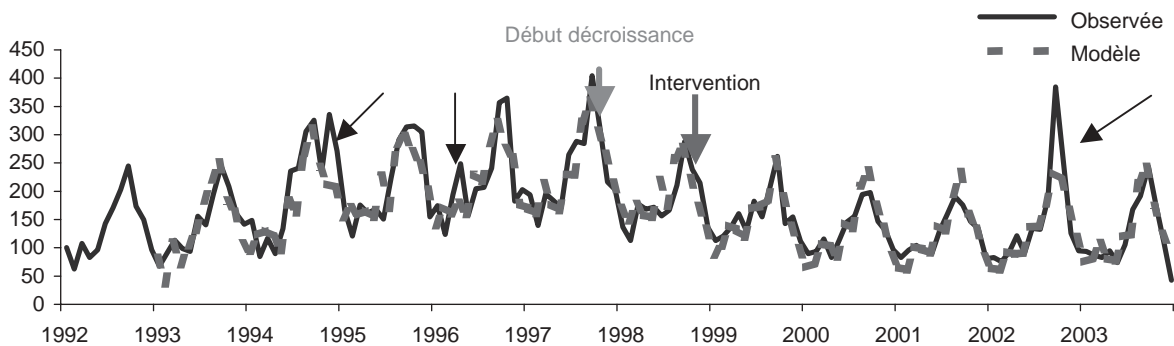
avec $Y_t = X_t - X_{t-12}$

$$\xi_{t1} = \begin{cases} 1 & \text{si janvier 1998} \leq \text{octobre 1998} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad \text{et} \quad \xi_{t2} = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq \text{octobre 1998} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

L'indépendance des résidus est vérifiée. Le test de Shapiro-Wilk ($p=0,002$) rejetait l'hypothèse de normalité des résidus estimés, à la différence du test de Kolmogorov ($p > 0,15$). L'examen des résidus a mis en évidence trois valeurs présentant un mauvais ajustement (correspondant à novembre 1994, avril 1996 et septembre 2002). Le retrait de ces trois résidus (2 % des données) a permis de ne pas rejeter l'hypothèse de normalité des résidus par les deux tests.

Ce modèle complexe témoigne à nouveau d'une dépendance à court terme et d'une saisonnalité résiduelle (cf. figure 19). Il comporte une première intervention à partir de janvier 1998 et ce jusqu'en octobre 1998, sous la forme d'une diminution progressive, s'écrivant sous la forme du rapport $-7,44/(1 - 1,01 Y_{t-1})$, ce qui correspond sur l'intervalle à une diminution progressive d'environ 85 cas par mois. Puis, une intervention sous la forme d'un changement de moyenne maximale pour août 1999. Le changement de moyenne représente une diminution moyenne d'environ 41 cas par mois à la limite de la significativité (IC95 = [0 - 91], $p=0,10$).

Figure 19. Série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium : modèle d'intervention à diminution progressive + intervention à saut



Ce deuxième modèle paraît plus adapté pour décrire la situation réelle. Il identifie un effet de l'intervention limité par rapport au premier modèle (492 cas évités/an ($p=0,10$) versus 864 cas évités/an ($p=0,01$)), mais tient compte de la décroissance significative du nombre de cas de salmonelloses à *S. Typhimurium* observée dès janvier 1998.

6.4 Synthèse des résultats

Nous pouvons résumer les résultats sous la forme d'un tableau (cf. tableau1).

Tableau 1. Nombre de cas de salmonellose évités par an en fonction des sérotypes étudiés

Sérotype	Nombre moyen estimé de cas évités par an depuis la mise en place des mesures	p	IC95 %
S. Enteritidis	555	0,01	[148-964]
S. Typhimurium	492	0,10	[0-1092]
Série «témoin»	0	-	-

7. Discussion

L'analyse des séries temporelles du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis, Typhimurium et sérotypes non aviaires, par la mise en place de modèles d'intervention, est en faveur d'un effet direct des mesures spécifiques de lutte contre les salmonelles mises en œuvre dans les élevages de volailles. En effet, il a été mis en évidence une baisse annuelle moyenne de 555 cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis, soit 21 % du nombre de cas en 1999 par rapport à l'année 98, alors qu'aucun effet de l'intervention n'a pu être montré sur la série « témoin » des sérotypes non aviaires. L'intervention qui modélise un effet potentiel des mesures prises par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche au niveau des élevages de volaille sur le nombre de cas de salmonellose à *Salmonella* Typhimurium, est à la limite de la significativité ($p=0,10$) soit 492 cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium évités en moyenne par an (IC95 : [0-1092]).

L'identification d'un modèle d'intervention selon la méthode mise au point par Box & Tiao, permet d'évaluer rétrospectivement l'effet d'une intervention. Il suffit de disposer d'un nombre suffisant de données, relevées selon une méthode identique, à intervalles de temps réguliers. L'évaluation d'une intervention utilisant des méthodes « avant-après » ou « ici-ailleurs » est beaucoup plus délicate à réaliser rétrospectivement. En effet, elle nécessite d'avoir la connaissance d'un grand nombre de facteurs pouvant influencer la variable d'intérêt, afin de s'assurer que les conditions de l'étude et la nature de la population n'ont pas varié entre les deux phases. Il semble difficile de pouvoir disposer de ces informations de manière rétrospective. De plus, la mise au point de ce type d'étude de manière prospective, avant la mise en place de l'intervention, demeure compliquée. La méthode employée dans notre étude semble la plus adéquate quand la qualité des données recueillies le permettent.

Pour identifier un modèle de façon optimale par l'analyse de séries temporelles, selon la méthode de Box & Jenkins, une série de donnée doit satisfaire plusieurs conditions [26] qui ne sont pas toujours possibles à réunir et dont les principales sont : des données continues sans rupture dans le temps et un nombre suffisant de données, les séries doivent être suffisamment longues et stables. Des variations importantes dans la distribution temporelle ont gêné l'identification d'un modèle simple parfaitement adéquate. Plusieurs modèles ont parfois été possibles, ils ont été testés et comparés. La part subjective dans le choix du modèle a nécessité une grande expérience dans l'interprétation des fonctions d'autocorrélation. Pour la série « témoin » des sérotypes non aviaires, le modèle défini ne s'adapte pas parfaitement aux données. Il est en effet difficile de créer un modèle parfaitement ajusté pour cette série car on dispose d'un nombre de cas par mois relativement faible et cette série est constituée de plusieurs sérotypes dont l'écologie varie d'un sérotype à l'autre. Les réservoirs et produits d'origine animale contaminés, responsables de la transmission à l'homme, sont en effet variables en fonction du sérotype considéré, par exemple *Salmonella* Dublin colonise uniquement le tube digestif des bovins, alors que *Salmonella* Derby colonise préférentiellement celui des porcs. Les variations de la série « témoin » sont dues à différents sérotypes selon les mois, elles ne peuvent donc être correctement prises en compte, ce qui n'empêche pas de rechercher sur le modèle identifié, un éventuel phénomène entraînant une baisse du nombre de cas de salmonelloses dans cette série.

Pour la série du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium, le modèle identifié est complexe, difficile à expliquer, mais s'adapte relativement bien aux données et permet d'identifier deux phénomènes de baisse successifs du nombre de cas observés à partir de janvier 1998 et en juillet 1999.

La rapidité de l'effet des mesures après leur mise en place sur *S. Enteritidis* (effet dès décembre 1998), permet de témoigner de l'organisation par anticipation des éleveurs, afin d'être opérationnels dès la publication du décret. En effet, les décrets mettant en place des mesures de lutte contre les salmonelles au niveau des élevages de volaille d'octobre 1998, font suite à la directive européenne de décembre 1992 [9]. Les fédérations d'éleveurs de volailles ont pu renforcer les mesures qu'elles avaient déjà mises en place à travers le C.O.H.S (Contrôle officiel hygiénique et sanitaire) depuis 1991 [27], avant la publication du décret. Le C.O.H.S 91, auquel les éleveurs adhéraient volontairement, mettaient en place des mesures de contrôle très proches de celles prises par les décrets de 1998. Cependant, ces mesures ne concernaient que la filière « œufs » et n'aboutissaient pas à l'abattage des troupeaux en cas de contrôles positifs. Les éleveurs se préparaient, dans leur grande majorité, à la mise en place des mesures qui allaient leur être imposées.

La non significativité de l'effet de l'intervention sur les cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium peut s'expliquer par le fait que l'intervention peut être concomitante à un autre phénomène entraînant une baisse du nombre de cas entamé depuis janvier 1998. Ainsi, cette baisse progressive peut être liée à un réajustement naturel observée après l'augmentation de 1992 à 1997.

Cette baisse précoce pourrait correspondre à un effet « pré-intervention ». On ne peut cependant pas expliquer que cet effet ne s'observe pas pour les cas de salmonelloses à *S. Enteritidis*.

La baisse du nombre de cas de salmonelloses semble moins importante pour *Salmonella* Typhimurium que pour *Salmonella* Enteritidis. Cette observation peut être due à la nature des mesures mises en place en octobre 1998. En effet, elle ne s'applique pas dans les élevages de poules pondeuses pour *S. Typhimurium* (contrairement à *S. Enteritidis*), mais seulement pour les élevages de reproducteurs et de poulettes futures pondeuses, alors que les œufs et les produits à bases d'œufs demeurent une des sources de contamination principale. Il est probable que malgré les mesures prises en amont, les élevages de poules pondeuses se contaminent à partir de l'environnement et transmettent les salmonelles aux œufs.

On sait que 47 % des souches de *Salmonella* Typhimurium isolées à partir de prélèvements réalisés au niveau de la filière production animale, ne concerne pas la filière volaille [8]. En effet, la filière bovine est fortement concernée par l'isolement de souches de *Salmonella* Typhimurium (40 % des isolements en 1998). Les grands groupes agroalimentaires producteurs de steaks hachés et de fromages au lait cru (autres sources potentielles de contamination par *Salmonella* Typhimurium) ont imposé à leurs fournisseurs de matières premières (abattoirs et producteurs de lait), des normes d'hygiène strictes et des contrôles réguliers de la présence de salmonelles [28]. En cas de contrôle positif, un fournisseur ne peut plus vendre sa production à ces groupes agroalimentaires qui mettent sur le marché une grande partie de la viande de bœuf hachée et des fromages au lait cru.

On peut considérer que ces mesures étaient pleinement opérationnelles, en 1996 pour la filière de production de fromages et en 1998 pour la production de viande hachée [28]. Plus encore qu'un effet pré-intervention discuté ci-dessus, ces mesures dans la filière bovine pourraient expliquer la décroissance du nombre de cas de salmonellose à *S. Typhimurium* observée dès janvier 1998.

Les mesures mises en place en octobre 1998, spécifiques de la filière volaille, ne sont pas efficaces sur les cas de salmonellose transmis à l'homme à partir d'une autre filière animale, notamment la filière bovine. Du fait du réservoir animal plus large pour *S. Typhimurium*, les mesures prises au niveau de la filière volaille, sont *a priori* moins efficaces sur le nombre de cas de salmonellose de sérotype Typhimurium que sur le nombre de cas de salmonellose de sérotype Enteritidis qui concerne en très grande majorité la filière volaille.

L'utilisation d'une série témoin pour comparer des séries entre elles sur le mode « exposée à l'intervention » *versus* « non exposée », n'avait jamais encore été utilisée, à notre connaissance, dans le cadre de l'analyse de séries temporelles. Elle permet de renforcer l'hypothèse de causalité entre l'intervention au niveau des élevages de volailles et la baisse du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis et *Salmonella* Typhimurium. En effet, la relation de causalité est suggérée par l'analyse des variations du nombre de cas de salmonellose dans la série « témoin », pour laquelle on ne met en évidence aucune baisse. Cette absence de baisse du nombre de cas était attendue, les sérotypes composant cette série n'ayant pas pour réservoir les volailles. Ils n'ont donc pas été touchés, même indirectement, par ces mesures. Cependant, une baisse éventuelle du nombre de cas de salmonelloses dans cette série aurait pu être le reflet d'autres phénomènes concomitants, naturels ou non, qui auraient pu avoir un impact sur les sérotypes Enteritidis et Typhimurium, en parallèle des mesures spécifiques prises dans les élevages de volailles. L'absence de toute variation du nombre de cas de salmonelloses pour la série « témoin » permet de rejeter cette hypothèse, et de renforcer l'idée que seules les mesures prises par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche peuvent expliquer la diminution du nombre de cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis.

La relation causale entre la politique de lutte contre les salmonelles dans les élevages de volailles mise en œuvre par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche, et la diminution du nombre de cas de salmonelloses à *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium* chez l'homme, doivent être prises avec précaution, étant donné les limites de l'étude. Ces limites sont l'absence de randomisation et la qualité des données. Le système de surveillance des salmonelloses en France n'a pas été évalué de manière régulière. Il nous est impossible de connaître exactement la proportion et la nature des salmonelloses de la population que nous avons étudiées, ainsi que de vérifier formellement la constance de la représentativité des salmonelloses aboutissant à l'envoi d'une souche au CNR. On pourrait envisager une enquête, afin d'identifier précisément les laboratoires envoyant des souches à sérotyper au CNR chaque année, et examiner leur politique individuelle dans le choix d'envoyer ou non une souche au CNR. Cependant, le fonctionnement du réseau de correspondants du CNR est resté très stable lors des 10 dernières années, il ne semble pas avoir subi de modification.

D'autre part, il n'y a pas eu, sur la période étudiée, de changement dans la pratique des soins pouvant expliquer une variation du nombre de souches analysées par le CNR : pas de campagne d'information, ni d'incitation médicale dans le champ de la lutte contre les salmonelles. Les consultations médicales et les coprocultures ont été prises en charge par la Sécurité sociale.

L'envoi des souches au CNR se faisait par simple colissimo (simple et peu cher), et la détermination du sérotype à partir de prélèvements humains demeurait gratuite pour les laboratoires.

Seul un petit nombre de cas de salmonelloses dans la population générale aboutit à un sérotypage des souches par le CNR. Les cas analysés dans cette étude ne représentent que 25 % des cas confirmés biologiquement [4], qui eux-même ne sont qu'une partie des cas dans la population. On peut donc supposer que les 555 cas de salmonelloses à *Salmonella* Enteritidis et les 492 cas de salmonelloses à *Salmonella* Typhimurium évités par an, mis en évidence par notre étude, ne représentent qu'une très petite partie des cas évités dans la population. De plus, les laboratoires hospitaliers participent de manière plus importante au système de surveillance en envoyant leurs souches au CNR (80 % des laboratoires hospitaliers, contre 21 % des laboratoires privés), un grand nombre de souches recueillies provient donc des cas de salmonelloses les plus graves conduisant à des hospitalisations. L'évaluation du nombre de cas de salmonellose évités grâce aux mesures porte vraisemblablement sur une majorité de cas graves.

Cette baisse du nombre de cas de salmonellose s'observe également dans un grand nombre de pays européens ayant mis en place des mesures de lutte au niveau des élevages de volailles, suite à la parution de la directive européenne de décembre 1992. La Grande Bretagne qui a mis en place une vaccination systématique de ses troupeaux contre *Salmonella* Enteritidis et Typhimurium, autre mesure efficace de lutte contre les salmonelles, a vu le nombre de cas de salmonellose divisé par deux depuis 1997 [29]. Quatre pays voient cependant leur nombre de cas de salmonelloses augmenter malgré la directive européenne [7], mais il s'agit de pays n'ayant pas mis en place de mesures de lutte efficaces contre les salmonelles au niveau des élevages de volailles. L'évaluation des mesures prises contre les salmonelles dans les élevages de volailles par l'élaboration de modèles d'intervention pourrait être appliquée aux données de surveillance des pays européens, qui ont mis en place des mesures sensiblement identiques aux nôtres, pour valider l'efficacité de ces mesures.

On observe en France, une baisse du nombre de cas de salmonelloses pour certains sérotypes aviaires comme *Salmonella* Hadar ou Infantis [13]. Ce qui peut suggérer un effet indirect des mesures mises en place au niveau des élevages de volailles sur ces sérotypes. Cette hypothèse fait l'objet d'une analyse complémentaire non présentée dans ce mémoire.

Malgré la baisse significative du nombre de cas de salmonelloses observée depuis la mise en place des mesures, le niveau du nombre de cas reste élevé, avec notamment une épidémie à *Salmonella* Typhimurium importante en 2002 et une légère augmentation du nombre de cas à *Salmonella* Enteritidis pour les étés 2002 et 2003. Un renforcement des mesures de lutte est donc envisagé, notamment au niveau européen. Une modification de la directive parue en décembre 1992 [9], étend les mesures mises en place en 1998, à d'autres sérotypes aviaires et à d'autres espèces, par exemple les dindes. Des mesures de lutte complémentaires, notamment au sein d'autres filières d'élevage, pourraient être envisagées, particulièrement pour *Salmonella* Typhimurium. Mais ces mesures coûtent chères et demandent beaucoup d'énergie aux différents acteurs concernés. Il fallait donc évaluer précisément quel était leur impact en terme de nombre de cas de salmonellose évités.

Il ne faut cependant pas négliger le fait que la majeure partie de la prévention des infections à salmonelles en particulier et des infections d'origine alimentaire en générale, passe par l'amélioration constante des mesures d'hygiène dans le domaine de l'agroalimentaire, de la restauration (mesures HACCP : Hazard Analysis Control Critical Point) et par le respect individuel de mesures simples. Ainsi, il est important d'insister sur le respect de la chaîne du froid et des dates limites de consommation, sur le nettoyage régulier des réfrigérateurs, sur l'emballage individuel des aliments stockés, et enfin de rappeler la nécessité d'une cuisson suffisamment longue de la viande et des oeufs.

Bibliographie

- [1] Benenson AS. Control of communicable diseases manual. *American Public Health Association 6th ed* 1995:577 pp.
- [2] Haeghebaert S, Le Querrec F, Bouvet P, Gallay A, Espié E, Vaillant V. Les toxi-infections alimentaires collectives en France en 2001. *Bull Epidem Hebd* 2002; 50:249-54.
- [3] Delarocque-Astagneau E, Desenclos J.C, Bouvet P, Grimont P.A.D. Risk factors for the occurrence of sporadic *Salmonella* enterica serotype enteritidis infections in children in France: a national case-control study. *Epidemiol Infect* 1998; 121:561-567.
- [4] Vaillant V, De Valk H. Rapport Morbidité-Mortalité 2004. IVS mars 2004.
- [5] Trevejo RT, Courtney JG, Starr M, Vugia DJ. Epidemiology of salmonellosis in California, 1990-1999: morbidity, mortality and hospitalization costs *Am J Epidemiol* 2003; 157(1):48-57.
- [6] Bouvet P, Grimont P. A. D. Données de surveillance 1999 du Centre national de référence des *salmonella* et *Shigella*. *Bull Epidemiol Hebd* 2000; 12:49-52.
- [7] IST Fisher, au nom des participants Enter-Net. Salmonella enteritidis en Europe occidentale 1995-1998- un rapport de surveillance de Enter-net. *Eurosurveillance* vol.4-n°5 Mai 1999.
- [8] Brisabois A, Fremy S, Gauchard F, Goncalves M, Lailier R, Moury F, Oudart C, Piquet C, Pires Gomes C. Inventaire des *Salmonellas* 1998. *Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Editions Afssa*.
- [9] Directive 92/117/CEE du conseil européen du 17 décembre 1992.
- [10] Arrêtes interministériel du 26 oct. 1998 publiés au Journal officiel « Loi et Décret » du 8 décembre 1998 pages 18444, 18447, 18450, 18454
- [11] Salmonelles et Salmonelloses. *Symposium international-zoopole Saint-Brieuc Ploufragan* 29-31 mai 2002.
- [12] Box GEP, Jenkins GM. Time Series Analysis: Forecasting and Control. *Hoden day, Okland* 1976.
- [13] Grimont PAD, Bouvet P. Centre national de référence des *Salmonella* et *Shigella*. Rapport d'activité annuel 1998, 1999, 2000 et 2001. *Inventaire des souches de Salmonella et Shigella isolées en France* 1998, 1999, 2000 et 2001.
- [14] Le Tertre A, Quenel P, Medinal S, Le Moullec Y, Festy B, Ferry R *et al*. Modélisation des liens à court terme entre la pollution atmosphérique et la santé. Un exemple : SO₂ et mortalité totale, Paris, 1987-1990. *Rev Epidem et Santé Publ* 1998; 46:316-28.

- [15] Helfenstein U, Ackermann-Liebrich U, Braun-Fahrländer C, Wanner HU. The environmental accident at 'Schweizerhalle' and respiratory diseases in children: a time series analysis. *Stat Med* 1991; 10:1481-92.
- [16] Vlajinac HD, Marinkovic JM, Kocev NI, Adanja BJ, Pekmezovic TD, Sipetic SB, Jovanovic DDJ. Infectious diseases mortality in central Serbia. *J of Epid and Comm Health* 1997; 51:172-174.
- [17] Watier L, Richardson S. A time series construction of an alert threshold with application to *S. Bovimorbificans* in France. *Stat in med* 1991; 10:1493-1509.
- [18] Chatfield C. *The Analysis of Time Series: An Introduction*. 1989.
- [19] Watier L. Revue méthodologique de quelques techniques spécifiques à l'analyse des séries temporelles en épidémiologie et santé publique. *Rev Epidem et Santé Publ* 1995; 43:162-72.
- [20] Harvey A, Koopman SJ. Structural time series models in medicine. *Stat Methods Med Res* 1996; 5:23-49.
- [21] Helfenstein U. When did a reduced speed limit show an effect? Exploratory identification of an intervention time. *Accid Anal Prev* 1990; 22:79-87.
- [22] Ljung GM, Box GEP. On a measure of lack of fit in times series models *Biometrika* 1978; 65:297-303
- [23] Armitage P, Colton T. *Encyclopedia of Biostatistics*. 1998.
- [24] Schwartz g. Estimating the dimension of a model. *Ann Statist* 1978; 6:461-464.
- [25] Box GEP, Tiao GC. Intervention Analysis with Applications to Economic and Environmental Problems. *Journal of the American Statistical Association* 1975; 70:70-79.
- [26] Chatfield C, Prothero D.L. Box-Jenkins Seasonal Forecasting: Problems in a case-Study. *J R Statist Soc A* 1973; 136:295-336.
- [27] Drouin P, Toux J.Y, Guittet H, Bennejeau G. Le Réseau national d'épidémiosurveillance en aviculture Renesa. *Epidemiol Santé Anim* 1995; 28:65-79.
- [28] Communication personnelle avec Gilles Portejoie de la Direction générale de l'alimentation.
- [29] Cogan T.A, Humphey T.J. The rise and fall of *Salmonella enteritidis* in the U.K. *Journal of Applied Microbiology* 2003; 94:1145-1195.

Notes

Notes