

Université de Montréal

ÉPIDÉMIOLOGIE SPATIALE DE LA CAMPYLOBACTÉRIOSE AU QUÉBEC

par

JULIE ARSENAULT

Département de pathologie et microbiologie
Faculté de médecine vétérinaire

Thèse présentée à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de
philosophiae doctor (Ph.D.)
en sciences vétérinaires
option épidémiologie

Août 2010

©Julie Arsenault, 2010

Université de Montréal
Faculté de médecine vétérinaire

Cette thèse intitulée

ÉPIDÉMIOLOGIE SPATIALE DE LA CAMPYLOBACTÉRIOSE AU QUÉBEC

présentée par

JULIE ARSENAULT

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Dre Sylvie d'Allaire, présidente-rapporteuse

Dr Pascal Michel, directeur de recherche

Dr Olaf Berke, codirecteur

Dr Daniel Scholl, membre du jury

Dre Dominique Charron, examinateur externe

Dre Denise Bélanger, représentante du doyen

Résumé

La campylobactériose représente la principale cause de gastro-entérite bactérienne dans les pays industrialisés. L'épidémiologie de la maladie est complexe, impliquant plusieurs sources et voies de transmission. L'objectif principal de ce projet était d'étudier les facteurs environnementaux impliqués dans le risque de campylobactériose et les aspects méthodologiques pertinents à cette problématique à partir des cas humains déclarés au Québec (Canada) entre 1996 et 2006.

Un schéma conceptuel des sources et voies de transmission de *Campylobacter* a d'abord été proposé suivant une synthèse des connaissances épidémiologiques tirées d'une revue de littérature extensive.

Le risque d'une récurrence de campylobactériose a ensuite été décrit selon les caractéristiques des patients à partir de tables de survie et de modèles de régression logistique. Comparativement au risque de campylobactériose dans la population générale, le risque d'un épisode récurrent était plus élevé pour les quatre années suivant un épisode. Ce risque était similaire entre les genres, mais plus élevé pour les personnes de régions rurales et plus faible pour les enfants de moins de quatre ans. Ces résultats suggèrent une absence d'immunité durable ou de résilience clinique suivant un épisode déclaré et/ou une ré-exposition périodique.

L'objectif suivant portait sur le choix de l'unité géographique dans les études écologiques. Neuf critères mesurables ont été proposés, couvrant la pertinence biologique, la communicabilité, l'accès aux données, la distribution des variables d'exposition, des cas et de la population, ainsi que la forme de l'unité. Ces critères ont été appliqués à des unités géographiques dérivées de cadre administratif, sanitaire ou naturel. La municipalité affichait la meilleure performance, étant donné les objectifs spécifiques considérés.

Les associations entre l'incidence de campylobactériose et diverses variables (densité de volailles, densité de ruminants, abattoirs, température, précipitations, densité de population, pourcentage de diplomation) ont ensuite été comparées pour sept unités géographiques différentes en utilisant des modèles conditionnels autorégressifs. Le nombre de variables statistiquement significatives variait selon le degré d'agrégation, mais la direction des associations était constante. Les unités plus agrégées tendaient à démontrer

des forces d'association plus élevées, mais plus variables, à l'exception de l'abattoir. Cette étude a souligné l'importance du choix de l'unité géographique d'analyse lors d'une utilisation d'un devis d'étude écologique.

Finalement, les associations entre l'incidence de campylobactériose et des caractéristiques environnementales ont été décrites selon quatre groupes d'âge et deux périodes saisonnières d'après une étude écologique. Un modèle de Poisson multi-niveau a été utilisé pour la modélisation, avec la municipalité comme unité. Une densité de ruminant élevée était positivement associée avec l'incidence de campylobactériose, avec une force d'association diminuant selon l'âge. Une densité de volailles élevée et la présence d'un abattoir de volailles à fort volume d'abattage étaient également associées à une incidence plus élevée, mais seulement pour les personnes de 16 à 34 ans. Des associations ont également été détectées avec la densité de population et les précipitations. À l'exception de la densité de population, les associations étaient constantes entre les périodes saisonnières. Un contact étroit avec les animaux de ferme explique le plus vraisemblablement les associations trouvées. La spécificité d'âge et de saison devrait être considérée dans les études futures sur la campylobactériose et dans l'élaboration de mesures préventives.

Mots-clés : Campylobactériose, épidémiologie spatiale, épisode récurrent, étude écologique, Québec, ruminant, unité géographique, volaille.

Summary

Campylobacteriosis is a leading cause of acute bacterial gastro-enteritis in industrialized countries. The epidemiology of the disease is complex, involving many sources and transmission pathways. The principal objective of this project was to study environmental factors and methodological aspects pertinent to the spatial epidemiology of human campylobacteriosis using cases reported in Quebec (Canada) between 1996 and 2006.

A conceptual diagram of sources and transmission pathways of *Campylobacter* was first proposed following a synthesis of current epidemiological knowledge based on a comprehensive literature review.

The risk of recurrent episodes in relation to patient characteristics was described. Life table estimates and logistic regression were used for modeling. Compared to campylobacteriosis risk in the general population, the risk for a recurrent disease event was higher for a period of four years with a decreasing trend. This increased risk was similar across gender but higher for people from rural areas and lower for children under four years old. These results may suggest the absence of durable immunity or clinical resilience following a first episode and/or periodic re-exposure, at least among reported cases.

Next, criteria were proposed and applied to ascertain the best geographical unit to use. Nine measurable criteria were proposed, including biological relevance, communicability of results, ease of data access, distribution of exposure variables, cases and population, and unit shape. These criteria were applied to various geographical units derived from administrative, health services and natural frameworks. Ultimately, the municipal geographical unit performed the best, given the specific objectives of the study. Future research areas for optimizing the choice of geographical unit were discussed.

Another objective was to estimate and compare the associations between incidence and various environmental characteristics (poultry density, ruminant density, slaughterhouse, temperature, and precipitation) and demographic characteristics (population density, diploma) using seven different geographical units. Conditional autoregressive models were used for statistical modeling. In general, the number of significant predictors decreased as the aggregation level increased but directions of associations were consistent. More aggregated scales tended to show larger but more variable estimates for all variables, with

the exception of the presence of slaughterhouses. This study highlighted the need for careful selection and analysis of geographical units when using ecological designs in epidemiological studies.

Finally, the association between environmental characteristics and incidence in relation to four age groups and deux seasonal periods was studied. A multi-level Poisson regression model was used for modeling at the municipal level. High ruminant density was positively associated with incidence but decreased with age. High poultry density and presence of a large poultry slaughterhouse were also associated with higher incidence for people aged 16-34. Associations were also detected with population density and average daily precipitation. Except for population density, associations were constant across seasonal periods. Close contact with farm animals is most likely involved in the associations observed. Clearly, age and season must be considered in future studies on campylobacteriosis and in the design of preventive measures.

Keywords: Campylobacteriosis, ecological study, geographical unit, poultry, recurrent episode, ruminant, spatial epidemiology, Québec.

Table des matières

RÉSUMÉ	III
SUMMARY	V
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES TABLEAUX	XII
LISTE DES FIGURES	XIV
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	XVI
REMERCIEMENTS	XIX
INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
RECENSION DES ÉCRITS	4
IMPORTANCE DE LA CAMPYLOBACTERIOSE	4
<i>Mise en contexte</i>	4
<i>Fréquence et représentativité des cas déclarés</i>	5
ÉPIDEMIOLOGIE DE LA CAMPYLOBACTERIOSE	8
<i>Agent étiologique</i>	8
<i>Pathogenèse, signes cliniques et complications</i>	9
<i>Diagnostic</i>	12
<i>Réaction immunitaire</i>	13
<i>Facteurs de variation du risque de campylobactériose</i>	15
Âge.....	15
Genre.....	16
Ethnicité.....	17
Allaitement maternel.....	18
Voyages à l'étranger	18
Statut social économique et variables associées.....	19
Maladies concomitantes.....	21
Médication	21
Type de repas	21
Emploi.....	22
Endroit de résidence.....	22

Saison	24
Conditions météorologiques et climatiques	24
<i>Sources de Campylobacter</i>	26
Réservoirs	26
Vecteurs environnementaux	42
<i>Importance relative des différentes voies de transmission</i>	57
Analyses des tendances historiques	59
Études cas-témoins.....	60
Enquêtes d'éclotions de campylobactériose.....	60
Analyse des tendances saisonnières.....	60
Analyses phénotypiques et génotypiques	61
Modélisation de l'exposition	64
Consultation d'experts	65
ANALYSE GEOGRAPHIQUE DES DONNEES DE SURVEILLANCE	65
<i>Particularités méthodologiques des études écologiques</i>	65
<i>Études écologiques portant sur l'incidence de campylobactériose</i>	66
EXPOSÉ ET ANALYSE DES RÉSULTATS	68
A CONCEPTUAL SCHEME OF THE TRANSMISSION PATHWAYS OF <i>CAMPYLOBACTER</i> SPP.	69
<i>Abstract</i>	69
<i>Introduction</i>	70
<i>Materials and methods</i>	71
<i>Results and discussion</i>	72
Réservoirs	72
Environmental vectors.....	72
Range of dispersal	73
Filters.....	74
Transmission pathways	75
<i>Conclusion</i>	78
<i>Acknowledgments</i>	78
<i>References</i>	79
<i>Figure</i>	97
DO PATIENTS WITH RECURRENT EPISODES OF CAMPYLOBACTERIOSIS DIFFER FROM THOSE WITH A SINGLE DISEASE EVENT?	102
<i>Abstract</i>	102
<i>Introduction</i>	103
<i>Materials and methods</i>	104

Case data	104
Population data	104
Date of onset	104
Recurrent episodes	105
Descriptive analyses	105
Survival analyses	105
Logistic regression	106
<i>Results</i>	<i>107</i>
<i>Discussion</i>	<i>109</i>
<i>Conclusions</i>	<i>113</i>
<i>Acknowledgments</i>	<i>113</i>
<i>References</i>	<i>113</i>
<i>Figures</i>	<i>118</i>
<i>Tables</i>	<i>120</i>
HOW TO CHOOSE GEOGRAPHICAL UNIT IN ECOLOGICAL STUDIES: PROPOSAL AND APPLICATION TO CAMPYLOBACTERIOSIS	123
<i>Abstract</i>	<i>123</i>
<i>Research highlights</i>	<i>124</i>
<i>1. Introduction</i>	<i>124</i>
<i>2. Part I – Proposal of criteria for ecological studies</i>	<i>125</i>
Criterion 1: Biological relevance	126
Criterion 2: Communicability of results	126
Criterion 3: Data access	126
Criterion 4: Intra-unit homogeneity	126
Criterion 5: Percentage of areas with sufficient population size	127
Criterion 6: Completeness of geocoded events	127
Criterion 7: Variation in population size	127
Criterion 8: Variation in the areal size	128
Criterion 9: Compactness	128
<i>3. Part II: Illustrative case study - campylobacteriosis in Québec, Canada</i>	<i>129</i>
3.1. Material and methods	129
3.2. Results	131
<i>4. Discussion</i>	<i>134</i>
4.1. Should other geographical units be considered?	134
4.2. Relative performance of geographical units	135
4.3. Which geographical unit should be used?	138
<i>5. Conclusion</i>	<i>138</i>

Acknowledgments..... 139

References..... 139

Figures..... 144

Tables..... 145

ENVIRONMENTAL AND DEMOGRAPHIC RISK FACTORS FOR CAMPYLOBACTERIOSIS: DO VARIOUS GEOGRAPHICAL SCALES
TELL THE SAME STORY? 151

Abstract..... 151

Introduction..... 152

Material and Methods 153

 1. Data acquisition on campylobacteriosis cases.....154

 2. Selection of geographical frameworks and scales compared.....154

 3. Definition and acquisition of environmental and demographic variables.....154

 4. Statistical modeling155

Results..... 158

Discussion..... 159

Conclusion..... 163

Acknowledgments..... 163

References..... 164

Figures..... 169

Tables..... 175

ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH CAMPYLOBACTERIOSIS: ACCOUNTING FOR THE EFFECT OF AGE
AND SEASON 180

Summary..... 180

Introduction..... 181

Methods 182

 Data acquisition on campylobacteriosis cases.....182

 Definition of age group and seasonal periods183

 Definition of exposure variables.....183

 Regression analysis.....184

Results..... 185

 Descriptive statistics185

 Regression analysis.....186

Discussion..... 188

Conclusion..... 193

Acknowledgments..... 194

References..... 194

<i>Tables</i>	203
DISCUSSION GENERALE	212
ANALYSE DES PRINCIPAUX RESULTATS.....	212
<i>Schéma conceptuel de transmission</i>	212
<i>Épisodes multiples</i>	214
<i>Choix de l'unité géographique et évaluation de son impact</i>	215
<i>Étude des associations écologiques</i>	216
LIMITES DE L'ÉTUDE.....	220
DIRECTIONS FUTURES	225
CONCLUSIONS	231
SOURCES DOCUMENTAIRES	232
APPENDICES	IX
ANNEXE 1. CERTIFICATS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE	IX
ANNEXE 2. DESCRIPTION DES CAS DE CAMPYLOBACTERIOSE DECLARES AU QUEBEC	XIV

Liste des tableaux

Table I. Availability of Proxy Dates for Estimating the Date of Onset and Median Interval (Days) Between Date of Onset and Proxy Dates Among Reported Cases of Campylobacteriosis, by Health Regions, Quebec, 1996-2006.....	120
Table II. <i>Campylobacter</i> Species Isolated During the First Two Consecutive Episodes of Campylobacteriosis Among Laboratory-Confirmed Cases Reported in Quebec, 1996-2006 (n=210 Patients With Recurrent Episodes).....	121
Table III. Incidence Rate of Reported Cases of Campylobacteriosis With 95 % Confidence Limits for First and Consecutive Episodes According to Patient Characteristics, Quebec, 1996-2006.....	122
Table IV. Definition of exposure variables of interest for the study of spatial distribution of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006.....	145
Table V. Operationalization of the criterion for comparing geographical units for the study of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006.....	146
Table VI. Most common ^a geographical frameworks for ecological study of infectious diseases in relation to environmental characteristics	147
Table VII. Description of geographical units compared in the study of campylobacteriosis spatial distribution in Quebec, Canada	148
Table VIII. Standardized score of criterion comparing various geographical units ^a for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec, 1996-2006.....	149
Table IX. Variance partitions of various exposure variables for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec based on multi-level random-intercept models for various geographical units, 1996-2006.....	150
Table X. Geographical units for the study of campylobacteriosis spatial distribution in Quebec, Canada	175
Table XI. Potential risk factors tested for their association with campylobacteriosis in Quebec, Canada	176
Table XII. Distribution of risk factors values for each spatial set of units considered	177
Table XIII. Regression coefficients (standard errors) of final conditional autoregressive (CAR) models modeling the standardized annual incidence of campylobacteriosis per 100,000 people in Quebec, Canada, 1996-2006.....	178
Table XIV. Description of clusters and clustering in residuals from conditional autoregressive (CAR) models predicting the incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, 1996-2006.	179

Table XV. <i>Definition of variables tested for their ecological association with campylobacteriosis incidence at the municipality level in Quebec, Canada, 1996-2006</i>	203
Table XVI. <i>Number of municipalities by category of environmental variables studied for their ecological association with incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006</i>	205
Table XVII. <i>Cut-offs used and distribution of municipalities for climate variables studied for their ecological association with incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006</i>	206
Table XVIII. <i>Incidence rate ratio estimates (95 % confidence intervals) from a multi-level Poisson regression model predicting the incidence of reported cases of campylobacteriosis at municipal level in Quebec, Canada, 1996-2006^a</i>	207
Table XIX. <i>Predicted mean of reported campylobacteriosis incidence per 100 000 people per year at the municipality level with 95 % confidence intervals, according to environmental characteristics, Quebec, Canada, 1996-2006</i>	208
Tableau XX. <i>Description des cas de campylobactériose survenus au Québec, 1996-2006 (n=28 521 cas déclarés)</i>	xv
Tableau XXI. <i>Pourcentage de données non-manquantes pour différentes variables reliées à la date de survenue des cas de campylobactériose déclarés au Québec, 1996-2006</i>	xvii
Table XXII. <i>Pourcentage de données non-manquantes pour différentes variables reliées à la description des cas de campylobactériose déclarés au Québec, 1996-2006</i>	xviii
Tableau XXIII. <i>Nombre de cas déclarés de campylobactériose selon la présence des différentes informations sur le lieu de résidence du cas, Québec, 1996-2006 (n=28 251 cas déclarés)^a</i>	xix

Liste des figures

Figure 1. Nombre de cas déclarés par 100 000 habitants par année pour les principales maladies entériques au Canada, 1996-2004.....	6
Figure 2. Représentation schématique des voies reliant le statut social économique et la santé, adaptée de Alder et Ostrove (1999)	19
Figure 3. Diagram of transmission pathways of <i>Campylobacter</i> in the environment	97
Figure 4. Interval of time between the first and second episode of campylobacteriosis in laboratory-confirmed reported cases in Quebec (episodes occurring in the first 90 days following the first episode were not considered). Top: all cases (1996-2006). Bottom: Cases reported between 1996 and 2001 and excluding episodes recurring after 5 years or more.	118
Figure 5. Risks of campylobacteriosis (with 95 % confidence limits) after a first episode among laboratory-confirmed reported cases in Quebec, 1996-2006. Risks were calculated at the mid-interval of 6-month periods following the first episode onset +90 days (dotted line: average incidence rate of first episode in the population).....	119
Figure 6. Illustration of the study area for the comparison of various geographical units for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec (each color represents a single unit; grey is for unpopulated or excluded areas). Top: division by Local community service centers (CLSC). Bottom: division by ecodistricts.....	144
Figure 7. Correlogram for various distance band of studentized residual from a linear regression modeling the standardized annual incidence of campylobacteriosis in municipalities of Quebec, Canada, 1996-2006.....	169
Figure 8 A-G. Residuals from a CAR model predicting the annual incidence of reported cases of campylobacteriosis per 100 000 people in Quebec according to various geographical units, 1996-2006. Significant clusters ($P < 0.05$) in residuals according to the scan test are illustrated.....	173
Figure 9 A-B. Predicted annual incidence of reported cases of campylobacteriosis per 100 000 people in Quebec according to a conditional autoregressive (CAR) model at census division (A) or municipality (B) level, 1996-2006 (classification by Jenk's natural breaks)..	174
Figure 10. <i>Distribution of incidence of reported cases of campylobacteriosis by age per 100 000 people per year, Quebec, 1996-2006. Dotted lines: cut-off used for the definition of age groups for testing ecological association with environmental variables.</i>	209

Figure 11. *Weekly average incidence of cases of campylobacteriosis reported in Quebec over 11 years (1996-2006). Trend is illustrated by a smoothed curve and calculated by local polynomial regression over 5 week periods. The dotted line represents the cut-off used for the definition of seasonal periods (winter vs. summer) for testing ecological associations with environmental variables.* 210

Figure 12. *Median predicted incidence of campylobacteriosis at municipality level according to ruminant density and age group in Quebec, Canada, 1996-2006. The different capital letters are for statistically significant pairwise interaction between ruminant density and age groups ($P < 0.05$, Wald test, 2 degrees of freedom).* 211

Figure 13. *Nombre de cas déclarés de campylobactériose au Québec entre 1996 et 2006*xiv

Figure 14. *Pourcentage de données manquantes pour les cas déclarés de campylobactériose au Québec selon diverses variables, 1996-2006.*.....xx

Liste des sigles et des abréviations

°C : Degré Celcius

ADN : Acide désoxyribonucléique

c.-à-d. : c'est-à-dire

C. coli : *Campylobacter coli*

C. fetus : *Campylobacter fetus*

C. helveticus : *Campylobacter helveticus*

C. hyointestinalis : *Campylobacter hyointestinalis*

C. jejuni : *Campylobacter jejuni*

C. lari : *Campylobacter lari*

C. sputorum : *Campylobacter sputorum*

C. upsaliensis : *Campylobacter upsaliensis*

CAR : Conditionnel autorégressif (*conditional autoregressive*)

CCDA: *Charcol Cefoperazone Deoxycholate agar*

cfu : Unité formant une colonie (*colony forming unit*)

CI : Intervalles de confiance (*confidence intervals*)

CSD: Subdivision de recensement (*census subdivisions*)

ufc : Unité formant une colonie

CLSC : Centre local de service communautaire

g : Gramme

Hr : Région socio-sanitaire (*health region*)

IgA : Immunoglobulines de type A

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

km : Kilomètre

LRT : Test du rapport de vraisemblance (*likelihood ratio test*)

m : Mètre

MAUP : *Modifiable areal unit problem*

ml : Millilitre

MLST : Typage de séquences multi-locus (*multi-locus sequence typing*)

Mun : Municipalité

Obs : Observation

OR : Rapport de cotes (*Odds ratio*)

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (*Polymerase chain reaction*)

Qc : Québec

Ref : Référence (*reference*)

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SSE : Statut social économique

ufc : Unité formant une colonie (*colony forming unit*)

vs. ou vs: *versus*

yrs : Années (years)

À ma famille.

« L'herbe ne pousse jamais sur la route où tout le monde passe. »

« Tout a une fin, sauf la banane qui en a deux. »

Proverbes africains

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, le Dr Pascal Michel, pour son importante contribution quant à l'orientation du sujet de ma thèse, pour son enthousiasme ainsi que pour son regard critique et constructif tout au long de mon parcours.

Mes remerciements vont également à mon codirecteur de recherche, le Dr Olaf Berke, pour son encadrement très rigoureux et pédagogique dans tout le volet statistique du travail, ainsi que pour sa générosité et ses conseils fort appréciés.

Je désire également remercier le Dr André Ravel, tant pour son implication scientifique dans mon projet que pour son amitié. Ses commentaires toujours pertinents ont grandement contribué à rehausser la qualité de mon travail.

Mes remerciements vont aussi au Dr Pierre Gosselin, pour son aide lors de la collecte des données, de l'élaboration du protocole et de l'interprétation des résultats intégrant toutes ses connaissances de la pratique de la santé publique.

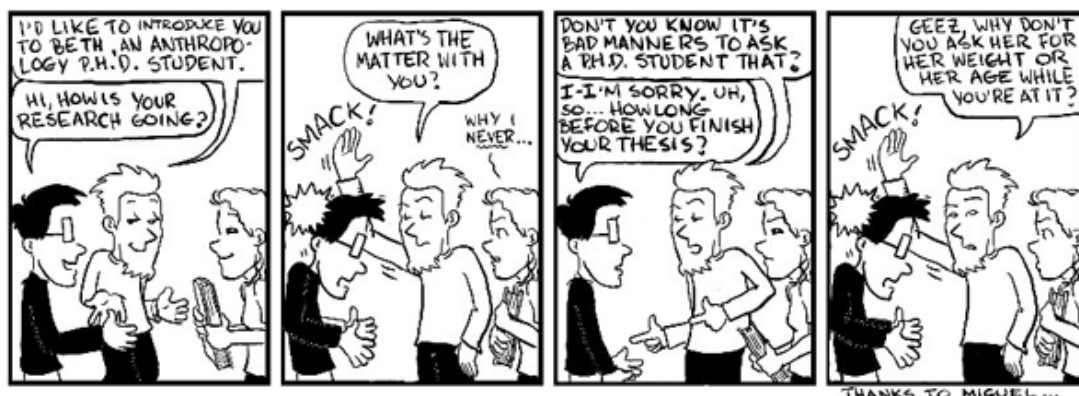
Un merci tout spécial à Jean Daoust du département de géographie, pour avoir su me transmettre sa passion pour les systèmes d'information géographique et m'avoir permis de développer une compréhension et une autonomie quant à leur utilisation.

Many thanks to Kaarla.

Un grand merci à Marie-Ève et Patricia. Sans vous, le chemin aurait été nettement plus épineux. Merci à Cécile et Jérôme, votre amitié m'est précieuse. Merci aussi à tous ceux qui sans avoir nécessairement pris part à ce projet, m'y ont conduite. Je pense particulièrement à Pascal Dubreuil et Denise Bélanger, mais aussi à plusieurs autres.

Mille mercis à ma famille et à ma belle-famille, et en particulier à Pierre, pour son appui inconditionnel du tout début jusqu'à la toute fin. Un merci tout particulièrement affectueux

à Charlotte et Philippe, qui ont grandi en même temps que ce travail et qui me font grandir tous les jours. Merci également à mes parents. Malgré la distance, je sais que vous êtes toujours là, et vous avez su m'encourager sans que jamais cela ne se traduise en pression additionnelle. C'est un exploit.



"Piled Higher and Deeper" par Jorge Cham (www.phdcomics.com). Reproduit avec permission.

Finalement, je tiens à souligner le soutien financier exceptionnel des Instituts de recherche en santé du Canada, ainsi que la contribution financière de la Faculté de médecine vétérinaire et de l'Agence de la santé publique du Canada.

Introduction

La santé publique peut être définie comme une des actions organisées par la société pour promouvoir, protéger et rétablir la santé des individus (adapté de Last, 2001). Elle contribue grandement à l'amélioration de la santé des populations, exemplifiée par de nombreux cas historiques de réduction majeure du fardeau des maladies en réponse à ses actions. Dans le but de mieux cibler les politiques et les interventions en santé publique, il est essentiel de bien connaître quels sont les facteurs qui influencent l'occurrence des maladies, leur distribution et leur impact dans la population.

Au cours des dernières décennies, les changements démographiques, l'évolution des comportements humains ainsi que les perturbations environnementales découlant des activités humaines posent un défi supplémentaire à la santé publique. En effet, de tels changements favorisent l'émergence des maladies infectieuses suivant différents mécanismes (Altekruse et al., 1997, Blancou et al., 2005). D'abord, le vieillissement de la population et la prévalence accrue de personnes atteintes de maladies chroniques favorisent une augmentation de la susceptibilité des individus aux maladies infectieuses. Ensuite, l'évolution de la diète et des comportements alimentaires, incluant une augmentation des repas consommés à l'extérieur du domicile, ainsi que la fréquence accrue de voyages à l'étranger, peuvent entraîner un plus grand risque d'exposition aux agents pathogènes. De même, l'intensification des productions animales augmente le risque de contamination des élevages pour plusieurs agents pathogènes, et pose un risque pour la contamination de l'environnement par les déjections animales. Par ailleurs, la mondialisation des marchés favorise la dispersion à grande échelle des agents pathogènes alimentaires. De plus, les changements climatiques résultant des activités humaines contribuent à l'émergence des maladies vectorielles ou transmises par l'eau. Finalement, le contact des êtres humains avec les animaux fauniques possiblement porteurs d'agents pathogènes est favorisé par la popularité croissante des voyages d'écotourisme, par les activités de déforestation qui incitent les animaux à migrer vers des zones périurbaines ainsi que par les activités d'urbanisation qui empiètent sur les milieux naturels.

De façon générale, les maladies infectieuses associées à des agents pathogènes zoonotiques sont reconnues comme étant les plus susceptibles de connaître une émergence (Taylor et al., 2001). Parmi les pathogènes zoonotiques présents au Canada, la campylobactériose revêt une importance particulière, tant en raison de son incidence relativement élevée dans la population que de la difficulté actuelle à cerner l'importance relative des différentes voies de transmission suspectées.

Objectifs

Ce projet vise à étudier l'épidémiologie de la campylobactériose au Québec en ciblant une meilleure connaissance des facteurs environnementaux et des aspects méthodologiques pertinents à cette problématique, en se basant sur les cas déclarés au système québécois de surveillance des maladies à déclaration obligatoire. Les objectifs spécifiques sont les suivants:

- Proposer un cadre conceptuel pour l'étude du rôle de l'environnement dans la transmission de *Campylobacter* aux humains.
- Décrire les cas d'épisodes multiples selon les caractéristiques des individus et leur endroit de résidence.
- Proposer une approche méthodologique pour le choix de l'unité géographique dans un contexte d'étude écologique, avec application à l'étude de la campylobactériose au Québec.
- Évaluer l'impact du choix de l'unité géographique sur les associations écologiques entre des variables environnementales et l'incidence de campylobactériose.
- Analyser les variations dans la distribution spatiale de la campylobactériose selon les catégories d'âge et la saison.

Recension des écrits

Cette revue de la littérature vise à situer l'importance de *Campylobacter* comme agent causal de gastro-entérite bactérienne aiguë, à décrire l'épidémiologie de la campylobactériose et à présenter certains éléments relatifs à l'analyse géographique des données de surveillance. Les facteurs influençant la déclaration des cas de gastro-entérites aiguës en général ou de campylobactériose seront également considérés, étant donné leur importance dans l'interprétation des résultats d'études épidémiologiques, la plupart étant réalisées à partir de données de surveillance.

Importance de la campylobactériose

Mise en contexte

Au Canada, aux États-Unis, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, l'incidence de gastro-entérites aiguës a été estimée entre 0.2 et 1.5 épisode par personne par année (de Wit et al., 2001b, Herikstad et al., 2002, Imhoff et al., 2004, Majowicz et al., 2004, Wheeler et al., 1999). Ces gastro-entérites aiguës sont associées à des coûts sociaux importants, que ce soit en matière d'absentéisme au travail, de soins de santé, de séquelles pour les personnes atteintes ou des mortalités en découlant (Majowicz et al., 2006). La proportion des cas de gastro-entérite aiguë attribuables aux différents agents pathogènes demeure toutefois en grande partie inconnue (Herikstad et al., 2002, Mead et al., 1999). Néanmoins, deux études cohortes réalisées en Europe ont permis d'estimer que parmi les cas de gastro-entérites aiguës¹ survenant dans la population générale, le norovirus est le plus fréquemment isolé avec 7-11 % des cas, suivi par le rotavirus (4 %) et par *Campylobacter* (2-4 %). Toutefois, la proportion des gastro-entérites causées par *Campylobacter* a pu être sous-estimée considérant que dans plus de la moitié des cas, l'étiologie n'a pu être déterminée (de Wit et al., 2001a, Tompkins et al., 1999).

¹ Excluant les personnes ayant des causes non infectieuses de gastro-entérite.

Fréquence et représentativité des cas déclarés

Au Canada, l'importance de *Campylobacter* est perceptible à travers les données de surveillance. En effet, la campylobactériose est la maladie entérique à déclaration obligatoire la plus fréquemment déclarée, avec une incidence d'environ 35 cas déclarés par 100 000 habitants (Agence de la santé publique du Canada, 2005). Le nombre annuel de cas de campylobactériose entre 1996 et 2004 relativement aux autres maladies entériques fréquemment déclarées est présenté à la Figure 1. Dans autres pays industrialisés, *Campylobacter* est également reconnu comme étant la cause la plus fréquente de gastro-entérite bactérienne, et plusieurs considèrent qu'il serait un pathogène tout aussi important dans les pays en voie de développement (Abulreesh et al., 2006, Coker et al., 2002). Les cas déclarés de campylobactériose ne représentent toutefois qu'une fraction des cas réels survenant dans la communauté. Ainsi, pour chaque cas de campylobactériose confirmé en culture et déclaré, le nombre réel de cas de campylobactériose survenant dans la population a été estimé à 7 en Angleterre, 34 aux États-Unis, et de 23 à 49 au Canada (Samuel et al., 2004, Thomas et al., 2006, Wheeler et al., 1999). À partir de ces données, il a pu être estimé qu'entre 1 % et 2 % de la population est atteinte de campylobactériose chaque année au Canada et aux États-Unis (Altekruse et al., 2003, Russell, 1992, Thomas et al., 2006).

Les études sur les facteurs de risque et la distribution de la campylobactériose sont généralement basées sur des cas confirmés en culture et déclarés aux systèmes de surveillance (e.g. Green et al., 2006, Mullner et al., 2010). La capacité d'inférer les facteurs de risque identifiés à partir des cas déclarés à tous les cas survenant dans la population peut alors être réduite si la probabilité qu'un cas soit déclaré dépend également de ces facteurs (Tam et al., 2003). La probabilité qu'un cas symptomatique de maladie à déclaration obligatoire soit déclaré aux autorités sanitaires dépend de plusieurs variables, incluant les probabilités de consultation médicale, de soumission d'un échantillon fécal, de confirmation en laboratoire et de communication des résultats de laboratoire aux autorités sanitaires concernées (Majowicz et al., 2005, Michel et al., 2000). Voici donc un aperçu des principaux facteurs pouvant influencer le nombre de cas déclarés chaque année.

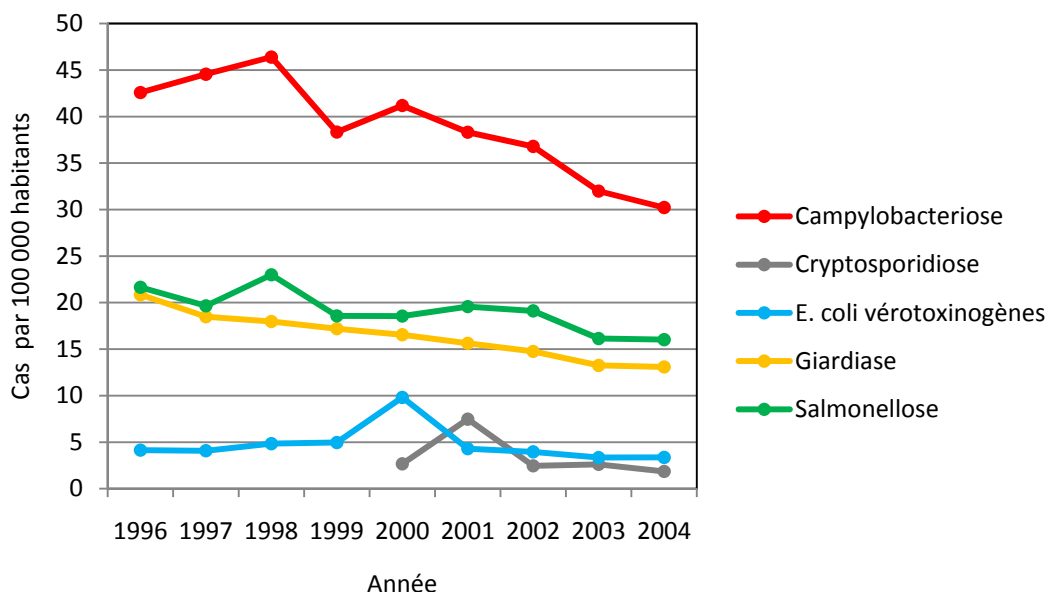


Figure 1. Nombre de cas déclarés par 100 000 habitants par année pour les principales maladies entériques au Canada, 1996-2004

La première étape menant à la déclaration d'un cas symptomatique de campylobactériose est la consultation médicale. Différentes études ont estimé qu'entre 4 et 17 % des cas avec gastro-entérites aiguës consultent leur médecin (de Wit et al., 2001b). Le principal facteur associé à la probabilité qu'un patient consulte son médecin lors de diarrhée est la sévérité de la maladie d'après des études réalisées en Angleterre et aux États-Unis (Scallan et al., 2006, Tam et al., 2003). Ainsi, comparativement aux patients affectés par une maladie peu sévère, ceux ayant une maladie modérée étaient trois fois plus sujets à consulter leur médecin et ceux ayant une maladie sévère étaient 12 fois plus à risque d'après une étude anglaise (Tam et al., 2003). Les autres facteurs significativement associés à une augmentation du risque de consultation sont un voyage à l'étranger dans les 10 jours précédant la maladie, avoir quitté l'école avant l'âge de 16 ans, habiter dans un type de logement associé à un faible statut social économique, être âgé de moins de 5 ans ou de plus de 65 ans, et avoir un revenu familial <25 000 \$ (Scallan et al., 2006, Tam et al., 2003). Des résultats similaires ont été rapportés aux Pays-Bas, où le pourcentage de patients consultant leur médecin lors de gastro-entérite aiguë était significativement plus élevé chez les enfants de moins d'un an (15.9 %) comparativement aux enfants plus âgés (~6 %) ou aux adultes entre 18 et 64 ans (2 %); et des signes cliniques plus sévères étaient également

associés à un risque accru de consultation (de Wit et al., 2001b). Aux États-Unis, il a également été trouvé que les visites médicales pour maladies diarrhéiques étaient significativement plus fréquentes chez les personnes vivant en milieu urbain (14 %) que non urbain (1 %); or, aucune association n'a été détectée avec le degré d'urbanisation ou la région aux Pays-Bas (de Wit et al., 2001b, Herikstad et al., 2002).

D'après des études réalisées aux États-Unis, les médecins demandent aux patients diarrhéiques de fournir un échantillon de fèces dans 19 % à 21 % des cas, desquels 89 % remplissent cette demande (Herikstad et al., 2002, Scallan et al., 2006). La probabilité qu'un médecin demande un échantillon fécal est accrue lorsque les patients sont atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), présentent de la diarrhée sanguinolente, ou dont la diarrhée persiste depuis trois jours ou plus (Hennessy et al., 2004, Scallan et al., 2006). Une autre étude rapporte que les médecins spécialisés en pédiatrie demandent moins souvent une culture (32 %) comparativement à ceux spécialisés en médecine familiale (43 %), en médecine d'urgence (38-44 %), ou en médecine interne (52 %) (Hennessy et al., 2004, James et al., 2008). Aucune différence n'a été toutefois observée entre les types de pratique, incluant les pratiques privées et celles basées à l'hôpital (Hennessy et al., 2004). Basé sur des scénarios hypothétiques, les résultats de l'étude suggèrent que la probabilité qu'un médecin demande une culture fécale est de 7 % pour des patients de trois ans présentant une diarrhée non sanguinolente depuis moins de trois jours, comparativement à 99 % chez des patients de 30 ans avec une histoire de fièvre et de diarrhée sanguinolente depuis trois jours (Hennessy et al., 2004).

Suivant la collecte d'un échantillon fécal et à sa soumission au laboratoire, la probabilité que l'échantillon soit testé peut dépendre du laboratoire. Ainsi, au Canada, parmi 408 laboratoires sondés, 97 % testaient de routine pour *Campylobacter*; cependant, des variations entre les laboratoires ont été notées dans les protocoles utilisés tels que les raisons pour le rejet d'un échantillon basé sur son état de conservation, la consistance des fèces, la présence d'échantillons multiples d'un même patient et la durée de l'hospitalisation (Flint et al., 2004). Finalement, la probabilité de détecter la bactérie dans les échantillons soumis dépendra de la sensibilité des tests utilisés. Ce dernier élément sera couvert dans la section sur le diagnostic de la maladie (page 12). Aucune information n'a été

retrouvée sur les facteurs de variations liées à la déclaration d'un cas confirmé aux autorités sanitaires.

Épidémiologie de la campylobactériose

La campylobactériose est une maladie gastro-intestinale aiguë causée par *Campylobacter*. Il est estimé que 99 % des cas de campylobactériose sont endémiques plutôt qu'associés à une éclosion (Cowden, 1992, Hudson et al., 1999). Les sections suivantes décrivent les particularités de l'agent infectieux, de la maladie et de son épidémiologie.

Agent étiologique

Campylobacter spp. est une bactérie microaérophile, Gram-négative, et de forme spiralée ou incurvée. Cette bactérie a été isolée de fèces humaines pour la première fois en 1972 (Dekeyser et al., 1972). Cependant, ce n'est qu'en 1977, à la suite de la mise au point d'un milieu de culture sélectif facilitant le dépistage de routine, que son importance clinique a été démontrée (Skirrow, 1977). Parmi les 16 espèces et 6 sous-espèces de *Campylobacter* qui ont été décrites depuis, la plupart ont été suspectées ou identifiées comme agents pathogènes pour les humains (On et al., 2000). Les membres du genre qui sont généralement reconnus comme agents causals des gastro-entérites humaines sont *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Campylobacter coli* (*C. coli*), *Campylobacter lari* (*C. lari*) et *Campylobacter upsaliensis* (*C. upsaliensis*). Ces derniers forment un groupe connu sous le nom de « campylobacters thermophiles », qui diffèrent d'autres membres du genre par leur température de croissance optimale entre 30 et 42 °C (Thomas et al., 1999a). Néanmoins, *C. jejuni* et *C. coli* sont les espèces isolées d'environ 97 % des cas de gastro-entérites humaines, dans un ratio de 10 :1 (Moore et al., 2005).

Les intestins des animaux à sang chaud, et plus particulièrement des oiseaux, sont reconnus comme étant les principaux sites d'amplification bactérienne dans le cycle écologique de *Campylobacter* (Koenraad et al., 1997, Stanley et al., 1998a). En raison de la nature microaérophile et thermophile des *Campylobacter*, il est en effet très improbable que les conditions nécessaires à sa multiplication soient remplies hors du tractus intestinal (Stanley et al., 1998a). Néanmoins, *Campylobacter* est capable de maintenir ses activités

physiologiques à l'extérieur du tractus digestif, incluant la consommation d'oxygène, la génération d'ATP et la synthèse protéique, et ce, à des températures aussi faibles que 4°C (Hazeleger et al., 1998). Tel que revue par Park (2002), cette phase stationnaire est probablement caractérisée par une population dynamique de cellules variantes plus adaptées pour la survie (Park, 2002). De plus, le chimiotactisme et l'aérotactisme ont été démontrés chez *C. jejuni*, avec une motilité comparable à des températures de 4°C, 10°C et 40°C, démontrant que la bactérie est capable de se déplacer vers des endroits plus favorables à sa survie (Hazeleger et al., 1998, Ross et al., 2006). Dans l'environnement, la bactérie est toutefois sensible à la congélation, aux rayons ultra-violet, à la plupart des désinfectants, ainsi qu'à la dessiccation (Avrain et al., 2003, Butler et al., 1987, Chan et al., 2001, Ullman et al., 1981).

Pathogenèse, signes cliniques et complications

Le site primaire d'infection par *Campylobacter* est la partie proximale du petit intestin. Ce site est favorisé par la capacité de la bactérie à croître dans la bile humaine (Blaser et al., 1980). Après une période d'incubation variant typiquement entre deux et cinq jours, la campylobactériose se caractérise par l'apparition subite de crampes abdominales douloureuses suivies par une diarrhée aqueuse, abondante, et parfois sanguinolente (Blaser et al., 2005, Engberg, 2006, Karmali et al., 1979, Mouton et al., 1981). Le mécanisme exact par lequel *Campylobacter* induit de la diarrhée demeure inconnu, mais résulte clairement d'un processus complexe et multifactoriel (Engberg, 2006, Snelling et al., 2005a). Parmi les autres signes cliniques rapportés, notons de la fièvre, de l'inconfort, des maux de tête, de la myalgie, de la nausée et des vomissements (Gillespie et al., 2006, Skirrow et al., 2000). La campylobactériose dure généralement d'un à sept jours, parfois plus, et sa durée est habituellement plus longue chez les cas rapportant des vomissements ou de la diarrhée sanguinolente (Blaser et al., 2005, Gillespie et al., 2006). À la suite de la résolution des signes cliniques, la bactérie continue d'être excrétée dans les fèces pour une période allant de deux à neuf semaines en l'absence de traitement antimicrobien, quoique chez plus de 80 % des patients l'excrétion cesse après quatre semaines (Butzler, 2000, Wright, 1981). Dans les pays industrialisés, de 8 à 15 % des patients ayant une infection à *Campylobacter* confirmée en bactériologie doivent être hospitalisés, avec une moyenne d'environ cinq

jours d'hospitalisation (FoodNet, 2006, Frost et al., 2000, Gallay et al., 2008, Gillespie et al., 2006, Helms et al., 2006, Samuel et al., 2004, Walder et al., 1981).

Le risque de maladie invasive ou de mortalité suivant une campylobactériose a été estimé à 0.6 % (Helms et al., 2005). Les personnes ayant eu la campylobactériose présenteraient un risque accru de mortalité jusqu'à un an après la maladie, et ce, même après ajustement pour la comorbidité (Helms et al., 2003). Les infections à *Campylobacter* ont également été associées à certaines complications de nature auto-immune. Ainsi, il a été estimé que de 0.1 à 7 % des cas de campylobactériose développent une arthrite réactive, 0.1 % un syndrome de Guillain-Barré, et 0.5 % une maladie inflammatoire de l'intestin (Hannu et al., 2002, Mishu Allos, 1997). L'arthrite réactive est généralement d'une faible sévérité, mais peut persister jusqu'à six mois (Hannu et al., 2002). Le syndrome de Guillain-Barré est une polynévrite auto-immune causant de la douleur, de la faiblesse, des engourdissements, et de la paralysie des membres (Hughes et al., 2005). La majorité des patients atteints du syndrome de Guillain-Barré se rétablissent complètement; cependant, l'issue est fatale pour 2 à 15 % des patients, et de 15 à 20 % des patients vont être atteints de déficits neurologiques sévères et permanents (Engberg, 2006, Govoni et al., 2001, Hughes et al., 2005).

Bien que les facteurs associés au développement de la maladie à la suite d'une exposition demeurent incertains, ils semblent être principalement reliés à la dose infectieuse atteignant le petit intestin et à la virulence de la souche² (Blaser et al., 2005). D'après des infections expérimentales réalisées chez des humains, l'ingestion de 500 à 800 bactéries contenues dans du lait est suffisante pour causer des signes cliniques (Black et al., 1988, Robinson, 1981b). Cette dose est faible, considérant que les humains souffrant de campylobactériose (de même que les oiseaux colonisés par la bactérie) peuvent excréter entre 10^6 et 10^8 bactéries par gramme de fèces (Robinson, 1981b, Taylor et al., 1993). De plus, il est possible que le pouvoir infectieux des isolats utilisés lors de ces études ait été sous-estimé. En effet, les études chez les humains ont été réalisées à partir de souches

² L'immunité spécifique de l'hôte pour le pathogène est également un facteur rapporté, mais sera présentée ultérieurement.

largement testées en laboratoire pour des raisons sanitaires. Or, d'après des études réalisées chez les poulets, les isolats frais ont un pouvoir infectieux supérieur à ceux adaptés aux conditions de laboratoire (Held et al., 2006). À partir de la dose minimale, la probabilité de développer des signes cliniques augmenterait avec la dose ingérée selon une relation de type quasi exponentielle (Teunis et al., 2005). Finalement, en conditions de laboratoire, l'efficacité avec laquelle les *Campylobacter* envahissent les cellules humaines varie grandement, suggérant que le risque de développer une campylobactériose dépend de la souche bactérienne (Park, 2002).

Actuellement, il existe relativement peu d'informations sur les facteurs influençant la sévérité des signes cliniques lors de campylobactériose. Néanmoins, la dose infectieuse et l'âge des patients semblent jouer un rôle. Ainsi, aux États-Unis, la déclaration par les patients de vomissements ou de diarrhée sanguinolente était significativement associée à une défaillance dans le système de distribution de l'eau potable et à la consommation de certains aliments, suggérant que la dose infectieuse pourrait jouer un rôle dans la sévérité de la maladie (Gillespie et al., 2006). De plus, la sévérité des signes cliniques semble décroître avec l'âge. Par exemple, la fréquence de vomissement a été estimée à 42 % chez les enfants de 5 ans et moins, 36 % chez les 6-20 ans, et 22 % chez les 21-60 ans d'après des données allemandes (Kist, 1981). D'après une étude japonaise, comparativement aux adultes, les enfants ont une plus forte incidence de fèces sanguinolentes (49 % vs 3 %), de vomissements (32 % vs 3 %) et de fièvre (76 % vs 47 %) (Itoh et al., 1981). Les enfants sont également plus à risque de déshydratation et de malnutritions, deux conséquences majeures de la diarrhée, pour des raisons physiologiques (Cohen, 1991). D'autre part, les personnes âgées seraient plus à risque d'hospitalisation ou de mortalité (Smith, 1998). Parmi les autres facteurs étudiés, notons que la durée de la maladie ne serait pas reliée aux facteurs d'exposition, aux caractéristiques démographiques ou au mois de l'année (Schonberg-Norio et al., 2006).

Finalement, il a été suggéré que certains sérotypes ou complexes clonaux de *C. jejuni* augmenteraient le risque de développer un syndrome de Guillain-Barré (Nielsen et al., 2010, Saida et al., 1997). Néanmoins, d'autres études ont été incapables d'établir des regroupements d'isolats de *Campylobacter* associés à cette complication, que ce soit

d'après des caractéristiques phénotypiques ou génotypiques (Champion et al., 2005, Endtz et al., 2000, Leonard et al., 2004).

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la campylobactériose repose sur la détection de la bactérie dans les fèces, soit par examen microscopique direct ou par culture (Blaser et al., 2005). Des micro-organismes compétiteurs sont souvent présents en grande quantité dans les échantillons cultivés, ce qui peut rendre difficile l'isolement de *Campylobacter* (Baylis et al., 2000). Ainsi, les méthodes de culture conventionnelles sont basées sur l'utilisation d'un milieu de culture sélectif avec enrichissement, suivi par une culture en milieu sélectif et une confirmation biochimique (Baylis et al., 2000). La sélectivité du milieu de culture repose sur l'ajout d'antibiotiques, et le choix de ces antibiotiques représente un compromis entre la sélectivité et l'inhibition des micro-organismes compétiteurs (Baylis et al., 2000). Ainsi, les milieux de culture utilisés pour l'isolement de *C. jejuni* et de *C. coli* peuvent inhiber la croissance d'autres espèces moins fréquemment isolées telles que *C. upsaliensis*, *Campylobacter hyointestinalis* (*C. hyointestinalis*), *Campylobacter sputorum* (*C. sputorum*) et *Campylobacter fetus* (*C. fetus*) (Lawson et al., 1998). De plus, la sensibilité de la culture est variable d'une espèce de *Campylobacter* à une autre; par exemple, sur milieu CCDA (*Charcol Cefoperazone Deoxycholate agar*), la sensibilité analytique de la culture réalisée à partir d'échantillons fécaux humains varie entre 10^1 et 10^2 ufc/g pour *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* et *C. hyointestinalis*, comparativement à environ 10^3 ufc/g pour *Campylobacter helveticus* (*C. helveticus*) et *C. fetus*, et plus de 10^8 ufc/g pour *C. upsaliensis* (Lawson et al., 1998). Finalement, puisque la plupart des espèces isolées lors de cas de campylobactériose sont thermophiles, la culture est généralement réalisée à des températures variant entre 37 ° et 42 °C. Cependant, de telles températures ne sont pas optimales pour la croissance de toutes les espèces de *Campylobacter*, et *C. upsaliensis* en particulier peut être sous-défecté (Blaser et al., 2005). De façon générale, d'après une revue de la littérature, la sensibilité des tests de laboratoire utilisés au Canada pour le diagnostic de la campylobactériose se situe entre 72.5 % et 89 % (Thomas et al., 2006).

Il est également possible de détecter *Campylobacter* directement par réaction en chaîne par polymérase (PCR), évitant ainsi la problématique de la sélectivité des milieux de culture et de la présence de formes viables, mais non cultivables (Lawson et al., 1998). Cependant, du moins pour *C. jejuni* et *C. coli*, la sensibilité du PCR pour détecter des infections humaines n'est pas supérieure à la culture et présente le désavantage d'une détection possible d'ADN provenant de fragments nus ou de bactéries mortes (Abulreesh et al., 2006, Lawson et al., 1999, Lawson et al., 1998). Par contre, l'utilisation du PCR pourrait être très avantageuse pour détecter les infections causées par des espèces autres que *jejuni* et *coli*. Ainsi, dans une étude réalisée en Irlande à partir de 320 échantillons fécaux de patients ayant une gastro-entérite aiguë, *C. coli* ou *C. jejuni* ont été détectés par culture et enrichissement dans 6.4 % des échantillons; cependant, de l'ADN de *C. jejuni*, *Campylobacter concisus*, *Campylobacter curvus*, ou *Campylobacter gracilis* a été détecté par PCR dans 38 % des échantillons négatifs en culture (Maher et al., 2003). Étant donné que ces patients n'avaient aucune autre cause identifiée de diarrhée, il a été suggéré qu'une infection par *Campylobacter* autre que *coli* ou *jejuni* pourrait avoir causé un certain nombre de ces cas (Maher et al., 2003).

Réaction immunitaire

Les infections par *Campylobacter* induisent une réponse immunitaire caractérisée par la production d'anticorps dirigés contre les antigènes de la membrane, les antigènes flagellaires et l'entérotoxine *cholera-like*, et ce, à la fois dans les cas avec et sans signes cliniques (Martin et al., 1988, Taylor et al., 1993). Une concentration élevée en anticorps peut être observée pendant plusieurs semaines suivant l'infection (Taylor et al., 1993). Toutefois, le niveau de protection et de protection croisée conférée par cette réaction immunitaire demeurent peu étudiés (Wagenaar et al., 2006).

Dans les pays industrialisés, la séroprévalence d'anticorps dirigés contre *Campylobacter* augmente avec l'âge dans la population générale. La comparaison entre la distribution d'âge de la séroprévalence et de l'incidence de la campylobactériose a suggéré à certains auteurs que la réponse immunitaire apportait une protection à long terme (Miller et al., 2005). De façon plus spécifique, le développement d'immunité a été suggéré chez les travailleurs

d'abattoirs de volailles (Cawthraw et al., 2000). Ainsi, une étude rapporte que parmi 78 travailleurs d'abattoirs de volailles en poste depuis longtemps, 9 % excrétaient la bactérie, mais tous étaient asymptomatiques. Par contre, un seul des 43 travailleurs récemment embauchés excrétrait la bactérie, et celui-ci présentait des symptômes de diarrhée (Cawthraw et al., 2000). De même, les travailleurs en poste depuis longtemps avaient des niveaux d'immunoglobulines de type G (IgG) significativement plus élevés que ceux en poste depuis peu, et aucune différence n'était présente entre les nouveaux employés et des donneurs de sang (Cawthraw et al., 2000). Aucune différence n'a cependant été observée pour les immunoglobulines de type M (IgM). Dans un autre ordre d'idée, la consommation régulière de lait cru a été associée à des titres sériques élevés d'anticorps dirigés contre *C. jejuni*, et à une protection contre les infections symptomatiques (Blaser et al., 1987). De même, d'après une enquête portant sur une éclosion de campylobactériose associée à l'ingestion de pâté de foie contaminé, les personnes exposées professionnellement aux animaux ont développé de la diarrhée dans une fréquence moindre que les autres (c'est-à-dire 52 % vs 74 %), suggérant la présence d'immunité (Forbes et al., 2009). Finalement, chez des militaires américains séjournant en Thaïlande pour une période d'un mois, 39.7 % de ceux ayant des titres sériques faibles d'immunoglobulines de type A (IgA) dirigées contre *C. jejuni* ont développé de la diarrhée, comparativement à 25.3 % de ceux ayant des titres plus élevés; cette différence était statistiquement significative (Walz et al., 2001).

Néanmoins, le développement d'une immunité semble plus probable dans les pays en voie de développement. Dans ces pays, les individus sont considérés comme étant plus à risque d'être exposés à un environnement fortement contaminé, que ce soit en raison de la faible qualité de l'eau consommée, de la contamination des aliments, de l'absence de toilettes à chasse d'eau ou de la présence de volailles à l'intérieur des maisons (Coker et al., 2002, Havelaar et al., 2009, Rao et al., 2001, Richardson et al., 1983). Cette hypothèse est supportée par l'isolement fréquent de *Campylobacter* dans les fèces d'enfants ne présentant pas de diarrhée, allant même jusqu'à une absence d'association entre l'isolement de *Campylobacter* et la présence de diarrhée (revu dans Coker, 2000, Rao et al., 2001). L'hypothèse d'une exposition plus fréquente dans les pays en voie de développement est supportée par une étude réalisée chez des militaires américains séjournant en Thaïlande, où le taux de diarrhée attribuable à *Campylobacter* a été estimé à 12.7 %

pendant le premier mois du séjour, ce qui est nettement plus élevé que les taux estimés dans les pays industrialisés (Walz et al., 2001).

Facteurs de variation du risque de campylobactériose

Plusieurs études ont été réalisées afin de mieux comprendre les facteurs qui influencent le risque de campylobactériose dont principalement des études cas-témoins. Les principaux facteurs décrits dans la littérature sont rapportés dans la section suivante.

Âge

L'incidence de campylobactériose dans les pays industrialisés d'après l'âge des patients est bimodale, caractérisée par un pic principal chez les enfants de moins de cinq ans et un pic secondaire chez les jeunes adultes (Ducoffre 2000; revu dans Fernandez 2000; Padungton and Kaneene 2003; Samuel, Vugia et al. 2004; Engberg 2006). De façon générale, l'exposition des enfants aux agents pathogènes entériques pourrait être favorisée par leur tendance à ramper au sol, à explorer leur environnement avec la bouche et à avoir des comportements moins hygiéniques, augmentant ainsi le risque de transmission à partir de l'environnement ou entre individus (Cohen, 1991, Hall et al., 2006). De plus, leur système immunitaire relativement naïf et des particularités physiologiques intestinales pourraient les rendre plus susceptibles aux maladies intestinales en général (Cohen, 1991). Tel que discuté précédemment (voir page 6), il est également possible que l'incidence accrue de campylobactériose observée chez les enfants découle d'une plus grande probabilité de déclaration des cas.

Chez les jeunes adultes, l'augmentation de l'incidence de campylobactériose n'est pas spécifique à cette maladie, mais se voit également pour les maladies gastro-intestinales aiguës en général (Majowicz et al., 2004). Il a été proposé qu'à cette période de leur vie, les gens deviennent responsables de la préparation de leur nourriture, et qu'ils pourraient être peu habitués ou inattentifs aux pratiques recommandées d'hygiène alimentaire (Majowicz et al., 2004). Les autres explications proposées sont une plus grande fréquence de voyages (Gurtler et al., 2005) ou une consommation accrue d'aliments à risque (Yang et al., 1998).

Les personnes de plus de 60 ans sont également considérées comme étant plus susceptibles aux gastro-entérites d'origine alimentaire, incluant la campylobactériose (Gillespie et al., 2009, Smith, 1998). Cette susceptibilité accrue pourrait découler d'un affaiblissement lié à l'âge de l'immunité humorale et cellulaire, d'une réduction de la production d'acide gastrique, d'une diminution de la mobilité intestinale, de la malnutrition, d'un manque d'exercice, de l'entrée en résidence pour personnes âgées ou d'une utilisation excessive d'antibiotiques (Smith, 1998). Cependant, les facteurs de risque propres à ce groupe d'âge en ce qui a trait à la campylobactériose demeurent inconnus (Gillespie et al., 2009).

Genre

Plusieurs études rapportent une incidence de campylobactériose significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, dans un ratio d'approximativement 1.2 pour 1 (Ducoffre, 2000, Louis et al., 2005, Samuel et al., 2004). D'après des sondages réalisés aux États-Unis, les hommes consomment plus fréquemment des aliments à risque pour les maladies d'origine alimentaire, incluant les aliments à risque de transmettre la campylobactériose, comparativement aux femmes (Samuel et al., 2004, Yang et al., 1998). De plus, 24.6 % des hommes ont rapporté ne pas se laver les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé de la viande crue ou de la volaille, contre 14.5 % pour les femmes; des observations similaires ont été rapportées pour le nettoyage de la planche à découper (Yang et al., 1998). D'après les résultats d'une méta-analyse, les hommes rapportent d'ailleurs plus fréquemment que les femmes une consommation d'aliments crus ou mal cuits, une moins bonne hygiène ainsi que de moins bonnes pratiques de prévention de la contamination croisée (Patil et al., 2005).

Dans un autre ordre d'idées, d'après l'exploration de données provenant du Canada, de l'Écosse, de la Nouvelle-Zélande et de la Norvège, le ratio homme/femme du taux de campylobactériose démontre constamment un pic chez les 10-14 ans, et ce ratio est également plus élevé chez les enfants de moins d'un an chez qui les explications comportementales sont vraisemblablement minimales (Strachan et al., 2007). Expérimentalement, il a été démontré que les souris mâles étaient plus à risque d'être infectées et d'excréter *Campylobacter* que les souris femelles, suggérant que des

différences physiologiques sont impliquées dans le dimorphisme sexuel observé (Strachan et al., 2007).

Ethnicité

Certaines études ont rapporté des variations dans le risque de campylobactériose selon l'appartenance ethnique des individus. Ainsi, au Royaume-Uni, la communauté pakistanaise présentait une incidence accrue de campylobactériose comparativement à la communauté blanche, tandis que les communautés noires et indiennes étaient à plus faible risque (The *Campylobacter* Sentinel Surveillance Scheme Collaborators, 2003). De même, aux États-Unis, l'incidence annuelle de cas déclarés de campylobactériose par 100 000 habitants a été estimée à 21 cas pour les noirs, 13 cas pour les blancs, 35 pour les personnes d'origine hispanique, et 42 pour les personnes d'origine asiatique (Samuel et al., 2004). Finalement, au Danemark, les personnes nées à l'étranger étaient moins à risque de développer une campylobactériose que celles nées dans le pays (Simonsen et al., 2008). L'implication de différences dans l'exposition alimentaire, l'utilisation des soins de santé ou dans le statut immunitaire a été proposée pour expliquer ces différences ethniques (Samuel et al., 2004).

D'autres études ont rapporté que l'effet de l'ethnicité diffère selon l'âge des individus. Ainsi, au Royaume-Uni, les enfants asiatiques présentaient un risque accru de campylobactériose comparativement aux enfants non asiatiques, tandis que les adultes asiatiques étaient moins à risque (Manaseki et al., 2004). Cette distribution d'âge est plus typique des pays en voie de développement. Une augmentation de l'exposition des enfants asiatiques à *Campylobacter* a été suggérée, qui pourrait être attribuable à des différences dans les habitudes alimentaires, à des voyages dans les pays où la prévalence est élevée, ou à un risque accru de développer une maladie sévère. Des tendances similaires ont été observées au Danemark, où les enfants dont les deux parents étaient nés à l'étranger étaient plus à risque de développer une campylobactériose s'ils étaient âgés de moins de cinq ans, mais à plus faible risque lorsque plus âgés (Simonsen et al., 2008).

Allaitement maternel

L'allaitement maternel confère une protection contre la diarrhée à *Campylobacter* dans les pays en voie de développement (Nachamkin et al., 1994, Ruiz-Palacios et al., 1990), et a aussi été décrit comme un facteur protecteur chez les enfants âgés de moins de six mois aux États-Unis (Fullerton et al., 2007). Cette protection pourrait découler, du moins en partie, d'une immunité acquise chez la mère qui est transmise au nourrisson (Nachamkin et al., 1994).

Voyages à l'étranger

Les voyages à l'étranger ont souvent été rapportés en tant que facteur de risque pour la campylobactériose (Eberhart-Phillips et al., 1997, Fullerton et al., 2007, Neal et al., 1997, Rodrigues et al., 2001, Schorr et al., 1994, Tam et al., 2003, Unicomb et al., 2008). Une proportion importante des cas déclarés de campylobactériose sont d'ailleurs considérés comme ayant été acquis à l'étranger, soit d'environ 54 % en Suède, 38 % en Norvège, et 19 % dans la région de Waterloo au Canada (Agence de la santé publique du Canada, 2006, Agence de la santé publique du Canada, 2007, Kapperud et al., 1992a, Studahl et al., 2000).

D'après une étude réalisée en Suède, le risque de campylobactériose est augmenté pour toutes les personnes rentrant d'un voyage à l'étranger, peu importe la destination (Ekdahl et al., 2004). Toutefois, les plus fortes augmentations de l'incidence ont été notées pour les personnes ayant séjourné dans la péninsule arabique ou au Golf Persique, en Asie du Sud, en Afrique du Nord, en Afrique de l'Est ou en Amérique du Sud (Ekdahl et al., 2004). Au Royaume-Uni, on rapporte que les voyages intérieurs sont également un facteur de risque pour la campylobactériose, où l'augmentation du risque associée aux voyages intérieurs était similaire à celle associée à des voyages en Scandinavie, aux Pays-Bas ou aux États-Unis (2003). Aucune étude ne semble avoir été réalisée sur les facteurs spécifiques qui expliquent l'augmentation du risque lors de voyages; toutefois, l'augmentation de la fréquence des repas pris au restaurant pourrait être impliquée (voir page 21). Dans un autre ordre d'idée, tel que mentionné précédemment, les cas reliés aux voyages sont possiblement surreprésentés dans les banques de données de surveillance, considérant que

les personnes ayant voyagé à l'extérieur du pays dans les jours précédant un épisode de diarrhée sont plus enclines à consulter leur médecin (Tam et al., 2003).

Statut social économique et variables associées

Le statut social économique (SSE) est un concept global incluant à la fois des notions reliées aux ressources et au prestige social, et réfère en quelque sorte à la place de l'individu dans la société (Krieger et al., 1997). Le SSE peut être mesuré par des indicateurs à trois niveaux, soit l'individu, la maisonnée et le voisinage; chacun de ces niveaux peut contribuer indépendamment à la distribution des facteurs d'exposition et du risque de maladie (Krieger et al., 1997). La Figure 2 propose une représentation schématique des voies reliant le SSE et la santé.

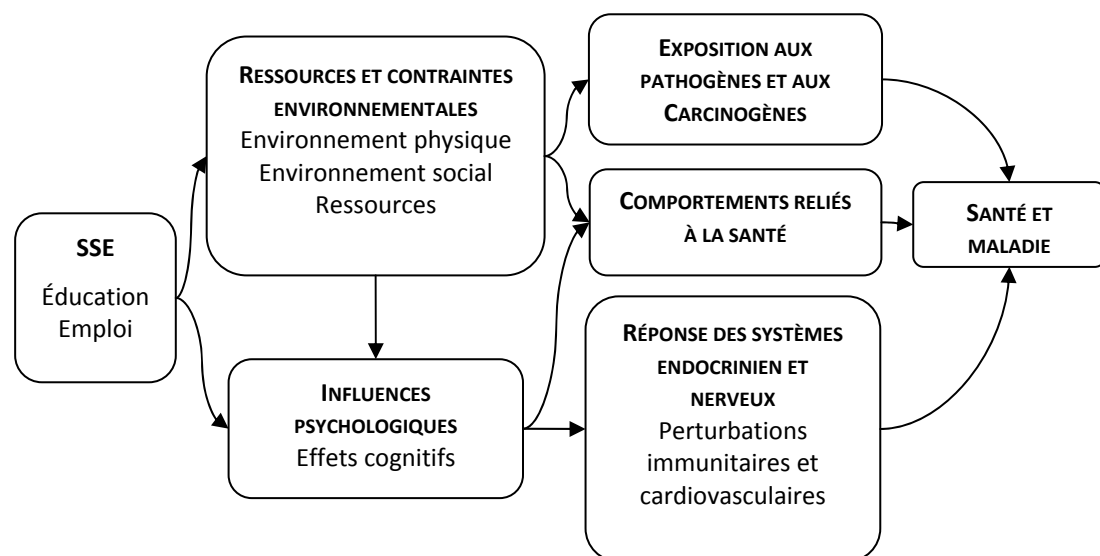


Figure 2. Représentation schématique des voies reliant le statut social économique et la santé, adaptée de Alder et Ostrove (1999)

Dans la province canadienne du Manitoba, l'incidence de campylobactériose était significativement plus élevée dans les régions ayant un statut social économique plus élevé (Green et al., 2006). Le statut social économique était défini par un index calculé à partir du revenu familial moyen, du taux de personnes sans emploi, et du pourcentage d'adultes dans la population ayant une éducation postsecondaire. Il a été proposé qu'un statut social économique plus élevé puisse se traduire par une fréquence accrue de voyages à l'étranger,

de consommation d'aliments de luxe tels que les fruits de mer crus, ou de repas pris au restaurant (Green et al., 2006).

D'autres études ont établi un lien entre le risque de gastro-entérite aiguë en général, ou de campylobactériose plus spécifiquement, et des variables individuelles reliées au statut social économique. Ainsi, aux États-Unis et en Australie, un risque significativement plus élevé de gastro-entérite aiguë a été rapporté chez les personnes ayant un niveau d'éducation ou de revenu plus élevé (Hall et al., 2006, Herikstad et al., 2002). En Australie, la relation entre le revenu et l'incidence de gastro-entérite aiguë dépendait toutefois du niveau d'éducation. Le revenu avait peu d'effet chez les personnes les plus éduquées; pour les autres individus, l'incidence était plus élevée chez ceux ayant les revenus familiaux les plus faibles et les plus élevés (Hall et al., 2006). Deux hypothèses ont été émises pour expliquer de telles associations, soit un biais de déclaration secondaire à une augmentation de la perception des symptômes de gastro-entérite chez les personnes les plus en santé et les plus éduquées, ou encore la présence de comportements plus à risque chez ces individus tels qu'une consommation plus fréquente de repas pris à l'extérieur de la maison ou d'aliments à plus haut risque d'être contaminés (Hall et al., 2006). Une autre étude réalisée au Danemark porte plus précisément sur le risque de campylobactériose. Chez les adultes, le risque de campylobactériose augmentait linéairement avec le revenu, décroissait avec le nombre d'enfants dans la maisonnée, et était supérieur chez les personnes ayant 10 ans ou plus de scolarité. Le risque était également plus élevé chez les personnes mariées comparativement aux personnes non mariées vivant seules ou veuves (Simonsen et al., 2008). Chez les enfants de moins de 18 ans, les associations étaient moins marquées, mais le risque était néanmoins augmenté dans la catégorie la plus élevée de revenu et diminuait avec le nombre d'enfants additionnels dans la maisonnée. Selon les auteurs, trois facteurs en particulier peuvent expliquer ces associations, soit la propension à voyager, la diète, et les comportements de consultation médicale (Simonsen et al., 2008). Par ailleurs, le niveau d'éducation et de revenu aurait non seulement une influence significative sur la fréquence de consommation d'aliments à risque pour la transmission des agents pathogènes entériques, mais aussi sur les pratiques d'hygiène alimentaire (Patil et al., 2005, Yang et al., 1998).

Maladies concomitantes

D'après une étude danoise basée sur des registres de santé, les patients diagnostiqués avec une campylobactériose sont plus fréquemment atteints de maladies reliées au SIDA, cancers métastatiques, maladies du foie, lymphomes, leucémies et diabète que la population générale (Helms et al., 2003). Un risque plus élevé de campylobactériose chez les patients atteints du SIDA a également été rapporté aux États-Unis, où l'incidence annuelle rapportée de campylobactériose chez les patients atteints du SIDA a été estimée à 519 par 100 000 personnes, ce qui est 39 fois plus élevé que l'incidence dans la population en générale (Sorvillo et al., 1991). Cependant, les personnes sidéennes pourraient être plus enclines à consulter les services de santé lors de campylobactériose; les cas de campylobactériose survenant chez ces personnes pourraient ainsi être plus susceptibles d'être déclarés (Tam et al., 2002). Un risque plus élevé de campylobactériose chez les individus atteints de diabète a également été rapporté en Angleterre; cette association pourrait découler d'une diminution de l'efficacité des mécanismes de défense contre les bactéries ou d'une déficience dans le fonctionnement du système nerveux autonome (Neal et al., 1997). D'après deux études cas-témoins réalisées en Irlande et en Australie, la présence d'un ulcère peptidique, d'une hernie hiatale, de maladies du colon ou de conditions gastro-intestinales chroniques sont aussi des facteurs de risque pour la campylobactériose (Danis et al., 2009, Stafford et al., 2008).

Médication

D'après une étude cas-témoin réalisée au Royaume-Uni, l'utilisation d'inhibiteurs de pompes à proton est associée à un risque accru de campylobactériose, possiblement dû à une réduction de la production apportée par l'acidité gastrique (Doorduyn et al., 2010b, Neal et al., 1996). L'utilisation d'antibiotiques a également été rapportée comme un facteur de risque pour la campylobactériose (Effler et al., 2001).

Type de repas

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté que les repas pris au restaurant, préparés à un barbecue, ou encore issus des comptoirs de restauration rapide augmentaient les risques de campylobactériose (Cox, 2002, Denno et al., 2009, Doorduyn et al., 2010b, Gallay et al.,

2008, Kapperud et al., 2003, Schonberg-Norio et al., 2004, Studahl et al., 2000, Unicomb et al., 2008). Certaines hypothèses ont été émises par les auteurs de ces articles pour expliquer cette association, dont un risque accru que les repas préparés au restaurant comportent de la viande insuffisamment cuite ou des aliments contaminés par contamination croisée.

Emploi

Au Royaume-Uni, il a été observé que les individus travaillant dans une usine d'abattage de volailles sont trois fois plus à risque de contracter la campylobactériose que la population en générale (Wilson, 2004). L'exposition professionnelle aux animaux a également été rapportée comme un facteur de risque pour la campylobactériose (Kapperud et al., 2003). Plus spécifiquement, au Michigan, les personnes exposées à l'élevage de volailles étaient significativement plus à risque de développer une campylobactériose, mais non celles exposées à l'élevage de bovins ou de porcs (Potter et al., 2003). L'exposition était définie par la participation aux soins des animaux, au nettoyage des bâtiments ou par le fait de garder des animaux dans sa maison. Une autre étude rapporte que les personnes travaillant dans l'industrie de la volaille, à l'exclusion des travailleurs d'abattoir, avaient des titres d'anticorps sériques dirigés contre *Campylobacter* significativement plus élevés comparativement à des témoins provenant de la même communauté (Price et al., 2007). Finalement, une étude cas-témoin rapporte que l'exposition professionnelle à la viande crue augmente significativement le risque de campylobactériose (Adak et al., 1995).

Endroit de résidence

Dans deux régions de l'Ontario, l'incidence annuelle de cas déclarés de campylobactériose par 100 000 habitants était beaucoup plus élevée chez les résidents d'une ferme (≈ 375 cas) comparativement aux autres résidents ruraux (≈ 75 cas) ou aux résidents urbains (≈ 85 cas) (Thompson et al., 1986). À la suite d'une entrevue, il a été déterminé que 71 % des résidents d'une ferme dans cette étude avait consommé du lait cru dans les 72 heures avant l'apparition des signes cliniques, ce qui pourrait expliquer en partie la différence observée (Thompson et al., 1986). Une étude réalisée en Suisse rapporte également que les résidents de ferme sont plus à risque de campylobactériose (Studahl et al., 2000). De même, dans une étude transversale réalisée dans une population rurale du Wisconsin, la prévalence

d'individus séropositifs pour au moins deux classes d'immunoglobulines dirigées contre *C. jejuni* était plus élevée chez des enfants résidant sur une ferme (73 %) comparativement aux autres enfants (52 %) (Belongia et al., 2003). La séroprévalence augmentait avec l'âge, étant d'environ 39 % chez les enfants de moins de quatre jusqu'à 88 % chez les 15-18 ans résidents d'une ferme, et d'environ 34 % chez les moins de quatre ans jusqu'à 63 % chez les 15-18 ans parmi les non-résidents d'une ferme (Belongia et al., 2003). La proportion d'enfants ayant des IgG ne présentait pas de variation saisonnière; cependant, la proportion d'enfants ayant des IgM était plus faible des mois de janvier à mars (16 %) et plus élevée de juillet à septembre (40 %) (Belongia et al., 2003). Aucune association n'a été trouvée entre la séropositivité à *C. jejuni* chez les enfants et la présence de chiens ou de chats dans la maison, les contacts avec la volaille au cours des trois derniers mois, ou la fréquence de consommation de volaille à la maison (Belongia et al., 2003).

D'un point de vue régional, des différences marquées de l'incidence de campylobactériose ont été rapportées au Canada, au Danemark, au Royaume-Uni, ainsi qu'aux États-Unis (Green et al., 2006, Louis et al., 2005, Potter et al., 2002). De façon générale, l'incidence de campylobactériose était significativement plus élevée dans les régions rurales et agricoles comparativement aux régions urbaines, et ces associations étaient plus marquées chez les enfants (Bessell et al., 2010, Ethelberg et al., 2005, Green et al., 2006, Sibbald et al., 1985). Ainsi, au Manitoba, l'incidence annuelle de campylobactériose dans les régions rurales comparativement aux régions urbaines était sept fois plus élevée chez les enfants de moins de dix ans et quatre fois plus élevée chez les 10-14 ans, tandis qu'elle était approximativement 1.5 fois plus élevée pour les autres groupes d'âge (Green et al., 2006). De même, en Angleterre et au Pays de Galles, à l'échelle du district, l'incidence de la campylobactériose était significativement associée avec la superficie totale des terres agricoles et avec le nombre total de bovins, de porcs, d'ovins et de volailles (Louis et al., 2005). Finalement, une autre étude réalisée Angleterre basée sur les régions de desserte des laboratoires a estimé l'incidence annuelle à 70-75 cas par 100 000 habitants pour les communautés rurales agricoles, comparativement à 39 pour les communautés semi-urbaines (Skirrow, 1987). Finalement, dans l'état du Michigan aux États-Unis, l'incidence annuelle de campylobactériose était plus élevée dans les régions à forte densité de fermes de volailles (12 cas par 100 000 personnes) comparativement aux régions à faible densité

(8.6 cas par 100 000 personnes) (Potter et al., 2002). Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le risque plus élevé de campylobactériose dans les régions rurales, soit un contact accru avec les animaux de ferme ou l'environnement naturel, une consommation plus fréquente de lait non pasteurisé ou des différences dans la qualité de l'eau de consommation (Ethelberg et al., 2005). Finalement, contrairement aux études précédemment citées, une incidence plus élevée de campylobactériose a été notée dans les régions urbaines des Pays-Bas (41.9 par 100 000 habitants) comparativement aux régions rurales (32.4 par 100 000 habitants) (van Hees et al., 2007).

Saison

L'incidence de la campylobactériose est caractérisée par des variations saisonnières marquées et récurrentes dans les régions tempérées, pour lesquelles aucune explication ne fait consensus (Louis et al., 2005, Samuel et al., 2004). En général, une augmentation de l'incidence est notée au début du mois de mai jusqu'à l'atteinte d'un pic principal entre la mi-juin et la mi-juillet, avec l'apparition fréquente d'un pic secondaire en automne (Ducoffre, 2000, Kovats et al., 2005, Louis et al., 2005, Samuel et al., 2004, Skirrow, 1991). En été, l'incidence mensuelle de campylobactériose est ainsi deux à quatre fois plus élevée qu'en hiver (Ducoffre, 2000, Kovats et al., 2005). Dans les pays plus nordiques, le pic saisonnier principal tend à survenir plus tard en été (Kovats et al., 2005, Nysten et al., 2002, Stanley et al., 1998a). Chez les enfants de moins de cinq ans, un pic saisonnier plus marqué a été observé, survenant deux semaines avant celui chez les adultes (Louis et al., 2005). En Suède, l'étude de la distribution saisonnière des cas de campylobactériose associés à des voyages à l'étranger suggère que la saisonnalité est absente ou faible dans les régions tropicales, tandis qu'elle est marquée dans les pays tempérés (Ekdahl et al., 2004).

Conditions météorologiques et climatiques

Dans les provinces canadiennes de l'Alberta et de Terre-Neuve, une relation positive a été démontrée entre l'incidence de campylobactériose et la température moyenne hebdomadaire (Fleury et al., 2006). Cette relation était toutefois limitée aux températures au-delà de -10°C en Alberta et de 0°C à Terre-Neuve (Fleury et al., 2006). L'association avec la température hebdomadaire a été observée non seulement pour l'incidence de

campylobactériose pendant la semaine en cours, mais également pour les six semaines suivantes (Fleury et al., 2006). Des observations similaires ont été réalisées en Angleterre pour les températures ambiantes allant jusqu'à 14°C (Tam et al., 2006). D'autres études, dont certaines internationales, rapportent également une corrélation entre l'incidence de campylobactériose et la température (Jore et al., 2010, Kovats et al., 2005, Louis et al., 2005). Finalement, dans la région de Philadelphie, l'incidence hebdomadaire de campylobactériose était plus élevée lorsque le temps était plus humide, plus chaud, et lorsque la température de la rivière approvisionnant les habitants en eau de consommation était plus froide (White et al., 2009).

Dans un autre ordre d'idée, les précipitations moyennes ne semblent pas corrélées avec l'incidence de campylobactériose (Jore et al., 2010, Kovats et al., 2005, Tam et al., 2006). Toutefois, aux États-Unis, les événements de précipitations extrêmes ont été associés à un risque accru d'éclosion de maladies d'origine hydrique incluant des éclosions de campylobactériose; aucune analyse spécifique n'a cependant été réalisée pour les éclosions reliées à *Campylobacter* (Curriero et al., 2001).

Une seule étude portant sur l'effet des conditions climatiques sur le risque de campylobactériose a été retrouvée dans la littérature, réalisée en Norvège. Elle rapporte une incidence plus élevée de campylobactériose dans les municipalités ayant des précipitations annuelles plus élevées, mais une absence d'association avec la température annuelle (Sandberg et al., 2006a).

Sources de *Campylobacter*

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études visant à élucider l'épidémiologie de la campylobactériose ont permis de mettre en évidence plusieurs sources de la bactérie pouvant expliquer les infections humaines, incluant plusieurs réservoirs et autres vecteurs environnementaux³. Ces différentes sources, ainsi que leur lien probable avec les infections humaines, sont revues dans les sections suivantes. Lorsque disponibles, les éléments relatifs à la survie de la bactérie seront également couverts, car ils peuvent influencer le risque d'exposition humaine en permettant ou non une accumulation de l'agent pathogène. Finalement, les voies de transmission propres à chaque réservoir et source seront abordées lorsque décrites dans la littérature.

Réservoirs

Comme décrit dans la section suivante, les oiseaux ainsi que de nombreux mammifères peuvent être naturellement colonisés par *Campylobacter*, formant ainsi les réservoirs de la bactérie. Il est à noter que le contact direct avec des animaux de ferme, associé ou non à l'emploi, a été identifié comme un facteur de risque pour la campylobactériose (Danis et al., 2009, Fullerton et al., 2007, Kapperud et al., 2003, Potter et al., 2003, Studahl et al., 2000), mis à part une étude qui rapporte qu'une telle exposition peut être un facteur protecteur (Adak et al., 1995).

Volailles

La volaille est généralement considérée comme le principal réservoir de *Campylobacter*, et semble entretenir une relation de type commensale avec la bactérie (Park, 2002, Waldenstrom et al., 2002). Chez les poulets, des doses aussi faibles que 2.8×10^2 ufc sont suffisantes expérimentalement pour une colonisation par *Campylobacter*, et un risque

³ Dans le cadre de cette revue de littérature, un « réservoir » de *Campylobacter* est utilisé pour décrire toute espèce animale ou substance à l'intérieur desquelles *Campylobacter* vit normalement et se multiplie. Un « vecteur environnemental » est utilisé en référence à tout organisme, objet ou substance pouvant être contaminé par *Campylobacter*, à l'exclusion des réservoirs. Une « source » est utilisée au sens plus général, combinant les réservoirs et les vecteurs environnementaux (Adapté de Last, 2001).

maximal de colonisation a été observé à une dose de 1×10^3 ufc (Cawthraw et al., 1997). Il est généralement admis que les poulets sont principalement contaminés de façon horizontale au cours des premières semaines d'élevage, la transmission verticale étant peu probable (Callicott et al., 2006). Une fois le troupeau contaminé, la bactérie se propage rapidement, et pratiquement tous les oiseaux deviennent alors colonisés (Berndtson et al., 1996, Jacobs-Reitsma et al., 1995, Smitherman et al., 1984). Le contenu intestinal des poulets colonisés comporte alors des charges moyennes de *Campylobacter* estimées entre 4×10^4 et 1.5×10^{10} ufc/g (Bull et al., 2006, Wallace et al., 1997c, Wempe et al., 1983). La coprophagie fréquente des oiseaux semble être un facteur important pour expliquer cette dissémination rapide de la bactérie (Newell et al., 2003).

Au Québec, la prévalence de troupeaux commerciaux colonisés par *Campylobacter* en fin d'élevage a été estimée à 35 % chez les poulets et à 46 % chez les dindes, avec une forte prépondérance de *C. jejuni* (Arsenault et al., 2007). Dans les pays de l'Europe de l'Ouest, la prévalence d'élevage de poulets colonisés a été estimée entre 18 % et 82 % selon les études (Aho et al., 1988, Hald et al., 2000, Havelaar et al., 2000, Heuer et al., 2001, Jacobs-Reitsma et al., 1994, Kapperud et al., 1993, Refrégier-Petton et al., 2001, Wedderkopp et al., 2000). D'après les résultats d'une revue systématique incluant 159 études publiées jusqu'en 2003, les principaux facteurs associés à une augmentation du risque de colonisation des élevages de volailles étaient un abattage des oiseaux réparti en plusieurs vagues et la présence de plusieurs poulaillers sur la ferme, tandis que la présence de barrières hygiéniques, la source des poussins et certaines saisons d'élevages étaient associées à une réduction du risque (Adkin et al., 2006). L'hypothèse d'une contamination des élevages par l'environnement immédiat du poulailler est supportée par une étude réalisée au Royaume-Uni, où *Campylobacter* a été détecté dans 16 % des 119 échantillons d'eau prélevés dans des flaques d'eau situées près de 10 poulaillers (Bull et al., 2006). Dans deux élevages de volailles de cette étude, des isolats génétiquement identiques à ceux isolés chez les poulets ont été isolés des flaques d'eau avant l'arrivée des oiseaux (Bull et al., 2006). De même, dans une étude suédoise, la probabilité d'isoler la bactérie dans l'environnement immédiat autour des poulaillers était similaire pour les sites produisant fréquemment ou rarement des lots colonisés par *Campylobacter*, supportant l'hypothèse que la présence de barrières

physiques limitant la propagation de la bactérie de l'extérieur immédiat du poulailler vers l'intérieur est un facteur important dans le risque de colonisation (Hansson et al., 2007).

Suivant l'abattage des oiseaux, les carcasses de volailles sont souvent contaminées par *Campylobacter*, et les méthodes couramment utilisées de refroidissement des carcasses ne permettent pas une réduction importante de la charge bactérienne (Wempe et al., 1983). Ainsi, la prévalence de contamination par *Campylobacter* de la viande de poulet ou de dindon fraîche vendue au détail a été estimée entre 14 et 71 % selon le pays, d'après des données du Canada, de la Belgique, de l'Irlande, de l'Allemagne, de la France et des Pays-Bas (Agence de la santé publique du Canada, 2003, Agence de la santé publique du Canada, 2007, Geilhausen et al., 1997, Ghafir et al., 2007, Havelaar et al., 2000, Whyte et al., 2004, Wilson, 2002, Zhao et al., 2001). Aucune composante saisonnière n'a été trouvée dans la prévalence de contamination de la viande de volaille vendue au détail (Wilson, 2002, Zhao et al., 2001). D'après des données américaines, la contamination moyenne de la viande de volaille fraîche vendue au détail a été estimée à 9.9×10^4 , avec une valeur maximale de 1.5×10^6 (Hood et al., 1988). Finalement, la présence de contamination dans la viande fraîche de poulet vendue au détail a été notée dans 91 % des 59 supermarchés échantillonnés aux États-Unis (Zhao et al., 2001).

Dans une revue des études cas-témoins portant sur la campylobactériose dans les pays industrialisés, la consommation de volaille a été établie comme un facteur de risque dans 19 des 24 études revues (Engberg, 2006). Le type de volaille consommée, le lieu de consommation et la grandeur d'effet de ce facteur de risque étaient variables entre les études. Néanmoins, les infections par *Campylobacter* associées à la consommation de volaille résultent plus probablement d'une contamination croisée par la viande de volaille crue que de la consommation de volaille *per se* (Engberg, 2006, Kapperud et al., 2003). De plus, d'après des expériences de laboratoire, *Campylobacter* peut survivre pendant plus de quatre heures sur des surfaces propres ou souillées communément utilisées dans les cuisines, favorisant la contamination croisée (De Cesare et al., 2003). De même, des pratiques non optimales d'hygiène suivant la préparation domestique de viande crue ont été rapportées comme un facteur de risque pour la campylobactériose (Denno et al., 2009, Gallay et al., 2008). Comme décrit précédemment (voir page 23), la volaille pourrait

également être impliquée comme source de contamination humaine par contact direct avec les oiseaux ou indirectement suivant une contamination environnementale (Potter et al., 2002).

Oiseaux sauvages

Campylobacter a été fréquemment isolé de fèces ou d'écouvillons cloacaux d'oiseaux sauvages apparemment sains, avec une prédominance de *C. jejuni* (Abulreesh et al., 2006). En voici plusieurs exemples. Dans la région de Montréal (Québec), la prévalence de colonisation par *Campylobacter* spp. a été estimée à 16 % chez les goélands à bec cerclé (Quessy et al., 1992). Au Japon, 2.6 % des 507 échantillons fécaux de moineaux échantillonnés sur le toit d'une université entre mai et octobre 2009 étaient positifs à *C. jejuni*, sans aucun isolement de *C. lari* ou *C. coli* (Chuma et al., 2000). Aux États-Unis, la prévalence de colonisation par *C. jejuni* a été estimée à 35 % parmi 445 canards migrateurs échantillonnés entre novembre et janvier (Luechtefeld et al., 1980). À l'Île-du-Prince-Édouard, parmi 100 échantillons cloacaux d'oisillons de cormorans à aigrettes, la prévalence de positivité a été estimée à 14 % pour *C. jejuni*, 7 % pour *C. coli*, et 1 % pour *C. lari* (Dobbin et al., 2005). Dans une autre étude réalisée en Nouvelle-Zélande, la prévalence de moineaux colonisés par *Campylobacter* entre avril et mai 2002 a été estimée à 39.6 % en zone urbaine (n=53) et à 37.7 % près d'une ferme (n=53), ce qui n'était pas statistiquement différent (Adhikari et al., 2002). En Norvège, la prévalence d'écouvillons cloacaux positifs pour *C. jejuni* a été estimée à 28.4 % parmi 540 oiseaux provenant de milieux urbains et ruraux (Kapperud et al., 1983). Les plus fortes prévalences ont été observées chez des corneilles (89.8 %) et les goélands (50 %) tandis que seulement 4.2 % des pigeons domestiques étaient positifs; aucune différence significative n'a été observée entre les goélands prélevés en milieu urbain et rural (Kapperud et al., 1983). Au Royaume-Uni, la prévalence d'étourneaux sansonnets (n=957) excréant *Campylobacter* a été estimée à 30.6 % pour *C. jejuni*, 0.6 % pour *C. coli* et 6.3 % pour *C. lari*; la prévalence d'excrétion de *C. jejuni* démontrait une saisonnalité, étant maximale en juin et juillet (Colles et al., 2009). En Suède, *Campylobacter* a été isolé de 31.8 % de 786 mouettes rieuses échantillonnées sur une période d'un an; des variations saisonnières marquées ont été notées, caractérisées par une prévalence plus élevée à la fin de l'automne (Broman et al., 2002). Toujours en Suède, 15 % des 105

bernaches du Canada et 22 % des 104 goélands échantillonnés étaient colonisés par *Campylobacter*; environ la moitié des goélands provenaient de sites à proximité de décharges municipales (Wahlstrom et al., 2003). En Écosse, la prévalence de colonisation parmi 942 goélands argentés également échantillonnés dans des décharges publiques a été estimée à 35 % pour *C. lari*, 19 % pour *C. jejuni*, et 10 % pour *C. coli* (Whelan et al., 1988). Une variation saisonnière a été notée dans la prévalence d'infection, avec 58 % en novembre-décembre contre 79 % en janvier-février et 97 % en avril (Whelan et al., 1988). Les différences dans les prévalences observées lors de différentes études pourraient être en partie expliquées par les caractéristiques écologiques des oiseaux étudiés. En effet, d'après une étude suédoise, la prévalence de colonisation par *Campylobacter* chez les oiseaux migrateurs est nettement plus élevée chez les oiseaux de rivage (77 %) que chez les oiseaux insectivores se nourrissant au sol (20 %), les rapaces (13 %), ou les oiseaux insectivores arboricoles (1 %). De plus, dans une analyse restreinte aux oiseaux non aquatiques, la prévalence de colonisation était plus élevée chez les oiseaux hivernant en Europe (11 %) comparativement à ceux migrant jusqu'en Afrique, au Moyen-Orient ou en Asie (3 %). La prévalence élevée chez les oiseaux de rivage s'expliquerait par leur durée de vie généralement plus longue, leur comportement souvent grégaire, leur tendance à se nourrir dans des colonies incluant plusieurs espèces d'oiseaux et le fait qu'ils se nourrissent en eaux peu profondes ou en bordure d'habitats fréquemment contaminés par *Campylobacter* (Waldenstrom et al., 2002). Finalement, une seule étude semble avoir estimé la charge bactérienne chez les oiseaux sauvages. Ainsi, d'après une étude réalisée en Écosse à partir d'échantillons fécaux de pigeons (n=255) ou de goélands (n=216) principalement issus de milieux urbains, la charge bactérienne moyenne en *Campylobacter* parmi les oiseaux positifs a été estimée à 2×10^5 ufc/g et 6×10^4 ufc/g, respectivement (Ogden et al., 2009).

D'autres études ont estimé la contamination des déjections d'oiseaux dans des parcs publics. Ainsi, aux États-Unis, 44 % des 16 sites extérieurs échantillonnés renfermaient des déjections positives pour *Campylobacter* provenant de bernaches du Canada (Kassa et al., 2001). L'échantillonnage avait été réalisé au printemps et en automne dans des sites incluant les parcs publics, les terrains de golf, les cimetières, les sites industriels et les établissements de soin de santé (Kassa et al., 2001). Toutefois, dans une autre étude réalisée en Angleterre où 900 déjections fraîches d'oiseaux ont été prélevées dans 12 parcs

publics, tous les échantillons se sont avérés négatifs pour *Campylobacter* (Feare et al., 1999).

Les oiseaux sauvages pourraient être impliqués dans la transmission de la bactérie directement aux humains ou dans la contamination des élevages commerciaux de volailles (Reed et al., 2003). De plus, les oiseaux migrateurs fournissent un mécanisme permettant l'établissement de nouveaux foyers endémiques d'infection à de grandes distances du lieu d'acquisition initial (Reed et al., 2003). Même les espèces sédentaires pourraient être impliquées dans la dissémination de l'agent pathogène à travers le territoire, puisqu'elles se déplacent parfois aussi loin que 50 à 100 km (Hubálek, 2004). De même, les oiseaux sauvages ont été incriminés ou fortement suspectés comme étant la source d'infection lors d'éclotions de campylobactériose d'origine hydrique aux États-Unis et en Norvège (Sacks et al., 1986, Varslot et al., 1996). Finalement, au Royaume-Uni, la consommation de lait provenant de bouteilles dont les couvercles ont reçu des coups de bec d'oiseaux est un facteur de risque non négligeable pour la campylobactériose (Palmer et al., 1995).

Bovins

Chez les bovins, les infections à *Campylobacter* ont été associées à la présence de diarrhée, mais son rôle en tant qu'agent primaire de pathologie digestive demeure incertain (Busato et al., 1998). D'après les quelques études de prévalence réalisées chez les bovins, la plupart des élevages sont positifs pour *Campylobacter*, tandis que la prévalence d'animaux colonisés à l'intérieur de ces élevages semble dépendre du type d'élevage et de l'âge des animaux.

Parmi des élevages vache-veaux en Suisse, *Campylobacter* a été retrouvé dans 97 % des élevages échantillonnés; la prévalence de colonisation chez les 395 veaux échantillonnés était en moyenne de 32 % pour *C. jejuni* et de 2.9 % pour *C. coli* (Busato et al., 1999). La prévalence de *C. jejuni* chez les veaux variait toutefois selon l'âge des animaux, étant de 35 % à 45 % dans les trois premiers mois d'âge, puis décroissant à 13 % à l'âge de 8 à 10 mois (Busato et al., 1999). La réduction dans la prévalence a été attribuée à réduction de

l'exposition en été lorsque les veaux sont au pâturage, comparativement à la période de confinement hivernal (Busato et al., 1999).

Dans un grand parc d'engraissement aux États-Unis, la prévalence d'excréments positifs pour *Campylobacter* augmentait de 1.6 % au mois d'avril lors de l'arrivée des animaux à 61.3 % lors de l'abattage en août (Besser et al., 2005). L'étude des empreintes génétiques de la bactérie favorisait l'hypothèse d'une transmission épidémique de la bactérie à l'intérieur du parc (Besser et al., 2005). Une augmentation de la prévalence a également été observée en Irlande, où une cohorte de 133 génisses âgées entre 20 et 25 mois a été suivie de l'entrée dans un parc d'engraissement en novembre jusqu'à leur abattage en février (Minihan et al., 2004). La prévalence de *Campylobacter* spp a été estimée à 12 % en novembre, 52 % en décembre, 74 % en janvier, et 76 % en février. *Campylobacter jejuni* représentait 69 % des isolats et *C. coli* 30 % (Minihan et al., 2004). Finalement, chez 382 bovins de boucherie de l'Alberta maintenus dans un parc d'engraissement simulé, la prévalence de *Campylobacter* dans les fèces en fin d'élevage a été estimée à 49.2 % pour *C. lanienae*, 37.9 % pour *C. jejuni*, 7.9 % pour *C. hyointestinalis*, et 0.5 % pour *C. coli* d'après des techniques de détection moléculaires (Inglis et al., 2003). Similairement, une autre étude réalisée en Alberta à partir de 21 parcs d'engraissement rapporte une prévalence de 64 % en début d'engraissement qui augmentait significativement à 88 % en fin d'engraissement (Van Donkersgoed et al., 2009). La majorité (c.-à-d. 66 %) des *Campylobacter* isolés étaient des *C. jejuni*, et aucune variation saisonnière n'a été observée dans la prévalence (Van Donkersgoed et al., 2009). Finalement, au Royaume-Uni, une étude rapporte que 89 % des 360 vaches de boucherie échantillonnées à l'abattoir sur une période d'un an étaient colonisées par *Campylobacter*, sans variation saisonnière (Stanley et al., 1997).

Chez les vaches laitières, la prévalence de troupeaux colonisés par la *Campylobacter* a été estimée à 18 % aux Pays-Bas, à 83 % au Danemark, et à 60 % dans la région de Waterloo au Canada (Agence de la santé publique du Canada, 2006, Havelaar et al., 2000, Nielsen, 2002). À l'intérieur des troupeaux laitiers, la prévalence de vaches positives pour *Campylobacter* a été estimée à 53.8 % dans un troupeau néo-zélandais échantillonné entre avril et mai (Adhikari et al., 2002). Dans l'état de Washington aux États-Unis, la prévalence a été estimée

à 31.2 % pour *C. jejuni* et à 5.8 % pour *C. coli* d'après un échantillon de 311 vaches laitières issues de 8 troupeaux (Bae et al., 2005). Une autre étude réalisée chez 686 vaches laitières réformées aux États-Unis rapporte une prévalence de 7 % pour *C. jejuni*, sans effet de la taille du troupeau d'origine (Dodson et al., 2005). Au Royaume-Uni, une étude réalisée dans deux fermes laitières a rapporté qu'environ 10 % des vaches étaient positives à *Campylobacter* (écouvillons rectaux) dans les mois d'été; la prévalence déclinait à zéro au cours de l'hiver pour réémerger au printemps (Robinson, 1981a). Les auteurs rapportaient également une brève augmentation de l'excrétion dans la période du vêlage, sans plus de précision (Robinson, 1981a). Toujours au Royaume-Uni, une étude comportant quatre troupeaux de vaches laitières rapporte également des variations saisonnières, où la prévalence d'animaux excréant la bactérie démontrait deux pics au cours de l'année, correspondant approximativement à la mise au pâturage en été et au retour au confinement hivernal (Stanley et al., 1997). Une autre étude rapporte également que l'excrétion de *C. jejuni* est plus fréquente (23 % vs 17 %) chez les vaches laitières au pâturage comparativement à un confinement à l'intérieur, et que l'excrétion augmente également (quoique légèrement) avec la taille du troupeau et la production laitière (Grove-White et al., 2009). Finalement, parmi 24 troupeaux laitiers situés au Danemark, la prévalence de vaches laitières excréant *des Campylobacter* variait selon l'âge, estimée à 42.1 % chez 107 veaux de moins de quatre mois, à 20.0 % chez 105 génisses, et à 9.2 % chez 120 vaches (Nielsen, 2002).

Finalement, dans 333 troupeaux norvégiens incluant pour la plupart des bovins laitiers et de boucherie, la prévalence de bovins colonisés par *Campylobacter* a été estimée à 26 % pour *C. jejuni*, 3 % pour *C. coli*, et 2 % pour les autres *Campylobacter* thermotolérants (Johnsen et al., 2006). La prévalence de colonisation était plus élevée chez les veaux âgés de moins de neuf mois (46 %) comparativement aux vaches adultes (29 %) (Johnsen et al., 2006). Aucune saisonnalité dans le pourcentage de bovins excréant *Campylobacter* n'a été observée (Johnsen et al., 2006).

Quelques études ont également été réalisées chez les bovins pour estimer la charge de *Campylobacter* excrétée dans les fèces. Ainsi, d'après deux études réalisées au Royaume-Uni ou au Danemark, la charge moyenne de *Campylobacter* a été estimée à 7×10^1 ufc/g et

1.3×10^2 ufc/g dans les fèces de vaches laitières, à 6.1×10^2 ucf/g dans le contenu intestinal de vaches de boucherie, et entre 7.9×10^2 et 3.3×10^4 dans les fèces de veaux laitiers (Stanley et al., 1998a, Stanley et al., 1997). La charge bactérienne présente dans les intestins de bovins de boucherie ou les fèces de bovins laitiers n'était pas associée aux conditions environnementales telles que la température maximale, la température minimale, les précipitations ou le nombre d'heures d'ensoleillement (Stanley et al., 1998a). Ces résultats sont comparables à une autre étude réalisée au Royaume-Uni, où la moyenne géométrique de contamination de 104 échantillons de fèces de bovins (incluant de boucherie et laitiers) a été estimée à 3.2×10^2 (Hutchison et al., 2004). De plus, en Alberta, la charge bactérienne de *Campylobacter* dans le contenu digestif de bouvillons de boucherie sélectionnés à l'abattoir se situait habituellement entre 10^4 et 10^5 ufc/g pour *C. jejuni* et *C. lanienae*, quoique certains animaux excrétaient des bactéries dans des concentrations de l'ordre de 10^6 (Inglis et al., 2005). Ces résultats sont similaires à d'autres rapportés en Australie parmi des bovins envoyés à l'abattoir, où la concentration en *C. jejuni* parmi les animaux positifs était en moyenne de 5×10^4 nombre plus probable/g chez les veaux et de 4×10^3 chez les bovins adultes (Grau, 1988).

Plusieurs éclosions de campylobactériose ont été attribuées à la consommation de lait cru ou de fromage fait à partir de lait cru, dont au moins 14 éclosions survenues aux États-Unis avant 1985 et ayant atteint plus de 500 personnes (CDC, 2009, Koenraad et al., 1997, Kornblatt et al., 1985, McNaughton et al., 1982, Robinson et al., 1979). D'après des études réalisées aux États-Unis et en Irlande, la prévalence de contamination par *C. jejuni* des échantillons de lait obtenus du réservoir varie entre 0.9 % à 1.6 % (Doyle et al., 1982, Lovett et al., 1983, Whyte et al., 2004). Une autre étude réalisée aux Pays-Bas à partir de 904 échantillons de lait cru provenant de vaches individuelles a estimé la prévalence à 4.5 % (Beumer et al., 1988). Dans le fromage vendu au détail, une étude réalisée au Pakistan rapporte une prévalence de contamination par *Campylobacter* de 11 %, attribuée principalement à une contamination croisée selon les auteurs, tandis que dans une autre étude de prévalence réalisée au Canada aucun des échantillons de lait cru testés n'était positif pour *Campylobacter* (Hussain et al., 2007, Medeiros et al., 2008). Seul le lait cru représente un risque pour la transmission de *Campylobacter*, la pasteurisation étant très efficace pour inactiver la bactérie (Vasavada, 1988). Dans plusieurs études cas-témoins, la

consommation récente de lait cru est également un facteur de risque pour les cas de campylobactériose non reliés à une éclosion (Eberhart-Phillips et al., 1997, Kapperud et al., 2003, Neal et al., 1997, Schorr et al., 1994, Studahl et al., 2000). Les bovins posent également un risque pour la contamination de l'eau et de l'environnement conséquemment à l'épandage de fumier et à l'élimination des effluents d'abattoir (Stanley et al., 1998a). La contamination directe des cours d'eau semble particulièrement probable lorsque les vaches ont accès à ceux-ci; en effet, d'après une étude réalisée en Nouvelle-Zélande, les vaches ayant à traverser un cours d'eau sont 50 fois plus à risque de déféquer dans celui-ci que n'importe où ailleurs dans leur parcours (Davies-colley et al., 2004). Il est à noter que pour les bovins, les procédures utilisées dans les usines d'abattage et de transformation parviennent à limiter la contamination de la viande offerte au détail. Ainsi, dans une étude irlandaise, *Campylobacter* n'a été isolé d'aucune des carcasses habillées, et ce, malgré une prévalence de porteurs estimée à 76 % (Minihan et al., 2004). Similairement, la prévalence de contamination par *Campylobacter* pour le bœuf cru vendu au détail a été estimée à 0.4 % aux Pays-Bas, <0.1 % au Canada, 0.6 % en Belgique, 1.7 % aux États-Unis et à 3.2 % en Irlande (Agence de la santé publique du Canada, 2007, Ghafir et al., 2007, Havelaar et al., 2000, Van Donkersgoed et al., 2009, Whyte et al., 2004, Zhao et al., 2001).

Ovins

Tout comme chez les bovins, les infections à *Campylobacter* chez les ovins ont été associées à la présence de diarrhée, mais il n'a pas été clairement défini si *Campylobacter* est un agent pathogène primaire du système digestif ou non (Gumbrell, 2000, Padungton et al., 2003). Dans une étude réalisée en Norvège, la prévalence de moutons colonisés par *Campylobacter* a été estimée à 8.1 % d'après un échantillon incluant des brebis et leurs agneaux (Rosef et al., 1983a). D'autres études réalisées en ferme rapportent des prévalences de moutons excréteur la bactérie entre 29 % et 34 %, où *C. jejuni* représentait 90 % des espèces de *Campylobacter* isolées (Jones et al., 1999, Stanley et al., 1998b). De grandes variations ont toutefois été notées dans la prévalence d'animaux excréteurs, estimée à 100 % durant les périodes d'agnelage (avril-mai), de sevrage (septembre) et de changements de pâturages (avril), tandis qu'aucun animal excréteur n'a été détecté chez les moutons nourris de foin et d'ensilage (Jones et al., 1999). De façon similaire, dans une autre

étude incluant quatre troupeaux ovins situés en Angleterre où la prévalence d'excrétion de *C. jejuni* a été estimée à 17 %, la probabilité qu'un mouton excrète la bactérie augmentait avec la luxuriance du pâturage, la densité d'animaux et la saison d'agnelage, et présentait également un pic estival vers le début juillet (Grove-White et al., 2009). Une autre étude réalisée en Ontario rapporte que 8.7 % des fèces excrétées par les moutons au pâturage sont positives pour *Campylobacter*, sans toutefois présenter d'association avec la densité d'élevage (Sutherland et al., 2009). En plus des études de prévalence réalisées en ferme, deux études ont été menées à l'abattoir. Ainsi, une étude réalisée en Suisse rapporte que 11 % des 653 moutons échantillonnés en provenance de 31 fermes étaient positifs pour *Campylobacter*; la plupart des souches (65 %) étaient des *C. jejuni* tandis que les autres étaient des *C. coli* (Zweifel et al., 2004). Dans une autre étude réalisée au Royaume-Uni, 92 % des agneaux échantillonnés étaient colonisés par *Campylobacter* (Stanley et al., 1998b).

Dans les fèces de moutons au pâturage, la charge bactérienne de *Campylobacter* a été estimée entre 3.5×10^4 et 5.6×10^4 ufc/g de matière sèche (Jones et al., 1999). Des charges plus élevées de la bactérie ont été rapportées dans le tractus intestinal d'agneaux de neuf mois échantillonnés à l'abattoir, étant en moyenne de 1.3×10^6 ufc/g (Wallace et al., 1997b). Finalement, dans une autre étude réalisée en Écosse à partir de 292 échantillons de fèces de moutons d'âge non précisé, la charge bactérienne moyenne parmi ceux positifs à *Campylobacter* a été estimée à 2×10^5 (Ogden et al., 2009).

Peu d'études permettent d'évaluer le risque posé par les ovins, que ce soit sur le plan d'une transmission alimentaire ou environnementale de la bactérie. Ainsi, dans la viande d'agneau fraîche vendue au détail, la prévalence de contamination a été estimée à 11.8 % en Irlande d'après 262 échantillons (Whyte et al., 2004). Pour ce qui est de la contamination environnementale, une étude réalisée en Nouvelle-Zélande rapporte que certaines souches de *Campylobacter* isolées chez des humains sont génétiquement identiques à celles isolées de fèces ovines et de sources d'eau (Devane et al., 2005). Dans ce pays, il a été suggéré que la forte densité ovine pourrait être impliquée dans l'incidence élevée de campylobactériose (334 cas par année-personne) (Devane et al., 2005, Stanley et al., 2003). Inversement, dans une étude réalisée dans une région rurale de l'Ontario, la contamination du sol et de l'eau

par *Campylobacter* était fréquente, mais ne différait pas selon l'accessibilité des moutons au pâturage aux sites d'échantillonnage, suggérant que les moutons au pâturage ne sont pas un facteur déterminant pour la contamination des eaux de surface à proximité (Sutherland et al., 2009).

Porcs

La prévalence de troupeaux porcins colonisés par *Campylobacter* a été estimée à 54 % aux Pays-Bas, 100 % au Danemark, et de 40 % à 100 % dans la province canadienne de l'Ontario (Agence de la santé publique du Canada, 2006, Boes et al., 2005, Varela et al., 2007). Au Canada, la prévalence de porcs colonisés par *Campylobacter* en fin d'élevage a été estimée entre 47 % et 99 %, avec une prédominance de *C. coli* (Finlay et al., Guevremont et al., 2004, Varela et al., 2007). Des résultats similaires ont été rapportés aux Pays-Bas, où 98 % chez des porcelets âgés de 11 semaines et 85 % des porcs en fin d'engraissement excrétaient la bactérie (Boes et al., 2005, Weijtens et al., 1997). De même, parmi 247 élevages de porcs au Danemark, la prévalence de porcs colonisés en fin d'élevage a été estimée à 90.1 % pour *C. coli* contre 2.3 % pour *C. jejuni* (Boes et al., 2005). D'après une étude réalisée aux Pays-Bas, la charge moyenne de *Campylobacter* dans les fèces a été estimée à environ 1×10^4 /g chez des porcs âgés de 14 semaines et à environ 1×10^2 à la fin de la période d'engraissement (Weijtens et al., 1999).

Malgré la prévalence élevée de *Campylobacter* chez les porcs vivants, les méthodes de refroidissement à l'air utilisées pour les carcasses de porcs permettent une réduction très importante du nombre de *Campylobacter*, et seul un faible pourcentage de la viande fraîche vendue au détail est contaminée (Pearce et al., 2003). Par exemple, aucun *Campylobacter* n'a été isolé de porc vendu au détail parmi 526 échantillons prélevés aux Pays-Bas et 140 échantillons prélevés en Ontario, tandis que la prévalence de contamination a été estimée à 1.7 % aux États-Unis, 2.5 % en Belgique et à 5.1 % en Irlande (Agence de la santé publique du Canada, 2007, Ghafir et al., 2007, Havelaar et al., 2000, Whyte et al., 2004, Zhao et al., 2001). Une étude réalisée au Québec mentionne que les souches humaines et porcines de *Campylobacter* démontrent peu de similarité génétique, suggérant que la production

porcine représente un faible risque de campylobactériose humaine (Guevremont et al., 2004).

Animaux de compagnie

Les chiens et les chats domestiques peuvent être porteurs de *Campylobacter*, et l'infection est parfois associée à la présence de diarrhée chez ces espèces (Acke et al., 2006). Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer la prévalence de colonisation chez les animaux de compagnie, telles que décrites ci-dessous. Aucune étude de prévalence n'a toutefois été retrouvée dans la littérature chez les autres animaux de compagnie, incluant les animaux d'aquarium ou les oiseaux.

En Norvège et en Suisse, la prévalence de chats positifs à *Campylobacter* a été estimée à 3 % et 4 % pour *C. jejuni*, 13 % et 35 % pour *C. upsaliensis* et/ou *C. helveticus*, et 0.1 % pour *C. coli* parmi un grand échantillon de chats en santé sélectionnés parmi plusieurs cliniques vétérinaires (Sandberg et al., 2002, Wieland et al., 2005). Dans ces mêmes études, la prévalence chez les chiens était de 3 % et 6 % pour *C. jejuni*, 20 % et 30 % pour *C. upsaliensis* et de 0 % et 1 % pour *C. coli* (Sandberg et al., 2002, Wieland et al., 2005). Une autre étude réalisée au Danemark chez des animaux présentés en clinique vétérinaire pour des examens de routine rapporte une prévalence de 29 % chez des chiots et de 5 % chez des chatons; chez les chiots, les deux espèces les plus fréquemment isolées étaient *C. jejuni* (76 %) et *C. upsaliensis* (19 %) alors que seul *C. upsaliensis* a été isolé chez les chatons (Hald et al., 1997). En Norvège, parmi des animaux habitant dans des maisons privées, la prévalence d'animaux excréant des *Campylobacter* a été estimée à 22 % parmi 147 chiens et 12 % parmi 85 chats (Gondrosen et al., 1985). Finalement, au Royaume-Uni, la prévalence d'animaux colonisés par *Campylobacter* dans une section régionale de la société de prévention contre la cruauté aux animaux a été estimée à 45 % parmi 56 chats et à 49 % parmi 144 chiens (Bruce, 1981).

Les chiens et les chats provenant de chenils commerciaux ou de refuges, de même que les animaux errants, sont significativement plus à risque d'être positifs (Baker et al., 1999, Malik et al., 1989, Torre et al., 1993). Par exemple, en Australie, la prévalence de *C. jejuni* ou

C. coli a été estimée à 44 % chez des 245 chiens provenant de refuges et à 12 % chez des 260 chiens hospitalisés; ces prévalences étaient statistiquement différentes (Malik et al., 1989). De même, chez les chiens, une prévalence d'excrétion supérieure a été notée chez les animaux âgés de moins d'un an (22 %) comparativement à ceux âgés de 1 à 2 ans (5 %) (Hald et al., 2004a). Une prévalence plus élevée chez les chiens âgés d'un an ou moins a été corroborée dans d'autres études (Acke et al., 2006, Sandberg et al., 2002, Wieland et al., 2005). Similairement, chez des chats d'un refuge situé en Irlande, la prévalence d'écouvillons rectaux positifs à *Campylobacter* était significativement supérieure chez les chats âgés de six mois ou moins, alors estimée à 88 % comparativement à 60.9 % chez des chats plus âgés (Acke et al., 2006). D'autres études rapportent soit une absence de variation selon l'âge dans le pourcentage de chats colonisés (Sandberg et al., 2002), soit une prévalence plus élevée de colonisation pour les chats plus jeunes, mais limitée à *C. upsaliensis* ou *C. helveticus* (Wieland et al., 2005). Chez les chiens, il a également rapporté que la prévalence d'excrétion était supérieure entre les mois de mai et de septembre chez les chiens, alors estimée à 29 % comparativement à 17 % pour les autres mois de l'année (Sandberg et al., 2002). Or, une absence de variation saisonnière a été observée dans d'autres populations canines (Hald et al., 2004a, Malik et al., 1989). Chez les chats, aucune variation dans le pourcentage de porteurs n'a été associée à la saison dans une étude (Sandberg et al., 2002), tandis qu'une autre étude rapporte que les chats échantillonnés en hiver présentaient une prévalence plus élevée de colonisation par *C. upsaliensis* ou *C. helveticus* (Wieland et al., 2005). Finalement, les chiens ayant des contacts réguliers avec des oiseaux ou de la volaille sont plus à risque d'être colonisés par *C. jejuni* (Wieland et al., 2005).

Le contact avec des animaux domestiques, incluant les chiens et les chats, mais aussi les oiseaux en cage, peut représenter une source importante d'infection humaine d'après les résultats d'études cas-témoins, et ce risque semble être surtout présent lors de contacts avec les chiots ou les animaux présentant de la diarrhée (Adak et al., 1995, Deming et al., 1987, Doorduyn et al., 2010b, Eberhart-Phillips et al., 1997, Effler et al., 2001, Engberg, 2006, Fullerton et al., 2007, Kapperud et al., 1992b, Neal et al., 1997, Schorr et al., 1994, Severin, 1981, Skirrow, 1981, Stafford et al., 2008, Studahl et al., 2000, Tenkate et al., 2001). Chez les enfants âgés de moins de six ans, une étude cas-témoin rapporte qu'avoir un chien

est un facteur de risque très important, avec un risque attribuable estimé à 29.5 % (Carrique-Mas et al., 2005).

Mammifères sauvages

De façon générale, les études réalisées chez les mammifères vivant à l'état sauvage rapportent une faible prévalence de colonisation par *Campylobacter*. Ainsi, en Norvège, une étude réalisée chez des cervidés sauvages abattus lors des saisons de chasse a rapporté une prévalence de *C. jejuni* de 2.6 % parmi 38 chevreuils; aucun *Campylobacter* n'a été isolé des 53 cerfs élaphe, 82 orignaux et 150 rennes sauvages, et ce, malgré la présence fréquente de la bactérie chez les populations d'oiseaux sauvages et domestiques dans ce pays (Lillehaug et al., 2005). Toujours en Norvège, *Campylobacter* a été isolé d'un lièvre parmi 23 échantillons; toutefois, aucun des 519 autres échantillons provenant d'orignaux, rennes, chevreuils, souris, campagnols ou castors n'était positif (Rosef et al., 1983a). En Suède, la prévalence d'animaux de la faune colonisés par *Campylobacter* a été estimée à 1 % parmi 86 orignaux, 4 % parmi 172 chevreuils, 12 % chez des sangliers sauvages et à 1 % parmi 118 lièvres (Wahlstrom et al., 2003). Dans la région de Washington aux États-Unis, la prévalence de contamination d'excréments de rongeurs piégés a été estimée à 0.7 % parmi les 551 échantillons prélevés (Pacha et al., 1987). Au cours de cette même étude, *Campylobacter* a été isolé des fèces d'un ours parmi 6 échantillons; or, aucun *Campylobacter* n'a été isolé des échantillons fécaux provenant de 115 wapitis et de 74 castors (Pacha et al., 1987). Dans la province de Saskatchewan au Canada, aucun des 101 antilopes d'Amérique ou des 86 chevreuils capturés en automne n'était porteur de *Campylobacter* (Van Donkersgoed et al., 1990). Finalement, au Danemark, une étude a rapporté l'isolement de *Campylobacter* chez des hérissons, des écureuils, des renards, des blaireaux et des oiseaux sauvages, sans toutefois fournir d'estimation de prévalence (Petersen et al., 2001). Dans cette étude, certains des isolats étaient génétiquement similaires à ceux isolés dans des élevages de volailles et chez des humains, suggérant un échange de la bactérie entre ces réservoirs (Petersen et al., 2001).

Humains

Dans les pays industrialisés, seul un faible pourcentage des individus asymptomatiques excrètent *Campylobacter*. Ainsi, dans une étude australienne réalisée dans la ville de Melbourne, *Campylobacter* a été isolé des fèces de 0.1 % des 1091 individus asymptomatiques échantillonnés (Hellard et al., 2000). De même, au Portugal, *Campylobacter* a été isolé de 1.7 % des 176 individus en santé étudiés; tous les isolats ont été retrouvés chez des enfants de moins de 5 ans (Cabrita et al., 1992). La distribution d'âge des individus formant l'étude n'était toutefois pas précisée. Finalement, en Italie et en Angleterre, le pourcentage d'individus excréant *Campylobacter*, sans toutefois présenter de signes cliniques de gastro-entérite, a été estimé à 0.9 % (Baffone et al., 1995, Tompkins et al., 1999). D'après des données expérimentales, les *Campylobacter* excrétés dans les fèces humaines peuvent y survivre jusqu'à trois semaines à des températures de 4°C (Blaser et al., 1980).

Il est à noter que la transmission de personne à personne de *Campylobacter* est possible, mais semble peu fréquente (Blaser et al., 1981). Tout d'abord, dans une étude épidémiologique incluant 54 cas de campylobactériose, seulement 4 % des 135 membres de la famille cohabitant avec ces cas ont probablement contracté la maladie secondairement à une transmission entre individus (Oosterom et al., 1984). De plus, les éclosions familiales, les éclosions survenant dans des garderies ou des résidences pour personnes handicapées, ou les cas secondaires survenant après ceux d'épisodes reliés à une même source d'infection n'ont jamais ou rarement été rapportés (Allos, 2001, Cowden, 1992, Pasternack, 2002, Tauxe, 1992, Tauxe, 2000). Finalement, dans les études cas-témoins, le fait de travailler ou de séjourner dans une garderie ou une maternelle, ou encore d'être en contact avec des enfants ayant une maladie gastro-intestinale n'était pas associé au risque de campylobactériose (Kapperud et al., 2003, Neal et al., 1997). Quelques études cas-témoins ont identifié qu'avoir des contacts récents avec une personne ayant des symptômes de gastro-entérite était un facteur de risque; or, ces études ne permettaient pas de distinguer une transmission inter-individus d'une source commune d'exposition (Denno et al., 2009, Doorduyn et al., 2010b, Gallay et al., 2008, Potter et al., 2003).

Vecteurs environnementaux

Air

Deux études rapportent que *Campylobacter* peut être retrouvé dans l'air à proximité de poulaillers ou à l'intérieur d'abattoirs de volaille. Dans une première étude, 6 % de 248 échantillons d'air prélevés à l'intérieur de poulaillers abritant des troupeaux colonisés par la bactérie étaient positifs pour *Campylobacter*, de même que dans 22 % des 18 échantillons d'air extérieur prélevés jusqu'à 30 mètres de distance des poulaillers (Bull et al., 2006). Enfin, la présence de *Campylobacter* a été rapportée dans l'air des zones de plumaison et d'éviscération d'abattoirs de volailles situés en Irlande, avec des comptes moyens variant entre 20 et 53 ufc par m² d'air pour les trois usines échantillonnées (Whyte et al., 2001). Chez les travailleurs d'abattoir, l'ingestion de gouttelettes d'eau contaminées présentes dans l'air est d'ailleurs suspectée comme le principal mode de transmission de *Campylobacter* (Wilson, 2004).

Eaux et boues usées

Les quelques études réalisées sur la contamination des eaux usées par *Campylobacter* démontrent leur potentiel en tant que source de contamination des cours d'eau. D'abord, dans une région urbaine de l'Italie, la prévalence de *Campylobacter* parmi 192 échantillons d'eaux usées domestiques prélevées sur une période de 7 ans a été estimée à 3.2 % (Baffone et al., 1995). Au Royaume-Uni, la prévalence d'échantillons d'eaux usées domestiques contaminées par *Campylobacter* était nettement supérieure, estimée à 97 % avec des comptes moyens estimés à 1.8×10^4 *Campylobacter* par 100 ml (Arimi et al., 1988). Dans les influx de trois usines d'épuration aux Pays-Bas, la concentration moyenne en *Campylobacter* était de 2×10^2 et 1×10^3 bactéries cultivables par 100 ml sur une période de deux ans (Koenraad et al., 1994). En Allemagne, la concentration médiane en *Campylobacter* des eaux usées en provenance de zones industrielles, résidentielles, agricoles et d'un abattoir a été estimée à 3.8×10^3 ufc/100 ml, variant entre 8×10^1 ufc et 1.1×10^5 ufc/100 ml et ne démontrant pas de variation saisonnière significative (Höller, 1988). Finalement, dans les effluents d'un abattoir, la concentration médiane de

Campylobacter était de 2.4×10^5 ufc/100 ml, variant entre 7×10^3 ufc et 4.9×10^6 ufc/100 ml (Höller, 1988).

Le traitement des eaux usées par boues activées ou lits bactériens permet une réduction du nombre de *Campylobacter* (Koenraad et al., 1994). D'après une étude réalisée dans trois usines de traitement situées aux Pays-Bas, la concentration des effluents était en moyenne de 1×10^2 bactéries cultivables par 100 ml pour deux usines et de <30 dans la troisième (Koenraad et al., 1994). Pour cette dernière usine, l'effluent avait été chloré entre mai et septembre d'une année, une période pendant laquelle aucun *Campylobacter* n'avait été détecté des rejets (Koenraad et al., 1994). Dans une autre étude, la concentration en *Campylobacter* dans les rejets traités par sédimentation et lit bactérien a été estimée en moyenne à 1.7×10^1 nombre plus probable par 100 ml (Arimi et al., 1988). Dans les boues non traitées, une étude rapporte une absence de *Campylobacter*, alors qu'une autre évalue la concentration moyenne à 1.1×10^2 ufc/100 ml, variant entre <30 ufc et 9.3×10^5 ufc/100 ml; aucun *Campylobacter* n'a toutefois été retrouvé des boues digérées (Höller, 1988, Koenraad et al., 1994). L'épandage des boues digérées sur les terres agricoles est d'ailleurs considéré comme à faible risque de répandre *Campylobacter* dans l'environnement (Stelzer et al., 1991).

Fumier

Au Royaume-Uni, la prévalence de contamination par *Campylobacter* dans du fumier entreposé a été estimée à 9.8 % parmi 429 fermes de bovins, 10.3 % parmi 58 fermes porcines, 7.7 % pour 26 fermes de volailles et 20.8 % dans 9 fermes de moutons; la majorité des prélèvements avaient eu lieu en période hivernale (Hutchison et al., 2004). En Écosse, la charge en *Campylobacter* a été estimée à 1.2×10^1 nombre plus probable par g pour du lisier de fermes laitières échantillonnées en juin après une aération d'au moins 48 heures, comparativement à 1.3×10^2 pour du lisier échantillonné en février avant aération (Stanley et al., 1998c). Dans du fumier de vaches laitières, du fumier de porcs et de la litière de poulet entreposés, une survie maximale de deux à quatre jours a été observée au cours de l'été, tandis qu'une survie de 32 jours était observée pour du lisier provenant de vaches laitières (Nicholson et al., 2005). Finalement, dans une étude réalisée à partir de bouses de

vache inoculées par *C. jejuni*, le temps moyen pour inactiver 90 % des bactéries était dépendant de la saison, estimé à 1.2 jour en été comparativement à 2.7 jours au printemps, à 4.7 jours en automne et à 16 jours en hiver (Sinton et al., 2007). L'analyse de la survie de *Campylobacter* dans les bouses selon les conditions météorologiques suggérait que la température influence davantage la survie comparativement à la dessiccation (Sinton et al., 2007)

Sol

Peu d'études ont estimé la fréquence de contamination du sol par *Campylobacter*. Dans une région rurale de l'Ontario comportant des pâturages utilisés par des moutons, la contamination du sol a été estimée à 22.3 %, sans différence entre les sites où les moutons avaient accès ou non (Sutherland et al., 2009). De plus, la prévalence au sol était plus élevée que la prévalence dans des échantillons de fèces ou d'eau prélevés concurremment (Sutherland et al., 2009). Finalement, dans un territoire agricole de l'Angleterre composé principalement de fermes laitières, la prévalence de sol contaminé par *Campylobacter* a été estimée à 0.2 % pour *C. jejuni*, 0.1 % pour *C. coli* et 0.2 % pour *C. lari* d'après une grille d'échantillonnage couvrant 100 km² (Brown et al., 2004).

D'autres études ont porté sur la contamination du sol suivant l'épandage de fumier. En Alberta, il a été observé que le sol demeurait contaminé pour une période d'au moins un mois suite à l'épandage de fumier de bovins de boucherie colonisés par *Campylobacter*, et ce, à la fois en surface et à une profondeur de 15 et 60 cm (Van Donkersgoed et al., 2009). Similairement, il a été noté que les *Campylobacter* provenant d'effluents de fermes laitières peuvent survivre dans le sol pendant au moins 25 jours à 10°C (Ross et al., 2006). Une autre étude réalisée en Écosse rapporte que suite à l'épandage de lisier non aéré de fermes laitières, le sol demeure contaminé pendant au moins cinq jours avec des concentrations décroissantes (Stanley et al., 1998c). Le temps de survie des *Campylobacter* semble dépendre du type d'épandage et de la température. Ainsi, un temps de survie maximal dans le sol de *Campylobacter* de 4 à 8 jours a été observé suivant une incorporation de fumier à une profondeur de 15 cm en mai ou juin, alors que la survie était entre 8 et 32 jours pour les *Campylobacter* provenant d'une application de fumier sur une prairie (Nicholson et al.,

2005). La seule exception était pour le fumier solide de vaches laitières incorporé au sol, où la survie était supérieure à 32 jours. Cette étude ne permettait toutefois pas d'évaluer si les temps de survie plus longs observés pour les fumiers épandus sur le sol étaient dus à la méthode d'application, au type de sol, ou aux conditions météorologiques. Finalement, la survie des *Campylobacter* au sol en provenance de lisier de vaches laitières dépend de la température, avec un temps estimé pour inactiver 90 % des bactéries de 24 jours à 8°C, 14 jours à 15°C, et 6.2 jours à 22°C (Easton, 1997). D'après une étude expérimentale, le sol possède une grande capacité de rétention des *Campylobacter* provenant de l'application d'effluents de ferme. Dans cette étude, des pluies intenses ont été simulées 4 et 11 jours après l'épandage des effluents, et 99 % des *Campylobacter* sont demeurés dans les cinq premiers centimètres du sol (Ross et al., 2006).

Insectes

Mouches

Les mouches domestiques (*Musca domestica*) peuvent être porteuses de *Campylobacter* dans leur environnement naturel. Ainsi, en Grande-Bretagne, la prévalence de mouches positives pour *Campylobacter* a été estimée à 2.4 % parmi 210 mouches testées individuellement provenant de trois sites situés loin des fermes et des abattoirs (Wright, 1983). Des prévalences plus élevées ont été rapportées chez les mouches capturées à proximité des animaux de ferme. D'abord, en Nouvelle-Zélande, la prévalence de contamination par *Campylobacter* était de 8.9 % parmi 56 mouches prélevées sur une ferme laitière entre avril et mai (Adhikari et al., 2002). De même, au Danemark, des 49 mouches attrapées à l'intérieur d'un poulailler, 8.2 % étaient positives en culture pour *Campylobacter* (Hald et al., 2004b). Finalement, dans une étude réalisée en Norvège, 50.7 % des 147 mouches capturées près d'un poulailler et 43 % de celles capturées près d'une porcherie étaient positives pour *C. jejuni* (Rosef et al., 1983b).

Les particularités physiologiques de la mouche soutiennent son rôle en tant que vecteur mécanique plausible pour la transmission de *Campylobacter*. En effet, plusieurs substrats sont adéquats pour l'alimentation des larves de mouches, incluant le fumier des chevaux, des vaches, des volailles, des porcs et des humains, la viande avariée, les déchets d'abattoir,

les plumes de volailles en décomposition, ainsi que plusieurs autres (West, 1951a). Pour ce qui est des mouches adultes, la seule limite quant au type de nourriture est que celle-ci doit être liquide, ou du moins qu'elle puisse le devenir (West, 1951a). Pour liquéfier de la nourriture solide, la mouche peut régurgiter la nourriture d'un repas précédant conservée dans son jabot ventral, sans effort apparent, en tout temps (West, 1951a). Ainsi, lorsque la mouche explore des surfaces solides ou semi-solides, une goutte de contenu digestif est expulsée et ingérée de nouveau; cependant, une fraction demeure presque toujours sur la surface explorée sous forme d'une moucheture de vomissure (West, 1951a). De même, les mouches domestiques défèquent à des intervalles de quatre à cinq minutes, et ce, pendant toute la journée (West, 1951b). Néanmoins, la capacité d'une mouche domestique à disséminer la bactérie sur le territoire est contrainte par sa capacité limitée de déplacement sur de longues distances. En effet, quoique les mouches domestiques puissent voler jusqu'à 20 kilomètres de leur point d'origine, seul un faible nombre se déplace de plus de 1.6 km et les mouvements sont généralement orientés vers des sites insalubres (Lysyk et al., 1986, Nazni et al., 2005).

Les mouches domestiques pourraient jouer un rôle comme vecteur pour la transmission de *Campylobacter* aux humains, mais également entre les réservoirs animaux. Au Danemark, il a été estimé qu'environ 30 000 mouches sont transportées à l'intérieur d'un poulailler par le système de ventilation pendant un cycle de production estival (Hald et al., 2004b). Parmi ces mouches, des isolats de *Campylobacter* génétiquement identiques à ceux retrouvés chez les poulets et chez des moutons situés aux environs ont été retrouvés (Hald et al., 2004b). De plus, dans un essai clinique, le pourcentage d'élevages colonisés par *Campylobacter* était de 15.4 % pour ceux soumis à l'utilisation de moustiquaires empêchant l'entrée des mouches dans le poulailler, contre 51.4 % pour les élevages contrôles (Hald et al., 2007). Chez les humains, l'hypothèse que les mouches jouent un rôle important dans la transmission de *Campylobacter* a été mise de l'avant, supportée entre autres par la faible dose infectieuse de *Campylobacter*, la présence ubiquitaire de *Campylobacter* dans l'environnement, la distribution saisonnière des cas, et la rareté des éclosions à l'intérieur d'une même famille (Ekdahl et al., 2005). D'après une analyse des courbes saisonnières de la campylobactériose, le risque posé par les mouches découlerait surtout d'une activité plus intense de recherche

de nourriture en été plutôt que d'une augmentation dans la densité de mouches (Nelson et al., 2006).

Ténébrions

Les ténébrions (*Alphitobius diaperinus*) retrouvés à l'intérieur des poulaillers peuvent être porteurs de *Campylobacter*, et des analyses moléculaires supportaient la présence d'une transmission de la bactérie entre ces insectes et la volaille (Bates et al., 2004, Jacobs-Reitsma et al., 1995). Une étude expérimentale a démontré la possibilité d'une colonisation des oiseaux par ingestion de ténébrions contaminés; ces insectes pourraient donc être impliqués dans le maintien de la colonisation entre les cycles d'élevages successifs d'un même poulailler (Hazeleger et al., 2008). Néanmoins, les ténébrions semblent demeurés contaminés que sur une courte période (<72 heures), suggérant qu'ils ne présentent un risque pour la transmission de la bactérie entre les cycles d'élevage qu'en présence d'un vide sanitaire très court (Templeton et al., 2006).

Environnements aquatiques

Les environnements aquatiques peuvent être contaminés par les déjections des oiseaux aquatiques et des animaux sauvages, les écoulements agricoles, et les effluents d'eaux usées (Abulreesh et al., 2006, Jones et al., 1990, Thomas et al., 1999a). En général, les processus de dispersion, de transport et d'inactivation des agents pathogènes associés avec la contamination des réseaux hydrologiques suivant la contamination du sol par les épandages de fumier ou les déjections animales sont mal compris (Ferguson et al., 2003). De plus, peu d'études ont été réalisées spécifiquement sur la dynamique de transport et de survie des *Campylobacter* dans l'eau, et les résultats des études plus nombreuses portant sur les coliformes peuvent difficilement être inférés à *Campylobacter*. En effet, la corrélation entre l'abondance de *Campylobacter* et l'abondance des coliformes dans l'eau est faible ou contradictoire entre les études (Abulreesh et al., 2006, Jones, 2001). Néanmoins, les fortes pluies semblent jouer un rôle prépondérant dans la contamination des cours d'eau, soit par le ruissellement (par opposition à l'absorption et à la filtration par le sol) ou par la mise en suspension des agents pathogènes déposés dans le lit des rivières (Nagels et al., 2002). Ainsi, aux États-Unis, la contamination d'eaux de surface par *Campylobacter* a été

positivement associée aux précipitations totales dans le mois précédent (Vereen et al., 2006). Au Royaume-Uni, l'étude de la contamination par *Campylobacter* d'une rivière démontre une absence de contamination en amont, suivi d'une augmentation de la contamination en aval attribuée à la présence de ruisseaux possiblement contaminés par l'eau de ruissellement en provenance de pâturages (Jones et al., 1997). Les activités agricoles, incluant le nettoyage de la fosse à lisier et l'épandage des lisiers dans les champs, ont été associées à une augmentation des comptes de *Campylobacter* dans les ruisseaux de 3-5 bactéries/ml d'eau à environ 150 bactéries/ml; l'augmentation de la contamination par *Campylobacter* suivant ces événements était toutefois de courte durée (Jones et al., 1997). D'un autre côté, dans des rivières et leurs estuaires situés au Royaume-Uni où *Campylobacter* a été isolé de 53 % des 471 échantillons d'eau prélevés, le seul jour de prélèvement où aucun *Campylobacter* n'a été isolé suivait une période de forte pluie. Ces résultats suggèrent que la rivière était le réservoir primaire de la bactérie et non les fèces animales s'y retrouvant par ruissellement (Knill et al., 1981). Finalement, en aval d'un lac artificiel utilisé comme réservoir d'eau, aucun *Campylobacter* n'a été détecté malgré son isolement fréquent en amont du lac, suggérant une dispersion limitée de l'agent pathogène dans l'eau (Stelzer et al., 1989).

Eau potable

Dans l'eau de consommation, la contamination par *Campylobacter* est généralement absente ou faible. Ainsi, en Norvège, *Campylobacter* n'a pas été isolé de 100 puits privés malgré la présence fréquente de la bactérie dans les cours d'eau de la région (Brennhovd et al., 1992). En Grèce, aucun *Campylobacter* n'a été isolé de 155 échantillons d'eau chlorée, mais 1.4 % des 345 échantillons d'eau non chlorée de sources souterraines étaient positifs (Arvanitidou et al., 1994). En Irlande du Nord, aucun *Campylobacter* n'a été isolé de 389 échantillons issus soit d'eau du robinet, d'eau de source ou d'eau souterraine prélevées durant la période hivernale (Moore et al., 2001b). Cependant, *C. coli* a été isolé de 9.1 % des 11 échantillons d'eau de puits non chlorée. Toujours en Irlande du Nord, mais d'après des techniques de diagnostic moléculaires, *Campylobacter* a été identifié dans 2.2 % des 91 échantillons d'eau chlorée du robinet en provenance d'une usine de filtration; or, la viabilité de ces bactéries n'a pas été évaluée (Moore et al., 2001a). Finalement, dans 18 échantillons d'eau prélevés dans des nappes phréatiques peu profondes de la Nouvelle-Zélande, 75 %

étaient contaminés avec *Campylobacter*; les comptes médians étaient de 0.12 par 100 ml, avec un maximum observé de 0.72 par 100 ml (Savill et al., 2001). Dans cette même étude, 29 % des 24 échantillons d'eau de consommation traitée provenant d'une usine de traitement des eaux étaient contaminés par *Campylobacter*; les comptes médians étaient de moins de 0.07 par 100 ml, avec un maximum de 0.3 par 100 ml (Savill et al., 2001).

Plusieurs études cas-témoins ont rapporté que la consommation d'eau de puits, d'eau non traitée, d'eau de rivière ou d'eau de lac sont des facteurs de risque pour les cas endémiques de campylobactériose (Adak et al., 1995, Fullerton et al., 2007, Kapperud et al., 2003, Sandberg et al., 2006a, Taylor et al., 1983). De même, une étude écologique réalisée en Suède a rapporté que l'incidence de campylobactériose était associée à la longueur moyenne du réseau de distribution d'eau par personne, la densité de ruminants et le pourcentage de la population ne recevant pas leur eau potable d'un réseau public (Nygard et al., 2004). Dans les zones faiblement peuplées, la présence de longs réseaux de distribution à faible débit pourrait favoriser une instabilité dans la pression interne des tuyaux, et ainsi favoriser l'entrée de contaminants en présence de brèches (Nygard et al., 2004). De même, au Danemark, une association significative a été trouvée entre l'incidence de campylobactériose et la compagnie de distribution de l'eau potable (Ethelberg et al., 2005). Finalement, une étude réalisée dans un comté de Colombie-Britannique (Canada) a rapporté une incidence annuelle de campylobactériose plus élevée chez les individus s'approvisionnant d'eaux non traitées prélevées dans des puits privés, comparativement à ceux desservis par les réseaux municipaux d'aqueducs (Uhlmann et al., 2006).

La possibilité d'une transmission hydrique est également supportée par la survenue de nombreuses éclosions de campylobactériose associées à l'eau de boisson (Koenraad et al., 1997). Ainsi, aux États-Unis, dix éclosions de campylobactériose reliées à l'eau de boisson ont été rapportées aux États-Unis entre 1971 et 1994, parmi lesquelles deux impliquaient de l'eau de surface et huit de l'eau souterraine (Rose et al., 2000). De même, en Angleterre et au Pays de Galles, *Campylobacter* a été incriminé comme source d'infection dans 12 éclosions hydriques survenues entre 1992 et 2002, dont 11 étaient associées à des sources d'eau privées et une seule à un système de distribution public (Smith et al., 2006). Finalement, au Canada, 24 éclosions de campylobactériose attribuées à l'eau de

consommation ont été rapportées entre 1974 et 2001 (Schuster et al., 2005). Certaines écloisions hydriques de campylobactériose décrites dans la littérature ont affecté un nombre considérable d'individus. Ainsi, notons celle survenue au Danemark entre 1995 et 1996, qui a impliqué 61 % de la communauté (Engberg et al., 1998). Cette écloision a été reliée à une contamination de l'eau souterraine suivant le bris d'une conduite d'égout (Engberg et al., 1998). Une autre écloision majeure est survenue en Finlande en 1998, affectant un nombre estimé à 2700 individus et également attribuée à un contact entre l'eau de consommation et l'eau d'égout suivant des travaux majeurs de réparation du système (Kuusi et al., 2005). Ces deux écloisions ont démontré la capacité de survie de *Campylobacter* dans l'eau souterraine, étant protégé de l'oxygène, des températures élevées, des rayons ultra-violets et de la dessiccation (Jones, 2001).

D'autres écloisions ont été associées à une contamination de l'eau potable par des bactéries provenant d'animaux d'élevage situés à proximité. Par exemple, au Canada, une écloision de gastro-entérite aiguë affectant plus de 2 000 personnes est survenue à Walkerton en 2000 (Anonyme, 2000). Cet évènement a été attribué à la contamination d'un puits municipal par des *Campylobacter* et *E.coli* qui auraient été transportés à partir du fumier de bovins d'une ferme voisine par des eaux de ruissellement suivant des pluies intenses, en combinaison avec une défaillance du système de traitement de l'eau (Anonyme, 2000, Clark et al., 2003). Une autre écloision hydrique causée par *Campylobacter* et *E.coli* a été rapportée en France, attribuée à la contamination de l'eau souterraine par de l'eau de ruissellement provenant de terres agricoles et impliquant également une défaillance du système de chloration de l'eau (Gallay et al., 2006). Similairement, une écloision de campylobactériose survenue au Royaume-Uni a été associée à un réservoir d'eau craquelé possiblement contaminé par de l'eau de surface arrivant d'un pâturage (Richardson et al., 2007). Finalement, une autre écloision campylobactériose a été reliée à la consommation d'eau non chlorée en provenance d'un réservoir possiblement contaminé par des fèces d'oiseaux sauvages ou de chauve-souris (Palmer et al., 1983).

Rivières et lacs

Campylobacter a été fréquemment isolé de l'eau de lacs et de rivières, avec des pourcentages d'isolement toutefois très variables (Jones, 2001, Kemp et al., 2005, Rosef et

al., 2001, Skelly et al., 2003). Par exemple, au Royaume-Uni, *Campylobacter* a été isolé de 53 % des 471 échantillons d'eau prélevés dans des rivières et leurs estuaires, et de 83 % des 288 échantillons provenant de deux sites de baignade (Knill et al., 1981, Obiri-Danso et al., 1999). En Norvège, 12.5 % de 32 échantillons d'eau d'un lac en forêt utilisé comme site de baignade et fréquenté par les oiseaux sauvages étaient contaminés par *Campylobacter*, ainsi que 59 % des 64 échantillons provenant d'eaux de surface polluées par des eaux usées municipales et du ruissellement agricole, et fréquenté par les oiseaux sauvages (Brennhovd et al., 1992).

D'autres études ont permis d'évaluer la contamination par espèce de *Campylobacter*. Ainsi, dans une étude finlandaise, des 139 échantillons d'eau de rivière ou de lac prélevés, 7.9 % étaient positifs pour *C. jejuni*, 4.3 % pour *C. lari*, 0.7 % pour *C. coli*, et 4.3 % pour des espèces de *Campylobacter* non identifiées (Horman et al., 2004). Dans le nord de la Grèce, *C. jejuni* a été isolé de 17.1 % des 41 échantillons d'eau de rivière échantillonnés entre mai et octobre (Arvanitidou et al., 1995). En Italie, parmi 48 échantillons d'eau de rivière prélevés sur une période de 7 ans, 25 % étaient positifs pour *C. coli* contre 6.3 % pour *C. jejuni* (Baffone et al., 1995). Une prédominance de *C. coli* a également été rapportée en Irlande du Nord, où parmi les 20 échantillons de rivière ou de lac, 50 % étaient positifs à *C. coli*, 5 % à *C. jejuni*, et 5 % à d'autres espèces (Moore et al., 2001b). Finalement, dans une rivière de la région de Waterloo en Ontario, *C. coli* a été isolé de 0.7 % des échantillons, contre 1.6 % pour *C. jejuni* et 7.7 % pour *C. lari* (Agence de la santé publique du Canada, 2007).

Quelques études ont estimé la concentration en *Campylobacter* dans les cours d'eau. Ainsi, en Allemagne, la valeur maximale de contamination par *Campylobacter* d'un ruisseau en montagne échantillonné en différents sites était de 1.1 bactérie/100 ml (Stelzer et al., 1992). Dans un estuaire du Royaume-Uni, la concentration en *Campylobacter* variait entre 1×10^1 et 2.4×10^2 bactéries/100 ml, avec de plus fortes concentrations à proximité de la mer et à marée haute (Zainuldin et al., 1997). Dans ce même pays, une moyenne géométrique de contamination par *Campylobacter* de 4.5 ufc/100 ml a été observée dans deux sites de baignade (Obiri-Danso et al., 1999). En Allemagne, dans une rivière modérément polluée par des matières organiques, les comptes moyens de *Campylobacter* se situaient entre 0.03 et 5.4 ufc/100 ml, avec un maximum de 1.2×10^1 ufc/100 ml pour la plupart des sites

(Stelzer et al., 1989). Toutefois, des comptes moyens plus élevés variant entre $8.7 \times 10^1/100$ ml et $9.7 \times 10^2/100$ ml ont été observés dans des sites d'échantillonnage situés près d'une ferme d'oies, d'un poulailler ou caractérisés par la présence de canards (Stelzer et al., 1989). Finalement, dans 147 échantillons d'eau de surface prélevés en Nouvelle-Zélande, les comptes médians de *Campylobacter* étaient de 0.18 par 100 ml, avec des comptes maximaux de plus de 11 par 100 ml (Savill et al., 2001).

Dans les eaux de surface des régions tempérées, la fréquence d'isolement de *Campylobacter* tend à présenter une forte saisonnalité, avec une augmentation en fin d'automne et d'hiver et une réduction en été (Abulreesh et al., 2006). Par exemple, dans des lacs et des rivières situés en Norvège, le pourcentage d'isolement de *Campylobacter* était de 71.4 % en automne, 45.8 % en hiver, 36.4 % au printemps et 22.2 % en été; le pourcentage plus élevé en automne était statistiquement différent de celui en été et au printemps (Brennhovd et al., 1992). De même, dans deux sites de baignades situés dans une rivière du Royaume-Uni, les comptes bactériens moyens les plus faibles (<3 bactéries/100 ml) ont été observés de juin à août tandis que les plus élevés (56 bactéries/100 ml) étaient retrouvés en décembre (Obiri-Danso et al., 1999). Cette saisonnalité pourrait découler d'un effet adverse de la température, considérant qu'une température de l'eau supérieure à 16-22°C réduit de façon significative la survie de *Campylobacter* (Buswell et al., 1998, Korhonen et al., 1991, Stelzer et al., 1991, Thomas et al., 1999b). Un effet biocide des rayons du soleil pourrait également être en cause (Kemp et al., 2005). D'autres études rapportent toutefois des tendances saisonnières différentes. Ainsi, dans une rivière de la région de Waterloo, au Canada, le pourcentage d'isolement était plus élevé en août et en octobre (30-40 %), tandis qu'aucun *Campylobacter* n'a été isolé de février à mai (Agence de la santé publique du Canada, 2007). Aussi, en Finlande, 43 % des échantillons de lac ou de rivière étaient positifs en mai, ce qui était significativement plus élevé que les prévalences estimées à 8.2 % en septembre-octobre, 0 % en février-mars, ou 23.3 % en août (Horman et al., 2004).

Il est à noter que dans les environnements aquatiques, les *Campylobacter* peuvent subir des modifications morphologiques et physiologiques, préservant ainsi une activité métabolique basale, mais devenant non cultivables sur les milieux usuels de culture (Rollins et al., 1986, Tatchou-Nyamsi-Konig et al., 2007). Le pouvoir infectieux de cette forme viable, mais non

cultivable (VNC) est incertain, puisqu'il pourrait s'agir d'un mécanisme de survie ou d'un processus dégénératif (Thomas et al., 1999b). Néanmoins, deux études ont rapporté que 43 et 50 % des formes VNC de *Campylobacter* avaient un pouvoir infectieux (Jones et al., 1991, Saha et al., 1991), et il a été suggéré que ces formes devraient être considérées comme virulentes (Thomas et al., 1999a). La présence de telles formes pourrait non seulement favoriser la survie des bactéries dans l'eau, mais pourrait avoir conduit à une sous-estimation significative de la contamination pour les études ayant utilisé les techniques usuelles de culture (Tatchou-Nyamsi-Konig et al., 2007). Une telle possibilité est supportée par un rapport de surveillance basé sur la région de Waterloo en Ontario, où *Campylobacter* a été détecté de 56 % des 140 échantillons d'après des techniques de détection moléculaires contre 9 % pour la culture; ces résultats pourraient toutefois avoir été influencés par la présence d'acides nucléiques de bactéries non viables (Agence de la santé publique du Canada, 2007).

Outre la consommation d'eau de surface (voir page 49), l'exposition récréative à l'eau de lac ou de rivière a été établie comme un facteur de risque pour la campylobactériose lors d'études cas-témoins (Denno et al., 2009, Doorduyn et al., 2010b, Schonberg-Norio et al., 2004, Unicomb et al., 2008).

Berges et sédiments

Dans deux sites de baignade situés le long d'une rivière en Angleterre, *Campylobacter* a été retrouvé dans les sédiments avec des moyennes géométriques de contamination estimées à 2 à 3 x 10¹ bactéries par g (Obiri-Danso et al., 1999). Aucune saisonnalité n'a été notée dans les comptes de *Campylobacter*, et ces comptes étaient plus élevés dans les sédiments que dans l'eau avoisinante (Obiri-Danso et al., 1999). Dans une autre étude réalisée au Royaume-Uni, la prévalence de *Campylobacter* dans le sable de sites de baignade a été estimée à 45 % parmi 182 échantillons; fait à noter, 31 % des 45 échantillons de sable sec provenant de sites de baignade répondant aux normes de l'Union européenne étaient également positifs (Bolton et al., 1999).

Mer

La contamination d'eau de mer par *Campylobacter* a été rapportée dans quelques études. Ainsi, en Espagne, *Campylobacter* a été isolé de 13 % des 192 échantillons d'eau de mer prélevés sur une période d'un an dans des zones recevant des écoulements d'origine agricole et/ou des eaux usées municipales (Alonso et al., 1993). Parmi les 25 isolats, 16 % étaient du *C. jejuni* et 60 % du *C. coli* (Alonso et al., 1993). En moyenne, le pourcentage d'échantillons positifs était plus faible en été (4.2 %) comparativement aux autres saisons (12.5 % à 18.8 %) (Alonso et al., 1993). Dans le nord de la Grèce, *Campylobacter* a également été isolé de 2 % des 200 échantillons d'eau de mer échantillonnés entre mai et octobre (Arvanitidou et al., 1995). D'un autre côté, en Italie, aucun des 96 échantillons d'eau de mer prélevés sur une période de 7 ans près d'embouchures de rivières contaminées par *Campylobacter* n'était positif (Baffone et al., 1995).

Eaux de piscines

En Irlande du Nord, aucun *Campylobacter* n'a été isolé de 345 échantillons d'eau de piscine par culture (Moore et al., 2001b). Cependant, d'après des techniques de diagnostic moléculaire, *Campylobacter* a été détecté dans 8.8 % de 57 échantillons; la viabilité des bactéries n'a toutefois pas été évaluée (Moore et al., 2001a).

Biofilms

Dans les milieux aquatiques, la présence de matières organiques et inorganiques peut créer des sédiments sur les surfaces solides; des microorganismes biologiquement actifs peuvent alors être attirés vers ces surfaces et y adhérer, entraînant la production d'un biofilm (Lehtola et al., 2006, Snelling et al., 2006). Ces biofilms favorisent la survie des bactéries, dont *Campylobacter*, et pourraient jouer un rôle dans la contamination de l'eau potable (Lehtola et al., 2006, Snelling et al., 2006, Trachoo et al., 2002a, Trachoo et al., 2002b). Expérimentalement, il a été démontré que *C. jejuni* peut former des biofilms, et que ces biofilms peuvent exister sous trois différentes formes, soit attachés aux surfaces, en agrégats libres ou sous forme d'une pellicule à l'interface liquide-air (Joshua et al., 2006, Reuter et al., 2010). Dans les agrégats libres, il a été estimé que *C. jejuni* survivait jusqu'à 24 jours aux conditions atmosphériques (Joshua et al., 2006). Une autre étude expérimentale

suggère fortement que les *Campylobacter* peuvent survivre jusqu'à trois semaines dans des biofilms exposés à de l'eau typique de consommation chlorée, avec possibilité de libération de la bactérie dans l'eau de boisson pendant cette période (Lehtola et al., 2006). D'après une revue récente de la littérature, les biofilms présents à l'intérieur des systèmes de distribution de l'eau potable protègent les agents pathogènes de la désinfection, et la libération des bactéries présentes à l'intérieur des biofilms pourrait représenter la principale source de micro-organismes dans les systèmes de distribution en bon état approvisionnés par de l'eau traitée adéquatement (Berry et al., 2006).

Protozoaires

Expérimentalement, il a été démontré que *Campylobacter* peut coloniser les protozoaires *Tetrahymena pyriformis* et *Acanthamoeba castellanii* (Snelling et al., 2005b). Tout comme les biofilms, ces protozoaires agiraient en tant que niches écologiques augmentant la survie des *Campylobacter* dans l'environnement (Axelsson-Olsson et al., 2010, Snelling et al., 2005b). De même, l'ingestion de *C. jejuni* par des protozoaires augmente la résistance de la bactérie au chlore libre et à la désinfection à base d'iode (Snelling et al., 2005b). Cette résistance accrue découlerait de la structure complexe et cellulosique de la paroi cellulaire des protozoaires, dont *Acanthamoeba* spp., qui pourrait jouer le rôle de barrière physique apportant une résistance aux désinfectants, aux antibiotiques, aux extrêmes de pH et de température, à la dessiccation et à l'anoxie (Winiecka-Krusnell et al., 2001). Il a d'ailleurs été rapporté que lors des conditions usuelles de traitement des eaux potables, la chloration n'aurait pas d'effet significatif sur la réduction des *Acanthamoeba* spp. dans l'eau, tandis que l'ozone et les UV permettraient une réduction de 1 à 2 log et de 3 à 4 log, respectivement (Loret et al., 2008).

Dans les environnements naturels, la probabilité de retrouver des *Campylobacter* internalisés dans des protozoaires est inconnue; toutefois, ce phénomène est probable étant donné que les deux sont couramment retrouvés dans les mêmes environnements ou types d'environnement (Snelling et al., 2005b, Winiecka-Krusnell et al., 2001). Par exemple, en Allemagne, la présence d'*Acanthamoeba* spp. a été rapportée dans l'ensemble des 26 échantillons d'eau de surface provenant d'un réservoir ou d'une rivière, dans des concentrations variant entre 2×10^1 et 5×10^5 par litre (Hoffmann et al., 2001). Comme revu

par Loret et al. (2008), d'autres études ont rapporté qu'entre 40 % et 95 % des échantillons d'eau de rivières et de lacs en Europe et aux États-Unis comportaient diverses amibes sous forme libre. La présence d'*Acanthamoeba* a également été détectée dans 67 % des biofilms situés à l'interface de l'eau et de l'air de 37 environnements aquatiques naturels en Belgique (Declerck et al., 2007). Les usines de filtration de l'eau permettent une réduction des amibes présentes dans l'eau, mais les filtres deviennent colonisés et des amibes sont parfois détectées dans l'eau filtrée (Thomas et al., 2008). En France, la concentration d'amibes dans des eaux traitées avec de l'ozone et un filtre granulaire au charbon activé a été estimée à 5×10^2 par litre d'eau (Sibille et al., 1998). Toutefois, une étude ultérieure rapporte une concentration maximale en amibes de 4.6×10^1 par litre suivant les procédures usuelles de traitement des eaux (Loret et al., 2008). Finalement, une étude expérimentale a démontré que les *C. jejuni* internalisés dans des amibes sont aptes à coloniser des poulets, ce qui supporte l'hypothèse que les amibes colonisées posent un risque pour la transmission aux humains (Snelling et al., 2008).

Crustacés et mollusques

La présence de *Campylobacter* dans les crustacés et mollusques est possible, mais demeure peu quantifiée. Ainsi, en Irlande, la prévalence de contamination par *C. jejuni* dans les moules ou les huîtres a été estimée à 2.3 % (Whyte et al., 2004). Aux Pays-Bas, la contamination de crustacés et mollusques était de 52 % parmi 100 échantillons prélevés en 1994, avec prédominance de *C. lari*; toutefois, suivant une amélioration de l'hygiène dans les sites de culture, aucun *Campylobacter* n'a été détecté en 1999 parmi 97 échantillons (Havelaar et al., 2000). Finalement, des *Campylobacter* thermophiles ont été isolés de 47 % de 331 de crustacés et mollusques fraîchement récoltés incluant des bucardes, des moules et des pétoncles, et de 6 % de 50 huîtres assainies prélevées de sites autorisés de récolte en Irlande du Nord (Wilson et al., 1996). Cependant, 57 % des *Campylobacter* appartenaient à des espèces positives au test de l'urée, qui sont peu associées aux infections chez les humains et les animaux domestiques (Wilson et al., 1996). La saisonnalité dans l'isolement de *Campylobacter* était marquée avec des prévalences allant de 6 % en mai-août, 58 % en février-avril, et 81 % en octobre-janvier (Wilson et al., 1996). Par ailleurs, la consommation de fruits de mer a été trouvée comme source d'infection dans quelques épisodes de campylobactériose (Greig et al., 2009).

Fruits et légumes

Quelques études ont été réalisées pour estimer la contamination par *Campylobacter* des produits frais consommés crus. Ainsi, aux Pays-Bas, la contamination par *Campylobacter* a été estimée à 0.3 % parmi 966 échantillons de légumes crus vendus au détail (Havelaar et al., 2000). Pour les champignons frais vendus au détail, la prévalence de contamination par *C. jejuni* a été estimée à 1.5 % aux États-Unis et à 0.9 % en Irlande (Doyle et al., 1986, Whyte et al., 2004). Finalement, dans la région d'Ottawa au Canada, aucun *Campylobacter* n'a été isolé de 1031 échantillons de légumes frais provenant de supermarchés, dont la moitié ont été prélevés en hiver et l'autre moitié en été (Park et al., 1992). Toutefois, parmi les légumes frais vendus en été dans des marchés en plein air, la prévalence de contamination a été estimée à 3.3 % pour les épinards, 3.1 % pour la laitue, 2.7 % pour le radis, 2.5 % pour les oignons verts, 2.4 % pour le persil, et 1.6 % pour les pommes de terre (Park et al., 1992). D'après des données expérimentales, *C. jejuni* peut survivre pour une période d'au moins 72 h sur des fraises, des tranches de concombre, des morceaux de cantaloup et des carottes râpées, et cette survie est plus longue à 7°C qu'à 21°C (Karenlampi et al., 2004).

Importance relative des différentes voies de transmission

L'importance relative des différentes voies de transmission suspectées pour expliquer les cas de campylobactériose demeure en grande partie inconnue. Les études d'attribution de source sont compliquées par le fait que la contribution relative des différences sources et voies de transmission est très probablement dynamique dans le temps et l'espace. De plus, la validité des études d'attribution de source peut être compromise par plusieurs éléments, incluant :

- *Campylobacter* est ubiquitaire dans l'environnement et possède une grande diversité génétique (Engberg, 2006). De plus, la présence de souches multiples de *Campylobacter* est relativement fréquente, à la fois lors d'infections humaines et dans les différentes sources de la bactérie (Chaban et al., 2010, Frost et al., 2000, Richardson et al., 2001, Weijtens et al., 1999). Ceci rend difficile le traçage des liens probables entre les souches isolées à partir des caractéristiques génétiques (Engberg, 2006). De plus, en raison de la

grande diversité génétique de *Campylobacter* et ses caractéristiques évolutives, les méthodes couramment utilisées de génotypage ne sont recommandées que pour relier des infections limitées dans le temps et dans l'espace, par exemple lors d'une enquête d'éclosion (Wagenaar et al., 2006, Wassenaar et al., 2000). Plus récemment, la méthode du typage de séquence multi-locus (MLST⁴) a été développée et appliquée à l'étude de *Campylobacter* (Dingle et al., 2001). Cette méthode possède une excellente reproductibilité, et permet l'étude des liens entre les isolats par l'utilisation de modèles d'attribution de source basés sur la génétique des populations (Mullner et al., 2010, Sheppard et al., 2009). Néanmoins, les études génétiques ne permettent pas de déterminer la direction dans la transmission de la bactérie entre les sources.

- La très grande majorité des études sur les cas sporadiques de campylobactériose ont été basées sur des cas déclarés. Or, il est possible que les recherches microbiologiques chez les patients ayant de la diarrhée aiguë aient été influencées par l'histoire d'exposition à certains facteurs de risque. Les études cas-témoins seront alors biaisées vers l'identification de ces facteurs, avec pour possible conséquence de perpétuer leur importance qu'elle soit réelle ou non (Tam et al., 2003).
- La quantification de l'importance des différents facteurs de risque de la campylobactériose a surtout été basée sur des études cas-témoins, qui ont plusieurs limites. D'abord, l'immunité populationnelle demeure inconnue dans les pays industrialisés, et pourrait confondre les résultats de telles études (Adak et al., 1995, Cowden, 1992, Wagenaar et al., 2006). De même, plusieurs de ces études ont été réalisées en appariant sur la région géographique, avec un potentiel de sur-appariement et donc de sous-estimation des facteurs de risque en lien avec la géographie, tels que la qualité de l'eau de consommation (Kapperud et al., 2003, Studahl et al., 2000). De plus, certaines sources d'exposition, comme l'exposition à l'eau, sont difficiles à quantifier et ne peuvent être impliquées que de façon intermittente (Tam et al., 2006). Finalement, plusieurs études ont été réalisées il y a de nombreuses années, alors que la prévalence de colonisation chez les poulets d'élevage était nettement supérieure; l'attribution de

⁴ Le MLST repose sur de l'analyse des variations génétiques à partir du séquençage de sept locus domestiques (Dingle KE, et al. 2001)

source basée sur de tels résultats pourrait donc ne plus correspondre à la réalité actuelle (Cox, 2004, Tam et al., 2002).

- L'importance relative des diverses sources d'infection diffère vraisemblablement selon l'espèce de *Campylobacter*, ce qui n'a pas été pris en compte dans plusieurs études (Gillespie et al., 2002).

Néanmoins, des études reposant sur différentes approches méthodologiques permettent d'apprécier l'importance des différentes sources d'infection chez les humains, tel que décrit ci-dessous.

Analyses des tendances historiques

Entre 1992 et 1999, le nombre annuel de cas déclarés de campylobactériose a plus que triplé au Danemark (Molbak, 2000). Durant cette période, un accroissement de 50 % dans la consommation totale de volailles a été noté, avec une transition des produits congelés vers les produits frais et une plus grande variété de coupes offertes, nécessitant plus de manipulations à l'usine de transformation (Molbak, 2000). Une augmentation de l'incidence de campylobactériose suivant un accroissement dans la consommation de produits de volailles a également été notée dans d'autres pays (Engberg, 2006, van Hees et al., 2007). Parallèlement, d'autres études ont noté une réduction des cas de campylobactériose suivant une réduction de l'exposition à la viande fraîche de volaille. Ainsi, suivant la crise de la dioxine survenue en Belgique en 1999 et le retrait subséquent du marché de tous les produits frais de volaille, les cas de campylobactériose ont diminué de 40 % (Vellinga et al., 2002). De même, en Islande, une réduction majeure de l'incidence annuelle de campylobactériose, de 116 à 33 cas par 100 000 habitants, a suivi l'amélioration des pratiques de biosécurité sur les fermes de poulets, l'instauration de programmes d'éducation publique sur les risques associés à la manipulation de la viande de volaille, et la congélation des carcasses de poulet avant leur mise en marché (Stern et al., 2003). Finalement, de 1996 à 2004, l'incidence de cas déclarés de campylobactériose a diminué de 31 %, une réduction attribuée aux efforts pour réduire la contamination de la volaille et pour éduquer les consommateurs au sujet des bonnes pratiques de manipulation des aliments (FoodNet, 2006).

Études cas-témoins

Dans une revue des études cas-témoins portant sur les cas endémiques de campylobactériose survenus dans les pays industrialisés, la consommation de poulets a été identifiée comme source d'infection dans 19 des 24 études revues (Engberg, 2006). D'après une récente étude cas-témoïn réalisée en Australie, la proportion de risque attribuable à la consommation de poulet a été estimée à 29.3 % chez les personnes âgées de cinq ans ou plus (Stafford et al., 2008). Les autres facteurs de risque les plus fréquemment rapportés dans les études cas-témoins sont les contacts avec les animaux domestiques, la consommation d'eau contaminée, de lait ou de nourriture préparée sur le barbecue, la baignade dans des eaux récréatives, l'exposition professionnelle aux animaux et les voyages à l'étranger (Engberg, 2006).

Enquêtes d'éclosions de campylobactériose

D'après deux revues de littérature cumulant un total de 78 éclosions de campylobactériose survenues aux États-Unis ou au Royaume-Uni, 40 % des éclosions ont été reliées à la consommation de lait cru, contre 22 % à la consommation d'eau contaminée et seulement 6 % à la viande de volaille (Pebody et al., 1997, Tauxe, 1992). Une étude plus récente portant sur 160 épisodes de campylobactériose d'origine alimentaire survenus entre 1996 et 2005 rapporte que la majorité des épisodes ont été reliés à la consommation de volaille (33 %), de produits laitiers (30 %), ou d'une combinaison d'aliments (15 %); cette répartition variait toutefois selon les pays (Greig et al., 2009).

Analyse des tendances saisonnières

L'analyse de la saisonnalité des cas de campylobactériose en lien avec la fréquence d'isolement de la bactérie dans les différentes sources et réservoirs a permis de générer des hypothèses sur la source des cas reliés au pic saisonnier. Ainsi, d'après des données provenant du pays de Galles et du Canada, le pic saisonnier chez les humains survient avant celui observé dans la viande de poulets vendue au détail, ce qui est plus cohérent avec une source environnementale commune pour expliquer le pic saisonnier à la fois chez les humains et les volailles que l'hypothèse d'une transmission des poulets aux humains (Agence de la santé publique du Canada, 2007, Meldrum et al., 2005). Aux États-Unis et au

Royaume-Uni, aucune composante saisonnière n'a été notée dans la prévalence de contamination de la viande de volaille vendue au détail, suggérant que la source de contamination lors du pic saisonnier de campylobactériose n'est pas la viande de poulet (Wilson, 2002, Zhao et al., 2001). Finalement, les tendances dans l'incidence d'infections à *Campylobacter* chez les poulets et les humains pour six pays européens au cours d'une période de 10 ans ont été évaluées à partir de différentes analyses incluant des analyses spectrales. Une plus forte incidence à la fois chez les humains et les poulets a été observée au cours de l'été, avec une corrélation maximale entre les deux séries pour le même temps d'observation, indiquant que les séries tendent à évoluer simultanément plutôt que l'une précédant l'autre (Jore et al., 2010)

Dans un autre ordre d'idée, l'analyse de la saisonnalité des cas en fonction de la durée du développement larvaire des mouches domestiques a démontré une forte correspondance entre un nombre de cas par semaine dans les semaines où le développement larvaire était le plus court, suggérant que la mouche domestique est impliquée dans la transmission aux humains (Nichols, 2005).

Analyses phénotypiques et génotypiques

De nombreuses études basées sur l'analyse phénotypique et génotypique des isolats de *Campylobacter* provenant de différentes sources ont été réalisées, dans un objectif principal de définir les mouvements probables de la bactérie entre ces différentes sources et les humains. Seules quelques études ciblées portant sur les cas endémiques de campylobactériose sont rapportées dans les sous-sections suivantes.

Volailles

Aux Pays-Bas, il a été rapporté que le pourcentage d'isolats résistants aux fluoroquinolones parmi les cas domestiques de campylobactériose était plus élevé en hiver qu'en été, et était également plus élevé dans les régions urbaines que rurales (van Hees et al., 2007). La résistance des *Campylobacter* aux fluoroquinolones étant principalement associée aux élevages de volaille, il a été suggéré que l'importance de la volaille en tant que source de

contamination variait selon la saison et le type de région (Talsma et al., 1999, van Hees et al., 2007).

En Finlande, une étude a été réalisée sur 208 souches de cas domestiques de campylobactériose et 20 souches de poulet afin d'évaluer leur similarité génétique et phénotypique (Karenlampi et al., 2003). Au total, 34 % des isolats humains étaient semblables aux isolats de poulets, mais ce pourcentage était réduit à 21 % lorsque seulement les isolats qui pouvaient être temporellement associés aux infections humaines étaient considérés (Karenlampi et al., 2003). Les auteurs ont suggéré la présence d'une source environnementale commune d'infection pour expliquer le pic saisonnier observé chez les humains et les poulets (Karenlampi et al., 2003).

Oiseaux et faune sauvages

Au Canada, la comparaison des profils phénotypiques des *Campylobacter* retrouvés chez les cormorans à aigrettes et les humains suggère fortement une absence de circulation de la bactérie entre ces deux espèces (Dobbin et al., 2005). De même, d'après une analyse des complexes clonaux de *Campylobacter* réalisée au Royaume-Uni, il existe peu d'évidence de transmission des *Campylobacter* entre des oies sauvages et des volailles de basse-cour fréquentant une même ferme ; de même, les isolats provenant des oies sauvages appartenaient à des complexes clonaux différents des isolats humains provenant de la même région (Colles et al., 2008). Les auteurs mentionnent que quoique les oies sauvages ne peuvent pas être exclues comme source d'infection chez les humains, leur contribution est probablement mineure (Colles et al., 2008). Similairement, basée sur les profils de macro-restriction, la comparaison des souches de *C. jejuni* isolées en Suède chez des humains et des mouettes rieuses suggère que ces oiseaux ne sont pas une source commune d'infection pour les humains (Broman et al., 2002). Une étude réalisée au Royaume-Uni rapporte également que les *Campylobacter* isolés d'étourneaux sansonnets appartiennent à des génotypes majoritairement spécifiques à cette espèce, ne supportant pas une transmission fréquente entre les oiseaux sauvages et les animaux de ferme ou les humains (Colles et al., 2009). Finalement, d'après une autre étude réalisée au Royaume-Uni, la majorité des isolats provenant de l'eau et de la faune se regroupaient dans de mêmes complexes clonaux rarement mis en cause lors d'infections humaines (French et al., 2005).

Bovins

Dans une étude norvégienne, 58 % des isolats de cas domestiques de campylobactériose démontraient plus de 90 % de similarité avec les isolats bovins et 16 % étaient considérés comme identiques par analyse du polymorphisme moléculaire (*Amplified-fragment length polymorphism*) (Johnsen et al., 2006).

Multi-sources

D'après les résultats d'une étude phylogénétique récente réalisée au Royaume-Uni basée sur la comparaison du génome entier de 116 souches de *C. jejuni* de diverses origines, deux clades distincts ont été révélés : un clade associé au bétail comportant 88.6 % de tous les isolats provenant des ovins, bovins et poulets, et un clade non relié au bétail, comportant des isolats de l'environnement (Champion et al., 2005). Il a été démontré que seulement 44 % des isolats humains ont été trouvés dans le clade relié au bétail, suggérant que la plupart des infections à *C. jejuni* pourraient provenir de souches non issues du bétail et possiblement non reliées à l'agriculture. Étant donné l'origine variée de ces souches, tant spatialement que temporellement, la présence de gènes ou de locus de *C. jejuni* spécifiques et possiblement adaptés au bétail a été suggérée.

Dans une étude réalisée en Angleterre portant sur une analyse des complexes clonaux basés sur le MLST, la majorité des isolats humains de *C. jejuni* ont été attribués aux populations de *C. jejuni* retrouvées chez les poulets (57 %), les bovins (35 %) et les moutons (4 %), tandis que seul 0.8 % des isolats ont été attribués aux porcs et 3 % aux animaux de la faune ou à l'environnement (Wilson et al., 2008). Ces résultats sont très similaires à ceux d'une autre analyse de séquences MLST à partir de deux modèles de génétique des populations réalisée en Écosse, où la plupart des isolats humains ont été attribués à la viande de volaille (58 % et 78 %) ou aux ruminants (38 % et 18 %), tandis que seulement 4 % ont été reliés aux oiseaux sauvages ou à l'environnement (Sheppard et al., 2009). Toutefois, cette étude ne comportait pas de souches isolées des animaux de compagnie (c.-à-d. chiens et chats) ; or, les auteurs suggèrent que les isolats humains qui proviendraient d'une contamination par les animaux de compagnie ont été attribués aux réservoirs distaux à partir desquels ces animaux de compagnie ont été infectés (Sheppard et al., 2009).

En Écosse, une autre étude basée sur l'attribution de source d'après l'analyse des séquences génétiques par MLST révèle que les *Campylobacter* isolés d'enfants de moins de cinq ans en région rurale sont majoritairement associés aux bovins (42 %) et aux sources aviaires excluant la volaille (24 %), et moins fréquemment à la volaille (19 %) ou aux ovins (12 %) (Strachan et al., 2009). Comparativement, les *Campylobacter* isolés d'enfants de moins de cinq ans en régions urbaines proviennent majoritairement de la volaille (43 %) et des bovins (35 %), et moins fréquemment des ovins (15 %) ou des sources aviaires autres que la volaille (6 %) (Strachan et al., 2009). Moins de 1.4 % des isolats provenant de ces enfants ont été attribués aux porcs (Strachan et al., 2009). Une étude similaire réalisée en Nouvelle-Zélande rapporte que les isolats des complexes clonaux associés au poulet sont répartis à travers les groupes d'âge, tandis que les isolats attribués aux ruminants sont plus communs chez les enfants de moins de 10 ans en région rurale (Mullner et al., 2010).

Dans une autre étude réalisée au Royaume-Uni à partir de souches isolées d'un écosystème agricole et génotypées par MLST, la majorité des isolats provenant de l'eau et de la faune se regroupaient dans de mêmes complexes clonaux rarement mis en cause lors d'infection humaine, tandis que ceux isolés chez les bovins se regroupaient à l'intérieur de complexes clonaux souvent impliqués lors d'infections humaines, suggérant que les ruminants sont une source d'infection importante chez les humains (French et al., 2005).

Finalement, au Québec, une étude également basée sur le MLST rapporte que les isolats issus de la volaille, de lait cru et de cas cliniques humains se retrouvent fréquemment à l'intérieur d'un même complexe clonal, suggérant une circulation des souches entre ces différents réservoirs (Levesque et al., 2008).

Modélisation de l'exposition

D'après les résultats d'une étude sur l'attribution de source par dose d'expositions réalisée sur *Campylobacter* aux Pays-Bas, les contacts directs avec les animaux (incluant les animaux domestiques, de ferme et de ferme) représentent environ 62 % de l'exposition quotidienne à la bactérie, contre 37 % pour la nourriture et seulement 1 % pour l'eau; or,

ces estimations sont empreintes d'une grande incertitude (Evers et al., 2008). Une autre étude réalisée en Suisse à partir d'une modélisation de l'exposition et de résultats d'une étude cas-témoin a attribué selon le groupe d'âge de 27 à 41 % des cas à la consommation de volaille, 25-40 % aux voyages à l'étranger, 3-12 % aux contacts avec les animaux domestiques, et 25-36 % aux autres facteurs (Buettner et al., 2010)

Consultation d'experts

Dans une étude d'attribution de source basée sur la consultation de 16 experts, le pourcentage de cas de campylobactériose attribuables aux différentes voies de transmission a été estimé à 42 % pour la voie alimentaire, 21 % pour la voie environnementale (incluant l'eau de boisson), 19 % pour les contacts directs avec les animaux, 12 % pour les voyages et 6 % pour la transmission inter-individus (Havelaar et al., 2008).

Analyse géographique des données de surveillance

Particularités méthodologiques des études écologiques

L'analyse géographique des données de surveillance en lien avec des variables environnementales est généralement réalisée à partir d'un devis d'étude écologique. Ce type d'étude se caractérise par le fait que les unités d'analyse sont des populations ou des groupes d'individus, et non des individus (adapté de Last, 2001). La validité des résultats d'une étude écologique peut être influencée par plusieurs types de biais⁵ relatifs à l'ensemble des études observationnelles, mais également par un biais qui lui est propre, soit le *biais écologique*. Ce biais se définit par différence entre l'estimation du risque à partir de données agrégées comparativement à une estimation basée sur des données individuelles (Richardson et al., 2000). De plus, les associations écologiques observées peuvent dépendre du choix de l'unité géographique d'analyse à laquelle les données sont agrégées, un phénomène dit de problème d'unités spatiales modifiables ou MAUP (*Modifiable areal unit*

⁵ Pour une description exhaustive de ces biais, le lecteur est invité à se référer aux ouvrages de référence en épidémiologie, incluant Dohoo et al. (2010) ainsi que Rothman et al. (2008).

problem) et bien décrit en géographie (Fotheringham et al., 1991). Ce phénomène peut être observé lors d'une modification de l'échelle géographique d'analyse ou encore d'une segmentation différente du territoire (Waller et al., 2004). Le biais écologique constitue donc un cas particulier du MAUP. Lors de la réalisation d'une étude écologique, le choix de l'unité géographique d'analyse revêt donc toute son importance et celle-ci devrait être sélectionnée afin de fournir la meilleure représentation possible du territoire où le phénomène étudié survient (Osypuk et al., 2007). La difficulté posée par un tel choix a d'ailleurs été précédemment soulevée dans la littérature (Gauvin et al., 2007).

Une autre particularité des études écologiques découle du fait que les unités géographiques voisines tendent à être spatialement corrélées, même après ajustement pour les variables explicatives, violant alors l'hypothèse d'indépendance des données sous-jacentes aux modèles de régression usuels (Waller et al., 2004). Les modèles statistiques utilisés doivent donc pouvoir tenir compte de cette dépendance spatiale lorsque celle-ci est présente. Différentes approches statistiques peuvent alors être utilisées selon le type de distribution de la variable prédite et la structure attendue de la dépendance spatiale, incluant les modèles multi-niveaux, les modèles de régression spatiale linéaires généralisés, et les modèles conditionnels auto-régressifs (Lawson et al., 2003, Waller et al., 2004). Le développement de ces modèles est en outre un sujet de recherche très actuel.

Études écologiques portant sur l'incidence de campylobactériose

Dans la littérature récente, on retrouve un certain nombre d'études écologiques portant sur l'association entre des caractéristiques environnementales et l'incidence de campylobactériose dans les pays industrialisés (Bessell et al., 2010, Green et al., 2006, Louis et al., 2005, Potter et al., 2002, Rind et al., 2010, Sandberg et al., 2006a). De façon générale, toutes ces études rapportent la présence de variations spatiales significatives dans l'incidence de campylobactériose en lien avec des variables environnementales. Ainsi, en Écosse, un statut social économique élevé régional était associé à une augmentation de l'incidence de campylobactériose; de même, une densité de population élevée était un facteur protecteur pour la campylobactériose, mais seulement pour les enfants de moins de 14 ans (Bessell et al., 2010). Aucune relation significative n'a toutefois été observée avec la

densité de bovins, de moutons ou de volailles (Bessell et al., 2010). De façon différente, en Nouvelle-Zélande, l'incidence de campylobactériose augmentait significativement avec une réduction du statut social économique et une augmentation de la densité de marchés publics en plein air (Rind et al., 2010). En Norvège, l'incidence régionale de campylobactériose diminuait avec la proportion de personnes approvisionnées en eaux traitées et augmentait avec les précipitations; aucune association n'a toutefois été démontrée avec le nombre d'animaux au pâturage ou le nombre de chiens (Sandberg et al., 2006b). Par opposition, trois autres études rapportent des associations écologiques statistiquement significatives avec des variables agricoles. Ainsi, au Royaume-Uni, une corrélation positive significative a été observée entre l'incidence de campylobactériose et plusieurs variables agricoles, dont le nombre total de bovins, de moutons, de porcs, de volaille ainsi que la superficie des terres agricoles et le nombre de personnes ayant un emploi en agriculture (Louis et al., 2005). Aucune analyse multivariée n'a toutefois été réalisée (Louis et al., 2005). Dans la province canadienne du Manitoba, une incidence significativement plus élevée de campylobactériose a également été rapportée dans les régions ayant une forte densité de bovins, de porcs, de poulets, ainsi que dans les régions rurales et celles caractérisées par un pourcentage élevé de la population occupant un emploi relié à l'agriculture (Green et al., 2006). Finalement, dans une autre étude réalisée au Michigan, une incidence plus élevée de campylobactériose a été rapportée dans les comtés ayant une forte densité de volailles (Potter et al., 2002).

Dans les études écologiques précédemment revues portant sur la campylobactériose, différentes méthodologies d'une complexité variable ont été utilisées afin d'étudier les associations écologiques, incluant le calcul de corrélations univariées, le modèle de Poisson sans ajustement particulier, le modèle de Poisson mixte, et l'utilisation d'un modèle mixte linéaire généralisé spatial utilisant une inférence Bayésienne (Bessell et al., 2010, Green et al., 2006, Louis et al., 2005, Potter et al., 2002, Sandberg et al., 2006b). Aucune de ces études n'a toutefois étudié la sensibilité des associations écologiques au regard de l'unité géographique d'analyse.

Exposé et analyse des résultats

La section suivante vise à présenter les différents articles scientifiques rédigés dans le cadre de ce travail de thèse. Ces articles ont tous été réalisés à partir des cas de campylobactériose rapportés aux directions régionales de santé publique du Québec entre 1996 et 2006, inclusivement. Les certificats d'éthique de la recherche obtenus préalablement à l'acquisition de ces données sont inclus en Annexe 1. Une description sommaire des cas est présentée en Annexe 2.

A conceptual scheme of the transmission pathways of *Campylobacter* spp.⁶

Julie Arsenault^{1,3}, Pascal Michel^{2,3}, Olaf Berke⁴, André Ravel^{2,3}, Pierre Gosselin⁵

1. *Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

2. *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Agence de la santé publique du Canada, Faculté de médecine vétérinaire, 3200, rue Sicotte, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

3. *Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

4. *Department of Population Medicine, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G2W1, Canada.*

5. *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Beauport, 945 Avenue Wolfe, Québec (Québec), G1V 5B3, Canada; Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), 2705 boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2*

Abstract

Campylobacteriosis is a leading cause of acute bacterial gastro-enteritis in industrialized countries. The epidemiology of the disease is complex, with many reservoirs, environmental vectors and transmission pathways involved. In the last decades, a large amount of literature has been published on various aspects of *Campylobacter* epidemiology, but few attempts have been made to integrate all this information in a comprehensive way. The objective of this study was to propose an updated diagram of transmission pathways of *Campylobacter*, which could then be used as a tool for orienting future studies by identifying the information gaps and generating new hypotheses. This diagram is presented, including the various reservoirs and environmental vectors, as their likely scale of influence and link to humans.

⁶ Article en préparation pour une soumission dans *Zoonosis and Public Health*

Introduction

In Canada, as in most industrialized countries, infection with *Campylobacter* spp. is the leading cause of bacterial gastro-enteritis. The overall annual incidence rate of reported cases is approximately 32 out of 100,000 inhabitants (Public Health Agency of Canada 2005). However, many cases are not reported and the true incidence has been estimated to be 0.8 to 1.7 % per year (Russell 1992; Altekruze and Tollefson 2003; Thomas, Majowicz et al. 2006). Although the disease is generally self-limiting, it has been associated with important cost for society and affected people can suffer from severe sequelae (Mishu Allos 1997; Hannu, Mattila et al. 2002; Thomas, Majowicz et al. 2006).

Since *Campylobacter* was identified as an important cause of gastro-intestinal disease in the late 1970s, a large amount of literature has been published on the epidemiology of campylobacteriosis (Skirrow 1977; Moore, Corcoran et al. 2005). One of the major contributions was the recognition of poultry as an important reservoir of *Campylobacter* and source for human cases. In fact, birds in the flocks are often colonized by the bacteria and once colonized, the bacteria are easily spread among birds, leading to almost 100 % of birds colonized at the end of raising (Smitherman, Genigeogis et al. 1984; Jacobs-Reitsma, van de Giessen et al. 1995; Berndtson, Danielsson-Tham et al. 1996). During the slaughtering processes, the bacterium is frequently spread to the poultry carcasses, resulting in frequent and high load contamination of retail poultry meat (Wempe, Genigeogis et al. 1983; Zhao, Ge et al. 2001; Wilson 2002). The bacteria can then be transmitted to humans following the consumption or manipulation of poultry meat, as supported by numerous case-control studies (Engberg 2006).

Despite the large amount of research conducted in the field, the prevention of campylobacteriosis cases attributed to poultry has proven to be difficult (Wagenaar, Mevius et al. 2006; Humphrey, O'Brien et al. 2007). Moreover, according to recent figures based on various methodological approaches, poultry meat only accounts for approximately 40 % of all human cases of campylobacteriosis (Vellinga and Van Loock 2002; Karenlampi, Rautelin et al. 2003; Evers, Van Der Fels-Klerx et al. 2008; Stafford, Schluter et al. 2008; Strachan, Gormley et al. 2009). Many other domestic and wild animals can be colonized by the

bacteria and could be involved as reservoirs for human infections (Skelly and Weinstein 2003). Likewise, recent studies suggest that exposure to contaminated water or environments could play a major role in the transmission of the bacteria, and that mechanical vectors such as flies could also be involved (Skelly and Weinstein 2003; Ekdahl, Normann et al. 2005). However, the exact pathways by which humans are infected remain poorly understood. Although many comprehensive reviews have been published on various aspects of campylobacteriosis epidemiology (e.g. Moore, Corcoran et al. 2005; Snelling, Matsuda et al. 2005; Wagenaar, Mevius et al. 2006), there have been few attempts to combine all the information on the various sources of the bacteria, their relationships and how they relate to human infections.

The objective of this study is to propose an updated diagram of the transmission pathways of *Campylobacter* spp. in industrialized countries.

Materials and methods

For the study, the following definitions were used (adapted from Last 2001; Skelly and Weinstein 2003): A “reservoir” of *Campylobacter* was defined as the natural habitat of *Campylobacter* where the bacterium normally lives and multiplies. An “environmental vector” was defined as any insect, animal, or substance that can act as intermediate in the transmission of *Campylobacter* between the various reservoirs including humans, without being recognized as a reservoir. Finally, an “ecological filter” was defined as any natural or anthropogenic process reducing the survival of *Campylobacter*.

A general transmission diagram was built through a comprehensive review of the literature, illustrating the various reservoirs, environmental vectors and ecological filters. Key elements of our current understanding of the environmental transmission of *Campylobacter* spp. are presented. For each reservoir and environmental vector, the range across various studies in the average value of *Campylobacter* count was integrated in the illustration.

Results and discussion

The transmission diagram of *Campylobacter* is presented in figure 3, with various reservoirs, environmental vectors and filters illustrated. The salient features are presented and discussed as follows.

Reservoirs

In natural conditions, the multiplication of *Campylobacter* is limited to the gastro-intestinal tract of wild and domestic animals due to the thermophilic nature of bacteria, and these form the reservoirs of the bacterium (Koenraad, Rombouts et al. 1997; Stanley, Wallace et al. 1998; Thomas, Gibson et al. 1999). Although *Campylobacter* was reported in most animal species, the estimated prevalence and species isolated are highly variable. As previously reported, poultry are considered as the main reservoir of *C. jejuni* considering the high frequency of contaminated flocks, colonized birds, and level of bacterial shedding (Sahin, Morishita et al. 2002; Lee and Newell 2006). Other important reservoirs in terms of prevalence are wild birds, domestic ruminants, swine, dogs, and cats. The contribution of those animals is different depending on the *Campylobacter* species, with *C. coli* mostly isolated from pigs, *C. upsaliensis* and *C. helveticus* from pets, *C. laeniae* from cattle, and *C. lari* from wild birds. In cattle, pets and wild birds, *C. jejuni* is also commonly isolated in addition to these species. Humans and wild mammals are unlikely to make a major contribution of the environmental bacterial load because of their low prevalence of colonization. The contribution of ruminants and chickens as important reservoirs for human cases is supported by recent studies based on multi-locus sequence typing of *Campylobacter* isolates (Wilson, Gabriel et al. 2008; Sheppard, Dallas et al. 2009; Mullner, Shadbolt et al. 2010). However, these studies mostly included *Campylobacter* strains from those reservoirs, and some reservoirs such as pets or wild birds were not represented or were little represented.

Environmental vectors

The various environmental vectors reported in the literature or suspected are shown in our diagram. Apart from natural water, waste water and meat, few studies have been

conducted to estimate the prevalence or bacterial load in other environmental vectors. Biofilms and amoebas might be of particular importance in the ecology of the bacteria, because they are known to enhance the survival of the bacteria according to experimental studies (Trachoo and Frank 2002; Trachoo, Frank et al. 2002; Snelling, McKenna et al. 2005; Lehtola, Pitkanen et al. 2006). However, their role in *Campylobacter* ecology in a natural setting remains to be defined.

Range of dispersal

In order to predict or explain the risk of exposure to *Campylobacter*, it is not only necessary to know what are the potential reservoirs and environmental vectors, but also at which spatial and temporal extent, they can influence the risk. The environmental dispersal of *Campylobacter* can come from the natural movement of animal reservoirs within their territory. For domestic animals, the dispersal would thus depend on management factors, with probably the highest range of dispersal following the use of pasture during summer months. For wild animals, the range of dispersal would correspond to their natural home ranges, and can be highly variable. For example, the living area of a wild hare is estimated to less than one km² (Tapper and Barnes 1986), whereas sedentary birds were reported to move up to 50 to 100 km for feeding (Hubálek 2004). On the other hand, migratory birds can disperse the bacteria at very large distances and even between countries and continents (Reed, Meece et al. 2003).

Dispersal can also occur following anthropogenic or natural movements of environmental vectors. Potential anthropogenic ways of dispersal include manure spreading, food delivery, drinking water distribution systems, and waste water canalizations. The natural pathways of spreading bacteria, which have not been quantified for the most part, likely involve the airborne diffusion of contaminated particles by the wind, mechanical dispersal by flies, and dispersal in surface running water and watercourses. The study of airborne dispersal by wind was limited to a single study, which reported the dispersal of *Campylobacter* in a 30 m range from the source (Bull et al., 2006). For dispersal by domestic flies, it has been reported that a domestic fly can move up to 20 km from its point of origin, but typically they

stay within a range of 1.6 km (Lysyk and Axtell 1986; Nazni, Luke et al. 2005). Due to their feeding behavior, domestic flies could be particularly efficient in the transport of the bacteria from a less to a more suitable setting for human contamination. In fact, they like to feed and reproduce in fresh animal feces, and are also known to explore any kind of environment including human food. While exploring solid or semi-solid surfaces, they readily regurgitate digestive contents (West 1951; Ekdahl, Normann et al. 2005). However, the impact of domestic flies is limited to warm seasonal periods.

No data has been found on the natural spreading of *Campylobacter* found in soil or manure. However, outbreak investigation reports strongly suggest that the transportation of the bacteria from farming environments by running water following heavy rainfall is possible, at least in a short distance range (Anonyme 2000; Clark, Price et al. 2003; Gallay, De Valk et al. 2006; Richardson, Thomas et al. 2007).

Within aquatic environments, the processes of dispersal and transport of pathogens are not well understood (Ferguson, Husman et al. 2003). Most of the studies in that area were performed on *E.coli*, but results cannot be directly inferred to *Campylobacter*, because there is only a weak or absence of correlation between *E.coli* and *Campylobacter* abundance in natural waterbodies (Jones 2001; Abulreesh, Paget et al. 2006). Some spatial studies based on *Campylobacter* isolates from soil or aquatic environments do not support a dispersal of the bacterial over a range larger than one km (Brown, Christensen et al. 2004; French, Barrigas et al. 2005; Kemp, Leatherbarrow et al. 2005). However, these studies were conducted in relatively small areas, and more research is needed to fully understand the phenomenon.

Filters

The level of environmental contamination by *Campylobacter* does not depend only on the presence of reservoirs and mechanisms of dispersal, but also on the likelihood of bacterial survival. Only a few studies have been conducted to estimate the natural survival of the bacteria in natural milieus. Experimentally, the bacteria have been reported to survive for 2 weeks in unfiltered water, 3 weeks in human feces, and between 2 days and 4 weeks in

manure or dairy effluent spread on soil (Blaser, Hardesty et al. 1980; Korhonen and Martikainen 1991; Nicholson, Groves et al. 2005; Ross and Donnison 2006). Some natural filters are known to reduce the survival of *Campylobacter*, including ultra-violet radiation or warm temperature, but little is known on their impact in a natural setting (Korhonen and Martikainen 1991; Buswell, Herlihy et al. 1998; Thomas, Hill et al. 1999; Obiri-Danso, Paul et al. 2001). There are also anthropogenic filters such as chlorination, freezing or cooking (Wang, Powers et al. 1983; Blaser, Smith et al. 1986; Chan, Le Tran et al. 2001; Sampers, Habib et al. 2010). In particular, the chlorination of water and cooking of food are very effective to kill *Campylobacter* if done adequately.

Transmission pathways

Based on the exploration of our diagram and on the literature review, we identified three broad categories of transmission pathways from the environmental vectors to humans: the foodborne, the waterborne, and the environmental pathways. The foodborne pathway mostly involves the consumption of poultry meat or food cross-contaminated by raw poultry meat. This is supported by results of many case-control studies, and is also consistent with the high level of fresh retail meat contamination (Kapperud, Espeland et al. 2003; Engberg 2006). Raw milk is another well-recognized food vehicle for transmission of *Campylobacter*, as supported by most outbreaks of campylobacteriosis attributed to raw milk consumption; it was also identified as a risk factor for endemic cases (Tauxe 1992; Schorr, Schmid et al. 1994; Eberhart-Phillips, Walker et al. 1997; Neal and Slack 1997; Pebody, Ryan et al. 1997; Studahl and Andersson 2000; Kapperud, Espeland et al. 2003). Although the estimated prevalence of contaminated raw milk is low (Doyle and Roman 1982; Lovett, Francis et al. 1983; Beumer, Cruysen et al. 1988; Whyte, McGill et al. 2004), the risk of disease following exposure could be particularly high due to a plausible buffering effect of milk protecting the bacteria against gastric acidity (Blaser, Hardesty et al. 1980). Other potential foods at risk of transmitting the disease are uncooked seafood or raw vegetables. The risk associated to the consumption of raw vegetables was previously investigated in case-control studies, with contradictory results (Eberhart-Phillips, Walker et al. 1997; Evans, Ribeiro et al. 2003). The increase in risk might be limited to vegetables coming from fresh food outlets only, as suggested by previous studies (Park and Sanders

1992; Rind and Pearce 2010). Finally, in the perspective that domestic flies play a role in the dispersal of the bacteria, any kind of food might be at risk of *Campylobacter* transmission if it has been exposed to flies.

We defined the waterborne transmission pathway as the acquisition of campylobacteriosis from drinking water. Surface water is certainly a source of *Campylobacter*, with likely contributing inputs from wild birds, waste water plants, slaughterhouse effluents and running water from contaminated soil (Koenraad, Rombouts et al. 1997; Thomas, Gibson et al. 1999). On the other hand, the usual disinfection processes in water treatment plants are effective to reduce the level of bacteria count to a very low concentration, leading to an unlikely minimal infective dose while drinking water (Savill, Hudson et al. 2001). This is in agreement with the report of many waterborne episodes of campylobacteriosis, which were typically associated to a failure in the water treatment or distribution system (Koenraad, Rombouts et al. 1997; Engberg, Gerner-Smidt et al. 1998; Kuusi, Nuorti et al. 2005). The average bacterial counts associated with natural water are generally low in comparison to the estimated minimal infective dose needed to cause human cases, between 500 and 800 bacteria (Robinson 1981; Black, Levine et al. 1988). Moreover, according to a source attribution study, only 1 % of daily exposure to *Campylobacter* in humans was attributed to water. On the other hand, it should be kept in mind that in a water environment, *Campylobacter* is often found in a viable but not cultivable form, and thus the bacterial load in drinking water might have been underestimated (Tatchou-Nyamsi-Konig, Moreau et al. 2007). Likewise, the prevalence of *Campylobacter*-colonized biofilms or amoebae within water treatment filters or distribution pipes is unknown, as is their potential ability to release *Campylobacter* bolus within the drinking water. Such boluses are unlikely to have been detected in previous studies, and would be in agreement with the sporadic nature of most campylobacteriosis cases.

The environmental transmission pathway was set as contamination of humans from environmental sources following accidental ingestion of the bacteria, outside any waterborne or foodborne exposure. This includes accidental ingestion of contaminated water during recreational activities, as previously suggested (Schonberg-Norio, Takkinen et al. 2004; Unicomb, Dalton et al. 2008; Denno, Keene et al. 2009; Doorduyn, WE et al. 2010).

Another potential way of transmission is through direct contacts with contaminated soil, farm animals, or pets, followed by accidental ingestion. No data were found on the risk of fur contamination of colonized pets or petting zoo animals, which might represent a potential pathway of transmission, especially for children. According to a recent source attribution study, direct contacts with animals represent about 62 % of human daily exposure to *Campylobacter*, although this estimate was affected by a lot of uncertainty (Evers, Van Der Fels-Klerx et al. 2008). Another potential pathway is the airborne one, which was suspected among slaughterhouse workers and is also supported by the detection of the bacteria in the air within and surrounding poultry house (Wilson 2004; Bull, Allen et al. 2006).

The environmental exposure pathways also include the occupational exposures, which warrant some attention. It most likely involves slaughterhouse workers and people engaged in farm animal husbandry through direct contact with animals, as supported by observational studies (Adak, Cowden et al. 1995; Kapperud, Espeland et al. 2003; Potter, Kaneene et al. 2003; Wilson 2004). Our diagram also suggests that workers in wastewater plants might be at higher risk. However, little attention has been paid in the literature to magnitude of this risk (Rinsoz, Hilfiker et al. 2009). Considering the high load of bacterial shedding estimated in people with campylobacteriosis in relation to the low infective dose needed to cause the disease (i.e. 500 to 800 bacteria), we could suspect that people exposed to close human contacts would be at higher risk of campylobacteriosis (Robinson 1981; Black, Levine et al. 1988). However, outbreaks in family, day-care center or residency for debilitated people were seldom reported (Cowden 1992; Tauxe 1992; Tauxe 2000; Allos 2001; Pasternack 2002). Likewise, working in day-care center or exposure to children with acute gastro-intestinal disease was not identified as a risk factor for campylobacteriosis (Neal and Slack 1997; Kapperud, Espeland et al. 2003). This suggests that the infectivity of the bacteria following a human passage could be reduced, which has not been studied to our knowledge.

Conclusion

We propose a general view of the transmission pathways of *Campylobacter* by the elaboration of a diagram. This could be used as a starting point for orienting further epidemiological or modeling studies on campylobacteriosis risk, either through the information gaps identified or following the generation of new hypotheses, or as a general framework for interpreting results of epidemiological studies. It can also be viewed as a communication tool providing an overall picture of *Campylobacter* ecology, which can be useful for organizing, sharing and generating ideas in a comprehensive way, and could then be updated with new findings or reflections upon *Campylobacter* epidemiology.

As illustrated, the environmental transmission of *Campylobacter* to humans is likely to follow complex pathways involving factors favoring or reducing bacterial survival and acting on different scales. Our scheme conveys an important variability in the attributable fraction of sources of *Campylobacter* in time (seasonality in manure spreading, pasture use, weather, insect populations, migration of wild birds, and outdoor activities), but also in space (proximity of landfills and farms, types of drinking water sources) and according to the *Campylobacter* species involved (evidence of preferential colonization by specific *Campylobacter* species in various animal species). Any study pertaining to the estimation of human risk of campylobacteriosis should be done keeping this in mind, since the strength of association between human infections and various reservoirs or sources is likely to be dependent on space, time, bacterial species, and people involved.

Acknowledgments

This project was financially supported by the Canadian Institutes of Health Research and by the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Montreal through research fellowship to J. Arsenault.

References

- Abulreesh, H. H., T. A. Paget and R. Goulder, 2006: *Campylobacter* in waterfowl and aquatic environments: incidence and methods of detection. *Environ Sci Technol*, 40, 7122-7131.
- Acke, E., P. Whyte, B. R. Jones, K. McGill, J. D. Collins and S. Fanning, 2006: Prevalence of thermophilic *Campylobacter* species in cats and dogs in two animal shelters in Ireland. *Vet Rec*, 158, 51-54.
- Adak, G. K., J. M. Cowden, S. Nicholas and H. S. Evans, 1995: The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of *Campylobacter* infection. *Epidemiol Infect*, 115, 15-22.
- Adhikari, B., P. Madie, J. Connolly, P. Davies, M. Layland and L. Rogers, 2002: Wild birds, flies, and rodents as reservoirs of *Campylobacter* spp. on dairy farm. MAF Technical Paper No:2002/18. Wellington, New Zealand.
- Agence de la santé publique du Canada , 2006: Système de surveillance national des agents pathogènes entériques (C-EnterNet) 2005-2006 Guelph, On.
- Agence de la santé publique du Canada, 2007: Système de surveillance national des agents pathogènes entériques (C-EnterNet) 2006 Guelph, On, Canada.
- Aho, M. and J. Hirn, 1988: Prevalence of campylobacteria in the Finnish broiler chicken chain from the producer to the consumer. *Acta Vet Scand*, 29, 451-462.
- Allos, B. M., 2001: *Campylobacter jejuni* Infections: update on emerging issues and trends. *Clin Infect Dis*, 32, 1201-1206.
- Alonso, J. L. and M. A. Alonso, 1993: Presence of *Campylobacter* in marine waters of Valencia, Spain. *Water Res*, 27, 1559-1562.
- Altekruse, S. F. and L. K. Tollefson, 2003: Human campylobacteriosis: a challenge for the veterinary profession. *J Am Vet Med Assoc*, 223, 445-452.
- Anonyme, 2000: Waterborne outbreak of gastroenteritis associated with a contaminated municipal water supply, Walkerton, Ontario, May-June 2000. *Can Commun Dis Rep*, 26, 170-173.
- Arimi, S. M., C. R. Fricker and R. W. Park, 1988: Occurrence of 'thermophilic' campylobacters in sewage and their removal by treatment processes. *Epidemiol Infect*, 101, 279-286.

- Arsenault, J., A. Letellier, S. Quessy, V. Normand and M. Boulianne, 2007: Prevalence and risk factors for *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. caecal colonization in broiler chicken and turkey flocks slaughtered in Quebec, Canada. *Prev Vet Med*, 81, 250-264.
- Arvanitidou, M., T. C. Constantinidis and V. Katsouyannopoulos, 1995: A survey on *Campylobacter* and *Yersinia* spp. occurrence in sea and river waters in Northern Greece. *Sci Total Environ*, 171, 101-106.
- Arvanitidou, M., G. A. Stathopoulos and V. C. Katsouyannopoulos, 1994: Isolation of *Campylobacter* and *Yersinia* spp. from Drinking Waters. *J Travel Med*, 1, 156-159.
- Bae, W., K. N. Kaya, D. D. Hancock, D. R. Call, Y. H. Park and T. E. Besser, 2005: Prevalence and antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter* spp. from cattle farms in Washington State. *Appl Environ Microbiol*, 71, 169-174.
- Baffone, W., F. Bruscolini, A. Pianetti, M. R. Biffi, G. Brandi, L. Salvaggio and V. Albano, 1995: Diffusion of thermophilic *Campylobacter* in the Pesaro-Urbino area (Italy) from 1985 to 1992. *Eur J Epidemiol*, 11, 83-86.
- Baker, J., M. D. Barton and J. Lanser, 1999: *Campylobacter* species in cats and dogs in South Australia. *Aust Vet J*, 77, 662-666.
- Bates, C., K. L. Hiett and N. J. Stern, 2004: Relationship of *Campylobacter* isolated from poultry and from darkling beetles in New Zealand. *Avian Dis*, 48, 138-147.
- Berndtson, E., M. Danielsson-Tham and A. Engvall, 1996: *Campylobacter* incidence on a chicken farm and the spread of *Campylobacter* during the slaughter process. *Int J Food Microbiol*, 32, 35-47.
- Besser, T. E., J. T. Lejeune, D. H. Rice, J. Berg, R. P. Stilborn, K. Kaya, W. Bae and D. D. Hancock, 2005: Increasing prevalence of *Campylobacter jejuni* in feedlot cattle through the feeding period. *Appl Environ Microbiol*, 71, 5752-5758.
- Beumer, R. R., J. J. Cruysen and I. R. Birtantie, 1988: The occurrence of *Campylobacter jejuni* in raw cows' milk. *J Appl Bacteriol*, 65, 93-96.
- Black, R. E., M. M. Levine, M. L. Clements, T. P. Hughes and M. J. Blaser, 1988: Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J Infect Dis*, 157, 472-479.
- Blaser, M. J., H. L. Hardesty, B. Powers and W. L. Wang, 1980: Survival of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* in biological milieus. *J Clin Microbiol*, 11, 309-313.
- Blaser, M. J., P. F. Smith, W. L. Wang and J. C. Hoff, 1986: Inactivation of *Campylobacter jejuni* by chlorine and monochloramine. *Appl Environ Microbiol*, 51, 307-311.

- Boes, J., L. Nersting, E. M. Nielsen, S. Kranker, C. Enoe, H. C. Wachmann and D. L. Baggesen, 2005: Prevalence and diversity of *Campylobacter jejuni* in pig herds on farms with and without cattle or poultry. *J Food Prot*, 68, 722-727.
- Bolton, F. J., S. B. Surman, K. Martin, D. R. Wareing and T. J. Humphrey, 1999: Presence of *Campylobacter* and *Salmonella* in sand from bathing beaches. *Epidemiol Infect*, 122, 7-13.
- Brennhovd, O., G. Kapperudb and G. Langeland, 1992: Survey of thermotolerant *Campylobacter* spp. and *Yersinia* spp. in three surface water sources in Norway. *Int J Food Microbiol*, 15, 327-338.
- Broman, T., H. Palmgren, S. Bergstrom, M. Sellin, J. Waldenstrom, M. L. Danielsson-Tham and B. Olsen, 2002: *Campylobacter jejuni* in black-headed gulls (*Larus ridibundus*): prevalence, genotypes, and influence on *C. jejuni* epidemiology. *J Clin Microbiol*, 40, 4594-4602.
- Brown, P. E., O. F. Christensen, H. E. Clough, P. J. Diggle, C. A. Hart, S. Hazel, R. Kemp, A. J. Leatherbarrow, A. Moore, J. Sutherst, J. Turner, N. J. Williams, E. J. Wright and N. P. French, 2004: Frequency and spatial distribution of environmental *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol*, 70, 6501-6511.
- Bruce, D., 1981: *Campylobacter* in cats and dogs. In: D. G. Newell (ed.), *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. MTP Press Limited, Lancaster, England.
- Bull, S. A., V. M. Allen, G. Domingue, F. Jorgensen, J. A. Frost, R. Ure, R. Whyte, D. Tinker, J. E. Corry, J. Gillard-King and T. J. Humphrey, 2006: Sources of *Campylobacter* spp. colonizing housed broiler flocks during rearing. *Appl Environ Microbiol*, 72, 645-652.
- Busato, A., D. Hofer, T. Lentze, C. Gaillard and A. Burnens, 1999: Prevalence and infection risks of zoonotic enteropathogenic bacteria in Swiss cow-calf farms. *Vet Microbiol*, 69, 251-263.
- Buswell, C. M., Y. M. Herlihy, L. M. Lawrence, J. T. McGuiggan, P. D. Marsh, C. W. Keevil and S. A. Leach, 1998: Extended survival and persistence of *Campylobacter* spp. in water and aquatic biofilms and their detection by immunofluorescent-antibody and -rRNA staining. *Appl Environ Microbiol*, 64, 733-741.
- Cabrita, J., I. Pires, L. Vlaes, H. Coignau, J. Levy, H. Goossens, A. P. Goncalves, P. de Mol and J. P. Butzler, 1992: *Campylobacter* enteritis in Portugal: epidemiological features and biological markers. *Eur J Epidemiol*, 8, 22-26.

- Chaban, B., M. Ngeleka and J. E. Hill, 2010: Detection and quantification of 14 *Campylobacter* species in pet dogs reveals an increase in species richness in feces of diarrheic animals. *BMC Microbiol*, 10, 73.
- Chan, K. F., H. Le Tran, R. Y. Kanenaka and S. Kathariou, 2001: Survival of clinical and poultry-derived isolates of *Campylobacter jejuni* at a low temperature (4 degrees C). *Appl Environ Microbiol*, 67, 4186-4191.
- Clark, C. G., L. Price, R. Ahmed, D. L. Woodward, P. L. Melito, F. G. Rodgers, F. Jamieson, B. Ciebin, A. Li and A. Ellis, 2003: Characterization of waterborne outbreak-associated *Campylobacter jejuni*, Walkerton, Ontario. *Emerg Infect Dis*, 9, 1232-1241.
- Colles, F. M., N. D. McCarthy, J. C. Howe, C. L. Devereux, A. G. Gosler and M. C. Maiden, 2009: Dynamics of *Campylobacter* colonization of a natural host, *Sturnus vulgaris* (European starling). *Environ Microbiol*, 11, 258-267.
- Cowden, J., 1992: *Campylobacter*: epidemiological paradoxes. *BMJ*, 305, 132-133.
- Denno, D. M., W. E. Keene, C. M. Hutter, J. K. Koepsell, M. Patnode, D. Flodin-Hursh, L. K. Stewart, J. S. Duchin, L. Rasmussen, R. Jones and P. I. Tarr, 2009: Tri-county comprehensive assessment of risk factors for sporadic reportable bacterial enteric infection in children. *J Infect Dis*, 199, 467-476.
- Dodson, K. and J. LeJeune, 2005: *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter jejuni*, and *Salmonella* prevalence in cull dairy cows marketed in northeastern Ohio. *J Food Prot*, 68, 927-931.
- Doorduyn, Y., W.E. Van Den Brandhof, Y.T. Van Duynhoven, B. J. Breukink, , J. A. Wagenaar, W. Van Pelt, 2010: Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study. *Epidemiol Infect*, 1-14.
- Doyle, M. P. and D. J. Roman, 1982: Prevalence and survival of *Campylobacter jejuni* in unpasteurized milk. *Appl Environ Microbiol*, 44, 1154-1158.
- Doyle, M. P. and J. L. Schoeni, 1986: Isolation of *Campylobacter jejuni* from retail mushrooms. *Appl Environ Microbiol*, 51, 449-450.
- Easton, J., 1997: Fate and transport of campylobacters in soil arising from farming practices. In: D. G. Newell, J. M. Ketley and R. A. Feldman (eds.), *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. Plenum publishing corporation, New York.

- Eberhart-Phillips, J., N. Walker, N. Garrett, D. Bell, D. Sinclair, W. Rainger and M. Bates, 1997: Campylobacteriosis in New Zealand: results of a case-control study. *J Epidemiol Community Health*, 51, 686-691.
- Ekdahl, K., B. Normann and Y. Andersson, 2005: Could flies explain the elusive epidemiology of campylobacteriosis? *BMC Infect Dis*, 5, 11.
- Engberg, J., 2006: Contributions to the epidemiology of *Campylobacter* infections. A review of clinical and microbiological studies. *Dan Med Bull*, 53, 361-389.
- Engberg, J., P. Gerner-Smidt, F. Scheutz, E. Moller Nielsen, S. L. On and K. Molbak, 1998: Water-borne *Campylobacter jejuni* infection in a Danish town---a 6-week continuous source outbreak. *Clin Microbiol Infect*, 4, 648-656.
- Evans, M. R., C. D. Ribeiro and R. L. Salmon, 2003: Hazards of healthy living: bottled water and salad vegetables as risk factors for *Campylobacter* infection. *Emerg Infect Dis*, 9, 1219-1225.
- Evers, E. G., H. J. Van Der Fels-Klerx, M. J. Nauta, J. F. Schijven and A. H. Havelaar, 2008: *Campylobacter* source attribution by exposure assessment. *Int J Risk Assess Manag*, 8, 174 -190.
- Ferguson, C., A. M. R. Husman, N. Altavilla, D. Deere and N. Ashbolt, 2003: Fate and transport of surface water pathogens in watersheds. *Crit Rev Env Sci Tec*, 33, 299-361.
- Finlay, R. C., E. D. Mann and J. L. Horning, 1986: Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* contamination in Manitoba swine carcasses. *Can Vet J*, 27, 185-187.
- French, N., M. Barrigas, P. Brown, P. Ribiero, N. Williams, H. Leatherbarrow, R. Birtles, E. Bolton, P. Fearnhead and A. Fox, 2005: Spatial epidemiology and natural population structure of *Campylobacter jejuni* colonizing a farmland ecosystem. *Environ Microbiol*, 7, 1116-1126.
- Gallay, A., H. De Valk, M. Cournot, B. Ladeuil, C. Hemery, C. Castor, F. Bon, F. Megraud, P. Le Cann and J. C. Desenclos, 2006: A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clin Microbiol Infect*, 12, 561-570.
- Geilhausen, B., H. Schütt-Gerowitt, S. Aleksic, R. Koenen, G. Mauff and G. Pulverer, 1997: *Campylobacter* and *Salmonella* contamination of fresh chicken meat. In: D. G. Newell, J. M. Ketley and R. A. Feldman (eds.), *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. Plenum publishing corporation, New York.

- Ghafir, Y., B. China, K. Dierick, L. De Zutter and G. Daube, 2007: A seven-year survey of *Campylobacter* contamination in meat at different production stages in Belgium. *Int J Food Microbiol*, 116, 111-120.
- Grau, F. H., 1988: *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. *J Food Prot*, 51, 857-861.
- Grove-White, D. H., A. J. Leatherbarrow, P. J. Cripps, P. J. Diggle and N. P. French, 2009: Temporal and farm-management-associated variation in the faecal-pat prevalence of *Campylobacter jejuni* in ruminants. *Epidemiol Infect*, 138, 549-558.
- Guevremont, E., R. Higgins and S. Quessy, 2004: Characterization of *Campylobacter* isolates recovered from clinically healthy pigs and from sporadic cases of campylobacteriosis in humans. *J Food Prot*, 67, 228-234.
- Hakkinen, M., H. Heiska and M. L. Hanninen, 2007: Prevalence of *Campylobacter* spp. in cattle in Finland and antimicrobial susceptibilities of bovine *Campylobacter jejuni* strains. *Appl Environ Microbiol*, 73, 3232-3238.
- Hald, B. and M. Madsen, 1997: Healthy puppies and kittens as carriers of *Campylobacter* spp., with special reference to *Campylobacter upsaliensis*. *J Clin Microbiol*, 35, 3351-3352.
- Hald, B., H. Skovgard, D. D. Bang, K. Pedersen, J. Dybdahl, J. B. Jespersen and M. Madsen, 2004: Flies and *Campylobacter* infection of broiler flocks. *Emerg Infect Dis*, 10, 1490-1492.
- Hald, B., A. Wedderkopp and M. Madsen, 2000: Thermophilic *Campylobacter* spp. in Danish broiler production: A cross-sectional survey and a retrospective analysis of risk factors for occurrence in broiler flocks. *Avian Pathol*, 29, 123-131.
- Hannu, T., L. Mattila, H. Rautelin, P. Pelkonen, P. Lahdenne, A. Siitonen and M. Leirisalo-Repo, 2002: *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*, 41, 312-318.
- Havelaar, A. H., M. de Wit, W. van Pelt, Y. van Duynhoven, N. Voogt, E. de Boer, R. Willems, B. Duim, W. Jacobs-Reitsma and J. Wagenaar, 2000: Campylobacteriosis in the Netherlands. In: Department of Communicable Disease Surveillance and Response (ed.), *The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis. Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts*. Copenhagen, Denmark.

- Havelaar, A. H., A. V. Galindo, D. Kurowicka and R. M. Cooke, 2008: Attribution of foodborne pathogens using structured expert elicitation. *Foodborne Pathog Dis*, 5, 649-659.
- Hellard, M. E., M. I. Sinclair, G. G. Hogg and C. K. Fairley, 2000: Prevalence of enteric pathogens among community based asymptomatic individuals. *J Gastroenterol Hepatol*, 15, 290-293.
- Heuer, O. E., K. Pedersen, J. S. Andersen and M. Madsen, 2001: Prevalence and antimicrobial susceptibility of thermophilic *Campylobacter* in organic and conventional broiler flocks. *Lett Appl Microbiol*, 33, 269-274.
- Höller, C., 1988: Long-term study of occurrence, distribution and reduction of *Campylobacter* spp. in the sewage system and wast water treatment plant of a big town. *Water Sci Technol*, 20, 529-531.
- Horman, A., R. Rimhanen-Finne, L. Maunula, C. H. von Bonsdorff, N. Torvela, A. Heikinheimo and M. L. Hanninen, 2004: *Campylobacter* spp., *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., noroviruses, and indicator organisms in surface water in southwestern Finland, 2000-2001. *Appl Environ Microbiol*, 70, 87-95.
- Hubálek, Z., 2004: An annotated checklist of pathogenic microorganisms associated with migratory birds. *J Wildl Dis*, 40, 639-659.
- Humphrey, T., S. O'Brien and M. Madsen, 2007: *Campylobacters* as zoonotic pathogens: a food production perspective. *Int J Food Microbiol*, 117, 237-257.
- Hutchison, M. L., L. D. Walters, S. M. Avery, B. A. Synge and A. Moore, 2004: Levels of zoonotic agents in British livestock manures. *Lett Appl Microbiol*, 39, 207-214.
- Inglis, G. D., L. D. Kalischuk and H. W. Busz, 2003: A survey of *Campylobacter* species shed in faeces of beef cattle using polymerase chain reaction. *Can J Microbiol*, 49, 655-661.
- Inglis, G. D., L. D. Kalischuk, H. W. Busz and J. P. Kastelic, 2005: Colonization of cattle intestines by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter lanienae*. *Appl Environ Microbiol*, 71, 5145-5153.
- Jacobs-Reitsma, W. F., N. M. Bolder and R. W. A. W. Mulder, 1994: Cecal carriage of *Campylobacter* and *Salmonella* in Dutch broiler flocks at slaughter: a one-year study. *Poult Sci*, 73, 1260-1266.
- Jacobs-Reitsma, W. F., A. W. van de Giessen, N. M. Bolder and R. W. Mulder, 1995: Epidemiology of *Campylobacter* spp. at two Dutch broiler farms. *Epidemiol Infect*, 114, 413-421.

- Johnsen, G., K. Zimmerman, B. A. Lindstedt, T. Vardund, H. Herikstad and G. Kapperud, 2006: Intestinal carriage of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* among cattle from south-western Norway and comparative genotyping of bovine and human isolates by amplified-fragment length polymorphism. *Acta Vet Scand*, 48, 4.
- Jones, K., 2001: *Campylobacters* in water, sewage and the environment. *Symp Ser Soc Appl Microbiol*, 68S-79S.
- Jones, K., S. Howard and J. S. Wallace, 1999: Intermittent shedding of thermophilic campylobacters by sheep at pasture. *J Appl Microbiol*, 86, 531-536.
- Joshua, G. W., C. Guthrie-Irons, A. V. Karlyshev and B. W. Wren, 2006: Biofilm formation in *Campylobacter jejuni*. *Microbiology*, 152, 387-396.
- Kapperud, G., G. Espeland, E. Wahl, A. Walde, H. Herikstad, S. Gustavsen, I. Tveit, O. Natas, L. Bevanger and A. Digranes, 2003: Factors associated with increased and decreased risk of *Campylobacter* infection: a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol*, 158, 234-242.
- Kapperud, G. and O. Rosef, 1983: Avian wildlife reservoir of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*, *Yersinia* spp., and *Salmonella* spp. in Norway. *Appl Environ Microbiol*, 45, 375-380.
- Kapperud, G., E. Skjerve, L. Vik, K. Hauge, A. Lysaker, I. Aalmen, S. M. Ostroff and M. Potter, 1993: Epidemiological investigation of risk factors for *Campylobacter* colonization in Norwegian broiler flocks. *Epidemiol Infect*, 111, 245-255.
- Karenlampi, R., H. Rautelin, M. Hakkinen and M. L. Hanninen, 2003: Temporal and geographical distribution and overlap of Penner heat-stable serotypes and pulsed-field gel electrophoresis genotypes of *Campylobacter jejuni* isolates collected from humans and chickens in Finland during a seasonal peak. *J Clin Microbiol*, 41, 4870-4872.
- Kemp, R., A. J. Leatherbarrow, N. J. Williams, C. A. Hart, H. E. Clough, J. Turner, E. J. Wright and N. P. French, 2005: Prevalence and genetic diversity of *Campylobacter* spp. in environmental water samples from a 100-square-kilometer predominantly dairy farming area. *Appl Environ Microbiol*, 71, 1876-1882.
- Knill, M. J., W. G. Suckling and A. D. Pearson, 1981: *Campylobacters* from water. In: D. G. Newell (ed.), *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. MTP Press Limited, Lancaster, England.

- Koenraad, P. M. F., W. C. Hazeleger, T. v. d. Laan, R. R. Beumer and F. M. Rombouts, 1994: Survey of *Campylobacter* spp. in sewage plants in the Netherlands. *Food Microbiol*, 11, 65-73.
- Koenraad, P. M. F. J., F. M. Rombouts and S. H. W. Notermans, 1997: Epidemiological aspects of thermophilic *Campylobacter* in water-related environments: A review. *Water Environ Res*, 69, 52-63.
- Korhonen, L. K. and P. J. Martikainen, 1991a: Comparison of the survival of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in culturable form in surface water. *Can J Microbiol*, 37, 530-533.
- Korhonen, L. K. and P. J. Martikainen, 1991b: Survival of *Escherichia coli* and *Campylobacter jejuni* in untreated and filtered lake water. *J Appl Bacteriol*, 71, 379-382.
- Kuusi, M., J. P. Nuorti, M. L. Hanninen, M. Koskela, V. Jussila, E. Kela, I. Miettinen and P. Ruutu, 2005: A large outbreak of campylobacteriosis associated with a municipal water supply in Finland. *Epidemiol Infect*, 133, 593-601.
- Last, J. M., 2001: A dictionary of epidemiology. Oxford University Press, New-York.
- Lee, M. D. and D. G. Newell, 2006: *Campylobacter* in poultry: filling an ecological niche. *Avian Dis*, 50, 1-9.
- Lehtola, M. J., T. Pitkanen, L. Miebach and I. T. Miettinen, 2006: Survival of *Campylobacter jejuni* in potable water biofilms: a comparative study with different detection methods. *Water Sci Technol*, 54, 57-61.
- Lillehaug, A., B. Bergsjø, J. Schau, T. Bruheim, T. Vikoren and K. Handeland, 2005: *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., verocytotoxic *Escherichia coli*, and antibiotic resistance in indicator organisms in wild cervids. *Acta Vet Scand*, 46, 23-32.
- Lovett, J., D. W. Francis and J. M. Hunt, 1983: Isolation of *Campylobacter jejuni* from raw milk. *Appl Environ Microbiol*, 46, 459-462.
- Luechtefeld, N. A., M. J. Blaser, L. B. Reller and W. L. Wang, 1980: Isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* from migratory waterfowl. *J Clin Microbiol*, 12, 406-408.
- Lysyk, T. J. and R. C. Axtell, 1986: Movement and distribution of house flies (diptera: *muscidae*) between habitats in two livestock farms. *J Econ Entomol*, 79, 993-998.
- Malik, R. and D. N. Love, 1989: The isolation of *Campylobacter jejuni/coli* from pound dogs and canine patients in a veterinary hospital. *Aust Vet Pract*, 19, 16-18.

- Minihan, D., P. Whyte, M. O'Mahony, S. Fanning, K. McGill and J. D. Collins, 2004: *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. *Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 51, 28-33.
- Mishu Allos, B., 1997: Association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis*, 176, S125-S128.
- Moore, J., P. Caldwell and B. Millar, 2001a: Molecular detection of *Campylobacter* spp. in drinking, recreational and environmental water supplies. *Int J Hyg Environ Health*, 204, 185-189.
- Moore, J. E., P. S. Caldwell, B. C. Millar and P. G. Murphy, 2001b: Occurrence of *Campylobacter* spp. in water in Northern Ireland: implications for public health. *Ulster Med J*, 70, 102-107.
- Moore, J. E., D. Corcoran, J. S. Dooley, S. Fanning, B. Lucey, M. Matsuda, D. A. McDowell, F. Megraud, B. C. Millar, R. O'Mahony, L. O'Riordan, M. O'Rourke, J. R. Rao, P. J. Rooney, A. Sails and P. Whyte, 2005: *Campylobacter*. *Vet Res*, 36, 351-382.
- Mullner, P., T. Shadbolt, J. M. Collins-Emerson, A. C. Midwinter, S. E. Spencer, J. Marshall, P. E. Carter, D. M. Campbell, D. J. Wilson, S. Hathaway, R. Pirie and N. P. French, 2010: Molecular and spatial epidemiology of human campylobacteriosis: source association and genotype-related risk factors. *Epidemiol Infect*, 1-12.
- Nazni, W. A., H. Luke, W. M. Wan Rozita, A. G. Abdullah, I. Sa'diyah, A. H. Azahari, I. Zamree, S. B. Tan, H. L. Lee and M. A. Sofian, 2005: Determination of the flight range and dispersal of the house fly, *Musca domestica*, using mark release recapture technique. *Trop Biomed*, 22, 53-61.
- Neal, K. R. and R. C. Slack, 1997: Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for *Campylobacter* gastro-enteritis in adults: a case-control study. *Epidemiol Infect*, 119, 307-311.
- Nicholson, F. A., S. J. Groves and B. J. Chambers, 2005: Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. *Bioresour Technol*, 96, 135-143.
- Nielsen, E. M., 2002: Occurrence and strain diversity of thermophilic campylobacters in cattle of different age groups in dairy herds. *Lett Appl Microbiol*, 35, 85-89.
- Obiri-Danso, K. and K. Jones, 1999: Distribution and seasonality of microbial indicators and thermophilic campylobacters in two freshwater bathing sites on the River Lune in northwest England. *J Appl Microbiol*, 87, 822-832.

- Obiri-Danso, K., N. Paul and K. Jones, 2001: The effects of UVB and temperature on the survival of natural populations and pure cultures of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* and urease-positive thermophilic campylobacters (UPTC) in surface waters. *J Appl Microbiol*, 90, 256-267.
- Ogden, I. D., J. F. Dallas, M. MacRae, O. Rotariu, K. W. Reay, M. Leitch, A. P. Thomson, S. K. Sheppard, M. Maiden, K. J. Forbes and N. J. Strachan, 2009: *Campylobacter* excreted into the environment by animal sources: prevalence, concentration shed, and host association. *Foodborne Pathog Dis*, 6, 1161-1170.
- Pacha, R. E., G. W. Clark, E. A. Williams, A. M. Carter, J. J. Scheffelmaier and P. Debusschere, 1987: Small rodents and other mammals associated with mountain meadows as reservoirs of *Giardia* spp. and *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol*, 53, 1574-1579.
- Park, C. E. and G. W. Sanders, 1992: Occurrence of thermotolerant campylobacters in fresh vegetables sold at farmers' outdoor markets and supermarkets. *Can J Microbiol*, 38, 313-316.
- Park, S. F., 2002: The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. *Int J Food Microbiol*, 74, 177-188.
- Pasternack, M. S., 2002: Impact and management of *Campylobacter* in human medicine - US perspective. *Int J Infect Dis*, 6, S37-S43.
- Pearce, R. A., F. M. Wallace, J. E. Call, R. L. Dudley, A. Oser, L. Yoder, J. J. Sheridan and J. B. Luchansky, 2003: Prevalence of *Campylobacter* within a swine slaughter and processing facility. *J Food Prot*, 66, 1550-1556.
- Pebody, R. G., M. J. Ryan and P. G. Wall, 1997: Outbreaks of *Campylobacter* infection: rare events for a common pathogen. *Commun Dis Rep CDR Rev*, 7, R33-37.
- Petersen, L., E. M. Nielsen, J. Engberg, S. L. On and H. H. Dietz, 2001: Comparison of genotypes and serotypes of *Campylobacter jejuni* isolated from Danish wild mammals and birds and from broiler flocks and humans. *Appl Environ Microbiol*, 67, 3115-3121.
- Potter, R. C., J. B. Kaneene and W. N. Hall, 2003: Risk factors for sporadic *Campylobacter jejuni* infections in rural michigan: a prospective case-control study. *Am J Public Health*, 93, 2118-2123.
- Public Health Agency of Canada, 2005: Notifiable Diseases On-Line. Public Health Agency of Canada.

- Public Health Agency of Canada, 2003: Report of the Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS). Public Health Agency of Canada.
- Quessy, S. and S. Messier, 1992: Prevalence of *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. and *Listeria* spp. in ring-billed gulls (*Larus delawarensis*). *J Wildl Dis*, 28, 526-531.
- Reed, K. D., J. K. Meece, J. S. Henkel and S. K. Shukla, 2003: Birds, migration and emerging zoonoses: west Nile virus, Lyme disease, influenza A and enteropathogens. *Clin Med Res*, 1, 5-12.
- Refrégier-Petton, J., M. Denis, N. Rose and G. Salvat, 2001: Étude des facteurs de risque de la contamination par *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli* des élevages de poulets de chair standard. *Sci Tech Avicoles*, 35, 5-7.
- Richardson, G., D. R. Thomas, R. M. Smith, L. Nehaul, C. D. Ribeiro, A. G. Brown and R. L. Salmon, 2007: A community outbreak of *Campylobacter jejuni* infection from a chlorinated public water supply. *Epidemiol Infect*, 1-8.
- Rind, E. and J. Pearce, 2010: The spatial distribution of campylobacteriosis in New Zealand, 1997-2005. *Epidemiol Infect*, 1-13.
- Rinsoz, T., S. Hilfiker and A. Oppliger, 2009: Quantification of thermotolerant *Campylobacter* in Swiss water treatment plants, by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Water Environ Res*, 81, 929-933.
- Robinson, D. A., 1981a: *Campylobacter* infection in milking herds. In: D. G. Newell (ed.), *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. MTP Press Limited, Lancaster, England.
- Robinson, D. A., 1981b: Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. *BMJ*, 282, 1584.
- Rosef, O., B. Gondrosen, G. Kapperud and B. Underdal, 1983: Isolation and characterization of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from domestic and wild mammals in Norway. *Appl Environ Microbiol*, 46, 855-859.
- Rosef, O., G. Rettedal and L. Lageide, 2001: Thermophilic campylobacters in surface water: a potential risk of campylobacteriosis. *Int J Environ Health Res*, 11, 321-327.
- Ross, C. M. and A. M. Donnison, 2006: *Campylobacter jejuni* inactivation in New Zealand soils. *J Appl Microbiol*, 101, 1188-1197.
- Russell, R. G., 1992: *Campylobacter jejuni* colitis and immunity in primates: epidemiology of natural infection. In: I. Nachamkin, M. J. Blaser and L. S. Tompkins (eds.),

- Campylobacter jejuni*: current status and future trends. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Sahin, O., T. Y. Morishita and Q. Zhang, 2002: *Campylobacter* colonization in poultry: sources of infection and modes of transmission. *Anim Health Res Rev*, 3, 95-105.
- Sampers, I., I. Habib, L. De Zutter, A. Dumoulin and M. Uyttendaele, 2010: Survival of *Campylobacter* spp. in poultry meat preparations subjected to freezing, refrigeration, minor salt concentration, and heat treatment. *Int J Food Microbiol*, 137, 147-153.
- Sandberg, M., B. Bergsjö, M. Hofshagen, E. Skjerve and H. Kruse, 2002: Risk factors for *Campylobacter* infection in Norwegian cats and dogs. *Prev Vet Med*, 55, 241-253.
- Savill, M. G., J. A. Hudson, A. Ball, J. D. Klena, P. Scholes, R. J. Whyte, R. E. McCormick and D. Jankovic, 2001: Enumeration of *Campylobacter* in New Zealand recreational and drinking waters. *J Appl Microbiol*, 91, 38-46.
- Schonberg-Norio, D., J. Takkinen, M. L. Hanninen, M. L. Katila, S. S. Kaukoranta, L. Mattila and H. Rautelin, 2004: Swimming and *Campylobacter* infections. *Emerg Infect Dis*, 10, 1474-1477.
- Schorr, D., H. Schmid, H. L. Rieder, A. Baumgartner, H. Vorkauf and A. Burnens, 1994: Risk factors for *Campylobacter* enteritis in Switzerland. *Zentralbl Hyg Umweltmed*, 196, 327-337.
- Sheppard, S. K., J. F. Dallas, N. J. Strachan, M. MacRae, N. D. McCarthy, D. J. Wilson, F. J. Gormley, D. Falush, I. D. Ogden, M. C. Maiden and K. J. Forbes, 2009: *Campylobacter* genotyping to determine the source of human infection. *Clin Infect Dis*, 48, 1072-1078.
- Skelly, C. and P. Weinstein, 2003: Pathogen survival trajectories: an eco-environmental approach to the modeling of human campylobacteriosis ecology. *Environ Health Perspect*, 111, 19-28.
- Skirrow, M. B., 1977: *Campylobacter* enteritis: a "new" disease. *Br Med J*, 2, 9-11.
- Smitherman, R. E., C. A. Genigeogis and T. B. Farver, 1984: Preliminary observations on the occurrence of *Campylobacter jejuni* at four California chicken ranches. *J Food Prot*, 47, 293-298.
- Snelling, W. J., M. Matsuda, J. E. Moore and J. S. Dooley, 2005a: *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl Microbiol*, 41, 297-302.
- Snelling, W. J., J. P. McKenna, D. M. Lecky and J. S. Dooley, 2005b: Survival of *Campylobacter jejuni* in waterborne protozoa. *Appl Environ Microbiol*, 71, 5560-5571.

- Snelling, W. J., N. J. Stern, C. J. Lowery, J. E. Moore, E. Gibbons, C. Baker and J. S. Dooley, 2008: Colonization of broilers by *Campylobacter jejuni* internalized within *Acanthamoeba castellanii*. Arch Microbiol, 189, 175-179.
- Stafford, R. J., P. J. Schluter, A. J. Wilson, M. D. Kirk, G. Hall and L. Unicomb, 2008: Population-attributable risk estimates for risk factors associated with *Campylobacter* infection, australia. Emerg Infect Dis, 14, 895-901.
- Stanley, K. N., J. S. Wallace, J. E. Currie, P. J. Diggle and K. Jones, 1998a: The seasonal variation of thermophilic campylobacters in beef cattle, dairy cattle and calves. J Appl Microbiol, 85, 472-480.
- Stanley, K. N., J. S. Wallace, J. E. Currie, P. J. Diggle and K. Jones, 1998b: Seasonal variation of thermophilic campylobacters in lambs at slaughter. J Appl Microbiol, 84, 1111-1116.
- Stanley, K. N., J. S. Wallace and K. Jones, 1997: The seasonality of thermophilic campylobacters in beef and dairy cattle. In: D. G. Newell, J. M. Ketley and R. A. Feldman (eds.), *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. Plenum publishing corporation, New York.
- Stanley, K. N., J. S. Wallace and K. Jones, 1998c: Thermophilic campylobacters in dairy slurries on Lancashire farms: seasonal effects of storage and land application. J Appl Microbiol, 85, 405-409.
- Stelzer, W. and J. Jacob, 1992: [The occurrence of *Campylobacter* in a mountain brook]. Zentralbl Mikrobiol, 147, 45-50.
- Stelzer, W., H. Mochmann, U. Richter and H. J. Dobberkau, 1989: A study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in a river system. Zentralbl Hyg Umweltmed, 189, 20-28.
- Strachan, N. J., F. J. Gormley, O. Rotariu, I. D. Ogden, G. Miller, G. M. Dunn, S. K. Sheppard, J. F. Dallas, T. M. Reid, H. Howie, M. C. Maiden and K. J. Forbes, 2009: Attribution of *Campylobacter* infections in Northeast Scotland to specific sources by use of multilocus sequence typing. J Infect Dis, 199, 1205-1208.
- Studahl, A. and Y. Andersson, 2000: Risk factors for indigenous *Campylobacter* infection: a Swedish case-control study. Epidemiol Infect, 125, 269-275.
- Sutherland, S. J., J. T. Gray, P. I. Menzies, S. E. Hook and S. T. Millman, 2009: Transmission of foodborne zoonotic pathogens to riparian areas by grazing sheep. Can J Vet Res, 73, 125-131.

- Tapper, S. C. and R. F. W. Barnes, 1986: Influence of Farming Practice on the Ecology of the Brown Hare (*Lepus europaeus*). *Journal of Applied Ecology*, 23, 39-52.
- Tatchou-Nyamsi-Konig, J. A., A. Moreau, M. Federighi and J. C. Block, 2007: Behaviour of *Campylobacter jejuni* in experimentally contaminated bottled natural mineral water. *J Appl Microbiol*, 103, 280-288.
- Tauxe, R. V., 1992: Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialised nations. In: I. Nachamkin, M. J. Blaser and L. S. Tompkins (eds.), *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Tauxe, R. V., 2000: Major risk factors for human campylobacteriosis - an overview. Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis. Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts. Copenhagen, Denmark.
- Taylor, D. N., D. M. Perlman, P. D. Echeverria, U. Lexomboom and M. J. Blaser, 1993: *Campylobacter* immunity and quantitative excretion rates in Thai children. *J Infect Dis*, 168, 754.
- Thomas, C., H. Gibson, D. J. Hill and M. Mabey, 1999a: *Campylobacter* epidemiology : an aquatic perspective. *J Appl Microbiol*, 85, 168S-177S.
- Thomas, C., D. J. Hill and M. Mabey, 1999b: Evaluation of the effect of temperature and nutrients on the survival of *Campylobacter* spp. in water microcosms. *J Appl Microbiol*, 86, 1024-1032.
- Thomas, M. K., S. E. Majowicz, P. N. Sockett, A. Fazil, F. Pollari, K. Doré, J. A. Flint and V. L. Edge, 2006: Estimated numbers of community cases of illness due to *Salmonella*, *Campylobacter* and verotoxigenic *Escherichia coli*: Pathogen-specific community rates. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 17, 229-234.
- Tompkins, D. S., M. J. Hudson, H. R. Smith, R. P. Eglin, J. G. Wheeler, M. M. Brett, R. J. Owen, J. S. Brazier, P. Cumberland, V. King and P. E. Cook, 1999: A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls. *Commun Dis Public Health*, 2, 108-113.
- Torre, E. and M. Tello, 1993: Factors influencing fecal shedding of *Campylobacter jejuni* in dogs without diarrhea. *Am J Vet Res*, 54, 260-262.
- Trachoo, N. and J. F. Frank, 2002: Effectiveness of chemical sanitizers against *Campylobacter jejuni*-containing biofilms. *J Food Prot*, 65, 1117-1121.

- Trachoo, N., J. F. Frank and N. J. Stern, 2002: Survival of *Campylobacter jejuni* in biofilms isolated from chicken houses. *J Food Prot*, 65, 1110-1116.
- Unicomb, L. E., C. B. Dalton, G. L. Gilbert, N. G. Becker and M. S. Patel, 2008: Age-specific risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in regional Australia. *Foodborne Pathog Dis*, 5, 79-85.
- Van Donkersgoed, J., V. Bohaychuk, T. Besser, X. M. Song, B. Wagner, D. Hancock, D. Renter and D. Dargatz, 2009: Occurrence of foodborne bacteria in Alberta feedlots. *Can Vet J*, 50, 166-172.
- Van Donkersgoed, J., E. Janzen, M. Chirino-Trejo and C. Dunn, 1990: Prevalence of *Campylobacter jejuni* in pronghorns and mule deer in southern Saskatchewan. *Can Vet J*, 31, 302-303.
- Varela, N. P., R. M. Friendship and C. E. Dewey, 2007: Prevalence of *Campylobacter* spp isolated from grower-finisher pigs in Ontario. *Can Vet J*, 48, 515-517.
- Vellinga, A. and F. Van Loock, 2002: The dioxin crisis as experiment to determine poultry-related *Campylobacter* enteritis. *Emerg Infect Dis*, 8, 19-22.
- Wagenaar, J. A., D. J. Mevius and A. H. Havelaar, 2006: *Campylobacter* in primary animal production and control strategies to reduce the burden of human campylobacteriosis. *Rev Sci Tech*, 25, 581-594.
- Wahlstrom, H., E. Tysen, E. Olsson Engvall, B. Brandstrom, E. Eriksson, T. Morner and I. Vagsholm, 2003: Survey of *Campylobacter* species, VTEC O157 and *Salmonella* species in Swedish wildlife. *Vet Rec*, 153, 74-80.
- Waldenstrom, J., T. Broman, I. Carlsson, D. Hasselquist, R. P. Achterberg, J. A. Wagenaar and B. Olsen, 2002: Prevalence of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari*, and *Campylobacter coli* in different ecological guilds and taxa of migrating birds. *Appl Environ Microbiol*, 68, 5911-5917.
- Wallace, J. S., K. N. Stanley and K. Jones, 1997a: The seasonal incidence of thermophilic campylobacters in sheep. In: D. G. Newell, J. M. Ketley and R. A. Feldman (eds.), *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. Plenum publishing corporation, New York.
- Wallace, J. S., K. N. Stanley and K. Jones, 1997b: The seasonality of thermophilic campylobacters in chickens. In: D. G. Newell, J. M. Ketley and R. A. Feldman (eds.),

- Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms. Plenum publishing corporation, New York.
- Wang, W. L., B. W. Powers, N. W. Leuchtefeld and M. J. Blaser, 1983: Effects of disinfectants on *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol*, 45, 1202-1205.
- Wedderkopp, A., E. Rattenborg and M. Madsen, 2000: National surveillance of *Campylobacter* in broilers at slaughter in Denmark in 1998. *Avian Dis*, 44, 993-999.
- Weijtens, M. J., R. D. Reinders, H. A. Urlings and J. Van der Plas, 1999: *Campylobacter* infections in fattening pigs; excretion pattern and genetic diversity. *J Appl Microbiol*, 86, 63-70.
- Wempe, J. M., C. A. Genigeorgis, T. B. Farver and H. I. Yusufu, 1983: Prevalence of *Campylobacter jejuni* in two California chicken processing plants. *Appl Environ Microbiol*, 45, 355-359.
- West, L. S., 1951: Food requirements. The Housefly - Its natural history, medical importance and control. Comstock Publishing Company, Ithaca, New York.
- Whelan, C. D., P. Monaghan, R. W. Girdwood and C. R. Fricker, 1988: The significance of wild birds (*Larus* sp.) in the epidemiology of *Campylobacter* infections in humans. *Epidemiol Infect*, 101, 259-267.
- Whyte, P., J. D. Collins, K. McGill, C. Monahan and H. O'Mahony, 2001: Distribution and prevalence of airborne microorganisms in three commercial poultry processing plants. *J Food Prot*, 64, 388-391.
- Whyte, P., K. McGill, D. Cowley, R. H. Madden, L. Moran, P. Scates, C. Carroll, A. O'Leary, S. Fanning, J. D. Collins, E. McNamara, J. E. Moore and M. Cormican, 2004: Occurrence of *Campylobacter* in retail foods in Ireland. *Int J Food Microbiol*, 95, 111-118.
- Wieland, B., G. Regula, J. Danuser, M. Wittwer, A. P. Burnens, T. M. Wassenaar and K. D. C. Stärk, 2005: *Campylobacter* spp. in dogs and cats in Switzerland: risk factor analysis and molecular characterization with AFLP. *J. Vet. Med. B*, 52, 183-189.
- Wilson, D. J., E. Gabriel, A. J. Leatherbarrow, J. Cheesbrough, S. Gee, E. Bolton, A. Fox, P. Fearnhead, C. A. Hart and P. J. Diggle, 2008: Tracing the source of campylobacteriosis. *PLoS Genet*, 4, e1000203.
- Wilson, I. G., 2002: *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of raw retail chickens from different producers: a six year survey. *Epidemiol Infect*, 129, 635-645.

- Wilson, I. G., 2004: Airborne *Campylobacter* infection in a poultry worker: case report and review of the literature. *Commun Dis Public Health*, 7, 349-353.
- Wright, E. P., 1983: The isolation of *Campylobacter jejuni* from flies. *J Hyg (Lond)*, 91, 223-226.
- Zainuldin, M. T. and K. Jones, 1997: *Campylobacters, salmonellas, and indicator bacteria in the lune estuary*. In: D. G. Newell, J. M. Ketley and R. A. Feldman (eds.), *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. Plenum publishing corporation, New York.
- Zhao, C., B. Ge, J. De Villena, R. Sudler, E. Yeh, S. Zhao, D. G. White, D. Wagner and J. Meng, 2001: Prevalence of *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, and *Salmonella* serovars in retail chicken, turkey, pork, and beef from the Greater Washington, D.C., area. *Appl Environ Microbiol*, 67, 5431-5436.
- Zweifel, C., M. A. Zychowska and R. Stephan, 2004: Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. isolated from slaughtered sheep in Switzerland. *Int J Food Microbiol*, 92, 45-53.

Figure

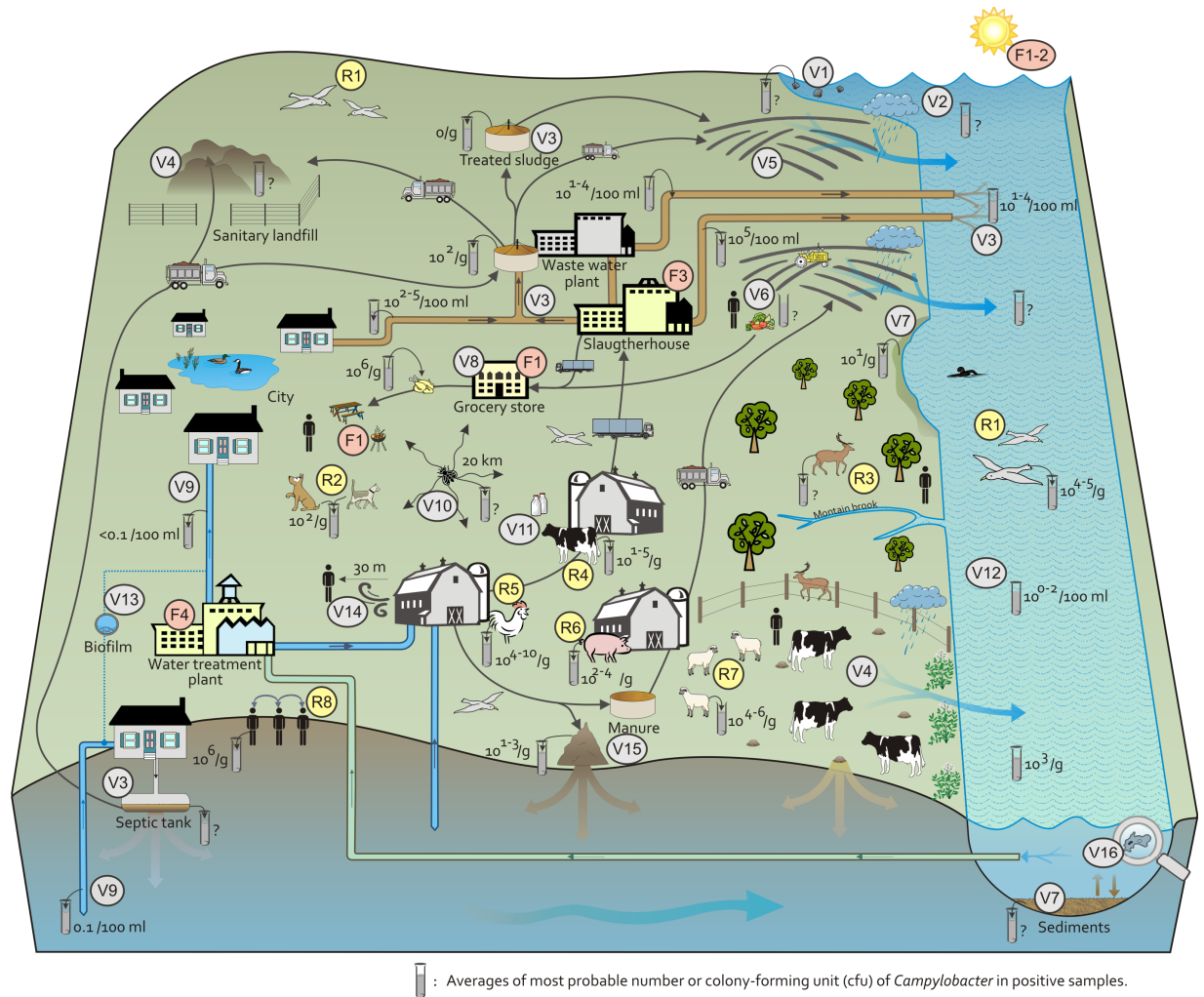


Figure 3. Diagram of transmission pathways of *Campylobacter* in the environment

Legend:

Reservoirs of *Campylobacter*

- (R1)** *Wild birds: Campylobacter* was frequently isolated from wild birds in both urban and rural settings, with predominance of *C. jejuni* or *C. lari* (Whelan, Monaghan et al. 1988; Abulreesh, Paget et al. 2006; Colles, McCarthy et al. 2009). For example, prevalence of colonization by *C. jejuni* estimated to 4 % in domestic pigeons, 16 %-50 % in gulls, 32 % in common black-headed gulls, 35 % in migratory ducks, 89 % in crows (Luechtefeld, Blaser et al. 1980; Kapperud and Rosef 1983; Quesy and Messier 1992; Broman, Palmgren et al. 2002). Prevalence of colonization in migratory birds estimated to range from 0 % to 81 % depending on ecological characteristics (Waldenstrom, Broman et al. 2002). No difference in prevalence in gulls between rural and urban sampling areas was reported (Kapperud and Rosef 1983). Bacterial load of *Campylobacter* spp. estimated to 6×10^4 cfu/g and 2×10^5 cfu/g in pigeon and gulls, respectively (Ogden, Dallas et al. 2009).

- R2** *Pets*: The prevalence of *Campylobacter* carriage in pets is higher in stray or high-density housed animals (Malik and Love 1989; Torre and Tello 1993; Baker, Barton et al. 1999). In shelters, the prevalence of carriers of *Campylobacter* spp was estimated to 45 %- 88 % in cats and 37 %-87 % in dogs (Bruce 1981; Acke, Whyte et al. 2006). In healthy dogs and cats from veterinary clinics, the prevalence was estimated between 3 % and 22 % for *C. jejuni*, 5 % and 35 % for *C. upsaliensis/C. helveticus*, and to <1 % for *C. coli* (Hald and Madsen 1997; Sandberg, Bergsjø et al. 2002; Wieland, Regula et al. 2005). *C. upaliensis* is more prevalent in young dogs and cats (Hald and Madsen 1997; Wieland, Regula et al. 2005). No data were found on bacterial load.
- R3** *Wild mammals*: The prevalences of *Campylobacter* have been estimated to ≤1 % in moose, ≤4 % in deer, 12 % in wild boars, 1 % in hare, and ≤0.7 % in wild small rodents, 0 % in beavers, 0 % in reindeer, 0 % in pronghorns, and 0 % in wapitis (Rosef, Gondrosen et al. 1983; Pacha, Clark et al. 1987; Van Donkersgoed, Janzen et al. 1990; Wahlstrom, Tysen et al. 2003; Lillehaug, Bergsjø et al. 2005). Isolation was reported in racoons, hedgehogs, squirrels, foxes and badgers, but no prevalence estimate was found (Petersen, Nielsen et al. 2001). Mostly *C. jejuni* or unspeciatiated *Campylobacter* were reported in wild mammals. Absence of data on bacterial load.
- R4** *Cattle*: Prevalence of positive herds estimated to 97 % in cow-calves and to 18 %-83 % in dairy cattle herds (Busato, Hofer et al. 1999; Havelaar, de Wit et al. 2000; Nielsen 2002; Canada 2006). Prevalence of positive animals estimated between to 61 %-89 % in feedlots at the end of rearing (Minihan, Whyte et al. 2004; Besser, Lejeune et al. 2005; Van Donkersgoed, Bohaychuk et al. 2009). In dairy herds, the prevalence of positive cows was estimated between 7 % and 53.8 % (Robinson 1981; Adhikari, Madie et al. 2002; Nielsen 2002; Dodson and LeJeune 2005). Around 40 to 69 % of isolates were *C. jejuni*; depending on the method used, other common isolates were *C. lanienae* or *C. coli* (Inglis, Kalischuk et al. 2003; Minihan, Whyte et al. 2004; Bae, Kaya et al. 2005; Van Donkersgoed, Bohaychuk et al. 2009). Prevalence of positive cattle reported to increase with time of rearing in feedlot, but to decrease with age in dairy cattle (Nielsen 2002; Minihan, Whyte et al. 2004; Besser, Lejeune et al. 2005; Johnsen, Zimmerman et al. 2006; Van Donkersgoed, Bohaychuk et al. 2009). *Campylobacter* load estimated between 7×10^1 and 1.3×10^2 cfu/g in dairy cattle, between 6.1×10^2 and 1×10^5 cfu/g in beef cattle, and between 7.9×10^2 and 5×10^4 in calves (Grau 1988; Stanley, Wallace et al. 1997; Stanley, Wallace et al. 1998; Inglis, Kalischuk et al. 2005).
- R5** *Poultry*: Poultry is generally considered as the main source of *Campylobacter* (Park 2002; Waldenstrom, Broman et al. 2002). The prevalence of chicken flock colonization has been estimated between 18 % and 82 % depending on the country (Aho and Hirn 1988; Kapperud, Skjerve et al. 1993; Jacobs-Reitsma, Bolder et al. 1994; Hald, Wedderkopp et al. 2000; Havelaar, de Wit et al. 2000; Wedderkopp, Rattenborg et al. 2000; Heuer, Pedersen et al. 2001; Refrégier-Petton, Denis et al. 2001; Arsenaault, Letellier et al. 2007). Once a flock is colonized, nearly all birds are positive within approximately 3 weeks. The average charge of *Campylobacter* in intestinal content of colonized birds is estimated to between 4×10^4 and 1.5×10^{10} cfu/g (Wempe, Genigeorgis et al. 1983; Wallace, Stanley et al. 1997; Bull, Allen et al. 2006). Poultry flocks are mostly colonized with *C. jejuni* (Sahin, Morishita et al. 2002).
- R6** *Swine*: The prevalence of swine herds contaminated with *Campylobacter* was estimated between 40 % and 100 % depending on the countries (Boes, Nersting et al. 2005; Agence de la santé publique du Canada 2006; Varela, Friendship et al. 2007). At the end of rearing, the prevalence of colonized pigs was estimated between 47 % and 99 %, with a clear predominance of *C. coli* (Finlay, Mann et al. ; Guevremont, Higgins et al. 2004; Boes, Nersting et al. 2005; Varela, Friendship et al. 2007). The bacterial load in pig feces has been estimated to 1×10^4 cfu/g at the age of 14 weeks and to 1×10^2 at the end of rearing (Weijtens, Reinders et al. 1999).
- R7** *Sheep*: At pasture, the prevalence of sheep excreting the bacteria has been estimated from 29 % to 34 %. At time of slaughtering, the prevalence of colonized lambs was estimated to 92 %

and of colonized sheep (unspecified age) to 11 % (Stanley, Wallace et al. 1998; Zweifel, Zychowska et al. 2004). *C. jejuni* represents 65-90 % of the species isolated, with *C. coli* as the other commonly found species (Stanley, Wallace et al. 1998; Jones, Howard et al. 1999; Zweifel, Zychowska et al. 2004). Lambing season was reported to increase the prevalence of shedders (Jones, Howard et al. 1999; Grove-White, Leatherbarrow et al. 2009). Load of *Campylobacter* was estimated between 3.5×10^4 and 5.6×10^4 cfu/g in sheep at pasture and to 1.3×10^6 cfu/g at time of slaughtering (Wallace, Stanley et al. 1997; Jones, Howard et al. 1999).

- R8** *Humans*: The prevalence of healthy human carriers of *Campylobacter* has been estimated to 0.1 %- 1.7 % (Cabrita, Pires et al. 1992; Baffone, Bruscolini et al. 1995; Tompkins, Hudson et al. 1999; Hellard, Sinclair et al. 2000). The level of excretion has not been estimated in healthy carriers; in Thai children with campylobacteriosis, the median excretion rate have been estimated to 10^6 cfu/g (Taylor, Perlman et al. 1993)

Environmental vectors of *Campylobacter*

- V1** *Crustacean and molluscs*: Prevalence of *Campylobacter* contamination in oysters or mussels has been estimated to 2.3 % (Whyte, McGill et al. 2004). Another study found prevalence between 0 % and 52 %, with predominance of *C. lari* (Havelaar, de Wit et al. 2000).
- V2** *Sea water*: The prevalence of sea water samples contaminated with *Campylobacter* has been estimated between 0 % and 13 %, with predominance of *C. coli* (Alonso and Alonso 1993; Arvanitidou, Constantinidis et al. 1995; Baffone, Bruscolini et al. 1995).
- V3** *Waste water effluent and sludge*: Prevalence of *Campylobacter*-positive waste water samples has been estimated between 3.2 % and 97 % (Arimi, Fricker et al. 1988; Baffone, Bruscolini et al. 1995; Rinsoz, Hilfiker et al. 2009). The average concentration in *Campylobacter* was estimated between 2×10^2 and $4.5 \times 10^5/100$ ml in raw waste water, between to $2.4 \times 10^5/100$ ml in slaughterhouse effluents, between 3×10^1 and $2.0 \times 10^4/100$ ml in treated effluents, and between 3.2×10^1 and 1.6×10^4 in surface water near discharge output (Arimi, Fricker et al. 1988; Höller 1988; Koenraad, Hazeleger et al. 1994; Rinsoz, Hilfiker et al. 2009). In raw sludge, the concentration of *Campylobacter* was estimated to 1.1×10^2 cfu/100 ml (Höller 1988). No *Campylobacter* was found in digested sludge (Höller 1988).
- V4** *Sanitary landfill*: No data were found on the level of contamination in sanitary landfills. Potential sources of contamination include slaughterhouse waste, wild bird droppings, and sludge from wastewater plants and septic tanks.
- V5** *Soil*: Prevalence of *Campylobacter* spp contaminated soil samples has been estimated to 22 % in a sheep farming environment (Sutherland, Gray et al. 2009). Another study reported contamination percentage in a farming environment of 0.2 % for *C. jejuni*, 0.2 % for *C. lari*, and 0.1 % for *C. coli* (Brown, Christensen et al. 2004).
- V6** *Fresh vegetables*: Prevalence of *Campylobacter* was estimated 0.9 to 1.5 % in fresh mushrooms and to 0 % in fresh vegetables from supermarkets (Doyle and Schoeni 1986; Whyte, McGill et al. 2004). In outdoor-markets, the prevalence of contamination was estimated between 2 and 3 % in spinach, lettuce, radish, green onion, parsley and potatoes (Park and Sanders 1992).
- V7** *Beaches and sediments*: In bathing sites, prevalence of contaminated sand was estimated to 45 % and bacterial load to 2.5×10^1 cfu/g (Bolton, Surman et al. 1999; Obiri-Danso and Jones 1999). Level of contamination in sediments reported to be higher than in surrounding water (Obiri-Danso and Jones 1999).
- V8** *Retail meat*: Prevalence of chicken or turkey retail meat contaminated by *Campylobacter* was estimated to between 14 and 71 % depending on the country, with average bacterial load of 9.9×10^4 cfu/g (Geilhausen, Schütt-Gerowitt et al. 1997; Havelaar, de Wit et al. 2000; Zhao, Ge et al. 2001; Wilson 2002; Public Health Agency of Canada 2003; Whyte, McGill et al. 2004;

Agence de la santé publique du Canada 2007; Ghafir, China et al. 2007). Prevalence of fresh retail beef meat contaminated by *Campylobacter* was estimated to be between 0 % and 3.2 % (Havelaar, de Wit et al. 2000; Zhao, Ge et al. 2001; Whyte, McGill et al. 2004; Agence de la santé publique du Canada 2007; Ghafir, China et al. 2007; Van Donkersgoed, Bohaychuk et al. 2009). In fresh lamb meat at retail, one study estimated prevalence at 12 % (Whyte, McGill et al. 2004). In pork, the prevalence of contamination by *Campylobacter* was estimated to be between 0 % and 5.1 % (Havelaar, de Wit et al. 2000; Zhao, Ge et al. 2001; Whyte, McGill et al. 2004; Agence de la santé publique du Canada 2007; Ghafir, China et al. 2007).

- (V9) *Drinking water*: Based on culture, the prevalence of *Campylobacter* has been estimated to be ≤ 1.4 % in unchlorinated drinking water samples from private wells or groundwater, and to 0 % in chlorinated drinking water samples (Brennhovd, Kapperud et al. 1992; Arvanitidou, Stathopoulos et al. 1994; Moore, Caldwell et al. 2001). Using molecular techniques, the prevalence of *Campylobacter* was estimated to be 2.2 % and 29 % in chlorinated drinking water samples from a treatment plant and to 75 % in shallow groundwater (Moore, Caldwell et al. 2001; Savill, Hudson et al. 2001). The median counts of *Campylobacter* in treated water or shallow groundwater were estimated to $< 0.12/100$ ml (Savill, Hudson et al. 2001).
- (V10) *Flies and other insects*: Prevalence of flies contaminated with *C. jejuni* was estimated to 8-50 % within farms, 9 % near farms, and 2.4 % away from farms (Wright 1983; Adhikari, Madie et al. 2002; Hald, Skovgard et al. 2004). Darkling beetles can be carriers of *Campylobacter* (Bates, Hiatt et al. 2004), but no prevalence estimate was found.
- (V11) *Raw milk*: Prevalence of contamination of raw milk estimated to be 0.9 %-1.6 % in bulk tank samples and to be 4.5 % in individual cows (Doyle and Roman 1982; Lovett, Francis et al. 1983; Beumer, Cruysen et al. 1988; Whyte, McGill et al. 2004).
- (V12) *River and pounds*: *Campylobacter* was commonly isolated from surface water including river, lake, pounds and a mountain brook, with large variation in prevalence estimates between studies (Stelzer and Jacob 1992; Jones 2001; Rosef, Rettedal et al. 2001; Skelly and Weinstein 2003; Kemp, Leatherbarrow et al. 2005). In two large studies, prevalence estimates ranged from 17 % to 83 % (Knill, Suckling et al. 1981; Obiri-Danso and Jones 1999; Horman, Rimhanen-Finne et al. 2004). Depending on the study, *C. jejuni*, *C. coli* or *C. lari* are the most common species isolated (Baffone, Bruscolini et al. 1995; Moore, Caldwell et al. 2001; Horman, Rimhanen-Finne et al. 2004; Agence de la santé publique du Canada 2007). Prevalence of contaminated surface water samples by *Campylobacter* was generally higher in late autumn and winter compared to summer (Brennhovd, Kapperud et al. 1992; Obiri-Danso and Jones 1999; Abulreesh, Paget et al. 2006), but some studies reported highest prevalence in spring or late summer (Horman, Rimhanen-Finne et al. 2004; Agence de la santé publique du Canada 2007). Reported values of the average bacterial load in *Campylobacter* in river or stream were between 2 and 2.4×10^2 /100 ml (Stelzer, Mochmann et al. 1989; Stelzer and Jacob 1992; Zainuldin and Jones 1997; Obiri-Danso and Jones 1999; Savill, Hudson et al. 2001).
- (V13) *Biofilms*: *Campylobacter* can form biofilms in aquatic environments (Joshua, Guthrie-Irons et al. 2006). Biofilms increase *Campylobacter* survival and resistance to chlorine, and can be released into water (Trachoo and Frank 2002; Trachoo, Frank et al. 2002; Lehtola, Pitkanen et al. 2006). Prevalence of *Campylobacter*-colonized biofilms in natural settings is unknown.
- (V14) *Air* : The prevalence of air samples contaminated with *Campylobacter* was estimated to 6 % within colonized chicken flock houses and to 22 % with a 30 m distance of chicken flock (Bull, Allen et al. 2006). Contamination of air within chicken slaughterhouses has been reported, with average counts between 20 to 53 cfu/m³ (Whyte, Collins et al. 2001).
- (V15) *Manure*: Prevalence of *Campylobacter*-contaminated manure samples has been estimated to be 9.8 % in cattle farms, 10.3 % in swine herds and to 7.7 % in chicken farms (Hutchison,

Walters et al. 2004). Concentration of *Campylobacter* in slurry from dairy cattle has been estimated to 1.2×10^1 or 1.3×10^2 cfu/g depending on slurry characteristics (Stanley, Wallace et al. 1998).

- V16 *Amoeba*: *Campylobacter* can be internalized within various protozoan, which increases its survival and resistance to disinfectant (Snelling, McKenna et al. 2005). The infectivity of internalized forms *Campylobacter* has been shown for chickens (Snelling, Stern et al. 2008). The prevalence and bacterial load of *Campylobacter*-colonized amoeba in natural settings is unknown.

Filters of *Campylobacter*

- F1 *Temperature*: In water, temperature greater than 16-22°C reduces the survival of free *Campylobacter* (Korhonen and Martikainen 1991; Buswell, Herlihy et al. 1998; Thomas, Hill et al. 1999). In cattle slurry incorporated into soil, the survival of *Campylobacter* decreases with temperature from 24 days at 8°C to 6 days at 22°C (Easton 1997). In soil, the probability of positive-*Campylobacter* sample is reduced with increasing temperature (Sutherland, Gray et al. 2009). Freezing is effective to reduce meat contamination by *Campylobacter*, and proper cooking kills *Campylobacter* (Chan, Le Tran et al. 2001; Sampers, Habib et al. 2010).
- F2 *UV radiation*: In water, *Campylobacter* is sensitive to sunlight (Obiri-Danso, Paul et al. 2001). There is some evidence that soil exposed to sunshine is less contaminated (Kemp, Leatherbarrow et al. 2005).
- F3 *Slaughtering processes*: The air-chilling of carcasses used in swine and bovine industries allows the reduction of carcass contamination by *Campylobacter* to undetectable or very low levels (Pearce, Wallace et al. 2003; Minihan, Whyte et al. 2004; Hakkinen, Heiska et al. 2007).
- F4 *Chlorination*: Chlorination is very effective at killing free *Campylobacter* in drinking water (Wang, Powers et al. 1983; Blaser, Smith et al. 1986).

Do patients with recurrent episodes of campylobacteriosis differ from those with a single disease event?⁷

Julie Arsenault^{1,3}, André Ravel^{2,3}, Pascal Michel^{2,3}, Olaf Berke⁴, Pierre Gosselin^{3,5}

1. *Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

2. *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Agence de la santé publique du Canada, Faculté de médecine vétérinaire, 3200, rue Sicotte, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

3. *Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

4. *Department of Population Medicine, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G2W1, Canada.*

5. *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), 945 Avenue Wolfe, Québec (Québec), G1V 5B3, Canada; Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), 2705 boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2*

Abstract

The objective of this retrospective study conducted in Quebec, Canada, is to describe the risk of recurrent episodes of human campylobacteriosis in relation to patient characteristics. Laboratory-confirmed cases of campylobacteriosis reported through ongoing surveillance between 1996 and 2006 were analyzed. The risk of having a recurrent episode of campylobacteriosis was described using life table estimates. Logistic regression was used to evaluate if patient characteristics were associated with an increased risk of recurrence. Results showed that, compared to the baseline risk, the risk for a recurrent disease event was higher for a period of 4 years and followed a decreasing trend. This increased risk of a recurrent event was similar across gender, but higher for people from rural areas and lower for children under the age of 4 years. These results may suggest the absence of durable immunity or clinical resilience following a first episode of campylobacteriosis and periodical re-exposure, at least among cases reported through the surveillance system.

Keywords: recurrent episodes, campylobacteriosis, Canada, surveillance, risk

⁷ Manuscrit soumis à *BMC Public Health*, août 2010.

Introduction

In Canada, infection by *Campylobacter* spp. is the leading cause of bacterial gastroenteritis, with an average of 39 cases per 100,000 people reported annually over the last decade [1]. However, given the mild clinical expression of most *Campylobacter* infections, this reflects an underestimation of the true burden in the population, as only a fraction of people affected consult their physician and have stool samples submitted for culture [2].

In Canada as in many other countries, human campylobacteriosis is a reportable disease. Regional public health authorities are notified of confirmed cases and selected information is then gathered into surveillance databases. These databases can then be used in epidemiological investigations as sources of information for evaluating individual or environmental risk factors [3, 4]. It was recently proposed that acquired immunity to the infection could bias results from risk factor analysis by reducing the risk of developing the disease in areas of high exposure [5].

Following an infection with *Campylobacter*, most people develop a humoral immune response. Circulating antibodies are detectable six to seven days after the onset of the disease [6]. The antibody peak occurs within 7 days to 4 weeks, depending on the specific serum immunoglobulin, and then declines over several months [6]. Although the development of antibodies following a *Campylobacter* infection is well recognized, their protective role is poorly understood, especially in populations living in developed countries [6].

One of the potential avenues of exploring the possible protective effect of immunity is through studying recurrence. Immunity following a first episode of campylobacteriosis would be associated with a reduced risk for subsequent events, which might also vary in time and according to patient characteristics. Characterization of the risk of recurrent episodes may also bring valuable insight to the question of whether or not to include patients with multiple reports of the disease in risk factor analyses. The objective of this study is therefore to describe the risk of having a recurrent episode of campylobacteriosis in relation to patient characteristics.

Materials and methods

This study was designed as a retrospective analysis of human campylobacteriosis cases reported through ongoing surveillance in the province of Quebec, Canada, between January 1, 1996 and December 31, 2006. Cases from non-organized territories, incompletely enumerated First Nations reserves, and areas located north of the 55th parallel were excluded.

Case data

Following approval of the project by the research ethics board of the Montreal Health and Social Services Agency, all laboratory-confirmed cases of campylobacteriosis were retrieved from each health region's reportable disease database. Case information extracted includes a de-identified record number, age, gender, *Campylobacter* species isolated, various dates related to onset and report, place of residence, and outcome. Cases were geocoded at the municipality level (using 2006 boundaries). Patients were then classified as living in an urban region if their municipality of residence was entirely within an urban area, as rural if entirely outside, or as semi-urban if otherwise. An urban area was defined according to Statistics Canada as an area with a population of at least 1,000 people and no fewer than 400 persons per km² (Statistics Canada, 2003).

Population data

Population census data by age, gender, and census subdivisions (CSD) were obtained from Statistics Canada for the census years of 1996, 2001, and 2006. A weighted average annual population for each CSD was calculated over the three census years using 0.25, 0.5, and 0.25 weights, respectively. A weighted average annual population by urbanicity was also calculated using a similar method.

Date of onset

For each reported case, the date of onset was retrieved directly from the database when available. If this date was missing, an estimation was performed using a "proxy date" based on the first of the following dates with a non-missing value: date of sample collection, date

of physician notification, date of laboratory notification, date of reception of physician report by authorities, and/or date of reception of laboratory report by authorities. When date of onset had to be estimated, the median time period (in days, by health region) between the onset and proxy date was subtracted from a case's specific proxy date and used as the estimated date of onset.

Recurrent episodes

Reported cases of recurrent episodes of campylobacteriosis were identified using unique de-identified record numbers. Episodes of campylobacteriosis occurring within 90 days of the date of onset of a prior episode were excluded since these cases were diagnosed within the recognized reported interval for duration of bacterial excretion [7, 8] and in consideration of the 90 day cut-off time used by health officers for multiple entry detection and removal during the validation process of reportable disease databases [9].

Descriptive analyses

Descriptive statistics were used to investigate the frequency distribution of patients according to the number of episodes of campylobacteriosis reported, and the distribution of the time lag between two consecutive episodes. For patients with multiple episodes, the association between *Campylobacter* species (*jejuni*, *coli*, etc.) isolated in first and second episodes was tested using the exact McNemar test and performed in SAS 9.2.

The baseline incidence of campylobacteriosis was estimated by taking all first episode cases and dividing them by the average population. This estimation was performed for all combined cases and then stratified by gender, age, and urbanicity. Age of patients was classified as 0-4 yrs, 5-14 yrs, 15-44 yrs, 45-64 yrs, and >65 yrs. A confidence interval (95 %) for the average baseline incidence of campylobacteriosis was estimated under the normal distribution assumption, and results were then converted to an annual rate per 100,000 people.

Survival analyses

The annual risk of having a recurrent episode of campylobacteriosis was estimated among reported cases using survival analysis. These cases were then stratified by gender,

age, and urbanicity and a survival analysis was performed again on each category. Survival function was inferred from life-table estimates in SAS 9.1. Time of entry of each patient into the analysis was set as the date of onset of the first episode plus 90 days. However, for the analysis by age group, time of entry was set as the day at which the patient reached the lower bound of the age group studied plus 90 days. For the analysis by urbanicity, the category was determined by the type of region noted upon first episode, since information on changes in residency regions was not complete. Time-to-event was estimated as the interval of time between the time of entry and a second episode. Right censoring was used for patients with no other reported episodes, with time-to-censoring calculated as the time between entry in the analysis and the last day of the study. For the analysis by age group, right censoring was also used when the age of the patient reached the upper bound of the age group studied. The risk of campylobacteriosis with a 95 % confidence interval was estimated at the mid-point of 6-month intervals, and the risk was converted to an annual rate per 100,000 people. However, for the analyses by gender, age, or urbanicity, the studied time period was restricted to the 5 years following the first episode, with the risk calculated at the mid-point of this 5-year interval. Due to the low number of cases in these stratum-specific analyses, the use of 6-month intervals would have led to very large confidence intervals.

Logistic regression

Logistic regression was used to evaluate patient characteristics in relation to the occurrence of reported episodes of campylobacteriosis. Three models were developed, one for each patient characteristic studied (i.e., gender, age group, and urbanicity). Given that we did not collect direct information from non-cases, a simulated individual database was created for each model, taking into consideration information from the population-at-risk over a 5 year period. The outcome was the report of an episode of campylobacteriosis (yes, no) and the following explanatory variables were included: previous episode of campylobacteriosis (yes, no), characteristics of patient (as categories), and their interaction. The database was created in two steps. First, the number of records for people without a previous reported episode of campylobacteriosis was estimated separately for gender, age group, or urbanicity as the average population at risk in the study area based on census

information. Among these, a number of records corresponding to the average number of reported cases (first episode) for a 5 year period were set as having had a positive outcome. For example, in the model including gender, 3,519,216 males were included in the analysis as having had no previous reported episode of campylobacteriosis; among them, 7155 were set as having had a positive outcome (i.e. 15,742 reported male cases for the study period/11 years of the study period*5 years) and the remaining 3,512,061 males were set as having had a negative outcome (see Table III). In the second step, records for people with a previous episode were added to the database and set as the effective population at risk for each category of patient characteristics (estimated from the survival analysis for the 5 years following a reported episode of campylobacteriosis, see Table III). Outcome was then set as positive for the number of patients corresponding to the number of second episodes of campylobacteriosis reported (for example, 12,485 males were included as having had a first episode, among which 163 had a positive outcome). Most patients with two episodes of campylobacteriosis were included twice in the analysis. A hierarchical backward procedure was used for model selection using $P \geq 0.05$ based on the likelihood ratio test (*LRT*) as criterion for removal (performed in SAS 9.2). The odds ratio (OR) was used to present results.

Results

A total of 29,407 episodes of laboratory-confirmed cases of campylobacteriosis were recorded in the surveillance database between 1996 and 2006, inclusively. From these, 158 were excluded because a previous episode was recorded within 90 days of the date of onset. The remaining 29,249 episodes were linked to 28,905 patients for an average of 1.01 episodes per patient. Mortality related to campylobacteriosis was recorded for 6 patients.

In assessing the completeness of information for the estimation of the date of onset, the percentages of records with valid information were: 72 % for a date of sample collection, 15 % for date of physician notification, 16 % for date of reception of physician report, 96 % for date of laboratory notification, 99 % for date of reception of laboratory report, and 38 % had a valid date of onset. Consequently, the onset date was mostly estimated based on the actual reported date of onset (38 %) or on the date of laboratory notification (61 %). The various intervals of time used for the estimation showed important variations among health

regions, as presented in Table I. For the 28,905 patients, 328 (1.1 %) had 2 reported episodes, 8 (0.03 %) had 3 reported episodes, and none had more than 3 episodes. The distribution of the lag time between the first and second episode is presented in Figure 4. Among the 336 patients with recurrent episodes, 90 % resided in the same municipality and 93 % in the same region (rural, semi-urban, or urban) at the time of their first two reported episodes. The percentage of patients who had moved from an urban region to another region type between their 2 episodes was similar to the percentage that had moved from a rural region to another one (9.9 % versus 8.1 %).

No statistically significant association was observed between the *Campylobacter* species isolated in the first and second episode ($P=1.00$, McNemar exact test). This analysis was restricted to patients with only *Campylobacter jejuni* or *Campylobacter coli* isolated in their first or second episode ($n=210$), considering the low number of reported cases for other species (Table II). It is worth noting that among cases with *Campylobacter coli* isolated in the first episode, 36.8 % also had *Campylobacter coli* isolated in the second episode, although *Campylobacter coli* was noted in only 5 % of episodes in the entire dataset (considering only episodes with single species isolated). Further exploration of the data reveals that among these 210 isolates, the proportion of *Campylobacter coli* isolates was similar according to the level of urbanicity, estimated at 5.8% in semi-urban areas, 11.5% in rural areas and 11.3% in urban areas ($P=0.25$, Chi-square test).

The overall incidence rate of recurrent campylobacteriosis decreased from 490 per 100,000 people per year within the first 6 months following an episode, to 150 per 100,000 people per year by 4 years after the first episode (Figure 5). After 5 to 9 years, the incidence rate was not statistically different from the incidence observed in the population for a first episode. An increased risk was also observed among all age, gender, and urbanicity groups with a risk for a second episode 4.5 to 9.7 times higher than the risk estimated for a first episode (Table III).

According to the logistic regression model for gender, no statistically significant interaction was observed ($P=0.42$, *LRT*) between gender and a previous episode of campylobacteriosis within the ensuing 5 years, suggesting that a previous episode increased the risk of campylobacteriosis by the same magnitude for both genders. This interaction was thus removed from the model. The estimates for gender ($OR=1.3$ for male versus female) and a previous episode ($OR=6.8$) were statistically significant ($P<0.01$, *LRT*). For the logistic

regression model including age, the interaction between age and a previous episode was statistically significant ($P=0.03$, *LRT*). According to post-hoc pairwise comparisons, the increase in the risk of campylobacteriosis following a first episode was lower in the 0-4 age group compared to the other age groups ($OR=2.1$ to 2.2 , $P<0.02$). Finally, according to the logistic regression model including urbanicity, a statistically significant interaction ($P=0.02$, *LRT*) was observed between the type of region and a previous episode. Post-hoc pairwise comparisons revealed that the impact of having had a previous episode of campylobacteriosis on the risk of a subsequent episode was greater in rural areas compared to semi-urban ($OR=1.4$, $P=0.02$) or urban ($OR=1.7$, $P<0.01$) areas.

Discussion

According to our results, the risk of a recurrent episode of campylobacteriosis was 248 for every 100,000 patients per year on average for the first 5 years following a first episode. This means that approximately 1.2 % of patients with a reported episode of campylobacteriosis suffer from another episode within the next 5 years. Although this percentage might seem low, it represents a much higher risk than the one observed in the general population.

The relatively high rate of recurrence in campylobacteriosis cases may suggest that people in Quebec, like in other regions of industrialized countries, might be exposed to *Campylobacter* at lower levels than needed to develop an effective immunity. This would be in agreement with other studies which conclude that the development of immunity against *Campylobacter* is most likely limited to developing countries, where individuals are most likely exposed to a highly contaminated environment, characterized for example by a poor quality water supply or by the presence of poultry in the house [5, 8, 10, 11]. Partial immunity in developing countries is supported by children excreting the bacteria for shorter duration and by disproportionately higher risk in travellers [12]. In industrialized countries, the exposure to *Campylobacter* is considered much lower, which translates into lower incidence rates of campylobacteriosis in children and a lower percentage of carriers [11, 13, 14]. One of the few documented instances of acquired immunity to *Campylobacter* infection in industrialized countries is with people professionally exposed, such as poultry abattoir workers [15, 16]. This fraction of the population, although likely present among the cases

reported in the province of Quebec, is probably too small to have had an impact in our study. Another study conducted in Scotland found some evidence of age-acquired immunity to common serotypes [17], whereas immunity to common genotypes was proposed as an explanation for reduction in incidence of campylobacteriosis in some countries [18].

Our data did not show evidence of the development of *Campylobacter* species-specific immunity, since people with recurrent episodes were as likely to have been infected twice by the same *Campylobacter* species. However, *Campylobacter* strains for the same species are reported to present a high genetic diversity [19]. Thus, immunity is expected to develop for strains sharing similar antigenic properties, which could not be evaluated in this study. This analysis could have been biased by the exclusion of some cases involving other or multiple species; however, this exclusion amounted to only 1 % of cases. It should be remembered that reported cases represent only a small fraction of all cases occurring in the population. It would be interesting to evaluate if patients with more severe clinical presentations are similar in terms of immune response and risk of recurrence when compared to milder cases.

In addition to the lack of evidence of an acquired immunity, a prior episode seems to increase the risk of reporting a second episode of campylobacteriosis. Campylobacteriosis might cause long-term perturbations of intestinal physiology leading to an increased susceptibility to enteric diseases in general [20]. Long-term patho-physiological consequences of *Campylobacter* infections are also supported by a Danish study that noted an increased mortality following a reported episode of campylobacteriosis for the year following the episode, even after adjustment for comorbidity [21]. Unfortunately, no information was available on the significance of relapses or recurrent episodes in the explanation of this excess risk.

It is also possible that the higher risk is driven by some sub-groups of the population with diseases that predispose them to a high risk of recurrence. In the literature, there are reported cases of patients with hypogammaglobulinemia who experienced recurrent episodes of campylobacteriosis [22]; however, recurrent episodes were closer in time than what we observed and a predisposing disease such as this is rare. Other diseases were reported as risk factors for campylobacteriosis, including AIDS, chronic intestinal diseases, diabetes, liver disease and metastatic cancers [21, 23-25]. The use of antacid or antibiotics is also associated with a higher risk of campylobacteriosis [26-28]. This can also be the case for

people using corticosteroids. These drugs are commonly prescribed for a wide variety of diseases such as asthma, rheumatism, allergies, and renal disorders, and their chronic use is associated with an increased risk of infectious diseases [29] .

Another sub-group at possible higher risk would be travelers; according to surveillance data collected in the region of Waterloo, 19 % of reported cases of campylobacteriosis were associated with international traveling [30]. Travel-associated cases are likely overestimated in surveillance databases, because people having traveled abroad in the days preceding a diarrheal episode are more likely to seek medical advice, even after adjustment for disease severity [31]. It is possible that people do develop immunity against *Campylobacter*, but that such immunity is not effective when exposed to uncommon strains or to a highly contaminated environment when traveling in developing countries. In the Quebec surveillance database on reportable diseases, data on the occupation of the patient and whether cases are related to out of province travel were missing for 85 % and 96 % of patients respectively, making any analysis unfeasible. From another perspective, people with a previous diagnosis of campylobacteriosis might be more inclined to consult their physician when they experience another episode of acute gastro-enteritis. In fact, the overall risk of campylobacteriosis in Canada has been estimated to be approximately 1.5% per year [2], which is very close to our 1.2% estimate.

The higher rate of recurrence for those with a previous infection of *Campylobacter* is suggestive of long-term or recurrent rather than punctual exposure, for example via an occupational exposure to animals, a source of drinking water or food habits [32-34]. This could be of particular importance for people living in rural areas where infection through drinking raw milk or being in direct contact with excreting farm animals is more likely [32-35]. This could be also true for young children who have closer contact with their environment due to specific behaviors. A long-term or recurrent exposure from a specific source is also suggested when *C. coli* is frequently isolated (i.e. 36 %) in successive episodes but not commonly isolated in the general population. *C. coli* is known to be strongly associated with swine and certain environmental sources [36]. These speculations are supported by our results which show that the risk of campylobacteriosis following a first reported episode is higher in infants and people from rural regions.

Some assumptions underpinning this study must be mentioned. First, a proxy estimation was used for the date of campylobacteriosis onset, which is a potential source of error.

However, we do not have reason to believe that this method biases the results. Moreover, the possibility that chronic cases were identified as recurrent cases is low. In fact, cases occurring less than 3 months from first episodes were excluded, and campylobacteriosis typically lasts less than 7 days [37, 38] and bacterial excretion following the resolution of clinical signs persists for only two to nine weeks [7, 39]. It was assumed that all people having had a reported episode of campylobacteriosis remained at risk of having another one up to the end of the study. However, information on patient mortality occurring after the episode was not available, and episodes reported in two different health regions for a single patient were not necessarily identified by a single identifier. Despite this fact, any death or move would have led to a reduction in the number of reported episodes, and ultimately to the same conclusions. Based on our observations and other reports, the fatality rate associated with reported campylobacteriosis episodes in Canada is typically less than 1% [40]. Likewise, the impossibility of linking cases occurring in a single patient but reported in different health regions would also lead to an underestimation of the risk of recurrent episodes, because this would lead to underestimating the number of cases of recurrent episodes. Finally, a misclassification bias could be present in our study, since patients with only one reported episode could have had another episode prior to our study time period. Likewise, not all patients stayed in the same region type for the entire study period; city dwellers can also move to cottages on a regular basis for short or long periods of time, yet remain classified as urban for statistical purposes. These misclassifications, if present, would have likely produced more conservative results with a reduction of the risk difference observed.

We used a logistic model to study the risk of recurrent episodes according to patient characteristics. This model did not take into account the correlation between individuals included twice in the analysis. Attempts were made to fit models using multi-level or generalized estimating equation methods but no convergence was obtained. The restriction of the analysis to patients having had a first episode would have led to misleading results due to the inability to adjust for stratum-specific baseline risks. Development and validation of statistical models for studying recurrent episodes in this setting could be an issue to consider [41].

Data arising from surveillance systems, although imperfect, represent an invaluable source of information for studying the epidemiology of infectious diseases such as

campylobacteriosis. However, given the experience of this study, such data would be further enhanced by capturing information related to domestic travel, underlying medical conditions, antacid or antibiotic use, and occupational information.

Conclusions

When compared to a baseline risk, the risk for a recurrent episode of campylobacteriosis was increased for four years and followed a decreasing trend. This increased risk of a recurrent event was similar across gender, but higher for people from rural areas and lower for children under four years old. These results may suggest the absence of durable immunity or clinical resilience following a first episode of campylobacteriosis and periodic re-exposure, at least among cases reported through the surveillance system. A follow-up study on recurrent cases might be useful for understanding specific patient characteristics involved in this higher risk of recurrence. These results also suggest that recurrent cases of campylobacteriosis should be excluded from risk factor analyses, or that the correlation between episodes occurring in the same individual should be taken into account. Lastly, this data revealed some level of specificity in the epidemiology of campylobacteriosis for population sub-groups such as children and people living in rural areas. Patients experiencing campylobacteriosis would benefit from being informed about potential sources of contamination and adequate preventive measures.

Acknowledgments

We would like to acknowledge the health regions in Quebec for sharing their surveillance data. This project was financially supported by the Canadian Institutes of Health Research and by the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Montreal through research fellowship to J. Arsenault.

References

1. Public Health Agency of Canada. **Notifiable Diseases On-Line**. Public Health Agency of Canada; 2005. (http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/index_e.html). (Accessed 15 August 2005).

2. Thomas MK, Majowicz SE, Sockett PN, Fazil A, Pollari F, Doré K, Flint JA, Edge VL: **Estimated numbers of community cases of illness due to *Salmonella*, *Campylobacter* and verotoxigenic *Escherichia coli*: Pathogen-specific community rates.** *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006, **17**(4):229-234.
3. Gillespie IA, O'Brien SJ, Frost JA, Adak GK, Horby P, Swan AV, Painter MJ, Neal KR: **A case-case comparison of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* infection: a tool for generating hypotheses.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**(9):937-942.
4. Green CG, Krause D, Wylie J: **Spatial analysis of *Campylobacter* infection in the Canadian province of Manitoba.** *Int J Health Geogr* 2006, **5**(1):2.
5. Havelaar AH, van Pelt W, Ang CW, Wagenaar JA, van Putten JP, Gross U, Newell DG: **Immunity to *Campylobacter*: its role in risk assessment and epidemiology.** *Crit Rev Microbiol* 2009, **35**(1):1-22.
6. Janssen R, Krogfelt KA, Cawthraw SA, van Pelt W, Wagenaar JA, Owen RJ: **Host-pathogen interactions in *Campylobacter* infections: the host perspective.** *Clin Microbiol Rev* 2008, **21**(3):505-518.
7. Wright EP: **Duration of excretion period of *Campylobacter jejuni* in human subjects.** In *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Edited by Newell DG. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981:294-298.
8. Rao MR, Naficy AB, Savarino SJ, Abu-Elyazeed R, Wierzba TF, Peruski LF, Abdel-Messih I, Frenck R, Clemens JD: **Pathogenicity and convalescent excretion of *Campylobacter* in rural Egyptian children.** *Am J Epidemiol* 2001, **154**(2):166-173.
9. MSSS: **Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec.** Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Direction de la santé publique, Bureau de surveillance et de vigie sanitaire; 2002:104.
10. Richardson NJ, Koornhof HJ, Bokkenheuser VD, Mayet Z, Rosen EU: **Age related susceptibility to *Campylobacter jejuni* infection in a high prevalence population.** *Arch Dis Child* 1983, **58**(8):616-619.
11. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL: **Human campylobacteriosis in developing countries.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**(3):237-244.
12. Oberhelman RA, Taylor DN: **Campylobacter infections in developing countries.** In *Campylobacter*. 2nd edition. Edited by Nachamkin I, Blaser MJ. Washington, D.C.: ASM Press; 2000:139-153.

13. Baffone W, Bruscolini F, Pianetti A, Biffi MR, Brandi G, Salvaggio L, Albano V: **Diffusion of thermophilic *Campylobacter* in the Pesaro-Urbino area (Italy) from 1985 to 1992.** *Eur J Epidemiol* 1995, **11**(1):83-86.
14. Hellard ME, Sinclair MI, Hogg GG, Fairley CK: **Prevalence of enteric pathogens among community based asymptomatic individuals.** *J Gastroenterol Hepatol* 2000, **15**(3):290-293.
15. Cawthraw SA, Lind L, Kaijser B, Newell DG: **Antibodies, directed towards *Campylobacter jejuni* antigens, in sera from poultry abattoir workers.** *Clin Exp Immunol* 2000, **122**(1):55-60.
16. Forbes KJ, Gormley FJ, Dallas JF, Labovitiadi O, MacRae M, Owen RJ, Richardson J, Strachan NJ, Cowden JM, Ogden ID *et al*: ***Campylobacter* immunity and coinfection following a large outbreak in a farming community.** *J Clin Microbiol* 2009, **47**(1):111-116.
17. Miller G, Dunn GM, Reid TM, Ogden ID, Strachan NJ: **Does age acquired immunity confer selective protection to common serotypes of *Campylobacter jejuni*?** *BMC Infect Dis* 2005, **5**:66.
18. Gormley FJ, Macrae M, Forbes KJ, Ogden ID, Dallas JF, Strachan NJ: **Has retail chicken played a role in the decline of human campylobacteriosis?** *Appl Environ Microbiol* 2008, **74**(2):383-390.
19. Dingle KE, Colles FM, Wareing DR, Ure R, Fox AJ, Bolton FE, Bootsma HJ, Willems RJ, Urwin R, Maiden MC: **Multilocus sequence typing system for *Campylobacter jejuni*.** *J Clin Microbiol* 2001, **39**(1):14-23.
20. Gradel KO, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder HC, Kristensen B, Ejlersen T, Nielsen H: **Increased risk of zoonotic *Salmonella* and *Campylobacter* gastroenteritis in patients with haematological malignancies: a population-based study.** *Ann Hematol* 2009, **88**(8):761-767.
21. Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K: **Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study.** *BMJ* 2003, **326**(7385):357.
22. LeBar WD, Menard RR, Check FE: **Hypogammaglobulinemia and recurrent *Campylobacter jejuni* infection.** *J Infect Dis* 1985, **152**(5):1099-1100.

23. Neal KR, Slack RC: **Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for *Campylobacter* gastro-enteritis in adults: a case-control study.** *Epidemiol Infect* 1997, **119**(3):307-311.
24. Danis K, Di Renzi M, O'Neill W, Smyth B, McKeown P, Foley B, Tohani V, Devine M: **Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection: an all-Ireland case-control study.** *Euro Surveill* 2009, **14**(7).
25. Stafford RJ, Schluter PJ, Wilson AJ, Kirk MD, Hall G, Unicomb L: **Population-attributable risk estimates for risk factors associated with *Campylobacter* infection, australia.** *Emerg Infect Dis* 2008, **14**(6):895-901.
26. Doorduyn Y, Van Den Brandhof WE, V. A. N. Duynhoven YT, Breukink BJ, Wagenaar JA, W VANP: **Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study.** *Epidemiol Infect* 2010:1-14.
27. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF: **Omeprazole as a risk factor for *Campylobacter* gastroenteritis: case-control study.** *BMJ* 1996, **312**(7028):414-415.
28. Effler P, leong MC, Kimura A, Nakata M, Burr R, Cremer E, Slutsker L: **Sporadic *Campylobacter jejuni* infections in Hawaii: associations with prior antibiotic use and commercially prepared chicken.** *J Infect Dis* 2001, **183**(7):1152-1155.
29. Klein NC, Go CH, Cunha BA: **Infections associated with steroid use.** *Infect Dis Clin North Am* 2001, **15**(2):423-432, viii.
30. Public Health Agency of Canada: *C-EnterNet 2006 Annual Report / National Integrated Enteric Pathogen Surveillance Program* Public Health Agency of Canada; 2007.
31. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ: **The study of infectious intestinal disease in England: what risk factors for presentation to general practice tell us about potential for selection bias in case-control studies of reported cases of diarrhoea.** *Int J Epidemiol* 2003, **32**(1):99-105.
32. Studahl A, Andersson Y: **Risk factors for indigenous *Campylobacter* infection: a Swedish case-control study.** *Epidemiol Infect* 2000, **125**(2):269-275.
33. Unicomb LE, Dalton CB, Gilbert GL, Becker NG, Patel MS: **Age-specific risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in regional Australia.** *Foodborne Pathog Dis* 2008, **5**(1):79-85.

34. Fullerton KE, Ingram LA, Jones TF, Anderson BJ, McCarthy PV, Hurd S, Shiferaw B, Vugia D, Haubert N, Hayes T *et al*: **Sporadic *Campylobacter* infection in infants: a population-based surveillance case-control study.** *Pediatr Infect Dis J* 2007, **26**(1):19-24.
35. Thompson JS, Cahoon FE, Hodge DS: **Rate of *Campylobacter* spp. isolation in three regions of Ontario, Canada, from 1978 to 1985.** *J Clin Microbiol* 1986, **24**(5):876-878.
36. Ogden ID, Dallas JF, MacRae M, Rotariu O, Reay KW, Leitch M, Thomson AP, Sheppard SK, Maiden M, Forbes KJ *et al*: ***Campylobacter* excreted into the environment by animal sources: prevalence, concentration shed, and host association.** *Foodborne Pathog Dis* 2009, **6**(10):1161-1170.
37. Gillespie IA, O'Brien S J, Frost JA, Tam C, Tompkins D, Neal KR, Syed Q, Farthing MJ: **Investigating vomiting and/or bloody diarrhoea in *Campylobacter jejuni* infection.** *J Med Microbiol* 2006, **55**(Pt 6):741-746.
38. Blaser MJ, Allos BM: ***Campylobacter jejuni* and related species.** In *Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc.; 2005:2548-2555.
39. Butzler J-P: ***Campylobacteriosis* in humans (A historical overview).** In *The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts*. Copenhagen, Denmark: Department of Communicable Disease Surveillance and Response; 2000:38-41.
40. Health Canada (Division of Foodborne and Enteric Diseases): **Canadian Integrated Surveillance Report for 1995 on *Salmonella*, *Campylobacter* and Pathogenic *Escherichia coli*.** *Can Commun Dis Rep* 1998, **24S5**.
41. Cook RJ, Lawless JF: *The Statistical Analysis of Recurrent Events*. New York: Springer; 2007.

Figures

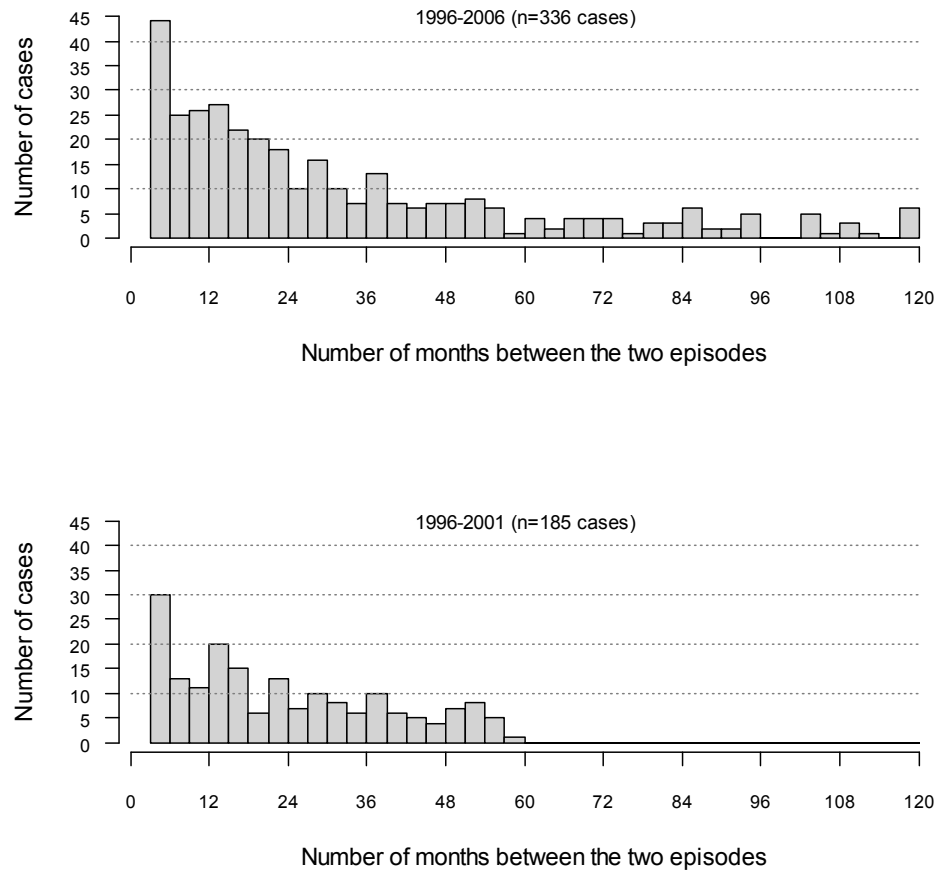


Figure 4. Interval of time between the first and second episode of campylobacteriosis in laboratory-confirmed reported cases in Quebec (episodes occurring in the first 90 days following the first episode were not considered). Top: all cases (1996-2006). Bottom: Cases reported between 1996 and 2001 and excluding episodes recurring after 5 years or more.

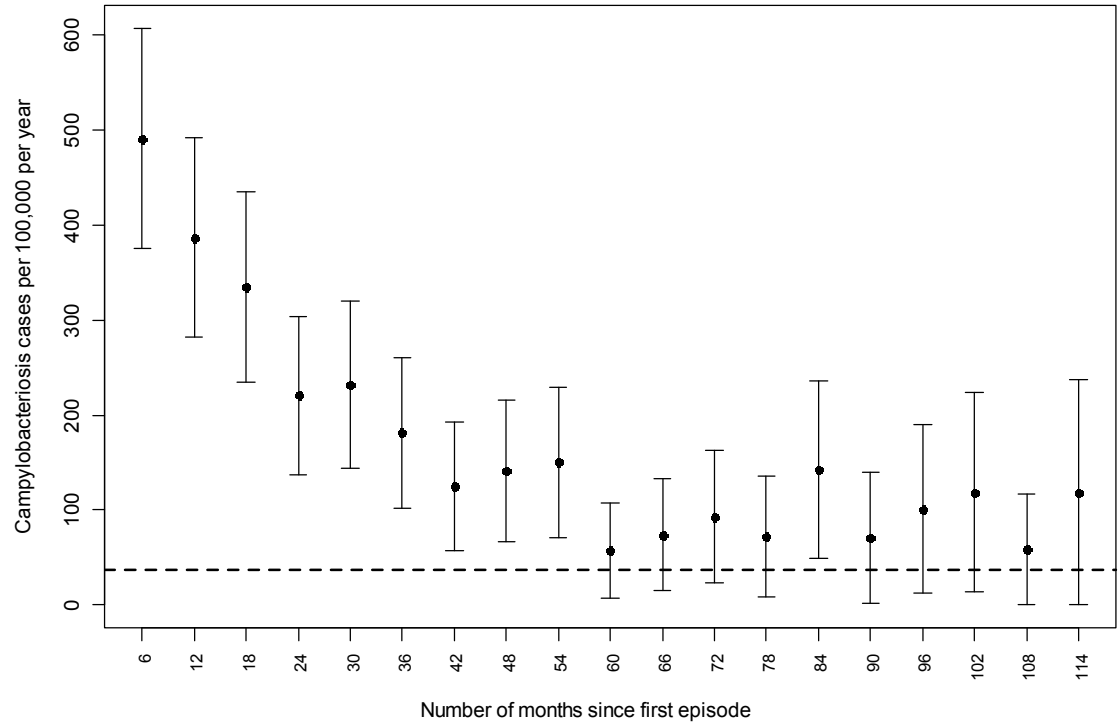


Figure 5. Risks of campylobacteriosis (with 95 % confidence limits) after a first episode among laboratory-confirmed reported cases in Quebec, 1996-2006. Risks were calculated at the mid-interval of 6-month periods following the first episode onset +90 days (dotted line: average incidence rate of first episode in the population).

Tables

Table I. Availability of Proxy Dates for Estimating the Date of Onset and Median Interval (Days) Between Date of Onset and Proxy Dates Among Reported Cases of Campylobacteriosis, by Health Regions, Quebec, 1996-2006.

Health region	Number of cases	Physician notification		Reception of physician report		Sample collection		Laboratory notification		Reception of laboratory report	
		n	Median	n	Median	n	Median	n	Median	n	Median
1	943	44	9	54	12	407	4	514	7	519	10
2	1,569	435	13	412	17	109	4	968	9	972	11
3	4,237	34	7	35	11	187	4	215	7	220	9
4	2,473	211	11	217	16	912	4	1,060	8	1,080	11
5	1,489	98	14	102	21	879	4	910	9	927	12
6	5,300	416	14	427	20	577	3	615	8	714	12
7	896	169	8	170	16	129	0	386	6	423	9
8	333	72	12	72	16	56	3	240	13	240	15
9	307	13	7	13	9	9	0	51	6	51	8
11	304	38	12	36	17	18	4	57	8	60	12
12	2,216	68	9	84	12	674	4	1,212	7	1,221	10
13	1,013	19	10	20	24	14	5	44	6	45	16
14	1,444	346	11	357	15	1,090	4	1,134	8	1,160	10
15	1,948	37	9	36	14	64	5	800	4	846	11
16	4,989	1,066	12	1,104	21	2,496	0	2,553	5	2,611	11
Total	29,461	3,066	12	3,139	18	7,621	3	10,759	7	11,089	11

Table II. *Campylobacter* Species Isolated During the First Two Consecutive Episodes of Campylobacteriosis Among Laboratory-Confirmed Cases Reported in Quebec, 1996-2006 (n=210 Patients With Recurrent Episodes)

First episode	Second episode (within a 5-year interval)		
	Species	Number	%
<i>jejuni</i>	<i>jejuni</i>	172	92.5
	<i>coli</i>	11	5.9
	<i>jejuni</i> and <i>coli</i>	1	0.5
	<i>hyointestinalis</i>	1	0.5
	<i>fetus</i>	1	0.5
	<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100.0</i>
<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	12	63.2
	<i>coli</i>	7	36.8
	<i>jejuni</i> and <i>coli</i>	0	0.0
	<i>Total</i>	<i>19</i>	<i>100.0</i>
<i>jejuni</i> and <i>coli</i>	<i>jejuni</i>	3	60.0
	<i>coli</i>	2	40.0
	<i>jejuni</i> and <i>coli</i>	0	0.0
	<i>Total</i>	<i>5</i>	<i>100.0</i>

Table III. Incidence Rate of Reported Cases of Campylobacteriosis With 95 % Confidence Limits for First and Consecutive Episodes According to Patient Characteristics, Quebec, 1996-2006

Characteristics	First episode (11 years of follow-up)			Second episode (limit of 5 years of follow-up)			Ratio in rates ^c
	Average population at risk per year	Cases ^a	Episode per year per 100,000 (95 % C.L)	Effective population at risk ^b	Cases ^a	Episode per year per 100,000 (95 % C.L)	
<i>Gender</i>							
Male	3,519,216	15,742	40.7 (40.0, 41.3)	12,485	163	262.8 (222.5, 303.2)	6.5
Female	3,687,208	13,142	32.4 (31.9, 33.0)	10,540	121	230.9 (189.8, 272.1)	7.1
<i>Age category (yrs)^d</i>							
0-4	389,854	2,406	56.1 (53.9, 58.4)	1,272	16	252.9 (129.0, 376.8)	4.5
5-14	890,700	2,774	28.3 (27.3, 29.4)	2,406	22	183.6 (106.9, 260.3)	6.5
15-44	3,097,425	15,351	45.1 (44.3, 45.8)	8,252	176	430.7 (367.1, 494.3)	9.5
45-64	1,872,161	5,262	25.6 (24.9, 26.3)	3,244	40	247.8 (171.0, 324.6)	9.7
≥65	955,915	3,032	28.8 (27.8, 29.9)	1,944	26	269.0 (165.6, 372.4)	9.3
<i>Urbanicity^e</i>							
Rural	893,415	4,209	42.8 (41.5, 44.1)	3,247	62	385.6 (289.6, 481.6)	9.0
Semi-urban	3,438,014	15,876	42.0 (41.3, 42.6)	12,780	170	267.8 (227.6, 308.1)	6.4
Urban	2,875,304	8,632	27.3 (26.7, 27.9)	6,889	51	148.6 (107.8, 189.4)	5.4
<i>Total</i>	7,206,733	28,905	36.5 (36.0, 36.9)	23,041	284	248.0 (219.2, 276.9)	6.8

^aTotal number of cases observed during the follow-up period.

^bThe effective population at risk (n_i') is the total number of individuals followed in the 5-year period (n_i) minus half the number of individuals censored (w_i) ($n_i' = n_i - w_i/2$).

^cEstimated incidence rate for second episode vs. first episode.

^dFor the first episode, the age category is the age at the time of the episode (case) and census data for the age group (population). For the second episode, patients were included in the analysis only for the period during which they were in the age category and if they had had an episode in the previous 5 years.

^eRegion of residence at time of first episode.

How to choose geographical unit in ecological studies: proposal and application to campylobacteriosis⁸

Julie Arsenault^{1,5*}, Pascal Michel^{2,5}, Olaf Berke^{3,5}, André Ravel^{2,5}, Pierre Gosselin^{4,5}

1. *Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*
2. *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Agence de la santé publique du Canada, Faculté de médecine vétérinaire, 3200 rue Sicotte, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*
3. *Department of Population Medicine, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G 4C3, Canada.*
4. *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Beauport, 945 Avenue Wolfe, Québec (Québec), G1V 5B3, Canada; Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), 2705 boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2*
5. *Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

Abstract

In spatial epidemiology, the choice of an appropriate geographical unit of analysis is a key decision that will influence most aspects of the study. In practice, the optimization of a desirable property for a given unit is often in conflict with another, such as the need for stability in rates versus the call for a homogeneous area. In this study, we proposed and applied a set of measurable criteria applicable for orienting the choice of geographical unit. Nine criteria were proposed, covering many aspects such as biological relevance, communicability of results, ease of data access, distribution of exposure variables, cases and population, and shape of unit. These criteria were then applied to compare various geographical units derived from administrative, health services and natural frameworks that could be used for the study of the spatial distribution of campylobacteriosis in the province of Quebec, Canada. In this study, the municipal geographical unit performed the best

⁸ Article en préparation pour une soumission à *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology* (soumission prévue en début septembre)

according to our assessment and given the specific objectives and time period of the study. Future research areas for optimizing the choice of the geographical unit are discussed.

Research highlights

- Nine criteria were proposed to guide the choice of unit for ecological studies.
- Criteria were operationalized for the study of campylobacteriosis in Quebec.
- The geographical unit with the best overall performance was municipality.

Keywords: Campylobacteriosis, ecological study, geographical unit, modifiable areal unit problem (MAUP).

1. Introduction

In epidemiology, the study of the spatial distribution of diseases has become more popular in the last decade following new methodological developments and ease of access of geographical information systems. These studies are useful for evaluating hypotheses linking disease occurrence to spatially varying or environmental determinants, but also for identifying regions with unexpectedly high or low incidence. In practice, such investigations are often planned as ecological studies and careful attention needs to be given to their design to alleviate or minimize the effects of potential biases, including the well-described ecological bias (Waller et al., 2004). One of the most crucial elements to consider during the study design is the choice of geographical unit for analysis (Osypuk et al., 2007). This decision is fundamental not only for analytical considerations, but also because biological and epidemiological mechanisms essential to the dynamic of a disease process at one geographical scale can be unimportant or nonexistent at another scale (Gotway et al., 2002). For the purposes of this study, we defined a geographical framework as a set of boundaries delineating an administrative or natural organization of the territory (i.e. census, watershed). These frameworks usually include different subsets at various scales. The areas defined by the boundary of a geographical framework at a defined scale were termed a geographical unit. It is generally recommended that the choice of the unit for spatial analysis should be theory-driven, with the objective of testing hypotheses about specific chains of causation that might link disease occurrence location with potential risk factors

(Macintyre et al., 2002; Gregorio et al., 2005). Despite this recommendation, delineation of the geographical unit for studying spatial patterns of diseases has been perceived as a conundrum, for which a satisfactory solution still needs to be found (Gauvin et al., 2007; Macintyre et al., 2002; Gregorio et al., 2005). In this context, one of the challenges in choosing the appropriate geographical unit relates to a lack of adequate conceptualization and measurement of the effect of place on health (Macintyre et al., 2002). In addition, the choice of the geographical unit is often limited by data availability, either because data of precise geographical location of cases are not routinely collected in health-related databases or are not disclosed to researchers for privacy protection reasons, or because primary data collection is too expensive (Osypuk et al., 2007; Macintyre et al., 2002; Diez Roux, 2004a). The choice of a unit also represents a compromise between having a unit large enough to get reliable rates, without blurring meaningful local variation (Osypuk et al., 2007; Gregorio et al., 2005). For all of these reasons, it is recommended that the relevance of the geographical unit be evaluated prior to any analysis (Osypuk et al., 2007; Riva et al., 2008; Diez Roux, 2004b; Boscoe et al., 2003). However, in the context of the ecological study of infectious diseases, there is no guideline for this task available in the literature to our knowledge.

This paper is presented in two sections. In the first section, we propose a set of practical criteria as a guide for the choice of geographical unit of analysis for ecological studies of infectious diseases. In the second section, we present an application of these criteria for the study of the spatial distribution of campylobacteriosis in Quebec, Canada.

2. Part I – Proposal of criteria for ecological studies

Nine criteria are proposed for evaluating and comparing geographical units in the context of ecological studies investigating spatial associations between infectious disease occurrence and environmental characteristics. These criteria were derived from a literature review, and discussions with experts in this field.

Criterion 1: Biological relevance

Biological relevance was defined as whether measured exposure variables accurately and comprehensively depict the hypotheses studied (Osypuk et al., 2007). Diverse scales might be of interest when studying the spatial patterns of disease, representing different processes (Osypuk et al., 2007; Diez-Roux et al., 2001). This criterion was selected for reduction of measurement errors and thus improvement of study validity (Osypuk et al., 2007).

Criterion 2: Communicability of results

The communicability of results was defined as the degree of familiarity of the geographical unit for various end-users. Maps based on familiar frameworks do not need additional information prior to their understanding, and the information they convey is more easily understood and recalled (Lewandowsky et al., 1993). The exchange of information between researchers and public health authorities or local stakeholders is considered to be a major public health issue, allowing for efficient implementation of interventions (Lebel et al., 2007).

Criterion 3: Data access

The availability of data was defined as the possibility of obtaining appropriate data in a timely manner, and is related to feasibility and validity issues. Data access includes issues related to the availability of existent databases versus the need for field sampling, the type of agreements required for data acquisition, the amount of time needed for data validation and processing prior to analyses, and the errors caused by transforming the data into the appropriate geographical unit.

Criterion 4: Intra-unit homogeneity

Intra-unit homogeneity was defined as the level of homogeneity in exposure variables within the areas forming the geographical unit (Gauvin et al., 2007; Flowerdew et al., 2008; Grady et al., 2009). When aggregated data are used for the study of an underlying individual-based model, a high intra-unit homogeneity reduces the impact of ecological bias

from aggregated values as an approximation for individual level data (Riva et al., 2008; Salway, 2003).

Furthermore, not all risk factors or determinants of health, such as population immunity or social environment, are reducible to individual level analogs (Osypuk et al., 2007; Reijneveld et al., 2000). Such factors often continuously vary over space, and consequently it is difficult to draw meaningful boundaries for their representation (Cockings et al., 2005). The intra-unit homogeneity criterion is then related to the statistical power of the analysis, and assesses if the boundaries of the geographical unit allow for the contrast of areas with a maximum of variability in environmental characteristics (Osypuk et al., 2007).

Criterion 5: Percentage of areas with sufficient population size

The percentage of areas with sufficient population size was defined as the proportion of all areas of the geographical unit with a sufficient population to allow valid statistical comparisons of the local rates (i.e. for each area) with the overall rate. This criterion was seen as important in that it permits the detection of unexplained local clusters of the disease that might warrant further investigation. Also, areas with low population numbers can be affected by unstable rates, meaning that slight perturbations in the number of cases will cause a large impact on their incidence estimates (Morris et al., 1993; Gelman et al., 1999).

Criterion 6: Completeness of geocoded events

The completeness of geocoded event was defined as the proportion of health events that could be precisely attributed to a single area of the geographical unit. Missing values can lead to an underestimation of the health problem under study with potential loss of impact, but can also distort spatial patterns if they are not missing at random.

Criterion 7: Variation in population size

The variation in population size was defined as the level of similarity in the number of people living in areas constituting the geographical unit. A similar population size across geographical units is a desirable property to reduce bias in the identification of spatial

patterns (Boscoe et al., 2003). Moreover, regression models used in ecological studies are generally based on certain distributional assumptions, including, in some instances, the homogeneity of variance which in turn is generally related to the regional population or sample size (Richardson et al., 2000; Berke, 2004).

Criterion 8: Variation in the areal size

Variation in areal size was defined as the level of similarity in the area of geographical units. The homogeneity of areal size was selected for two reasons. First, from a communication perspective, the emphasis of a choropleth map is put on large areas, creating a potential of visual bias (Lewandowsky et al., 1993). Secondly, from an epidemiological perspective, various areal sizes are likely to match different biological or socio-demographical processes occurring at different scales and therefore blur the specificity or decrease the strength of the measured associations.

Criterion 9: Compactness

The compactness of unit shape is a measure of the geographical proximity of each part of the geographical unit (Grady et al., 2009). This criterion was selected because most biological processes will occur within a relatively compact area. In addition, patterns from maps with a more regular and simple structure are usually better interpreted visually (Walter, 1993).

Four additional elements were also considered but not kept as key criteria for selection of a geographical unit. The first element relates to the spatial distribution of unmeasured confounders, for which a small amount of between-area variability is required to reduce ecological confounding bias in statistical estimates (Salway, 2003; Cockings et al., 2005). However, it was viewed as difficult to evaluate in most situations. The second was the relevance of the geographical units for policy formulation and implementation (Osypuk et al., 2007; Lebel et al., 2007; Cockings et al., 2005). This criterion overlaps with the biological relevance and communicability criteria. Another criterion was the internal homogeneity of disease rates, as previously suggested for optimizing the visualization or exploratory analysis of spatial patterns of diseases (Cockings et al., 2005). However, although such exploratory

applications might enhance visualization, it can be criticized as allowing a post hoc development of hypotheses (Cockings et al., 2005). Also, acceptability of the geographical unit relating to privacy issues was considered but was not selected because of the lack of published information to guide its application.

3. Part II: Illustrative case study - campylobacteriosis in Québec, Canada

The above proposed criteria were applied in the context of a concurrent investigation aimed at a description of the spatial distribution of human campylobacteriosis in relation to social and environmental characteristics. No initial consensus on the choice of the most appropriate geographical unit for analysis had been reached for this study (Arsenault, 2010).

3.1. Material and methods

3.1.1. Study area, time period and data collection

This study was conducted in the province of Quebec, Canada, but non-organized territories, incompletely enumerated Indian reserves and settlements, as well as municipalities in the northern region of the province (Nunavik) were excluded. Following approval of the project by the research ethics boards of the Agency for Health and Social Services of Montreal and of the Faculty of Medicine of the University of Montreal, a total of 28,521 laboratory-confirmed human cases of campylobacteriosis reported between 1996 and 2006, inclusively, were retrieved from the regional health units. Population data were obtained from Statistics Canada on the level of dissemination area (i.e. small homogeneous areas partitioning municipalities for census purposes) for the censuses years 1996, 2001, and 2006.

Explanatory variables are presented in Table IV.

3.1.2. Selection of geographical units

As a first step, all geographical frameworks commonly used in ecological studies were considered for our analysis. For this purpose, a literature review was performed using the Medline database for the years 1990 to 2009 inclusively and using the keywords “spatial” and “incidence” or “prevalence” as well as “risk” or “determinant.” Geographical units were listed from studies of ecological associations between the occurrence of human infectious diseases and environmental characteristics, and limited to diseases with potential

environmental sources. Only studies with the required information available in English or French languages were considered. Following discussion between co-authors, other geographical units and frameworks not commonly used in the studies retrieved but considered appropriate for ecological analyses were also added to the list.

3.1.3. Operationalization of criteria

The method used for the operationalization of each criterion is summarized in Table V. The intra-unit homogeneity of exposure variables was measured by intra-class correlation coefficients, which allows the partitioning of the variance of a variable into its different hierarchical levels (Diez-Roux et al., 2001). For the agricultural variables, one value was calculated over years for each dissemination area and was then dichotomized (presence/absence). Two-level random intercept logistic models were built using 2nd order penalized quasi-likelihood estimation (MLwiN 2.20), with dissemination areas and areas of the geographical unit as the two random levels. The 38 municipalities entirely formed of urban areas with no reported agricultural activities were excluded from this analysis. Dichotomization of the agriculture variables, aggregation over years and exclusion of large urban areas were done based on preliminary analysis (i.e. data were highly skewed to the right, >96 % of dissemination areas had the same value (presence/absence) for animal production over census years, absence of variability in space or time for large urban areas). The intra-class correlation coefficients were estimated using a simulation-based method programmed in SAS 9.2 for logistic models (Browne et al., 2005). For the demographic and climate variables, three level random intercept normal models were built in MLwiN 2.20 with years, dissemination areas and areas of the geographical unit as the random levels. The only exception was for low-income percentage, for which a two-level model was built since data were only available for 2001. Data were modeled on their original scale, with the exception of the low income variable for which data were log-transformed to improve normality. The intra-class correlation coefficients were then estimated using standard methods for normal models (Snijders et al., 1999). For all models, normal probability plots of standardized residuals at each level were visually assessed to detect departure from normality assumption. For logistic models, the assumption of binomial variation at the lowest level was evaluated by estimating the extra-binomial variation parameter.

3.1.4. Overall assessment of performance

The criteria were standardized to a 0 to 100 score scale for comparison where 0 represents the minimal and 100 the maximal (i.e., best) theoretical value (Table V). For criteria that do not have a well-defined maximal (or minimal) value, the maximal (or minimal) value observed between the geographical units evaluated was used for standardization. Criteria focusing on related concepts were grouped in 5 categories (Table V) because correlation was expected in their estimated performance. An average performance value was calculated for each category. Category averages were then averaged by type of measure (semi-quantitative or quantitative) and overall, to get an assessment of each geographical unit.

3.2. Results

3.2.1. Selection and definition of geographical units

Frameworks commonly used in ecological studies of infectious diseases are presented in Table VI. Among them, the administrative and health services frameworks were selected for this study. However, the mail delivery and grid frameworks were not included, mostly because of difficulties in allocating cases and also considering issues related to data availability, completeness of geocoded events, and compactness criteria. In fact, for mail delivery frameworks, the percentage of non-missing values for the 6-digit postal code ranged from 8 % to 99 % (median of 75 %) according to health regions, leading to a great potential of bias on spatial patterns. Moreover, postal code areas were often unstable in time and sometimes made of non-adjacent multi-part polygons, bringing additional complexity to geocoding cases. In addition, for the 6-digit postal code areas, population data by age and gender and socio-economic data were not available from census data, and those areas did not allow greater precision compared to municipality in rural areas where agricultural production takes place.

In addition to commonly used frameworks, two other geographical units based on natural frameworks were also included (i.e., watershed and ecodistricts) as three custom frameworks (Table VII). The “smallest unit” custom framework was created with the

objective of having the smallest areas at which case residency could be reliably located. In order to do so, we intersected the municipality and the Local Community Service Center's (CLSC) boundary files. Indeed, for large municipalities including more than one CLSC, the areas followed the CLSC boundaries; otherwise they followed the municipality. Furthermore, two "agricultural" custom frameworks were created by merging similar adjacent geographical areas in terms of agricultural production. Each area from the smallest unit framework was classified according to their covariate patterns for the presence/absence of various animal production and pasture land use. Adjacent areas belonging to the same class were merged, based on rook contiguity criterion, forming the "agriculture 1" geographical unit. Due to the important correlation observed between dairy cattle, beef cattle, and small ruminant production, an alternative geographical unit was created, named "agriculture 2" by merging the adjacent areas with similar values for the presence/absence of ruminant production, poultry production, and pasture use.

A geographic boundary file for each geographical unit was created from the "smallest units" of the geographical file. This ensured a similar level of detail in the boundaries of various geographical units. For watersheds and ecodistricts, the boundaries of the original geographical files did not perfectly match with the ones of the "smallest units;" each "smallest unit" was then attributed the single watershed or ecodistrict covering its largest populated area. The study area and two of the geographical units studied are illustrated in Figure 6.

3.2.2. Evaluation of criterion for each geographical unit

The performance of each geographical unit by criterion is presented in Table VIII. For biological relevance criteria, four geographical units were regarded as relevant. This includes the municipality, in the view that water treatment plants and distribution systems are managed at this administrative level, and the transmission of *Campylobacter* through drinking water contaminated by farm animals is plausible. Also, municipality is a politically significant unit for service distribution, including parks, recreation, and environmental protection (Osypuk et al., 2007), and thus can be seen as a living area where people are likely to be exposed to a similar risk of environmental contamination. Watersheds were also relevant, considering that natural water sources are often contaminated with

Campylobacter and are suspected as a source of the bacteria for humans through drinking or recreational activities. Likewise, ecozones were considered as biologically relevant since ambient temperature and precipitation were selected as exposure variables of potential interest for campylobacteriosis, and ecozones were designed according to many ecological variables including the climate. Finally, the two custom frameworks based on agricultural production were set as biologically relevant; adjacent areas with similar animal production are likely correlated in their underlying environmental risk of campylobacteriosis.

For the communicability criterion, only the municipalities and CLSC geographical units were regarded as highly suitable since they are commonly used by the general population for administrative needs or health care seeking. The geographical units derived from the other standard frameworks were seen as not commonly used in the general public or specific to some disciplines (i.e. ecological or hydrological frameworks).

For data access, data on cases were obtained following a formal agreement with the regional health districts for all geographical units. For exposure variables, most were directly available from governmental authorities without the need of any formal agreement. The only exception was for data on agriculture, for which census data were not publicly available at smaller scales and thus we relied on the database of the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food of Quebec, which required a permit under the Access to Information Act. For the evaluation of intra-unit homogeneity criterion, the fit of all models was adequate according to visual assessment of standardized residuals and estimation when applicable of the extra-binomial parameter (estimated to 0.9 on average). Results are summarized in Table IX.

The minimum population size required for each area was estimated to 1001 people. This number is based on the overall cumulative incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, estimated at 382.2 per 100,000 people over the 11 years of our data.

4. Discussion

The application of the proposed criteria to the example of campylobacteriosis provided some guidance for the difficult task of selecting a geographical unit, and allowed for a better understanding of the strengths and weaknesses associated with alternative geographical units. Depending on specific objectives for which geographical units are selected, we are aware that different weights could be attributed to criteria, and that some of those criteria could even become irrelevant.

4.1. Should other geographical units be considered?

Various geographical units were selected and compared for the study of the spatial distribution of campylobacteriosis. One of the limits we faced in selecting them was the precision of case geocoding. As in many other countries, large-scale ecological studies on campylobacteriosis rely on surveillance databases for the estimation of disease rates. In Quebec, the most precise information for place of residence of cases is the 6-digit postal code. We argue that the database should be supplemented by another field indicative of the geographical unit of residence at a smaller scale in the census framework, such as the census tracts. This would have many advantages, including a large increase in flexibility for delineating geographical units and a reduction of errors in allocating cases to specific areas. A larger flexibility does not necessarily mean that smaller scale units should be privileged, since the smallest units are not necessarily the most relevant in a biological perspective.

The agriculture-based custom geographical units were created to have homogeneous geographical areas in terms of agricultural production, while reducing the instability in rate estimates. We chose to delineate our units in a very simplistic way. The use of a spatially constrained clustering algorithm was first seen as an attractive option. We tried this option in the BoundarySeer software, using the Steinhaus or mismatch dissimilarity metrics (TerraSeer Inc., 2001). However, results were not satisfactory, as the evaluation of the goodness of fit index did not converge to a maximum in order to determine the optimal number of clusters. Those custom frameworks performed very well in terms of intra-unit homogeneity of agricultural variables, but were not adequate in terms of shape of areas. The use of additional criteria such as the minimal population size or compactness might

have provided better results. However, software currently available for zoning areas including such criteria are not suitable for variables not normally distributed, and implementation of an adequate algorithm was beyond the scope of our study (Flowerdew et al., 2008; Grady et al., 2009).

4.2. Relative performance of geographical units

The evaluation of the biological relevance was rather subjective for two reasons. First, the scale and level of influence of various sources of the bacteria on environmental contamination remain elusive for the most part (Skelly et al., 2003). This limits the potential of defining geographical units based on the extent of environmental contamination. Second, residents often travel beyond the boundaries of their neighbourhood on a daily basis, so not only should the level of environmental contamination at the place of residence be taken into account, but also at other places where people can contract campylobacteriosis such as workplaces, schools, and public spaces (Osypuk et al., 2007). The smaller the areas forming the geographical unit, the more likely a discrepancy will occur between where the case was actually contracted and where it was allocated. Indeed, the smallest scale of ecological study should correspond to some “area of living,” which would first need more research for its delineation, especially in rural areas (Lebel et al., 2007). Despite these facts, the choice of geographical unit should be strongly dependent on the specific environmental hypotheses tested to insure validity in the interpretation of results. However, this criterion might not be relevant when geographical epidemiological studies are used solely as an exploratory tool to get information about the various scales where disease processes are occurring.

The relevance of the two criteria based on extrinsic consideration (i.e. communicability of results and data access) is likely to depend on whether the ecological study is conducted in an applied or fundamental perspective. In fact, these criteria could be less relevant when the objectives are to refine the theory underlying the spatial distribution of the disease and to find areas of unexplained risk for generating hypotheses. In this context, the timeliness of data access and communication to the general public should not be prioritized at the expense of other criteria related to study validity. For the operationalization of the data access criterion, we did not consider issues related to the need of integrating various dataset available from different frameworks, although it would likely need strong

consideration in other contexts (Gotway et al., 2002). In our study, data processing was rather straightforward because data were available as point data, raster data, or as hierarchical subdivisions of the units.

The evaluation of the intra-unit homogeneity criterion revealed a high variability in the proportion of total variance attributed to the between-unit level for agriculture variables, ranging from 7.7 % of health regions up to 43.4 % for the smallest unit. A similar trend was seen for demographic variables. Any increase in the size of the areas tends to significantly reduce the intra-unit homogeneity of the agricultural variable. Conversely, for climate variables, all geographical units performed very similarly, reflecting the nature of climate as a large scale phenomenon. This might also be a consequence of the interpolation method used to generate the data from sparse meteorological stations. The intra-unit homogeneity criterion also gave us an assessment of our a priori choice of study time period, which was selected as a tentative compromise for stable rate estimates in small areas while keeping exposure variables relatively constant. For agricultural and population density variables, very little variance was observed over time as we expected, supporting our choice. However, for the climate variables, and especially for precipitation, a smaller time period would also have been more appropriate considering that approximately 25 % to 65 % of the total variance was at the year level. Likewise, for education, a large proportion of the variance was attributed to time and we suspected a similar situation for low income. In fact, the overall low income percentage in Quebec was reported to have decreased from 23.5 % in 1996 to 17.2 % in 2006 (Statistics Canada, 2007). On the other hand, socio-economic variables can also be considered as potential confounders for agricultural or population density variables since they were reported to influence the likelihood of campylobacteriosis case reporting (Green et al., 2006; Simonsen et al., 2008). In this view, the relatively low variance of socio-economic variables at the between area level is a desirable property. For all variables, the evaluation of the intra-unit homogeneity criteria was based on small subdivisions of areas, but still on aggregated data. Thus, the estimated percentage of total variation attributed to between areas was potentially overestimated.

The percentage of areas with a sufficient population size for a valid comparison with the overall rate ranged from 58.5 % to 100 %. Thus, even with an 11-year data aggregation, the

detection of small local clusters of the disease might suffer from low power for many geographical units. The grading of geographical units based on minimal population size was almost in total disagreement with the ones based on variance partition and compactness criterion, underlining the need of a compromise or prioritization of criteria.

The completeness of geocoded events was not an important issue in discriminating geographical units; however, it would have been useful for other frameworks requiring the 6-digit postal code for allocating cases. This criterion would ideally be refined as the completeness of correctly geocoded events, considering that in the urban area of Montreal in Quebec, a higher percentage of geocoding errors in reported cases of campylobacteriosis was observed with smaller geographical units (Zinszer et al., 2010). However, we did not have access to the complete address to allow error detection for geocoding.

The heterogeneity in population size was variable across geographical units, with no clear association with the performance of other criteria. Interestingly, the census division and health regions were homogeneous for both population and area size.

The two criteria relative to shape of areas tend to give opposite results, with geographical units more uniform in size tending to be less compact. This might be a finding specific to our study area, characterized by the presence of low-populated costal areas. Units at a larger scale were generally more similar in terms of size, but since they were made from aggregated units at a smaller scale, they tend to be in an elongated form (and thus less compact) in most costal areas (ref.

Figure 6). However, for specific situations such as the use of watersheds for testing waterborne exposure, the compactness criterion is irrelevant since the natural process is in a more linear not compact shape. The same would be true for a hypothesis related to road network.

It should be noted that we measured criteria for communicability of results, ease of data access and biological relevance in a qualitative way, using a binary or ordinal scale. Those criteria were important, but difficult to measure. Consequently, a lot of weight could have been put on them while estimating an overall performance score. When considering only

criteria measured quantitatively, the geographical unit performing the best was the census division, and the municipality ranked in 4th position (Table VIII). A potential improvement would be to set a minimal acceptable value in an epidemiological perspective for each criterion, and then to standardize the individual performance in a 0-100 score where a 0 corresponds to this minimal acceptable value. The use of multi-criteria analysis could also be helpful. Finally, a weighing scheme could be developed to weigh criteria proportionally to their impact on the validity of study results.

4.3. Which geographical unit should be used?

In this case study, the geographical unit having the overall best ranking across all criteria was municipality, followed by watershed and agriculture-based units. However, depending on the context of the study, other geographical units can be recommended. For example, if one needs to maximize the intra-unit homogeneity in agricultural variables, then the municipality, census consolidated subdivisions, smallest units and agriculture-based geographical units are all viewed as appropriate. In contrast, if detection of a local area of unexplained risk is important, the census division, CLSC and Health region could be recommended based on the percentage of areas with sufficient population size. Studies on spatial distribution of campylobacteriosis do not need to be restricted to a single framework or scale. The comparison of results conducted with different geographical units, while keeping in mind the distinctive properties of each, is viewed as an empirical way to evaluate the relative importance of each criterion and also to improve our understanding of the spatial distribution of campylobacteriosis. The use of multi-level analysis could be considered as well when multiple hierarchical geographical units are relevant for different explanatory variables included in the model.

5. Conclusion

We proposed a set of criteria for informing the choice of a geographical unit of analysis in an explicit and transparent manner, and showed the usefulness of our proposal by applying it to campylobacteriosis in Quebec. The interest of this study is twofold. On one hand, it represents the first proposal of criteria that can be useful for supporting the choice of a geographical unit of analysis for ecological correlation studies. On the other hand, the

proposed criteria provide some guidance for this difficult task, and potentially allow for a better knowledge of the strengths and weaknesses associated with alternative geographical units. Depending on specific objectives of the ecological study for which geographical units are selected, we are aware that different weights could be attributed to our criteria, and that some of these criteria could at times be irrelevant. We identified some research avenues that would be helpful in improving the choice of geographical unit. In particular, the theory behind the spatial distribution of disease needs to be better defined as the relative impact of departure from the ideal scenario for each criterion on the study validity.

Acknowledgments

This work was made possible through doctoral research awards from the Canadian Institutes of Health Research and the *Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Montréal* attributed to J. Arsenault. We are most grateful to the provincial health units of Quebec, to the *Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation* du Québec, and to the National Land and Water Information Service of Agriculture and Agri-Food Canada for sharing of their data.

References

- Arsenault J. Épidémiologie spatiale de la campylobactériose au Québec [dissertation]. Saint-Hyacinthe, Qc, Canada: Université de Montréal; 2010.
- Bavia ME, Malone JB, Hale L, Dantas A, Marroni L, Reis R. Use of thermal and vegetation index data from earth observing satellites to evaluate the risk of schistosomiasis in Bahia, Brazil. *Acta Trop* 2001;79:79-85.
- Berke O. Exploratory disease mapping: kriging the spatial risk function from regional count data. *Int J Health Geogr* 2004;3:18.
- Boscoe FP, Pickle LW. Choosing geographical units for choropleth rate maps, with an emphasis on public health applications. *Cartogr Geogr Inf Sci* 2003;30:237-48.
- Browne WJ, Subramanian SV, Jones K, Goldstein H. Variance partitioning in multilevel logistic models that exhibit overdispersion. *J R Stat Soc [Ser A]* 2005;168:599-613.

- Clements AC, Brooker S, Nyandindi U, Fenwick A, Blair L. Bayesian spatial analysis of a national urinary schistosomiasis questionnaire to assist geographic targeting of schistosomiasis control in Tanzania, East Africa. *Int J Parasitol* 2008;38:401-15.
- Cockings S, Martin D. Zone design for environment and health studies using pre-aggregated data. *Soc Sci Med* 2005;60:2729-42.
- Diez-Roux AV, Kiefe CI, Jacobs DR, Jr., Haan M, Jackson SA, Nieto FJ, Paton CC, Schulz R. Area characteristics and individual-level socioeconomic position indicators in three population-based epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 2001;11:395-405.
- Diez Roux AV. Estimating neighborhood health effects: the challenges of causal inference in a complex world. *Soc Sci Med* 2004a;58:1953-60.
- Diez Roux AV. The study of group-level factors in epidemiology: rethinking variables, study designs, and analytical approaches. *Epidemiol Rev* 2004b;26:104-11.
- Eisen RJ, Lane RS, Fritz CL, Eisen L. Spatial patterns of Lyme disease risk in California based on disease incidence data and modeling of vector-tick exposure. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:669-76.
- Flowerdew R, Manley DJ, Sabel CE. Neighbourhood effects on health: does it matter where you draw the boundaries? *Soc Sci Med* 2008;66:1241-55.
- Gauvin L, Robitaille E, Riva M, McLaren L, Dassa C, Potvin L. Conceptualizing and operationalizing neighbourhoods: the conundrum of identifying territorial units. *Can J Public Health* 2007;98 Suppl 1:S18-26.
- Gelman A, Price PN. All maps of parameter estimates are misleading. *Stat Med* 1999;18:3221-34.
- Gotway CA, Young LJ. Combining incompatible spatial data [Review]. *J Am Stat Assoc* 2002;97:632-48.
- Grady SC, Enander H. Geographic analysis of low birthweight and infant mortality in Michigan using automated zoning methodology. *Int J Health Geogr* 2009;8:10.
- Green CG, Krause D, Wylie J. Spatial analysis of *Campylobacter* infection in the Canadian province of Manitoba. *Int J Health Geogr* 2006;5:2.
- Gregorio DI, Dechello LM, Samociuk H, Kulldorff M. Lumping or splitting: seeking the preferred areal unit for health geography studies. *Int J Health Geogr* 2005;4:6.
- Guimaraes RJ, Freitas CC, Dutra LV, Moura AC, Amaral RS, Drummond SC, Guerra M, Scholte RG, Freitas CR, Carvalho OS. Analysis and estimative of schistosomiasis prevalence for

- the state of Minas Gerais, Brazil, using multiple regression with social and environmental spatial data. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2006;101 Suppl 1:91-6.
- LaBeaud AD, Gorman AM, Koonce J, Kippes C, McLeod J, Lynch J, Gallagher T, King CH, Mandalakas AM. Rapid GIS-based profiling of West Nile virus transmission: defining environmental factors associated with an urban-suburban outbreak in Northeast Ohio, USA. *Geospatial Health* 2008;2:215-25.
- Lebel A, Pampalon R, Villeneuve PY. A multi-perspective approach for defining neighbourhood units in the context of a study on health inequalities in the Quebec City region. *Int J Health Geogr* 2007;6:27.
- Lewandowsky S, Herrmann DJ, Behrens JT, Li SC, Pickle L, Jobe JB. Perception of clusters in statistical maps. *Appl Cogn Psychol* 1993;7:533-51.
- Lowe AM, Roy PO, M BP, Michel P, Bitton A, St-Onge L, Brassard P. Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:429-35.
- Macintyre S, Ellaway A, Cummins S. Place effects on health: how can we conceptualise, operationalise and measure them? *Soc Sci Med* 2002;55:125-39.
- Michel P, Wilson JB, Martin SW, Clarke RC, McEwen SA, Gyles CL. Temporal and geographical distributions of reported cases of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Ontario. *Epidemiol Infect* 1999;122:193-200.
- Morris RD, Munasinghe RL. Aggregation of existing geographic regions to diminish spurious variability of disease rates. *Stat Med* 1993;12:1915-29.
- Naumova EN, Chen JT, Griffiths JK, Matyas BT, Estes-Smargiassi SA, Morris RD. Use of passive surveillance data to study temporal and spatial variation in the incidence of giardiasis and cryptosporidiosis. *Public Health Rep* 2000;115:436-47.
- Naumova EN, Christodouleas J, Hunter PR, Syed Q. Effect of precipitation on seasonal variability in cryptosporidiosis recorded by the North West England surveillance system in 1990-1999. *J Water Health* 2005;3:185-96.
- Odoi A, Martin SW, Michel P, Holt J, Middleton D, Wilson J. Geographical and temporal distribution of human giardiasis in Ontario, Canada. *Int J Health Geogr* 2003;2:5.
- Osypuk TL, Galea S. What level macro? Choosing appropriate levels to assess how place influences population health. In: Galea S, editor. *Macrosocial determinants of population health*. New York: Springer; 2007. p. 399-408.

- Pearl DL, Louie M, Chui L, Dore K, Grimsrud KM, Martin SW, Michel P, Svenson LW, McEwen SA. A multi-level approach for investigating socio-economic and agricultural risk factors associated with rates of reported cases of *Escherichia coli* O157 in humans in Alberta, Canada. *Zoonoses Public Health* 2009;56:455-64.
- Pompe-Kirn V, Ravnihar B, Ferligoj A. Computation of cancer incidence rates for defined small geographical areas--matching of numerator and denominator. *Neoplasma* 1981;28:363-9.
- Reijneveld SA, Verheij RA, de Bakker DH. The impact of area deprivation on differences in health: does the choice of the geographical classification matter? *J Epidemiol Community Health* 2000;54:306-13.
- Richardson S, Monfort C. Ecological correlation studies. In: Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D, editors. *Spatial Epidemiology - Methods and Applications*. New York: Oxford University Press Inc.; 2000. p. 205-20.
- Riva M, Apparicio P, Gauvin L, Brodeur JM. Establishing the soundness of administrative spatial units for operationalising the active living potential of residential environments: an exemplar for designing optimal zones. *Int J Health Geogr* 2008;7:43.
- Salway R. *Statistical issues in the analysis of ecological studies*: Imperial College School of Medicine at St Mary's; 2003.
- Sasaki S, Suzuki H, Fujino Y, Kimura Y, Cheelo M. Impact of drainage networks on cholera outbreaks in Lusaka, Zambia. *Am J Public Health* 2009;99:1982-7.
- Simonsen J, Frisch M, Ethelberg S. Socioeconomic risk factors for bacterial gastrointestinal infections. *Epidemiology* 2008;19:282-90.
- Skelly C, Weinstein P. Pathogen survival trajectories: an eco-environmental approach to the modeling of human campylobacteriosis ecology. *Environ Health Perspect* 2003;111:19-28.
- Snijders T, Bosker R. *Multilevel Analysis - An introduction to basic and advanced multilevel modeling*: Sage Publications Ltd; 1999.
- Srividya A, Michael E, Palaniyandi M, Pani SP, Das PK. A geostatistical analysis of the geographic distribution of lymphatic filariasis prevalence in southern India. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:480-9.

- Census trends for Canada, provinces and territories (table) [database on the Internet].
Statistics Canada Catalogue no. 92-596-XWE. 2007 [cited Nov 30, 2009]. Available from:
<http://www12.statcan.ca/english/census06/data/trends/Index.cfm>.
- TerraSeer Inc. BoudarySeer User Guide2001.
- Thompson RA, Wellington de Oliveira Lima J, Maguire JH, Braud DH, Scholl DT. Climatic and demographic determinants of American visceral leishmaniasis in northeastern Brazil using remote sensing technology for environmental categorization of rain and region influences on leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:648-55.
- Valcour JE, Michel P, McEwen SA, Wilson JB. Associations between indicators of livestock farming intensity and incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Emerg Infect Dis* 2002;8:252-7.
- Waller LA, Gotway CA. *Applied spatial statistics for public health data*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2004.
- Walter SD. Visual and statistical assessment of spatial clustering in mapped data. *Stat Med* 1993;12:1275-91.
- Wang XH, Zhou XN, Vounatsou P, Chen Z, Utzinger J, Yang K, Steinmann P, Wu XH. Bayesian spatio-temporal modeling of *Schistosoma japonicum* prevalence data in the absence of a diagnostic 'gold' standard. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [electronic resource] 2008;2:e250.
- Winters AM, Eisen RJ, Lozano-Fuentes S, Moore CG, Pape WJ, Eisen L. Predictive spatial models for risk of West Nile virus exposure in eastern and western Colorado. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:581-90.
- Wu XH, Wang XH, Utzinger J, Yang K, Kristensen TK, Berquist R, Zhao GM, Dang H, Zhou XN. Spatio-temporal correlation between human and bovine schistosomiasis in China: insight from three national sampling surveys. *Geospatial Health* 2007;2:75-84.
- Zinszer K, Jauvin C, Verma A, Bedard L, Allard R, Schwartzmand K, de Montigny L, Charland K, Buckeridge DL. Residential address errors in public health surveillance data: A description and analysis of the impact on geocoding. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology* 2010;1:163-8.

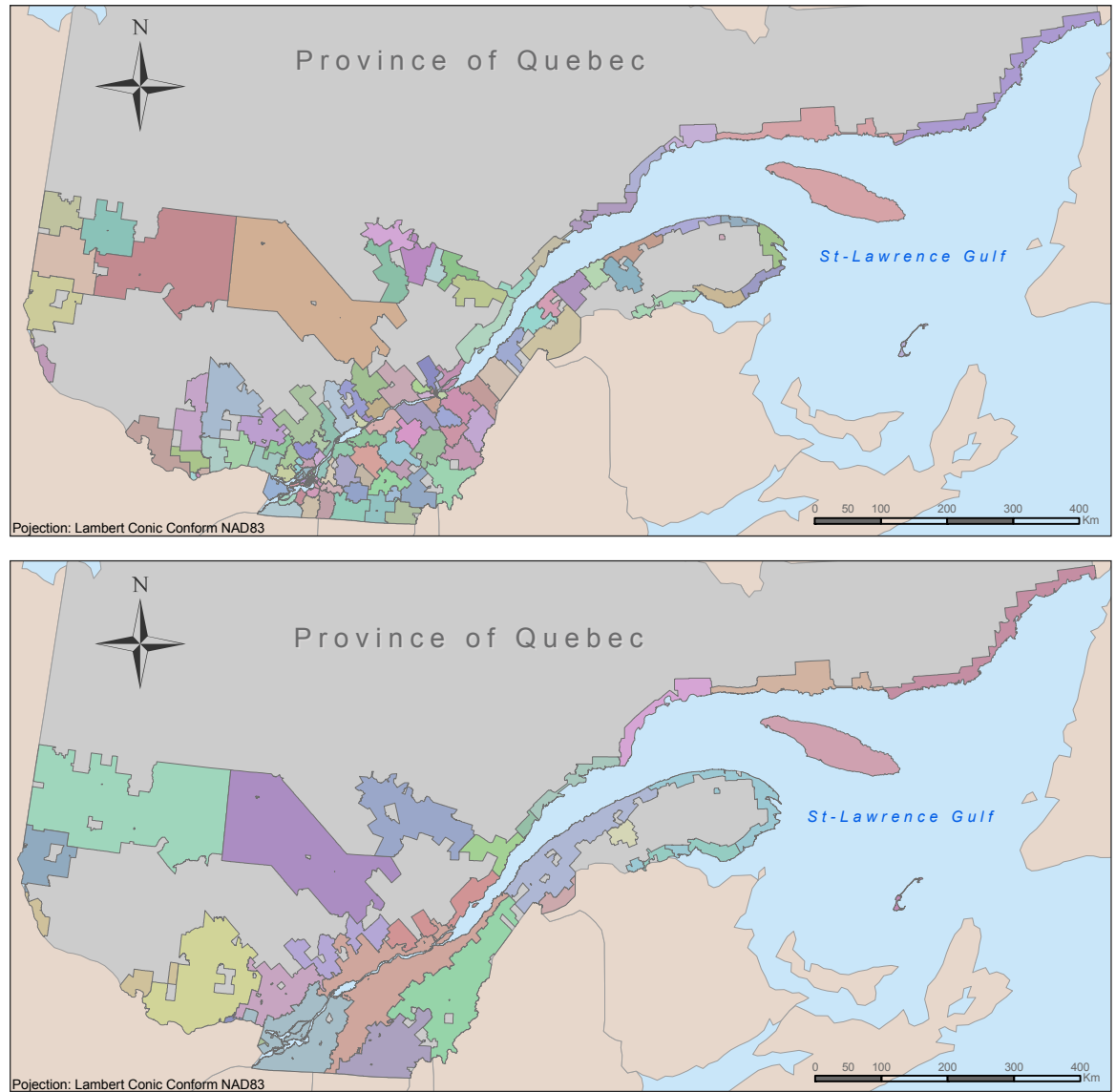
Figures

Figure 6. Illustration of the study area for the comparison of various geographical units for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec (each color represents a single unit; grey is for unpopulated or excluded areas). Top: division by Local community service centers (CLSC). Bottom: division by ecodistricts.

Tables

Table IV. Definition of exposure variables of interest for the study of spatial distribution of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006

Variable	Definition	Sources of data (years of collection)
<i>Agricultural characteristics^a</i>		
Beef cattle	Number of beef cattle per km ² of populated area	Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food of Quebec (1998, 2001, 2004)
Dairy cattle	Number of dairy cattle per km ² of populated area	
Small ruminants	Number of small ruminants (goats and sheep) per km ² of populated area	
Poultry	Total number of hens, broilers and turkeys per km ² of populated area	
Pasture	Percentage of populated area used as pasture	
<i>Demographic variables</i>		
Low income	Percentage of people in private households, as defined by Statistics Canada	Statistics Canada (2001)
Education	Percentage of people >15 years with a grade, certificate, or diploma	Statistics Canada (1996, 2001, 2006)
Population density	Number of people per km ² of populated area	
<i>Climate variables</i>		
Temperature	Average of the maximal and minimal daily temperatures (in °C)	National Land and Water Information Service of Agriculture and Agri-Food Canada (1996 to 2003 inclusively ^b)
Precipitation	Average of the total daily precipitation in mm	

^a Only farm animals from registered enterprises were considered. The number of animals for each production was set to zero for farms having only marginal production that would not allow for registration of the enterprise (cut-off values available upon request).

^b Data after this period were not available at time of data collection.

Table V. Operationalization of the criterion for comparing geographical units for the study of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006

Criterion	Definition of measure	Target ^a	Score		
			Type	Range	Standardized score
<i>Theory</i>					
Biological relevance	Relevance of the unit based on current understanding of campylobacteriosis transmission pathways in relation to exposure variables selected (0=irrelevant; 1=relevant)	Max.	Binary	{0, 1}	Score × 100
<i>Extrinsic consideration</i>					
Communicability of results	General use of the spatial unit in the population (0=custom; 0.5=not commonly used or specific to some disciplines; 1= commonly used)	Max.	Ordinal	{0, 0.5, 1}	Score × 100
Data access	Facility to obtain data on cases and exposure variables (0=agreement needed for all; 0.5 agreement needed for some; 1=otherwise)	Max.	Ordinal	{0, 0.5, 1}	Score × 100
<i>Exposure variables distribution</i>					
Intra-unit homogeneity	Mean intra-class correlation coefficient (%) of exposure variables at the between-area level).	Max.	%	[0, 100]	Score
<i>Case and population distribution</i>					
Percentage of areas with sufficient population size	Percentage of areas with a minimum average population over census years for valid comparison with overall rate. Minimum population was calculated as $z_{\alpha/2}^2(1 - P_H) / P_H$, where $z_{\alpha/2}$ is the value of the standard normal distribution ($\alpha=0.05$) and P_H is the overall rate of the disease (Pompe-Kirn et al., 1981).	Max.	%	[0,100]	Score
Completeness of geocoded events	Overall % of cases with sufficient information for allocation to a single area.	Max.	%	[0,100]	Score
Variation in population size	Coefficient of variation (%) of the log-transformed ^b average population size of areas over census years.	Min.	%	[0, ∞]	$\left(1 - \frac{\text{Score}}{\text{Score}_{\text{max}}}\right) \times 100$
<i>Shape of areas</i>					
Variation in areal size	Coefficient of variation (%) of the log-transformed ^b size of areas.	Min.	%	[0, ∞]	$\left(1 - \frac{\text{Score}}{\text{Score}_{\text{max}}}\right) \times 100$
Compactness	Median shape statistic of areas, defined as: $\sum q_k^2 / A_k$, where q_k is the perimeter of zone k and A_k is its area (Grady et al., 2009).	Min.	Continuous	[12, ∞]	$\left(1 - \frac{\text{Score}-12}{\text{Score}_{\text{max}}-12}\right) \times 100$

^a Max.=Maximize, Min.=Minimize; ^b Data were highly skewed to the right on their original scale.

Table VI. Most common^a geographical frameworks for ecological study of infectious diseases in relation to environmental characteristics

Type of framework	Description	Comments / examples
Administrative		
Census-based or political	Hierarchical framework defined by governmental authorities for census purposes and/or political divisions. The boundaries of census generally follow the political divisions of the territory at various scales (e.g. provinces, cities) and are also subdivided in smaller census areas.	Most studies have used census-based frameworks, mostly at the municipality/village level or at higher level of aggregation. Examples are studies on spatial patterns of giardiasis, <i>E.coli</i> infection, and campylobacteriosis in Canada (Bavia et al., 2001, Clements et al., 2008, Guimaraes et al., 2006, Michel et al., 1999, Odoi et al., 2003, Pearl et al., 2009, Valcour et al., 2002, Wang et al., 2008, Wu et al., 2007).
Mail delivery	Division of the territory using postal codes for efficient mail delivery. In general, the first part of the postal code indicates large and non-overlapping areas, whereas the last part is for point of delivery or specific mail routes within the area.	The use of the mail delivery framework (i.e. zip codes) was reported for the study of Lyme disease, giardiasis, cryptosporidiosis, and West Nile virus in the United States (Eisen et al., 2006, Naumova et al., 2000, Winters et al., 2008).
Health services	Hierarchical frameworks defined for health services delivery. Boundaries generally follow political boundaries.	Health service units were used for the study of spatial patterns of Crohn's disease in Quebec, Canada (Lowe et al., 2009) and of cryptosporidiosis in England (Naumova et al., 2005).
Custom		
Grid	Division of the territory by a plane network of lines forming cells of identical shape and size.	The grid frameworks are often used along with covariates measured from remote sensing data. Examples are for leishmaniasis in Brazil (Thompson et al., 2002), West Nile virus in the United States (LaBeaud et al., 2008), cholera in Zambia (Sasaki et al., 2009), and lymphatic filariasis in India (Srividya et al., 2002).

^a The original search in the Medline database retrieved a total of 51 scientific articles describing original research at an ecological level on human infectious diseases having environmental links, and 7 others known by authors were added to the list. Most of these studies (n=39) were based on political or census frameworks, including counties, district, municipalities, villages and provinces, whereas others used a grid framework (n=4), mail delivery framework (n=3), health service units (n=2), or various local neighbourhoods (n=2).

Table VII. Description of geographical units compared in the study of campylobacteriosis spatial distribution in Quebec, Canada

Geographical units	n ^a	Description and sources of geographical data
<i>Administrative</i>		
Municipality	1,063	Municipalities (as determined by provincial legislation) or an area that is deemed to be equivalent to a municipality for statistical reporting purposes (e.g. cities, cantons). Source: Statistics Canada (2006)
Census consolidated subdivision	903	Grouping of adjacent census subdivisions. Generally the smaller, more urban census subdivisions (towns, villages, etc.) are combined with the surrounding, larger, more rural census subdivisions in order to create a geographic level between the census subdivision and the census division. Source: Statistics Canada (2006)
Census division	97	Grouping of neighbouring municipalities joined together for the purposes of regional planning and managing common services (such as police or ambulance services). Source: Statistics Canada (2006)
<i>Health services</i>		
CLSC	155	Local Community Service Center (CLSC) district, which is the smallest health-related geographical division in Quebec. CLSC has the mission to provide local front-line health and social services to their population. Source: Quebec's Ministry of Health and Social Services, 2004.
Health region	15	Health and social service regions are territories under the jurisdiction of a local health and social services network development agency. Source: Statistics Canada (2006)
<i>Natural</i>		
Watershed	71	Drainage areas boundary at the sub-sub-basin level based on classic drainage basins having certain minimum volume of mean annual discharge. Source: Government of Canada, Natural Resources Canada, Canada Centre for Remote Sensing, The Atlas of Canada, 2007
Ecodistrict	28	The smallest subdivision of the ecological framework proposed in Canada, created by distinctive assemblage of climate, relief, landforms, geology, soil, vegetation, water bodies and fauna. Source: Agriculture and Agri-Food Canada, 1996.
<i>Custom</i>		
Smallest	1,119	Equivalent to municipality or CLSC depending on which is the smallest
Agriculture 1	580	Aggregated adjacent areas from the smallest framework based on similarity of agricultural production (by animal species, classified as present/absent), pasture use (yes/no) and inclusion of urban area (yes, no)
Agriculture 2	319	Aggregated adjacent areas from the smallest framework based on similarity of agricultural production (by animal species, all ruminants combined, classified as present/absent), pasture use (yes/no) and inclusion of urban area (yes, no)

^a Number of areas forming the geographical unit for the studied area.

Table VIII. Standardized score of criterion comparing various geographical units^a for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec, 1996-2006

Criterion ^b	Municipality	Census consolidated subdivision	Census division	CLSC	Health region	Watershed	Eco-district	Smallest unit	Agriculture 1	Agriculture 2
Semi-quantitative										
Theory										
Biological relevance	100	0	0	0	0	100	100	0	100	100
<i>Average</i>	<i>100</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>0</i>	<i>100</i>	<i>100</i>
Extrinsic considerations										
Communicability of results	100	50	50	100	50	50	50	0	0	0
Data access	0	50	50	0	50	0	0	0	0	0
<i>Average</i>	<i>50</i>	<i>50</i>	<i>50</i>	<i>50</i>	<i>50</i>	<i>25</i>	<i>25</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Subtotal ^c	75	25	25	25	25	62.5	62.5	0	50	50
Quantitative										
Covariate distribution										
Intra-unit homogeneity										
Agriculture	42.6	37.2	22.3	23.9	7.7	17.4	16.2	43.4	38.7	41.6
Demographic	44.8	31.9	28.0	39.5	16.5	28.6	24.2	61.0	34.0	39.1
Climate	52.1	52.4	53.7	53.2	46.8	50.5	46.2	52.0	52.1	54.0
<i>Average</i>	<i>46.5</i>	<i>40.5</i>	<i>34.7</i>	<i>38.8</i>	<i>23.7</i>	<i>32.2</i>	<i>28.9</i>	<i>52.1</i>	<i>41.6</i>	<i>44.9</i>
Case and population distribution										
% of areas with sufficient population size	58.5	59.7	100	100	100	90.1	92.9	60.4	72.6	79.3
Completeness of geocoded events	99.3	99.4	99.3	98.8	100	98.6	98.7	98.6	98.7	98.7
Variation in population size	18.4	17.7	56.7	62	67.9	5.3	0	11.4	9.8	3.9
<i>Average</i>	<i>58.7</i>	<i>58.9</i>	<i>85.3</i>	<i>86.9</i>	<i>89.3</i>	<i>64.7</i>	<i>63.9</i>	<i>56.8</i>	<i>60.4</i>	<i>60.6</i>
Shape of areas										
Variation in areal size	38.6	61.8	69.6	0.0	63.5	67.7	56.0	33.5	23.9	1.9
Compactness	83.9	84.5	63.4	70.2	0.0	52.7	7.4	83.6	79.8	77.3
<i>Average</i>	<i>61.3</i>	<i>73.2</i>	<i>66.5</i>	<i>35.1</i>	<i>31.7</i>	<i>60.2</i>	<i>31.7</i>	<i>58.6</i>	<i>51.8</i>	<i>39.6</i>
Subtotal ^c	55.5	57.5	62.2	53.6	48.2	52.3	41.5	55.8	51.3	48.4
Overall score (rank)^c	63.3 (1)	44.5 (7)	47.3 (6)	42.2 (8)	38.9 (9)	56.4 (2)	49.9 (4)	33.5 (10)	50.8 (3)	49 (5)

^aDefinitions of various geographical units are in Table VII; ^bDefinitions of criterion are in Table V; ^cSubtotals are mean values of the average by categories, calculated separately for criterion measured semi-quantitatively and quantitatively; ^cOverall score is the average of the averages by categories, ranked in decreasing order.

Table IX. Variance partitions of various exposure variables for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec based on multi-level random-intercept models for various geographical units, 1996-2006

Variables	Total variance	Variance partition (%)										
		Between years ^b	Between-areas ^a									
			Municipalities	Census cons. subd.	Census divisions	CLSC	Health region	Sub-sub-basin	Eco-districts	Smallest unit	Agri-culture 1	Agri-culture 2
Agriculture variables^c												
Beef cattle (yes/no)	≈ 0.23	N/A	41.0	38.3	25.8	29.1	8.5	22.5	21.0	41.6	40.5	40.6
Dairy cattle (yes/no)	≈ 0.23	N/A	42.1	39.6	26.8	29.5	10.5	20.3	26.2	42.9	41.4	42.3
Small ruminants (yes/no)	≈ 0.15	N/A	31.0	28.9	15.3	15.3	4.0	10.7	7.1	31.7	27.2	33.8
Poultry (yes/no)	≈ 0.10	N/A	58.2	41.3	17.6	16.8	6.8	10.4	4.5	59.2	44.2	51.6
Pasture (yes/no)	≈ 0.24	N/A	40.9	37.8	25.8	28.6	8.8	23.2	22.2	41.5	40.2	39.7
Demographic variables^d												
Low income (log %)	≈ 58.4	N/A	7.6	5.2	6.5	38.2	6.6	3.9	2.6	25.6	9.8	9.4
Education (%)	≈ 211.8	36-40	36.5	27.0	22.9	38.1	11.9	24.4	21.7	43.5	29.5	33.3
Population density (people/km ²)	≈ 1.05	2-3	71.7	64.1	49.8	68.3	32.0	49.6	42.5	78.4	62.9	69.3
Climate variables^e												
Average temperature (°C)	≈ 3.33	23-28	72.7	72.0	73.6	76.3	65.5	69.2	64.5	73.3	69.0	72.4
Average precipitation (mm)	≈ 0.15	65-70	31.5	32.9	33.8	30.1	28.1	31.8	27.8	30.8	35.1	35.6

^a Definitions of various geographical units are in Table VII.

^b Range of the percentage of variance at the year level according to various models.

^c Two-level logistic models (n=7,407 dissemination areas), excluding large cities with no agriculture.

^d Two-level normal model (n=13,014 dissemination areas) for low-income; three-level normal model for education and density (n=13,014 dissemination areas and 3 years)

^e Three-level normal models (n=1,119 smallest units and 8 years)

Environmental and demographic risk factors for campylobacteriosis: do various geographical scales tell the same story?⁹

Julie Arsenault^{1,5*}, Olaf Berke³, Pascal Michel^{2,5}, André Ravel^{2,5}, Pierre Gosselin^{4,5}

1. *Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

2. *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Agence de la santé publique du Canada, Faculté de médecine vétérinaire, 3200, rue Sicotte, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

3. *Department of Population Medicine, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G 2W1, Canada.*

4. *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Beauport, 945 Avenue Wolfe, Québec (Québec), G1V 5B3, Canada; Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), 2705 boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2*

5. *Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

Abstract

Campylobacteriosis is a common cause of acute bacterial gastro-enteritis worldwide. The epidemiology of the disease is complex with multiple environmental sources and pathways. Ecological studies represent an attractive way to estimate the influence of environmental characteristics on the risk of the disease. However, their conclusions can be influenced by the choice of the geographical units of analysis, an issue known as the “modifiable areal unit problem”. This study was undertaken to estimate and compare the associations between the incidence of human campylobacteriosis in the province of Quebec, Canada and various environmental (poultry density, ruminant density, slaughterhouse presence, temperature, and precipitation) and demographic (population density, level of education) characteristics using seven different geographical units or scales. Conditional autoregressive models were used for statistical modeling. In general, the number of significant predictors was reduced as

⁹ Article en préparation pour une soumission dans *International Journal of Health Geographics*

the aggregation level increased. More aggregated scales tend to show larger but less precise estimates for all variables, with the exception of slaughterhouse presence. Two clusters of elevated residual risk were observed. This study highlights the need for careful selection and analysis of geographical units when using ecological designs in spatial epidemiological studies.

Keywords: Campylobacteriosis, Quebec, spatial, poultry, ruminants, climate, modifiable areal unit problem

Introduction

In Canada, as in many industrialized countries, infection with *Campylobacter* spp. is a leading cause of bacterial gastro-enteritis, with an annual average of 39 cases reported per 100 000 people over the last decade [1]. Many case-control studies have been conducted to identify risk factors for campylobacteriosis. These consistently revealed that some factors, including foreign travel, consumption of raw milk, eating in a restaurant, barbecuing and contacts with raw poultry meat are associated with higher risk of disease [2]. Consumption of contaminated food is believed to explain approximately half of the reported cases [3-5]. In the last decade, environmental hypotheses to explain the risk of campylobacteriosis not directly attributed to food were put forward [5, 6]. Wild birds, poultry, sheep and cattle seem to be of particular importance in the natural life cycle of the bacteria, because they are easily infected and can excrete the bacteria in high number into the environment [7-14]. Aquatic environments are often contaminated by *Campylobacter*, and could be involved as an important pathway of transmission between animal and humans through recreational and drinking water [15-17]. Domestic flies could as well act as mechanical vectors for the transmission of the bacteria to humans [5]. Finally, meteorological factors are likely to influence the survival of the bacteria, and were reported to influence the risk of disease [6, 18-20].

Because of the regional-level intrinsic influence of environmental and demographical characteristics, the use of an ecological study design represents a valid choice when studying these factors in relation to campylobacteriosis occurrence in populations. In the

past, few ecological studies had been conducted to identify environmental factors associated with the incidence of human campylobacteriosis. In Sweden, a positive association was found between the incidence of campylobacteriosis and ruminant density and drinking water quality measures [17]. In the United States, counties with high poultry densities were reported to have higher incidence rates of campylobacteriosis [21, 22]. In the province of Manitoba, Canada, the incidence of campylobacteriosis was reported to be highest among populations living in areas with high densities of farm animals including cows, pigs, and chickens [23]. Although ecological studies such as these may reveal important and useful characteristics linked to campylobacteriosis incidence, their conclusions may be influenced by the geographical scales used in the analysis, an issue known as the “modifiable areal unit problem” [24, 25]. Results may also be biased if the boundaries of the geographical units of analysis do not follow the ones at which the process under study operates, an issue known as the zoning effect [24]. Although theoretical and empirical works have been published to better understand these design issues [25-29], we are not aware of any study directly addressing these issues for infectious diseases with environmental reservoirs. Exploring the impact of geographical scale on epidemiological inferences is also a valuable approach to better identify the various scales involved in the process [30].

The main objective of this study was to estimate the effect of selected environmental and demographic characteristics on the regional incidence of human campylobacteriosis in Quebec using different geographical segregations of the study area, and to assess the impact of the choice of geographical units on the epidemiological inference.

Material and Methods

An ecological study was conducted using human cases of campylobacteriosis reported in the province of Quebec. The area under study was defined as the populated areas of the province, with the exclusion of non-organized territories, incompletely enumerated Indian reserves and settlements, and northern areas (Nunavik). Populated areas were defined as regions covered by census blocks in which at least one person was living according to the 2001 census of Statistics Canada.

1. Data acquisition on campylobacteriosis cases

Following approval of the research protocol by the research ethics board of the Faculty of Medicine of University of Montreal and by the research ethics board of the Agency of Health and Social Services of Montreal, available data on all laboratory-confirmed cases of *Campylobacter* infections reported in the province of Quebec between 1996 and 2006 inclusively were obtained from local health authorities. Recurrent cases occurring within less than 5 years of the first episode were excluded.

2. Selection of geographical frameworks and scales compared

For the purpose of our study, we defined a geographical framework as a set of boundaries delineating an administrative or natural organization of the study area. These frameworks may include different subsets at various scales, which relates to the “aggregation effect” of the modifiable areal unit problem [24]. The areas defined by the boundary of a geographical framework at a defined scale were termed geographical units, and refer to the notion of “zoning” effects [24]. Geographical sets of units used in this study are presented and defined in Table X. These units were chosen among those previously described as applicable and of potential interest for the ecological study of campylobacteriosis in Quebec [31].

3. Definition and acquisition of environmental and demographic variables

Demographic and environmental variables were selected based on current literature and availability of data. They are defined in Table XI. As agricultural information, data on animal productions for years 1998, 2001 and 2004 were obtained for each registered farm from the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food of Quebec. Data were geocoded at the centroid of the main production site. For the calculation of ruminant density, only farms having enough ruminants for being registered were considered; the same rule was applied to the poultry density variable. The total number of ruminant and poultry were then averaged over the 3 years of data using weights of 4, 3, and 4, respectively. The average animal densities over the 11 year study period 1996 to 2006 were therefore estimated by weighted averages using the census data with weights of 4, 3, and 4, respectively.

Slaughterhouse data for the year 2006 were obtained from the websites of the Canadian Food Inspection Agency and the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food of Quebec. Slaughterhouses were geocoded using their civic number and street address within GeoPinPoint 2008 software [32]; manual geocoding at the street level was done whenever the automatic procedure was unsuccessful.

Demographic information was obtained for the census years 1996, 2001, and 2006 from Statistics Canada at the Dissemination Area level (i.e. smallest hierarchical division of the territory at which socio-economic data are released, comprising an average of 400 people). For each census year, data from each Dissemination Area within a geographical unit were averaged, weighted by their population size. For each geographical unit, data were then averaged over the 3 census years using weights of 2.5, 5, and 2.5, respectively.

Climate variables incorporated into this study are daily values of minimal temperature, maximal temperature and precipitation. These were obtained from the National Land and Water Information Service of Agriculture and Agri-Food Canada for 1996 to 2003, inclusively. Those values represent a 10 by 10 km cell size, generated by the interpolation (ANUSPLIN v4 algorithm) of meteorological data collected from weather stations across Canada. The rasters were first transformed at a cell size of 0.5 km using the Spatial Analyst extension of ArcInfo 9.2 [33], and then average value of raster cells within each geographical unit was computed. This was necessary as some smaller units did not cover any pixel center of the original raster, creating missing values when extracting data.

4. Statistical modeling

4.1. Covariate coding

All covariates were categorized prior to modeling as the variable to outcome relationship is assumed of non-linear form and/or in order to get a constant set of predictors for all models. The variables ruminant and poultry density were categorized as follows: A reference category represents absence of those agricultural practices, followed by a medium category, and a category with a high level. The cut-off for high level of production was set at the 85th percentile of the respective empirical distribution at the level of

municipalities. The slaughterhouse variable was categorized in three: absence of any kind of slaughterhouse, presence of large poultry slaughterhouse(s), and presence of small poultry slaughterhouse(s) or slaughterhouse(s) of another species. For demographic and climatic variables, three categories were defined using the 15th and 85th percentile of their empirical distributions at municipality levels.

4.2. Ordinary regression modeling

For statistical modeling, the dependent variable was defined as the average number of reported cases of campylobacteriosis per 100,000 person year at risk. Recurrent episodes of campylobacteriosis reported in the same patient within 5-years of the first report were excluded from the analysis [34]. The incidence was directly standardized for the age group (0-4 yrs, 5-15 yrs, 16-44 yrs, >45 yrs), using the study population for year 2001 as the standard population. Prior to modeling, the incidence rate was smoothed using the empirical Bayesian estimation in order to improve normality and variance homogeneity [35]. This procedure also has the advantage of avoiding the use of transformed scales, which might be difficult to interpret [36]. Ordinary regression models were built for each geographical unit without consideration of the spatial structure of the data. All covariates were included as fixed effects, with no interactions. Models were built using SAS v.9.2 [37].

4.3. Evaluation of spatial dependence in residuals

The studentized residuals from the final ordinary regression models were used to assess the presence and structure of any unexplained spatial dependence. Spatial dependence was evaluated using three different distance measures between geographical units: Euclidean distance, travel time (based on road speed limits), and travel distance [24, 38]. Calculation of distances was based on the population centroid of each geographical unit, defined as the geographical mean center of census tracts forming the area, weighted by the population of those census tracts in 2001. All distance calculations were based on projected coordinates using Lambert conic conform projection parameterized for our study area. For travel time and distances, calculations were performed with the Network Analyst extension of ArcInfo 9.3. using the CanMap Streetfiles network [39].

Spatial dependence was evaluated by estimating Moran's I from studentized residuals, with p-values resulting from permutation test performed in R (package `spdep` [40]). For the various distances, Moran's I was estimated for distance bands of 15 minutes or kilometers width up to half of the maximal distance, and correlograms were used to explore the results. For the Euclidian distance, an empirical semi-variogram was also used to assess the spatial dependence, with a 95 % confidence band estimated in R (package `geoR` [41]). The practical range and partial sill of the semi-variogram based on an exponential model was estimated by maximum likelihood in R (package `geoR` [41]).

4.4. Conditional autoregressive modeling

In the presence of spatial structure in studentized residuals in the linear regression models, a conditional autoregressive (CAR) model was fit in R (`spdep` package [40]) for each set of geographical units. A binary neighbor matrix was used to account for spatial autocorrelation, using the same neighborhood definition for all geographical units. The cut-off within which surrounding areas were considered as neighbors was determined based on visual assessments of correlograms or range parameter estimate of the semi-variogram. All variables were included as fixed effects. Residuals from the final CAR models were visually assessed for normality using QQ-plots.

4.5. Evaluation of the influence of the geographical sets of units selected

Based on the regression models, the geographical units were compared in terms of estimated associations between outcome and exposure variables and model fit. The exposure variables having statistically significant association were compared between geographical sets of units. Among significant variables, differences in direction and magnitude in risk estimates were described. For the comparisons in terms of magnitude, the maximal percentage of variation between statistically significant coefficient estimates for each explanatory variable was calculated (i.e. $|\hat{\beta}_{max} - \hat{\beta}_{min}| \div \hat{\beta}_{min} \times 100$). The fit of the models was evaluated by 1) Pearson's coefficient of correlation (r^2) between observed and predicted outcome (a good fit is indicated with strong correlation); and 2) spatial dependence in model residuals as measured by Moran's I using the same neighborhood

definition as used with the conditional autoregressive models. Presence of areas of unexplained higher risk was also explored. A spatial scan test scanning for primary and secondary clusters in residuals with high value based on the normal model was used, performed in SaTScan version 8.1.1. [42]. Significant clusters ($p < 0.05$) were mapped.

Results

A total of 28 521 cases of campylobacteriosis reported in the study area between 1996 and 2006 were included in the analysis. The average annual population within the study area was 7 367 517 people, giving an overall estimate of annual incidence of campylobacteriosis of 35.2 cases by 100 000 people.

The distribution of exposure variables included in regression models is presented in Table XII. The studentized residuals from all final ordinary regression models strongly suggested the presence of spatial dependence at a distance of around ≤ 40 km or ≤ 40 minutes, as illustrated in Figure 7 for municipalities. The only exceptions were for the watershed and CLSC frameworks, for which the correlogram weakly suggested the presence of spatial dependence in a similar range, but patterns were blurred by a lot of random variations (not shown). Considering that the various definitions of distance gave close sets of neighbors with similar spatial dependence, the Euclidian distance was used for CAR modeling. CAR models were thus fitted for each set of geographical units (Table XIII). Neighbors were defined as units having population centers within the practical range estimated from the semi-variogram, ranging from 15 to 34 km depending on the model (Table XIV). Residuals from all models were normally distributed according to visual inspection.

In final CAR models, the number of exposure variables significantly associated with campylobacteriosis incidence tended to decrease as the level of aggregation increased (Table XIII). For all variables, the direction of the association for statistically significant estimates was consistent across all sets of geographical units. In general, a large variability was detected in point estimates of statistically significant variables obtained from different geographical units, ranging from 16 % to 453 % (Table XIII). In general, the estimates of regression coefficients increased with a high level of aggregation, with the exception of

slaughterhouse for which a reverse trend was noted. The “poultry density” was particularly variable, and this high degree of variation was driven by the coefficients estimated at the watershed level, which were three times higher compared to others.

The Pearson r^2 between the observed and the predicted values of the CAR models ranged from 21 % to 52 %, with an increasing trend as the data get more aggregated (Table XIII). No clustering was detected in residuals according to Moran’s I test (Table XIV). The scan test detected the same small hotspot area in residuals for the three sets of geographical units at a smaller scale, whereas a very large hotspot was identified for two of the geographical units at a larger scale (Table XIV and Figure 9). This very large area was located in zone with predicted elevated incidence of campylobacteriosis (see Figure 8). No secondary cluster was found to be significant (all $p > 0.05$).

Discussion

The various geographical sets of units gave various insights into the spatial distribution of campylobacteriosis incidence. These differences can be attributed to a change in scale (e.g. for administrative units) or to a combination of changes in scale and zoning. Different criteria were used to compare the results obtained from different sets of geographical units, selected for their relevance in an epidemiological perspective. First, the difference in estimated associations between campylobacteriosis incidence and exposure variables were explored, considering that different results can lead to different understanding of the environmental factors influencing the spatial distribution of the disease. Then, residual clustering or hotspots in unexplained risk were explored. Local zone of unexplained risk were detected, which potentially identify different scales at which disease processes are occurring and specific areas and scales warranting further investigation.

The number of significant variables in the CAR models was reduced as the level of aggregation increased. Considering that the point estimate in regression coefficients were in general larger in more aggregated data, this might be mostly driven by a reduction of statistical power due to lower sample size in more aggregated geographical units. It is worthwhile to note that in general, statistically significant effect for variable was only noted

for the geographical sets of units having the highest maximal intra-unit homogeneity for those variables, with the exception of the animal density variables for the agriculture-based geographical units [31]. Choice of unit based on maximal intra-zonal variance was suggested as a potential solution to the modifiable areal unit problem, as recently reviewed [25]. The agriculture-based custom framework was created in order to increase the size of units to improve stability in rates, while preserving high intra-unit homogeneity in animal production. However, it has the drawback of being heterogeneous in unit size and many units had a non-compact shape, which might have hampered the ability to find statistically significant associations.

The direction of the associations was consistent and in agreement with current biological knowledge. Poultry and ruminants are frequently colonized with *Campylobacter*, and can shed the bacteria in high number [10, 43-45]. We thus expected a positive association with a likely dose-response relationship, as we observed. For climate variables, the directionality of the association was also compatible with *Campylobacter* biology, which has a reduced survival in a warmer environment and is sensitive to desiccation [46-50]. For the education variable, the inclusion of this variable was justified by previous studies reporting their influence on some steps needed for a case to be reported [23, 51-53], with potential bias on spatial patterns. In general, we observed a reduction in the incidence of campylobacteriosis with a lower level of education, which is consistent with results from another study [52]. Frequency of traveling or eating in a restaurant, two risks factors for campylobacteriosis, could also be involved in the association [52, 54]. This biological pathway linking the presence of slaughterhouse to campylobacteriosis incidence is twofold. First, professional exposure of poultry slaughterhouse workers was previously reported to increase the risk of campylobacteriosis [55]; slaughterhouse effluents were reported to harbour large quantities of *Campylobacter* [56], which could then contaminate the surrounding water.

The slaughterhouse variable was associated with the incidence of campylobacteriosis, with an important decrease in magnitude with aggregation and non-overlapping confidence intervals between geographical units. For this particular variable, it was expected that its effect would be limited to the nearby area where workers live or environmental contamination occurs. This is consistent with our results, as we expected a reduction of the

coefficient in the aggregation process by a dilution effect. We further explored these associations. Multiplying the point estimate of large poultry slaughterhouse coefficient by the total population at risk living in concerned areas gave an estimated number of cases attributable to large poultry slaughterhouses ranging from 9 in smaller units to 172 in larger ones. This illustrates the impact of choice of geographical units on potential public health conclusions.

For all other variables, the estimated coefficients of regression tend to increase in magnitude as the units become more aggregated, but this increase was not consistent across all geographical units and thus not predictable. This increase is in accordance with previous work based on simple linear regression models, whereas another study conducted in a multivariate regression setting reported that the results were essentially unpredictable [29]. For the animal density variables, the estimated regression coefficients with the highest values also had large standard errors, and were not statistically significant. Among the statistically significant ones, the variation in point estimates was too small in our perspective to affect epidemiological conclusions on the biological relevance of these variables. The only exception was perhaps for poultry density at the watershed level. At this level of aggregation, we suspected the presence of collinearity between poultry density and ruminant density based on our knowledge of the study area. Also, according to a simulation study, the aggregation process can introduce collinearity between exposure variables where none existed before [26]. In order to explore this possibility, alternative models were built by excluding either the poultry density or the ruminant density from the model. For the watershed units, the exclusion of the poultry density variable led to larger and significant coefficients for the ruminant density variable (from 16.0 [$P=0.22$] to 23.1 [$P=0.08$] for ruminant density >20 per km^2 and from 8.9 [$P=0.12$] to 15.9 [$P<0.01$] for ruminant density ≤ 250 per km^2). This is suggestive of collinearity between these two variables, and so the effect attributed to poultry or ruminant density for frameworks at a larger scale is probably a cumulative effect of both types of production. Indeed, any epidemiological study aiming to study the distinct effect of poultry and ruminant density should avoid any use of geographical unit at a scale larger than census consolidated subdivisions.

For the demographic and climatic variables, the point estimates of regression coefficients also increased with aggregation, although confidence intervals increased and point estimates were not statistically different between geographical units (i.e. point estimates for one geographical unit were included in the confidence intervals of estimates from other geographical units). It should be noted that high values of estimated regression coefficients for climate variables as seen for the “smallest” and “CLSC” geographical units compared to “municipality” are probably misleading. In fact, 51 and 39 of the divisions constituting these units, respectively, were located on the islands of Montreal and Laval, urban areas characterized by warm temperatures and low amounts of precipitation. At the scale where it was measured, almost no variation in weather variables was seen within this area; indeed, this area was probably over-represented in the estimated relationship between campylobacteriosis and weather variables.

The fit of models was explored in different ways. As previously reported, an increase of the correlation coefficient between observed and predicted data was observed, as the level of aggregation increases. This is attributed to the smoothing effect of aggregation [25, 29]. This highlights the fact that not too much emphasis should be put on the interpretation of this coefficient. Then, the analysis of clustering in residuals was suggestive of a good adjustment for spatial dependence in all models. Finally, a small hotspot of unexplained residual risk was detected by the scan test for the three sets of geographical units at smallest scales, i.e. the “smallest”, “municipality”, and “census consolidated subdivision” geographical units. Considering the small size of this hotspot, it was likely smoothed out in the aggregation process for geographical units at a large scale. A community episode of campylobacteriosis from a common source is a potential explanation for this high risk zone, or it could be caused by a locally-acting factor not measured in our study. For two of the geographical units at a large scale (i.e. CLSC and census division), a large area of significant unexplained risk was detected. This area was characterized by high poultry production and relatively high predicted risk of campylobacteriosis. We do not have a clear explanation for this finding. It is possible that in areas of high animal density, the effect of environmental variables on campylobacteriosis risk is amplified in a non-linear way due to the dynamic of bacterial transmission between reservoirs. In more aggregated units, the area included in the average animal density categories were less homogeneous, which might lead to poorer adjustment

of the model. The use of geographically-weighted regression might be useful to explore this possibility, but was beyond the scope of our study.

The choice of the framework and scales included in the study were limited to the ones at which cases could be located. Also, our results could be dependent on the method used for statistical modeling. The use of Poisson regression model with spatially correlated random effects was explored for our study, but no convergence was obtained for most models. Our study design did not allow us to point out which mechanisms were exactly responsible for the differences observed. Theoretical studies on the modifiable areal units have assumed that unit sizes do not vary a lot, but in our case we had small urban units with large rural units in most frameworks, and this might complicate interpretation. In general, the municipality or census consolidated subdivision scales can be recommended for the study of the spatial distribution of campylobacteriosis, based on theoretical grounds [31], low degree of collinearity in agriculture variables at this scale, and an ability of the model to find significant and biologically meaningful associations with exposure variables under study.

Conclusion

Our study allowed us to evaluate to what extent the modifiable areal unit problem influences the epidemiological conclusions on the spatial distribution of campylobacteriosis. In general, the various geographical units gave consistent results for the direction of the associations between the incidence of campylobacteriosis and various environmental and demographic characteristics, which were in agreement with current knowledge on campylobacteriosis epidemiology. However, the strength of association and statistical significance of the association observed at one scale should be used with caution when inference is made at another scale.

Acknowledgments

This work was made possible through doctoral research awards from the Canadian Institutes of Health Research and the Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Montréal attributed to J.Arsenault. We are most grateful to the provincial health units of Quebec, to the Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, to

Statistics Canada, and to the National Land and Water Information Service of Agriculture and Agri-Food Canada for the sharing of their data.

References

1. **Notifiable Diseases On-Line** [http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/index_e.html]
2. Engberg J: **Contributions to the epidemiology of *Campylobacter* infections. A review of clinical and microbiological studies.** *Dan Med Bull* 2006, **53**(4):361-389.
3. Evers EG, Van Der Fels-Klerx HJ, Nauta MJ, Schijven JF, Havelaar AH: ***Campylobacter* source attribution by exposure assessment.** *Int J Risk Assess Manag* 2008, **8**(1/2):174 -190.
4. Vellinga A, Van Loock F: **The dioxin crisis as experiment to determine poultry-related *Campylobacter* enteritis.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**(1):19-22.
5. Ekdahl K, Normann B, Andersson Y: **Could flies explain the elusive epidemiology of campylobacteriosis?** *BMC Infect Dis* 2005, **5**(1):11.
6. Skelly C, Weinstein P: **Pathogen survival trajectories: an eco-environmental approach to the modeling of human campylobacteriosis ecology.** *Environ Health Perspect* 2003, **111**(1):19-28.
7. Abulreesh HH, Paget TA, Goulder R: ***Campylobacter* in waterfowl and aquatic environments: incidence and methods of detection.** *Environ Sci Technol* 2006, **40**(23):7122-7131.
8. Kassa H, Harrington B, Bisesi MS: **Risk of occupational exposure to *Cryptosporidium*, *Giardia*, and *Campylobacter* associated with the feces of giant Canada geese.** *Appl Occup Environ Hyg* 2001, **16**(9):905-909.
9. Busato A, Hofer D, Lentze T, Gaillard C, Burnens A: **Prevalence and infection risks of zoonotic enteropathogenic bacteria in Swiss cow-calf farms.** *Vet Microbiol* 1999, **69**(4):251-263.
10. Inglis GD, Kalischuk LD, Busz HW: **A survey of *Campylobacter* species shed in faeces of beef cattle using polymerase chain reaction.** *Can J Microbiol* 2003, **49**(11):655-661.

11. Inglis GD, Kalischuk LD, Busz HW, Kastelic JP: **Colonization of cattle intestines by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter lanienae***. *Appl Environ Microbiol* 2005, **71**(9):5145-5153.
12. Stanley KN, Wallace JS, Currie JE, Diggle PJ, Jones K: **Seasonal variation of thermophilic campylobacters in lambs at slaughter**. *J Appl Microbiol* 1998, **84**(6):1111-1116.
13. Jones K, Howard S, Wallace JS: **Intermittent shedding of thermophilic campylobacters by sheep at pasture**. *J Appl Microbiol* 1999, **86**(3):531-536.
14. Wallace JS, Stanley KN, Jones K: **The seasonal incidence of thermophilic campylobacters in sheep**. In: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. Edited by Newell DG, Ketley JM, Feldman RA. New York: Plenum publishing corporation; 1997: 359-362.
15. Adak GK, Cowden JM, Nicholas S, Evans HS: **The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of *Campylobacter* infection**. *Epidemiol Infect* 1995, **115**(1):15-22.
16. Koenraad PMFJ, Rombouts FM, Notermans SHW: **Epidemiological aspects of thermophilic *Campylobacter* in water-related environments: A review**. *Water Environ Res* 1997, **69**(1):52-63.
17. Nygard K, Andersson Y, Rottingen JA, Svensson A, Lindback J, Kistemann T, Giesecke J: **Association between environmental risk factors and *Campylobacter* infections in Sweden**. *Epidemiol Infect* 2004, **132**(2):317-325.
18. Fleury M, Charron DF, Holt JD, Allen OB, Maarouf AR: **A time series analysis of the relationship of ambient temperature and common bacterial enteric infections in two Canadian provinces**. *Int J Biometeorol* 2006, **50**(6):385-391.
19. Louis VR, Gillespie IA, O'Brien SJ, Russek-Cohen E, Pearson AD, Colwell RR: **Temperature-driven *Campylobacter* seasonality in England and Wales**. *Appl Environ Microbiol* 2005, **71**(1):85-92.
20. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ, Hajat S: **Temperature dependence of reported *Campylobacter* infection in England, 1989-1999**. *Epidemiol Infect* 2006, **134**(1):119-125.

21. Potter RC, Kaneene JB, Gardiner J: **A comparison of *Campylobacter jejuni* enteritis incidence rates in high- and low-poultry-density counties: Michigan 1992-1999.** *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002, **2**(3):137-143.
22. Sandberg M, Nygard K, Meldal H, Valle PS, Kruse H, Skjerve E: **Incidence trend and risk factors for *Campylobacter* infections in humans in Norway.** *BMC Public Health* 2006, **6**:179.
23. Green CG, Krause D, Wylie J: **Spatial analysis of *Campylobacter* infection in the Canadian province of Manitoba.** *Int J Health Geogr* 2006, **5**(1):2.
24. Waller LA, Gotway CA: **Applied spatial statistics for public health data.** Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2004.
25. Wong D: **The modifiable areal unit problem (MAUP).** In: *The SAGE handbook of spatial analysis*. Edited by Fotheringham AS, Rogerson PA. London: SAGE publications; 2009: 105-123.
26. Reynolds HD: **The modifiable area unit problem: empirical analysis by statistical simulation.** Toronto: University of Toronto; 1998.
27. Gotway CA, Young LJ: **Combining incompatible spatial data [Review].** *J Am Stat Assoc* 2002, **97**(458):632-648.
28. Flowerdew R, Manley DJ, Sabel CE: **Neighbourhood effects on health: does it matter where you draw the boundaries?** *Soc Sci Med* 2008, **66**(6):1241-1255.
29. Fotheringham AS, Wong DWS: **The modifiable areal unit problem in multivariate statistical analysis.** *Environ Plan A* 1991, **23**:1025-1044.
30. Manley D, Flowerdew R, Steel D: **Scales, levels and processes: Studying spatial patterns of British census variables.** *Computers, Environments and Urban Systems* 2006, **30**(2):143-160.
31. Arsenault J, Michel P, Berke O, Ravel A, Gosselin P: **Choosing the geographical units for the ecological study of infectious diseases: proposal of criterion with application to campylobacteriosis.** *In preparation* 2010.
32. DMTI Spatial Inc.: **GeoPinpoint Suite version 2008.3, release version 6.4.** In. Markham (Ontario), Canada; 2008.
33. ESRI: **ArcGIS Desktop 9.3.1 (ArcInfo).** Redlands, CA, USA; 2009.
34. Arsenault J: **Épidémiologie spatiale de la campylobactériose au Québec.** *PhD dissertation*. Saint-Hyacinthe, Qc, Canada: Université de Montréal; 2010.

35. Berke O: **Choropleth mapping of regional count data of Echinococcus multilocularis among red foxes in Lower Saxony, Germany.** *Prev Vet Med* 2001, **52(2)**:119-131.
36. Berke O: **Exploratory disease mapping: kriging the spatial risk function from regional count data.** *Int J Health Geogr* 2004, **3(1)**:18.
37. SAS Institute Inc.: **SAS 9.2.** Cary, NC, USA.; 2008.
38. Mitchell A: **The ESRI Guide to GIS Analysis**, vol. 1. Geographic patterns & relationships. New York: ESRI Press; 1999.
39. DMTI Spatial Inc.: **CanMap Streetfiles version v2007.3.** Markham (Ontario), Canada; 2007.
40. Bivand R: **spdep: Spatial dependence: weighting schemes, statistics and models. R package version 0.5-4.** In.; 2010.
41. Ribeiro PJJ, Diggle PJ: **geoR: a package for geostatistical analysis.** *R-NEWS* 2001, **1(2)**:15-18.
42. Kulldorff M, Huang L, Konty K: **A scan statistic for continuous data based on the normal probability model.** *Int J Health Geogr* 2009, **8**:58.
43. Park SF: **The physiology of Campylobacter species and its relevance to their role as foodborne pathogens.** *Int J Food Microbiol* 2002, **74(3)**:177-188.
44. Waldenstrom J, Broman T, Carlsson I, Hasselquist D, Achterberg RP, Wagenaar JA, Olsen B: **Prevalence of Campylobacter jejuni, Campylobacter lari, and Campylobacter coli in different ecological guilds and taxa of migrating birds.** *Appl Environ Microbiol* 2002, **68(12)**:5911-5917.
45. Stanley KN, Wallace JS, Jones K: **The seasonality of thermophilic campylobacters in beef and dairy cattle.** In: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.* Edited by Newell DG, Ketley JM, Feldman RA. New York: Plenum publishing corporation; 1997: 163-167.
46. Easton J: **Fate and transport of campylobacters in soil arising from farming practices.** In: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.* Edited by Newell DG, Ketley JM, Feldman RA. New York: Plenum publishing corporation; 1997: 461-465.

47. Korhonen LK, Martikainen PJ: **Comparison of the survival of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in culturable form in surface water.** *Can J Microbiol* 1991, **37**(7):530-533.
48. Buswell CM, Herlihy YM, Lawrence LM, McGuiggan JT, Marsh PD, Keevil CW, Leach SA: **Extended survival and persistence of *Campylobacter* spp. in water and aquatic biofilms and their detection by immunofluorescent-antibody and -rRNA staining.** *Appl Environ Microbiol* 1998, **64**(2):733-741.
49. Thomas C, Hill DJ, Mabey M: **Evaluation of the effect of temperature and nutrients on the survival of *Campylobacter* spp. in water microcosms.** *J Appl Microbiol* 1999, **86**(6):1024-1032.
50. Fernandez H, Vergara M, Tapia F: **Dessication resistance in thermotolerant *Campylobacter* species.** *Infection* 1985, **13**(4):197.
51. Hall GV, Kirk MD, Ashbolt R, Stafford R, Lalor K: **Frequency of infectious gastrointestinal illness in Australia, 2002: regional, seasonal and demographic variation.** *Epidemiol Infect* 2006, **134**(1):111-118.
52. Simonsen J, Frisch M, Ethelberg S: **Socioeconomic risk factors for bacterial gastrointestinal infections.** *Epidemiology* 2008, **19**(2):282-290.
53. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ: **The study of infectious intestinal disease in England: what risk factors for presentation to general practice tell us about potential for selection bias in case-control studies of reported cases of diarrhoea.** *Int J Epidemiol* 2003, **32**(1):99-105.
54. Unicomb LE, Dalton CB, Gilbert GL, Becker NG, Patel MS: **Age-specific risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in regional Australia.** *Foodborne Pathog Dis* 2008, **5**(1):79-85.
55. Wilson IG: **Airborne *Campylobacter* infection in a poultry worker: case report and review of the literature.** *Commun Dis Public Health* 2004, **7**(4):349-353.
56. Höller C: **Long-term study of occurrence, distribution and reduction of *Campylobacter* spp. in the sewage system and wast water treatment plant of a big town.** *Water Sci Technol* 1988, **20**:529-531.

Figures

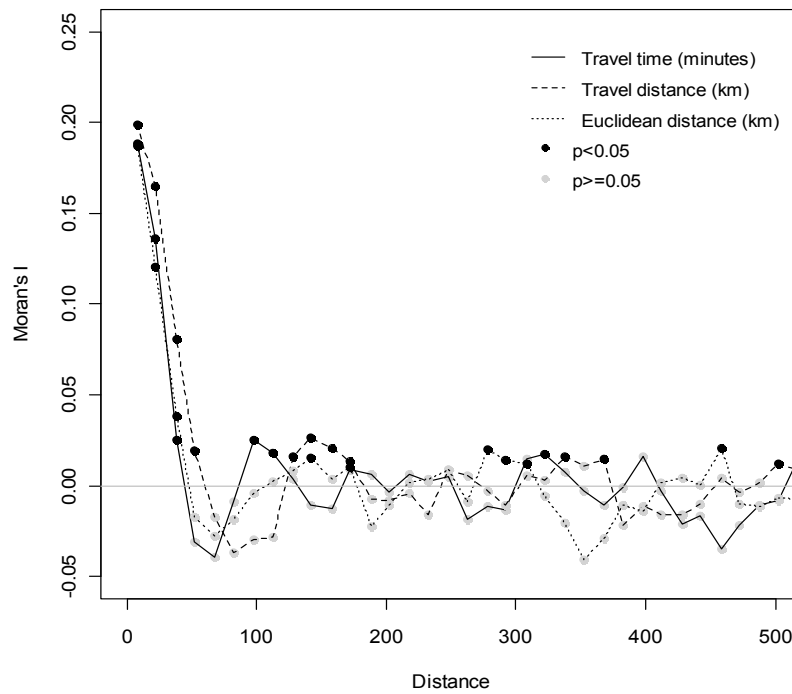
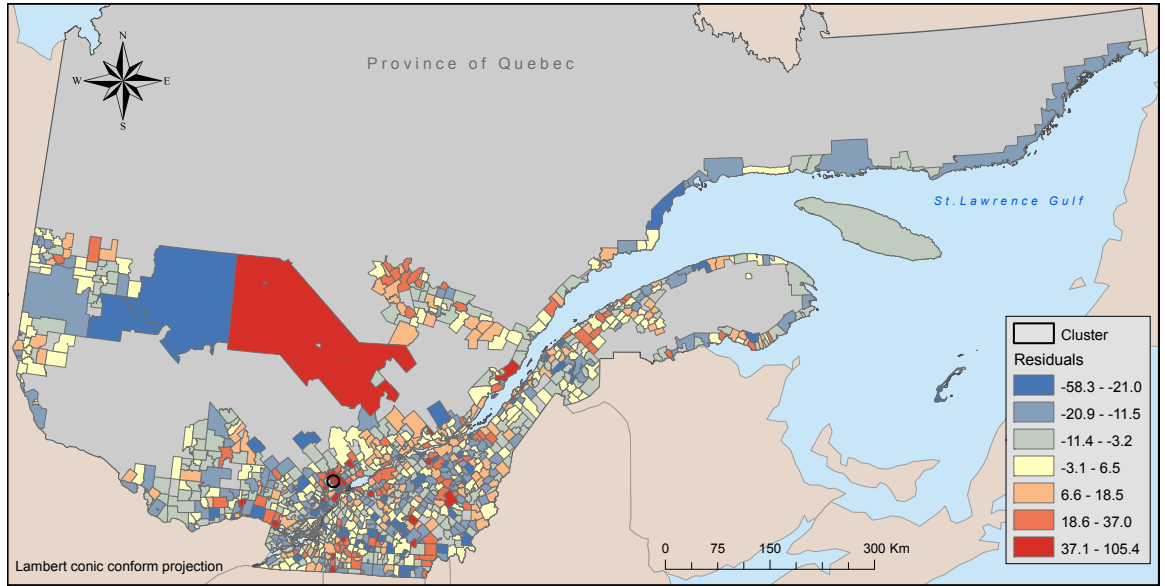
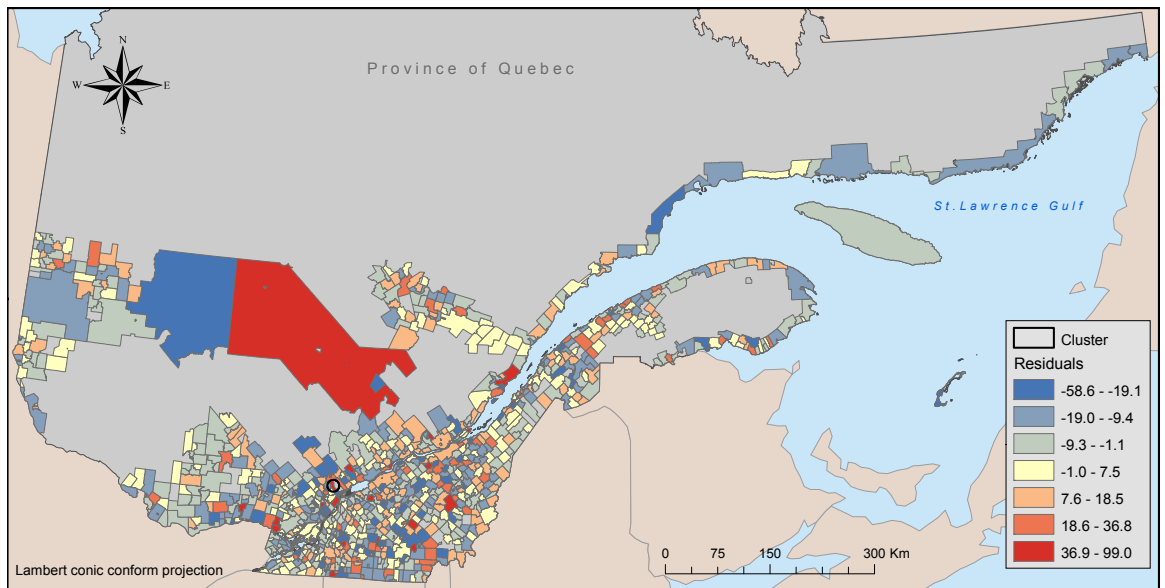


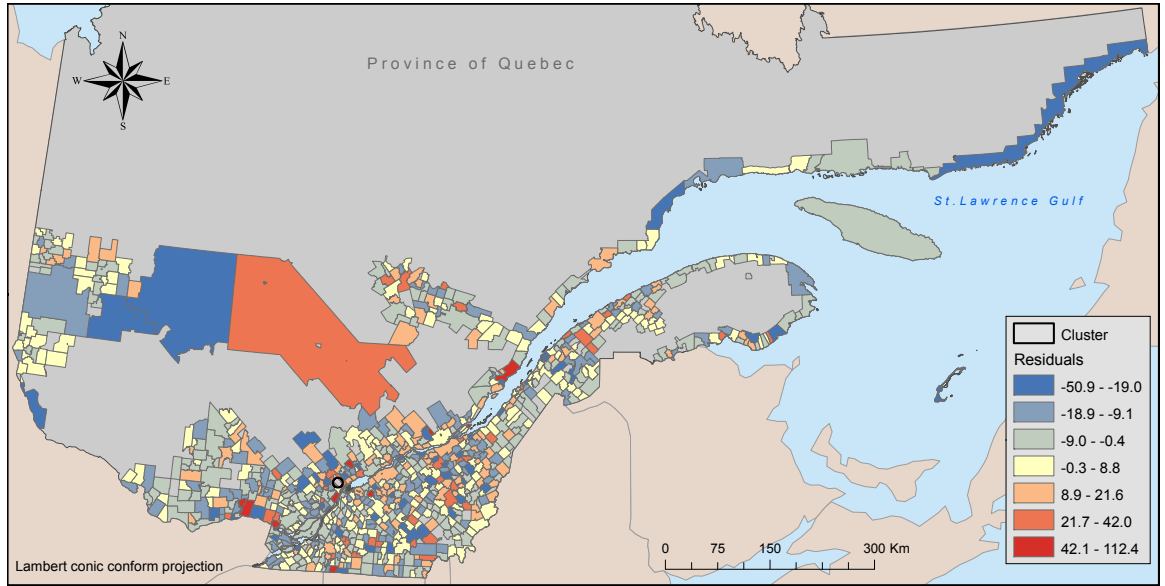
Figure 7. Correlogram for various distance band of studentized residual from a linear regression modeling the standardized annual incidence of campylobacteriosis in municipalities of Quebec, Canada, 1996-2006



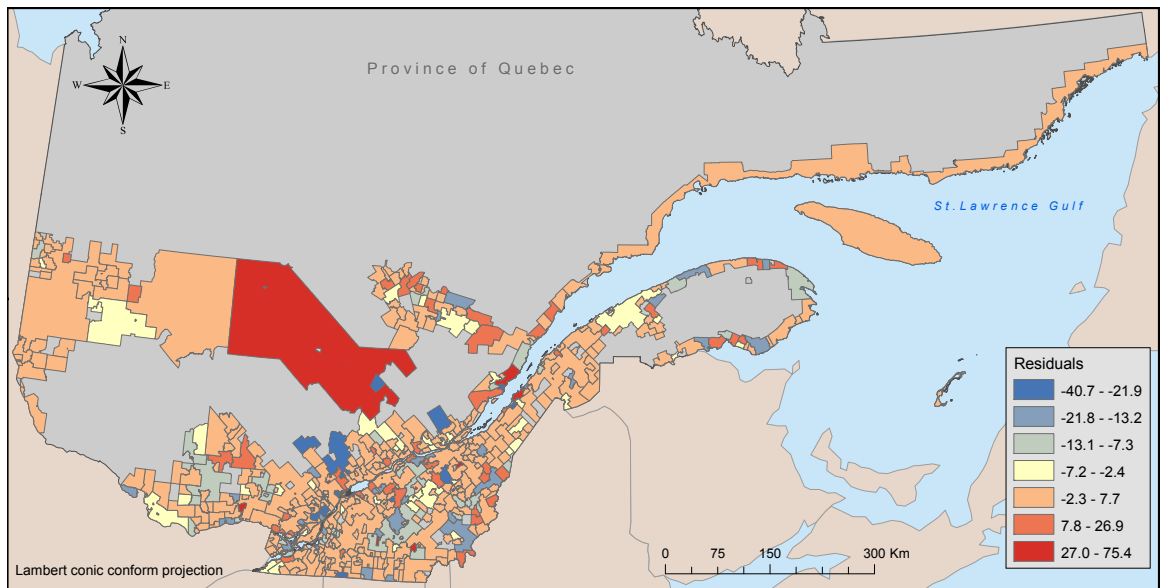
A. Smallest



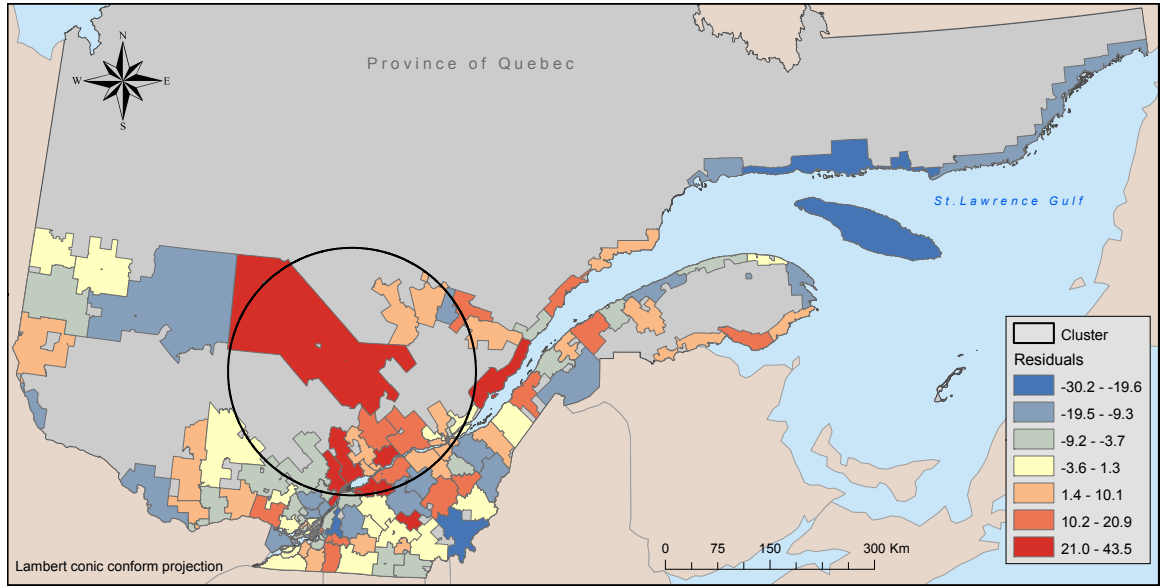
B. Municipality



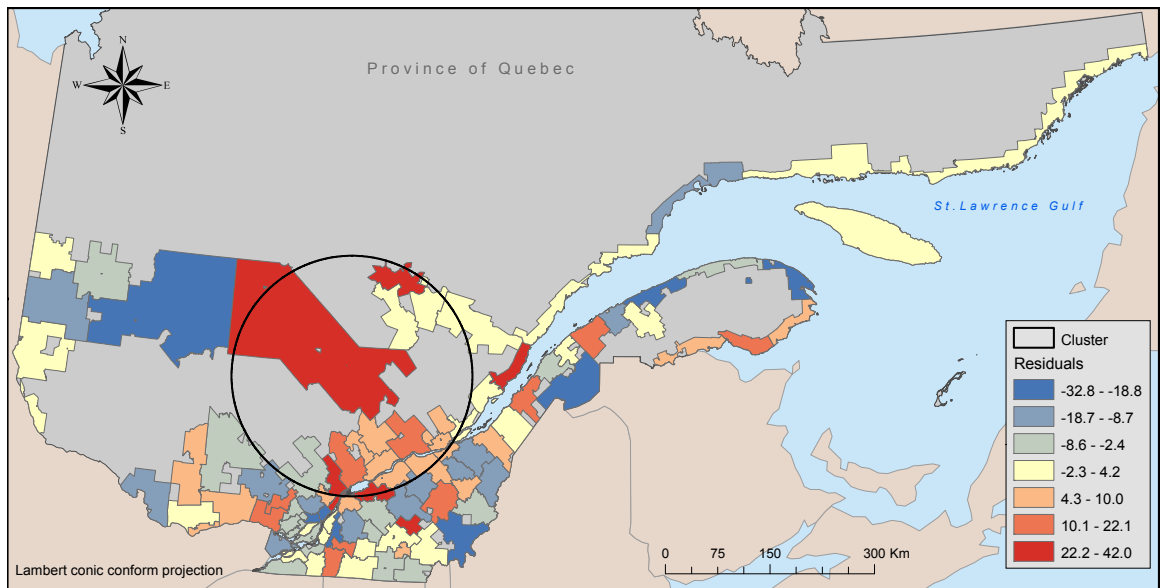
C. Census consolidated subdivisions



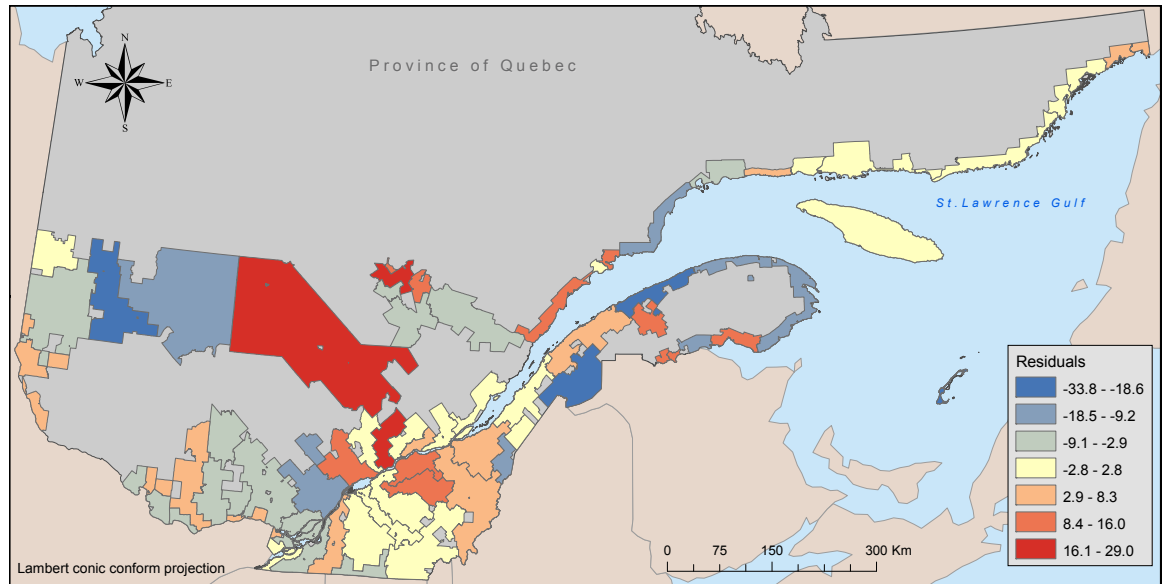
D. Agriculture



E. CLSC

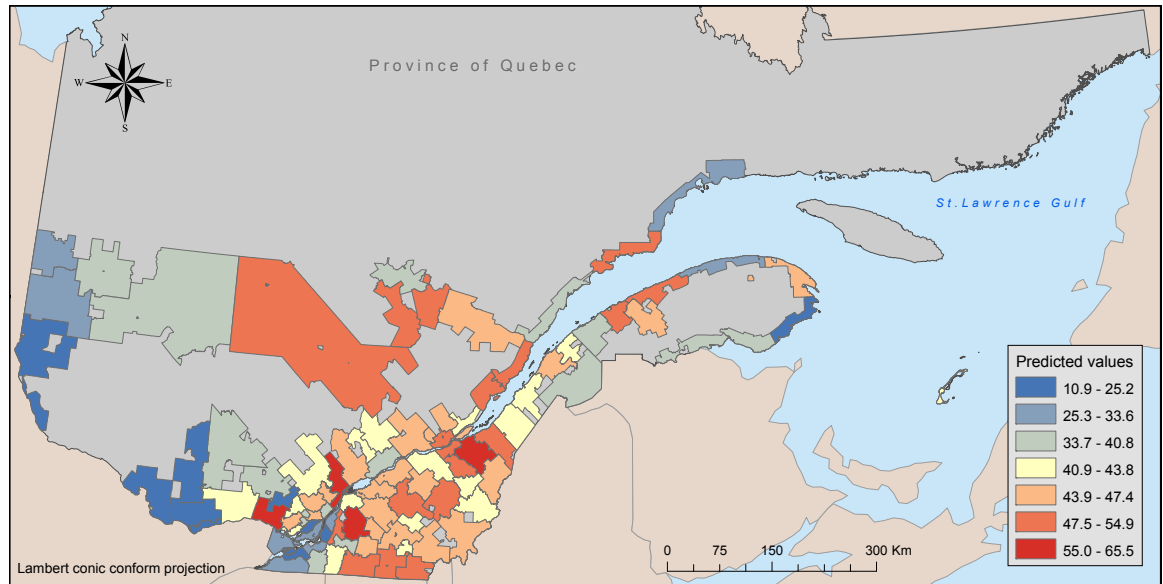


F. Census division

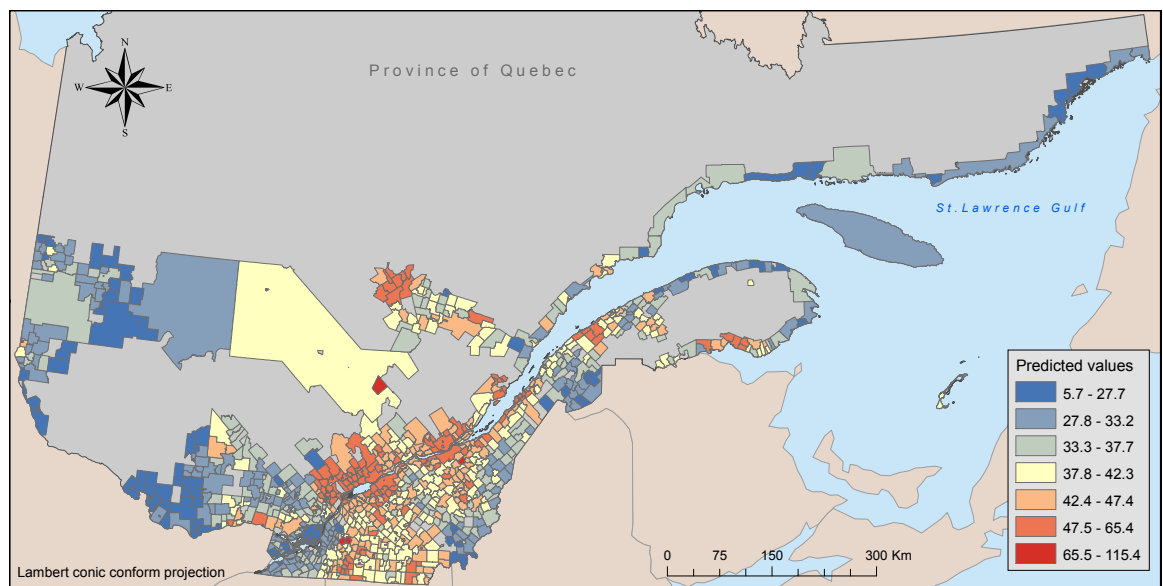


G. Watershed

Figure 8 A-G. Residuals from a CAR model predicting the annual incidence of reported cases of campylobacteriosis per 100 000 people in Quebec according to various geographical units, 1996-2006. Significant clusters ($P < 0.05$) in residuals according to the scan test are illustrated.



A.Census division



B.Municipality

Figure 9 A-B. Predicted annual incidence of reported cases of campylobacteriosis per 100 000 people in Quebec according to a conditional autoregressive (CAR) model at census division (A) or municipality (B) level, 1996-2006 (classification by Jenk's natural breaks)

Tables

Table X. Geographical units for the study of campylobacteriosis spatial distribution in Quebec, Canada

Geographical unit	Number of units ^a	Description and sources of geographical data
Administrative		
Municipalities	1 063	Municipalities (as determined by provincial legislation) or an area that is deemed to be equivalent to a municipality for statistical reporting purposes (e.g. cities, cantons). Source: Statistics Canada (2006)
Census consolidated subdivisions	903	Grouping of adjacent census subdivisions. Generally the smaller, more urban census subdivisions (towns, villages, etc.) are combined with the surrounding, larger, more rural census subdivision, in order to create a geographic level between the census subdivision and the census division. Source: Statistics Canada (2006)
Census divisions	97	Group of neighboring municipalities joined together for the purposes of regional planning and managing common services (such as police or ambulance services). Source: Statistics Canada (2006)
Health services		
CLSC	155	Local community service centers (CLSC) districts, which are the smallest health-related geographical division in Quebec. CLSC had the mission to provide local front-line health and social services to their population. Source: Quebec's ministry of health and social services, 2004.
Natural		
Watershed	71	Drainage areas boundary at the sub-sub-basin level based on classic drainage basins having certain minimum volume of mean annual discharge. Source: Government of Canada, Natural Resources Canada, Canada Centre for Remote Sensing, The Atlas of Canada, 2007
Custom		
Smallest	1 119	Units equivalent to municipality or CLSC depending on which is the smaller
Agriculture	319	Aggregated adjacent units from the smallest framework based on similar covariate patterns for presence of poultry production, presence of ruminants agricultural production and use of pasture

^a Number of units are for the studied area.

Table XI. Potential risk factors tested for their association with campylobacteriosis in Quebec, Canada.

Risk factor	Definition
<i>Agricultural characteristics</i>	
Ruminants density per km ²	Density of ruminants (goats, sheep, dairy cattle or beef cattle) by km ² of populated area.
Poultry density per km ²	Density of poultry (hens, broilers, or turkey) by km ² of populated area.
Slaughterhouse	Presence of ≥ 1 slaughterhouse handling poultry, cattle, and/or pigs under governmental inspection.
<i>Demographic variables</i>	
Diploma (%)	Percentage of people >15 years with a grade, certificate, or diploma.
Population density per km ²	Total number of people living in the area out of the total area in km ² .
<i>Climate variables</i>	
Precipitation (mm)	Average of daily precipitation for the study period.
Temperature (°C)	Average of the maximal and minimal daily temperature for the study period.

Table XII. Distribution of risk factors values for each spatial set of units considered

	Census						
	Smallest (n=1119)	Muni- cipality (n=1063)	consolidated subdivision (n=903)	Agri- culture (n=319)	CLSC (n=155)	Census division (n=97)	Water -shed (n=71)
Ruminants density per km ²							
>20	204	204	179	64	10	9	1
≤20	736	721	661	184	97	85	59
None	179	138	63	71	48	3	11
Poultry density per km ²							
>250	185	185	169	46	28	29	12
≤250	132	128	128	54	48	46	28
None	802	750	606	219	79	22	31
Slaughterhouse ^a							
Poultry only	21	21	21	12	13	13	4
Others	26	26	26	18	24	23	17
None	1072	1016	856	289	118	61	50
Diploma (%)							
<50	209	208	192	37	5	3	14
50-75	724	701	615	209	96	74	51
>75	186	154	96	73	54	20	6
Population density per km ²							
≤6	207	206	193	20	.	.	7
6-400	683	681	589	191	47	46	32
≥400	229	176	121	108	108	51	32
Precipitation (mm)							
<2.9	138	136	121	40	13	10	13
2.9-3.1	775	729	607	214	117	69	50
>3.1	206	198	175	65	25	18	8
Temperature (°C)							
<3.1	191	189	177	55	24	20	32
3.1-6.9	755	739	639	220	79	66	36
>6.9	173	135	87	44	52	11	3

^aA total of 52 slaughterhouses were present, handling poultry (n=24), ruminants (n=17) and/or swine (n=23). The "Others" category refers to area having slaughterhouse handling ruminants or swine, and might also include poultry slaughterhouses.

Table XIII. Regression coefficients (standard errors) of final conditional autoregressive (CAR) models modeling the standardized annual incidence of campylobacteriosis per 100,000 people in Quebec, Canada, 1996-2006

Variable	Geographical unit							Maximal % of variation
	Smallest (n=1119)	Municipality (n=1063)	Census cons. subdivisions (n=903)	Agriculture (n=319)	CLSC (n=155)	Census division (n=97)	Watershed (n=71)	
Intercept	34.32 (1.83) *	35.98 (2.11)*	35.12 (2.37)*	39.54 (2.80)*	36.38 (3.97)*	23.35 (8.79)*	16.33 (6.34)*	
Ruminants density per km ² (ref.=none)								
>20	8.72 (2.04) *	7.17 (2.14)*	10.76 (2.57)*	4.47 (3.21)	4.75 (5.20)	17.37 (10.55)	16.00 (13.10)	50
≤20	5.44 (1.63) *	3.25 (1.76)	4.68 (2.21)*	3.21 (2.40)	2.96 (3.41)	15.05 (8.98)	8.88 (5.77)	16
Poultry density per km ² (ref.=none)								
>250	3.44 (1.52) *	2.06 (1.53)	3.84 (1.50)*	-1.32 (2.75)	1.24 (3.82)	4.17 (4.69)	19.02 (7.55)*	453
≤250	-0.28 (1.62)	-1.05 (1.60)	1.68 (1.48)	-4.62 (2.48)	-1.15 (3.28)	1.36 (4.50)	18.38 (4.59)*	
Slaughterhouse (ref.=none)								
Poultry only	65.90 (6.75) *	59.24 (6.47)*	27.81 (5.91)*	24.68 (7.33)*	20.42 (5.91)*	15.99 (6.84)*	1.96 (7.14)	312
Others	-1.18 (2.63)	0.94 (2.53)	-1.40 (2.30)	-2.51 (3.33)	1.72 (2.96)	1.52 (3.41)	-5.74 (4.58)	
Diploma in % (ref.=50-75)								
<50	-3.80 (1.42) *	-3.76 (1.41)*	-4.25 (1.34)*	-4.71 (3.09)	-18.16 (6.49)*	-19.68 (9.06)*	-6.37 (4.38)	423
>75	-0.20 (1.54)	-1.98 (1.64)	-2.04 (1.78)	-1.72 (2.50)	-4.58 (2.56)	-6.81 (4.13)	5.24 (6.00)	
Population density per km ² (ref.=6-400)								
≤6	-2.25 (1.47)	-2.48 (1.49)	-1.28 (1.38)	-6.78 (4.09)	n/a	n/a	3.64 (5.66)	
>400	3.58 (1.50) *	4.59 (1.52)*	0.36 (1.53)	5.69 (2.16)*	0.91 (2.76)	2.93 (3.21)	0.68 (3.75)	59
Precipitation in mm (ref.=2.9-3.1)								
<2.9	-3.91 (1.86) *	-3.60 (2.40)	-4.56 (2.07)*	-9.59 (3.49)*	-14.09 (4.52)*	-15.96 (5.39)*	-7.92 (4.51)	308
>3.1	1.33 (1.57)	1.09 (1.99)	1.19 (1.81)	3.18 (2.94)	8.89 (3.55)*	5.80 (4.31)	5.61 (5.35)	
Temperature in °C (ref.=3.1-6.9)								
<3.1	1.08 (1.65)	-3.45 (2.18)	-1.55 (1.88)	1.67 (3.08)	3.14 (3.39)	7.03 (3.90)	10.25 (4.05)*	
>6.9	-9.50 (1.92) *	-4.00 (2.57)	-5.32 (2.61)*	-10.42 (3.42)*	-6.47 (3.87)	-6.43 (5.06)	-17.30 (8.73)*	225
Lambda	0.58 *	0.8*	0.68*	0.45*	0.59	0.56*	0.31*	
Model r ²	0.21	0.27	0.26	0.24	0.48	0.37	0.52	

^aMaximal percentage of variation in statistically significant estimates of regression coefficient based on different geographical units.

*p<0.05

Table XIV. Description of clusters and clustering in residuals from conditional autoregressive (CAR) models predicting the incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, 1996-2006.

	Smallest (n=1119)	Municipality (n=1063)	Census consolidated subdivision (n=903)	Agri- culture (n=319)	CLSC (n=155)	Census division (n=97)	Water -shed (n=71)
Cluster (scan test)							
Principal cluster							
Mean inside	79.97	74.57	77.99	None	10.37	12.35	None
Mean outside	-0.22	-0.14	-0.091		-2.49	-2.6	
Number of units	3	3	2		29	17	
Area (km ²)	219	219	203		42993	40052	
Location	A	A	A		B	B	
P-value	<0.01	<0.01	0.04		<0.01	0.02	
Clustering							
Moran's I							
Neighbours (km) ^a	27	29	19	30	18	15	34
Estimate	-0.06	-0.02	-0.11	-0.06	-0.02	0.09	0.02
P-value	0.99	0.98	0.99	0.90	0.63	0.34	0.42

^a Pairs of units having their population centers within this distance were considered as neighbours.

Environmental characteristics associated with campylobacteriosis: accounting for the effect of age and season¹⁰

Julie Arsenault^{1,5*}, Pascal Michel^{2,5}, Olaf Berke³, André Ravel^{2,5},
Pierre Gosselin^{4,5}

1. *Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S*

7C6

2. *Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire, Agence de la santé publique du Canada, Faculté de médecine vétérinaire, 3200, rue Sicotte, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

3. *Department of Population Medicine, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G 4C3, Canada.*

4. *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Beauport, 945 Avenue Wolfe, Québec (Québec), G1V 5B3, Canada; Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), 2705 boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, Canada, G1V 4G2*

5. *Groupe de recherche en épidémiologie des zoonoses et santé publique, Université de Montréal, 3200 Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6*

Summary

Campylobacteriosis is a leading cause of acute bacterial gastro-enteritis. An ecological study was undertaken to explore the association between environmental characteristics and incidence of campylobacteriosis in relation to four age groups and two seasonal periods. A multi-level Poisson regression model was used for modeling at the municipal level. High ruminant density was positively associated with incidence of campylobacteriosis, with a reduced effect as people get older. High poultry density and presence of a large poultry slaughterhouse were also associated with higher incidence, but only for people 16-34 years old. The effect of ruminant density, poultry density, and slaughterhouses were constant across seasonal periods. Other associations were detected with population density and average daily precipitation. Close contacts with farm animals are most likely involved in the associations observed. The specificity of age and season on this

¹⁰ Manuscrit soumis à *Epidemiology and Infection*, août 2010

important disease must be considered in further studies and in the design of preventive measures.

Keywords: age, campylobacteriosis, ecological study, poultry, ruminant, season.

Introduction

In Canada as in most industrialized countries, campylobacteriosis is the leading cause of acute bacterial gastro-enteritis. Although the disease is generally self-limiting, it is associated with significant cost to society and severe consequences for some affected individuals [1, 2]. The epidemiology of the disease is complex, with many environmental sources and potential pathways of transmission described [3]. Poultry seems of particular importance in the general epidemiology of campylobacteriosis, since they are often colonized and can shed the bacteria in very high numbers [4-6]. Following the slaughtering process, contamination of poultry meat is frequent [7, 8], and handling or consumption of poultry meat has been associated with human infections in many case-control studies [2]. However, according to recent human campylobacteriosis attribution estimates, poultry meat only accounts for approximately 40 % of all human cases of campylobacteriosis [9-14]. The intestinal tract of wild bird, cattle and sheep is also frequently colonized by campylobacter [15-19], and these species are suspected of being involved in the dispersal of the bacterium in the environment following direct dropping and/or manure spreading [20]. Many other animal species can carry the bacterium, including swine, pets and wild animals [21-27]. Following its excretion by animals, campylobacter is often found in aquatic environments, and may then act as a source of human contamination through drinking or recreational water [28]. Domestic flies are also considered a likely vector of campylobacter [29-31].

One of the key features in the distribution of campylobacteriosis cases is a striking seasonality and age-related variation in incidence rates, for which no consensual explanation exists [2, 32, 33]. One theory states that the environmental factors involved in the causal chain of campylobacteriosis are not contributing evenly over the various age groups and seasons. For example, flies as mechanical vectors of campylobacteriosis pose a

risk to humans only during the warm periods of fly activity [31]. Likewise, children are believed to be more vulnerable than adults to environmental contamination, due to specific behaviors such as crawling and mouthing habits [33, 34]. For some of the previously identified risk factors for campylobacteriosis, such as ruminant density, different pathways of transmission could be involved, with some being clearly season-dependent (e.g., surface water contamination following manure spreading and pasture use), whereas others are not (e.g., raw milk consumption). A few case-control studies on campylobacteriosis have been performed by age strata, focusing on individual risk factors such as food consumption patterns [35-38]. However, to the best of our knowledge this has never been done by season or in the context of an ecological study. A better understanding of the age and seasonal variability regarding the association between campylobacteriosis incidence and environmental characteristics is likely to enhance our understanding of the pathways involved in the transmission.

The objective of this study was to estimate the association between environmental characteristics and incidence of campylobacteriosis in Quebec, Canada, in consideration of age and season.

Methods

A retrospective ecological study was conducted using reported cases of campylobacteriosis in the province of Quebec between 1996 and 2006, inclusively. The study area was defined as the province of Quebec, with the exclusion of unpopulated areas, non-organized territories, incompletely enumerated Indian reserves and settlements, and areas located in the Nunavik (northern regions). The populated area was defined as the region covered by census blocks in which at least one person was living according to the 2001 census of Statistics Canada [39].

Data acquisition on campylobacteriosis cases

Following approval of the project by the research ethics board of the Montreal Health and Social Services Agency, laboratory-confirmed cases of campylobacter infection reported in Quebec between 1996 and 2006 inclusively were obtained from health and social service

regions (MADO database). Information extracted from cases included age, gender, occupation, likely place of infection (outside Quebec or not), campylobacter species isolated, various dates related to the episode (onset, sampling and report), and indicators of place of residence including the 6-digit postal code. For each case, the date of onset was estimated according to the available dates related to case report and with adjustment for an estimated 3 days of incubation period [2]. Recurrent cases occurring within less than 5 years of the first episode were excluded.

Definition of age group and seasonal periods

Based on our knowledge about the epidemiology of campylobacteriosis and the observed age distribution of cases, the following four age groups were defined for the data analysis: ≤ 4 years, 5-15 years, 16-34 years, and ≥ 35 years.

Two seasonal periods were defined in order to capture the period of low incidence during cooler months and the period of higher incidence during warmer months. We used the terminology “winter seasonal period” and “summer seasonal period” to refer to these two periods for simplicity, even though they were not strictly defined according to the calendar seasons. The summer seasonal period was defined as days between April 1st and October 15th, inclusively; the remaining days formed the winter seasonal period. These cut-offs were defined in order to exclude the effect of manure spreading from the winter seasonal period and to accommodate any potential time lag effect (in Quebec, manure spreading is allowed by law between April 1st and October 1st [40]). Weekly incidence of campylobacteriosis was plotted in order to illustrate the incidence rates associated with each seasonal period, with trend illustrated by a smoothed curve estimated for each data point with local polynomial regression over five week periods.

Definition of exposure variables

Following a comprehensive literature review on campylobacteriosis epidemiology, including the development of a conceptual model of transmission and a search for availability of data in Quebec [41], a set of explanatory variables were selected and defined (Table XV).

Regression analysis

The geographical unit of analysis chosen for this study was the municipality. For each municipality, the total number of reported cases of campylobacteriosis was estimated by seasonal period and age group, cumulated over the 11 years. Poisson regression was used for modeling the incidence rate [42]. In order to take into account that repeated observations were made for each municipality (eight observations were recorded per municipality considering four age groups and two seasonal periods), the municipality was added as a random effect. Local health regions were included as another hierarchical random effect to adjust for the expected spatial dependence in residuals. They were defined by the boundaries of Local Community Service Center districts (abbreviated as CLSC in Quebec), which are the smallest health-related geographical divisions used in Quebec. When a municipality was served by more than one CLSC, these local health regions were aggregated to form a single geographical unit coincident with the municipality. The Poisson model was set as follows:

$$\text{cases}_{\text{obs, mun, hr}} \sim \text{Poisson}(\pi_{\text{obs, mun, hr}})$$

$$\log(\pi_{\text{obs, mun, hr}}) = \log(\text{population}_{\text{obs, mun, hr}}) + X\beta + v_{\text{hr}} + \mu_{\text{mun, hr}}$$

$$v_{\text{hr}} \sim N(0, \sigma_{\text{hr}}^2)$$

$$\mu_{\text{mun, hr}} \sim N(0, \sigma_{\text{mun, hr}}^2)$$

$$\text{variance}(\text{cases} | \pi_{\text{obs, mun, hr}}) = \pi_{\text{obs, mun, hr}}$$

where *cases* is the cumulated number of cases observed for the age group and seasonal period within the municipality, π is the intensity parameter of the Poisson distribution, *population* is the number of people at risk by age group within the municipality (used as an offset), X is the regression matrix modeling explanatory variables, β is the unknown vector of regression parameters, v and μ are random effects, *obs* denotes the observed number of cases, *mun* indicates municipalities, and *hr* indicates local health regions.

The explanatory variables entered in the model as main effects with categories are described in Table XV. First a full model was fitted to the data, with all exposure variables included as main effects. Additionally all one-way interactions with age group and season

were included. The model was fitted with 2nd order penalized quasi-likelihood estimation, performed in MLwiN version 2.20 [43]. A hierarchical backward selection procedure was applied, using $P > 0.05$ (i.e., Wald test at the $\alpha = 5\%$ significance level) as a cut-off criterion to deselect predictors. In the presence of a significant interaction with age groups, post-hoc tests were conducted in order to evaluate between which pairs of age groups the interaction was significant (Wald test).

Incidence rate ratios with 95 % confidence intervals (CI) were estimated to present the results; in presence of significant interactions with age or season, the incidence rate ratios were estimated for each level of the interacting variable(s). In order to explore the overall impact of variables on incidence, the average incidence rate of campylobacteriosis with 95 % CI was estimated for each level of variables, adjusted for the average values of other variables included in the model. Predicted incidences were then transformed in incidence per 100 000 person years for interpretation. Pairwise comparisons between levels for each variable in predicted incidences were then estimated to explore which levels were statistically different at $\alpha = 0.05$.

From the final model, standardized residuals at the municipality and health region levels were graphically evaluated for normality and presence of outliers. Spatial dependence in those two sets of standardized residuals was evaluated by calculating an empirical semi-variogram in R (geoR package [44]) with a 95 % confidence band based on permutations. At the lowest level of the hierarchy - i.e., the observational level - the model fit was evaluated by estimating the extra-Poisson parameter.

Results

Descriptive statistics

The age distribution and weekly distribution of campylobacteriosis incidence aggregated from the data spanning the 11 years of the study period are presented in Figure 10 and Figure 11. The age distribution was bimodal, with a narrow peak in young children and a larger peak encompassing teenagers and young adults. The weekly distribution showed a strong seasonality, with a peak occurring around the first three weeks of August. The

incidence rate at time of peak was approximately twice the incidence rate in winter. The seasonal curve also suggests the presence of two small secondary peak around the weeks 20 (mid-May) and 42 (mid-October).

Regression analysis

The dataset consisted of 8 504 observations clustered within 1 063 municipalities and 117 CLSC health regions. The distribution of variables tested for their ecological association with campylobacteriosis incidence is presented in Table XVI and Table XVII. During the model selection procedure, only the temperature variable was rejected from the model. In the final model, the age group variable presented highly significant interactions (all $P < 0.01$, Wald test) with seasonal period, ruminant density, poultry density, population density and slaughterhouse. For the seasonal period variables, only the interactions with age group and population density were significant ($P < 0.01$, Wald test) and thus were kept in the model. The estimates of the random effects with standard error were 0.152 (0.027) for the local health regions and to 0.147 (0.014) for the municipality. Standardized residuals at both municipality and health region levels were normally distributed based on normal probability plots and no evidences of spatial dependence or outliers were detected. The extra-Poisson parameter was estimated to 1.08, suggesting no departure from the Poisson distribution assumption.

The incidence rate ratio estimates from the final model are presented in Table XVIII for each variable and category. The variable “seasonal period” had a strong and highly significant impact, with the predicted incidence of campylobacteriosis being 1.7 to 2.2 times higher in summer compared to winter. The effect of the seasonal period was greater for people 5-15 years compared to any other age groups (all $P < 0.01$, Wald test). The effect of age was also strong even after adjustment for other variables. For example, the predicted incidences was approximately three times higher in adults >35 years compared to children ≤ 4 years old (Table XIX).

The variable “ruminant density” was significantly associated with campylobacteriosis incidence for all age groups, with a consistently greater incidence in municipalities with ruminants compared to others (Table XVIII). The effect of high ruminant density was

reduced as people got older, as illustrated in Figure 12. In general, differences in predicted incidences were small or not statistically different between municipalities with ruminant density ≤ 20 compared to municipality with no ruminant farms (Table XIX). Larger differences ranging from 15 to 35 cases per 100 000 person-years were observed between municipalities with ruminant density >20 compared to others, but only for children less than 16 years old (Table XIX).

For the “poultry density” variable, an effect was detected in high density municipalities, but this effect was restricted to the 16-34 year age group (Table XVIII). This was also reflected in the interactions, with the effect of poultry in the 16-34 year old category being different compared to every other age group ($P<0.03$, Wald test) as the only significant interactions. Among people 16-34 years old, the differences in predicted incidence in municipalities with poultry density >250 compared to others was approximately of 11 cases per 100 000 person-years (Table XIX).

The “population density” variable showed significant interactions with both the “age group” and the “seasonal period” variables (Table XVIII). We also explored the two-way interaction between population density, age, and seasonal period, but it was not found to be significant ($P=0.49$, Wald test). The overall effect of population density was different between each two-by-two combination of age group (all $P<0.01$, Wald test), with the exception of the 5-15 and 16-34 age groups for which the effect of population density was not different ($P=0.34$). During the summer seasonal period, a high population density was a protective factor for children less than 16 years old. This was also true during the winter period for the children ≤ 4 years old only, whereas a low density was a protective factor in adults ≥ 35 years old. Adjusted for other covariates, the predicted incidence was particularly high in children ≤ 4 years living in municipalities with population density less than 400 by km^2 , estimated to 95 to 109 cases per 100 000 person-years (Table XIX).

The overall effect of slaughterhouses was significantly different between each pair of age groups ($P<0.01$, Wald test). The only exception was for the 5-15 years old compared to ≥ 35 years old ($P=0.42$, Wald test); no effect of slaughterhouses was noted in these two age groups. For children ≤ 4 years old, the incidence rate was 1.65 times higher in municipalities

with slaughterhouse(s) other than large ones for poultry in comparison to those without slaughterhouses (Table XVIII). The effect was different in people 16-34 year old, for which the incidence rate was 3.95 times higher in municipalities with large poultry slaughterhouses. The predicted incidence for this age categories within those municipalities was rather dramatic at 236 cases per 100 000 person-years at risk, which was significantly higher than the predicted incidence associated with any other variable.

Discussion

A significant amount of campylobacteriosis cases are believed to be foodborne, and most of these may have involved poultry meat [9, 13, 14, 45, 46]. However, considering that a great majority of retail meat is coming from only a few large slaughterhouses processing birds from all regions of Quebec, exposure to contaminated poultry meat is expected to be homogeneous (or near) in space for this population. The variability in campylobacteriosis incidence in space and the observed associations with environmental characteristics provide therefore evidence that other important factors are acting locally [47-49]. In this context, and in light of the associations found in this study, a few explanations are offered below.

Ruminant density was associated with a higher incidence of campylobacteriosis, with a reduction in the strength of association as people get older. The importance of ruminants as a source of human campylobacteriosis is supported by recent large population genetic studies conducted in the United Kingdom, where 18 to 39 % of all human cases were attributed to cattle or sheep [50, 51]. Other genetic studies reported that the proportion of campylobacter attributed to ruminant sources is larger in children from rural regions [12, 52], which is consistent with our results. The infection of people by campylobacter from ruminant sources is likely to occur through direct contacts, raw milk, or other environmental pathways, since the foodborne transmission attributed to beef meat is considered negligible [53-57]. Among them, a transmission through domestic flies or associated with environmental contamination following pasture use or manure spreading appears unlikely because the association was constant across seasons. The consumption of raw milk at the farm is a likely factor (note that the sale of raw milk for direct consumption is illegal in Quebec). Campylobacter can be found in raw milk [58], and consumption of raw milk has been often identified as a risk factor for sporadic cases or as source of infection in several

epidemics [36, 59-65]. Also, a source attribution study conducted in Quebec supports raw milk as a source of human infection [66]. Regular raw milk consumption has been associated with elevated levels of specific serum antibodies against campylobacter and with immunity to symptomatic infection, which could explain the higher strength of association seen in children [67]. Unfortunately, recent data on raw milk consumption in Quebec is not available to further investigate this hypothesis. Direct contact between cattle and children living on farms or children frequently visiting a farm could also be involved, as supported by a case report and case-control study [38, 68]. Another potential pathway of transmission is through pets having access to the farming environment. In fact, dogs and cats are frequently colonized by the bacteria [24, 25, 69-73], and contact with pets has been reported as a risk factor for campylobacteriosis especially in young children [2, 59-61, 74-81]. The risk of contamination or intestinal colonisation of a pet in contact with a farming environment warrants further investigation.

Poultry density was associated with an increased incidence of campylobacteriosis, but only for adults 16-34 years old and with no interaction with the seasonal period. This effect is more likely related to a professional exposure to the poultry industry, as supported by a case-control study [82] and a serologic survey [83]. Anecdotal data also support that people involved in the catching of birds prior to transport could be at very high risk of contracting campylobacteriosis [84]. Development of immunity within this particular population could explain the trend in reduction of the magnitude of the effect with age. Relative to the ruminant density, the effect of poultry density was small. This could be driven by a lesser proportion of people exposed to the poultry or their surrounding environment compared to the ruminants. Raising poultry outdoors is uncommon in Quebec, and biosecurity measures are implemented in order to avoid the entry of pets and restricting the entry of visitors into poultry facilities. Interestingly, our results suggest that we should not all human cases of campylobacteriosis identified with a bacterial strain linked to poultry consider as “foodborne”.

The population density had different association with campylobacteriosis incidence according to seasonal period and age group, even after adjustment for other variables. Only in children ≤ 4 years old, an important increase in campylobacteriosis incidence rate was

observed as the population density decreased, and this association was limited to the summer seasonal period. This is in agreement with the higher ratio of childhood to adult infections in rural compared to urban areas observed in other studies [85-87]. This also supports that other environmental factors are involved in the seasonality observed in infants, among which some depend on population density. In this view, an increase in environmental contamination during the summer time by wild animals or farm animals in pasture, with consequent increase in contamination of soil, transport by various insects, and exposure through recreational water should be considered. In young children, the inadvertent ingestion of soil following mouthing of object or consumption of soil present on hands or food item is maximal [88], supporting a transmission through environmental sources. Contamination of untreated water from a private well, which is only frequent in rural areas of Quebec, could be involved as supported by microbiological surveys and case-control studies [62, 77, 89-91]. Even in areas where water distribution systems are present, the risk could be higher for low-populated areas. In fact, an increased length in water pipe was reported as a risk factor for campylobacteriosis, possibly through the higher frequency of drops in water pressure leading to potential influx of surrounding contaminated water [92]. In adults 35 years and older, the association with population density was in the opposite direction as the one observed for the less than 4 year-old and more pronounced during the winter, with higher incidence of campylobacteriosis associated with higher population densities. This observation may be explained by different food habits, social conditions, and access to travel for adults living in urban areas. According to an active surveillance program implemented in the region of Waterloo in Canada, around 22 % of reported cases of campylobacteriosis were acquired abroad, and travelling has been previously identified as an important risk factor for campylobacteriosis [35, 59, 60, 77, 79, 93-95].

The presence of a slaughterhouse could increase the incidence of campylobacteriosis following occupational exposure of workers [96], but also through the contamination of surface water by effluents [97]. In our study, the presence of a large poultry slaughterhouse in a municipality was associated with an increased incidence of campylobacteriosis, but only for the 16-34 year age group. This association strongly suggests a transmission restricted to occupational exposure, a factor independent of environmental conditions and seasons. One

of the most likely routes of transmission for poultry workers is airborne, by swallowing contaminated droplets [96]. The absence of association in older people is suggestive of the development of immunity among long-term workers, as previously reported [98]; older slaughterhouse workers might also work in less contaminated divisions within the slaughter plants. Although the incidence in the 16-34 years old group was greatly influenced by the presence of a large poultry slaughterhouse, only six municipalities were characterized by the presence of such plants. The total number of people between 16 and 32 years old living in these municipalities was approximately 3315, and so the contribution of slaughterhouses is probably negligible in term of the proportion of total cases explained. It is possible, however, that the slaughterhouse effect might have been underestimated considering that workers might also live in neighbouring municipalities to the plant. Finally, a higher incidence of campylobacteriosis was observed in children ≤ 4 years old in municipalities having slaughterhouses other than large poultry ones. This effect was unexpected. A transmission between workers and their young children through contaminated skin or clothes is hypothesized.

The incidence of campylobacteriosis was reduced in municipalities with low levels of total precipitation, with a similar effect for all age groups and seasonal periods. This is in accordance with sensitivity of campylobacter to desiccation, at least at the bacterial level [99, 100]. To the best of our knowledge, no studies have been published on the association between climatic factors and campylobacteriosis incidence, but there have been some attention given on weather factors. In general, extreme precipitation events have been related to increase risk of waterborne outbreaks attributed to land wash-out by run-off water, which included but not limited to campylobacteriosis [101]. Other studies reported an association between the incidence of campylobacteriosis and weekly average temperature in the previous 6 week period, but no effect of rainfall [102, 103]. Therefore, our results suggest that weather and climatic factors are influencing campylobacteriosis incidence through different mechanisms.

In general, our results suggest that occupational or direct exposure to farm animals might explain a significant fraction in the variability of campylobacteriosis incidence in municipalities of Quebec. The importance of direct exposure to animal pathways is

supported by a recent source attribution study, in which 62 % of the daily exposure of people to campylobacter was attributed to direct contact with pets or farm animals [13]. A lower estimate for attribution of 19 % was reported by a recent expert elicitation study [14]. Unfortunately, we did not have the information on the occupation of cases, which could have been used to support this hypothesis. In the surveillance database used in this study, there is a dedicated field for occupation; however, information was missing for 83 % of cases, and thus could not be used (results not shown). Finally, a strong variation was noted in the adjusted incidence of campylobacteriosis across seasonal periods and age group, which suggests that further unmeasured factors are also involved. Interestingly, the predicted incidence and effect of the seasonal period was quite similar for patient ≤ 4 year and 16-32 year of age, which might corresponds to babies/toddlers and their parents, respectively, and suggest similar exposures.

Some methodological limitations should be noted for our study. First, our analysis was based on reported cases of campylobacteriosis, which represent a fraction of all cases occurring in the population [104]. If the probability that a case is being reported depends on environmental characteristics, our results might be biased. However, it seems unlikely that people would have different consultation patterns or physicians would request stool samples differently across the regions or seasons, as Quebec can count on a public health system without any user fees. Likewise, we believe that the effect of environmental characteristics on the reporting rate would be the same for all age groups within a region. Indeed, any interactions between environmental characteristics and age group or season would remain valid. Moreover, potential spatial variation in the reporting rate was adjusted via random effects at the local health region level in the model. From another point of view, it has been previously reported that some socio-economic variables could affect the reporting rate of campylobacteriosis. However, based on a previous analysis of the same dataset, no evidence of environmental variables being confounded by socio-economic variables was found at the municipality level [2]. Another limit of our analysis is the potential dependence of results on the categories created for age groups and seasonal periods, which was not evaluated. The age groups were defined in order to present meaningful periods of life (i.e., infancy, school-age kids, young adults with kids at home, adults), characterized by different behaviours that could influence the risk of

campylobacteriosis. Likewise, the seasonal periods were created based on differences in agricultural activities (i.e., manure spreading, pasture use) that could influence the environmental contamination by campylobacter, with adjustment for the estimated survival of the bacterium in soil following those activities [105]. For the animal density variables, various pathways of transmission to humans could be involved, with their relative contribution likely dependant on the period of the year (for example, the waterborne transmission is more likely in the days following manure spreading or heavy rains, whereas transmission by flies is restricted to the period of fly activity). For some of the transmission pathways, our definition of the seasonal period might have been suboptimal, which would tend to bias our results to the null by misclassification. In particular, the two smaller peaks in the seasonal distribution might correspond to particular events that were diluted by data aggregation, such as potential effect of late autumn manure spreading, which warrant further investigations. Finally, our study would have benefited from an analytical stratification by campylobacter species, considering that the importance of various reservoirs and risk factors differs between those species [38], and restriction to domestically-acquired cases. This was not done because more than 20 % of reported cases had missing values for the species isolated and 96 % for whether the case was related to out of province travel, and those missing numbers were not evenly distributed in space. For 93 % of cases with non-missing values, *Campylobacter jejuni* was isolated, and so our results are likely driven by the specific epidemiology of this species.

Conclusion

This study strongly suggests that the environmental pathways involved in the transmission of campylobacter to humans are dependent on age, with little seasonal variations. This indicates that different environmental factors should be targeted depending on the age stratum of the population, which should be considered in surveillance or research activities. Moreover, our results suggest that the link between animal density and campylobacteriosis is mostly through close contacts with the farming environment, which should be further investigated in order to design efficient and targeted disease control and prevention measures.

Acknowledgments

This work was made possible through doctoral research awards from the Canadian Institutes of Health Research and the Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Montréal attributed to J. Arsenault. We are most grateful to the provincial health units of Quebec, to the *Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec*, and to Statistics Canada for sharing their data.

Declaration of interest

None.

References

- (1) **Majowicz SE, et al.** Burden and cost of gastroenteritis in a Canadian community. *Journal of food protection* 2006; **69**: 651-659.
- (2) **Engberg J.** Contributions to the epidemiology of *Campylobacter* infections. A review of clinical and microbiological studies. *Danish medical bulletin* 2006; **53**: 361-389.
- (3) **Skelly C, Weinstein P.** Pathogen survival trajectories: an eco-environmental approach to the modeling of human campylobacteriosis ecology. *Environmental health perspectives* 2003; **111**: 19-28.
- (4) **Park SF.** The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. *International journal of food microbiology* 2002; **74**: 177-188.
- (5) **Wallace JS, Stanley KN, Jones K.** The seasonality of thermophilic campylobacters in chickens. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, eds. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation, 1997, pp. 323-328.
- (6) **Bull SA, et al.** Sources of *Campylobacter* spp. colonizing housed broiler flocks during rearing. *Applied and Environmental Microbiology* 2006; **72**: 645-652.
- (7) **Public Health Agency of Canada C.** Report of the Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS): Public Health Agency of Canada, 2003.
- (8) **Geilhausen B, et al.** *Campylobacter* and *Salmonella* contamination of fresh chicken meat. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, eds. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation, 1997, pp. 105-108.

- (9) **Vellinga A, Van Loock F.** The dioxin crisis as experiment to determine poultry-related *Campylobacter* enteritis. *Emerging infectious diseases* 2002; **8**: 19-22.
- (10) **Stafford RJ, et al.** Population-attributable risk estimates for risk factors associated with *Campylobacter* infection, australia. *Emerging infectious diseases* 2008; **14**: 895-901.
- (11) **Karenlampi R, et al.** Temporal and geographical distribution and overlap of Penner heat-stable serotypes and pulsed-field gel electrophoresis genotypes of *Campylobacter jejuni* isolates collected from humans and chickens in Finland during a seasonal peak. *Journal of clinical microbiology* 2003; **41**: 4870-4872.
- (12) **Strachan NJ, et al.** Attribution of *Campylobacter* infections in Northeast Scotland to specific sources by use of multilocus sequence typing. *The Journal of infectious diseases* 2009; **199**: 1205-1208.
- (13) **Evers EG, et al.** *Campylobacter* source attribution by exposure assessment. *International journal of risk assessment and management* 2008; **8**: 174 -190.
- (14) **Havelaar AH, et al.** Attribution of foodborne pathogens using structured expert elicitation. *Foodborne pathogens and disease* 2008; **5**: 649-659.
- (15) **Busato A, et al.** Prevalence and infection risks of zoonotic enteropathogenic bacteria in Swiss cow-calf farms. *Veterinary microbiology* 1999; **69**: 251-263.
- (16) **Besser TE, et al.** Increasing prevalence of *Campylobacter jejuni* in feedlot cattle through the feeding period. *Applied and Environmental Microbiology* 2005; **71**: 5752-5758.
- (17) **Inglis GD, Kalischuk LD, Busz HW.** A survey of *Campylobacter* species shed in faeces of beef cattle using polymerase chain reaction. *Canadian journal of microbiology* 2003; **49**: 655-661.
- (18) **Johnsen G, et al.** Intestinal carriage of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* among cattle from south-western Norway and comparative genotyping of bovine and human isolates by amplified-fragment length polymorphism. *Acta veterinaria Scandinavica* 2006; **48**: 4.
- (19) **Waldenstrom J, et al.** Prevalence of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari*, and *Campylobacter coli* in different ecological guilds and taxa of migrating birds. *Applied and Environmental Microbiology* 2002; **68**: 5911-5917.
- (20) **Stanley K, Jones K.** Cattle and sheep farms as reservoirs of *Campylobacter*. *Journal of applied microbiology* 2003; **94 Suppl**: 104S-113S.

- (21) **Finlay RC, Mann ED, Horning JL.** Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* contamination in Manitoba swine carcasses. *The Canadian veterinary journal La revue vétérinaire canadienne* 1986; **27**: 185-187.
- (22) **Varela NP, Friendship RM, Dewey CE.** Prevalence of *Campylobacter* spp isolated from grower-finisher pigs in Ontario. *The Canadian veterinary journal La revue vétérinaire canadienne* 2007; **48**: 515-517.
- (23) **Guevremont E, Higgins R, Quessy S.** Characterization of *Campylobacter* isolates recovered from clinically healthy pigs and from sporadic cases of campylobacteriosis in humans. *Journal of food protection* 2004; **67**: 228-234.
- (24) **Bruce D.** *Campylobacter* in cats and dogs. In: Newell DG, ed. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited, 1981, pp. 253-255.
- (25) **Sandberg M, et al.** Risk factors for *Campylobacter* infection in Norwegian cats and dogs. *Preventive veterinary medicine* 2002; **55**: 241-253.
- (26) **Lillehaug A, et al.** *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., verocytotoxic *Escherichia coli*, and antibiotic resistance in indicator organisms in wild cervids. *Acta veterinaria Scandinavica* 2005; **46**: 23-32.
- (27) **Petersen L, et al.** Comparison of genotypes and serotypes of *Campylobacter jejuni* isolated from Danish wild mammals and birds and from broiler flocks and humans. *Applied and Environmental Microbiology* 2001; **67**: 3115-3121.
- (28) **Thomas C, et al.** *Campylobacter* epidemiology : an aquatic perspective. *Journal of applied microbiology* 1999; **85**: 168S-177S.
- (29) **Wright EP.** The isolation of *Campylobacter jejuni* from flies. *The Journal of hygiene* 1983; **91**: 223-226.
- (30) **Adhikari B, et al.** Wild birds, flies, and rodents as reservoirs of *Campylobacter* spp. on dairy farm. MAF Technical Paper No:2002/18. In: Forestry MoAa, ed. Wellington, New Zealand, 2002.
- (31) **Ekdahl K, Normann B, Andersson Y.** Could flies explain the elusive epidemiology of campylobacteriosis? *BMC infectious diseases* 2005; **5**: 11.
- (32) **Nylen G, et al.** The seasonal distribution of *Campylobacter* infection in nine European countries and New Zealand. *Epidemiology and infection* 2002; **128**: 383-390.

- (33) **Hall GV, et al.** Frequency of infectious gastrointestinal illness in Australia, 2002: regional, seasonal and demographic variation. *Epidemiology and infection* 2006; **134**: 111-118.
- (34) **Cohen MB.** Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States. *The Journal of pediatrics* 1991; **118**: S34-39.
- (35) **Unicomb LE, et al.** Age-specific risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in regional Australia. *Foodborne pathogens and disease* 2008; **5**: 79-85.
- (36) **Carrique-Mas J, et al.** Risk factors for domestic sporadic campylobacteriosis among young children in Sweden. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2005; **37**: 101-110.
- (37) **Denno DM, et al.** Tri-county comprehensive assessment of risk factors for sporadic reportable bacterial enteric infection in children. *The Journal of infectious diseases* 2009; **199**: 467-476.
- (38) **Doorduyn Y, et al.** Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study. *Epidemiology and infection* 2010: 1-14.
- (39) **Statistics Canada.** GeoSuite 2001 no 92F0150XCB). In, 2002.
- (40) **Gouvernement du Québec.** Loi sur la qualité de l'environnement; Règlement sur les exploitations agricoles. In, 2010.
- (41) **Arsenault J,** Épidémiologie spatiale de la campylobactériose au Québec (dissertation). Saint-Hyacinthe, Qc, Canada: Université de Montréal, 2010, 272 pp.
- (42) **Lawson AB, Browne WJ, Vidal Rodeiro CL.** Disease mapping with WinBUGS and MLwinN. Chichester, England: John Willey & Sons Ltd, 2003: 277 pp.
- (43) **Rasbash J, et al.** MLwiN version 2.20. Centre for Multilevel Modelling, University of Bristol, UK, 2010.
- (44) **Ribeiro PJJ, Diggle PJ.** geor: a package for geostatistical analysis. *R-NEWS* 2001; **1**: 15-18.
- (45) **Buettner S, et al.** Risk attribution of *Campylobacter* infection by age group using exposure modelling. *Epidemiology and infection* 2010: 1-14.
- (46) **Ravel A, et al.** Foodborne proportion of gastrointestinal illness: Estimates from a Canadian expert elicitation survey. *Foodborne pathogens and disease* 2010; **In press.**
- (47) **Gabriel E, et al.** Spatio-temporal epidemiology of *Campylobacter jejuni* enteritis, in an area of Northwest England, 2000-2002. *Epidemiology and infection* 2010: 1-7.

- (48) **Bessell PR, et al.** Geographic determinants of reported human *Campylobacter* infections in Scotland. *BMC public health* 2010; **10**: 423.
- (49) **Kabore H, et al.** Association Between Potential Zoonotic Enteric Infections in Children and Environmental Risk Factors in Quebec, 1999-2006. *Zoonoses and public health* 2010.
- (50) **Wilson DJ, et al.** Tracing the source of campylobacteriosis. *PLoS Genet* 2008; **4**: e1000203.
- (51) **Sheppard SK, et al.** *Campylobacter* genotyping to determine the source of human infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009; **48**: 1072-1078.
- (52) **Mullner P, et al.** Molecular and spatial epidemiology of human campylobacteriosis: source association and genotype-related risk factors. *Epidemiology and infection* 2010: 1-12.
- (53) **Minihan D, et al.** *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. *Journal of veterinary medicine B, Infectious diseases and veterinary public health* 2004; **51**: 28-33.
- (54) **Agence de la santé publique du Canada.** Système de surveillance nationale des agents pathogènes entériques (C-EnterNet) 2006 Guelph, On, Canada, 2007.
- (55) **Zhao C, et al.** Prevalence of *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, and *Salmonella* serovars in retail chicken, turkey, pork, and beef from the Greater Washington, D.C., area. *Applied and Environmental Microbiology* 2001; **67**: 5431-5436.
- (56) **Whyte P, et al.** Occurrence of *Campylobacter* in retail foods in Ireland. *International journal of food microbiology* 2004; **95**: 111-118.
- (57) **Havelaar AH, et al.** Campylobacteriosis in the Netherlands. In: Department of Communicable Disease Surveillance and Response, ed. *The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts*. Copenhagen, Denmark, 2000, pp. 130-133.
- (58) **Doyle MP, Roman DJ.** Prevalence and survival of *Campylobacter jejuni* in unpasteurized milk. *Applied and Environmental Microbiology* 1982; **44**: 1154-1158.
- (59) **Eberhart-Phillips J, et al.** Campylobacteriosis in New Zealand: results of a case-control study. *Journal of epidemiology and community health* 1997; **51**: 686-691.
- (60) **Schorr D, et al.** Risk factors for *Campylobacter* enteritis in Switzerland. *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin* 1994; **196**: 327-337.

- (61) **Studahl A, Andersson Y.** Risk factors for indigenous *Campylobacter* infection: a Swedish case-control study. *Epidemiology and infection* 2000; **125**: 269-275.
- (62) **Kapperud G, et al.** Factors associated with increased and decreased risk of *Campylobacter* infection: a prospective case-control study in Norway. *American journal of epidemiology* 2003; **158**: 234-242.
- (63) **Hopkins RS, Olmsted R, Istre GR.** Endemic *Campylobacter jejuni* infection in Colorado: identified risk factors. *American journal of public health* 1984; **74**: 249-250.
- (64) **Neimann J, et al.** A case-control study of risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in Denmark. *Epidemiology and infection* 2003; **130**: 353-366.
- (65) **Greig JD, Ravel A.** Analysis of foodborne outbreak data reported internationally for source attribution. *International journal of food microbiology* 2009; **130**: 77-87.
- (66) **Levesque S, et al.** Multilocus sequence typing of *Campylobacter jejuni* isolates from humans, chickens, raw milk, and environmental water in Quebec, Canada. *Journal of clinical microbiology* 2008; **46**: 3404-3411.
- (67) **Blaser MJ, Sazie E, Williams LP, Jr.** The influence of immunity on raw milk--associated *Campylobacter* infection. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1987; **257**: 43-46.
- (68) **Dilworth CR, Lior H, Belliveau MA.** *Campylobacter* enteritis acquired from cattle. *Canadian journal of public health* 1988; **79**: 60-62.
- (69) **Acke E, et al.** Prevalence of thermophilic *Campylobacter* species in cats and dogs in two animal shelters in Ireland. *The Veterinary record* 2006; **158**: 51-54.
- (70) **Malik R, Love DN.** The isolation of *Campylobacter jejuni/coli* from pound dogs and canine patients in a veterinary hospital. *Australian veterinary practitioner* 1989; **19**: 16-18.
- (71) **Gondrosen B, Knaevelsrud T, Dommarsnes K.** Isolation of thermophilic *Campylobacter*s from Norwegian dogs and cats. *Acta veterinaria Scandinavica* 1985; **26**: 81-90.
- (72) **Hald B, Madsen M.** Healthy puppies and kittens as carriers of *Campylobacter* spp., with special reference to *Campylobacter upsaliensis*. *Journal of clinical microbiology* 1997; **35**: 3351-3352.
- (73) **Hald B, et al.** Longitudinal study of the excretion patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. in young pet dogs in Denmark. *Journal of clinical microbiology* 2004; **42**: 2003-2012.

- (74) **Severin WPJ**. Epidemiology of *Campylobacter* infection. In: Newell DG, ed. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited, 1981, pp. 285-287.
- (75) **Adak GK, et al**. The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of *Campylobacter* infection. *Epidemiology and infection* 1995; **115**: 15-22.
- (76) **Tenkate TD, Stafford RJ**. Risk factors for *Campylobacter* infection in infants and young children: a matched case-control study. *Epidemiology and infection* 2001; **127**: 399-404.
- (77) **Fullerton KE, et al**. Sporadic *Campylobacter* infection in infants: a population-based surveillance case-control study. *The Pediatric infectious disease journal* 2007; **26**: 19-24.
- (78) **Effler P, et al**. Sporadic *Campylobacter jejuni* infections in Hawaii: associations with prior antibiotic use and commercially prepared chicken. *The Journal of infectious diseases* 2001; **183**: 1152-1155.
- (79) **Neal KR, Slack RC**. Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for *Campylobacter* gastro-enteritis in adults: a case-control study. *Epidemiology and infection* 1997; **119**: 307-311.
- (80) **Baker J, Barton MD, Lanser J**. *Campylobacter* species in cats and dogs in South Australia. *Australian veterinary journal* 1999; **77**: 662-666.
- (81) **Kapperud G, et al**. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in southeastern Norway. *Journal of clinical microbiology* 1992; **30**: 3117-3121.
- (82) **Potter RC, Kaneene JB, Hall WN**. Risk factors for sporadic *Campylobacter jejuni* infections in rural michigan: a prospective case-control study. *American journal of public health* 2003; **93**: 2118-2123.
- (83) **Price LB, et al**. Neurologic symptoms and neuropathologic antibodies in poultry workers exposed to *Campylobacter jejuni*. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 2007; **49**: 748-755.
- (84) **Hendricks M**. Ellen Silbergeld: Resistance Fighter. Johns Hopkins Public Health 2002.
- (85) **Sibbald CJ, Sharp JC**. *Campylobacter* infection in urban and rural populations in Scotland. *The Journal of hygiene* 1985; **95**: 87-93.

- (86) **Ethelberg S, et al.** Spatial distribution and registry-based case-control analysis of *Campylobacter* infections in Denmark, 1991-2001. *American journal of epidemiology* 2005; **162**: 1008-1015.
- (87) **Green CG, Krause D, Wylie J.** Spatial analysis of *Campylobacter* infection in the Canadian province of Manitoba. *International journal of health geographics* 2006; **5**: 2.
- (88) **LaGoy PK.** Estimated soil ingestion rates for use in risk assessment. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis* 1987; **7**: 355-359.
- (89) **Arvanitidou M, Stathopoulos GA, Katsouyannopoulos VC.** Isolation of *Campylobacter* and *Yersinia* spp. from Drinking Waters. *Journal of travel medicine : official publication of the International Society of Travel Medicine and the Asia Pacific Travel Health Association* 1994; **1**: 156-159.
- (90) **Savill MG, et al.** Enumeration of *Campylobacter* in New Zealand recreational and drinking waters. *Journal of applied microbiology* 2001; **91**: 38-46.
- (91) **Sandberg M, et al.** Incidence trend and risk factors for *Campylobacter* infections in humans in Norway. *BMC public health* 2006; **6**: 179.
- (92) **Nygaard K, et al.** Association between environmental risk factors and *Campylobacter* infections in Sweden. *Epidemiology and infection* 2004; **132**: 317-325.
- (93) **Rodrigues LC, et al.** The study of infectious intestinal disease in England: risk factors for cases of infectious intestinal disease with *Campylobacter jejuni* infection. *Epidemiology and infection* 2001; **127**: 185-193.
- (94) **Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ.** The study of infectious intestinal disease in England: what risk factors for presentation to general practice tell us about potential for selection bias in case-control studies of reported cases of diarrhoea. *International journal of epidemiology* 2003; **32**: 99-105.
- (95) **Ravel A, et al.** Description and burden of travel-related cases caused by enteropathogens reported in a Canadian community. *Journal of travel medicine* 2010; **In press.**
- (96) **Wilson IG.** Airborne *Campylobacter* infection in a poultry worker: case report and review of the literature. *Communicable disease and public health / PHLS* 2004; **7**: 349-353.
- (97) **Höller C.** Long-term study of occurrence, distribution and reduction of *Campylobacter* spp. in the sewage system and wast water treatment plant of a big town. *Water science and*

technology : a journal of the International Association on Water Pollution Research 1988; **20**: 529-531.

(98) **Cawthraw SA, et al.** Antibodies, directed towards *Campylobacter jejuni* antigens, in sera from poultry abattoir workers. *Clinical and experimental immunology* 2000; **122**: 55-60.

(99) **Ullman U, Kischkel S.** Survival of *Campylobacter* species. *Infection* 1981; **9**: 210.

(100) **Sinton LW, et al.** Survival of indicator and pathogenic bacteria in bovine feces on pasture. *Applied and Environmental Microbiology* 2007; **73**: 7917-7925.

(101) **Curriero FC, et al.** The association between extreme precipitation and waterborne disease outbreaks in the United States, 1948-1994. *American journal of public health* 2001; **91**: 1194-1199.

(102) **Fleury M, et al.** A time series analysis of the relationship of ambient temperature and common bacterial enteric infections in two Canadian provinces. *International journal of biometeorology* 2006; **50**: 385-391.

(103) **Tam CC, et al.** Temperature dependence of reported *Campylobacter* infection in England, 1989-1999. *Epidemiology and infection* 2006; **134**: 119-125.

(104) **Thomas MK, et al.** Estimated numbers of community cases of illness due to *Salmonella*, *Campylobacter* and verotoxigenic *Escherichia coli*: Pathogen-specific community rates. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale* 2006; **17**: 229-234.

(105) **Easton J.** Fate and transport of campylobacters in soil arising from farming practices. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, eds. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation, 1997, pp. 461-465.

(106) **Ministère de l'Agriculture des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec.** Portrait sommaire de l'industrie de la volaille au Québec. Québec, Qc, Canada: Gouvernement du Québec, 2006.

Tables

Table XV. *Definition of variables tested for their ecological association with campylobacteriosis incidence at the municipality level in Quebec, Canada, 1996-2006*

Variable	Definition
<i>Agricultural characteristics</i>	
Ruminant density per km ²	Total number of ruminants (goats, sheep, dairy cattle or beef cattle) in farms within a municipality, divided by the populated area of the municipality in km ² . Agricultural enterprises were excluded from calculation if they had only marginal ruminant production. Calculated from data from the 1998, 2001, and 2004 censuses conducted by the Ministry of Agriculture, Food and Fisheries of Quebec, and then averaged. This variable was categorized as an absence of ruminants, low to moderate density, and high density; the cut-off for high density was set as the 85 th percentile of the ruminant density distribution.
Poultry density per km ²	Total number of poultry (hens, broilers, or turkeys) in farms within a municipality, divided by the populated area of the municipality in km ² . The variable was calculated and categorized as for the ruminant density variable.
Slaughterhouse	Presence within the municipality of ≥1 slaughterhouses handling poultry, cattle, and/or pigs under governmental inspection. Information was based on the official website of the Canadian Food Inspection Agency for slaughterhouses under federal inspection or Ministry of Agriculture, Food and Fisheries of Quebec for those under provincial inspection. The slaughterhouse variable was categorized into three groups: absence of slaughterhouses, presence of large slaughterhouse(s) handling poultry only, and presence of other types of slaughterhouse(s). A large poultry slaughterhouse was defined as from one of the fourth largest poultry transformation industries in Quebec, slaughtering 90 % of poultry and nearly 100 % of turkeys [106].
<i>Demographic variables</i>	
Population density per km ²	Average number of people living in an area divided by the populated area in km ² . Calculated from data from the 1996, 2001, and 2006 censuses of Statistics Canada. The variable was categorized into three groups based on the 15 th and 85 th percentiles of its distribution.

Climate variables

Temperature	Average of the maximal and minimal daily temperatures by seasonal period, based on data between 1996 and 2003 (interpolated data were not available after this period at time of the study). Data derived from the interpolation of meteorological data collected in stations across Quebec, provided by the National Land and Water Information Service of Agriculture and Agri-Food Canada. The temperature variable was categorized into three groups based on the 15 th and 85 th percentiles of its distribution.
Precipitation	Average of the daily precipitation by seasonal period. The source of data and categorization of the variable were as for the temperature variable.

Table XVI. *Number of municipalities by category of environmental variables studied for their ecological association with incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006*

Variable	Categories	n
Ruminant density per km ²	>20	204
	≤20	721
	None	138
Poultry density per km ²	>250	185
	≤250	128
	None	750
Slaughterhouse	Large poultry	6
	Others	41
	None	1016
Population density per km ²	≤6	206
	6-400	681
	>400	176

Table XVII. *Cut-offs used and distribution of municipalities for climate variables studied for their ecological association with incidence of reported cases of campylobacteriosis in Quebec, Canada, 1996-2006.*

Variable	Summer		Winter	
	Cut-off	n ^a	Cut-off	n ^a
Temperature (°C)				
High	>15.2	173	>-3.5	159
Average	11.6 to 15.2	726	-6.9 to -3.5	742
Low	<11.6	164	<-6.9	162
Precipitation (mm)				
High	>3.4	160	>2.9	182
Average	2.8-3.4	697	2.4 to 2.9	746
Low	<2.8	206	<2.4	135

^aNumber of municipalities.

Table XVIII. Incidence rate ratio estimates (95 % confidence intervals) from a multi-level Poisson regression model predicting the incidence of reported cases of campylobacteriosis at municipal level in Quebec, Canada, 1996-2006^a

<i>Variables not included in interaction</i>					
Precipitation (ref. = low)					
Average	1.04	(0.99-1.09)			
High	1.11	(1.02-1.20)			
<i>Variables included in interactions with age and/or season</i>					
	≤ 4 years	5-15 years	16-34 years	≥35 years	
Seasonal period (ref. = winter)					
Summer	1.83	(1.66-2.02)	2.17	(1.98-2.38)	
			1.91	(1.79-2.03)	
				1.69	(1.58-1.79)
Ruminant density per km ² (ref. = none)					
≤20	1.13	(0.92-1.38)	1.07	(0.89-1.29)	
>20	1.57	(1.22-2.00)	1.17	(1.01-1.36)	
			1.32	(1.10-1.58)	
				1.12	(0.93-1.33)
Poultry density per km ² (ref. = none)					
≤250	0.87	(0.74-1.02)	1.06	(0.91-1.22)	
>250	0.99	(0.84-1.16)	1.03	(0.89-1.20)	
			1.18	(1.05-1.32)	
				1.05	(0.93-1.18)
Population density per km ² (ref. = 6 to 400)					
Seasonal period=summer					
≤6	1.13	(0.81-1.57)	0.93	(0.66-1.29)	
>400	0.64	(0.55-0.73)	0.87	(0.77-0.99)	
			0.94	(0.85-1.05)	
				1.12	(1.01-1.25)
Seasonal period=winter					
≤6	0.87	(0.61-1.25)	0.72	(0.50-1.04)	
>400	0.74	(0.64-0.85)	1.02	(0.89-1.16)	
			1.10	(0.98-1.23)	
				1.31	(1.17-1.46)
Slaughterhouse(ref. = none)					
Poultry	0.95	(0.44-2.10)	0.99	(0.48-2.04)	
			3.95	(2.71-5.77)	
Others	1.65	(1.24-2.18)	1.12	(0.85-1.48)	
			0.88	(0.68-1.14)	
				1.01	(0.78-1.31)

^a Statistically significant estimates ($P < 0.05$) are in bold.

Table XIX. Predicted mean of reported campylobacteriosis incidence per 100 000 people per year at the municipality level with 95 % confidence intervals, according to environmental characteristics, Quebec, Canada, 1996-2006

<i>Variables not included in interactions</i>				
Average daily precipitation				
High	43.8 (39.3 - 48.7) ^a			
Average	41.0 (37.4 - 44.8) ^b			
Low	39.4 (35.6 - 43.3) ^b			
<i>Variables included in interactions</i>				
	≤ 4 years	5-15 years	16-34 years	≥35 years
Seasonal period				
Summer	90.4 (80.0 - 101.7) ^a	39.7 (35.5 - 44.4) ^a	76.6 (69.7 - 84.4) ^a	30.0 (27.3 - 32.9) ^a
Winter	56.1 (49.2 - 63.9) ^b	20.8 (18.4 - 23.6) ^b	45.7 (41.3 - 50.8) ^b	20.2 (18.4 - 22.4) ^b
Ruminant density per km ²				
>20	96.4 (81.1 - 114.9) ^a	42.0 (35.5 - 49.5) ^a	68.0 (58.8 - 78.1) ^a	24.7 (21.5 - 28.3) ^{ab}
≤20	69.3 (61.3 - 77.9) ^b	27.3 (24.3 - 30.6) ^b	60.3 (54.8 - 66.7) ^b	26.0 (23.7 - 28.6) ^a
None	61.8 (49.2 - 75.9) ^b	25.6 (20.9 - 31.2) ^b	51.7 (44.3 - 60.5) ^c	22.2 (19.1 - 25.6) ^b
Poultry density per km ²				
>250	73.6 (62.1 - 87.2) ^a	30.2 (25.6 - 35.3) ^a	69.7 (61.1 - 79.1) ^a	26.4 (23.1 - 30.0) ^a
≤250	64.8 (54.6 - 77.1) ^a	30.8 (26.0 - 36.2) ^a	58.5 (51.0 - 67.0) ^b	24.7 (21.5 - 28.0) ^a
None	74.2 (65.6 - 83.7) ^a	29.2 (25.8 - 33.0) ^a	59.1 (53.6 - 65.1) ^b	25.2 (22.8 - 27.7) ^a
Population density				
Seasonal period=summer				
≤6	109.0 (77.7 - 148.6) ^a	38.5 (27.5 - 53.0) ^{ab}	80.7 (65.1 - 99.7) ^a	28.1 (22.6 - 34.7) ^{ab}
6-400	95.1 (83.9 - 107.9) ^a	41.2 (36.6 - 46.4) ^a	76.6 (69.3 - 84.9) ^a	29.8 (26.9 - 32.8) ^a
>400	60.6 (53.0 - 69.1) ^b	36.0 (31.8 - 40.9) ^b	72.5 (64.4 - 81.2) ^a	33.5 (29.8 - 37.5) ^b
Seasonal period=winter				
≤6	53.8 (37.2 - 75.4) ^{ab}	16.0 (11.2 - 22.7) ^a	38.3 (29.1 - 49.1) ^a	15.1 (11.7 - 19.2) ^a
6-400	60.5 (52.6 - 69.2) ^a	22.2 (19.4 - 25.3) ^a	46.9 (42.2 - 52.4) ^{ab}	20.6 (18.6 - 22.8) ^b
>400	44.8 (39.0 - 51.0) ^b	22.5 (19.6 - 25.7) ^a	51.5 (45.7 - 57.5) ^b	26.9 (24.0 - 30.2) ^c
Slaughterhouse				
Poultry	71.4 (30.2 - 144.3) ^{ab}	29.9 (14.1 - 57.1) ^a	236 (161 - 335) ^a	28.1 (17.6 - 43.5) ^a
Others	116.6 (86.1 - 154.3) ^a	32.3 (23.7 - 42.8) ^a	52.1 (39.5 - 67.5) ^b	25.0 (18.9 - 32.4) ^a
None	70.0 (62.6 - 78.5) ^b	28.5 (25.4 - 32.0) ^a	58.4 (53.0 - 64.2) ^b	24.4 (22.2 - 26.8) ^a

^{abc} For each variable, difference in predicted incidence of campylobacteriosis between

categories of variables with different superscripts are different from zero (by age group for variables included in interactions).

Figures

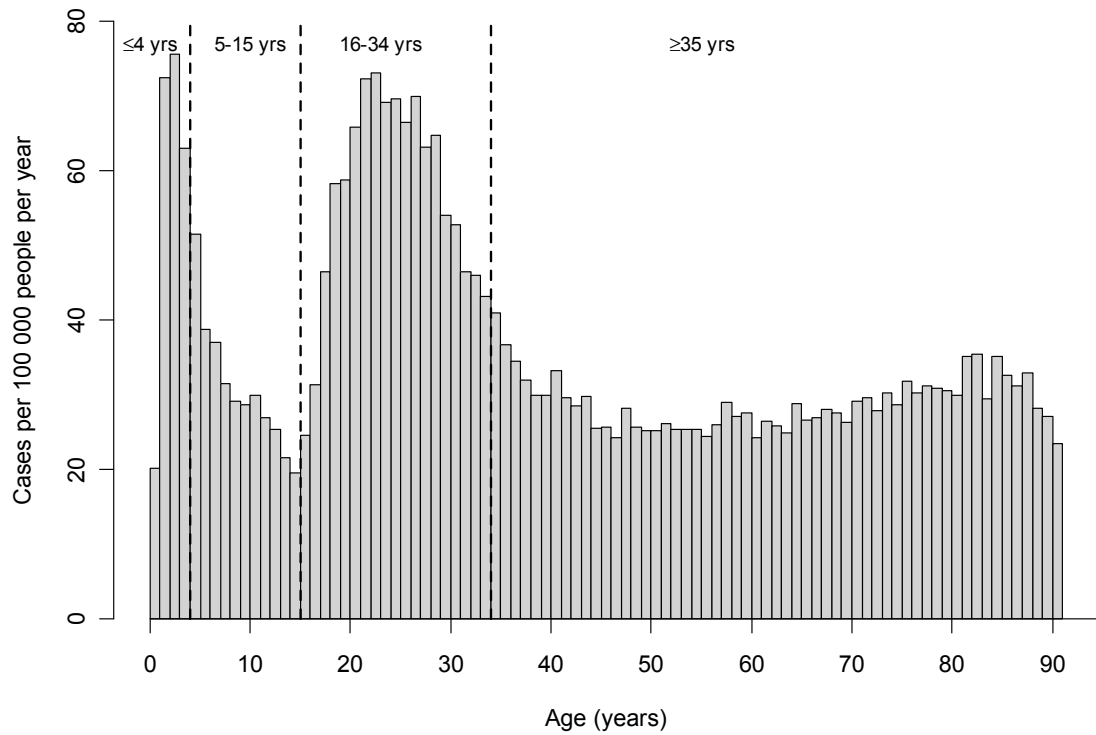


Figure 10. Distribution of incidence of reported cases of campylobacteriosis by age per 100 000 people per year, Quebec, 1996-2006. Dotted lines: cut-off used for the definition of age groups for testing ecological association with environmental variables.

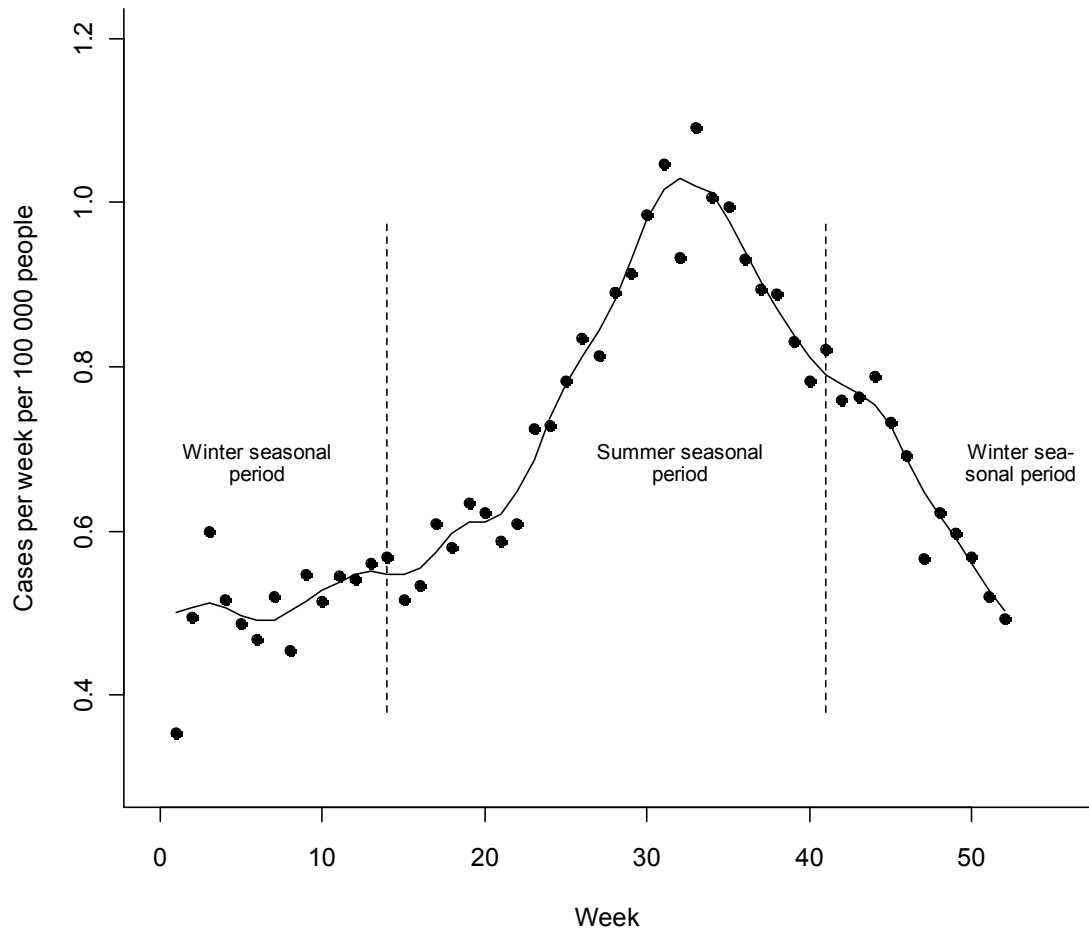


Figure 11. Weekly average incidence of cases of campylobacteriosis reported in Quebec over 11 years (1996-2006). Trend is illustrated by a smoothed curve and calculated by local polynomial regression over 5 week periods. The dotted line represents the cut-off used for the definition of seasonal periods (winter vs. summer) for testing ecological associations with environmental variables.

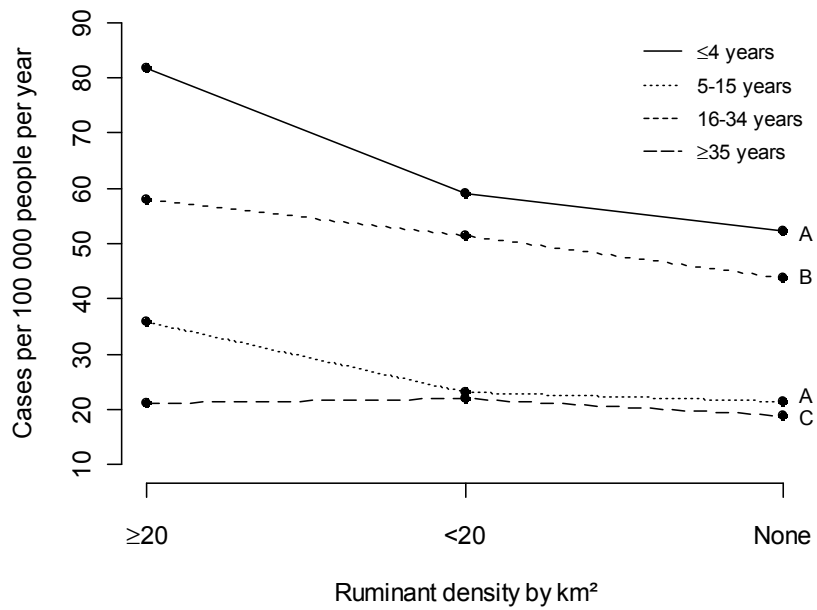


Figure 12. Median predicted incidence of campylobacteriosis at municipality level according to ruminant density and age group in Quebec, Canada, 1996-2006. The different capital letters are for statistically significant pairwise interaction between ruminant density and age groups ($P < 0.05$, Wald test, 2 degrees of freedom).

Discussion générale

Cette thèse visait à étudier l'épidémiologie de la campylobactériose au Québec en se basant sur les données de surveillance des dix dernières années et en ciblant une meilleure connaissance des facteurs environnementaux et des méthodes d'analyses spatiales pertinentes à cette problématique. Quoique l'orientation principale de la thèse soit centrée sur le thème de la campylobactériose, plusieurs portions du travail ont été consacrées à des volets méthodologiques. Celles-ci ont permis d'orienter les analyses propres à l'étude de la campylobactériose et de mieux cerner l'impact de décisions méthodologiques sur la robustesse des conclusions épidémiologiques. Cette discussion vise à analyser et mettre en relation les principaux résultats des différentes parties de l'étude, décrire les principales limites de l'étude, ainsi qu'à proposer des orientations futures de recherche.

Analyse des principaux résultats

Schéma conceptuel de transmission

Dans un premier temps, un schéma conceptuel des principaux réservoirs, vecteurs environnementaux et voies de transmission de *Campylobacter* a été développé à partir d'une synthèse des données de la littérature. La construction de ce schéma visait à structurer les hypothèses de travail et à fournir un cadre général et global pour l'interprétation des résultats. L'élaboration du schéma conceptuel a permis de constater le peu d'informations actuellement disponibles sur la dynamique de propagation et de survie de *Campylobacter* dans l'environnement. Ainsi, lors d'un rejet de *Campylobacter* dans l'environnement par une des sources identifiées, il est difficile d'évaluer à quelle étendue de territoire les bactéries pourront être dispersées, par quels moyens, et quelles seront alors l'intensité et la durée de cette contamination environnementale.

L'analyse de ce schéma a permis de constater que le lien entre les productions animales et la campylobactériose pouvait découler de plusieurs grandes voies de transmission. Parmi les

voies de transmission recensées, notons d'abord la voie alimentaire, principalement associée à la viande de volaille. De nombreuses études ont été réalisées afin de préciser ce risque et développer des mesures de contrôle, que ce soit au niveau de la ferme, de l'abattoir ou encore du consommateur. Au Québec, l'abattage, la transformation et la mise en marché des produits de la volaille sont largement centralisés dans quelques grandes entreprises, chacune s'approvisionnant et redistribuant ses produits à la grandeur de la province. Étant donné ces pratiques, ce travail de thèse présume que le risque relié à la viande de volaille est relativement homogène sur le territoire. Basé sur cette hypothèse, toute variation spatiale dans l'incidence de campylobactériose au Québec a été principalement attribuée à des facteurs autres que la consommation de volailles.

Les autres grandes voies de transmission impliquent soit un contact direct avec les différents réservoirs¹¹, ou un contact indirect avec des vecteurs environnementaux contaminés incluant l'eau, le sol ou les mouches domestiques. De façon générale, plusieurs réservoirs de *Campylobacter* ont été décrits, mais leur lien avec les infections humaines demeure peu compris. Les récentes études d'attribution de source basées sur la génétique des populations rapportent que la majorité des isolats humains de *C. jejuni* possèdent des caractéristiques génétiques similaires aux populations de la bactérie retrouvées chez les poulets (57-78 %) ou les ruminants (18-39 %), tandis que seuls 3-4 % des isolats ont des caractéristiques similaires aux *Campylobacter* isolés des animaux de la faune ou à l'environnement (Sheppard et al., 2009, Wilson et al., 2008). Or, ces études ne permettent d'établir la direction¹² du lien entre les réservoirs et les humains, ni de distinguer le ou les mécanismes impliqués dans la transmission. Récemment, une approche par modélisation de

¹¹ Dans le cadre de cette discussion, un « réservoir » de *Campylobacter* est utilisé pour décrire toute espèce animale ou substance à l'intérieur desquelles *Campylobacter* vit normalement et se multiplie. Un « vecteur environnemental » est utilisé en référence à tout organisme, objet ou substance pouvant être contaminé par *Campylobacter*, à l'exclusion des réservoirs. Une « source » est utilisée au sens plus général, combinant les réservoirs et les vecteurs environnementaux (Adapté de Last, 2001).

¹² La présence de souches génétiquement similaires entre les réservoirs animaux et les humains peut en effet découler d'au moins trois phénomènes, soit une transmission des réservoirs animaux aux humains, une transmission des humains aux réservoirs animaux, ou encore la présence d'une source commune d'infection. Or, ces études d'attribution de source basées sur la génétique des populations ne permettent pas une distinction entre ces trois possibilités.

l'exposition a été utilisée afin d'estimer la proportion des cas attribuables aux différentes voies de transmission (Evers et al., 2008). Quoique cette approche soit prometteuse, elle se heurte à l'incertitude engendrée par le manque de données fiables pour plusieurs des paramètres nécessaires au modèle. Les études cas-témoins permettent également de générer des hypothèses sur l'importance relative des voies de transmission à travers l'identification de facteurs de risque. Or, certaines sources d'exposition, comme l'exposition à l'eau ou aux mouches domestiques, sont difficiles à quantifier et ne peuvent être impliquées que de façon intermittente (Tam et al., 2006).

Épisodes multiples

Dans la seconde partie de cette étude, le risque qu'un individu présente un second épisode déclaré de campylobactériose suivant un premier épisode a été estimé selon différentes caractéristiques des patients. Cette étude était justifiée par le fait que l'immunité populationnelle contre *Campylobacter* demeure inconnue dans les pays industrialisés, et pourrait agir comme facteur de confusion dans les études portant sur les facteurs de risque de la campylobactériose (Adak et al., 1995, Cowden, 1992, Wagenaar et al., 2006). Les résultats de notre étude suggèrent que les personnes ayant eu un premier épisode déclaré sont plus à risque d'un avoir un second, et ce, pour une période d'environ quatre ans. Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour expliquer cette augmentation du risque, dont une absence de développement d'immunité parmi les cas déclarés. Quoique cette étude n'ait pas porté directement sur l'immunité, elle suggère néanmoins qu'il est peu probable qu'une immunité de population influence de façon majeure les associations écologiques mises en évidence dans les parties subséquentes du travail de thèse (c.-à-d. cinquième article). De plus, ces résultats ont été utilisés pour créer une règle de décision quant à l'inclusion ou non des épisodes multiples survenus chez un même individu pour l'estimation des associations écologiques. Ainsi, les épisodes survenant à moins de 4 ans inclusivement d'un autre épisode ont été éliminés afin d'éviter tout biais dû à une non-indépendance des données.

Choix de l'unité géographique et évaluation de son impact

Les deux chapitres suivants de cette thèse visaient à orienter le choix de l'unité géographique d'analyse pour l'estimation des associations écologiques et à mieux cerner l'influence d'un tel choix méthodologique. Ils formaient ainsi une étape préliminaire à l'étude approfondie de l'association entre l'incidence de campylobactériose et les caractéristiques environnementales. Ces deux chapitres sont justifiés d'une part par des études antérieures démontrant l'influence souvent marquée du choix de l'unité géographique sur les estimations de corrélations écologiques (Fotheringham et al., 1991), et d'autre part par l'absence de consensus au sein de notre équipe sur l'unité géographique la plus appropriée pour réaliser une telle étude. Dans un premier temps, différentes unités géographiques issues de différents cadres et définies à différentes échelles ont été sélectionnées. Ces unités ont ensuite été comparées sur la base de critères théoriques pouvant influencer la validité de l'étude, sa conduite ou encore la communicabilité des résultats. Cette analyse comparative a permis d'identifier les principales forces et faiblesses associées à chacune des unités géographiques, de proposer une unité géographique d'analyse (c.-à-d. la municipalité), et générer des hypothèses pouvant expliquer les différences dans les associations écologiques estimées pour les différentes unités lors de l'étude empirique subséquente. Un des points méritant d'être soulignés est la difficulté à évaluer de manière objective le critère portant sur la pertinence de l'unité géographique d'un point de vue épidémiologique, et ce dans un contexte d'estimation de l'effet de variables agricoles sur l'incidence régionale de campylobactériose. Ceci découle à la fois du peu de connaissances sur le degré et la distance d'influence des fermes et des abattoirs sur la contamination des environnements terrestres et aquatiques avoisinants, et également de la difficulté à intégrer les mouvements humains dans la définition de l'unité.

Dans l'étude empirique, les associations écologiques obtenues à partir de différentes unités géographiques ont été comparées. Afin d'isoler l'effet du choix de l'unité des autres facteurs pouvant influencer les résultats, un même modèle statistique a été estimé pour chacune des unités géographiques étudiées. Ce modèle incluait sept variables sélectionnées pour leur lien déjà démontré ou biologiquement probable avec l'incidence de campylobactériose. Suite à l'exploration des résultats, deux unités géographiques sont ressorties comme étant

possiblement plus adéquates pour l'étude des associations écologiques prévue dans la dernière partie du travail, soit la municipalité et les subdivisions de recensement unifiées. En effet, les modèles statistiques dérivés de ces deux unités présentaient des estimations d'effet prudentes tout en étant souvent statistiquement significatives, étaient bien ajustés aux données, et ne présentaient pas d'indication de colinéarité importante entre les variables de densités animales. De concert avec les résultats précédents (i.e. analyse des critères pour le choix de l'unité), la municipalité a été choisie comme unité géographique d'analyse pour la dernière partie du travail. Ces deux chapitres de la thèse ont ainsi permis de justifier le choix de l'unité géographique d'analyse avec un certain degré d'objectivité.

Étude des associations écologiques

Dans le dernier chapitre de ce travail, les associations écologiques entre l'incidence de campylobactériose et des caractéristiques environnementales ont été évaluées selon différents groupes d'âge et périodes saisonnières. Un modèle de régression de Poisson multi-niveaux a été utilisé pour la modélisation statistique. Cette approche comporte l'avantage de pouvoir tester statistiquement si l'influence des différentes variables environnementales étudiées varie selon le groupe d'âge et la période saisonnière, tout en ajustant pour la structure de dépendance des données.

Les résultats ressortant de ce volet de l'étude permettent de supporter certaines hypothèses pouvant expliquer la distribution spatiale du risque au détriment d'autres. D'abord, l'incidence de campylobactériose présentait des associations statistiquement significatives avec les variables agricoles, incluant la densité de ruminants, la densité de volailles et la présence d'un abattoir. La possibilité d'une relation causale entre les densités animales et l'incidence de campylobactériose est appuyée par la plausibilité biologique, par l'observation d'une relation dose-effet, ainsi que par la présence d'observations similaires dans d'autres études (Green et al., 2006, Louis et al., 2005, Potter et al., 2002). Ces associations ne démontraient pas d'interaction statistiquement significative avec la période saisonnière. Ceci suggère que l'augmentation du risque est principalement médiée par des voies de transmission exercent une influence à longueur d'année, ce qui inclut une transmission par contact direct avec les animaux ou par consommation de lait cru. Il est également possible que les productions animales et les abattoirs contribuent au risque de

campylobactériose par contamination de l'eau, mais possiblement limité à une transmission par consommation d'eau potable. En effet, en présence d'un risque relié à une contamination des eaux récréatives par les élevages animaux ou les abattoirs avoisinants, une association plus marquée en été était attendue entre les variables agricoles et l'incidence régionale de campylobactériose. Cette contamination de l'eau potable pourrait découler des effluents d'abattoirs ou des eaux usées de ferme, dont les eaux de laiterie, qui lorsque déversés dans les cours d'eau le sont probablement sur une base quotidienne ou quasi quotidienne. Il est également possible que les *Campylobacter* rejetés dans les cours d'eau conséquemment à l'épandage des fumiers et à l'utilisation de pâturage influencent la contamination des sources d'eau potable sur une base annuelle, en contribuant à la contamination des biofilms, amibes ou sédiments qui pourront ensuite libérer la bactérie tout au long de l'année. Quoique plausible, cette dernière explication est très hypothétique puisque le cycle écologique de *Campylobacter* à l'intérieur des écosystèmes aquatiques demeure très peu connu.

Les associations observées entre l'incidence régionale de campylobactériose et les variables indiquant la présence d'un abattoir de volaille ou la densité de volailles étaient limitées aux personnes âgées de 16 à 34 ans. Ceci correspond à une population de jeunes travailleurs et appuie l'hypothèse d'une transmission par exposition professionnelle. Une transmission par voie aérienne à l'intérieur des poulaillers semble très plausible dans les élevages colonisés, considérant la charge bactérienne très élevée dans les fèces des oiseaux colonisés (Bull et al., 2006, Wallace et al., 1997a, Wempe et al., 1983), le pourcentage élevé d'oiseaux excréant la bactérie dans les élevages colonisés (Berndtson et al., 1996, Jacobs-Reitsma et al., 1995, Smitherman et al., 1984), ainsi que les mouvements d'air importants liés aux systèmes de ventilation. La densité de ruminants était également significativement associée à l'incidence de campylobactériose. Toutefois, cette association était présente pour tous les groupes d'âge, et de façon plus marquée chez les enfants âgés de moins de 16 ans. Une exposition reliée à la consommation de lait cru ou à des contacts directs avec les bovins a été avancée comme explication plausible. Ces observations appuient la décision méthodologique d'étudier l'effet des variables agricoles pour chaque type de production (c.-à-d. volailles vs ruminants), et non en utilisant une mesure combinée.

Un autre résultat qui mérite d'être plus amplement discuté est l'augmentation marquée de l'incidence chez les enfants de quatre ans ou moins dans les municipalités à faible densité de population, qui était plus marquée en été qu'en hiver. Cette association, étant ajustée pour les autres facteurs étudiés, suggère la présence de facteurs additionnels agissant sur la transmission de *Campylobacter* principalement en région faiblement peuplée et en période estivale. Étant donné que les jeunes enfants sont considérés à plus haut risque d'ingestion accidentelle de bactéries provenant de sources environnementales en raison de leur comportement, il est possible que des facteurs influençant la contamination environnementale soient impliqués. Parmi ceux-ci, notons les oiseaux de la faune, qui forment des réservoirs importants de la bactérie et sont sujets à la disperser sur de grands territoires par leurs excréments. De façon générale, les *Campylobacter* isolés chez les humains ont été génétiquement peu reliés aux animaux de la faune (voir page 213). Or, l'importance du réservoir faunique a pu être sous-estimée lors de ces études. D'abord, une seule souche de *Campylobacter* a été génotypée par animal. Toutefois, plus d'un sous-type de *Campylobacter* peuvent cohabiter dans l'intestin des différents réservoirs. Ainsi, il est possible que les sous-types plus adaptés aux réservoirs fauniques aient été sélectionnés lors des analyses génétiques, alors que d'autres sous-types plus adaptés aux humains ont pu causer l'infection humaine. De même, les isolats de *Campylobacter* provenant de la faune étaient généralement très peu nombreux dans ces études génétiques, réduisant la capacité de démontrer des associations significatives. Finalement, les études génétiques d'attribution de source incluant les isolats de la faune n'étaient pas stratifiées selon les périodes saisonnières, les groupes d'âge ou de degré d'urbanisation; il est donc possible qu'une association entre isolats humains et fauniques spécifique à certaines sous-populations ait été masquée par l'estimation d'un effet global.

Quoique l'accent du projet ne fût pas mis sur ces résultats, les observations portant sur la structure de dépendance spatiale de l'incidence de campylobactériose méritent de s'y attarder. Tout d'abord, dans le chapitre portant sur la comparaison des associations écologiques mesurées à partir de différentes unités géographiques, une corrélation spatiale statistiquement significative a été observée dans l'incidence résiduelle de régions voisines. Cette corrélation décroissait avec l'augmentation de la distance entre voisins, jusqu'à devenir négligeable à partir d'environ 15 à 35 kilomètres de distance routière, 15 à 35

kilomètres de distance euclidienne, ou 15 à 35 minutes de temps de transport routier¹³. Les différentes définitions de distance utilisées visaient à représenter différents phénomènes pouvant engendrer de la corrélation spatiale résiduelle. Ainsi, la présence de corrélation spatiale peut être secondaire à un facteur de risque non mesuré qui est lui-même spatialement corrélé (Elliott et al., 2000). Par exemple, notons la contamination environnementale par des eaux de ruissellement en provenance de fermes, ou encore la contamination par les colonies d'oiseaux sauvages (Adak et al., 1995, Fullerton et al., 2007, Kapperud et al., 2003, Reed et al., 2003). Dans ces cas, une définition de voisins basée sur la distance euclidienne a été considérée comme étant la plus appropriée, puisqu'une contamination diffuse de l'environnement à partir de la source est attendue. D'un autre point de vue, la corrélation spatiale peut découler du mouvement des individus entre les régions voisines pour des raisons de travail ou de loisirs; les individus peuvent alors contracter l'infection dans les régions géographiques voisines alors que le cas est attribué à la région du domicile. Dans cette situation, une définition de voisins basée sur le temps ou la distance de transport routier est plus réaliste. Cependant, étant donné que la corrélation spatiale observée était limitée aux distances relativement courtes, les diverses définitions de la distance ont donné des ensembles de voisins très similaires, ne permettant pas une réelle discrimination entre les deux phénomènes. Quoique les résultats de notre étude ne permettent pas d'établir l'origine de cette corrélation spatiale, elle suggère néanmoins que le ou les facteurs impliqués dans la corrélation spatiale résiduelle observée correspondent à des phénomènes ayant un impact dans un rayon de moins de 35 km.

Dans un autre ordre d'idée, la corrélation spatiale observée dans les valeurs résiduelles pourrait aussi découler d'une variation dans les performances régionales reliées à la confirmation des cas suspects en laboratoire et/ou à la déclaration des cas. Dans ce cas particulier, des relations de voisinage binaires définies par l'appartenance à une même unité administrative pour la gestion des soins de santé (i.e. CLSC ou région sociosanitaire) semblaient les plus appropriées. Cette définition de voisins n'a pas été considérée dans l'article ayant évalué les associations écologiques à partir de différentes unités

¹³ Considérant un transport routier basé sur le chemin le plus rapide, avec circulation à une vitesse égale à la limite permise sur chacun des tronçons.

géographiques pour deux raisons principales. D'abord, plusieurs des unités géographiques étudiées étaient formées de régions ayant une aire égale ou supérieure aux régions de CLSC, ou encore possédaient des frontières qui ne coïncidaient pas avec celles des CLSC ou des régions sociosanitaires (i.e. ces unités n'étant pas formées de sous-divisions hiérarchiques des CLSC ou des régions sociosanitaires). De plus, les régions sociosanitaires forment un ensemble de seulement 15 divisions pour l'ensemble du territoire étudié, et ce nombre a été jugé insuffisant pour paramétrer le modèle de régression à partir duquel la corrélation spatiale dans les résidus a été estimée. De façon intéressante, en ajustant le modèle de régression de Poisson multi-niveaux (dernier chapitre) pour la dépendance spatiale attribuée aux CLSC, aucune dépendance spatiale résiduelle n'a été observée entre les municipalités. Ceci permet de générer l'hypothèse que la dépendance spatiale soit principalement causée par des particularités régionales reliées au processus de déclaration des cas ou encore à d'autres facteurs humains (les CLSC étant relativement homogènes en ce qui a trait aux caractéristiques sociodémographiques des individus).

Limites de l'étude

Un devis d'étude écologique a été utilisé afin d'étudier les associations entre l'incidence de campylobactériose et certaines variables agricoles, climatiques et démographiques. Ce devis a été critiqué par plusieurs, essentiellement en raison de la possibilité d'un biais écologique (réf. page 65). Or, ce type d'étude a été choisi d'emblée, car l'une des principales hypothèses de recherche était que les élevages de ruminants et de volailles influençaient localement le risque de campylobactériose suivant une contamination de l'environnement. Afin de tester une telle hypothèse à partir de données individuelles, il aurait été nécessaire de pouvoir mesurer l'exposition de chaque individu à un environnement contaminé, ce qui devenait peu réaliste. En raison du devis d'étude, les associations écologiques obtenues dépendent de l'unité géographique utilisée, soit la municipalité dans notre cas, et ne pourraient être valides que pour cette unité. Or, l'impact du choix de l'unité géographique d'analyse a été évalué dans une autre portion du travail. Les associations écologiques retrouvées pour la municipalité étaient prudentes en ce qui concerne la force d'association, et de direction similaire aux estimations obtenues pour les autres unités géographiques

étudiées, suggérant une certaine robustesse des résultats relativement au choix de l'unité géographique.

Une autre limite de cette étude découle du fait que le statut des élevages de ruminants et de volailles pour *Campylobacter* était inconnu dans les municipalités étudiées. Idéalement, le risque de campylobactériose en lien avec les animaux de ferme aurait dû être mesuré par des variables représentatives de la densité d'animaux colonisés par la bactérie et non d'animaux en général. Cette information n'était pas disponible. Il est donc possible que certaines municipalités ayant de fortes densités animales comportaient uniquement des animaux de ferme exempts de la bactérie; dans ce cas, la force des associations écologiques entre l'incidence de campylobactériose et les densités animales s'en trouverait réduite. Au Québec, la bactérie colonise fréquemment des élevages de volailles d'après une étude relativement récente (Arsenault et al., 2007); toutefois, aucune donnée n'a été retrouvée pour les bovins.

Parmi les variables environnementales qui ont d'abord été considérées pour inclusion dans l'étude, certaines ont par la suite été rejetées, dont la densité de porcins. Quoique les porcs forment des réservoirs importants de *Campylobacter*, la densité de porcins était difficile à interpréter, car elle pouvait représenter différents phénomènes selon les régions. En effet, dans le contexte québécois, le lisier peut être traité et transporté sur de longues distances avant d'être épandu. La fréquence de cette pratique dépend des régions (Buon et al., 2007). Or, il n'a pas été possible d'avoir accès aux données concernant le lieu d'épandage des fumiers pour les entreprises agricoles géoréférencées utilisées dans le contexte de notre étude. Néanmoins, les élevages porcins sont principalement colonisés par *C. coli*, une espèce isolée relativement peu fréquemment chez les humains. Une autre variable d'intérêt était la densité d'oiseaux sauvages. Cependant, cette variable n'était pas disponible dans un format standardisé pour la période et le territoire de l'étude. Elle a donc dû être exclue pour des contraintes financières et de temps.

Cette étude a été basée sur les cas déclarés de campylobactériose. Toutefois, étant donné la faible sévérité de la maladie et son évolution vers une guérison naturelle dans la plupart des cas, seule une faible proportion des patients atteints de campylobactériose consulteront

leur médecin et seront déclarés (Samuel et al., 2004, Thomas et al., 2006, Wheeler et al., 1999). Les données de la littérature ne permettent actuellement pas d'établir clairement si la sévérité de la maladie est liée à l'espèce de *Campylobacter* impliquée, sa source ou encore de la dose ingérée. Ainsi, il est possible que les associations notées dans le présent travail soient spécifiques aux cas déclarés. Néanmoins, ces derniers représentent possiblement les cas les plus sévères survenus dans la population, et donc ceux vraisemblablement reliés aux coûts sociaux les plus élevés sur le plan du nombre de jours d'hospitalisation et d'utilisation des services de santé. Ainsi, même si les associations trouvées peuvent difficilement être inférées à tous les cas, elles peuvent toutefois être considérées comme pertinentes pour l'établissement de mesures de contrôle ou pour orienter les priorités de recherche.

Dans un autre ordre d'idée, les associations écologiques observées dans cette étude pourraient avoir été influencées par un biais de sous-déclaration. Un tel biais peut survenir lorsqu'il existe une association entre la probabilité de déclaration d'un cas et les caractéristiques environnementales étudiées. Seules quelques études permettent d'apprécier les conséquences probables d'un tel biais. Ainsi, d'après des données provenant des États-Unis et des Pays-Bas, la probabilité qu'une personne consulte un médecin lors de maladies diarrhéiques est similaire ou plus élevée dans les régions urbaines comparativement aux régions rurales (de Wit et al., 2001b, Herikstad et al., 2002). Ceci suggère que l'augmentation de l'incidence de campylobactériose associée aux régions rurales n'a pas été influencée ou a été sous-estimée par le biais de sous-déclaration. Par contre, pour la variable mesurant la présence d'un abattoir, un biais lié à la sous-déclaration pourrait avoir engendré une surestimation de l'effet. Ainsi, il est possible que les travailleurs d'abattoir de volailles soient plus conscients du risque de maladie diarrhéique sévère associé à leur emploi et plus enclins à consulter leur médecin, et que les médecins des régions visées soient également plus sujets à demander un échantillon fécal pour leurs patients ayant une anamnèse de travail en abattoir. Un phénomène similaire ne peut être exclu pour les régions à forte densité agricole. Ceci demeure toutefois très hypothétique étant donné l'absence d'étude publiée sur le sujet. Dans un autre ordre d'idée, une distribution spatialement hétérogène du pourcentage de cas déclarés aurait pu causer un biais, même en l'absence d'une association avec les variables environnementales. Au

Québec, chaque région sociosanitaire est responsable de la collecte des données sur les maladies à déclaration obligatoire survenues sur son territoire, et la présence de particularités régionales dans le fonctionnement des systèmes de déclaration ne peut être exclue. Dans ce cas, le biais associé à la sous-déclaration aura pour principale conséquence d'ajouter de l'incertitude dans l'incidence estimée, entraînant une sous-estimation probable des associations retrouvées.

Une autre problématique liée aux données de surveillance est reliée au manque de standardisation des données brutes reliées au lieu de résidence des cas, particulièrement en ce qui concerne la municipalité. En effet, la municipalité est colligée d'après son nom en utilisant souvent plusieurs graphies dont certaines sont parfois erronées. Cette donnée doit donc être corrigée avant d'être utilisée, et cette étape peut être source d'erreurs. De même, la localisation exacte de la municipalité doit souvent être déduite d'après les autres informations géographiques disponibles sur le lieu de résidence des cas (par exemple, la région de CLSC) et la date de survenue du cas, puisque plusieurs municipalités au Québec partagent exactement le même nom dans le temps ou sur le territoire.

Une dernière limite liée à l'utilisation de données de surveillance découle du fait que plusieurs informations épidémiologiques pertinentes au sujet des cas ne sont pas colligées ou le sont de façon incomplète : historique de voyages intérieurs et/ou à l'étranger, type d'emploi, lieu de travail, espèce de *Campylobacter* isolée, statut social économique et consommation d'aliments à risque dans les jours précédant l'épisode. En ayant accès à des informations complètes concernant les voyages, l'étude aurait pu être limitée aux cas dont le lieu d'acquisition probable était la région domiciliaire afin de réduire la possibilité de biais d'information. Alternativement, il aurait été possible d'attribuer les cas selon la région la plus probable d'exposition à la bactérie. En l'absence de cette information, il a dû être présumé que l'infection a été contractée à l'intérieur de l'unité géographique correspondant au lieu de résidence. Une étude récente réalisée en Islande suggère d'ailleurs que l'utilisation du lieu de résidence comme variable de substitution pour le lieu d'exposition peut causer un biais important dans les patrons régionaux de l'incidence de campylobactériose (Zinszer et al., 2010). De même, il aurait été très intéressant de mesurer les associations écologiques dans la strate de population active non pas à partir du lieu de

résidence, mais du lieu de travail. Or, ceci nécessiterait non seulement l'information sur le lieu de résidence des cas, mais également l'obtention de données validées sur la population de travailleurs à risque. Dans un autre ordre d'idée, l'information sur l'espèce de *Campylobacter* isolée des cas humains aurait été très pertinente afin de stratifier les analyses selon celle-ci. En effet, les données de la littérature montrent clairement que les espèces de *Campylobacter* ont un tropisme d'hôte. Par conséquent, l'importance relative des différentes sources et voies de transmission de *Campylobacter* est fort probablement spécifique d'espèce. Finalement, les informations concernant la consommation d'aliments à risque, l'emploi ou le statut social économique des individus auraient permis d'explorer les hypothèses émises lors de l'interprétation des résultats.

Du point de vue des méthodes statistiques utilisées, cette étude comporte aussi certaines lacunes. D'abord, en ce qui concerne le modèle de régression logistique utilisé pour décrire le risque d'épisodes multiples, aucun ajustement n'a été possible pour la dépendance potentielle des données provenant d'un même individu représenté deux fois dans la banque de données. Différentes procédures d'ajustement de la variance ont été tentées, dont un modèle multi-niveau et un modèle basé sur les équations d'estimation généralisées (*generalized estimating equations* ou GEE), mais aucune convergence n'a été obtenue. Par ailleurs, une même approche statistique aurait idéalement dû être utilisée pour les analyses portant sur l'effet d'un changement d'unité géographique (4^e article) et celles portant sur les associations écologiques selon l'âge et la saison (5^e article). En contrôlant pour le modèle statistique, il aurait été possible de mieux apprécier l'influence du choix de l'unité géographique sur les conclusions du dernier article. Or, lors d'analyses préliminaires basées sur modèle de Poisson généralisé incluant une structure de corrélation spatiale pour les résidus, des difficultés de convergence ont été observées pour la majorité des unités géographiques ciblées pour le 4^e article. Par ailleurs, le modèle conditionnel auto-régressif utilisé dans le cadre du 4^e article a été jugé inadéquat pour les analyses du 5^e article. En effet, ce modèle ne permettait pas d'ajuster pour le fait que plusieurs observations étaient tirées de chaque municipalité, avec tout le potentiel de non-indépendance entre les données que ceci comporte. Une approche Bayésienne avec modèle de Poisson aurait alors pu être tentée pour les deux articles. Celle-ci a d'ailleurs été testée pour le modèle de Poisson utilisé dans le 5^e article, où le modèle a été estimé par Monte-Carlo en utilisant la

méthode d'échantillonnage Métropolis-Hasting et des distributions a priori uniformes. Toutefois, aucune convergence satisfaisante n'a été obtenue, et ce, malgré un nombre élevé d'itérations (>500 000). Étant donné que l'estimation d'un tel modèle peut devenir complexe et dépassait le cadre de ce travail, les efforts n'ont pas été poursuivis dans cette direction.

Directions futures

Les données de surveillance recueillies au Québec sur les cas de campylobactériose représentent une précieuse source d'informations, sans lesquelles ce projet n'aurait pu être réalisé à l'intérieur des contraintes financières et de temps. Néanmoins, l'inclusion de données additionnelles¹⁴, des efforts dirigés vers la réduction des données manquantes et un accroissement de la standardisation dans l'entrée des données permettraient d'accroître sensiblement sa valeur pour les études épidémiologiques. Il pourrait donc être recommandé aux autorités de santé publique de considérer ces éléments lors de la collecte des données de surveillance relatives aux maladies à déclaration obligatoire.

D'un point de vue méthodologique, de plus amples études seraient nécessaires afin de préciser l'unité géographique la plus valide pour l'étude écologique des maladies infectieuses ayant des réservoirs environnementaux, dont la campylobactériose. Cette étude a permis de proposer et d'appliquer certains critères pouvant orienter le choix de cette unité. Chacun de ces critères a été opérationnalisé, puis évalué pour plusieurs unités géographiques. Or, cette étude n'a pas permis de quantifier l'impact sur la validité des résultats d'un écart entre la valeur estimée et la valeur optimale de chacun des critères. Une telle évaluation permettrait possiblement de transformer la valeur brute estimée pour chacun des critères en un score directement relié à l'effet sur la validité, et de jeter des bases pour l'établissement d'une grille objective de pondération entre les critères. Une telle évaluation pourrait possiblement être réalisée par des études de simulation. Une approche par analyse multi-critères serait également envisageable, combinée ou non à des études de

¹⁴ Incluant par exemple le statut social économique des individus, leur consommation d'aliments à risque dans les jours qui précèdent l'épisode et l'historique de voyages domestiques et à l'étranger.

simulation, afin de pondérer les critères et ainsi d'améliorer l'objectivation du choix de l'unité géographique d'analyse.

Les résultats de cette étude permettent de suggérer certaines pistes de recherche future qui permettraient de confirmer ou d'infirmier certaines hypothèses. Ainsi, l'importance de l'exposition professionnelle chez les travailleurs de l'industrie de la volaille, incluant l'exposition par voie aérienne, mériterait d'être étudiée. De même, pour ces travailleurs, il pourrait être justifié d'évaluer le risque engendré par le port de vêtements contaminés pour leur famille respective. Chez les enfants demeurant à proximité d'une ferme de ruminants, il serait pertinent d'étudier le rôle joué par les contacts étroits avec les animaux de ferme et domestiques dans la transmission de *Campylobacter*, ainsi que les éléments impliqués dans ce risque. Pour expliquer l'association avec la densité bovine, la détermination de la prévalence de personnes consommant du lait cru et leur distribution géographique apporterait également des informations utiles. Finalement, l'étude de la saisonnalité de la campylobactériose par modélisation mathématique dynamique serait pertinente afin d'investiguer différentes hypothèses pouvant être à l'origine du phénomène; la pertinence d'utiliser un tel modèle pour tester des hypothèses plus générales sur la transmission environnementale de *Campylobacter* a d'ailleurs déjà été soulignée (Skelly et al., 2003). Les résultats de cette étude suggèrent que des facteurs environnementaux autres que le climat, la densité de ruminants ou de densité de volailles seraient impliqués dans la saisonnalité de la campylobactériose. Lors de l'élaboration du schéma conceptuel des voies de transmission environnementales, les animaux de la faune, les mouches, les amibes et les biofilms ont tous été identifiés comme des sources plausibles et pourraient donc être impliqués dans la saisonnalité observée. Afin de paramétrer un tel modèle mathématique, il serait avantageux de réaliser des études de terrain afin d'estimer les variations saisonnières dans l'abondance de ces différentes sources ainsi que dans leur prévalence d'infection par *Campylobacter*, leur charge bactérienne et la virulence des souches présentes. Les autres facteurs pouvant possiblement expliquer la saisonnalité devraient également être intégrés dans ce modèle, dont les variations saisonnières dans les pratiques agricoles, dans les comportements humains ainsi que dans la réponse immunitaire chez les humains.

Selon la compréhension de l'épidémiologie de la campylobactériose apportée par l'analyse de la littérature, du schéma conceptuel et des associations écologiques observées, la prévention de la maladie devrait possiblement être orientée vers la combinaison de plusieurs mesures de contrôle. Parmi les mesures de contrôles généralement décrites pour les maladies infectieuses (Kim-Farley, 2002), voici un aperçu de celles possiblement applicables pour le contrôle de la campylobactériose et des avenues de recherche associées.

- *Mesures de contrôle applicables aux personnes susceptibles*

De façon générale, ces mesures de contrôle incluent la vaccination, le transfert d'immunité passive, les traitements prophylactiques, les changements comportementaux et l'utilisation de barrières dont les masques et écrans protecteurs. Dans le cas de la campylobactériose, aucun vaccin n'est actuellement disponible pour prévenir la maladie ; toutefois, les recherches afin de trouver un vaccin sécuritaire se poursuivent (Schrotz-King et al., 2007, Tribble et al., 2009). La vaccination pourrait alors être une mesure de contrôle très intéressante pour les populations à plus haut risque, dont les travailleurs d'abattoir et les voyageurs à l'étranger. Dans le cas du transfert d'immunité passive, l'allaitement maternel semble apporter une certaine protection contre la campylobactériose infantile (Fullerton et al., 2007). Finalement, des campagnes d'éducation du public visant à améliorer les pratiques de salubrité alimentaire lors de la préparation des aliments pourraient être poursuivies ou envisagées. Toutefois, d'après une synthèse récente de la littérature, l'effet de telles campagnes sur la réduction du risque de campylobactériose serait très mineur, de l'ordre de 2 à 3 % (Havelaar et al., 2007). Finalement, l'effet du port d'un masque protecteur pour les travailleurs fortement exposés à la bactérie pourrait être étudié comme mesure de prévention. Un essai clinique portant sur l'effet du port d'un masque chez ces travailleurs serait envisageable. Les traitements prophylactiques ne semblent pas appropriés comme mesure de contrôle étant donné leurs impacts possiblement importants (c.-à-d. antimicrobiorésistance et réactions indésirables) comparativement à la sévérité de la maladie.

- *Mesures de contrôle applicables aux êtres humains infectés*

Les personnes atteintes de campylobactériose peuvent excréter de grandes quantités de la bactérie dans leurs fèces (Taylor, Perlman et al. 1993), et représentent donc des sources probables de la bactérie pour leurs proches (Oosterom et al., 1984). La prise

d'antibiotique permet de réduire la durée de l'excrétion, mais n'est pas recommandée pour tous les types de patient (Allos, 2001). De plus, le risque posé par la transmission entre individus est faible (Allos, 2001). Un contrôle par traitement antibiotique chez les personnes atteintes semble donc peu pertinent.

- *Mesures de contrôle applicables aux vecteurs ou à l'environnement*

De façon générale, ces mesures de contrôle incluent le contrôle des populations de vecteurs, la réduction de la contamination des aliments vendus au détail, la pasteurisation du lait et l'approvisionnement en eau potable de bonne qualité. Dans le cas de la campylobactériose, de plus amples études sont nécessaires afin de quantifier le risque de transmission de *Campylobacter* posé par la mouche domestique. La réduction de la contamination de la viande de volaille offerte au détail pourrait avoir un impact majeur sur la réduction de l'incidence de la campylobactériose; dans l'état actuel des connaissances, l'intervention la plus prometteuse en ce sens serait de limiter les pertes de contenu intestinal lors de l'éviscération des oiseaux à l'abattoir et de procéder à un abattage planifié des lots d'après leur statut pour *Campylobacter* (Havelaar et al., 2007). Finalement, de plus amples études sont nécessaires afin d'estimer le risque de campylobactériose posé par la consommation d'eau potable, ainsi que le rôle joué par les biofilms et les amibes. Il est déjà bien connu que la consommation d'eau potable peut être en cause lors d'éclotions de campylobactériose, mais son rôle pour ce qui est des cas endémiques est moins clair. Néanmoins, lors d'un essai clinique randomisé réalisé dans la région de Montréal au Québec, 35% des épisodes de gastro-entérites aiguës ont été attribués à la consommation d'eau du robinet en provenance d'eaux de surface traitées selon les normes en vigueur (Payment et al., 1991). Quoique cette étude n'ait pas déterminé l'étiologie de ces gastro-entérites, il est possible que *Campylobacter* ait pu être impliqué. Dans une perspective de mieux comprendre le risque de campylobactériose posé par l'eau du robinet et d'élaborer de recommandations en matière de traitement des eaux, il serait très pertinent de comparer le risque spécifique de campylobactériose pour des populations desservies par des eaux traitées à partir de différents procédés ainsi que les coûts associés à ces traitements, en prenant garde d'inclure dans l'étude des usines ayant des traitements très performants pour l'élimination des *Campylobacter*, des biofilms et des amibes.

- *Mesures de contrôle applicables aux réservoirs animaux*

Ces mesures de contrôle regroupent généralement la vaccination des réservoirs animaux, la réduction de leur population, ainsi que le contrôle de l'infection dans ces réservoirs par chimioprophylaxie ou chimiothérapie. Dans le cas de la campylobactériose, de nombreuses approches pour limiter la colonisation des élevages de volaille ont été proposées, incluant des stratégies visant à limiter l'exposition à la bactérie (biosécurité), à augmenter la résistance des oiseaux à la colonisation (vaccination, sélection génétique, inhibition compétitive par d'autres agents microbiens) ou à réduire la colonisation des oiseaux par traitements antimicrobiens (Lin, 2009). Toutefois, à l'exception des pratiques de biosécurité, ces stratégies d'intervention sont encore en phase de développement et ne sont donc pas disponibles commercialement. Un niveau élevé de biosécurité a déjà été associé à une absence de colonisation des élevages de volaille par *Campylobacter*, tandis qu'un essai clinique non randomisé rapporte un effet protecteur relié à l'installation de moustiquaire (Hald et al., 2007, Wagenaar et al., 2006). Toutefois, l'efficacité des différentes mesures de biosécurité et leur coût demeurent peu quantifiés (Wagenaar et al., 2006). Une avenue de recherche pouvant conduire à des recommandations à court ou moyen terme consisterait donc en la réalisation d'essais cliniques randomisés afin de déterminer les mesures de biosécurité les plus efficaces. Aucune information n'a été trouvée sur les stratégies de contrôle pour les autres réservoirs animaux. De façon générale, la réduction de la contamination des élevages de volaille ou de bovin permettrait de réduire le risque potentiel relié aux contacts directs ou rapprochés, mais également celui relié à une transmission par voie alimentaire.

Les résultats de ce travail de thèse suggèrent fortement que l'épidémiologie de la campylobactériose est spécifique à certaines strates de population et périodes saisonnières. Les recherches futures portant sur la campylobactériose devraient donc être orientées dans cette perspective, afin d'approfondir les connaissances sur cette spécificité. L'étude des particularités de l'épidémiologie de la campylobactériose pourrait être étendue à d'autres sous-populations, dont celles des personnes âgées, des personnes atteintes de maladies chroniques et des communautés autochtones. Dans cette même optique, il pourrait être avantageux de valoriser les données déjà amassées lors d'études sur les facteurs de risque de la campylobactériose en les ré-analysant par strates d'âge, de saison, de type de région

(urbaine, rurale) ou de toute autre classification pertinente. D'ailleurs, les plus récentes études cas-témoins tendent à analyser les résultats pour des tranches précises de la population (Doorduyn et al., 2010a, Fajo-Pascual et al., 2010), ce qui ne peut être qu'encouragé.

L'épidémiologie de la campylobactériose est complexe, et doit être analysée et interprétée dans toute sa complexité. Il existe en ce moment un grand nombre de publications ayant trait à la campylobactériose, et les efforts de recherche se poursuivent. Néanmoins, très peu d'études ont tenté de développer une compréhension globale de l'épidémiologie dans une perspective multi-disciplinaire intégrant à la fois les connaissances sur les aspects moléculaires de la bactérie, sur les différentes sources et réservoirs de la bactérie, ainsi que les facteurs humains reliés à l'expression de la maladie. Cette avenue devrait donc être privilégiée afin d'approfondir les connaissances sur l'épidémiologie de la maladie et en définitive de permettre le développement de mesures de contrôle efficaces.

Conclusions

Cette étude a permis de décrire la distribution spatiale de la campylobactériose au Québec d'après certaines caractéristiques environnementales, tout en contribuant aux aspects méthodologiques relatifs à ce type d'étude. Les principales conclusions qui en ressortent sont les suivantes :

- Les cas ayant eu un premier épisode déclaré de campylobactériose sont plus à risque que la population générale d'en connaître un second pour une période de quatre ans, ne supportant pas le développement d'une immunité.
- D'après l'analyse de plusieurs critères, l'unité géographique à privilégier pour l'étude écologique de l'incidence de campylobactériose est la municipalité; or, les différents critères utilisés entrent souvent en conflit et ce choix est donc grandement influencé par le poids relatif donné aux différents critères.
- Le choix de l'unité géographique d'analyse influence les conclusions épidémiologiques relativement à la signification statistique et à la force d'association entre les caractéristiques environnementales et l'incidence de campylobactériose. Or, pour les variables statistiquement significatives, l'influence sur la grandeur de l'effet est relativement mineure.
- L'incidence régionale de campylobactériose est associée à la présence d'un abattoir de volaille, à la densité de volaille, à la densité de ruminants, aux précipitations moyennes et à la densité de population. À l'exclusion des précipitations, ces associations sont influencées par la strate d'âge et de façon moins marquée par la période saisonnière. La densité de volaille et la densité de ruminants sont vraisemblablement associées à l'incidence régionale de campylobactériose par des mécanismes différents.

Sources documentaires

1. Abulreesh HH, Paget TA, Goulder R. *Campylobacter* in waterfowl and aquatic environments: incidence and methods of detection. *Environ Sci Technol*. 2006; 40(23):7122-31.
2. Acke E, Whyte P, Jones BR, McGill K, Collins JD, Fanning S. Prevalence of thermophilic *Campylobacter* species in cats and dogs in two animal shelters in Ireland. *Vet Rec*. 2006; 158(2):51-4.
3. Adak GK, Cowden JM, Nicholas S, Evans HS. The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of *Campylobacter* infection. *Epidemiol Infect*. 1995; 115(1):15-22.
4. Adhikari B, Madie P, Connolly J, Davies P, Layland M, Rogers L. Wild birds, flies, and rodents as reservoirs of *Campylobacter* spp. on dairy farm. MAF Technical Paper No:2002/18. In: Forestry MoAa, editor. Wellington, New Zealand2002.
5. Adkin A, Hartnett E, Jordan L, Newell D, Davison H. Use of a systematic review to assist the development of *Campylobacter* control strategies in broilers. *J Appl Microbiol*. 2006; 100(2):306-15.
6. Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 896:3-15.
7. Agence de la santé publique du Canada. Rapport 2003 du programme Intégré Canadien de surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens (PICRA): Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens2003.
8. Agence de la santé publique du Canada. Maladies à déclaration obligatoire en direct. 2005 [15 août 2005]; Available from: http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/ndis/index_f.html.
9. Agence de la santé publique du Canada. Système de surveillance national des agents pathogènes entériques (C-EnterNet) 2005-2006 Guelph, On.2006.
10. Agence de la santé publique du Canada. Système de surveillance national des agents pathogènes entériques (C-EnterNet) 2006 Guelph, On, Canada2007.
11. Aho M, Hirn J. Prevalence of campylobacteria in the Finnish broiler chicken chain from the producer to the consumer. *Acta Vet Scand*. 1988; 29(3-4):451-62.

12. Allos BM. *Campylobacter jejuni* Infections: update on emerging issues and trends. Clin Infect Dis. 2001; 32(8):1201-6.
13. Alonso JL, Alonso MA. Presence of *Campylobacter* in marine waters of Valencia, Spain. Water Res. 1993; 27(10):1559-62.
14. Altekruze SF, Cohen ML, Swerdlow DL. Emerging foodborne diseases. Emerg Infect Dis. 1997; 3(3):285-93.
15. Altekruze SF, Tollefson LK. Human campylobacteriosis: a challenge for the veterinary profession. J Am Vet Med Assoc. 2003; 223(4):445-52.
16. Anonyme. Waterborne outbreak of gastroenteritis associated with a contaminated municipal water supply, Walkerton, Ontario, May-June 2000. Can Commun Dis Rep. 2000; 26(20):170-3.
17. Arimi SM, Fricker CR, Park RW. Occurrence of 'thermophilic' campylobacters in sewage and their removal by treatment processes. Epidemiol Infect. 1988; 101(2):279-86.
18. Arsenault J, Letellier A, Quessy S, Normand V, Boulianne M. Prevalence and risk factors for *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. caecal colonization in broiler chicken and turkey flocks slaughtered in Quebec, Canada. Prev Vet Med. 2007; 81(4):250-64.
19. Arvanitidou M, Constantinidis TC, Katsouyannopoulos V. A survey on *Campylobacter* and *Yersinia* spp. occurrence in sea and river waters in Northern Greece. Sci Total Environ. 1995; 171(1-3):101-6.
20. Arvanitidou M, Stathopoulos GA, Katsouyannopoulos VC. Isolation of *Campylobacter* and *Yersinia* spp. from Drinking Waters. J Travel Med. 1994; 1(3):156-9.
21. Avrain L, Allain L, Vernozy-Rozand C, Kempf I. Disinfectant susceptibility testing of avian and swine *Campylobacter* isolates by a filtration method. Vet Microbiol. 2003; 96(1):35-40.
22. Axelsson-Olsson D, Olofsson J, Svensson L, Griekspoor P, Waldenstrom J, Ellstrom P, et al. Amoebae and algae can prolong the survival of *Campylobacter* species in co-culture. Exp Parasitol. 2010.
23. Bae W, Kaya KN, Hancock DD, Call DR, Park YH, Besser TE. Prevalence and antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter* spp. from cattle farms in Washington State. Appl Environ Microbiol. 2005; 71(1):169-74.

24. Baffone W, Bruscolini F, Pianetti A, Biffi MR, Brandi G, Salvaggio L, et al. Diffusion of thermophilic *Campylobacter* in the Pesaro-Urbino area (Italy) from 1985 to 1992. *Eur J Epidemiol.* 1995; 11(1):83-6.
25. Baker J, Barton MD, Lanser J. *Campylobacter* species in cats and dogs in South Australia. *Aust Vet J.* 1999; 77(10):662-6.
26. Bates C, Hiett KL, Stern NJ. Relationship of *Campylobacter* isolated from poultry and from darkling beetles in New Zealand. *Avian Dis.* 2004; 48(1):138-47.
27. Baylis CL, MacPhee S, Martin KW, Humphrey TJ, Betts RP. Comparison of three enrichment media for the isolation of *Campylobacter* spp. from foods. *J Appl Microbiol.* 2000; 89(5):884-91.
28. Belongia EA, Chyou PH, Greenlee RT, Perez-Perez G, Bibb WF, DeVries EO. Diarrhea incidence and farm-related risk factors for *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* antibodies among rural children. *J Infect Dis.* 2003; 187(9):1460-8.
29. Berndtson E, Danielsson-Tham M, Engvall A. *Campylobacter* incidence on a chicken farm and the spread of *Campylobacter* during the slaughter process. *Int J Food Microbiol.* 1996; 32(1/2):35-47.
30. Berry D, Xi CW, Raskin L. Microbial ecology of drinking water distribution systems. *Curr Opin Biotechnol.* [Review]. 2006; 17(3):297-302.
31. Bessell PR, Matthews L, Smith-Palmer A, Rotariu O, Strachan NJ, Forbes KJ, et al. Geographic determinants of reported human *Campylobacter* infections in Scotland. *BMC Public Health.* 2010; 10(1):423.
32. Besser TE, Lejeune JT, Rice DH, Berg J, Stilborn RP, Kaya K, et al. Increasing prevalence of *Campylobacter jejuni* in feedlot cattle through the feeding period. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(10):5752-8.
33. Beumer RR, Cruysen JJ, Birtantie IR. The occurrence of *Campylobacter jejuni* in raw cows' milk. *J Appl Bacteriol.* 1988; 65(2):93-6.
34. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J Infect Dis.* 1988; 157(3):472-9.
35. Blancou J, Chomel BB, Belotto A, Meslin FX. Emerging or re-emerging bacterial zoonoses: factors of emergence, surveillance and control. *Vet Res.* 2005; 36(3):507-22.

36. Blaser MJ, Allos BM. *Campylobacter jejuni* and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc.; 2005. p. 2548-55.
37. Blaser MJ, Hardesty HL, Powers B, Wang WL. Survival of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* in biological milieus. J Clin Microbiol. 1980; 11(4):309-13.
38. Blaser MJ, Sazie E, Williams LP, Jr. The influence of immunity on raw milk--associated *Campylobacter* infection. JAMA. 1987; 257(1):43-6.
39. Blaser MJ, Waldman RJ, Barrett T, Erlandson AL. Outbreaks of *Campylobacter* enteritis in two extended families: evidence for person-to-person transmission. J Pediatr. 1981; 98(2):254-7.
40. Boes J, Nersting L, Nielsen EM, Kranker S, Enoe C, Wachmann HC, et al. Prevalence and diversity of *Campylobacter jejuni* in pig herds on farms with and without cattle or poultry. J Food Prot. 2005; 68(4):722-7.
41. Bolton FJ, Surman SB, Martin K, Wareing DR, Humphrey TJ. Presence of *Campylobacter* and *Salmonella* in sand from bathing beaches. Epidemiol Infect. 1999; 122(1):7-13.
42. Brennhovd O, Kapperudb G, Langeland G. Survey of thermotolerant *Campylobacter* spp. and *Yersinia* spp. in three surface water sources in Norway. Int J Food Microbiol. 1992; 15(3-4):327-38.
43. Broman T, Palmgren H, Bergstrom S, Sellin M, Waldenstrom J, Danielsson-Tham ML, et al. *Campylobacter jejuni* in black-headed gulls (*Larus ridibundus*): prevalence, genotypes, and influence on *C. jejuni* epidemiology. J Clin Microbiol. 2002; 40(12):4594-602.
44. Brown PE, Christensen OF, Clough HE, Diggle PJ, Hart CA, Hazel S, et al. Frequency and spatial distribution of environmental *Campylobacter* spp. Appl Environ Microbiol. 2004; 70(11):6501-11.
45. Bruce D. *Campylobacter* in cats and dogs. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 253-5.
46. Buettner S, Wieland B, Staerk KD, Regula G. Risk attribution of *Campylobacter* infection by age group using exposure modelling. Epidemiol Infect. 2010:1-14.

47. Bull SA, Allen VM, Domingue G, Jorgensen F, Frost JA, Ure R, et al. Sources of *Campylobacter* spp. colonizing housed broiler flocks during rearing. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(1):645-52.
48. Buon E, Trahan M. Bilan des traitements des lisiers au Québec. *Porc québec.* 2007; 18(3):35-8.
49. Busato A, Hofer D, Lentze T, Gaillard C, Burnens A. Prevalence and infection risks of zoonotic enteropathogenic bacteria in Swiss cow-calf farms. *Vet Microbiol.* 1999; 69(4):251-63.
50. Busato A, Lentze T, Hofer D, Burnens A, Hentrich B, Gaillard C. A case control study of potential enteric pathogens for calves raised in cow-calf herds. *Zentralbl Veterinarmed B.* 1998; 45(9):519-28.
51. Buswell CM, Herlihy YM, Lawrence LM, McGuiggan JT, Marsh PD, Keevil CW, et al. Extended survival and persistence of *Campylobacter* spp. in water and aquatic biofilms and their detection by immunofluorescent-antibody and -rRNA staining. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64(2):733-41.
52. Butler RC, Lund V, Carlson DA. Susceptibility of *Campylobacter jejuni* and *Yersinia enterocolitica* to UV radiation. *Appl Environ Microbiol.* 1987; 53(2):375-8.
53. Butzler J-P. Campylobacteriosis in humans (A historical overview). The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts. Copenhagen, Denmark: Department of Communicable Disease Surveillance and Response; 2000. p. 38-41.
54. Cabrita J, Pires I, Vlaes L, Coignau H, Levy J, Goossens H, et al. *Campylobacter* enteritis in Portugal: epidemiological features and biological markers. *Eur J Epidemiol.* 1992; 8(1):22-6.
55. Callicott KA, Friethriksdottir V, Reiersen J, Lowman R, Bisailon JR, Gunnarsson E, et al. Lack of evidence for vertical transmission of *Campylobacter* spp. in chickens. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(9):5794-8.
56. Carrique-Mas J, Andersson Y, Hjertqvist M, Svensson A, Torner A, Giesecke J. Risk factors for domestic sporadic campylobacteriosis among young children in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37(2):101-10.

57. Cawthraw SA, Lind L, Kaijser B, Newell DG. Antibodies, directed towards *Campylobacter jejuni* antigens, in sera from poultry abattoir workers. Clin Exp Immunol. 2000; 122(1):55-60.
58. Cawthraw SA, Wassenaar TM, Ayling R, Newell D. The colonisation potential of *Campylobacter jejuni* strain 8116 IS enhanced after passage through chickens. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms. New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 295-9.
59. CDC. *Campylobacter jejuni* infection associated with unpasteurized milk and cheese-- Kansas, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 57(51):1377-9.
60. Chaban B, Ngeleka M, Hill JE. Detection and quantification of 14 *Campylobacter* species in pet dogs reveals an increase in species richness in feces of diarrheic animals. BMC Microbiol. 2010; 10:73.
61. Champion OL, Gaunt MW, Gundogdu O, Elmi A, Witney AA, Hinds J, et al. Comparative phylogenomics of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals genetic markers predictive of infection source. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(44):16043-8.
62. Chan KF, Le Tran H, Kanenaka RY, Kathariou S. Survival of clinical and poultry-derived isolates of *Campylobacter jejuni* at a low temperature (4 degrees C). Appl Environ Microbiol. 2001; 67(9):4186-91.
63. Chuma T, Hashimoto S, Okamoto K. Detection of thermophilic *Campylobacter* from sparrows by multiplex PCR: the role of sparrows as a source of contamination of broilers with *Campylobacter*. J Vet Med Sci. 2000; 62(12):1291-5.
64. Clark CG, Price L, Ahmed R, Woodward DL, Melito PL, Rodgers FG, et al. Characterization of waterborne outbreak-associated *Campylobacter jejuni*, Walkerton, Ontario. Emerg Infect Dis. 2003; 9(10):1232-41.
65. Cohen MB. Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States. J Pediatr. 1991; 118(4 (Pt 2)):S34-9.
66. Coker AO. Incidence, trends and sources of campylobacteriosis in developing countries - an overview. In: Response DoCDSa, editor. The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts. Copenhagen, Denmark 2000. p. 42-8.
67. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. Emerg Infect Dis. 2002; 8(3):237-44.

68. Collaborators. CSSS. Foreign and domestic travel and the risk of *Campylobacter* infection: results from a population-based sentinel surveillance scheme. *J Travel Med.* 2003; 10(2):136-8.
69. Colles FM, Dingle KE, Cody AJ, Maiden MC. Comparison of *Campylobacter* populations in wild geese with those in starlings and free-range poultry on the same farm. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(11):3583-90.
70. Colles FM, McCarthy ND, Howe JC, Devereux CL, Gosler AG, Maiden MC. Dynamics of *Campylobacter* colonization of a natural host, *Sturnus vulgaris* (European starling). *Environ Microbiol.* 2009; 11(1):258-67.
71. Cowden J. *Campylobacter*: epidemiological paradoxes. *BMJ.* 1992; 305(6846):132-3.
72. Cox LA. Re-examining the causes of campylobacteriosis. *Int J Infect Dis.* 2002; 6(3):S26-S36.
73. Cox LA. Letters to the editor: *Campylobacter* risk data out of date? *Compr Rev Food Sci F.* 2004; 3:125-6.
74. Curriero FC, Patz JA, Rose JB, Lele S. The association between extreme precipitation and waterborne disease outbreaks in the United States, 1948-1994. *Am J Public Health.* 2001; 91(8):1194-9.
75. Danis K, Di Renzi M, O'Neill W, Smyth B, McKeown P, Foley B, et al. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection: an all-Ireland case-control study. *Euro Surveill.* 2009; 14(7).
76. Davies-colley ROBJ, Nagels JW, Smith RA, Young RG, Phillips CJ. Water quality impact of a dairy cow herd crossing a stream. *N Z J Mar Freshwater Res.* 2004; 38(4):569-76.
77. De Cesare A, Sheldon BW, Smith KS, Jaykus LA. Survival and persistence of *Campylobacter* and *Salmonella* species under various organic loads on food contact surfaces. *J Food Prot.* 2003; 66(9):1587-94.
78. de Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, van Leusden F, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol.* 2001a; 154(7):666-74.
79. de Wit MA, Kortbeek LM, Koopmans MP, de Jager CJ, Wannet WJ, Bartelds AI, et al. A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study. *Epidemiol Infect.* 2001b; 127(3):389-97.

80. Declerck P, Behets J, van Hoef V, Ollevier F. Detection of *Legionella* spp. and some of their amoeba hosts in floating biofilms from anthropogenic and natural aquatic environments. *Water Res.* 2007; 41(14):3159-67.
81. Dekeyser P, Gossuin-Detrain M, Butzler JP, Sternon J. Acute enteritis due to related vibrio: first positive stool cultures. *J Infect Dis.* 1972; 125(4):390-2.
82. Deming MS, Tauxe RV, Blake PA, Dixon SE, Fowler BS, Jones TS, et al. *Campylobacter* enteritis at a university: transmission from eating chicken and from cats. *Am J Epidemiol.* 1987; 126(3):526-34.
83. Denno DM, Keene WE, Hutter CM, Koepsell JK, Patnode M, Flodin-Hursh D, et al. Tri-county comprehensive assessment of risk factors for sporadic reportable bacterial enteric infection in children. *J Infect Dis.* 2009; 199(4):467-76.
84. Devane ML, Nicol C, Ball A, Klena JD, Scholes P, Hudson JA, et al. The occurrence of *Campylobacter* subtypes in environmental reservoirs and potential transmission routes. *J Appl Microbiol.* 2005; 98(4):980-90.
85. Dingle KE, Colles FM, Wareing DR, Ure R, Fox AJ, Bolton FE, et al. Multilocus sequence typing system for *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(1):14-23.
86. Dobbin G, Hariharan H, Daoust PY, Hariharan S, Heaney S, Coles M, et al. Bacterial flora of free-living double-crested cormorant (*Phalacrocorax auritus*) chicks on Prince Edward Island, Canada, with reference to enteric bacteria and antibiotic resistance. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2005; 28(1):71-82.
87. Dodson K, LeJeune J. *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter jejuni*, and *Salmonella* prevalence in cull dairy cows marketed in northeastern Ohio. *J Food Prot.* 2005; 68(5):927-31.
88. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. *Veterinary Epidemiologic Research*. 2nd Edition ed. Charlottetown, PEI: VER Inc.; 2010.
89. Doorduyn Y, Van Den Brandhof WE, V. A. N. Duynhoven YT, Breukink BJ, Wagenaar JA, W VANP. Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study. *Epidemiol Infect.* 2010a:1-14.
90. Doorduyn Y, Van Den Brandhof WE, Van Duynhoven YT, Breukink BJ, Wagenaar JA, Van Pelt W. Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study. *Epidemiol Infect.* 2010b:1-14.

91. Doyle MP, Roman DJ. Prevalence and survival of *Campylobacter jejuni* in unpasteurized milk. *Appl Environ Microbiol.* 1982; 44(5):1154-8.
92. Doyle MP, Schoeni JL. Isolation of *Campylobacter jejuni* from retail mushrooms. *Appl Environ Microbiol.* 1986; 51(2):449-50.
93. Ducoffre G. Surveillance des maladies infectieuses par un réseau de laboratoires de microbiologie 1999 + tendances épidémiologiques 1983 - 1998. Bruxelles: Institut Scientifique de Santé Publique 2000.
94. Easton J. Fate and transport of campylobacters in soil arising from farming practices. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.* New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 461-5.
95. Eberhart-Phillips J, Walker N, Garrett N, Bell D, Sinclair D, Rainger W, et al. *Campylobacteriosis in New Zealand: results of a case-control study.* *J Epidemiol Community Health.* 1997; 51(6):686-91.
96. Effler P, leong MC, Kimura A, Nakata M, Burr R, Cremer E, et al. Sporadic *Campylobacter jejuni* infections in Hawaii: associations with prior antibiotic use and commercially prepared chicken. *J Infect Dis.* 2001; 183(7):1152-5.
97. Ekdahl K, Andersson Y. Regional risks and seasonality in travel-associated campylobacteriosis. *BMC Infect Dis.* 2004; 4(1):54.
98. Ekdahl K, Normann B, Andersson Y. Could flies explain the elusive epidemiology of campylobacteriosis? *BMC Infect Dis.* 2005; 5(1):11.
99. Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ, editors. *Spatial Epidemiology: Methods and Applications.* New York: Oxford University Press; 2000.
100. Endtz HP, Ang CW, van der Braak N, Duim B, Rigter A, Price LJ, et al. Molecular characterization of *Campylobacter jejuni* from patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(6):2297-301.
101. Engberg J. Contributions to the epidemiology of *Campylobacter* infections. A review of clinical and microbiological studies. *Dan Med Bull.* 2006; 53(4):361-89.
102. Engberg J, Gerner-Smidt P, Scheutz F, Moller Nielsen E, On SL, Molbak K. Water-borne *Campylobacter jejuni* infection in a Danish town---a 6-week continuous source outbreak. *Clin Microbiol Infect.* 1998; 4(11):648-56.

103. Ethelberg S, Simonsen J, Gerner-Smidt P, Olsen KE, Molbak K. Spatial distribution and registry-based case-control analysis of *Campylobacter* infections in Denmark, 1991-2001. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(10):1008-15.
104. Evers EG, Van Der Fels-Klerx HJ, Nauta MJ, Schijven JF, Havelaar AH. *Campylobacter* source attribution by exposure assessment. *Int J Risk Assess Manag.* 2008; 8(1/2):174 - 90.
105. Fajo-Pascual M, Godoy P, Ferrero-Cancer M, Wymore K. Case-control study of risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in northeastern Spain. *Eur J Public Health.* 2010; 20(4):443-8.
106. Feare CJ, Sanders MF, Blasco R, Bishop JD. Canada goose (*Branta canadensis*) droppings as a potential source of pathogenic bacteria. *J R Soc Health.* 1999; 119(3):146-55.
107. Ferguson C, Husman AMR, Altavilla N, Deere D, Ashbolt N. Fate and Transport of Surface Water Pathogens in Watersheds. *Crit Rev Env Sci Tec.* 2003; 33(3):299-361.
108. Finlay RC, Mann ED, Horning JL. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* contamination in Manitoba swine carcasses. *Can Vet J.* 1986; 27(4):185-7.
109. Fleury M, Charron DF, Holt JD, Allen OB, Maarouf AR. A time series analysis of the relationship of ambient temperature and common bacterial enteric infections in two Canadian provinces. *Int J Biometeorol.* 2006; 50(6):385-91.
110. Flint JA, Dore K, Majowicz SE, Edge VL, Sockett P. From stool to statistics: reporting of acute gastrointestinal illnesses in Canada. *Can J Public Health.* 2004; 95(4):309-13.
111. FoodNet. FoodNet Surveillance Report for 2004. In: Center for Disease Control and Prevention DoBaMD, Foodborne and Diarrheal Diseases Branch, editor. 2006. p. 32.
112. Forbes KJ, Gormley FJ, Dallas JF, Labovitiadi O, MacRae M, Owen RJ, et al. *Campylobacter* immunity and coinfection following a large outbreak in a farming community. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(1):111-6.
113. Fotheringham AS, Wong DWS. The modifiable areal unit problem in multivariate statistical analysis. *Environ Plan A.* 1991; 23:1025-44.
114. French N, Barrigas M, Brown P, Ribiero P, Williams N, Leatherbarrow H, et al. Spatial epidemiology and natural population structure of *Campylobacter jejuni* colonizing a farmland ecosystem. *Environ Microbiol.* 2005; 7(8):1116-26.
115. Frost JA, O'Brien S, Bolton FJ, Little C. Public Health Laboratory Service data for England and Wales: Human infections and *Campylobacter* from retail foods. In: Response

- DoCDSa, editor. The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts. Copenhagen, Denmark 2000. p. 121-7.
116. Fullerton KE, Ingram LA, Jones TF, Anderson BJ, McCarthy PV, Hurd S, et al. Sporadic *Campylobacter* infection in infants: a population-based surveillance case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(1):19-24.
117. Gallay A, Bousquet V, Siret V, Prouzet-Mauleon V, Valk H, Vaillant V, et al. Risk factors for acquiring sporadic *Campylobacter* infection in France: results from a national case-control study. *J Infect Dis*. 2008; 197(10):1477-84.
118. Gallay A, De Valk H, Cournot M, Ladeuil B, Hemery C, Castor C, et al. A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(6):561-70.
119. Gauvin L, Robitaille E, Riva M, McLaren L, Dassa C, Potvin L. Conceptualizing and operationalizing neighbourhoods: the conundrum of identifying territorial units. *Can J Public Health*. 2007; 98 Suppl 1:S18-26.
120. Geilhausen B, Schütt-Gerowitt H, Aleksic S, Koenen R, Mauff G, Pulverer G. *Campylobacter* and *Salmonella* contamination of fresh chicken meat. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 105-8.
121. Ghafir Y, China B, Dierick K, De Zutter L, Daube G. A seven-year survey of *Campylobacter* contamination in meat at different production stages in Belgium. *Int J Food Microbiol*. 2007; 116(1):111-20.
122. Gillespie IA, O'Brien S J, Frost JA, Tam C, Tompkins D, Neal KR, et al. Investigating vomiting and/or bloody diarrhoea in *Campylobacter jejuni* infection. *J Med Microbiol*. 2006; 55(Pt 6):741-6.
123. Gillespie IA, O'Brien SJ, Bolton FJ. Age patterns of persons with campylobacteriosis, England and Wales, 1990-2007. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(12):2046-8.
124. Gillespie IA, O'Brien SJ, Frost JA, Adak GK, Horby P, Swan AV, et al. A case-case comparison of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* infection: a tool for generating hypotheses. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(9):937-42.
125. Gondrosen B, Knaevelsrud T, Dommarsnes K. Isolation of thermophilic *Campylobacters* from Norwegian dogs and cats. *Acta Vet Scand*. 1985; 26(1):81-90.

126. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14(5):605-13.
127. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. *J Food Prot.* 1988; 51(11):857-61.
128. Green CG, Krause D, Wylie J. Spatial analysis of *Campylobacter* infection in the Canadian province of Manitoba. *Int J Health Geogr.* 2006; 5(1):2.
129. Greig JD, Ravel A. Analysis of foodborne outbreak data reported internationally for source attribution. *Int J Food Microbiol.* 2009; 130(2):77-87.
130. Grove-White DH, Leatherbarrow AJ, Cripps PJ, Diggle PJ, French NP. Temporal and farm-management-associated variation in the faecal-pat prevalence of *Campylobacter jejuni* in ruminants. *Epidemiol Infect.* 2009; 138(4):549-58.
131. Guevremont E, Higgins R, Quessy S. Characterization of *Campylobacter* isolates recovered from clinically healthy pigs and from sporadic cases of campylobacteriosis in humans. *J Food Prot.* 2004; 67(2):228-34.
132. Gumbrell RC. Other enteric conditions. In: Martin WB, Aitken ID, editors. *Diseases of sheep.* Third edition ed. London: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 148-9.
133. Gurtler M, Alter T, Kasimir S, Fehlhaber K. The importance of *Campylobacter coli* in human campylobacteriosis: prevalence and genetic characterization. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(6):1081-7.
134. Hald B, Madsen M. Healthy puppies and kittens as carriers of *Campylobacter* spp., with special reference to *Campylobacter upsaliensis*. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(12):3351-2.
135. Hald B, Pedersen K, Waino M, Jorgensen JC, Madsen M. Longitudinal study of the excretion patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. in young pet dogs in Denmark. *J Clin Microbiol.* 2004a; 42(5):2003-12.
136. Hald B, Skovgard H, Bang DD, Pedersen K, Dybdahl J, Jespersen JB, et al. Flies and *Campylobacter* infection of broiler flocks. *Emerg Infect Dis.* 2004b; 10(8):1490-2.
137. Hald B, Sommer HM, Skovgard H. Use of fly screens to reduce *Campylobacter* spp. introduction in broiler houses. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(12):1951-3.
138. Hald B, Wedderkopp A, Madsen M. Thermophilic *Campylobacter* spp. in Danish broiler production: A cross-sectional survey and a retrospective analysis of risk factors for occurrence in broiler flocks. *Avian Pathol.* 2000; 29(2):123-31.

139. Hall GV, Kirk MD, Ashbolt R, Stafford R, Lalor K. Frequency of infectious gastrointestinal illness in Australia, 2002: regional, seasonal and demographic variation. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(1):111-8.
140. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, et al. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(3):312-8.
141. Hansson I, Vagsholm I, Svensson L, Olsson Engvall E. Correlations between *Campylobacter* spp. prevalence in the environment and broiler flocks. *J Appl Microbiol.* 2007; 103(3):640-9.
142. Havelaar AH, de Wit M, van Pelt W, van Duynhoven Y, Voogt N, de Boer E, et al. *Campylobacteriosis* in the Netherlands. In: Department of Communicable Disease Surveillance and Response, editor. *The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts*. Copenhagen, Denmark 2000. p. 130-3.
143. Havelaar AH, Galindo AV, Kurowicka D, Cooke RM. Attribution of foodborne pathogens using structured expert elicitation. *Foodborne Pathog Dis.* 2008; 5(5):649-59.
144. Havelaar AH, Mangen MJ, de Koeijer AA, Bogaardt MJ, Evers EG, Jacobs-Reitsma WF, et al. Effectiveness and efficiency of controlling *Campylobacter* on broiler chicken meat. *Risk Anal.* 2007; 27(4):831-44.
145. Havelaar AH, van Pelt W, Ang CW, Wagenaar JA, van Putten JP, Gross U, et al. Immunity to *Campylobacter*: its role in risk assessment and epidemiology. *Crit Rev Microbiol.* 2009; 35(1):1-22.
146. Hazeleger WC, Bolder NM, Beumer RR, Jacobs-Reitsma WF. Darkling beetles (*Alphitobius diaperinus*) and their larvae as potential vectors for the transfer of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella enterica* serovar paratyphi B variant Java between successive broiler flocks. *Appl Environ Microbiol.* 2008; 74(22):6887-91.
147. Hazeleger WC, Wouters JA, Rombouts FM, Abee T. Physiological activity of *Campylobacter jejuni* far below the minimal growth temperature. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64(10):3917-22.
148. Held L, Giusi G, Frank C, Rue H. Joint spatial analysis of gastrointestinal infectious diseases. *Stat Methods Med Res.* 2006; 15(5):465-80.

149. Hellard ME, Sinclair MI, Hogg GG, Fairley CK. Prevalence of enteric pathogens among community based asymptomatic individuals. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15(3):290-3.
150. Helms M, Simonsen J, Molbak K. Foodborne bacterial infection and hospitalization: a registry-based study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4):498-506.
151. Helms M, Simonsen J, Olsen KE, Molbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *J Infect Dis*. 2005; 191(7):1050-5.
152. Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K. Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. *BMJ*. 2003; 326(7385):357.
153. Hennessy TW, Marcus R, Deneen V, Reddy S, Vugia D, Townes J, et al. Survey of physician diagnostic practices for patients with acute diarrhea: clinical and public health implications. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 3:S203-11.
154. Herikstad H, Yang S, Van Gilder TJ, Vugia D, Hadler J, Blake P, et al. A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: FoodNet, 1996-7. *Epidemiol Infect*. 2002; 129(1):9-17.
155. Heuer OE, Pedersen K, Andersen JS, Madsen M. Prevalence and antimicrobial susceptibility of thermophilic *Campylobacter* in organic and conventional broiler flocks. *Lett Appl Microbiol*. 2001; 33(4):269-74.
156. Hoffmann R, Michel R. Distribution of free-living amoebae (FLA) during preparation and supply of drinking water. *Int J Hyg Environ Health*. 2001; 203(3):215-9.
157. Höller C. Long-term study of occurrence, distribution and reduction of *Campylobacter* spp. in the sewage system and wast water treatment plant of a big town. *Water Sci Technol*. 1988; 20:529-31.
158. Hood AM, Pearson AD, Shahamat M. The extent of surface contamination of retailed chickens with *Campylobacter jejuni* serogroups. *Epidemiol Infect*. 1988; 100(1):17-25.
159. Horman A, Rimhanen-Finne R, Maunula L, von Bonsdorff CH, Torvela N, Heikinheimo A, et al. *Campylobacter* spp., *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., noroviruses, and indicator organisms in surface water in southwestern Finland, 2000-2001. *Appl Environ Microbiol*. 2004; 70(1):87-95.

160. Hubálek Z. An annotated checklist of pathogenic microorganisms associated with migratory birds. *J Wildl Dis.* 2004; 40(4):639-59.
161. Hudson JA, Nicol C, Wright J, Hassell SK. Seasonal variation of *Campylobacter* types from human cases, veterinary cases, raw chicken, milk and water. *J Appl Microbiol.* 1999; 87:115-24.
162. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet.* 2005; 366(9497):1653-66.
163. Hussain I, Shahid Mahmood M, Akhtar M, Khan A. Prevalence of *Campylobacter* species in meat, milk and other food commodities in Pakistan. *Food Microbiol.* 2007; 24(3):219-22.
164. Hutchison ML, Walters LD, Avery SM, Synge BA, Moore A. Levels of zoonotic agents in British livestock manures. *Lett Appl Microbiol.* 2004; 39(2):207-14.
165. Imhoff B, Morse D, Shiferaw B, Hawkins M, Vugia D, Lance-Parker S, et al. Burden of self-reported acute diarrheal illness in FoodNet surveillance areas, 1998-1999. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 Suppl 3:S219-26.
166. Inglis GD, Kalischuk LD, Busz HW. A survey of *Campylobacter* species shed in faeces of beef cattle using polymerase chain reaction. *Can J Microbiol.* 2003; 49(11):655-61.
167. Inglis GD, Kalischuk LD, Busz HW, Kastelic JP. Colonization of cattle intestines by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter lanienae*. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(9):5145-53.
168. Itoh I, Saito K, Yanagawa Y, Sakai S, Ohashi M. *Campylobacter* enteritis in Tokyo. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry.* Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 5-12.
169. Jacobs-Reitsma WF, Bolder NM, Mulder RWA. Cecal carriage of *Campylobacter* and *Salmonella* in Dutch broiler flocks at slaughter: a one-year study. *Poult Sci.* 1994; 73(8):1260-6.
170. Jacobs-Reitsma WF, van de Giessen AW, Bolder NM, Mulder RW. Epidemiology of *Campylobacter* spp. at two Dutch broiler farms. *Epidemiol Infect.* 1995; 114(3):413-21.
171. James L, Roberts R, Jones RC, Watson JT, Hota BN, Kampe LM, et al. Emergency care physicians' knowledge, attitudes, and practices related to surveillance for foodborne disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(8):1264-70.
172. Johnsen G, Zimmerman K, Lindstedt BA, Vardund T, Herikstad H, Kapperud G. Intestinal carriage of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* among cattle from south-

- western Norway and comparative genotyping of bovine and human isolates by amplified-fragment length polymorphism. *Acta Vet Scand.* 2006; 48(1):4.
173. Jones DM, Sutcliffe EM, Curry A. Recovery of viable but non-culturable *Campylobacter jejuni*. *Journal of general microbiology.* 1991; 137(10):2477-82.
174. Jones K. *Campylobacters in water, sewage and the environment.* Symp Ser Soc Appl Microbiol. 2001; (30):68S-79S.
175. Jones K, Betaieb M, Telford DR. Correlation between environmental monitoring of thermophilic campylobacters in sewage effluent and the incidence of *Campylobacter* infection in the community. *J Appl Bacteriol.* 1990; 69(2):235-40.
176. Jones K, Hobbs A. *Campylobacters and faecal indicators in streams and rivers subject to farm run-off.* In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.* New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 123-8.
177. Jones K, Howard S, Wallace JS. Intermittent shedding of thermophilic campylobacters by sheep at pasture. *J Appl Microbiol.* 1999; 86(3):531-6.
178. Jore S, Viljugrein H, Brun E, Heier BT, Borck B, Ethelberg S, et al. Trends in *Campylobacter* incidence in broilers and humans in six European countries, 1997-2007. *Prev Vet Med.* 2010; 93(1):33-41.
179. Joshua GW, Guthrie-Irons C, Karlyshev AV, Wren BW. Biofilm formation in *Campylobacter jejuni*. *Microbiology.* 2006; 152(Pt 2):387-96.
180. Kapperud G, Espeland G, Wahl E, Walde A, Herikstad H, Gustavsen S, et al. Factors associated with increased and decreased risk of *Campylobacter* infection: a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(3):234-42.
181. Kapperud G, Lassen J, Ostroff SM, Aasen S. Clinical features of sporadic *Campylobacter* infections in Norway. *Scand J Infect Dis.* 1992a; 24(6):741-9.
182. Kapperud G, Rosef O. Avian wildlife reservoir of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*, *Yersinia* spp., and *Salmonella* spp. in Norway. *Appl Environ Microbiol.* 1983; 45(2):375-80.
183. Kapperud G, Skjerve E, Bean NH, Ostroff SM, Lassen J. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in southeastern Norway. *J Clin Microbiol.* 1992b; 30(12):3117-21.

184. Kapperud G, Skjerve E, Vik L, Hauge K, Lysaker A, Aalmen I, et al. Epidemiological investigation of risk factors for *Campylobacter* colonization in Norwegian broiler flocks. *Epidemiol Infect.* 1993; 111(2):245-55.
185. Karenlampi R, Hanninen ML. Survival of *Campylobacter jejuni* on various fresh produce. *Int J Food Microbiol.* 2004; 97(2):187-95.
186. Karenlampi R, Rautelin H, Hakkinen M, Hanninen ML. Temporal and geographical distribution and overlap of Penner heat-stable serotypes and pulsed-field gel electrophoresis genotypes of *Campylobacter jejuni* isolates collected from humans and chickens in Finland during a seasonal peak. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(10):4870-2.
187. Karmali MA, Fleming PC. *Campylobacter* enteritis. *Can Med Assoc J.* 1979; 120(12):1525-32.
188. Kassa H, Harrington B, Bisesi MS. Risk of occupational exposure to *Cryptosporidium*, *Giardia*, and *Campylobacter* associated with the feces of giant Canada geese. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(9):905-9.
189. Kemp R, Leatherbarrow AJ, Williams NJ, Hart CA, Clough HE, Turner J, et al. Prevalence and genetic diversity of *Campylobacter* spp. in environmental water samples from a 100-square-kilometer predominantly dairy farming area. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(4):1876-82.
190. Kim-Farley RJ. Global strategies for control of communicable diseases. In: Detels R, McEwen J, Bealehole R, Tanaka H, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. Fourth Edition ed. New York: Oxford University Press; 2002. p. 1839-59.
191. Kist M. *Campylobacter* enteritis: epidemiological and clinical data from recent isolations in the regions of Freiburg, West Germany. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 138-43.
192. Knill MJ, Suckling WG, Pearson AD. *Campylobacters* from water. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 281-4.
193. Koenraad PMF, Hazeleger WC, Laan Tvd, Beumer RR, Rombouts FM. Survey of *Campylobacter* spp. in sewage plants in the Netherlands. *Food Microbiol.* 1994; 11(1):65-73.

194. Koenraad PMFJ, Rombouts FM, Notermans SHW. Epidemiological aspects of thermophilic *Campylobacter* in water-related environments: A review. *Water Environ Res.* 1997; 69(1):52-63.
195. Korhonen LK, Martikainen PJ. Comparison of the survival of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in culturable form in surface water. *Can J Microbiol.* 1991; 37(7):530-3.
196. Kornblatt AN, Barrett T, Morris GK, Tosh FE. Epidemiologic and laboratory investigation of an outbreak of *Campylobacter* enteritis associated with raw milk. *Am J Epidemiol.* 1985; 122(5):884-9.
197. Kovats RS, Edwards SJ, Charron D, Cowden J, D'Souza RM, Ebi KL, et al. Climate variability and *Campylobacter* infection: an international study. *Int J Biometeorol.* 2005; 49(4):207-14.
198. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health.* 1997; 18:341-78.
199. Kuusi M, Nuorti JP, Hanninen ML, Koskela M, Jussila V, Kela E, et al. A large outbreak of campylobacteriosis associated with a municipal water supply in Finland. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(4):593-601.
200. Last JM, editor. *A dictionary of epidemiology.* 4th ed. New-York: Oxford University Press; 2001.
201. Lawson AB, Browne WJ, Vidal Rodeiro CL. *Disease mapping with WinBUGS and MLwin.* Chichester, England: John Willey & Sons Ltd; 2003.
202. Lawson AJ, Logan JM, O'Neill G L, Desai M, Stanley J. Large-scale survey of *Campylobacter* species in human gastroenteritis by PCR and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(12):3860-4.
203. Lawson AJ, Shafi MS, Pathak K, Stanley J. Detection of *Campylobacter* in gastroenteritis: comparison of direct PCR assay of faecal samples with selective culture. *Epidemiol Infect.* 1998; 121:547-33.
204. Lehtola MJ, Pitkanen T, Miebach L, Miettinen IT. Survival of *Campylobacter jejuni* in potable water biofilms: a comparative study with different detection methods. *Water Sci Technol.* 2006; 54(3):57-61.

205. Leonard EE, 2nd, Tompkins LS, Falkow S, Nachamkin I. Comparison of *Campylobacter jejuni* isolates implicated in Guillain-Barre syndrome and strains that cause enteritis by a DNA microarray. *Infect Immun*. 2004; 72(2):1199-203.
206. Levesque S, Frost E, Arbeit RD, Michaud S. Multilocus sequence typing of *Campylobacter jejuni* isolates from humans, chickens, raw milk, and environmental water in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(10):3404-11.
207. Lillehaug A, Bergsjø B, Schau J, Bruheim T, Vikoren T, Handeland K. *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., verocytotoxic *Escherichia coli*, and antibiotic resistance in indicator organisms in wild cervids. *Acta Vet Scand*. 2005; 46(1-2):23-32.
208. Lin J. Novel approaches for *Campylobacter* control in poultry. *Foodborne Pathog Dis*. 2009; 6(7):755-65.
209. Loret JF, Jousset M, Robert S, Saucedo G, Ribas F, Thomas V, et al. Amoebae-resisting bacteria in drinking water: risk assessment and management. *Water Sci Technol*. 2008; 58(3):571-7.
210. Louis VR, Gillespie IA, O'Brien SJ, Russek-Cohen E, Pearson AD, Colwell RR. Temperature-driven *Campylobacter* seasonality in England and Wales. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(1):85-92.
211. Lovett J, Francis DW, Hunt JM. Isolation of *Campylobacter jejuni* from raw milk. *Appl Environ Microbiol*. 1983; 46(2):459-62.
212. Luechtefeld NA, Blaser MJ, Reller LB, Wang WL. Isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* from migratory waterfowl. *J Clin Microbiol*. 1980; 12(3):406-8.
213. Lysyk TJ, Axtell RC. Movement and distribution of house flies (diptera: muscidae) between habitats in two livestock farms. *J Econ Entomol*. 1986; 79(4):993-8.
214. Maher M, Finnegan C, Collins E, Ward B, Carroll C, Cormican M. Evaluation of culture methods and a DNA probe-based PCR assay for detection of *Campylobacter* species in clinical specimens of feces. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(7):2980-6.
215. Majowicz SE, Dore K, Flint JA, Edge VL, Read S, Buffett MC, et al. Magnitude and distribution of acute, self-reported gastrointestinal illness in a Canadian community. *Epidemiol Infect*. 2004; 132(4):607-17.
216. Majowicz SE, Edge VL, Fazil A, McNab WB, Dore KA, Sockett PN, et al. Estimating the under-reporting rate for infectious gastrointestinal illness in Ontario. *Can J Public Health*. 2005; 96(3):178-81.

217. Majowicz SE, McNab WB, Sockett P, Henson TS, Dore K, Edge VL, et al. Burden and cost of gastroenteritis in a Canadian community. *J Food Prot.* 2006; 69(3):651-9.
218. Malik R, Love DN. The isolation of *Campylobacter jejuni/coli* from pound dogs and canine patients in a veterinary hospital. *Aust Vet Pract.* 1989; 19(1):16-8.
219. Manaseki S, Hawker J, Ali S. Ethnic inequalities in *Campylobacter* infection in Birmingham, UK: descriptive study of notified cases. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58(4):278-9.
220. Martin PM, Mathiot J, Ipero J, Georges AJ, Georges-Courbot MC. Antibody response to *Campylobacter coli* in children during intestinal infection and carriage. *J Clin Microbiol.* 1988; 26(7):1421-4.
221. McNaughton RD, Leyland R, Mueller L. Outbreak of *Campylobacter* enteritis due to consumption of raw milk. *Can Med Assoc J.* 1982; 126(6):657-8.
222. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5(5):607-25.
223. Medeiros DT, Sattar SA, Farber JM, Carrillo CD. Occurrence of *Campylobacter* spp. in raw and ready-to-eat foods and in a Canadian food service operation. *J Food Prot.* 2008; 71(10):2087-93.
224. Meldrum RJ, Griffiths JK, Smith RM, Evans MR. The seasonality of human *Campylobacter* infection and *Campylobacter* isolates from fresh, retail chicken in Wales. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(1):49-52.
225. Michel P, Wilson JB, Martin SW, Clarke RC, McEwen SA, Gyles CL. Estimation of the under-reporting rate for the surveillance of *Escherichia coli* O157:H7 cases in Ontario, Canada. *Epidemiol Infect.* 2000; 125(1):35-45.
226. Miller G, Dunn GM, Reid TM, Ogden ID, Strachan NJ. Does age acquired immunity confer selective protection to common serotypes of *Campylobacter jejuni*? *BMC Infect Dis.* 2005; 5:66.
227. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. *Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004; 51(1):28-33.
228. Mishu Allos B. Association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997; 176(S2):S125-S8.

229. Molbak K. What can be learned from surveillance and register studies. In: Response DoCDSa, editor. The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts. Copenhagen, Denmark 2000. p. 73-80.
230. Moore J, Caldwell P, Millar B. Molecular detection of *Campylobacter* spp. in drinking, recreational and environmental water supplies. *Int J Hyg Environ Health*. 2001a; 204(2-3):185-9.
231. Moore JE, Caldwell PS, Millar BC, Murphy PG. Occurrence of *Campylobacter* spp. in water in Northern Ireland: implications for public health. *Ulster Med J*. 2001b; 70(2):102-7.
232. Moore JE, Corcoran D, Dooley JS, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, et al. *Campylobacter*. *Vet Res*. 2005; 36(3):351-82.
233. Mouton RP, Veltkamp JJ, Lauwers S, Butzler J-P. Analysis of a small outbreak of *Campylobacter* infections with high morbidity. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 129-34.
234. Mullner P, Shadbolt T, Collins-Emerson JM, Midwinter AC, Spencer SE, Marshall J, et al. Molecular and spatial epidemiology of human campylobacteriosis: source association and genotype-related risk factors. *Epidemiol Infect*. 2010:1-12.
235. Nachamkin I, Fischer SH, Yang XH, Benitez O, Cravioto A. Immunoglobulin A antibodies directed against *Campylobacter jejuni* flagellin present in breast-milk. *Epidemiol Infect*. 1994; 112(2):359-65.
236. Nagels JW, Davies-Colley RJ, Donnison AM, Muirhead RW. Faecal contamination over flood events in a pastoral agricultural stream in New Zealand. *Water Sci Technol*. 2002; 45(12):45-52.
237. Nazni WA, Luke H, Wan Rozita WM, Abdullah AG, Sa'diyah I, Azahari AH, et al. Determination of the flight range and dispersal of the house fly, *Musca domestica* (L.) using mark release recapture technique. *Trop Biomed*. 2005; 22(1):53-61.
238. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for *Campylobacter* gastroenteritis: case-control study. *BMJ*. 1996; 312(7028):414-5.
239. Neal KR, Slack RC. Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for *Campylobacter* gastro-enteritis in adults: a case-control study. *Epidemiol Infect*. 1997; 119(3):307-11.

240. Nelson W, Harris B. Flies, fingers, fomites, and food. *Campylobacteriosis in New Zealand--food-associated rather than food-borne*. *N Z Med J*. 2006; 119(1240):U2128.
241. Newell DG, Fearnley C. Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. *Appl Environ Microbiol*. 2003; 69(8):4343-51.
242. Nichols GL. Fly transmission of *Campylobacter*. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(3):361-4.
243. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. *Bioresour Technol*. 2005; 96(2):135-43.
244. Nielsen EM. Occurrence and strain diversity of thermophilic campylobacters in cattle of different age groups in dairy herds. *Lett Appl Microbiol*. 2002; 35(1):85-9.
245. Nielsen LN, Sheppard SK, McCarthy ND, Maiden MC, Ingmer H, Krogfelt KA. MLST clustering of *Campylobacter jejuni* isolates from patients with gastroenteritis, reactive arthritis and Guillain-Barre syndrome. *J Appl Microbiol*. 2010; 108(2):591-9.
246. Nygard K, Andersson Y, Rottingen JA, Svensson A, Lindback J, Kistemann T, et al. Association between environmental risk factors and *Campylobacter* infections in Sweden. *Epidemiol Infect*. 2004; 132(2):317-25.
247. Nylén G, Dunstan F, Palmer SR, Andersson Y, Bager F, Cowden J, et al. The seasonal distribution of *Campylobacter* infection in nine European countries and New Zealand. *Epidemiol Infect*. 2002; 128(3):383-90.
248. Obiri-Danso K, Jones K. Distribution and seasonality of microbial indicators and thermophilic campylobacters in two freshwater bathing sites on the River Lune in northwest England. *J Appl Microbiol*. 1999; 87(6):822-32.
249. Ogden ID, Dallas JF, MacRae M, Rotariu O, Reay KW, Leitch M, et al. *Campylobacter* excreted into the environment by animal sources: prevalence, concentration shed, and host association. *Foodborne Pathog Dis*. 2009; 6(10):1161-70.
250. On SL, Harrington CS. Identification of taxonomic and epidemiological relationships among *Campylobacter* species by numerical analysis of AFLP profiles. *FEMS Microbiol Lett*. 2000; 193(1):161-9.
251. Oosterom J, den Uyl CH, Banffer JR, Huisman J. Epidemiological investigations on *Campylobacter jejuni* in households with a primary infection. *J Hyg (Lond)*. 1984; 93(2):325-32.

252. Osypuk TL, Galea S. What level macro? Choosing appropriate levels to assess how place influences population health. In: Galea S, editor. *Macrosocial determinants of population health*. New York: Springer; 2007. p. 399-408.
253. Pacha RE, Clark GW, Williams EA, Carter AM, Scheffelmaier JJ, Debusschere P. Small rodents and other mammals associated with mountain meadows as reservoirs of *Giardia* spp. and *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol*. 1987; 53(7):1574-9.
254. Padungton P, Kaneene JB. *Campylobacter* spp in human, chickens, pigs and their antimicrobial resistance. *J Vet Med Sci*. 2003; 65(2):161-70.
255. Palmer SR, Gully PR, White JM, Pearson AD, Suckling WG, Jones DM, et al. Water-borne outbreak of *Campylobacter* gastroenteritis. *Lancet*. 1983; 1(8319):287-90.
256. Palmer SR, McGuirk SM. Bird attacks on milk bottles and *Campylobacter* infection. *Lancet*. 1995; 345(8945):326-7.
257. Park CE, Sanders GW. Occurrence of thermotolerant campylobacters in fresh vegetables sold at farmers' outdoor markets and supermarkets. *Can J Microbiol*. 1992; 38(4):313-6.
258. Park SF. The physiology of *Campylobacter* species and its relevance to their role as foodborne pathogens. *Int J Food Microbiol*. 2002; 74(3):177-88.
259. Pasternack MS. Impact and management of *Campylobacter* in human medicine - US perspective. *Int J Infect Dis*. 2002; 6(3):S37-S43.
260. Patil SR, Cates S, Morales R. Consumer food safety knowledge, practices, and demographic differences: findings from a meta-analysis. *J Food Prot*. 2005; 68(9):1884-94.
261. Payment P, Richardson L, Siemiatycki J, Dewar R, Edwardes M, Franco E. A randomized trial to evaluate the risk of gastrointestinal disease due to consumption of drinking water meeting current microbiological standards. *Am J Public Health*. 1991; 81(6):703-8.
262. Pearce RA, Wallace FM, Call JE, Dudley RL, Oser A, Yoder L, et al. Prevalence of *Campylobacter* within a swine slaughter and processing facility. *J Food Prot*. 2003; 66(9):1550-6.
263. Pebody RG, Ryan MJ, Wall PG. Outbreaks of *Campylobacter* infection: rare events for a common pathogen. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1997; 7(3):R33-7.

264. Petersen L, Nielsen EM, Engberg J, On SL, Dietz HH. Comparison of genotypes and serotypes of *Campylobacter jejuni* isolated from Danish wild mammals and birds and from broiler flocks and humans. *Appl Environ Microbiol.* 2001; 67(7):3115-21.
265. Potter RC, Kaneene JB, Gardiner J. A comparison of *Campylobacter jejuni* enteritis incidence rates in high- and low-poultry-density counties: Michigan 1992-1999. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2002; 2(3):137-43.
266. Potter RC, Kaneene JB, Hall WN. Risk factors for sporadic *Campylobacter jejuni* infections in rural michigan: a prospective case-control study. *Am J Public Health.* 2003; 93(12):2118-23.
267. Price LB, Roess A, Graham JP, Baqar S, Vailes R, Sheikh KA, et al. Neurologic symptoms and neuropathologic antibodies in poultry workers exposed to *Campylobacter jejuni*. *J Occup Environ Med.* 2007; 49(7):748-55.
268. Quessy S, Messier S. Prevalence of *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. and *Listeria* spp. in ring-billed gulls (*Larus delawarensis*). *J Wildl Dis.* 1992; 28(4):526-31.
269. Rao MR, Naficy AB, Savarino SJ, Abu-Elyazeed R, Wierzba TF, Peruski LF, et al. Pathogenicity and convalescent excretion of *Campylobacter* in rural Egyptian children. *Am J Epidemiol.* 2001; 154(2):166-73.
270. Reed KD, Meece JK, Henkel JS, Shukla SK. Birds, migration and emerging zoonoses: west Nile virus, Lyme disease, influenza A and enteropathogens. *Clin Med Res.* 2003; 1(1):5-12.
271. Refrégier-Petton J, Denis M, Rose N, Salvat G. Étude des facteurs de risque de la contamination par *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli* des élevages de poulets de chair standard. *Sci Tech Avicoles.* 2001; 35:5-7.
272. Reuter M, Mallett A, Pearson BM, van Vliet AH. Biofilm formation by *Campylobacter jejuni* is increased under aerobic conditions. *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76(7):2122-8.
273. Richardson G, Thomas DR, Smith RM, Nehaul L, Ribeiro CD, Brown AG, et al. A community outbreak of *Campylobacter jejuni* infection from a chlorinated public water supply. *Epidemiol Infect.* 2007:1-8.
274. Richardson JF, Frost JA, Kramer JM, Thwaites RT, Bolton FJ, Wareing DR, et al. Coinfection with *Campylobacter* species: an epidemiological problem? *J Appl Microbiol.* 2001; 91(2):206-11.

275. Richardson NJ, Koornhof HJ, Bokkenheuser VD, Mayet Z, Rosen EU. Age related susceptibility to *Campylobacter jejuni* infection in a high prevalence population. Arch Dis Child. 1983; 58(8):616-9.
276. Richardson S, Monfort C. Ecological correlation studies. In: Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D, editors. Spatial Epidemiology - Methods and Applications. New York: Oxford University Press Inc.; 2000. p. 205-20.
277. Rind E, Pearce J. The spatial distribution of campylobacteriosis in New Zealand, 1997-2005. Epidemiol Infect. 2010;1-13.
278. Robinson DA. *Campylobacter* infection in milking herds. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981a. p. 274.
279. Robinson DA. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. BMJ. 1981b; 282(6276):1584.
280. Robinson DA, Edgar WJ, Gibson GL, Matchett AA, Robertson L. *Campylobacter* enteritis associated with consumption of unpasteurised milk. Br Med J. 1979; 1(6172):1171-3.
281. Rodrigues LC, Cowden JM, Wheeler JG, Sethi D, Wall PG, Cumberland P, et al. The study of infectious intestinal disease in England: risk factors for cases of infectious intestinal disease with *Campylobacter jejuni* infection. Epidemiol Infect. 2001; 127(2):185-93.
282. Rollins DM, Colwell R. Viable but nonculturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in survival in the natural aquatic environment. Appl Environ Microbiol. 1986; 52(3):531-8.
283. Rose JB, Daeschner S, Easterling DR, Curriero FC, Lele S, Patz JA. Climate and waterborne disease outbreaks. J Am Water Works Assoc. 2000; 92(9):77-87.
284. Rosef O, Gondrosen B, Kapperud G, Underdal B. Isolation and characterization of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from domestic and wild mammals in Norway. Appl Environ Microbiol. 1983a; 46(4):855-9.
285. Rosef O, Kapperud G. House flies *Musca domestica* as possible vectors of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. Appl Environ Microbiol. 1983b; 45(2):381-3.
286. Rosef O, Rettedal G, Lageide L. Thermophilic campylobacters in surface water: a potential risk of campylobacteriosis. Int J Environ Health Res. 2001; 11(4):321-7.
287. Ross CM, Donnison AM. *Campylobacter jejuni* inactivation in New Zealand soils. J Appl Microbiol. 2006; 101(5):1188-97.

288. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
289. Ruiz-Palacios GM, Calva JJ, Pickering LK, Lopez-Vidal Y, Volkow P, Pezzarossi H, et al. Protection of breast-fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. *J Pediatr*. 1990; 116(5):707-13.
290. Russell RG. *Campylobacter jejuni* colitis and immunity in primates: epidemiology of natural infection. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1992. p. 148-57.
291. Sacks JJ, Lieb S, Baldy LM, Berta S, Patton CM, White MC, et al. Epidemic campylobacteriosis associated with a community water supply. *Am J Public Health*. 1986; 76(4):424-8.
292. Saha SK, Saha S, Sanyal SC. Recovery of injured *Campylobacter jejuni* cells after animal passage. *Appl Environ Microbiol*. 1991; 57(11):3388-9.
293. Saida T, Kuroki S, Hao Q. *Campylobacter jejuni* isolates from Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis*. 1997; 176((Suppl 2)):S129-34.
294. Samuel MC, Vugia DJ, Shallow S, Marcus R, Segler S, McGivern T, et al. Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infection in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 3:S165-74.
295. Sandberg M, Bergsjø B, Hofshagen M, Skjerve E, Kruse H. Risk factors for *Campylobacter* infection in Norwegian cats and dogs. *Prev Vet Med*. 2002; 55(4):241-53.
296. Sandberg M, Nygard K, Meldal H, Valle PS, Kruse H, Skjerve E. Incidence trend and risk factors for *Campylobacter* infections in humans in Norway. *BMC Public Health*. 2006a; 6:179.
297. Sandberg M, Ostensvik O, Aunsmo AL, Skjerve E, Hofshagen M. An evaluation of sampling- and culturing methods in the Norwegian action plan against *Campylobacter* in broilers. *Int J Food Microbiol*. 2006b; 106(3):313-7.
298. Savill MG, Hudson JA, Ball A, Klena JD, Scholes P, Whyte RJ, et al. Enumeration of *Campylobacter* in New Zealand recreational and drinking waters. *J Appl Microbiol*. 2001; 91(1):38-46.

299. Scallan E, Jones TF, Cronquist A, Thomas S, Frenzen P, Hoefler D, et al. Factors associated with seeking medical care and submitting a stool sample in estimating the burden of foodborne illness. *Foodborne Pathog Dis.* 2006; 3(4):432-8.
300. Schonberg-Norio D, Sarna S, Hanninen ML, Katila ML, Kaukoranta SS, Rautelin H. Strain and host characteristics of *Campylobacter jejuni* infections in Finland. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(8):754-60.
301. Schonberg-Norio D, Takkinen J, Hanninen ML, Katila ML, Kaukoranta SS, Mattila L, et al. Swimming and *Campylobacter* infections. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(8):1474-7.
302. Schorr D, Schmid H, Rieder HL, Baumgartner A, Vorkauf H, Burnens A. Risk factors for *Campylobacter* enteritis in Switzerland. *Zentralbl Hyg Umweltmed.* 1994; 196(4):327-37.
303. Schrotz-King P, Prokhorova TA, Nielsen PN, Crawford JS, Morsczech C. *Campylobacter jejuni* proteomics for new travellers' diarrhoea vaccines. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5(2):106-9.
304. Schuster CJ, Ellis AG, Robertson WJ, Charron DF, Aramini JJ, Marshall BJ, et al. Infectious disease outbreaks related to drinking water in Canada, 1974-2001. *Can J Public Health.* 2005; 96(4):254-8.
305. Severin WPJ. Epidemiology of *Campylobacter* infection. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and biochemistry.* Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 285-7.
306. Sheppard SK, Dallas JF, Strachan NJ, MacRae M, McCarthy ND, Wilson DJ, et al. *Campylobacter* genotyping to determine the source of human infection. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(8):1072-8.
307. Sibbald CJ, Sharp JC. *Campylobacter* infection in urban and rural populations in Scotland. *J Hyg (Lond).* 1985; 95(1):87-93.
308. Sibille I, Sime-Ngando T, Mathieu L, Block JC. Protozoan bacterivory and *Escherichia coli* survival in drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64(1):197-202.
309. Simonsen J, Frisch M, Ethelberg S. Socioeconomic risk factors for bacterial gastrointestinal infections. *Epidemiology.* 2008; 19(2):282-90.
310. Sinton LW, Braithwaite RR, Hall CH, Mackenzie ML. Survival of indicator and pathogenic bacteria in bovine feces on pasture. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(24):7917-25.

311. Skelly C, Weinstein P. Pathogen survival trajectories: an eco-environmental approach to the modeling of human campylobacteriosis ecology. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(1):19-28.
312. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a "new" disease. *Br Med J.* 1977; 2(6078):9-11.
313. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis in dogs and cats: a 'new' zoonosis. *Vet Res Commun.* 1981; 5(1):13-9.
314. Skirrow MB. A demographic survey of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella* infections in England. A Public Health Laboratory Service Survey. *Epidemiol Infect.* 1987; 99(3):647-57.
315. Skirrow MB. Epidemiology of *Campylobacter* enteritis. *Int J Food Microbiol.* 1991; 12(1):9-16.
316. Skirrow MB, Blaser MJ. Clinical aspects of *Campylobacter* infection. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter*. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 2000.
317. Smith A, Reacher M, Smerdon W, Adak GK, Nichols G, Chalmers RM. Outbreaks of waterborne infectious intestinal disease in England and Wales, 1992-2003. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(6):1141-9.
318. Smith JL. Foodborne illness in the elderly [Review]. *J Food Prot.* 1998; 61(9):1229-39.
319. Smitherman RE, Genigeogis CA, Farver TB. Preliminary observations on the occurrence of *Campylobacter jejuni* at four California chicken ranches. *J Food Prot.* [Journal article]. 1984; 47(4):293-8.
320. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JS. *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl Microbiol.* 2005a; 41(4):297-302.
321. Snelling WJ, McKenna JP, Lecky DM, Dooley JS. Survival of *Campylobacter jejuni* in waterborne protozoa. *Appl Environ Microbiol.* 2005b; 71(9):5560-71.
322. Snelling WJ, Moore JE, McKenna JP, Lecky DM, Dooley JS. Bacterial-protozoa interactions; an update on the role these phenomena play towards human illness. *Microbes Infect.* 2006; 8(2):578-87.
323. Snelling WJ, Stern NJ, Lowery CJ, Moore JE, Gibbons E, Baker C, et al. Colonization of broilers by *Campylobacter jejuni* internalized within *Acanthamoeba castellanii*. *Arch Microbiol.* 2008; 189(2):175-9.

324. Sorvillo FJ, Lieb LE, Waterman SH. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991; 4(6):598-602.
325. Stafford RJ, Schluter PJ, Wilson AJ, Kirk MD, Hall G, Unicomb L. Population-attributable risk estimates for risk factors associated with *Campylobacter* infection, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(6):895-901.
326. Stanley K, Jones K. Cattle and sheep farms as reservoirs of *Campylobacter*. *J Appl Microbiol*. 2003; 94 Suppl:104S-13S.
327. Stanley KN, Wallace JS, Currie JE, Diggle PJ, Jones K. The seasonal variation of thermophilic campylobacters in beef cattle, dairy cattle and calves. *J Appl Microbiol*. 1998a; 85(3):472-80.
328. Stanley KN, Wallace JS, Currie JE, Diggle PJ, Jones K. Seasonal variation of thermophilic campylobacters in lambs at slaughter. *J Appl Microbiol*. 1998b; 84(6):1111-6.
329. Stanley KN, Wallace JS, Jones K. The seasonality of thermophilic campylobacters in beef and dairy cattle. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 163-7.
330. Stanley KN, Wallace JS, Jones K. Thermophilic campylobacters in dairy slurries on Lancashire farms: seasonal effects of storage and land application. *J Appl Microbiol*. 1998c; 85(2):405-9.
331. Stelzer W, Jacob J. [The occurrence of *Campylobacter* in a mountain brook]. *Zentralbl Mikrobiol*. 1992; 147(1-2):45-50.
332. Stelzer W, Jacob J, Schulze E. Environmental aspects of *Campylobacter* infections. *Zentralbl Mikrobiol*. 1991; 146(1):3-15.
333. Stelzer W, Mochmann H, Richter U, Dobberkau HJ. A study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in a river system. *Zentralbl Hyg Umweltmed*. 1989; 189(1):20-8.
334. Stern NJ, Hiett KL, Alfredsson GA, Kristinsson KG, Reiersen J, Hardardottir H, et al. *Campylobacter* spp. in Icelandic poultry operations and human disease. *Epidemiol Infect*. 2003; 130(1):23-32.
335. Strachan NJ, Gormley FJ, Rotariu O, Ogden ID, Miller G, Dunn GM, et al. Attribution of *Campylobacter* infections in Northeast Scotland to specific sources by use of multilocus sequence typing. *J Infect Dis*. 2009; 199(8):1205-8.

336. Strachan NJ, Watson RO, Novik V, Hofreuter D, Ogden ID, Galan JE. Sexual dimorphism in campylobacteriosis. *Epidemiol Infect.* 2007;1-4.
337. Studahl A, Andersson Y. Risk factors for indigenous *Campylobacter* infection: a Swedish case-control study. *Epidemiol Infect.* 2000; 125(2):269-75.
338. Sutherland SJ, Gray JT, Menzies PI, Hook SE, Millman ST. Transmission of foodborne zoonotic pathogens to riparian areas by grazing sheep. *Can J Vet Res.* 2009; 73(2):125-31.
339. Talsma E, Goettsch WG, Nieste HL, Schrijnemakers PM, Sprenger MJ. Resistance in *Campylobacter* species: increased resistance to fluoroquinolones and seasonal variation. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(4):845-8.
340. Tam CC, O'Brien SJ, Adak GK, Gillespie IA. *Campylobacter* species: don't put all your eggs in one chicken. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(5):719-20.
341. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ. The study of infectious intestinal disease in England: what risk factors for presentation to general practice tell us about potential for selection bias in case-control studies of reported cases of diarrhoea. *Int J Epidemiol.* 2003; 32(1):99-105.
342. Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ, Hajat S. Temperature dependence of reported *Campylobacter* infection in England, 1989-1999. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(1):119-25.
343. Tatchou-Nyamsi-Konig JA, Moreau A, Federighi M, Block JC. Behaviour of *Campylobacter jejuni* in experimentally contaminated bottled natural mineral water. *J Appl Microbiol.* 2007; 103(2):280-8.
344. Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialised nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni: current status and future trends.* Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1992.
345. Tauxe RV. Major risk factors for human campylobacteriosis - an overview. In: Response DoCDSa, editor. *The Increasing Incidence of Human Campylobacteriosis Report and Proceedings of a WHO Consultation of Experts.* Copenhagen, Denmark 2000. p. 65-6.
346. Taylor DN, McDermott KT, Little JR, Wells JG, Blaser MJ. *Campylobacter* enteritis from untreated water in the Rocky Mountains. *Ann Intern Med.* 1983; 99(1):38-40.
347. Taylor DN, Perlman DM, Echeverria PD, Lexomboom U, Blaser MJ. *Campylobacter* immunity and quantitative excretion rates in Thai children. *J Infect Dis.* 1993; 168:754.

348. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001; 356(1411):983-9.
349. Templeton JM, De Jong AJ, Blackall PJ, Miflin JK. Survival of *Campylobacter* spp. in darkling beetles (*Alphitobius diaperinus*) and their larvae in Australia. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(12):7909-11.
350. Tenkate TD, Stafford RJ. Risk factors for *Campylobacter* infection in infants and young children: a matched case-control study. *Epidemiol Infect.* 2001; 127(3):399-404.
351. Teunis P, Van den Brandhof W, Nauta M, Wagenaar J, Van den Kerkhof H, Van Pelt W. A reconsideration of the *Campylobacter* dose-response relation. *Epidemiol Infect.* 2005; 133(4):583-92.
352. The *Campylobacter* Sentinel Surveillance Scheme Collaborators. Ethnicity and *Campylobacter* infection: a population-based questionnaire survey. *J Infect.* 2003; 47(3):210-6.
353. Thomas C, Gibson H, Hill DJ, Mabey M. *Campylobacter* epidemiology : an aquatic perspective. *J Appl Microbiol.* 1999a; 85:168S-77S.
354. Thomas C, Hill DJ, Mabey M. Evaluation of the effect of temperature and nutrients on the survival of *Campylobacter* spp. in water microcosms. *J Appl Microbiol.* 1999b; 86(6):1024-32.
355. Thomas MK, Majowicz SE, Sockett PN, Fazil A, Pollari F, Doré K, et al. Estimated numbers of community cases of illness due to *Salmonella*, *Campylobacter* and verotoxigenic *Escherichia coli*: Pathogen-specific community rates. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006; 17(4):229-34.
356. Thomas V, Loret JF, Jousset M, Greub G. Biodiversity of amoebae and amoebae-resisting bacteria in a drinking water treatment plant. *Environ Microbiol.* 2008; 10(10):2728-45.
357. Thompson JS, Cahoon FE, Hodge DS. Rate of *Campylobacter* spp. isolation in three regions of Ontario, Canada, from 1978 to 1985. *J Clin Microbiol.* 1986; 24(5):876-8.
358. Tompkins DS, Hudson MJ, Smith HR, Eglin RP, Wheeler JG, Brett MM, et al. A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls.[see comment][erratum appears in *Commun Dis Public Health* 1999 Sep;2(3):222]. *Commun Dis Public Health.* 1999; 2(2):108-13.

359. Torre E, Tello M. Factors influencing fecal shedding of *Campylobacter jejuni* in dogs without diarrhea. *Am J Vet Res.* 1993; 54(2):260-2.
360. Trachoo N, Frank JF. Effectiveness of chemical sanitizers against *Campylobacter jejuni*-containing biofilms. *J Food Prot.* 2002a; 65(7):1117-21.
361. Trachoo N, Frank JF, Stern NJ. Survival of *Campylobacter jejuni* in biofilms isolated from chicken houses. *J Food Prot.* 2002b; 65(7):1110-6.
362. Tribble DR, Baqar S, Carmolli MP, Porter C, Pierce KK, Sadigh K, et al. *Campylobacter jejuni* strain CG8421: a refined model for the study of Campylobacteriosis and evaluation of *Campylobacter* vaccines in human subjects. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(10):1512-9.
363. Uhlmann S, Galanis E, Mak S, Gustafson L, Embree G, Isaac-Renton J, editors. Tracing *Campylobacter* to its source: A GIS and epidemiological analysis of campylobacteriosis, based on drinking water source and type, in Langley, B.C. 2006 Canadian *Campylobacter* Conference; 2006 November 2-3, 2006; Vancouver, British Columbia.
364. Ullman U, Kischkel S. Survival of *Campylobacter* species. *Infection.* 1981; 9:210.
365. Unicomb LE, Dalton CB, Gilbert GL, Becker NG, Patel MS. Age-specific risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in regional Australia. *Foodborne Pathog Dis.* 2008; 5(1):79-85.
366. Van Donkersgoed J, Bohaychuk V, Besser T, Song XM, Wagner B, Hancock D, et al. Occurrence of foodborne bacteria in Alberta feedlots. *Can Vet J.* 2009; 50(2):166-72.
367. Van Donkersgoed J, Janzen E, Chirino-Trejo M, Dunn C. Prevalence of *Campylobacter jejuni* in pronghorns and mule deer in southern Saskatchewan. *Can Vet J.* 1990; 31(4):302-3.
368. van Hees BC, Veldman-Ariesen MJ, de Jongh BM, Tersmette M, van Pelt W. Regional and seasonal differences in incidence and antibiotic resistance of *Campylobacter* from a nationwide surveillance study in The Netherlands: an overview of 2000-2004. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(3):305-10.
369. Varela NP, Friendship RM, Dewey CE. Prevalence of *Campylobacter* spp isolated from grower-finisher pigs in Ontario. *Can Vet J.* 2007; 48(5):515-7.
370. Varslot M, Resell J, Fostad IG. [Water-borne *Campylobacter* infection--probably caused by pink-footed geese. Two outbreaks in Nord-Trondelag, Stjortdal in 1994 and Verdal in 1995]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1996; 116(28):3366-9.

371. Vasavada PC. Pathogenic bacteria in milk--a review. *J Dairy Sci.* 1988; 71(10):2809-16.
372. Vellinga A, Van Loock F. The dioxin crisis as experiment to determine poultry-related *Campylobacter* enteritis. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(1):19-22.
373. Vereen E, Jr., Lowrance RR, Cole DJ, Lipp EK. Distribution and ecology of campylobacters in coastal plain streams (Georgia, U.S.A). *Appl Environ Microbiol.* 2006.
374. Wagenaar JA, Mevius DJ, Havelaar AH. *Campylobacter* in primary animal production and control strategies to reduce the burden of human campylobacteriosis. *Rev Sci Tech.* 2006; 25(2):581-94.
375. Wahlstrom H, Tysen E, Olsson Engvall E, Brandstrom B, Eriksson E, Morner T, et al. Survey of *Campylobacter* species, VTEC O157 and *Salmonella* species in Swedish wildlife. *Vet Rec.* 2003; 153(3):74-80.
376. Waldenstrom J, Broman T, Carlsson I, Hasselquist D, Achterberg RP, Wagenaar JA, et al. Prevalence of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari*, and *Campylobacter coli* in different ecological guilds and taxa of migrating birds. *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68(12):5911-7.
377. Walder M, Forsgren A. Acute enteritis due to *Campylobacter* - an epidemiological study. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry.* Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 14-5.
378. Wallace JS, Stanley KN, Currie JE, Diggle PJ, Jones K. Seasonality of thermophilic *Campylobacter* populations in chickens. *J Appl Microbiol.* 1997a; 82(2):219-24.
379. Wallace JS, Stanley KN, Jones K. The seasonal incidence of thermophilic campylobacters in sheep. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.* New York: Plenum publishing corporation; 1997b. p. 359-62.
380. Wallace JS, Stanley KN, Jones K. The seasonality of thermophilic campylobacters in chickens. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms.* New York: Plenum publishing corporation; 1997c. p. 323-8.
381. Waller LA, Gotway CA. *Applied spatial statistics for public health data.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2004.
382. Walz SE, Baqar S, Beecham HJ, Echeverria P, Lebron C, McCarthy M, et al. Pre-exposure anti-*Campylobacter jejuni* immunoglobulin a levels associated with reduced risk of

- Campylobacter* diarrhea in adults traveling to Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2001; 65(5):652-6.
383. Wassenaar TM, Newell DG. Genotyping of *Campylobacter* spp. Appl Environ Microbiol. 2000; 66(1):1-9.
384. Wedderkopp A, Rattenborg E, Madsen M. National surveillance of *Campylobacter* in broilers at slaughter in Denmark in 1998. Avian Dis. 2000; 44(4):993-9.
385. Weijtens MJ, Reinders RD, Urlings HA, Van der Plas J. *Campylobacter* infections in fattening pigs; excretion pattern and genetic diversity. J Appl Microbiol. 1999; 86(1):63-70.
386. Weijtens MJB, van der Plas J, Urlings BAP, Bijker PGH. The prevalence of *Campylobacter* in pigs during fattening. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 363-4.
387. Wempe JM, Genigeorgis CA, Farver TB, Yusufu HI. Prevalence of *Campylobacter jejuni* in two California chicken processing plants. Appl Environ Microbiol. 1983; 45(2):355-9.
388. West LS. Food requirements. The Housefly - Its natural history, medical importance and control. Ithaca, New York: Comstock Publishing Company; 1951a. p. 172-90.
389. West LS. The housefly; its natural history, medical importance, and control. Ithaca, : Comstock; 1951b.
390. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, Wall PG, Rodrigues LC, Tompkins DS, et al. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. The Infectious Intestinal Disease Study Executive. BMJ. 1999; 318(7190):1046-50.
391. Whelan CD, Monaghan P, Girdwood RW, Fricker CR. The significance of wild birds (*Larus* sp.) in the epidemiology of *Campylobacter* infections in humans. Epidemiol Infect. 1988; 101(2):259-67.
392. White AN, Kinlin LM, Johnson C, Spain CV, Ng V, Fisman DN. Environmental determinants of campylobacteriosis risk in Philadelphia from 1994 to 2007. Ecohealth. 2009; 6(2):200-8.
393. Whyte P, Collins JD, McGill K, Monahan C, O'Mahony H. Distribution and prevalence of airborne microorganisms in three commercial poultry processing plants. J Food Prot. 2001; 64(3):388-91.

394. Whyte P, McGill K, Cowley D, Madden RH, Moran L, Scates P, et al. Occurrence of *Campylobacter* in retail foods in Ireland. *Int J Food Microbiol*. 2004; 95(2):111-8.
395. Wieland B, Regula G, Danuser J, Wittwer M, Burnens AP, Wassenaar TM, et al. *Campylobacter* spp. in dogs and cats in Switzerland: risk factor analysis and molecular characterization with AFLP. *J Vet Med B*. 2005; 52:183-9.
396. Wilson DJ, Gabriel E, Leatherbarrow AJ, Cheesbrough J, Gee S, Bolton E, et al. Tracing the source of campylobacteriosis. *PLoS Genet*. 2008; 4(9):e1000203.
397. Wilson IG. *Salmonella* and *Campylobacter* contamination of raw retail chickens from different producers: a six year survey. *Epidemiol Infect*. 2002; 129(3):635-45.
398. Wilson IG. Airborne *Campylobacter* infection in a poultry worker: case report and review of the literature. *Commun Dis Public Health*. 2004; 7(4):349-53.
399. Wilson IG, Moore JE. Presence of *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. in shellfish. *Epidemiol Infect*. 1996; 116(2):147-53.
400. Winiiecka-Krusnell J, Linder E. Bacterial infections of free-living amoebae. *Res Microbiol*. 2001; 152(7):613-9.
401. Wright EP. Duration of excretion period of *Campylobacter jejuni* in human subjects. In: Newell DG, editor. *Campylobacter: Epidemiology, pathogenesis and Biochemistry*. Lancaster, England: MTP Press Limited; 1981. p. 294-8.
402. Wright EP. The isolation of *Campylobacter jejuni* from flies. *J Hyg (Lond)*. 1983; 91(2):223-6.
403. Yang S, Leff MG, McTague D, Horvath KA, Jackson-Thompson J, Murayi T, et al. Multistate surveillance for food-handling, preparation, and consumption behaviors associated with foodborne diseases: 1995 and 1996 BRFSS food-safety questions. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1998; 47(4):33-57.
404. Zainuldin MT, Jones K. *Campylobacters*, *salmonellas*, and indicator bacteria in the lune estuary. In: Newell DG, Ketley JM, Feldman RA, editors. *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*. New York: Plenum publishing corporation; 1997. p. 171-5.
405. Zhao C, Ge B, De Villena J, Sudler R, Yeh E, Zhao S, et al. Prevalence of *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, and *Salmonella* serovars in retail chicken, turkey, pork, and beef from the Greater Washington, D.C., area. *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67(12):5431-6.

406. Zinszer K, Michel P, Hardardottir H, Kristinsson KG, Sigmundsdottir G, St-Onge L, et al. The impact of domestic travel on estimating regional rates of human campylobacteriosis. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(12):1735-43.
407. Zweifel C, Zychowska MA, Stephan R. Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. isolated from slaughtered sheep in Switzerland. *Int J Food Microbiol.* 2004; 92(1):45-53.

Appendices

Annexe 1. Certificats d'éthique de la recherche

Faculté de médecine
Vice-décanat
Recherche et études supérieures

**CERTIFICAT D'APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA
RECHERCHE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (CERFM)**

Le Comité d'éthique a étudié le projet intitulé :

**Épidémiologie spatio-temporelle des risques à la santé publique liés aux gastro-entérites
zoonotiques dans l'Est du Canada**

présenté par : Mme Julie Arsenault et Dr Pascal Michel

et considère que la recherche proposée sur des humains est conforme à l'éthique.

Date d'étude : 23 mai 2007
Date d'approbation : 8 juillet 2007
Numéro de référence : CERFM (07)#251

N.B. Veuillez utiliser le numéro de référence dans toute correspondance avec le Comité d'éthique relativement à ce projet.

OBLIGATIONS DU CHERCHEUR :

SE CONFORMER À L'ARTICLE 19 DE LA LOI SUR LES SERVICES DE SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX, CONCERNANT LA CONFIDENTIALITÉ DES DOSSIERS DE RECHERCHE ET LA TRANSMISSION DE DONNÉES CONFIDENTIELLES EN LIEN AVEC LA RECHERCHE.

SOLLICITER LE CERFM POUR TOUTES MODIFICATIONS ULTÉRIEURES AU PROTOCOLE OU AU FORMULAIRE DE CONSENTEMENT.

TRANSMETTRE IMMÉDIATEMENT AU CERFM TOUT ÉVÉNEMENT INATTENDU OU EFFET INDÉSIRABLE RENCONTRÉS EN COURS DE PROJET.

COMPLÉTER ANNUELLEMENT UN FORMULAIRE DE SUIVI.

CERTIFICAT DE CONFORMITÉ ÉTHIQUE

Projet No. : 123

Intitulé : Épidémiologie spatio-temporelle des risques à la santé publique liés aux gastro-entérites zoonotiques dans l'Est du Canada

Chercheur principal : Julie Arseneault

Dépôt de la demande : Août 2007

Documents examinés :

- ◆ Lettre adressée à Guillaume Paré
- ◆ Formulaire de soumission d'un protocole de recherche
- ◆ Annexe 1 - Formulaire de présentation des nouveaux projets
- ◆ Annexe A – Description des besoins – banque de données MADDO
- ◆ Rapports d'évaluation de la demande 2006-2007
- ◆ Annexe B – Évaluation scientifiques (IRSC)
- ◆ Commentaires à l'intention d'un candidat à une bourse de recherche (IRSC)
- ◆ Feedback to a Fellowship Candidate (IRSC)
- ◆ Avis de décision sur les bourses (IRSC)
- ◆ Annexe C – Protocole de recherche
- ◆ Annexe D – Curriculum vitae (Julie Arseneault et Pierre Gosselin)
- ◆ Annexe E – Mandat de surveillance
- ◆ Annexe F – Sources de financement (ASPC)
- ◆ Certificat d'approbation du comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine (CERFM)

Date d'évaluation : 28 Août 2007

Documents réponses :	<ul style="list-style-type: none"> ◆ La réponse à la lettre du CÉR envoyé par courriel le 7 septembre à Guillaume Paré ◆ Lettre de l'Institut canadien d'information envoyée par J. Arseneault le 24 septembre 2007
----------------------	---

1. DÉCISION DU COMITÉ

Lors de sa réunion du 28 août 2007, le CÉR de l'Agence a évalué votre projet de recherche. Le 31 août 2007, le CÉR vous a fait parvenir sa décision. Suite à vos réponses, le CÉR est d'avis que ce projet respecte les normes éthiques généralement acceptées pour ce genre de recherche. Le CÉR est favorable à l'émission du certificat.

Le certificat de conformité est valide pour une période d'un an à compter du 4 octobre 2007.

Le certificat n'est valide que si les chercheurs respectent les engagements énoncés au point 2.

2. ENGAGEMENTS DES CHERCHEURS

Pour que le présent certificat soit valide, il est entendu que les chercheurs¹ :

- Obtiendront l'approbation préalable du CÉR de toute modification autre qu'administrative apportée à un projet de recherche, sauf si la modification est nécessaire afin d'éliminer un danger immédiat pour les sujets de recherche – auquel cas le CÉR en sera avisé dans les meilleurs délais;
- Notifieront tout incident ou toute réaction indésirable et inattendue pouvant être liés à une procédure du projet;
- Notifieront tout nouveau renseignement susceptible d'affecter l'intégrité ou le caractère éthique du projet de recherche ou, encore, d'influer sur la décision d'un sujet de recherche quant à sa participation;
- Notifieront toute suspension ou annulation d'autorisation relative au projet qu'aura formulée un organisme subventionnaire ou réglementaire;
- Notifieront tout problème constaté par un tiers au cours d'une activité de surveillance ou de vérification, interne ou externe, qui est susceptible de remettre en question l'intégrité ou le caractère éthique du projet ainsi que la décision du CÉR;
- Notifieront de l'interruption prématurée, temporaire ou définitive, du projet qui doit être accompagnée d'un rapport faisant état des motifs à la base de cette interruption et des répercussions de celle-ci sur les sujets de recherche;
- Fourniront au CÉR un bref rapport intérimaire au plus tard dans un an, condition nécessaire à un renouvellement annuel du présent certificat, le cas échéant;
- Transmettront au CÉR une copie du rapport final des résultats de l'étude lorsque celle-ci sera terminée;

En acceptant le présent certificat, les chercheurs acceptent de se conformer à toutes les conditions qu'il comporte.

¹ Adapté de : Ministère de la santé et des services sociaux (2007), Note de clarification relative au suivi continu de l'éthique des projets. Direction générale adjointe de l'évaluation, de la recherche et des affaires extérieures, Unité de l'éthique, p.4-5

Marie-Ève Bouthillier
Présidente, Comité d'éthique de la recherche
Agence de la santé et des services sociaux de
Montréal, Direction de santé publique de
Montréal

Date

Annexe 2. Description des cas de campylobactériose déclarés au Québec

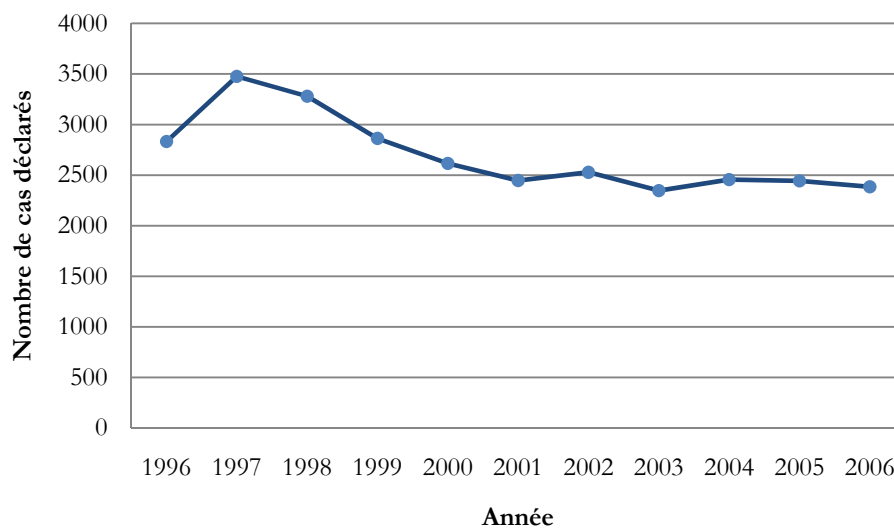


Figure 13. Nombre de cas déclarés de campylobactériose au Québec entre 1996 et 2006

Tableau XX. Description des cas de campylobactériose survenus au Québec, 1996-2006
(n=28 521 cas déclarés)

Caractéristiques		Nombre de cas ^a	Pourcentage
Date de naissance	Spécifiée	28 441	99.7
	Donnée manquante	80	0.3
Genre	Femme	12 980	45.5
	Homme	15 520	54.4
	Transexuel	1	0.0
	Donnée manquante	20	0.1
Occupation	Enfant en garderie	178	0.6
	Travailleur en garderie	22	0.1
	Élève ou étudiant	899	3.2
	Travailleur en santé	116	0.4
	Travailleur en alimentation	439	1.5
	Autre	2 440	8.6
	Sans-emploi	170	0.6
	Donnée manquante	24 257	85.0
Origine des cas déclarés	Médecin	873	3.1
	Laboratoire	27 648	96.9
Espèce de <i>Campylobacter</i>	<i>jejuni</i>	20 613	72.3
	<i>jejuni et coli</i>	334	1.2
	<i>coli</i>	1 073	3.8
	<i>fetus</i>	93	0.3
	<i>hyointestinalis</i>	6	0.0
	<i>lari</i>	72	0.3
	<i>upsaliensis</i>	23	0.1
	Donnée manquante	6 307	22.1
Type de prélèvement	Fèces	27 515	96.5
	Sang	168	0.6
	Autre	64	0.2
	Donnée manquante	774	2.7
Test de laboratoire	Culture	11 439	40.1
	Culture et identification de l'ADN	1	0.0
	Sérologie	6	0.0
	IFA	1	0.0
	Identification de l'ADN	30	0.1
	Donnée manquante	17 044	59.8
Infection acquise à l'extérieur du Québec	Oui	196	0.7
	Non	823	2.9
	Donnée manquante	27 502	96.4

Caractéristiques		Nombre de cas ^a	Pourcentage
Évolution des cas	Récupération	5 350	18.8
	Mortalité	6	0.0
	Donnée manquante	23 165	81.2
Cas reliés à une éclosion	Oui	55	0.2
	Non	28 466	100

^aExcluant un total de 1154 cas pour les raisons suivantes : 39 cas non confirmés, 889 cas survenus chez des patients ayant déjà eu un cas déclaré dans les 5 années précédentes, et/ou 233 cas survenus dans des régions du Nunavik, des territoires non organisés ou des réserves indiennes incomplètement énumérées

Tableau XXI. Pourcentage de données non-manquantes pour différentes variables reliées à la date de survenue des cas de campylobactériose déclarés au Québec, 1996-2006

Région socio-sanitaire	Nombre de cas	Date					
		Début de la maladie	Déclaration du médecin	Réception de la déclaration du médecin	Prélèvement	Déclaration du laboratoire	Réception de la déclaration du laboratoire
1.Bas-Saint-Laurent	911	55.4	5.4	6.5	66.3	98.5	99.1
2.Saguenay - Lac-Saint-Jean	1535	63.1	31.6	30.0	10.8	98.9	99.0
3.Capitale-Nationale	4151	5.3	2.5	2.8	76.8	99.2	99.7
4.Mauricie et Centre-du-Québec	2410	44.2	24.7	25.4	91.3	98.6	99.6
5.Estrie	1447	63.1	8.6	8.9	91.1	96.9	99.1
6.Montréal	4989	13.9	12.5	13.0	81.6	89.3	99.0
7.Outaouais	862	50.7	24.1	24.2	47.0	89.1	95.4
8.Abitibi-Témiscamingue	329	73.6	26.1	26.1	28.3	99.1	99.4
9.Côte-Nord	305	16.4	10.2	10.8	5.6	99.7	99.7
11.Gaspésie - Îles-de-la-Madeleine	302	19.9	30.8	29.5	19.2	98.3	99.3
12.Chaudière-Appalaches	2175	55.9	4.8	5.6	53.1	97.4	98.3
13.Laval	995	4.9	4.4	4.7	58.7	97.5	99.1
14.Lanaudière	1374	81.4	26.9	27.7	89.4	94.9	98.4
15.Laurentides	1897	43.9	3.0	2.9	47.9	96.4	99.5
16.Montérégie	4839	53.8	27.5	28.5	89.3	96.4	98.3
Total	28521	38.4	15.1	15.5	71.2	95.9	98.9

Table XXII. Pourcentage de données non-manquantes pour différentes variables reliées à la description des cas de campylobactériose déclarés au Québec, 1996-2006

Région socio-sanitaire	Nombre de cas	% de données manquantes									
		Code postal	Région de tri d'acheminement ^a	Municipalité	Date de naissance	Sexe	Occupation	Espèce ^b	Épisode hors-Qc ^c	Type de prélèvement	Évolution du cas
1	911	86.8	86.8	100.0	100.0	100.0	54.9	62.9	3.3	99.6	48.5
2	1535	48.8	49.7	99.7	99.3	100.0	5.5	96.5	4.8	99.2	25.9
3	4151	75.1	76.0	97.8	99.6	100.0	2.7	54.1	0.8	98.5	9.3
4	2410	83.5	84.0	100.0	99.9	100.0	38.2	86.7	0.2	97.5	44.0
5	1447	96.8	97.0	99.8	100.0	100.0	0.4	96.5	21.9	99.9	99.4
6	4989	95.1	95.9	99.3	99.5	99.8	20.4	84.6	1.1	97.7	0.4
7	862	67.5	68.4	100.0	99.9	100.0	2.7	69.6	9.7	98.5	0.6
8	329	7.9	7.9	100.0	100.0	100.0	8.5	32.5	24.9	99.1	2.1
9	305	26.9	27.2	100.0	99.7	100.0	0.3	71.1	5.9	100.0	70.5
11	302	31.8	32.1	99.3	98.7	100.0	6.6	63.6	7.3	43.7	44.7
12	2175	51.1	51.9	99.8	99.6	100.0	4.0	75.5	0.1	96.2	6.0
13	995	98.8	99.1	100.0	99.7	99.8	2.4	74.9	1.2	99.4	3.4
14	1374	95.7	96.3	99.8	99.9	100.0	78.0	86.5	20.0	99.6	78.4
15	1897	63.6	64.0	98.2	99.9	100.0	0.7	73.1	0.2	99.4	0.0
16	4839	98.4	98.9	99.8	99.9	99.9	7.3	85.3	0.1	95.3	0.2
<i>Total</i>	<i>28521</i>	<i>80.6</i>	<i>81.2</i>	<i>99.3</i>	<i>99.7</i>	<i>99.9</i>	<i>15.0</i>	<i>78.0</i>	<i>3.6</i>	<i>97.3</i>	<i>18.8</i>

^aTerritoire correspondant aux trois premières positions du code postal.

^bPrésence d'information sur l'espèce de *Campylobacter* isolée (*jejuni*, *coli*, ...)

^cÉpisode attribué à une exposition ayant eu lieu à l'extérieur du Québec

Tableau XXIII. Nombre de cas déclarés de campylobactériose selon la présence des différentes informations sur le lieu de résidence du cas, Québec, 1996-2006 (n=28 251 cas déclarés)^a

	Données originales ^a		Données validées ^{a,b}	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
<i>Codes postaux</i>				
6 positions	23155	81.2	22977	80.6
Régions de tri d'acheminement	23155	81.2	23155	81.2
<i>Régions administratives</i>				
Municipalité	28177	98.8	28334	99.3
Municipalités régionales de comté	28320	99.3	28334	99.3
<i>Régions sanitaires</i>				
CLSC	28160	98.7	28192	98.8
RSS	28521	100.0	28521	100.0

^aExcluant un total de 1154 cas pour les raisons suivantes : 39 cas non confirmés, 889 cas survenus chez des patients ayant déjà eu un cas déclaré dans les 5 années précédentes, et/ou 233 cas survenus dans des régions du Nunavut, des territoires non organisés ou des réserves indiennes incomplètement énumérées

^bValidation afin d'exclure les données correspondant à des géocodes inexistant (ex. code postal ne correspondant pas à aucun utilisé lors de la période d'étude) et ajoutant ceux pouvant être déduits d'après les autres informations disponibles sur la localisation de la résidence des cas.

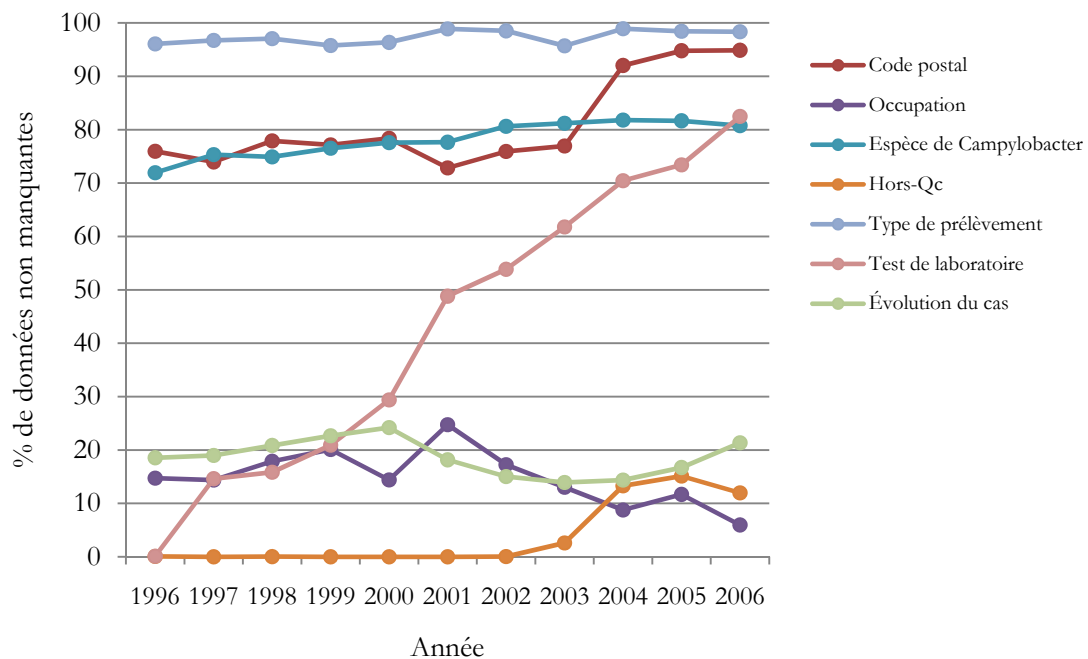


Figure 14. Pourcentage de données manquantes pour les cas déclarés de campylobactériose au Québec selon diverses variables, 1996-2006