



GRIPPE CORSE 2007

*Etude sur la présence de virus Influenza chez les patients des
médecins du réseau « I Sentinelli in tramice »
vus pour une grippe clinique
Février-Mars 2007.*

Responsables de l'étude

Christophe Arena (Animateur du réseau *I Sentinelli in tramice*)

arena@u707.jussieu.fr

Laurent Varesi (Laboratoire de virologie, Corte)

varesi@univ-corse.fr

Responsable du réseau *I Sentinelli in tramice*

Pr Jean-Pierre Amoros

Antenne Inserm unité707

Université de Corse

7, avenue Jean Nicoli

20250 Corte

jean-pierre.amoros@ch-ajaccio.com

Ce protocole contient des informations confidentielles du réseau Sentinelles (Inserm UMR-S 707) et ne doit être utilisé que pour la conduite de l'étude épidémiologique. Le protocole ne doit pas être transmis à des personnes non concernées par cette étude épidémiologique, ni utilisé dans un autre but, sans l'accord écrit préalable du réseau Sentinelles (Inserm UMR-S 707)

CONFIDENTIEL

Nombre total de pages du document : 12

Partenaires de l'enquête

Réseau Sentinelles, UMR-S 707 Inserm UPMC

Jean-Pierre Amoros, Responsable du réseau Sentinelles Corse, «I Sentinelli in tramice

Christophe Arena, Animateur du réseau Sentinelles Corse, «I Sentinelli in tramice »

Les médecins Sentinelles Corse

Thierry Blanchon, Responsable du réseau Sentinelles

Fabián Alvarez, Coordonnateur scientifique du réseau Sentinelles

Clément Turbelin, Animateur du réseau Sentinelles

Université de Corse

Laurent Varesi, Responsable du laboratoire de virologie de Corte

Alessandra Thibault, laboratoire de virologie de Corte

Laboratoire de Virologie, Université Champagne-Ardenne IFR53/ EA-3309, Hôpital Robert DEBRE

Laurent Andreoletti, Maître de Conférences des Universités & Praticien Hospitalier

Centre National de référence Virus Influenzae - Région Sud

Bruno Lina, laboratoire de virologie, domaine Rockefeller

Introduction

La grippe est une infection respiratoire aiguë, très contagieuse, due aux virus *Influenzae* qui se répartissent entre différents types : A, B et C. Les virus A et B sont à l'origine des épidémies saisonnières (seul le virus A est responsable des pandémies) et le virus C occasionne des cas sporadiques. Les virus de la grippe (période d'incubation : 1 à 3 jours) se transmettent de personne à personne par les sécrétions respiratoires (éternuements ou toux), plus rarement par contact direct.

Le traitement est avant tout symptomatique mais il existe également des antiviraux dont l'utilisation reste limitée et qui permettent de diminuer la durée et l'intensité des symptômes. Les antiviraux peuvent également être prescrits en prophylaxie.

En matière de prévention, des mesures d'hygiène simples peuvent limiter la transmission de personne à personne et concernent à la fois le malade et son entourage. Mais c'est la vaccination qui constitue le meilleur moyen de protection contre la grippe saisonnière. Elle est possible pour tous les individus à partir de l'âge de six mois et elle est recommandée pour les personnes à risque de complications (réduire la mortalité), pour les personnes en contact avec les personnes à risque de complication et pour toutes les personnes désirant éviter la gêne personnelle ou professionnelle occasionnée par la grippe. En raison des modifications constantes des virus grippaux, le vaccin contre la grippe peut différer dans sa composition d'une année à l'autre. Chaque année, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) émet une recommandation sur les souches qui doivent être incluses dans le vaccin. Ce dernier est élaboré avec les souches qui ont circulé majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont le plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant.

La **composition du vaccin grippal 2006/2007 retenue** pour l'hémisphère Nord est la suivante : une souche analogue à A/New Caledonia/20/99 (H1N1) (inchangée), une souche analogue à A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) ou A/Hiroshima/52/2005 (nouvelle), une souche analogue à B/Malaysia/2506/2004 ou B/Ohio/1/2005 (nouvelle).

La grippe constitue un problème majeur de santé publique pour plusieurs raisons :

- elle touche 2 à 7 millions de personnes en France chaque hiver (entre 25 % et 50 % des cas sont des jeunes de moins de 15 ans) ;
- elle peut entraîner des complications sévères parfois mortelles ;
- possibilités de changements génétiques majeurs du virus grippal.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) anime donc depuis longtemps un réseau de surveillance de la grippe, qui a beaucoup contribué à mieux faire comprendre l'épidémiologie de la grippe et qui constitue une excellente base pour mettre à jour régulièrement la composition des vaccins antigrippaux. Mais afin de développer les capacités de surveillance et de lutte, le programme mondial OMS de lutte contre la grippe a été élaboré et adopté en mai 2002 par les participants à la consultation OMS sur les priorités mondiales en matière de grippe. Il contient toute une série d'activités

prioritaires essentielles pour réduire la morbidité et la mortalité dues aux épidémies annuelles de grippe et pour se préparer à la prochaine pandémie de grippe.

La surveillance épidémiologique de la grippe en France métropolitaine est assurée par le réseau des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG) et le réseau Sentinelles.

Les objectifs de ces réseaux sont la détermination précoce du début de l'épidémie de grippe et le suivi de son évolution régionale et nationale.

Les objectifs complémentaires du réseau des Grog sont la détection et l'isolement précoce des virus grippaux en circulation et la caractérisation antigénique des souches en circulation.

Un seuil épidémique adapté aux informations collectées est défini pour chacun des réseaux. Pour les deux réseaux, l'épidémie se définit par un dépassement du seuil deux semaines de suite.

Le réseau GROG n'étant pas implanté en Corse, il nous est paru intéressant de mettre en place dans cette région un programme de prélèvements virologiques sur cinq semaines à compter du début de l'épidémie 2007. Les Sentinelles Corse ont d'ailleurs été sollicités durant l'épidémie de grippe saisonnière 2005–2006 dans la région ajaccienne et en Plaine orientale (suite à la mise en évidence par le réseau Sentinelles Corse d'un pic épidémique décalé d'un mois par rapport au reste de la France). Les prélèvements contenaient pour la moitié d'entre des virus grippaux avec une très forte majorité de type B, tout comme le reste de la France (GROG). L'étude qui va être menée en 2007 permettra de compléter la précédente étude et de répondre à certaines interrogations que se posent les professionnels médicaux locaux :

- Les souches grippales circulant en Corse sont-elles les mêmes que celles circulant sur le continent au même moment ?
- La proportion de souches A et B varie-t-elle significativement durant l'épidémie ?
- Comment se propagent les virus à l'intérieur de l'île ?

Objectifs

Objectif principal

- Identifier la présence de virus Influenza chez les patients des médecins du réseau *I Sentinelli in tramice* consultant pour un syndrome grippal, et typage des souches isolées.

Objectifs secondaires

- Connaître les caractéristiques socio-démographiques des patients vus pour une grippe clinique en médecine générale
- Préciser le profil clinique des patients vus en médecine générale pour grippe clinique

- Faire un état des lieux de la prise en charge en médecine générale des patients atteints de grippe
- Evaluer la pertinence de la définition proposée par le réseau Sentinelles.

Méthodes

Type d'enquête

Une enquête ponctuelle sera menée avec les médecins généralistes du réseau Sentinelles Corse « *I Sentinelli in tramice* » sous la forme d'une étude transversale multicentrique avec un prélèvement virologique, un questionnaire destiné au patient et un questionnaire destiné au médecin (annexe1).

Durée de l'étude

L'étude débutera une fois que les données épidémiologiques hebdomadaires du réseau Sentinelles mettront en évidence le démarrage de l'épidémie saisonnière de grippe en Corse (dépassement du seuil épidémique deux semaines consécutives). Elle durera le temps de l'épidémie de grippe.

Médecins participants

Vingt cinq médecins généralistes seront sélectionnés en fonction de :

- *leur régularité de déclaration au réseau I Sentinelli in tramice*
- *leur situation géographique, afin que la plus grande partie du territoire soit couverte*
- *leur participation à la précédente enquête dans la région Ajaccienne en mars 2006*

Les médecins sélectionnés seront individuellement contactés par téléphone par l'animateur Corse et seront invités à participer à cette enquête pendant cinq semaines (durée estimée) à raison de deux prélèvements par semaine.

Critères d'inclusion

- Toute personne consultant l'un des médecins du réseau, âgée de plus de quatre ans, ayant un diagnostic de grippe clinique (critères du réseau Sentinelles = fièvre supérieure à 39°C, signes respiratoires et myalgie), non immunodéprimée et sans maladie respiratoire chronique.
- Afin que le choix des patients reste aléatoire, le médecin devra inclure les deux premiers patients vus pour grippe clinique dans la semaine.
- Le médecin devra au préalable recueillir le consentement du patient (accord verbal).
- Le médecin pourra inclure au maximum 2 patients par semaine.

Taille de l'échantillon

250 patients devraient être inclus dans l'enquête

Prélèvements

125 écouvillons Virocult ont été fournis par le CNR-grippe-Sud (Pr. Lina) et 125 ont été achetés par le laboratoire de Virologie de Corte (Pr. Varesi). Il en est de même pour les tests rapides (détermination souches A et B).

Quand le début de l'épidémie sera suspecté, les écouvillons (avec enveloppe timbrée et libellée) ainsi que les questionnaires seront distribués par l'animateur du réseau.

Modalités de l'enquête

Suite à un diagnostic de grippe clinique, les actions suivantes se mettront en place :

- prélèvement naso-pharyngé par le médecin généraliste sur le patient avec un écouvillon Virocult (voir annexe 2).
- proposition d'un questionnaire au patient lors de la consultation afin d'explorer des données démographiques simples (annexe1).
- remplissage d'un questionnaire par le médecin sur le tableau clinique et la prise en charge proposée (annexe1).
- le tout sera envoyé au laboratoire de virologie de Corte par la poste (voir annexe 3). Pour certains médecins (situés à Ajaccio et à Corte), l'animateur Corse, résidant à Ajaccio et se rendant trois fois par semaine à Corte, pourra récupérer les prélèvements disponibles afin de les déposer immédiatement au laboratoire de virologie de Corte.

NB : durant les vacances d'hiver (du 24 février au 4 mars), le service courrier de l'Université de Corse ne fonctionnant pas, veuillez effectuer les prélèvements le jeudi et le vendredi seulement.

Analyse des résultats

Une analyse descriptive des données concernant les caractéristiques socio-démographiques des patients, les tableaux grippaux vus en médecine générale et leur prise en charge sera effectuée. La correspondance de la prise en charge avec les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française sera évaluée (ref).

Les variables qualitatives seront comparées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher si ce premier ne s'applique pas. Les variables quantitatives seront comparées par le test de Student.

La représentativité des médecins participants sera étudiée à partir des caractéristiques des médecins : sexe, âge, nombre d'années d'exercice, zone d'installation (rurale,

rurale et urbaine, urbaine). Ces caractéristiques seront retrouvées dans la base de données du réseau Sentinelles.

Une base de données sera créée grâce au logiciel epidata par un opérateur de saisie. L'analyse statistique sera réalisée grâce au logiciel SAS de SAS institute.

Analyses virales

Les prélèvements feront l'objet d'une première analyse au laboratoire de Corte et seront stockés sur place dans un congélateur à -80°C . Les résultats seront alors communiqués aux médecins par email ou par téléphone/fax (pour les médecins ne disposant pas de messagerie électronique).

Pour les tests positifs, un échantillon sera envoyé au CNR-Lyon.

Les prélèvements stockés devront permettre l'analyse de la variabilité virale par séquençage dans un deuxième temps.

Calendrier de l'étude

Etape 1 : pendant la durée de l'épidémie (Janvier Février 2007)

Prélèvement virologique et remplissage des questionnaires pour les patients inclus dans l'étude.

Etape 2 : Février, Mars 2007

Saisie des données envoyées par les médecins généralistes dans la base de données.

Etape 3 : Mars 2007

Analyse des résultats

Etape 4 : Fin avril 2007

Publication des résultats

Obligations légales

Cadre réglementaire

Cette étude est réalisée par le réseau Sentinelles qui a obtenu l'autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. (Avis n°471393, septembre 1996).

Protection des données personnelles

Aucune donnée nominative ne sera transmise. En effet, les données seront analysées de façon anonyme.

Délégation des tâches par l'investigateur

L'investigateur s'assurera d'une mise à jour régulière du personnel auquel il a délégué une tâche dans la conduite de l'étude.

Il s'assurera que toutes les personnes participant à l'étude auront un accès à l'ensemble des informations nécessaires concernant les amendements et le protocole.

Utilisation des résultats de l'étude

Toutes les informations relatives au fonctionnement du réseau Sentinelles, ainsi que les données scientifiques fournies par l'INSERM, sont confidentielles et demeurent propriété de l'INSERM. Les questionnaires remplis sont propriété de l'INSERM à part entière. Les résultats de l'enquête pourront donner lieu à des publications dans des revues scientifiques ou des présentations publiques des résultats. Le résultat final sera publié sur Internet sur le site www.sentiweb.fr et accessible à tous de façon libre et gratuite.

ANNEXE 1 : Questionnaire de l'enquête

ENQUETE GRIPPE CORSE 2007

I Sentinelli in Tramice & URM-S 707 Inserm UPMC

3 premières lettres NOM /___/___/___/

3 premières lettres Prénom /___/___/___/

Ce questionnaire et toutes les données qu'il contient seront traités de manière anonyme.

Les zones grisées ne sont pas à remplir.

Informations concernant le patient (à compléter par le patient)

Age : /___/___/ Sexe : M F Ville de résidence habituelle : _____

Au cours de l'année précédente combien de fois êtes-vous allé sur le continent

/___/___/ fois. Sans objet (résidence habituelle hors Corse).

Au cours des 7 jours, avez-vous quitté votre agglomération de résidence ?

Oui Non.

Voyages dans les 7 jours qui précèdent ?

Oui Non,

Si oui : sur le continent autre, précisez _____

Vaccination en 2006-2007 ?

Oui Non Si oui à quel mois ? /___/___/ avec quel vaccin ? _____

Prise actuelle d'un traitement antibiotique ou antiviral ?

Oui Non

Vivez-vous en collectivité

Oui Non

Nombre de personnes habitant sous le même toit que le patient ?

/___/ < 5 ans /___/ 5-16 ans /___/ 17-64 ans /___/ + de 65 ans

Présentation Clinique (à compléter par le médecin)

Nombre de jours depuis le début des symptômes /___/___/

Signes cliniques :

Fièvre Oui Non Ne Sais Pas

Si oui, préciser la température : _____

Toux Oui Non NSP

Courbatures, Myalgies Oui Non NSP

Céphalées Oui Non NSP

Rhinite Oui Non NSP

Dyspnée Oui Non NSP

Asthénie Oui Non NSP

Hyperhémie conjonctivale Oui Non NSP

Troubles digestifs (diarrhées, nausées/vom.). Oui Non NSP

Autres : _____

Quel traitement médicamenteux avez-vous prescrit ?

- | | | | |
|----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Paracétamol | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Salicylés | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| AINS | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Antiasthénique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Antipyrétique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Antiviral | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Oseltamivir | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | |
| Zanamivir | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | |
| Amantadine | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | |

Avez-vous proposé des mesures associées

- | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Lavage des mains | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Utilisation de mouchoirs jetables | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
| Port d'un masque | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |

Avez-vous prescrit un arrêt de travail

- Oui Non NSP

Pensez-vous adresser votre patient à l'hôpital pour cet épisode grippal ?

- Oui Non.

Si oui pourquoi : _____

Au sein du foyer du patient, certaines personnes ont-elles les mêmes symptômes?

- Oui Non

Si oui, nombre de personnes ayant les mêmes symptômes : /___/___/

Depuis combien de jours ? /___/___/ (*si plusieurs considérez la première personne atteinte*)

Quel est l'âge de la **première** personne ayant eu ces symptômes dans le foyer ? /___/___/ an

Si le patient vit en collectivité, avez-vous recommandé une prise en charge des personnes y résidant ayant été en contact avec votre patient ?

- Non
 Oui, mesures d'hygiène
 Oui, traitement antiviral
 Oui, autre précisez :

Prélèvement

Date : /___/___/ 2007 Type de Prélèvement : Nasal Pharyngé

ANNEXE 2

GRIPPE et PRELEVEMENTS NASO-PHARYNGES

Les isolements de virus dans des prélèvements rhino-pharyngés permettent d'identifier précocement les virus respiratoires en circulation dans chaque région.

Quels patients prélever?

Il ne faut pas hésiter à prélever dès les premiers signes d'infection, même si le tableau clinique est atypique ou incomplet, se limitant à un début brutal, un malaise général, toux ou de rhinite et une fièvre >39°C. Chez un patient infecté par une souche de virus grippal, un prélèvement de gorge ou de sécrétions nasales a d'autant plus de chances de permettre l'identification de la souche responsable que ce prélèvement a été fait précocement, **dans les 24 premières heures de l'infection**. Ensuite, le rendement de l'examen diminue rapidement.

Avec quel matériel prélever?

Le kit de prélèvement, transmis par votre coordinateur régional ou le laboratoire de virologie comporte un écouvillon stérile, un flacon de transport contenant 3 ml d'un milieu de transport additionné d'antibiotique et antifongique, un questionnaire et une boîte cylindrique adaptée au transport sécurisé, soit au transport par coursier, soit à la mise dans la fente d'une boîte aux lettres de la poste.

Conditions de conservation du matériel de prélèvement

Avant prélèvement +20 C

Après prélèvement +4°C

Comment prélever?

Ce geste est techniquement simple en médecine ambulatoire. A l'aide de l'écouvillon stérile (**système virocult**), prélevez le plus possible de cellules en grattant les parois internes des narines ou les zones inflammatoires au fond de la gorge (amygdales, parois jugales,...). Grattez fort et ramenez beaucoup de mucosités car le virus est intra-cellulaire; pour isoler du virus, il faut prélever des cellules. N'hésitez pas à frotter avec insistance. Remettez l'écouvillon dans l'étui contenant le milieu de transport à son extrémité. Etiquetez le prélèvement avec les éléments suivants: les 3 premières lettres du nom et les 3 premières du prénom. Assurez-vous que le flacon est bien vissé. Placez le dans la boîte cylindrique, et mettez le tout dans l'enveloppe sans oublier le questionnaire pré-imprimé dûment rempli. Vérifiez que vous avez bien identifié le patient lisiblement sur le flacon et sur le questionnaire, faute de quoi le laboratoire ne pourrait pas vous donner de résultats exploitables.

Comment acheminer votre prélèvement?

Faites acheminer votre prélèvement par la poste à l'aide de l'enveloppe libellée et timbrée fournie. En attendant le dépôt dans une boîte aux lettres, conservez votre paquet dans un réfrigérateur à + 4°C. Pour des raisons postales évidentes, évitez de poster votre prélèvement un vendredi après-midi, un samedi, un dimanche ou un jour férié. Conservez votre paquet au réfrigérateur jusqu'au lundi matin. Posté à ce moment là, il sera acheminé et analysé avec un minimum de séjour à la température ambiante.

Quels résultats recevrez-vous? Quand?

Dès l'arrivée au laboratoire, les prélèvements feront l'objet d'un diagnostic rapide portant sur les gripes A et B. Les résultats vous seront communiqués le plus vite possible par email. N'hésitez pas à demander à votre coordinateur le numéro de téléphone du virologue et à le

contacter directement.

ANNEXE 3

Comment conditionner le prélèvement avant son acheminement par la poste

Afin de respecter la réglementation sur les envois de prélèvements potentiellement infectieux, suivre les indications suivantes :

- 1) Entourer le flacon de milieu de transport avec le papier buvard fourni dans le kit. Ce buvard permet d'éponger le milieu en cas de fuite.
- 2) Placer le tout dans le container prévu à cet effet (boîte cylindrique) et bien le fermer.
- 3) Joindre le questionnaire et introduire l'ensemble dans l'enveloppe d'expédition.
- 4) Ce conditionnement a été conçu pour être expédié par la poste.