

Actes de la XVII^{ème} Journée Nationale du Réseau des GROG Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

Jeudi 3 octobre 2013

Ministère de la Santé



Cette Journée a été organisée grâce

au soutien de la Direction Générale de la Santé et de la Société Française de Microbiologie

et au parrainage de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et de la Société Française de Santé Publique





XVII^{ème} Journée Nationale du Réseau des GROG

Sommaire

Accueil	2
La saison grippale 2012/13 en France et ses particularités : Les données du Réseau des GROG Surveillance	4 5
Aspect virologique	11
Vigies GROG et recherche	17
Quelle définition clinique pour surveiller la grippe ?	18
Fluresp, Anydémic : 2 expériences de modélisation	27
Prescription et délivrance des antiviraux en médecine de ville dans le traitement de la grippe pandémique et saisonnière : Rétro-Dina, un travail en commun avec le Réseau Sentinelles	34
Virus respiratoires : quoi de neuf ?	43
Les nouveaux virus respiratoires en circulation dans le monde	44
Le dispositif particulier d'Aéroports de Paris à l'aéroport CDG	55
Prise en charge des infections respiratoires : les recommandations récentes	60
Session questions/réponses avec la salle	66
Vaccination contre la grippe	76
Campagne 2013 de vaccination antigrippale et nouveau calendrier vaccinal	77
Vaccination antigrippale et Rémunération sur les Objectifs de Santé Publique	83
Les données de la pharmacovigilance sur les vaccins contre la grippe :	
profil de sécurité d'emploi des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière	84
Des arguments pour améliorer la couverture vaccinale des personnes à risque ?	90
Réseau commun GROG-Sentinelles	100
Marie-Christine FAVROT, Adjointe au Directeur Général de la Santé	108



Accueil

Dr Emmanuel DEBOST, médecin généraliste, vigie GROG, Président de l'Association Réseau des GROG

Bonjour à tous. Merci d'être venus nombreux à cette XVIIème journée des GROG.

Comme chaque année, le Réseau des GROG organise une journée scientifique pour les différents acteurs de la surveillance de la grippe que sont le Réseau des GROG et le Réseau Sentinelles. L'épidémie de grippe et sa surveillance nous intéressent. C'est une épidémie fidèle, qui revient invariablement tous les ans. Imprévisible, elle arrive quand bon lui semble. Très joueuse, elle n'annonce jamais à l'avance le nom ni le nombre de ses invités. Enfin parfois, comme l'année dernière, elle ne veut plus partir.

Le Réseau des GROG c'est d'abord un maillage sur le territoire par des vigies, généralistes et pédiatres principalement, mais aussi des médecins urgentistes, des médecins militaires au sein des SMOG et des pharmaciens. Ils sont animés par une coordination régionale.

Ces vigies assurent une surveillance clinique et, pour la plupart d'entre eux, réalisent des prélèvements, selon un protocole précis qui évolue au fil du développement de l'épidémie grippale, voire de la pandémie :

- Dès le mois de septembre, les vigies du réseau commencent la veille avec une surveillance clinique et la recherche des premiers virus par des prélèvements nasopharyngés ciblés :
- Une fois le début de l'épidémie confirmé, le travail des vigies est protocolisé pour permettre l'observation des différents virus respiratoires en circulation : virus grippaux, mais aussi VRS, rhino, parainfluenzae et d'autres.

Les prélèvements sont dirigés vers un laboratoire de virologie rattaché au CNR.

L'identification des différents virus respiratoires et la surveillance de leurs caractéristiques sont, avec les compétences de nos amis virologues, une des actions essentielles du réseau.

Le bon fonctionnement du réseau est assuré par une coordination nationale qui centralise les informations. Chaque semaine un bulletin hebdomadaire détaillant la circulation des virus grippaux est adressé aux médecins vigies et le relais auprès des médias est assuré grâce à un bulletin spécifique.

Enfin, la coordination nationale participe à de nombreux travaux de recherche, entre autres sur la grippe.

Aujourd'hui l'Association du Réseau des GROG arrive à un tournant de son histoire.

La DGS a souhaité, pour une meilleure efficience des systèmes de veille, réunir les deux réseaux que sont GROG et Sentinelles. La bonne utilisation des deniers publics, par les temps qui courent, est effectivement un impératif tout à fait louable.

Certains changements vont être nécessaires dans le pilotage, tant régional que national de notre réseau. Les évolutions du réseau unique vont dépendre aussi de vous, à commencer par la tâche de lui trouver un nom, parce que « réseau unique » c'est un peu froid, même si la grippe survient généralement en hiver... Le démarrage de ce nouveau réseau va se faire progressivement. Jusqu'à la fin de l'année, vous ne devriez pas voir de changement particulier. La reprise de la veille par notre réseau, pour la saison 2013-2014, doit être exemplaire afin d'assurer une base solide au réseau unique.

Je ne terminerai pas sans remercier les membres du réseau Sentinelles, présents à cette journée, avec qui nous sommes en train de tisser des liens indispensables pour construire ce



réseau unique. La coopération de nos deux réseaux, aux objectifs complémentaires, va permettre d'optimiser la surveillance de la grippe au profit de l'InVS, et surtout de la population.

Je tiens à remercier la Direction générale de la santé qui nous a permis de financer cette journée. Je remercie également la Société Française de Microbiologie, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et la Société Française de Santé Publique.

Je vous souhaite une journée riche en enseignements et fructueuse en échanges.

Je vous remercie.





La saison grippale 2012/2013 en France et ses particularités :

Les données du Réseau des GROG



Surveillance

Isabelle DAVIAUD, data manager, Coordination Nationale du Réseau des GROG

Pour commencer cette journée, j'ai le plaisir de vous présenter un bilan épidémiologique de la saison grippale 2012-2013 en France, vu par le Réseau des GROG.

Principe de la surveillance du Réseau des GROG

Créé en 1984, le Réseau des GROG est un réseau multidisciplinaire et régionalisé géré et coordonné par une association loi 1901. Son objectif est l'alerte par la détection précoce des virus grippaux en circulation, et la surveillance de la grippe, avec notamment la détermination du début de l'épidémie de grippe et le suivi de son évolution nationale et régionale.

Le principe de cette surveillance repose sur la confrontation en temps réel de données cliniques (nombre d'infections respiratoires aiguës, nombre d'actes, indicateur du réseau unifié soit l'indicateur « grippe clinique ») et de données virologiques issues des prélèvements réalisés par les médecins vigies GROG.

En 2012-2013, le réseau comptait 411 médecins généralistes, 115 pédiatres, 30 unités militaires et 54 associations SOS Médecins. Leurs données étaient complétées par celles des réseaux GROG TRS et GROG Géronto, qui utilisent des tests rapides de surveillance, celles provenant des associations SOS Médecins et du Système Militaire d'Observation de la Grippe (SMOG), ainsi que par un réseau de pharmaciens

Les prélèvements effectués par les vigies sont analysés par le CNR des virus influenzae ou l'un des six laboratoires de virologie situés en régions.

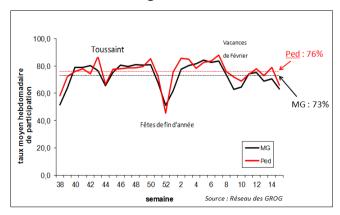
Le recueil hebdomadaire de données a été activé de la semaine 38 (c'est-à-dire mi-septembre) à la semaine 15 (c'est-à-dire jusqu'à la mi-avril).

Participation

L'année dernière, comme toutes les saisons précédentes, les vigies ont été efficaces : leur taux moyen de participation au recueil des données cliniques est de 73 % pour les médecins généralistes et de 76 % pour les pédiatres. On observe cependant une diminution du taux de participation lors des périodes de vacances scolaires de la Toussaint, Noël et des vacances de février.

Les données provenant des associations SOS Médecins et du Système Militaire d'Observation de la Grippe sont transmises chaque semaine directement à la coordination nationale, et elles ont un taux exceptionnel de 100 % de participation.

Des vigies efficaces





Les IRA (infections respiratoires aigües)

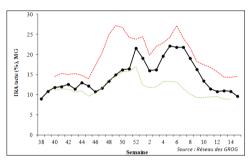
Définition : apparition brutale d'au moins un signe respiratoire, tel que toux, rhinite et d'au moins un signe systémique évoquant un contexte infectieux aigu, par exemple de la fièvre, des céphalées ou une asthénie)

La part des IRA dans l'activité des médecins généralistes est restée à des valeurs habituelles et basses jusqu'à la semaine 51. Il y a eu ensuite une intensification en semaine 52 (fin de l'année 2012) jusqu'à la semaine 9 (fin février 2013), qui correspond à la période de circulation épidémique de la grippe.

Ces valeurs sont toutefois restées à des niveaux déjà atteints au cours des saisons précédentes, soit en dessous des maximums évalués par rapport aux dix années précédentes.

Au pic de l'activité, en semaines 5 et 6, les IRA concernaient un acte de médecine générale sur cinq, et un acte de pédiatrie sur quatre.

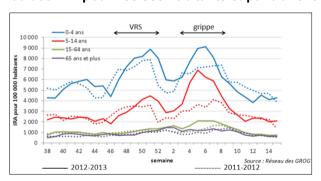
Infections Respiratoires Aigües (IRA) par acte de médecine générale Comparaison aux min/max observés à la même semaine depuis 2002



En 2012-2013, on observe une première augmentation de l'activité, notamment chez les enfants, correspondant à la période de circulation épidémique du VRS, puis une deuxième, correspondant à la période de circulation de la grippe.

On note que ces augmentations sont particulièrement marquées, notamment l'année dernière, chez les enfants de moins de 15 ans.

Incidence des IRA pour 100 000 habitants et par tranche d'âge



Les grippes cliniques

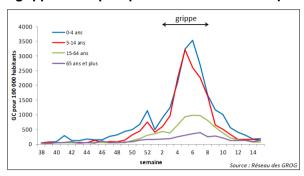
Définition : apparition brutale d'une fièvre supérieure à 39, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires.

Là aussi on voit l'impact du VRS chez les petits et celui, très fort, de la grippe dans les données clinique.

Comme dans le cas des IRA, les enfants de moins de 15 ans sont très touchés par rapport à la saison précédente.



Incidence des grippes cliniques pour 100 000 habitants par tranche d'âge



Plusieurs virus pour une épidémie

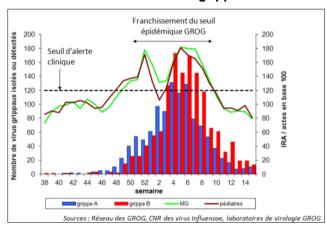
Au cours de la saison de surveillance 2012-2013, les virus grippaux ont été détectés dans les prélèvements GROG dès le début de la saison, mais sont restés sporadiques jusqu'à décembre. Ils concernaient les deux types de grippe A et B.

Puis ces virus ont commencé à circuler activement presque en même temps tous les deux, entraînant un franchissement du seuil épidémique de onze semaines (de fin décembre jusqu'à fin février).

La circulation des virus grippaux a donc été prolongée et forte, avec beaucoup de détections de virus grippaux : les vigies GROG ont réalisé plus de 5 000 prélèvements durant la saison et 47 % des prélèvements étaient positifs pour la grippe, ce qui est quand même un taux élevé.

Une des particularités de la saison dernière, c'est qu'on a observé une grosse circulation à la fois des grippes B, des grippes H3N2 et des grippes H1N1pdm09 ; donc de trois sortes de grippe.

Co-circulation des virus grippaux

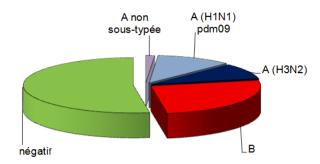


Le virus grippal de type B a été légèrement majoritaire (25 % des prélèvements), celui de type A étant présent dans 20 % des prélèvements GROG.

Parmi les virus de type A, les virus H1N1 étaient un peu plus présents (11 % de positivité contre 9 % pour les virus H3N2).



Répartition des virus grippaux



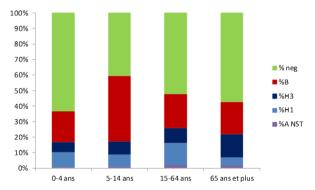
Sources : Réseau des GROG, CNR des virus Influenzae, laboratoires de virologie GROG

Le taux de positivité dans la tranche d'âge des 5-14 ans est particulièrement élevé (60 % de prélèvements positifs) et significativement plus élevé que dans les autres tranches d'âge (40 % de prélèvements positifs).

On remarque aussi que la répartition des types et sous-types de grippes varie selon l'âge du patient :

- la grippe B (en rouge) est particulièrement présente chez les enfants de cinq à quatorze ans et 42 % des prélèvements effectués dans cette tranche d'âge étaient positifs pour la grippe B
- la grippe A H3N2 (en bleu foncé) est plus particulièrement présente chez les personnes de 65 ans et plus
- la grippe A H1 chez les adultes et jeunes adultes.

Taux de positivité de chaque type et sous-type de grippe par tranche d'âge



Sources : Réseau des GROG, CNR des virus Influenzae, laboratoires de virologie GROG

Incidence de la grippe

Tout d'abord un petit rappel : les médecins du Réseau des GROG suivent un protocole de prélèvements, qui permet d'évaluer avec plus de précision le nombre de personnes touchées par la grippe.

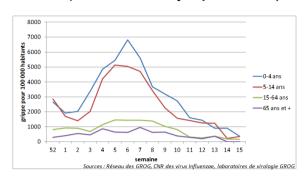
On constate que toutes les tranches d'âge ont été touchées par la grippe.

Comme d'habitude on voit un impact particulièrement fort de la grippe chez les enfants de moins de quinze ans : quatre enfants sur dix ont été touchés, ce qui est quand même important.

Au total, de fin décembre à mi-avril, le Réseau des GROG a estimé à 11 millions le nombre de cas de grippe confirmés virologiquement.



Incidence des grippes virologiquement confirmées pour 100 000 habitants et par tranche d'âge au cours de la période d'activation du protocole (de fin décembre jusqu'à mi-avril).



Diffusion temporelle et géographique de la grippe en France de début décembre à la mi-avril

Début décembre, les virus grippaux sont présents mais discrets. Puis leur activité s'intensifie et à Noël, le Réseau des GROG annonce le début de l'épidémie de grippe. Cette épidémie s'étend ensuite à toute la France, jusqu'au pic épidémique qui se situe fin janvier, début février.









Au début des vacances de février l'épidémie amorce sa décrue. A la fin février l'épidémie est en baisse, mais la grippe est toujours épidémique. Enfin, après onze semaines d'activité, l'épidémie de grippe est terminée, et le retour au calme se fait progressivement dans chaque région.









La détection de virus respiratoires autres que ceux de la grippe

Les prélèvements GROG permettent aussi la recherche d'autres virus respiratoires que ceux de la grippe.

Ainsi, l'année dernière, pour plus de 900 prélèvements un virus autre que grippal a été détecté ou isolé.



En début de saison (fin septembre, début octobre) les virus autres que ceux de la grippe sont majoritaires dans les prélèvements GROG. En novembre-décembre le VRS apparaît et devient épidémique, pour laisser ensuite la place à la grippe.

Pendant l'épidémie de grippe les autres virus respiratoires deviennent minoritaires et ne représentent plus que 10 % des résultats positifs trouvés dans les prélèvements GROG.

Qui sont ces autres virus respiratoires ? Très majoritairement le rhinovirus (responsable des rhumes), actif toute l'année mais beaucoup en septembre-octobre (en ce moment), les métapneumovirus, présents surtout au début de l'année, c'est-à-dire en janvier, février et mars.

100% 90% 80% Résultat virologique (%) 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0% 44 46 48 52 12 Semaines ■ grippe A ■ grippe B ■ VRS □ autre virus □ négatif Sources : Réseau des GROG, CNR des virus Influenzae, laboratoires de virologie GROG

Autres virus respiratoires

Je remercie tous les acteurs du Réseau des GROG, les vigies, les virologues, les coordinateurs.

Je remercie aussi nos partenaires pour leur soutien financier et scientifique.

Et je vous remercie de votre attention.



Aspect virologique

Pr Bruno LINA, virologue, CNR des virus influenzae

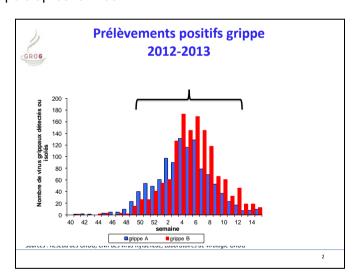
Je fais suite à la présentation d'Isabelle et vais me focaliser sur la grippe sans parler des autres virus respiratoires, car, comme vous l'avez vu, l'année dernière on a eu « la chance » de voir circuler l'ensemble des virus influenza.

Pendant la période de l'hiver dans l'hémisphère Nord, on a observé la même chose que ce qu'on a observé en France, c'est-à-dire une diversité des virus qui circulaient. Ce n'est pas une spécificité française ou européenne mais vraiment quelque chose qui a été observé partout dans le monde, ce qui fait de cet hiver un hiver un peu particulier.

Une épidémie longue avec co-circulation de plusieurs virus

En France on a eu une période épidémique très longue avec à la fois du virus A et du virus B. Si on essaye d'analyser un tout petit peu la dynamique de cette épidémie, on a quand même l'impression –c'était ce que disait Isabelle– que le virus B était plus important, vous verrez que c'est confirmé par les chiffres, mais qu'il y a eu une assez bonne superposition des deux épidémies.

Il y a peut-être eu un décalage d'une semaine, mais les deux épidémies ont co-circulé <u>en même temps</u>, alors qu'on sait que d'habitude lorsque les deux virus co-circulent, c'est plutôt le virus A qui circule en premier et puis après le virus B.



Répartition des différents types de virus par région de France

Lorsqu'on éclate cette distribution et cette apparition des virus par région, on observe finalement un peu la même chose, c'est-à-dire la une superposition des deux épidémies de virus A et B.

Par contre, dans le Nord-Ouest et l'Ile-de-France, on a quand même l'impression que le virus A a circulé un peu plus tôt que le virus B dans ces deux régions.

Pour le Nord-Ouest en particulier il y a une petite différence, qu'on retrouve aussi un peu dans le Nord-Est et dans la partie Nord de la France, en termes de répartition et de dynamique épidémique.

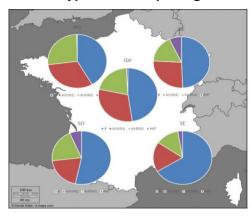
Autant le virus B était vraiment majoritaire (plus de 50 %) dans le Sud de la France, autant dans la partie Nord on a eu parfois un peu moins de B, et surtout une quantité de H3N2 plus importante que ce qu'on a pu observer dans le Sud de la France.



Il y a donc quand même des nuances de répartition, et c'est intéressant en termes d'impact de santé de savoir s'il y a une épidémie plutôt de B ou plutôt de AH3N2.

Le H1N1 dans le Sud était très peu présent, tellement peu présent qu'il n'y a pas eu de cas positifs chez les plus de soixante-cinq ans dans la région du Sud-Ouest.

Les différents types de virus par région de France

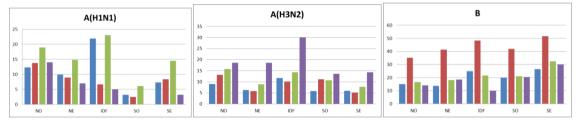


en bleu les virus B, en vert les A(H3N2), en rouge les A(H1N1), en violet les A non sous-typés

Répartition des virus par tranche d'âge

On retrouve la même chose lorsqu'on éclate le virus H1N1, H3N2 et B par tranche d'âge OMS classiques (<5 ans, 5-14, 15-64 et >64). On voit aussi qu'il y avait quand même des incidences parfois très importantes.

Distribution des virus isolés par région et par groupe d'âge : < 5ans, 5-14 ans, 15-64 ans, >64 ans



En lle-de-France, on voit que c'est la « force de travail », les 15-64 ans, qui ont été surtout touchés, tout en sachant qu'il y a eu aussi des très jeunes enfants qui ont été concernés.

Inversement, on a le sentiment que, quelle que soit la région, le virus B était très prévalent, et qu'en lle-de-France et surtout dans le Sud-Est, il a représenté environ 50 % des cas. Donc, lorsque l'on voit que 50 % des enfants de 5-14 ans étaient infectés par ce virus, on se rend compte que cela a un coût et un impact importants.

Les performances virologiques des vigies GROG

Lorsqu'on observe le début de l'épidémie, il n'y a pas de virus de la grippe, donc en termes de performance, vous n'êtes pas très bons, mais c'est normal puisqu'il n'y a pas de virus!

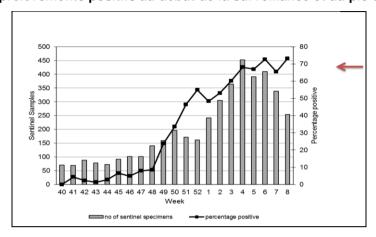
Par contre, à partir du moment où l'épidémie s'installe, autour des vacances de Noël, le pourcentage de positifs est systématiquement au-dessus de 50% et au moment des pics épidémiques vous êtes à environ à 65 % de positivité. Cela veut dire que votre diagnostic clinique est étayé par un diagnostic virologique dans plus des deux tiers des cas.

Mais attention, la virologie vous donne des informations sur ce qu'il y a dans l'écouvillon. Si pour une raison X ou Y le prélèvement est un peu moins bien fait parce qu'il ne récupère pas le matériel biologique pour faire pousser le virus, on a parfois des faux négatifs.



Ici figure vraiment le niveau de base minimum de positifs grippe chez les patients « grippés », que vous avez vus, et notamment dans le cadre du protocole prélèvement, au moins les deux tiers des patients prélevés étaient bien positifs.

Proportion de prélèvements positifs au début de la surveillance et au pic épidémique



Lorsqu'on regarde les proportions de positifs par tranche d'âge, on voit que dans la tranche d'âge des 5-14 ans, sur la totalité de la surveillance, pratiquement 62 %, 63 % des prélèvements étaient positifs. Donc les performances finalement sont excellentes, vous faites un bon travail.

Proportion de prélèvements positifs au début de la surveillance et au pic épidémique

	0-4 years	5-14 years	15-64 years	age >= 65 years
no of sentinel specimens	1411	956	1679	213
percentage positive	38,3	62,3	50,7	46
Overall no of Influenza A	548	597	857	100
no of Influenza				
A(H1N1)pdm09	140	85	266	15
no of Influenza A(H3N2)	99	78	179	37
no of Influenza B	289	422	367	44

Généalogie des virus grippaux et adéquation avec la composition vaccinale

Nous essayons d'analyser la généalogie des virus. Cela permet d'étayer l'évolution virologique, de fournir des informations par rapport à la composition et à l'efficacité vaccinale et de voir si on a une dynamique épidémique particulière d'un hiver à l'autre.

On classe les virus en fonction de clades et de sous-clades qui sont en quelque sorte des groupes génétiques.

Les virus A(H1N1)

On observe une dynamique épidémique importante, mais ayant reposé sur deux groupes génétiques ne présentant pas de différence antigénique, donc encore très proches antigéniquement de la souche vaccinale.

Les virus A(H3N2)

La souche vaccinale était une souche appelée « Victoria », substituée à une précédente souche vaccinale qui s'appelait Perth. On a eu raison faire cette substitution, puisque le lignage Perth a complètement disparu, alors que le lignage Victoria a explosé. Le choix était donc bon.

Il y a eu une difficulté sur le virus H3N2 en termes de préparation du vaccin. Ce vaccin a été moins efficace qu'attendu, parce que cette souche a été produite sur œuf : très fréquemment les souches produites sur œuf font des mutations. Parfois ces mutations n'ont pas d'incidence, mais



malheureusement, cet hiver, les mutations qui se sont produites sur les souches vaccinales ont conduit à des mutations antigéniques et l'efficacité vaccinale avec cette souche Victoria produite sur œuf a été moins bonne qu'attendue. Par contre, si on utilise la souche Victoria produite en cellule, cela donne un vaccin parfaitement efficace.

Il a donc été décidé de maintenir pour l'année prochaine une souche proche de cette souche Victoria, mais de la produire à partir d'une autre souche qui est dans l'arbre phylogénétique, pour laquelle on sait qu'il n'y a pas de variation sur œuf.

De ce fait, le problème qu'on a eu avec le vaccin H3N2 l'année dernière ne se reproduit pas cette année : le groupe 3C du clade Victoria a proliféré de façon extrêmement importante et ces souches-là sont antigéniquement exactement identiques à la souche Victoria (lorsqu'elle n'est pas concernée par la mutation du vaccin).

Les virus B

Pour les virus B la situation est complexe, parce qu'on sait à présent qu'il y a deux lignages de virus qui circulent : un lignage « Yamagata » et un lignage « Victoria ». Ces deux lignages sont maintenant suffisamment distants l'un de l'autre pour que lorsqu'on vaccine avec l'un, on ne protège pas bien contre l'autre. C'est pour cela qu'il y a aujourd'hui des recommandations de vaccins quadrivalents qui comportent deux options : Victoria et Yamagata.

L'année dernière, la composition vaccinale comportait du Yamagata et l'épidémie de grippe en France et dans l'ensemble de l'Europe a été essentiellement du Yamagata, donc ce choix a été opportun. Depuis, si on fait une comparaison entre les deux lignages Victoria et Yamagata, on voit qu'autant sur le lignage Victoria il y a peu de souches (donc ce virus semble continuer à évoluer), autant sur le lignage Yamagata on a eu un nombre important de souches; la souche qui a été choisie pour la vaccination 2013/2014 est une souche du lignage Yamagata, appelée Massachusetts.

Conclusion

On constate finalement pour cette épidémie une diffusion assez homogène des trois virus avec une relativement bonne adéquation vaccinale par rapport à ce qui était attendu en matière de circulation des virus.

Le virus A(H3N2) a été proportionnellement retrouvé de façon plus importante chez les plus de 65 ans. L'impact du H3N2 chez les plus de 65 ans est toujours plus important que dans les autres tranches d'âge alors qu'inversement le H1N1 et le B sont moins retrouvés chez les plus âgés.

Le B a été très fréquent chez les 5-14 ans, de façon vraiment homogène sur l'ensemble de la France, même si cela a été plus marqué dans le Sud de la France.

Il y a eu en effet de légères différences en termes de répartition de virus entre le Nord et le Sud, mais globalement l'image a été un peu la même.

L'épidémie a été longue, ce n'était pas une succession de deux épidémies mais deux épidémies longues qui ont duré en même temps. Et le *timing* et les proportions respectifs des virus au bout du compte étaient relativement homogènes d'une région à l'autre.

Maintenant Isabelle et moi sommes prêts à répondre à vos questions si vous en avez.

Je vous remercie.

Questions/Réponses avec la salle

Laurence WATIER, *chercheur INSERM*: Je travaille principalement sur les anti-infectieux et les infections invasives à pneumocoques, d'où mon intérêt pour la grippe et les virus hivernaux.

Je voudrais avant tout remercier le GROG pour tout ce qu'il fait et les données qu'il recueille, ainsi que le réseau Sentinelles.



La courbe de l'incidence de la grippe montre, chez les enfants, une diminution précédent l'épidémie. Comment l'expliquez-vous ?

Isabelle DAVIAUD, data manager, Coordination Nationale du Réseau des GROG: la première semaine de ce graphique est la semaine 52 (fin décembre). La grippe n'est pas épidémique mais circule déjà. La diminution observée est sans doute liée à « l'effet vacances », qui joue beaucoup dans l'activité des médecins et le nombre des prélèvements.

Laurence WATIER: à propos du tableau présentant la proportion de prélèvements positifs au début de la surveillance et au pic épidémique, je voulais savoir pourquoi il y en avait si peu chez les personnes de plus de 65 ans. Est-ce que c'est parce qu'ils vont à l'hôpital?

Bruno LINA, virologue, CNR des virus influenzae : Il y a plusieurs raisons. D'abord parce ceux qui sont hospitalisés en EHPAD sont dans un autre système de réseau. Sinon, globalement les personnes de ces âges viennent peu consulter pour un syndrome grippal.

Aujourd'hui, en termes de prévalence de la maladie, la grippe est un problème chez le très jeune enfant et chez la personne très âgée ou la personne qui présente des facteurs de risque, mais l'incidence de la grippe dans la tranche d'âge des plus de 65 ans est basse. Ce n'est pas une surprise, c'est ce qu'on observe chaque hiver.

Par contre, elle peut devenir très élevée dans un contexte de zone fermée, comme dans un EHPAD. Mais cependant, la personne de 65 ans en vie communautaire classique contracte moins la grippe que l'enfant. Il y a aussi la vaccination qui joue.

Ce n'est donc pas parce qu'on ne les voit pas, ni parce qu'ils ne viennent pas, c'est parce qu'il n'y en a pas.

Jean-Louis ADAM, médecin généraliste et coordonnateur d'un EHPAD, vigie GROG: Il y a trois ans, j'ai eu une épidémie de grippe dans mon EHPAD, malgré la vaccination. Cette année, je n'ai eu <u>aucun</u> cas de grippe. Par contre, pendant les fêtes de Noël, il y a eu une diarrhée bénigne, 24 heures sans température, sans rien du tout, mais presque tout l'établissement y est passé, sans complication

Hervé BERCHE, *médecin généraliste*, *vigie GROG*: L'articulation entre la virologie et la médecine libérale est très importante pour nous, les vigies, même si ce n'est pas pour le diagnostic, puisqu'on sait qu'on a le résultat après, mais il est très important de savoir comment cela se passe.

Je voulais surtout insister sur un point, Bruno, où tu as dit que nous étions très performants parce qu'on avait 60 et quelques pourcents de résultats positifs. Mais pour moi, je crois que le plus important ce sont les <u>premiers résultats</u>, c'est-à-dire le moment de l'alerte; et puis ensuite après, le protocole, quand on a très peu de résultats positifs. Mais je crois que ces virus-là sont très importants, car ils montrent le début et peut-être la qualité de ce qu'il y aura, je parle au point de vue qualitatif du virus par rapport au vaccin. Je crois que cela, c'est très important, je voulais qu'on insiste là-dessus.

Bruno LINA, virologue, CNR des virus influenzae: Il est clair que pour le CNR l'important est de pouvoir assez rapidement essayer de dresser le panorama de ce que va être l'épidémie de grippe. La meilleure façon de le faire est d'avoir <u>précocement</u> des prélèvements positifs pour pouvoir faire toute l'analyse phylogénétique et comparer ces souches par rapport à ce qui était attendu comme épidémie.

Là aussi le réseau est donc performant, dans la mesure où on a systématiquement des prélèvements positifs très tôt dans la saison, en général en septembre et en octobre et que cela nous permet de regarder en détail ce qui se passe, performant donc dans tous les sens du terme.

Vittoria COLIZZA, chercheuse INSERM: Je m'occupe de modélisation de la propagation spatiale de la grippe. J'aurais une question sur la distribution des virus observée dans les régions de France et aussi dans le monde. Quelles sont les dynamiques qui pourraient être responsables de la différence



qui a été observée en France, et aussi dans le monde, pour la distribution de virus que vous avez montrée au début de la présentation ?

Bruno LINA: C'est une question extrêmement difficile. C'est très certainement multifactoriel, c'està-dire qu'on est obligé de tenir compte de l'immunité préalable et de la circulation préalable des virus au cours des épidémies précédentes. Cela revient finalement à se poser la question de l'immunité préalable en termes de protection, ainsi que d'une potentielle protection croisée qui aurait pu s'installer aussi.

Il y a également des facteurs peut-être climatiques, d'autres qu'on ne connaît pas encore, qu'on ne maîtrise pas et qui jouent dans tout cela.

A ma connaissance, aujourd'hui, il n'y a personne qui se soit <u>vraiment</u> lancé pour essayer d'expliquer les différences de dynamiques épidémiques.

Un travail intéressant est fait depuis deux ans par les Norvégiens. Ils font <u>systématiquement</u>, entre le mois d'août et le mois de septembre, une enquête sérologique préalable à l'épidémie, pour savoir quel est, vis-à-vis des différents lignages de virus, celui où il y a le taux d'anticorps le plus élevé. Pour l'instant c'est simplement pour mesurer et analyser ce qui se passe après, en termes d'épidémie, et voir si l'immunité préalable, mesurable par des taux d'anticorps généralement dirigés contre la partie globulaire de l'hémagglutinine du virus influenza -donc très restreint comme type d'immunité- pourrait avoir une corrélation.

Apparemment l'année dernière ils avaient quelques données. Ils avaient anticipé qu'il y aurait peu de H3N2, et ils ont eu peu de H3N2, mais ils n'ont pas été capables de dire que ce serait une épidémie mixte virus H1 / virus B, avec tel ou tel lignage.

Pascale BRUNO, médecin de santé publique, coordinatrice GROG PACA: Je me demande s'il n'y a pas également la composante démographique, sociodémographique de chaque région qui joue, parce que vous avez des régions en France très urbaines, où les enfants sont souvent en collectivité et d'autres régions beaucoup plus rurales où les enfants sont gardés chez des assistantes maternelles. Dans certaines régions, il y a beaucoup plus de personnes âgées; dans d'autres toute la population active est très concentrée, par exemple en région parisienne. Donc, cela ne fait pas circuler de la même façon les virus grippaux, c'est une transmission interhumaine dans les collectivités ou dans les transports différente.

Cela se voit bien sur le graphe du Sud-ouest parce que, à mon avis, le Sud-ouest ce n'est pas la même chose que la région parisienne.

Bruno LINA: Le réseau ne peut fournir que les informations qu'il est capable de collecter. De toute façon il ne fournit que des informations pour des patients venus voir un médecin; or, tous les grippés ne vont pas voir un médecin. Parfois on a plus tendance à amener ses enfants, que quand on a plus de 65 ans- à aller voir un généraliste. La composante démographie a certes un poids, mais dans le Sud-ouest il y a plus de personnes âgées, or il y a eu un impact de B plus important sur les enfants. Donc, cela montre qu'il y a des dynamiques épidémiques qui se créent en fonction des virus, en fonction de l'épidémiologie, en fonction de ce qu'on est capable de recueillir comme informations, parce que le réseau fait un tri. On n'a pas de surveillance parfaitement idéale de ce qui se passe en France, on trie un peu et on admet qu'il y a malgré tout des nuances.



Vigies GROG et recherche



Quelle définition clinique pour surveiller la grippe ?

Dr Jean-Sébastien CASALEGNO, virologue, Institut de microbiologie, Hospice Civils de Lyon

Merci, bonjour à tous. Je tiens particulièrement à remercier les organisateurs de m'avoir choisi pour présenter des résultats sur cette question on ne peut plus d'actualité : quelle définition clinique pour surveiller la grippe ?

Heureusement je n'étais pas seul, ces résultats ayant été obtenus dans le cadre d'un groupe de travail auquel participent les Réseaux des GROG, les Réseaux Sentinelles, l'InVS et les Centres Nationaux de Référence auxquels j'appartiens aussi.

L'objectif de ce groupe de travail était d'étudier les performances des définitions cliniques de la grippe et de tester des nouvelles combinaisons de symptômes pour arriver peut-être à déterminer une définition clinique optimale commune pour l'adopter au sein du réseau unifié.

Nous avons donc commencé par :

- étudier les définitions cliniques de la grippe, que ce soit les définitions françaises du réseau Sentinelles et du Réseau des GROG, les définitions européennes ECDC ILI, ECDC IRA, voire internationales avec celles du CDC;
- tester de nouvelles combinaisons de symptômes,

Pour cela, nous nous sommes appuyés sur la base de données des GROG, qui présente l'avantage de fournir à la fois des données cliniques et des données virologiques.

Les principales définitions existantes

Les principales définitions existantes sont toutes bâties sur le même modèle. Elles prennent en compte l'apparition de début brutal, des signes généraux incluant la fièvre et d'autres signes généraux, et enfin des signes respiratoires.

	Dei	initions cliniques act	uelles
	Début brutal	Signes généraux	Signes respiratoires
CDC-ILI	Non	Fièvre > 37.8°C	Au moins, 1 signe
			(toux, pharyngite)
ECDC-IRA	Oui	Jugement du médecin	Au moins,
		que la maladie est due à une infection	- Toux ou
			– Maux de gorge ou
			– Dyspnée ou
			– Coryza
ECDC- ILI	Oui	Au moins 1	Au moins 1
		- Fièvre ou sensation de fièvre ou	– Toux ou
		- Malaise ou	– Maux de gorge ou
		- Céphalée ou	– Dyspnée
		- Myalgia	
Sentinelles	Oui	Fièvre > 39°C	Signes respiratoires.
		et myalgies (> 5 ans)	
Grog	Oui	Au moins 1 signe systémique	Au moins 1 signe respiratoire
		évoquant un contexte infectieux aigu	(toux, rhinite, coryza)
		(fièvre, asthénie, céphalée, myalgie)	

La définition du CDC est intéressante parce que c'est la plus minimaliste.



La définition de syndrome grippal de l'ECDC est un peu plus précise, elle est censée être plus spécifique pour la grippe. On y retrouve la fièvre ou la sensation de fièvre, mais on n'est pas obligé de la mesurer, et le coryza a disparu.

La principale caractéristique de la définition du réseau Sentinelles, c'est le caractère vraiment très restrictif de la fièvre, strictement supérieur à 39 degrés, c'est ce qui fait la différence.

La définition des GROG : apparition de début brutal, un signe systémique, fièvre ou d'autres symptômes, et des signes respiratoires.

Caractéristiques de la base du Réseau des GROG

Nous avons travaillé sur la base du Réseau des GROG de 2003 à 2012, avec comme critères de sélection un délai de moins de 48 heures entre le début des signes et la date de prélèvement, ceci bien sûr pour éviter les faux négatifs.

Les 40 000 prélèvements pris en compte sont uniquement ceux réalisés par des médecins généralistes ou des pédiatres. Ont été exclus :

- les prélèvements faits en EHPAD,
- les quelques cas de grippe C vraiment anecdotiques,
- les co-infections de grippe,
- les patients dont l'âge n'était pas disponible.

Nous avons considéré comme grippe confirmée toute grippe confirmée en laboratoire, quelle que soit la technique (retrouver toutes les techniques utilisées pour chaque patient dans les différentes régions, de 2003 à 2012, était impossible).

Sa principale caractéristique est d'être une base pédiatrique, la majorité des prélèvements étant réalisés chez les moins de cinq ans, peu chez les plus de 65 ans.

On constate que le groupe des 15 à 64 ans est le mieux représenté et qu'effectivement, chez les plus de 65 ans on pêche un peu (5 % seulement de prélèvements). L'âge moyen est donc jeune, 21 ans, avec une médiane à 13 ans. Le sexe ratio est normal.

Nombre de prélèvements respiratoires selon le sexe ratio et l'âge (groupes d'âge de l'OMS)

Groupe d'Age (Ans)	Nombre de prélèvements respiratoires	Pourcentage du nb total		
	respiratories	no total		
0-4	10899	29,6		
5-14	8306	22,6		
15-64	15931	43,3		
>65	1674	4,6		
Age moyen	21,4 (± 21,14)			
Médiane (range)	13 (0-106)			
Sexe Ratio (H/F)	16515 / 15658	51/49		

Le pourcentage de prélèvements positifs (ou la « performance » comme dirait Bruno) est de 30 %.



On retrouve 25 % de grippe A contre 5 % de grippe B (si on prenait en compte la dernière saison, on aurait sûrement beaucoup plus de grippe B).

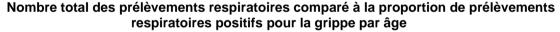
Dans les virus de type A, on a à peu près autant de virus pandémiques H1N1 que de virus H3N2. Le reste se partage entre des virus A non typées et des virus H1 ayant circulé avant la pandémie.

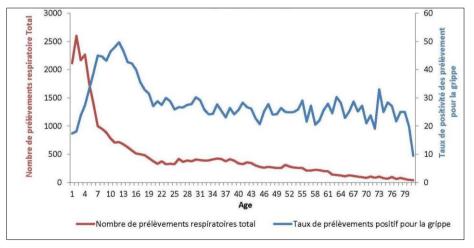
37256 prélèvements respiratoires Nombre de Proportion prélèvements positifs de prélèvements positifs Influenza 11093 29,8 Influenza A 9149 24,6 Influenza H1N1pdm 3526 9.5 2.3 Influenza H1N1 autre 851 Influenza H3N2 3418 9.2 Influenza A non typé 1354 3,6 Influenza B 1933 5,2

Pourcentage de prélèvements positifs

La proportion de prélèvement la plus forte se situe autour de 7 à 17 ans (environ 50 %) et audelà de 19 ans on est sur la moyenne (à peu près 30 %).

On voit que ce n'est pas homogène. Paradoxalement, c'est là où la proportion de prélèvements positifs est la plus faible qu'on a le plus de prélèvements.





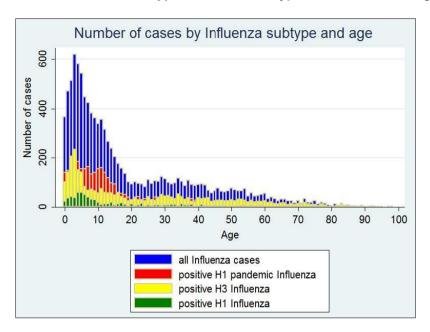
Bien entendu, le nombre de virus identifiés est maximum chez les moins de vingt ans, parce que c'est là où on a le plus de prélèvements.

Par contre, on retrouve le virus H3N2 sur toutes les tranches d'âge, et c'est le principal virus identifié chez les personnes âgées (on sait que le virus pandémique a circulé dans les populations jeunes).

Là aussi ce n'est pas homogène, le nombre de prélèvements, la proportion de prélèvements positifs et les sous-types de virus dépendent de l'âge.

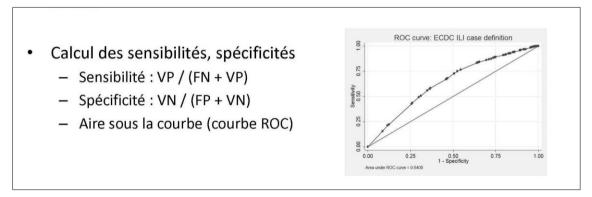


Distribution des virus de type A et des sous-types en fonction de l'âge



Analyse descriptive

Données de spécificité et de sensibilité (test de référence : une grippe confirmée en laboratoire)



Il y avait sur certains dossiers, comme toujours, un certain nombre de données manquantes et, en l'occurrence, le principal problème qui a surgi là, c'est la donnée de dyspnée. En effet, la dyspnée n'a été introduite dans les fiches de recueil qu'à partir de 2009. Or, cette variable est présente dans la définition de l'ECDC. Nous n'avons donc travaillé que sur les dossiers complets, soit 30 % de la base, mais qui était déjà conséquente (12 000 dossiers).

La définition du CDC, la plus simpliste, est celle dont on pourrait dire qu'elle a la meilleure performance en termes de sensibilité dans cette base, au détriment bien sûr de la spécificité, qui est autour de 20 %.

La définition des GROG par contre est très proche en termes de sensibilité et de spécificité.

Lorsqu'on s'intéresse aux définitions européennes, on voit qu'elles restent très proche, ce sont des définitions qui sont sensibles et moyennement très faiblement spécifiques.

Seule la définition du réseau Sentinelles sort du lot, avec une très bonne spécificité, mais c'est un peu au détriment de la sensibilité.

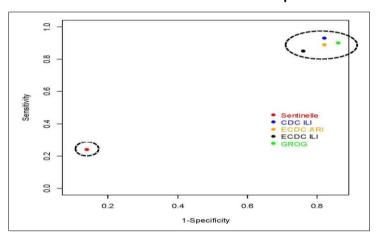


Données de Sensibilité et Spécificité calculées sur les 12 123 entrées ne comprenant pas de données manquantes

	Camailailiaí	Cur durificated
	Sensibilité	Spécificité
CDC ILI	92,5	17,6
GROG	90,3	13,9
ECDC IRA	88,5	18,4
ECDC ILI	85,3	24,3
Sentinelles	23,6	86,0

Dans cette base, on ne voit pas vraiment de différence entre la définition de l'ECDC pour les infections respiratoires aiguës et les syndromes grippaux : on perd un peu en sensibilité et on gagne en spécificité. Il n'y a finalement pas de définition intermédiaire qui soit moyennement sensible ou spécifique.

Performance en termes de sensibilité/spécificité



Lorsqu'on regarde les performances des définitions en fonction des groupes d'âge, du type de grippe, de la nature du médecin, on est un peu déçus car il n'y a pas de différence, ce qui est plutôt rassurant. Il n'y a donc pas d'impact majeur de ces variables.

Analyse prédictive

La deuxième partie de l'étude était une analyse prédictive de la base. Elle a été faite par Yann Le Strat, qui travaille au département des maladies infectieuses de l'InVS.

Le principe est de réaliser une analyse multi-variée en utilisant un modèle de régression logistique. Nous sommes donc là dans un modèle prédictif. L'objectif est de prédire la probabilité d'avoir une grippe, en fonction des variables prédictives que sont les symptômes, l'âge et le sexe, donc on parle de probabilité cette fois-ci.

L'avantage et le choix de Yann, étaient de modéliser tous les modèles possibles à partir de la base, c'est-à-dire toutes les combinaisons : 1, 2, 3 variables, âge, sexe, tous les symptômes. Tout a été généré de manière automatique. Manuellement ce n'est pas possible, cela fait plus de 200 000 modèles. Yann a retenu les meilleurs modèles en fonction de la sensibilité, de la spécificité et de l'aire sur la courbe.



Les meilleurs modèles retenus

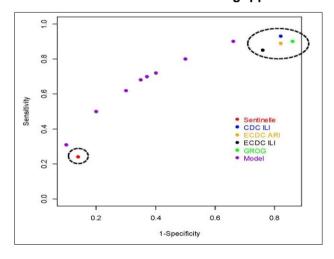
	Optimal specificity			Optimal sensitivity			vity	Minimal	Maximal	
Predictive model	given a fixed sensitivity			given a fixed specificity			ificity	Cook's distance	Area Under Curve	
Performances										
Sensitivity	0.60	0.70	0.80	0.90	0.72	0.62	0.50	0.31	0.68	
Specificity	0.72	0.63	0.50	0.31	0.60	0.70	0.80	0.90	0.65	
AUC	0.71	0.71	0.71	0.70	0.71	0.71	0.71	0.70	0.71	0.71
Variables										
Age	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sex	X				X		X	X		X
Weakness	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Headhache	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dyspnoe	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fever chills	X	X	X	X	X		X			X
Otitis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bronchitis				X		X	X			
Sudden onset	X	X	X	X	X	X	X			X
Coryza	X	X		X	X	X	X		X	X
Pharyngitis	X		X		X		X	X	X	X
Myalgia		X	X	X	X		X			X
Cough	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fever >= 38.5	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Fever > =39	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Fever >=100 Fahrenheit (37.8°C)			X	X				X		
Maximum temperature				X				Χ		
Vaccinated	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X 5

Première constatation, petite déception, il n'y a pas de définition clinique parfaite : 90 % de sensibilité, 90 % de spécificité, cela n'existe pas. En tout cas, on n'a pas pu le modéliser. Donc il a fallu faire des choix. En imposant par exemple une sensibilité à 0,6 %, le meilleur modèle qu'on puisse avoir donne une spécificité à 0,7 %. Quand on impose une sensibilité à 0,9 %, on a une spécificité au mieux à 0,3 %.

On constate quand même que ces performances sont supérieures aux définitions existantes.

Par contre, ce que vous voyez ici, c'est le nombre de variables incluses dans ces définitions. Pour les précédentes définitions on était entre trois et huit variables, là on a un nombre de variables incluses dans la définition qui est considérable, avec des variables qu'on ne voudrait pas vraiment voir telles que l'âge, parfois le sexe et parfois la vaccination. Donc, on peut améliorer encore cette base, mais alors on augmente le nombre de variables.

Modèles et définition de la grippe





Lorsqu'on représente maintenant les modèles du graphique précédent, si on le souhaite on peut avoir un *continuum* de définition de la grippe. On peut très bien aussi avoir des définitions de grippe qui sont intermédiaires. Par contre, ce qu'on ne peut pas avoir, ce sont des définitions parfaites avec 100 % de spécificité et 100 % de sensibilité; ce n'est pas possible, en tout cas dans cette base.

Conclusions

L'analyse descriptive a donc montré que la plupart des définitions étaient sensibles, la seule définition spécifique étant celle du réseau Sentinelles, mais évidemment au détriment de la sensibilité.

L'analyse prédictive montre qu'on peut avoir, si on le souhaite, des définitions intermédiaires.

On ne peut pas avoir de définitions parfaites.

L'amélioration des caractéristiques actuelles de ces définitions est possible. Générer une nouvelle définition voudrait dire inclure de nouvelles variables.

Bien sûr, ces données ayant été obtenues sur la base des GROG, il est nécessaire de les valider sur une base extérieure, un autre système de surveillance européen par exemple.

Pour ceux qui en doutaient encore, il n'existe pas de définition parfaite de la grippe existante ou potentielle qui permette de répondre parfaitement à l'ensemble des objectifs qu'on pourrait fixer à un réseau de surveillance.

Il va falloir faire des choix a priori :

- est-ce qu'on veut choisir une définition simple telle que celle du CDC ?
- est-ce qu'on veut éviter d'inclure des variables telles que l'âge ?
- est-ce qu'on souhaite se focaliser sur un niveau de performance ?

et finalement la meilleure définition ne pourra être qu'en regard de la structure et des objectifs du réseau.

Je vous remercie pour votre attention et je tiens à remercier tous ceux qui ont participé à ce travail.

Questions/Réponses avec la salle

Aurélie MAYET, *Médecin en chef, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), coordination SMOG* : Merci pour cette communication très intéressante.

Effectivement, quand on parle de surveillance épidémiologique, on met le doigt sur un facteur très important qui est de compter les cas, et on ne peut pas compter les cas si on n'a pas de définition précise de cas.

Cette définition allie sensibilité et spécificité et, comme tu l'as dit, c'est vraiment en fonction des objectifs du réseau que se résoudra le problème : Qu'est-ce qu'on cherche à compter ?

Il y a donc des choix à faire entre une définition sensible, qui va essayer de détecter le plus précocement les épidémies, dans un objectif d'alarme puis d'alerte, et une définition plus spécifique, qui serait peut-être plus axée sur des objectifs de santé publique, à savoir un marqueur d'indisponibilité ou de morbidité lié à la grippe, en termes d'arrêt de travail notamment. Il est vrai que les objectifs sont complémentaires, mais le choix est assez difficile.

Ce qu'on peut dire aussi, c'est qu'on ne peut pas non plus rajouter beaucoup de variables. L'idéal serait d'avoir une définition à 90% de sensibilité et 90% de spécificité. C'est évident, mais trop de variables nuiraient à l'acceptabilité du réseau. Il faut aussi éviter une charge de travail que les médecins vigies pourraient ne pas supporter.



Il est vrai que le réseau SMOG (Système Militaire d'Observation de la Grippe) surveille les IRA comme le Réseau des GROG, dans une optique de détection précoce. En revanche, nos étatsmajors sont plus intéressés par une définition qui est l'IRAF. C'est une IRA avec de la fièvre, un peu comme la définition de grippe clinique. Ce qui intéresse les états-majors, c'est plutôt l'indisponibilité liée à la grippe, d'où la nécessité d'une définition plus spécifique.

Laurence WATIER, chercheur INSERM: Ayant regardé les données du Réseau des GROG et celles du Réseau Sentinelles et partant des deux définitions des réseaux, j'ai constaté une différence énorme entre la sensibilité et la spécificité si on regarde quand le GROG déclare le début de l'épidémie par rapport à Sentinelles en 2008-2009 (une étudiante a fait la comparaison à partir de 2000), mais sinon il n'y a qu'une seule année, je crois, où il n'y avait pas de concordance entre les deux systèmes. Comment l'expliquez-vous?

Jean Marie COHEN, *médecin épidémiologiste, coordinateur, Coordination Nationale du Réseau des GROG*: Je pense avoir une réponse. Chaque mardi, on a une conférence téléphonique entre l'InVS, Sentinelles et les GROG et on se met d'accord.

Anne MOSNIER, médecin épidémiologiste, coordinatrice, Coordination Nationale du Réseau des GROG: C'est vrai en partie, mais c'est surtout parce que la faible spécificité des données GROG est renforcée et rendue spécifique par la virologie, puisque nous, nous sommes en confrontation clinique et virologique.

C'est toute la difficulté et comme le disait Jean-Sébastien, cela dépend de l'objectif et des moyens du Réseau. Si on a de la virologie, on a moins besoin d'être spécifique, puisqu'on aura un apport de spécificité.

Hervé BERCHE, *médecin généraliste, vigie GROG*: J'ai une question simple pour Jean-Sébastien: *Je suis médecin vigie, pour 2014-2015, quelle définition je vais devoir prendre*?

Jean-Sébastien CASALEGNO, virologue, Institut de microbiologie, Hospice Civils de Lyon: Cela dépend du réseau.

Hervé BERCHE: Quelle définition vas-tu conseiller au réseau unique de prendre?

Jean-Sébastien CASALEGNO : Là-dessus je ne peux pas répondre. Je pense qu'il vaut mieux construire d'abord ce réseau unique et ensuite élaborer la définition, que l'inverse.

François BRICAIRE, infectiologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière: Quand on regarde un peu la différence principale, il me semble que c'est la hauteur de la fièvre qui paraît l'élément le plus important. Autrement dit, est-ce qu'on ne peut pas travailler sur une échelle différente de la hauteur de la fièvre pour améliorer le rapport sensibilité et spécificité?

Jean-Sébastien CASALEGNO: Le seul moyen d'avoir les deux, c'est d'avoir une définition emboîtée et peut-être jouer sur certaines variables telles que la température. Si on enlève la température au réseau Sentinelles, on retombe sur des seuils de sensibilité, en tout cas dans cette base, qui sont proches des autres. La température supérieure à 39° est, bien sûr, ce qui fait la différence, très clairement.

Toutes les petites finesses qui sont dans la définition jouent peu en termes de sensibilité, donc est-ce que ce pourrait être une solution ... ?

Marcelle RECHE, médecin généraliste, vigie GROG: Bonjour, je suis médecin vigie mais j'avais une remarque. Il me semblait que Sentinelles et GROG n'avaient pas tout à fait le même objectif (je participe aux deux réseaux): dans le Réseau Sentinelles, on essaye de bien savoir quand est-ce que la grippe clinique va gêner le fonctionnement de la société, les arrêts de travail, les coûts, les conséquences qui en découlent; dans le Réseau des GROG, on cherche plutôt à avoir des virus, à savoir qu'est-ce qui circule en ce moment, pas tant pour la clinique, mais plutôt –d'après mon impression- pour suivre l'évolution virologique, et que nos grands chercheurs nous disent un peu les conduites à tenir qui en découlent.

Je demande confirmation que les deux valeurs sont complémentaires mais est-il obligatoire qu'on ait vraiment une spécificité et une sensibilité qui soient à 100 % pour les deux ?



Jean-Sébastien CASALEGNO: Je pense que les définitions sont adaptées aux objectifs de chaque réseau, c'est très clairement pour cela qu'elles ont été choisies.

Jean THIBERVILLE, médecin généraliste, vigie GROG: Est-ce que la sensibilité et la spécificité augmentent au fil de la saison? C'est-à-dire, est-ce que le sens clinique des médecins s'affine en se disant: « Tiens, c'est de la grippe parce que j'en ai vu quelques-unes, et cela ressemble vraiment à cela. »?

Jean-Sébastien CASALEGNO: Non, on ne voit pas de différence sur la performance en termes de sensibilité et de spécificité. C'est ce qu'on pourrait supposer, mais en fait non.

Aurélie MAYET, Médecin en chef, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), coordination SMOG: De toute façon, les critères de définition, normalement, sont standardisés et doivent être reproductibles, donc je pense que par définition ce sont des cases à cocher, cela doit être comme cela.

Jean THIBERVILLE : Non, ce n'est pas à cela que je pensais.

A un moment donné un médecin décide de prélever ou pas. Il décide de prélever parce qu'il pense qu'il s'agit de la grippe, en se basant sur un certain nombre de critères internes qu'il ressent.

Ma question était : est-ce qu'au fil d'une saison, d'une saison et d'une seule, est-ce que ces critères s'affinent ?

Jean-Sébastien CASALEGNO : Je pense que cela se voit plus sur la proportion de prélèvements positifs.

Jean THIBERVILLE : C'est ce que je veux dire, c'était ma question.

Jean-Sébastien CASALEGNO: Au début, effectivement on a à faire à des prélèvements où le taux de positivité est plus élevé parce qu'ils sélectionnent plus quelque chose qui ressemble à la grippe, puis on a l'impression que cela retombe un peu, parce qu'il y a plus de virus qui circulent, ou qu'on est moins dans ce système très spécifique.

Marcel RUETSCH, médecin généraliste, vigie GROG: Je souhaite revenir sur la température. Je viens de diriger deux thèses qui ont été soutenues à la Faculté de Strasbourg et présentées chacune au congrès de la médecine générale de Nice. Elles ont bien montré la difficulté « dans la vraie vie » de mesurer la température, à la fois par les patients et par les médecins.

Les patients ont du mal à savoir ce que c'est la température : ils ont des thermomètres qui ne sont pas en état de fonctionnement, ils ne mesurent pas, ou alors ils mesurent après avoir pris des médicaments antipyrétiques.

Les médecins, rassurez-vous, font un peu mieux, du moins dans nos deux travaux de recherche, mais ils ont bien du mal quand le patient est venu après avoir pris des médicaments antipyrétiques, car la mesure de la température n'est alors plus fiable.

Je pense qu'on a pu montrer ainsi qu'en période d'épidémie, même chez les médecins vigies motivés et compétents, la mesure de la température n'est vraiment pas une variable très fiable ; pour ne pas dire le contraire.

Jean-Sébastien CASALEGNO: Bien sûr, on traite cela comme une variable statistique, mais effectivement il y a une grande variabilité. C'est pour cela que dans certaines définitions on parle de « sensation de fièvre », même si elle n'est pas mesurée. Une sensation de fièvre, ça suffit pour dire syndrome grippal. Effectivement, on ne peut pas traiter ce critère-là comme celui de l'âge du patient, c'est certain.



Fluresp, Anydémic : 2 expériences de modélisation

Dr Jean Marie COHEN, médecin épidémiologiste, coordinateur, Coordination Nationale du Réseau des GROG

Je vais vous présenter deux travaux qui tournent autour de la grippe, non pas sous l'angle du médecin mais sous celui des politiques.

Fluresp



Une étude européenne

FluResp est un grand projet européen regroupant beaucoup d'organisations prestigieuses comme l'OMS, l'ECDC. Nous, nous sommes là, tout petits, mais nous animons un des *work packages*, un mot à la mode dans ce monde extrêmement bureaucratique.

Le but de FluResp est de démontrer qu'il est possible de faire une étude dans plusieurs pays européens, comparant le coût et l'efficacité de stratégies combinées lors d'une pandémie de grippe. En 2009, les autorités se sont en effet aperçues qu'elles étaient incapables d'évaluer l'intérêt de mettre en œuvre à la fois la vaccination, les antiviraux, les masques et les fermetures d'aéroports et qu'elles l'avaient fait un peu « au pif ».

Il était donc intéressant d'essayer de construire un outil permettant que « le pif » soit un peu quantifié.

L'étape italienne : critères et scénarii de pandémies

La première étape, réalisée par l'équipe italienne de l'Institut Supérieur de Santé de Rome, a consisté à lire toute la littérature portant sur la scénarisation des pandémies pour retenir quatre critères descriptifs de ces pandémies :

- le taux d'attaque, c'est-à-dire le nombre de patients allant voir un médecin à cause d'une grippe pandémique,
- le taux de létalité, c'est-à-dire ceux qui en meurent,
- le taux des hospitalisations,
- le taux des hospitalisations en réanimation.



Ils ont ensuite décrit six scénarios :

- grippe saisonnière classique,
- grippe type pandémie 2009,
- diffusion large, mais grippe pas trop grave,
- diffusion large, mais grippe assez grave,
- pandémie avec des dangers très importants pour des groupes à risques,
- catastrophe générale.

et défini ainsi un certain nombre de scénarios.

L'étape française :

1 . faisabilité, impact, « phasing »

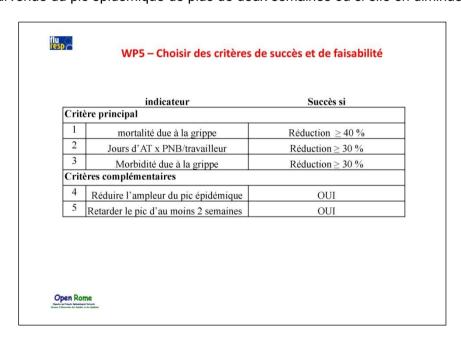
C'est à ce moment-là que notre équipe est intervenue. Nous avons travaillé essentiellement avec l'OMS à Genève, notamment avec Sylvie Briand (venue l'année dernière à la journée des GROG), sur le *work package 5*. Cela consistait d'abord à lister les interventions plausibles, admissibles, susceptibles d'être mises en œuvre en Europe.

A noter que nous avons enlevé de la liste la fermeture des aéroports, tout le monde ayant dit que ce n'était pas faisable et que cela ne servait à rien.

Le « phasing », revient à poser la question : à quel moment telle intervention pourrait-t-elle être mise en œuvre, en pratique ? Par exemple : en cas de pandémie, une vaccination ne pourrait à l'évidence pas être réalisée pendant les trois premiers mois, puisqu'on ne disposerait pas du vaccin. Le phasing complique beaucoup les choses.

Notre travail a consisté ensuite à choisir des critères d'efficacité. Après beaucoup de discussions, notamment avec les Anglais qui n'étaient pas d'accord avec nous, nous avons retenu cinq critères. Par exemple, la mortalité : une intervention efficace, surtout si elle est chère, doit réduire la mortalité de 40 %.

On a procédé de même pour tous les indicateurs, mais en ce qui concerne l'ampleur du pic épidémique, nous n'avons pas été capable de nous mettre d'accord et nous nous sommes contentés de critères plus qualitatifs : une intervention est considérée comme efficace si elle retarde la survenue du pic épidémique de plus de deux semaines ou si elle en diminue l'ampleur.





Nous avons ensuite évalué la faisabilité puis l'impact des mesures à proposer, en nous basant sur une analyse bibliographique. L'interrogation des réseaux de surveillance dans chaque pays est également intéressante, car il y existe souvent des données dormantes qui ne sont pas publiées.

Il a fallu créer des modèles pour calculer l'impact en fonction de chaque scénario et de chaque particularité nationale, et y intégrer le délai entre la prise de décision et le moment où la mesure fait effet.

2. Coûts/efficacité

Aux résultats précédemment obtenus, il faut ajouter les coûts. Pour calculer ces coûts, nous avons été pragmatiques.

Nous avons utilisé deux sources d'information :

- Les rapports parlementaires sur la pandémie, puisque pratiquement chaque pays a eu son enquête parlementaire pour comprendre pourquoi la pandémie ne s'était pas passée comme lors de la « grippe espagnole ».
- Des enquêtes extrêmement pragmatiques, par exemple pour chiffrer le coût d'un ECMO :

Acheter un matériel de réanimation sophistiqué, semblant extrêmement efficace pour lutter contre la mort provoquée par des grippes sévères, est une des mesures considérée, mais chiffrer exactement le coût d'un ECMO n'est pas vraiment possible, même pour un hôpital. Donc, il a été préférable d'évaluer le coût mensuel d'une infirmière formée à la gestion d'un ECMO et de rajouter le prix moyen d'un appareil négocié avec les constructeurs, en utilisant une fourchette de prix.

De même, en ce qui concerne le coût d'un lit supplémentaire en réanimation, le problème n'est pas l'achat du matériel, mais le personnel infirmier. Nous avons donc estimé le coût de quatre infirmières et rajouté 20 % pour le matériel et les consommables.

Tous les coûts seront utilisés pour modéliser et calculer les coûts/efficacité.

Ce travail est actuellement en cours.

Je tenais à vous dire aussi que je pense que nous allons avoir à travailler avec les mathématiciens et les économistes et qu'il faudra être très ouvert.

Il faut vraiment ouvrir la porte en grand, surtout si nous arrivons à créer un réseau GROG-Sentinelles, car nous aurons énormément de choses à montrer à nos partenaires européens et eux vont avoir beaucoup de choses à nous apprendre.

Anydémic

Anydémic





Pr Michel LAMURE (Université Lyon 1), Tan Tai BUI (Open Rome), Cynthia BASILEU (Open Rome à l'époque) HO Tin Trinh (Open Rome), Pr Nadia KABACHI (Université Lyon 1), Pr Marc BUI (EPHE)

Une aide à la décision, un système « multi-agents »

Anydémic est une tentative pour fabriquer un simulateur d'épidémie. Il ne s'agit pas de prévoir ce qui va se passer, parce que quand on connaît un peu la grippe, on renonce très vite à faire la moindre prédiction. Il s'agit d'un simulateur permettant de tester l'impact de décision ou de stratégie de lutte contre les pandémies ou les épidémies.



Si le but d'Anydémic est simple (simuler une épidémie), le cahier des charges est extrêmement ambitieux et complexe. Globalement, il s'agit d'obtenir un outil qui puisse être utilisé par n'importe qui, très vite, pour un prix dérisoire, qui soit extrêmement flexible, et qui permette de gérer la prise de décision dans les conditions difficiles d'une situation de crise.

Savoir si cet outil a atteint son but est simple : si des gouvernements de pays pauvres s'en servent sans problème, c'est qu'on aura réussi. Si ce n'est pas le cas, nous n'aurons pas été assez bons, en tous cas le but n'aura pas été complètement atteint.

Travailler sur ce type de modèle requiert essentiellement des compétences de mathématiciens ou d'informaticiens. Il y a aussi quelques médecins, pour apporter une réelle connaissance des maladies, mais l'essentiel est un travail mathématique.

Un schéma de population

Contrairement aux modèles qu'on appelle «cloisonnés» (modèles SIR, SEIR, que les initiés connaissent bien) et aux modèles «petit monde» (utilisés avec succès par Fabrice Carrat, la base du système repose ici sur un système «multi-agents» asymétrique.

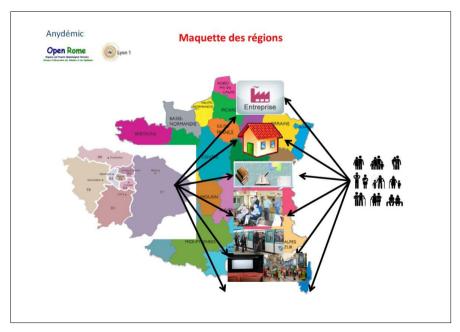
Multi-agents car on va faire une maquette de la population, comme on le ferait au centième pour celle d'un train, mais chaque individu inclus dans cette maquette sera décrit par des variables dotées elle-même de beaucoup de paramètres.

Par exemple, pour une personne, seront documentés le sexe, l'âge, le métier, les moyens de transport utilisés, l'emploi, le lieu d'habitation, le type d'habitation (maison ou immeuble). On notera aussi si elle est vaccinée contre l'épidémie en question ou pas, si elle est pour ou contre la vaccination, combien de gens elle fréquente au travail, combien de personnes habitent chez elle (enfants, adultes), s'il existe des grands-parents (vivant en EHPAD ou non ?), etc.

On obtient donc ainsi une description d'une grande finesse, que l'on peut améliorer quasiment autant qu'on le veut.

Le deuxième volet de renseignement est le schéma d'évolution de l'infection. Il comporte de nombreuses étapes, certaines marquées par une forte contagiosité, d'autres pas du tout. On peut rajouter la façon dont se fait soigner la population par exemple, car il y a ceux qui veulent être hospitalisés, ceux qui le sont contre leur gré ou ceux qui doivent aller en réanimation, etc. Là aussi on peut ajouter toutes sortes de finesses assez rapidement.

A l'aide de tous ces paramètres on réalise une carte avec des maisons, des entreprises, des maisons de retraite, des moyens de transport, des flux de transport, des aéroports, des salles de cinémas, etc.





Pour documenter cette maquette, il faut avoir des sources documentaires solides. Le maillon faible, on le sait déjà maintenant, serait d'avoir à utiliser Anydémic dans un pays pour lequel il n'existe pas de statistiques du type de celles de l'INSEE, car on ne pourrait pas l'utiliser sans faire des suppositions extrêmement compliquées et souvent foireuses.

On fait tourner ce modèle en prenant en compte le schéma d'une journée : le matin, départ au travail (quand on en a un) ou à l'école, avec le choix du moyen de transport utilisé, ensuite les gens que l'on rencontre, puis, en fin d'après-midi le retour à la maison avec le même moyen de transport (pour l'instant, on a un peu simplifié en considérant que ceux qui vont au travail en bus reviennent en bus, même s'il y en a qui reviennent en vélo...); enfin, le soir, la vie familiale (ou bien celle de ceux qui vivent seuls, etc). Encore une fois cela offre une grande finesse.

Ayant, pour chaque étape, défini les contacts des gens entre eux, on fait une simulation en introduisant une épidémie dans cette maquette de population et on voit comment cela se passe. On s'est aperçu que, selon la façon dont on introduisait l'épidémie, on n'obtient pas les mêmes résultats. Donc, au lieu de ne faire qu'une introduction, on en fait 1 000, 10 000, 100 000, un million quand on a le temps, et on regarde ce qui est stable, quels sont les points communs entre toutes ces facons de scénariser le début de circulation virale.

La simulation par pré-topologie stochastique

Il n'est pas exclu qu'on fasse tourner Anydémic dans des grands centres de calcul pour tester différentes méthodes, mais tout repose sur le même outil mathématique, inventé à Lyon, qui s'appelle la « pré-topologie stochastique ». Si vous me demandez ce que c'est, je vous dirai qu'en gros, la topologie est la façon de résoudre le « problème des ponts de Nuremberg ». La pré-topologie élargit un peu le domaine de la topologie; on y ajoute un système d'information géographique avec du géocodage et on greffe là-dessus des probabilités.

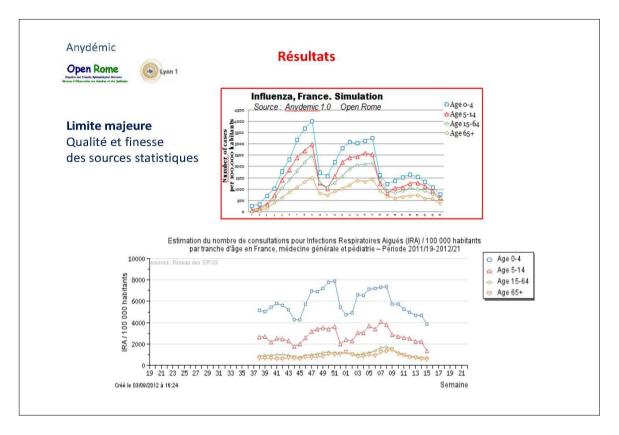
Quand une donnée manque, il faut en faire une estimation. Par exemple : un enseignant n'est pas comme une personne âgée dans une maison de retraite, il voit plus de gens. Si on se demande combien il en voit, on n'a pas de statistique là-dessus. Par contre, on a la statistique de l'Education Nationale sur la taille des classes et on a donc construit une variable selon la probabilité qu'un instituteur voie entre tant et tant d'élèves, avec une médiane à tant. On procède ainsi pour chaque variable.

Tout ceci est possible grâce à l'informatique. Une des contraintes est que cela doit absolument tourner sur une petite machine, pour être peu cher et portable.

Nous utilisons des logiciels dont l'un a été fabriqué par Open Rome avec l'aide de l'Université Lyon 1. Le programme est écrit sous forme de diagramme de classes et tourne avec des écrans de simulation. Cela donne l'impression d'être assez simple.

Voilà quelques résultats provisoires : en haut ce qui est simulé avec un scénario épidémique et en bas ce que le GROG observe en un hiver.





Ce travail dure depuis sept ans et est loin d'être terminé.

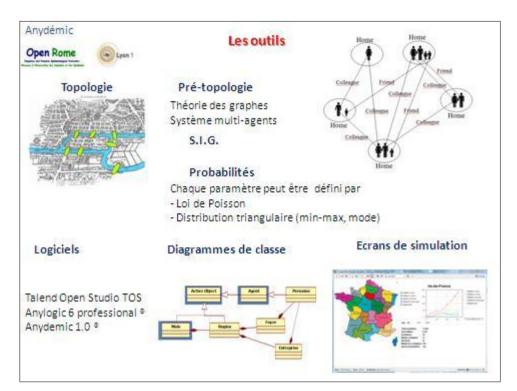
En conclusion je ferai deux réflexions :

 Peut-être, un jour, les données du réseau commun GROG-Sentinelles pourront servir à alimenter ce type de modèle et aider les décideurs à prendre des décisions.

et

• Les mathématiques sont comme les microprocesseurs dans notre électroménager : il commence à y en avoir partout, et cela va être de pire en pire. Donc, mieux vaut parler avec les mathématiciens.





Ce schéma donne une vue d'ensemble de la démarche de création du modèle anydémic.

En haut à droite, le problème des ponts de Nuremberg : peut-on suivre un trajet permettant de passer sur tous les ponts au moins une fois mais une seule fois ?



Prescription et délivrance des antiviraux en médecine de ville dans le traitement de la grippe pandémique et saisonnière : Rétro-Dina, un travail en commun avec le Réseau Sentinelles

Dr Thierry BLANCHON, médecin, Responsable adjoint du Réseau Sentinelles, UMR S 707 INSERM

Bonjour à tous et merci beaucoup au GROG pour son invitation.

J'ai le plaisir aujourd'hui de vous présenter un travail qui a été fait en commun entre le Réseau des GROG et le Réseau Sentinelles dans le cadre d'une thèse de médecine générale. Malheureusement l'interne ne pouvait pas être là aujourd'hui, j'ai donc le plaisir de présenter son travail qui s'intéresse à la prescription et la délivrance des antiviraux en médecine de ville.

Le contexte et les objectifs de l'étude

La grippe, vous le savez, est un motif très fréquent de consultation en médecine générale. Les chiffres vont dépendre de l'indicateur et la façon dont on le mesure, mais on peut estimer qu'il y a chaque année pendant les périodes épidémiques entre 700 000 et 4 800 000 consultations pour syndrome grippal en médecine générale. C'est donc véritablement quelque chose auquel vous êtes confrontés. On voit dans nos deux réseaux que c'est un point important de vos consultations pendant l'hiver, car cela représente 1 à 8 % de la population générale qui vient vous consulter.

Les antiviraux ont fait l'objet de recommandations du Haut Conseil de Santé Publique, recommandations qui évoluent. La dernière date de novembre 2012.

On peut aujourd'hui se demander : les antiviraux sont-ils recommandés ou pas ? Oui, ils le sont, mais dans le cadre de traitement curatif chez les personnes symptomatiques qui sont :

- à risque de complication c'est-à-dire, et cela est bien écrit dans les recommandations, des personnes ciblées pour la vaccination antigrippale. On verra que c'est quand même un champ assez large, et que cela laisse une part importante à votre jugement;
- les cas de grippe grave d'emblée ou dont l'état général s'aggrave selon le médecin qui le prend en charge, ou dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe ;
- en période de circulation du virus de la grippe (définie par les réseaux de surveillance);
- en les initiant le plus rapidement possible. Aucun délai n'est cependant indiqué spécifiquement dans ces recommandations, même si les études mentionnées sont celles qui ont été faites avec administration d'antiviraux dans les 48 premières heures.

L'efficacité des antiviraux reste cependant assez controversée. Les études sur lesquelles se sont appuyées ces recommandations montrent une certaine efficacité sur la diminution de la durée de la maladie ou celle du portage, ou encore des complications. Mais il y a toute une controverse autour des questions : quels sont le poids et l'impact réels de ces antiviraux ? Aucune étude n'a montré une efficacité en termes de diminution de l'hospitalisation ou de la mortalité et certaines d'entre elles posent des problèmes de biais, en particulier quant elles ont été faites chez des sujets sains ou en tout cas en bonne santé, grippés mais en bonne santé, et non chez des populations à risque.

On ne connaît donc pas bien le poids et l'utilisation de ces antiviraux en médecine de ville, il n'y a aucune publication jusque-là sur cette thématique.

L'objectif principal de cette étude était de mieux comprendre les facteurs associés à la prescription. Qu'est-ce qui fait que vous prescrivez ou vous ne prescrivez pas des antiviraux ? Pour qui les prescrivez-vous en médecine de ville (en médecine générale et en pédiatrie) ?

Bien sûr, il y avait des objectifs secondaires qui étaient d'estimer le taux de prescription des antiviraux par les médecins généralistes ou les pédiatres et leur évolution.



Matériel et méthodes

Nous nous sommes appuyés sur plusieurs bases de données à partir de la pandémie et dans les années suivantes pour voir comment évolue la prescription de ces antiviraux. Nous nous sommes aussi intéressés à la délivrance via les officines de villes et à la quantité de ces antiviraux délivrée chaque année.

Ces bases de données avaient été faites pour surveiller la grippe ou pour autre chose, mais n'ont donc pas été faites spécifiquement pour cette étude-là.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective observationnelle à partir de trois bases de données :

- la base de données du Réseau Sentinelles. Il y a en moyenne 375 médecins généralistes dans le Réseau Sentinelles qui participent à ce que nous appelons la surveillance continue. C'est-à-dire exactement comme le fait le GROG, la collecte de façon continue des données.
 - On s'est intéressé à <u>l'ensemble</u> des cas de syndromes grippaux vus en consultation car les médecins généralistes Sentinelles, eux, déclarent et décrivent l'ensemble des cas qu'ils voient pendant la consultation.
- la base du Réseau des GROG. Il y a en moyenne 411 médecins et 115 pédiatres qui participent à cette collecte de données. Là, la description ne porte que sur les cas prélevés. Nous avions évidemment besoin dans notre étude de description de cas et nous nous sommes donc intéressés à cette population-là.
- la base de données IMS-health. C'est une société qui, grâce à un partenariat avec 14 000 officines (à peu près 60 % des officines de ville), collecte les données de l'ensemble des délivrances hebdomadaires, et nous transmet ces informations dans le cadre d'un partenariat scientifique.

L'idée étant de pouvoir comparer les données issues des bases Sentinelles et GROG, pour le critère d'inclusion on a utilisé la définition du syndrome grippal du Réseau Unifié puisque depuis plusieurs années, comme vous le savez maintenant, on a une définition commune : début brutal, avec une fièvre supérieure ou égale à 39°C accompagnée de signes respiratoires et de myalgies.

Pour les données du Réseau Sentinelles, quelle que soit la durée des symptômes, on a inclus vraiment l'ensemble des cas.

Pour les données du Réseau des GROG, on s'est concentré sur les patients qui avaient des symptômes depuis moins de 48 heures (on rappelle que les recommandations étaient de le prescrire le plus précocement). C'est une information qu'on n'a pas du tout dans les données Sentinelles et on pouvait donc se demander si les taux de prescription étaient différents. On s'est limité aussi aux patients vus dans le cadre du protocole mis en place entre le Réseau des GROG et l'Institut de Veille Sanitaire.

Nous avons limité les périodes d'étude aux périodes épidémiques (les recommandations portant d'ailleurs sur la période de circulation virale), la définition choisie étant celle de la méthode du *Serfling* (méthode publiée). Différentes méthodes sont utilisées, celles du *Serfling* part du niveau de base des syndromes grippaux pour quantifier simplement ceux qui sont dus à la grippe.

A partir de cette méthode nous avons examiné la période de la pandémie, puis les trois saisons grippales qui ont suivi.

Au total 35 188 cas de la base Sentinelles ont pu vraiment être utilisés. Les taux de description sont très bons (autour de 90 % selon les années). Le nombre de patients inclus par année varie proportionnellement à l'importance de l'épidémie de l'année.

Dans la base de données du Réseau des GROG, 1 854 cas ont été inclus, tous étaient décrits individuellement et ont pu être utilisés.

On a donc à faire à de grosses bases de données.



Nombre de patients inclus

	début des s	a durée depuis le symptômes ntinelles)	SG avec des symptômes ayant débute depuis 48h ou moins (Base Grog)		
Epidémie	Cas déclarés N	Cas décrits n (%)	Cas déclarés N	Cas décrits n (%)	
2009/2010	11786	11 067 (93,9)	731	731 (100)	
2010/2011	8415	7 809 (92,8)	377	377 (100)	
2011/2012	5262	4 984 (94,7)	286	286 (100)	
2012/2013	12561	11 328 (90,2)	460	460 (100)	
	38 024	35 188 (92,5)	1854	1854 (100)	

La moyenne d'âge est de 26 ans, mais évolue en fonction des années. Elle était à 21 ans lors de la pandémie, alors que ces moyennes tournent plutôt autour de 30 ans lors des épidémies de grippe saisonnières.

Les plus de 65 ans sont 1 400, ce qui est un nombre important, mais représente proportionnellement peu de personnes (4 %). Il y a à peu près autant d'hommes que de femmes. Les sujets vaccinés représentaient à peu près 4 % de la base. Il y avait aussi environ 4 % de patients présentant une pathologie chronique, quelques patients obèses, quelques femmes enceintes et quelques cas de patients hospitalisés.

Population de l'étude

	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	TOTAL
Age (année), moyenne (SD)	21,1 (17,0)	24,5 (18,9)	32,3 (22,0)	29,1 (20,7)	26,0 (19,8)
Age [Quartile ; Médiane]	[8;15;32]	[8;20;38]	[12;32;48]	[10;28;45]	[9;21;40]
Plus de 65 ans, n (%)	210 (1,9)	219 (2,8)	418 (8,4)	566 (5,0)	1413 (4,0)
Sexe masculin, n (%)	5357 (49,1)	3753 (49,0)	2413 (49,4)	5400 (48,4)	16 923 (48,9)
Vacciné contre la grippe saisonnière, n (%)	470 (4,4)	214 (2,8)	360 (7,4)	369 (3,3)	1413 (4,1)
Pathologie chronique, n (%)	501 (5,6)	278 (3,6)	271 (5,5)	437 (3,9)	1487 (4,2)
Obésité, n (%)	69 (0,8)	63 (0,8)	52 (1,1)	125 (1,1)	309 (0,9)
Grossesse, n (%)	41 (0,5)	31 (0,4)	21 (0,4)	28 (0,3)	121 (0,4)
Prescription d'INA, n (%)	1440 (16,1)	493 (6,5)	402 (8,2)	510 (4,6)	2845 (8,8)
Demande d'hospitalisation, n (%)	103 (1,0)	24 (0,3)	20 (0,4)	22 (0,2)	169 (0,5)

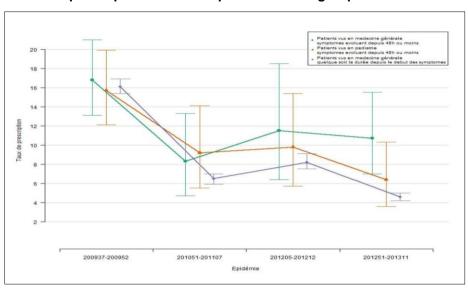
Si on regarde le taux de prescription de ces quatre saisons (taux de prescription pour les syndromes grippaux vus en médecine générale), on voit qu'il est globalement de 8,8 % et qu'il y a quand même une énorme différence entre les taux des périodes de grippe saisonnière et celui de la pandémie (16 %). On voit aussi que la tendance est quand même plutôt à la baisse, avec des taux de prescription estimés à 4,6 % pour la saison 2012-2013.

La courbe bleue, faite sur la base de Sentinelles, ne concerne donc que les médecins généralistes. Comme il y a un nombre important de cas, on arrive à avoir un intervalle de confiance assez fin.



Les deux autres courbes ont été obtenues à partir de la base de données du Réseau des GROG :

- en vert, les syndromes grippaux vus par les médecins généralistes dans les premières 48 heures. Bien sûr, la base est restreinte, l'intervalle de confiance est plus large, mais on voit quand même qu'on a des taux très proches. Il n'y a pas de différence notable pendant la pandémie. En pédiatrie également, les taux sont également très proches.
- en rouge, les syndromes grippaux vus par les pédiatres dans les premières 48 heures. La tendance est la même, mais on observe quand même que les taux de prescription restent relativement plus élevés dans les premières 48 heures en médecine générale (au-dessus de 10 %) pour la dernière épidémie.



Taux de prescription selon les épidémies et les groupes de médecins

Examinons maintenant les facteurs associés : qu'est-ce qui fait que vous prescrivez des antiviraux ou pas ?

On voit que le sexe ne joue pas du tout, il n'y a pas de différence significative.

La vaccination contre la grippe saisonnière ne semble pas jouer, ni le fait que ce soit un patient pour lequel vous demandez une hospitalisation (sans doute parce qu'on est sur un très faible effectif). On peut aussi se dire que si vous demandez une hospitalisation, la prise en charge sera hospitalière.

Par contre, il y a des facteurs qui ressortent et qui sont finalement assez attendus.

On a créé une variable « composite » entre l'âge et la pathologie chronique, parce que c'étaient deux variables très liées et que les séparer posait un problème.

Si on prend comme classe de référence les moins de 65 ans **sans** pathologie chronique et qu'on la compare :

- aux moins de 65 ans avec pathologie chronique, un Odds ratio (OR) important apparaît (14,85 %), significatif car très associé à la prescription d'antiviraux ;
- aux 65 ans et plus sans pathologie chronique (donc là on ne compare plus que sur l'âge), là encore il y a une différence significative, mais peu importante. On voit que ce qui fait que vous prescrivez des antiviraux ou pas, c'est beaucoup plus la pathologie chronique que le simple fait d'avoir 65 ans.
- aux 65 ans et plus <u>avec</u> pathologie chronique, on retrouve également des OR assez importants.



Un autre facteur qui a été retrouvé est l'**obésité**. Dans ce cas là aussi on sait que la vaccination est recommandée, et donc les antiviraux sont recommandés. C'est un facteur associé à la prescription avec un OR à 4,67.

Le dernier facteur associé était la **pandémie**, mais comme on l'a vu tout à l'heure, il y a eu une prescription nettement supérieure pendant la pandémie par rapport aux grippes saisonnières.

Déterminants de prescription

Quand il n'y a pas d'OR, c'est qu'il n'y a pas de différence significative observée dans les modèles

			Analyse multivariée N= 31 154		
Variable	N	Patients Traités n (%)	OR	OR (IC 95 %)	Р
Sexe Masculin	15657	1419 (9,1%)	-		
Sexe Féminin	16289	1374(8,4%)			
Plus de 65 ans avec pathologie chronique ¹	327	105 (32,1%)	7,54	[5,86 ; 9,70]	<0,001
Plus de 65 ans sans pathologie chronique	986	70 (7,1%)	1,35	[1,04 ; 1,74]	0,023
Moins de 65 ans avec pathologie chronique	1134	607 (53,5%)	14,85	[13,00;16,97]	<0,001
Moins de 65 ans sans pathologie chronique	29640	2023 (6,8%)			
Vacciné contre la grippe saisonnière	1363	262 (19,2%)	-		
Non vacciné contre la grippe saisonnière	30620	2533 (8,3%)			
Obésité ²	303	126 (41,6%)	4,67	[3,50;6,22]	<0,001
Sans obésité	31793	2681 (8,4%)			
Hospitalisation	131	17 (13,0%)	-		
Pas d'hospitalisation	31352	2757 (8,8%)			
Pandémie 2009-2010	8918	1440 (16,1%)	3,19	[2,93;3,48]	<0,001
Hors Pandémie	23540	1405 (6,0%)			

Pour la grossesse, nous nous sommes limités aux femmes en âge de procréer. Le fait d'être enceinte ou pas est un facteur associé à la prescription d'antiviraux, on s'en doute, mais on trouve un OR très important (au-dessus de 10). On retrouve dans cette population, la présence d'une pathologie chronique, l'obésité, ou encore la pandémie, pour laquelle les taux de prescription étaient supérieurs.

Déterminants de prescription chez les femmes en âge de procréer

			Analyse multivariée N= 7 079		
Variable	N	Patients Traités n (%)	OR	OR (IC 95 %)	Р
Enceinte	116	53 (45,7)	10,63	[7,17;15,76]	<0,001
Non enceinte	7084	736 (9,0)			
Vacciné contre la grippe saisonnière	169	42 (24,9)			
Non vacciné contre la grippe saisonnière	6977	641 (9,2]			
Pathologie chronique	244	133 (54,5)	12,86	[9,70 ; 17,05]	<0,001
Sans pathologie chronique	6956	556 (8,0)			
Obésité	91	39 (42,9)	6,56	[4,02;10,68]	<0,001
Sans obésité	7109	650 (9,1)			
Hospitalisation	23	4 (17,4)			
Pas d'hospitalisation	7023	684 (9,7)			
Pandémie 2009-2010	1877	339 (18,1)	3,05	[2,57;3,62]	<0,001
Hors Pandémie	5395	357(6,6)			

Enfin, si on s'intéresse aux syndromes grippaux vus dans les moins de 48 heures (base de données GROG) on retrouve exactement la même tendance, les chiffres étant un peu moins forts, mais simplement parce qu'il y a moins de cas. On a la même variable composite, et on retrouve



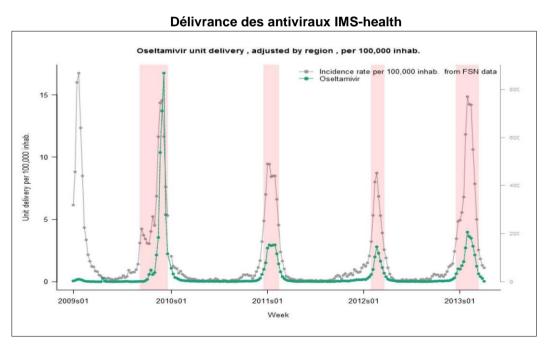
exactement la même association et la même tendance avec la pathologie chronique qui semble peser un poids important et l'âge un poids nettement moins important.

Par contre, on trouve de façon étonnante, mais là encore je pense que c'est un biais d'analyse et une limite du nombre de personnes incluses, le sexe masculin qui ressort de façon associée, alors que cela ne ressortait pas dans les autres analyses.

Déterminants de prescription lors des syndromes grippaux vus dans les moins de 48 heures

			Analyse multivariée N= 1511		
Variable	N	Patients Traités	OR	(IC 95 %)	Р
Sexe Masculin	947	103 (10,9%)	0,71	[0,51;0,94]	0,034
Sexe Féminin	887	116 (13,1%)			
Plus de 65 ans avec pathologie chronique ¹	1416	5 (33,3%)	4,83	[1,60 ; 14,58]	0,005
Plus de 65 ans sans pathologie chronique	15	3 (20,0%)	2,55	[0,70;9,30]	0,160
Moins de 65 ans avec pathologie chronique	15	34 (36,2%)	4,39	[2,74 ; 7,05]	<0,001
Moins de 65 ans sans pathologie chronique	94	146 (10,3%)			
Vacciné pour la grippe saisonnière	65	19(29,3%)	-		
Non vacciné pour la grippe saisonnière	1758	198 (11,3%)			
Pandémie 2009-2010	727	118 (16,2%)	2,22	[1,60;3,06]	<0,001
Hors Pandémie	1123	102 (9,0%)			
Vu par un pédiatre	959	106 (11,1%)	_		
Vu par un médecin généraliste	891	114 (12 ,8%)			

Considérons maintenant la partie délivrance des antiviraux, grâce à la base de données IMS. En rose figurent les périodes épidémiques, les graphes figurent l'incidence des syndromes grippaux calculés grâce au réseau unifié, puis la courbe verte, les taux de prescription des antiviraux.



On constate que:



- les taux de prescription sont très corrélés à la présence de l'épidémie et à la pandémie. On n'en est pas étonné, mais il est important de le montrer ;
- la prescription -et c'est d'ailleurs étonnant- a démarré assez tard par rapport au moment où nous, nous avons déclaré l'épidémie. Finalement, on a bien noté que la pandémie avait démarré un peu plus tard que ce qu'on avait annoncé, donc, le sens clinique des médecins a sans doute pu jouer :
- les taux de prescription des antiviraux chutent très nettement, bien évidemment, lors des saisons ultérieures :
- il n'y a pratiquement aucune prescription en dehors des périodes épidémiques. Il y a donc vraiment un respect très strict des recommandations.

Vous savez qu'il y a deux antiviraux qui sont des inhibiteurs de la neuraminidase. Le zanamivir n'est plus commercialisé, mais il reste des reliquats en pharmacies. On n'a considéré que l'oseltamivir (courbe verte) car les taux de prescription ont été de 99,99 % pour l'oseltamivir et de 0,01 % pour le zanamivir et de toute manière, vu que le laboratoire a arrêté de le commercialiser, cela va complètement s'arrêter.

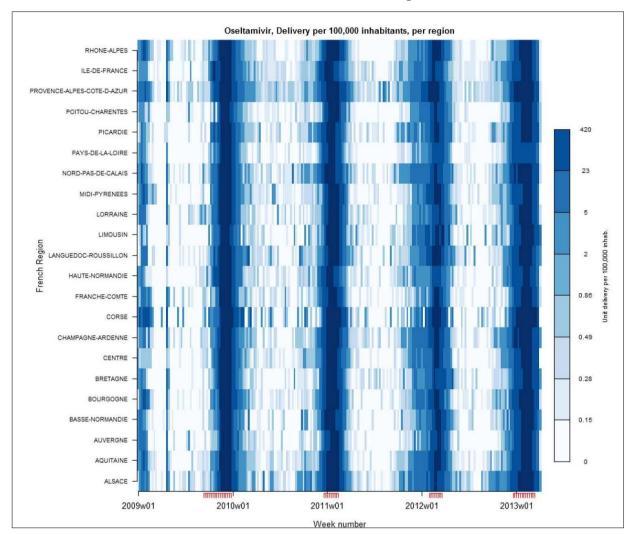
Il est intéressant de voir s'il y a des différences en fonction des régions.

Sur cette figure plus le bleu est foncé, plus les taux de prescription sont élevés.

On voit que dans toutes les régions, il y a vraiment quelque chose qui paraît très synchrone. Il est assez bien connu, de toute manière, que même si l'épidémie ne démarre pas en même temps dans toutes les régions, elle s'étend de façon très rapide à l'ensemble des régions françaises. Cela se retrouve vraiment dans les taux de prescription et on voit ainsi cette grande barre bleue, quelle que soit la région. Elle est peut-être un peu moins nette dans l'épidémie de 2011-2012, mais on a le sentiment que les taux de prescription sont très proches d'une région à l'autre. Bien sûr, il faudrait affiner tout cela.



Délivrance des antiviraux selon les régions



En conclusion:

- On a pu estimer que ces taux de prescription restent quand même relativement faibles en France, avec des tendances similaires que ce soit en médecine générale ou en pédiatrie.
- On a pu identifier clairement des facteurs associés à la prescription d'antiviraux, avec peu de différences que ce soit avant ou après 48 heures.
- On a vu que les taux étaient sensiblement différents, mais que les facteurs associés à cette prescription sont clairement les mêmes.

Il y a quand même des suites à donner à cette étude, notamment l'utilisation de données complémentaires. Pour l'instant en effet, on a utilisé des données communes entre le Réseau Sentinelles et le Réseau GROG, mais les deux réseaux ne recueillent pas exactement les mêmes données. Il faudrait donc arriver à aller plus loin avec, bien sûr, les signes cliniques par exemple :

- quel signe fait qu'on prescrit ou qu'on ne prescrit pas des antiviraux ?
- est-ce associé à une antibiothérapie ou pas ? On voit que les taux d'antibiothérapie prescrits en cas de syndromes grippaux sont quand même assez élevés, donc cela pose aussi des questions ;
- la confirmation virologique a-t-elle un effet : est-ce qu'on prescrit plus ? C'est, bien sûr, un peu un pari du médecin, mais on pourrait finalement confronter cela à la confirmation virologique.



Il y a derrière tout cela l'idée de mettre en place une étude prospective qui se ferait entre l'Université Paris Descartes, Bichat, le Réseau des GROG et le Réseau Sentinelles. Ce n'est qu'une réflexion, pour l'instant il n'y a pas d'étude programmée.

Je vous remercie beaucoup de votre attention.

Questions/Réponses avec la salle

Aurélie MAYET, Médecin en chef, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), coordination SMOG : Merci pour cette communication.

J'avais juste une petite précision à faire sur la prescription des antiviraux, qui était très spécifique durant la période pandémique, ce qui explique d'ailleurs les différences de courbes. D'abord, une prescription différée, parce qu'au début des recommandations, on voulait préserver le stock d'antiviraux dans la crainte d'une pandémie massive. Donc effectivement il y a eu un frein des autorités à cette distribution. Ensuite, le doublement des prescriptions s'explique aussi par ce qu'on appelle le traitement préemptif, je ne sais pas si vous vous en rappelez, ce fameux traitement non seulement des cas mais aussi des contacts (à doses curatives).

Donc la prescription est très corrélée aux recommandations. Cela souligne la nécessité d'une multidisciplinarité et une bonne concertation entre les acteurs du terrain et les décideurs.

Philippe BARGAIN, médecin généraliste, chef du service médical d'urgence d'Aéroport de Paris : Je n'ai pas vu l'incidence du non-remboursement par la Sécurité Sociale, ou remboursement par certaines mutuelles, et du taux de remboursement du Tamiflu à 30 %. Est-ce que cela n'a pas une incidence sur la prescription du médecin ?

Thierry BLANCHON: Si, sans doute, mais les données qu'on a aujourd'hui ne permettent pas du tout de faire cela. L'analyse prospective qu'on a envie de faire -et qu'on appellerait Dina- prendrait en compte bien évidemment toute cette partie sociologique, qui conduit les médecins et les patients à accepter ou refuser la prescription d'antiviraux.

Hervé BERCHE, *médecin généraliste, vigie GROG*: C'est probablement à la marge, mais je pense qu'il y a aussi des prescriptions d'ordre sociologique, qui vont peut-être se retrouver dans les moins de 65 ans sans pathologie chronique. Ce sont tous les gens qui sont au travail et qui ne veulent pas s'arrêter. On a eu quand même beaucoup de demandes et c'est dans ces cas-là qu'on fait des prescriptions. Je ne sais pas comment cela peut apparaître là-dedans, mais il y a une donnée qui doit être manquante.

Thierry BLANCHON: Tu as tout à fait raison. Cela fait partie des données qui nous permettraient d'aller plus loin. Je sais que dans le Réseau des GROG il y a ces données sur les arrêts de travail, des données que nous, on ne recueille pas. Il serait intéressant sans doute de regarder si tu prescris <u>plus</u> des antiviraux à des gens qui ont <u>moins</u> d'arrêts de travail. Aucune analyse n'a été faite dans ce sens-là, cela vaut le coup de regarder.

François BRICAIRE, infectiologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière: Le facteur vaccination antérieure n'intervient pas? Cela veut-il dire que les gens n'ont pas confiance dans la vaccination?

Thierry BLANCHON: Cela ne ressort dans aucune des analyses. Cela veut dire que ce n'est pas le fait que le sujet soit vacciné ou pas qui va faire qu'on va prescrire des antiviraux. Que le patient soit vacciné ou non, s'il se présente avec un syndrome grippal, le médecin connaît la limite de l'efficacité du vaccin antigrippal, donc peut se poser légitimement la question et cela ne rentre pas dans le jugement du médecin.



Virus respiratoires : quoi de neuf ?



Les nouveaux virus respiratoires en circulation dans le monde

Pr Sylvie van der WERF, virologue, Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN, CNR des virus influenzae

J'ai la lourde tâche de vous parler des nouveaux virus respiratoires dans le monde. Vous le savez, les infections respiratoires sont une des causes majeures de morbidité et de mortalité et bon nombre d'entre elles sont dues à des virus. Quant aux nouveaux virus respiratoires, je dirais qu'on en découvre quasiment tous les jours et qu'ils varient beaucoup.

Je m'attacherai plus particulièrement aujourd'hui aux virus respiratoires émergents à potentiel pandémique, sachant que pour prendre en compte le risque pandémique lié à ces virus, on étudie d'une part l'existence de cas de transmission d'homme à homme et d'autre part la sévérité de l'infection.

Je commencerai par les nouveaux virus influenza aviaires et porcins, qui font l'objet d'une attention particulière à l'heure actuelle, puis j'aborderai la question du nouveau coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient, encore appelé MERS-CoV.

Les virus influenza aviaires

Je rappelle que les virus grippaux circulent en permanence chez les oiseaux et en particulier chez les oiseaux aquatiques. A partir de ces oiseaux aquatiques, il peut y avoir infection de volailles et possibilité de transmission à l'homme de façon occasionnelle, ce qui donne lieu à des infections zoonotiques.

Je vous présente la liste des différents sous-types de virus grippaux, documentés comme capables d'infecter l'homme : vous voyez qu'il existe une variété de sous-types avec des cas symptomatiques virologiquement confirmés.

Influenza aviaires à potentiel zoonotique

Infections zoonotiques récurrentes par virus influenza aviaires
 H5N1: 1997 Hong-Kong (18 cas -6 décès); 2003 Asie SE et diffusion Europe et Afrique (637 cas - 378 décès)
 H6N1: 2013 Taiwan (1 cas)
 H7N7: 1996 GB (1 cas); 2003 Pays -Bas (89 cas-1 décès);2013 Italie (3 cas)
 H7N3: 2004 British Columbia (2 cas); 2006 GB (1 cas); 2012 Mexico (2 cas)
 H7N2: 2007 GB (4 cas)
 H7N9: 2013 Chine (135 cas - 44 décès)
 H9N2: Chine, Hong Kong, Bangladesh
 H10N7: Egypte (2 cas)

Certains de ces sous-types nous préoccupent plus particulièrement de par l'ampleur, le nombre de cas d'infections et la sévérité de ces infections. C'est le cas notamment des virus H5N1, des virus de sous-types H7, et plus particulièrement H7N7 hautement pathogènes qui ont donné lieu (dans le cadre de l'épidémie aux Pays-Bas en 2003) à un nombre assez important de cas d'infections chez l'homme, et aussi plus récemment du virus H7N9 qui a émergé en Chine, pour lequel aujourd'hui on a 135 cas documentés, dont 44 décès.

Les virus A(H5N1)

Je rappellerai d'abord qu'ils sont toujours d'actualité.

D'origine totalement aviaire, ils sont pourtant le fruit de réassortiments entre des virus de soustype H5, circulant chez les volailles comme par exemple les oies, des virus H6N1 donneurs de la



neuraminidase, issus de sarcelles, et l'ensemble de leurs gènes internes sont dérivés du virus H9N2. Nous verrons que ceci peut avoir une signification importante.

Ce sont des virus hautement pathogènes pour les volailles, circulant de façon endémique en Asie du Sud-Est, en Indonésie et en Egypte. Ils continuent d'évoluer sur le plan génétique, ce qui se traduit par des variations antigéniques et ceci explique qu'aujourd'hui l'OMS ait identifié 28 souches virales comme candidats vaccins, dont trois nouvelles ont été proposées lors de la dernière réunion fin septembre.

Ils occasionnent la survenue régulière de cas humains, comme tout à fait dernièrement au Cambodge et au Vietnam et, depuis 2003 où on a recensé en continu les cas d'infections humaines, on compte 637 cas et 378 décès.

L'infection est très généralement sévère, de type pneumonie, avec évolution vers une détresse respiratoire aiguë. Elle survient plutôt chez les enfants et les jeunes adultes.

La source est clairement identifiée comme liée aux volailles infectées et à leurs déjections, même si quelques transmissions d'homme à homme dans des circonstances particulières ont été documentées.

Il a été démontré expérimentalement que quelques mutations seulement permettraient à ces virus d'acquérir la capacité de transmission par voie respiratoire, comme c'est le cas pour le furet (modèle mammifère se rapprochant le plus de l'infection humaine).

Par conséquent, ces virus nécessitent qu'on les surveille de près.

H5Nx H6N1 H9N2 A/Goose Guangdong/1/96 A/Teal/Hong Mong/W312/97 H5N1 A//ck/Hong Kong/1203/97

L'origine du virus H5N1

Les virus A(H7N9)

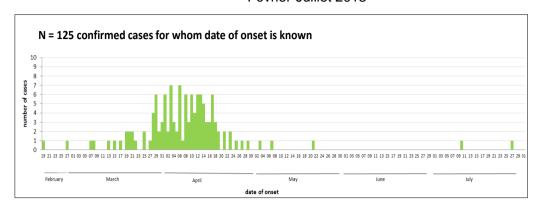
L'autre sous-type de virus grippaux aviaires qui nous préoccupe aujourd'hui, est celui des virus H7N9. Ce sous-type n'avait pas été documenté comme capable d'infecter l'homme jusqu'à ce que, fin mars 2013, soit annoncée la détection de cas humains d'infection par ce virus de sous-type H7N9 en Chine (à Shanghai, 2 cas et dans la province de Hanoï, 1 cas d'infection sévère).

Les cas se sont ensuite rapidement multipliés, comme vous pouvez le voir sur le graphique cidessous, pour donner lieu en début août à 135 cas documentés et 44 décès.

Il n'y a pas eu de cas documentés de façon plus récente.



Cas confirmés de grippe A(H7N9) dans le monde (OMS) Février-Juillet 2013



Il semble établi maintenant que la source est bien les volailles infectées, plus particulièrement des volailles provenant de marchés de vente d'animaux vivants. La fermeture de ces marchés a certainement contribué à limiter le nombre de cas, même si on s'interroge sur une possible reprise d'infections humaines et de circulation de ce virus avec l'arrivée de la saison plus favorable à la transmission des virus grippaux aviaires, cet automne.

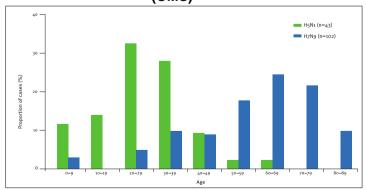
Deux faits marguants:

- la population urbaine semble plus touchée que la population rurale.
- ces virus H7N9, contrairement aux virus H5N1, sont faiblement pathogènes pour les oiseaux, chez lesquels on n'observe pas de symptômes de pathologie marqués, ce qui rend bien évidemment leur détection et leur contrôle beaucoup plus compliqués.

Même s'ils sont faiblement pathogènes pour les oiseaux, ces virus possèdent une pathogénicité élevée pour l'homme, chez qui ils occasionnent, dans la grande majorité des cas, des pneumopathies sévères évoluant vers une détresse respiratoire aiguë (même si quelques cas asymptomatiques ont été documentés aujourd'hui).

Contrairement à ce qui a été observé pour les virus H5N1, la létalité est estimée aux environs de 30 %. Je vous présente ici la répartition par âge, avec comparaison entre les cas d'infection chez l'homme par virus H5N1 et par virus H7N9. Pour le virus H7N9, ce sont les sujets les plus âgés qui sont les plus touchés, avec un déséquilibre en faveur des hommes qu'on ne s'explique pas vraiment très bien aujourd'hui.

Répartition par âge des cas confirmés de grippe A(H5N1) et (H7N9) dans le monde (OMS)

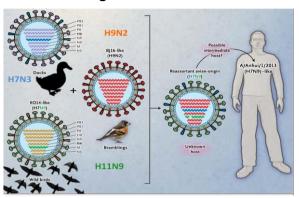


Des cas de transmission interhumaine ont été documentés, mais cette transmission reste fort heureusement « inefficace », quoiqu'on ait le sentiment que ce virus a une capacité potentielle de transmission à l'homme plus élevée que celle des virus H5N1. C'est ce qui ressort également des expériences menées chez des furets.



Comme pour le H5N1, ce virus est le fruit de réassortiments entre différents virus circulant chez les oiseaux. Son origine est probablement plus compliquée que ce que je vous montre ici, mais *grosso modo* c'est un virus dont hémagglutinine dérive d'un virus de canard, et la neuraminidase N9 de virus proches de ceux qui circulent chez les oiseaux sauvages, notamment en Corée.

L'origine du virus H7N9



On remarquera que les gènes et les segments internes (figurés ici en rouge) sont proches des segments internes retrouvés pour les virus H9N2, donc un peu à l'image des virus H5N1.

Pour le moment, les virus H7N9, détectés de façon concomitante chez l'homme et chez les volailles, ne présentent pas de variation génétique importante. Ils sont relativement homogènes au plan génétique et au plan antigénique. Néanmoins, un certain nombre de leurs caractéristiques font que leur potentiel pandémique est à prendre en compte.

Comme je l'ai déjà dit, le fait que ces virus ne soient pas hautement pathogènes pour les oiseaux pose un problème pour leur contrôle. Par ailleurs, tant pour les virus isolés chez l'homme que pour les virus circulants chez les volailles, on a identifié une mutation dans l'hémagglutinine au niveau du site d'attachement aux récepteurs, ce qui confère à ce virus une diminution d'affinité pour les acides sialiques en liaison alpha 2,3, caractéristiques des récepteurs utilisés par les virus aviaires, mais aussi, inversement, une augmentation d'affinité et donc une capacité d'attachement accrue aux acides sialiques en liaison alpha 2,6, correspondants aux récepteurs spécifiques des virus humains. Or, on sait que ces récepteurs sont plus présents au niveau des voies aériennes supérieures de l'homme, ce qui pourrait constituer un élément favorisant la capacité de transmission de ces virus.

Ils possèdent, comme d'autres virus aviaires sur la voie de l'adaptation à l'homme et comme c'est le cas aussi pour les virus H5N1, une délétion dans la tige de la neuraminidase qui possède une capacité de clivage des acides sialiques, aussi bien alpha 2,6 que alpha 2,3.

En ce qui concerne les virus ayant infecté des humains, on retrouve au niveau d'un des gènes internes des mutations dans la protéine PB2, dont on sait qu'elles sont importantes pour l'adaptation des virus aviaires à d'autres mammifères et qu'elles ont été associées à l'acquisition d'une capacité de transmission par voie respiratoire chez le furet dans le cas des virus H5N1. Même s'il est toujours difficile de transposer un phénomène d'un sous-type à l'autre, ces déterminants d'adaptation à d'autres mammifères sont quand même très régulièrement retrouvés.

Du point de vue du traitement, ces virus sont sensibles aux antineuraminidases (oseltamivir, zanamivir et peramivir), même si on a observé dans quelques cas sous traitement antiviral l'apparition d'une mutation suscitant une forte réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et au zanamivir. Ils sont par contre, comme tous les virus grippaux qui circulent chez l'homme et une bonne majorité des virus grippaux au contact de l'homme, résistants à l'amantadine et à la rimantadine.

Des développements de vaccins sont en cours, sur la base des technologies classiquement utilisées pour les vaccins saisonniers, si ce n'est que la souche vaccinale a été produite par génie



génétique. Un essai de phase 2 vient d'être initié ou va être initié très prochainement pour ces vaccins. On sait aussi que les virus de sous-type H7 sont réputés peu immunogènes, les anticorps dirigés contre les virus H7 étant difficiles à détecter, par conséquent on peut anticiper que pour induire une bonne réponse anticorps par la vaccination vis-à-vis de ce nouveau virus, il sera vraisemblablement nécessaire d'avoir recours à plusieurs doses et probablement à la présence d'adjuvants. Cette problématique est prise en compte dans les essais en cours.

Les virus porcins

L'homme est au contact des porcs, chez qui circulent de nombreux virus grippaux.

Rappelons que le virus pandémique H1N1 de 2009 possède une origine porcine résultant d'un réassortiment entre virus appelés « triples réassortants», qui circulent depuis quelques années déjà chez les porcs en Amérique. Ces virus comportent ce qu'on appelle une « cassette » triple et une origine triple, avec :

- des segments -figurés ici en vert- qui dérivent des virus du lignage porcin classique, luimême dérivant des virus de 1918 introduits chez le porc,
- des segments -figurés ici en jaune- PB2 et PA, correspondant au complexe polymérase et dérivant d'un virus aviaire introduit chez les porcs dans les années 98,
- un segment PB1 (dérivant lui-même de virus aviaires) qui dérive du virus humain de 1968, H3N2, introduit chez le porc dans les années 98.

Ces triples réassortants ont donné lieu à un réassortiment supplémentaire, à l'origine du virus pandémique de 2009, par l'acquisition des segments figurés ici en rose : le segment de la neuraminidase et le segment de la protéine de matrice.

Ce virus est parfaitement adapté à l'homme et capable de se diffuser.

Gene Segments, Hosts, and Years of Introduction PB2. PA PB1 PB1 Triple Reassortant PB2 PB1 PA HA NP NP NA NP NA NA Swine Classical Swine PB2 PB1 PA HA NP NA NB Swine Classical Swine Classical Swine Classical Swine Garten et al. Science 2009

Origine porcine du virus pandémique H1N1pdm2009



Des virus porcins continuent à circuler chez les porcs en Amérique, en particulier des virus porcins H3N2 variants, ayant acquis une H3 et une N2 dérivées de virus humains, qui ont une structure tout à fait analogue au triple réassortant précurseur du virus pandémique de 2009.

A partir de 2005, on a assisté à une multiplication de cas d'infection chez l'homme, par ces virus H3N2 variants, jusqu'en 2010, puis à partir de la fin 2010 et en 2011 à un événement de réassortiment supplémentaire, ces virus H3N2 variants ayant fait l'acquisition d'un segment -figuré ici en rouge- M du virus H1N1 pandémique 2009, virus lui-même réintroduit chez le porc.

On a donc maintenant des virus H3N2 variants, qui ressemblent comme des frères, du point de vue de leurs gènes internes, au virus H1N1 pandémique 2009, même si, du point de vue de leurs protéines de surface, ils ressemblent donc à des virus H3N2 humains.

Quand on fait une analyse phylogénétique, ils ressemblent à des virus H3N2 humains des années 95.

Ces virus ont globalement donné lieu à près de 350 cas d'infection chez l'homme, dans la plupart des cas liés à une exposition au porc, très souvent dans le cadre des foires agricoles et donc surtout en été. Parmi ces cas, on a dénombré 17 hospitalisations et 1 décès, la majorité des cas étant relativement bénins.

La transmission interhumaine a été clairement documentée dans le cadre de 6 *clusters* et a permis d'estimer le R0 aux alentours de 0,5. Or, pour qu'il y ait initiation d'une épidémie, il faut que le R0 soit supérieur à 1.

On peut penser que la proximité génétique de ces virus avec des virus H3N2 ayant circulé précédemment chez l'homme dans les années 95 a offert à toutes les personnes ayant été en contact en 1995 avec ces virus une immunité susceptible de contribuer à limiter leur diffusion.

2005-2010 Human cases 2011-12 Human cases of H3N2v H1N1pdm09 Classical Swine – North American Lineage Avian – North American Lineage Human Origin H3N2 Eurasian Swine Lineage

Virus porcins H3N2v

Les coronavirus

Nous avons tous en mémoire l'épidémie de SRAS. Rétrospectivement, nous savons qu'elle a démarré en 2002 dans la province du Guangdong en Chine par des cas sporadiques et de petits foyers, puis par l'instauration de foyers de transmission interhumaine jusqu'à l'explosion, l'acquisition d'une transmission interhumaine efficace et la diffusion à plusieurs pays.



Au total, entre novembre 2002 et juillet 2003, environ 8 422 cas virologiquement confirmés ont été recensés, dont 916 décès, soit une létalité de l'ordre de 11 %.

De ce fait lorsque nous avons été avisés, en septembre 2013, de la présence d'un nouveau coronavirus similaire au coronavirus identifié à partir d'un cas humain en juin 2012, mais qui n'était pas encore publié par les collègues à Rotterdam, nous avons bien sûr été alertés.

Ce cas, qui a donné l'alerte, est celui d'un homme qui résidait au Qatar et avait voyagé en Arabie Saoudite. Hospitalisé en Grande-Bretagne, il a développé un syndrome respiratoire aigu sévère, qui s'est avéré être lié à ce nouveau coronavirus préalablement identifié chez un homme en Arabie Saoudite présentant une pneumonie aiguë sévère.

Le virus avait été isolé en culture cellulaire et présentait un effet cytopathique tout à fait caractéristique, mais son identification n'était pas possible par les techniques classiques. C'est donc l'équipe de Ron Fouchier qui a déterminé qu'il s'agissait en fait d'un coronavirus appartenant au groupe des beta-coronavirus, groupe dont fait partie le coronavirus du SRAS, extrêmement proche de coronavirus plus récemment détectés chez des chauves-souris.

L'organisation génomique de ce virus est tout à fait caractéristique des coronavirus, même si elle présente quelques singularités que je ne vais pas détailler aujourd'hui.

Phylogénie 408nt Orf1b

Nouveau coronavirus HCoV-EMC (MERS-CoV)

A la suite de cette identification on a rétrospectivement identifié des cas survenus en Jordanie au printemps 2012. On a assisté à une multiplication de cas dans les pays du Moyen-Orient : Arabie Saoudite, Jordanie, Qatar et Emirats Arabes Unis, et relevé aussi des cas d'importation en Grande-Bretagne, en Allemagne, en France, en Italie et en Tunisie.

Aujourd'hui, 133 cas confirmés et 60 décès ont été recensés.

Si l'on fait un parallèle avec ce que l'on a constaté pour le coronavirus du SRAS, on voit que la multiplication des cas a été extrêmement rapide, avec une létalité de l'ordre de 45 %, même si aujourd'hui cette létalité est revue à la baisse avec la détection de plus de cas asymptomatiques.

La transmission interhumaine est avérée et a été observée dans un contexte nosocomial dans près d'1/4 des cas, avec en particulier une flambée en Arabie Saoudite à Al-Ahsa dans divers hôpitaux et en particulier dans une unité de dialyse.

Des travaux de modélisation ont permis de réaliser une estimation du R0 qui pourrait se situer aux alentours de 0,7, donc en dessous, pour le moment, du seuil jugé correspondre à la possibilité d'initiation d'une transmission épidémique.



On se pose, bien évidemment, la question de la source de ce virus. Je vous ai indiqué qu'il était très proche du coronavirus de chauves-souris. Des analyses sérologiques ont montré plus récemment une prévalence extrêmement élevée, pouvant parfois avoisiner les 100 %, chez les dromadaires en Oman, aux lles Canaries avec une prévalence un peu plus faible, et également en Egypte.

Les analyses phylogénétiques utilisant des horloges moléculaires permettent d'estimer l'émergence de ce virus et l'initiation de sa circulation dans les conditions actuelles à une date bien antérieure (à peu près une année) aux premiers cas qui ont été documentés.

Qu'en est-il de l'infection chez l'homme ? On suspecte qu'il pourrait y avoir eu plusieurs introductions chez l'homme à partir de sources distinctes.

Les caractéristiques initiales de l'infection montrent une fièvre, une toux et une dyspnée très présentes, qui dans un nombre non négligeable de cas s'accompagnent de symptômes digestifs.

Dans une majorité de cas on observe une évolution sévère, même si ces valeurs seront probablement revues à la baisse avec les nouvelles données, avec notamment la présence d'un infiltrat visible à la radiographie et, d'un point de vue biologique, une infection caractérisée par une leucopénie et une thrombopénie.

On relève une évolution fréquente vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë pouvant se traduire ensuite par une défaillance rénale (dans un peu moins de la moitié des cas), puis éventuellement vers une défaillance multi-viscérale entraînant la mort.

On a pu identifier pour ce virus des facteurs de risque particulier d'infection qui sont :

- l'immunodépression,
- la présence de comorbidité,
- l'âge (les personnes âgées étant plus susceptibles d'être infectées ou de faire une infection sévère).
- le fait d'être de sexe masculin (le sexe ratio H/F est proche de 3).

Nous ne disposons pas aujourd'hui de traitement spécifique vis-à-vis de ce virus.

On a pu observer, d'après des expériences *in vitro*, qu'il est particulièrement sensible à l'interféron, nettement plus que ne l'est le coronavirus du SRAS. Il est également sensible à la ribavirine et la ciclosporine, mais de là à traduire cela en traitement, c'est une autre question.

Nous ne disposons pas aujourd'hui de vaccin, même si une souche vaccinale potentielle a été développée par génie génétique, vient d'être étudié récemment.

La détection se fait par RT-PCR en temps réel. Il est important, pour pouvoir confirmer un cas, d'avoir une détection positive utilisant deux cibles distinctes du génome du virus, ou bien d'avoir un séquençage de confirmation. Des protocoles ont été extrêmement rapidement mis à la disposition de la communauté scientifique pour cela.

Ensuite, l'isolement viral permettra de caractériser ces virus.

Les cas français

Le premier patient français revenait de Dubaï aux Emirats Arabes Unis, où il était en vacances. Il a été admis à l'hôpital pour une diarrhée profuse. C'était un greffé rénal et il avait eu également dans le passé une sigmoïdite. Le diagnostic initial a donc été celui d'une probable récurrence de sa sigmoïdite. Il ne présentait pas de symptômes respiratoires à l'admission et c'est en fait le scanner abdominal qui a révélé un infiltrat au niveau pulmonaire. Cela a permis de suggérer, compte tenu de son retour des Emirats Arabes Unis, qu'il pourrait peut-être s'agir du nouveau coronavirus MERS-CoV, ce qui a été confirmé ensuite par l'analyse des prélèvements. Sa symptomatologie s'est ensuite assez rapidement aggravée et a justifié son transfert à Douai en réanimation, puis son admission au CHU de Lille où il a été placé sous ECMO.

Le deuxième patient était une personne sous traitement corticoïde, également en état d'immunodépression. Il avait été admis à Valenciennes pour une pathologie tout à fait distincte,



sans rapport avec une cause respiratoire et avait partagé la chambre du premier patient pendant trois jours. Sorti de l'hôpital, il a développé huit jours après des symptômes respiratoires qui se sont très rapidement aggravés et la présence du nouveau coronavirus a été confirmée par analyse de prélèvements.

Ce deuxième patient a également été transféré au CHU de Lille et placé sous ECMO.

Cette observation posait la question du mode de transmission. Elle documentait également le fait que la transmission interhumaine, qui n'était pas si fermement établie que cela à l'époque, était bien possible, mais clairement « peu efficace » à ce stade. De plus, la recherche de coronavirus chez les différents contacts entre les deux patients n'avait pas permis de détecter dans les prélèvements respiratoires de ces contacts la présence du nouveau coronavirus. Une étude sérologique sera nécessaire pour le confirmer.

En termes de cinétique d'excrétion virale (il s'agit ici des données issues des deux patients français, mais des données similaires ont été rapportées dans la littérature), il ressort tout d'abord :

- que la charge virale est plus élevée dans le tractus respiratoire inférieur que dans le tractus respiratoire supérieur ;
- que l'excrétion virale peut être extrêmement prolongée (supérieure à 30 jours) ;
- que le virus peut dans certains cas être retrouvé dans le sang ou dans les urines (il y a également eu quelques rapports de détection du virus dans les selles, mais ceci reste tout à fait anecdotique).

Ceci contraste clairement avec ce qui avait été observé dans le cadre du SRAS.

Les cas français ont eu un certain nombre d'implications :

- en termes de santé publique : augmenter le niveau d'alerte en France, bien sûr, mais aussi souligner le fait qu'il pouvait y avoir une présentation atypique, sans symptômes respiratoires initiaux et que le statut d'immunodépression, aujourd'hui parfaitement reconnu comme un facteur de risque, était à prendre en compte;
- en termes de diagnostic: cela a permis de souligner l'importance des prélèvements respiratoires profonds et la nécessité potentielle de répéter les prélèvements.
 Cela a permis aussi d'indiquer que la durée d'incubation, qu'on pensait initialement de l'ordre de 10 jours, pouvait être plus longue (ce qui a également été observé dans le cadre d'infections, notamment en Arabie Saoudite ou en Jordanie) et qu'elle peut s'étendre jusqu'à 14 jours.
- Les mécanismes de transmission passent par les sécrétions respiratoires bien évidemment, mais la situation des deux cas français suggère qu'une transmission via l'environnement pourrait être également mise en cause.

Tout ceci a conduit en fait à la modification de la définition de cas et à des recommandations.

Cela a aussi eu pour effet collatéral une multiplication des cas suspects évalués par l'Institut de Veille Sanitaire. Un grand nombre de cas ont été classés comme « cas possibles » et analysés par les deux laboratoires du CNR et par la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU). Il est intéressant de noter qu'une autre étiologie a été retrouvée dans bon nombre de cas : des rhinovirus, des virus grippaux de type A et de type B, etc.

Surveillance et détection

Pour les virus respiratoires émergents, qu'il s'agisse des virus de grippe aviaire H5N1, H7N9, des virus porcins H3N2 variants, comme pour le coronavirus du Moyen-Orient, l'organisation de la surveillance en France passe par une évaluation des cas par les ARS et l'Institut de Veille Sanitaire, prenant en compte d'une part l'exposition, d'autre part la symptomatologie, ceci bien évidemment en lien avec les cliniciens.

Cette évaluation préalable est tout à fait essentielle et se fait selon la définition de cas. Lorsque le cas est classé en « cas possible », des prélèvements sont réalisés et adressés aux deux laboratoires du CNR, appuyés par la CIBU pour les week-ends et les jours fériés.



Pour le MERS coronavirus, la technique de détection est en cours de validation dans un certain nombre d'autres laboratoires régionaux, de façon à ce qu'ils puissent être opérationnels et faire face éventuellement à une multiplication du nombre de cas possibles notifiés, du fait du prochain pèlerinage à la Mecque mais aussi de l'entrée dans la saison de circulation des virus respiratoires.

En conclusion

- une surveillance syndromique renforcée des syndromes respiratoires aigus sévères est absolument indispensable,
- la surveillance des virus circulant chez les animaux domestiques, en particulier des virus grippaux, est tout à fait nécessaire,
- on est extrêmement démunis tant que la source de l'infection pour ces nouveaux virus, qu'il s'agisse d'animaux ou de l'environnement, n'est pas clairement identifiée (il y a toujours aujourd'hui guestionnement au sujet du MERS coronavirus),
- on est assez démunis tant qu'on n'a pas parfaitement établi les modes d'exposition et de transmission.

Il est extrêmement important de pouvoir déterminer la prévalence des formes peu ou pas symptomatiques. Cela suppose des enquêtes sérologiques à large échelle, idéalement selon les protocoles standardisés développés dans le cadre d'un groupe de travail en lien avec l'OMS, disponibles en ligne.

Il est évidemment essentiel de comprendre la pathogenèse et d'identifier les populations à risque. Il faut étudier la cinétique d'excrétion virale chez les cas sévères, mais aussi chez des cas non sévères, de façon à pouvoir affiner les méthodes et les prélèvements nécessaires pour le diagnostic.

On a bien sûr besoin de développer des antiviraux spécifiques et des vaccins, comme c'est en cours pour les virus grippaux H7N9.

Pour un virus comme le nouveau coronavirus MERS-CoV, pouvoir évaluer des approches thérapeutiques dans le cadre de protocoles standardisés au niveau mondial est devenu primordial aujourd'hui, et fait l'objet notamment du travail et des objectifs du consortium international ISARIC.

Dans le cadre des travaux menés dans ce contexte, tant pour la grippe que pour l'évaluation des cas possibles de H5N1 (car on en évalue encore parfois), de H7N9 ou de MERS-CoV, et pour les travaux sur les deux cas français, il y a beaucoup de personnes à remercier. Je voudrais ainsi souligner le travail de l'équipe du CNR à l'Institut Pasteur, du laboratoire du CNR à Lyon, la contribution importante de tous ceux qui ont pris en charge les patients infectés par le nouveau coronavirus dans le Nord, le travail de l'Institut de Veille Sanitaire, l'appui des différentes structures à l'Institut Pasteur, et bien évidemment le Réseau des GROG, tout particulièrement les médecins généralistes et les pédiatres qui le constituent et le réseau des laboratoires hospitaliers avec lesquels on a plaisir à collaborer, sans oublier, bien évidemment, les patients et leurs familles.

Je vous remercie.

Questions/Réponses avec la salle

Jean Marie COHEN, médecin épidémiologiste, coordinateur, Coordination Nationale du Réseau des GROG: Les porcs ont fait des trocs de « morceaux » de gènes avec les oiseaux, mais ils voyagent très peu, donc comment ces gènes voyagent-t-ils autant et passent d'un pays à l'autre et d'un continent à l'autre, avec autant d'échange ?



Sylvie van der WERF: Tu as raison, les porcs voyagent peu, mais ils voyagent quand même. C'est vrai aussi d'ailleurs pour les virus aviaires.

On peut distinguer très clairement des lignages de virus spécifiques du continent américain et d'autres plus spécifiques du continent eurasiatique.

Les échanges vont majoritairement se produire entre les virus qui circulent, chez les porcs mais c'est vrai aussi pour les oiseaux, au sein de ces lignages, mais il y a quand même quelques échanges et il peut donc y avoir occasionnellement des nouvelles introductions qui peuvent elles aussi donner lieu à ces échanges.

De la salle : Une question pratico-pratique : Pouvez-vous nous rappeler l'attitude que doit avoir pour un praticien qui suspecte une infection MERS-CoV chez un patient qui rentre d'Arabie Saoudite ? C'est-à-dire :

- ne pas l'adresser, surtout pas, à un service d'urgence, mais contacter la CIRE ou l'ARS pour classifier le cas,

ensuite, dans un deuxième temps,

- le faire admettre dans un service hospitalier ou,
- si c'est un cas possible et uniquement si c'est un cas possible, faire effectuer un prélèvement et l'adresser pour diagnostic à votre CNR.

parce que je crois que les cas qui ne sont pas étiquetés possibles, vous ne les traitez pas, même si vous recevez les prélèvements.... ?

Sylvie van der WERF: En effet.

Les cas qui sont étiquetés « suspects » vont donc être évalués par la CIRE, l'ARS en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire, quand à ceux qui ne sont pas classés « possibles » formellement, normalement il n'y a pas de prélèvements.

Si le cas est classé « possible » en revanche, il y a réalisation de prélèvement, et le patient devra être hospitalisé dans une structure susceptible de le prendre en charge convenablement en cas de confirmation du diagnostic, parce que bien évidemment cela a un certain nombre d'implications en termes d'isolement, etc. Donc idéalement, le patient devra être amené à l'hôpital dans une structure adaptée. Les laboratoires qui sont ou vont très prochainement être en capacité de faire le diagnostic sont situés bien évidemment à proximité de ces structures adaptées à la prise en charge de ces patients.

Hervé BERCHE, *médecin généraliste, vigie GROG* : Une question toute bête : *Les animaux, faut-il qu'ils soient vivants pour échanger leurs gènes* ?

Sylvie van der WERF: Ce ne sont pas les animaux qui échangent des gènes, ce sont les virus. Et pour qu'il y ait échange de gènes entre les virus, il faut qu'il y ait une co-infection d'un animal, donc que deux virus différents se retrouvent dans une même cellule, et à ce moment-là ils vont pouvoir échanger les éléments génétiques.

Emmanuel DEBOST, médecin généraliste, vigie GROG, Président de l'Association Réseau des GROG: Je voulais juste répondre à mon confrère, en tant que membre du Haut conseil de la santé publique: c'est par un appel au 15 qu'on précise le risque. On n'appelle pas soi-même l'ARS ou la CIRE mais le 15, et c'est le centre 15 qui prend en charge l'appel et qui voit si le cas est possible ou pas.



Le dispositif particulier d'Aéroports de Paris à l'aéroport CDG

Dr Philippe BARGAIN, médecin généraliste chef du Service Médical d'Urgence d'Aéroports de Paris-Charles de Gaulle

Bonjour à tous.

J'exerce au sein d'un dispensaire de proximité implanté dans l'aéroport de Roissy-Charles de Gaulle. Je ne suis pas médecin du travail, je suis médecin de soins dans un dispensaire de proximité. Je vais donc vous parler du dispositif <u>particulier</u> des Aéroports de Paris.

Les aéroports de CDG et d'Orly sont des points de connexions internationales. Aussi, les risques liés au terrorisme, aux catastrophes sanitaires mondiales, aux accidents aéronautiques ou encore aux phénomènes naturels ne sont pas écartés de la stratégie de l'entreprise Aéroports de Paris.

Dans le cadre de son statut d'opérateur d'importance vitale, ADP a dû établir des plans particuliers de protection. La liaison d'Aéroports de Paris avec l'international apporte une menace liée aux risques d'épidémie ou de pandémies. Pour limiter ce phénomène, un plan épidémies et pandémies a été élaboré par les services de secours médicaux d'Aéroports de Paris.

Je n'ai pas de conflit d'intérêts, sauf avec la police, la douane et la gendarmerie avec qui je travaille en permanence, le SAMU 93 et l'ARS.

Règlements et décrets

Le plan d'épidémies et pandémies d'ADP s'appuie, entre autres textes, sur le règlement sanitaire international 2005, le décret 2013-30 du 9 janvier 2013 qu'il est important que vous puissiez tous lire si vous avez des passagers et des patients qui prennent l'avion, il contient énormément d'informations. Et puis, en instance de publication, le décret qui fixe la liste des points d'entrée du territoire, au sens des articles R 33-15-16, des aéroports. Ainsi, l'aéroport de Vatry qui reçoit quelques Chinois n'est pas considéré comme un point d'entrée du territoire (ce qui est important).

La prévention : priorité à la vaccination gratuite

La prévention, pour Aéroport de Paris, c'est d'abord la priorité donnée à la vaccination contre la grippe saisonnière. Le service médical d'urgence est ouvert 24 heures sur 24, 365 jours par an. Les sociétés implantées sur le site peuvent déposer un certain nombre de vaccins contre la grippe au service médical, ainsi leurs salariés pourront se faire vacciner, sans bourse délier, en dehors des horaires administratifs, les week-ends, les jours fériés, durant les heures de fermeture des services de santé au travail. Tout comme les passagers ou visiteurs qui souhaiteraient se faire vacciner contre la grippe, après s'être procuré le vaccin dans les pharmacies de l'aéroport. Donc, d'abord une priorité donnée à la vaccination, c'est gratuit.

On utilise les stocks de toutes les sociétés, parce que j'ai horreur de jeter des vaccins en fin de campagne contre la grippe.

L'information aux passagers

L'information destinée aux passagers dans les aérogares est faite de la manière suivante :

- des affiches sur totems,
- sur bandeaux d'écrans de télévision pour ce qui concerne les foyers épidémiques en cours,
- les fameuses affiches concernant les lavages des mains dans les sanitaires.



Affiches d'information sur le virus Mers CoV



Les équipes

Le service médical d'urgence est un dispensaire de proximité ; il y a deux médecins de garde par 24 heures, trois infirmières et deux conducteurs ambulanciers.

Ces médecins et ces infirmières assurent des consultations médicales pour les personnels malades. Par conséquent ils connaissent les mesures barrières et savent les faire prescrire : masques, bavettes chirurgicales, eux-mêmes des masques FFP2, lavage des mains soluté hydroalcoolique, gants jetables.

C'est à la disposition des passagers, et aussi pour ceux qui rentrent de la Mecque, pris en charge au T3, qui bénéficient d'un circuit et d'une surveillance particuliers. Il y a effectivement une antenne médicale implantée au T3 systématiquement à l'arrivée des vols du retour de la Mecque.

Les équipes médicales assurent la relève du passager suspect d'avoir contracté une maladie contagieuse.

Cela va très vite. Par exemple, le commandant de bord nous avertit qu'il y a quelqu'un qui a une méningite à bord. L'avion est mis au large, dans un endroit particulier et nous allons chercher et exfiltrer le passager malade (dit « l'occupant malade », qui peut être aussi une hôtesse), tandis que les autres occupants de l'avion rejoignent par bus l'aérogare spécialement dédié, le satellite hôtel.

Un espace dédié

Vous vous souvenez tous de l'accident de l'effondrement d'une partie de la voûte du terminal 2E en mai 2004. A cette époque-là on avait utilisé de nouvelles aérogares, des salles dédiées pour remplacer l'aérogare 2E.

Quand l'aérogare 2E a été reconstruite, tout le monde a dit qu'on allait raser ces aérogares supplémentaires. Alors on s'est battus, aidés de nos confrères, et on a réussi à obtenir de la



Direction d'Aéroport de Paris le maintien en l'état d'une salle, qu'on appelle le « satellite hôtel » ou la « salle hôtel ».

Le satellite hôtel



C'est un lieu spécialement dédié à l'accueil, avec 2 500 places assises et des toilettes, en zone réservée. On y est chez nous, derrière la frontière mais en zone réservée, c'est-à-dire que les personnes extérieures ne peuvent pas venir, y compris les journalistes et on y fait ce qu'on veut.

On peut en particulier la segmenter pour y examiner les gens ou les recevoir. Ainsi, lors du drame de Fukushima, les Français qui sont rentrés du Japon y ont été administrativement reçus, car vous savez que dans une affaire collective, les gens veulent être individualisés. Par conséquent, on les reçoit dans ces salles.

Ces opérations d'accueil sont évidemment faites sous le contrôle vigilant de l'ARS, du SAMU 93 et sous le contrôle du préfet en charge de la Sécurité et de la Sûreté des aéroports de Paris-Charles De Gaulle et du Bourget.

Le contrôle de l'ARS





Circulation de virus et pèlerinages en Arabie Saoudite

16 - Aéroports de Paris - Service Médical d'Urgence & Soins d'ADP-CDQ - 29/01/2014

Arabie Saoudite et pèlerinage de la Mecque

Il est important que vous sachiez qu'en ce qui concerne l'épidémie de coronavirus que vous avez vue tout à l'heure sur la carte de Sylvie van der Werf, les foyers sont à l'est et les lieux Saints, la Mecque et Médine, sont à l'Ouest. Il y a un foyer épidémique ici dans la province orientale de l'Arabie Saoudite, et les pèlerins sont ici, dans la province occidentale, c'est à 1800 kilomètres. La géographie des lieux peut expliquer énormément de choses. Je ne dis pas que c'est complètement rassurant, mais cela permet d'apporter des éléments de réalité simple, qui peuvent quand même relativiser le tout.

Nous avons eu une personne, arrivée de l'Arabie Saoudite, de Djeddah, qui malheureusement est morte. Or, vous savez qu'il y a beaucoup de gens qui écoutent les conversations téléphoniques et radiophoniques, et ainsi des pompiers d'un service départemental ont entendu dire qu'on avait eu un mort à Roissy, qui arrivait d'Arabie Saoudite. Ils ont téléphoné à l'AFP pour dire qu'on cachait qu'il y avait un mort par coronavirus, alors que cette personne était simplement morte d'un infarctus banal, et pas d'une raison infectieuse.

Par ailleurs, le coronavirus a commencé en septembre 2012. On a eu depuis le Hajj 2012 et l'Omra en 2013. Nous venons de recevoir des pèlerins qui sont rentrés de l'Omra, le petit pèlerinage, pendant le ramadan. En ce moment d'autres partent pour le Hadj, souvent pour trois semaines au cours desquelles ils font aussi un peu de tourisme. A cette occasion-là ils vont passer souvent d'un centre commercial à 19 degrés à la fournaise du désert à 40 degrés pour aller visiter les tombeaux, etc. Donc, nos pèlerins vont malheureusement revenir en toussant. ...

Il y a environ 3 millions de pèlerins là-bas et 29 000 qui rentrent à Paris par des vols réguliers par toutes les aérogares. On va donc voir passer dans les aérogares des pèlerins qui tousseront, et il y aura toujours des malfaisants pour crier : « corona, corona, corona ». Nous, nous



essaierons de gérer la situation en rappelant des éléments de réalité simples, qui couperont court à tous les fantasmes.

Systématiquement quand je vois un pèlerin qui tousse, j'essaye de lui faire un prélèvement.

Vous voyez, du H3N2, du H1N1, du H3N2, du Yamagata, du VRS, et du *human* rhinovirus. Le *new* coronavirus indiqué a été détecté chez un pèlerin rentré de la Mecque <u>via la Tunisie</u>. Si les médecins l'avaient interrogé, ils auraient appris que cette personne était rentrée de l'Omra depuis deux mois déjà, par conséquent, cela n'était pas la peine de « partir en *live »* en disant qu'il avait un coronavirus.

Il faut soumettre les personnes à un interrogatoire sérieux et s'appuyer sur les informations données par les services officiels.

Virus Grippal âge Statut Destination VRS HRV HMPV Date Prénom 31/10/2012 E Pax Huriff (M) La Mecque A(H3N2) saison. 69 0 0 31/10/2012 U Mamina 21 Local Suite vaccin 0 0 0 31/10/2012 A Souareba (M) 0 65 Pax La Mecque 0 Type B Positif 01/11/2012 K Mohamed 66 Pax La Mecque A(H1N1)pdm09 0 Positif 0 01/11/2012 IE 0 0 Ridha 58 Pax La Mecque 0 0 01/11/2012 Halima 52 Pax n 0 0 0 La Mecque 05/11/2012 3 Ouhar 60 Pax La Mecque 0 0 0 0 05/11/2012 0 62 Pax A(H3N2) saison. 0 0 Maati La Mecque 08/11/2012 4 Sophie ТЗ 0 Positif 0 52 Local 0 08/11/2012 E Jean-Marc 33 PNC Régional 0 0 Positif 10/11/2012 ₹ Mina 56 Pax La Mecque 0 0 0 0 10/11/2012 F Zoulikha 63 Pax La Mecque 0 0 0 0 11/11/2012 EC Pax B (Yamaqata) 0 0 0 Fatou 56 La Mecque 16/11/2012 tv Nathalie 0 0 0 50 Local 0 New Coronav 16/11/2012 74 Mohamed 80 Pax La Mecque n п n n AÉROPORTS DE P roports de Paris - Service Médical d'Urgence & Soins d''ADP-CDG - 29/01/2014

Prélèvements faits chez des pèlerins à leur retour, à l'aéroport, en 2012

A Roissy, quand j'ai un cas suspect, je l'examine en mettant un masque et en prenant toutes les précautions qu'il faut et puis j'appelle le 15, et le 15 évalue. Mais j'ai interrogé le pèlerin. Et puis je suis surtout connecté en permanence sur OMS-GAR (OMS Global Alerte Réponse) pour connaître l'évolution de la situation.

Nous avons aussi de très bons renseignements par l'ambassade de France à Djeddah, à Ryad et le consul de Djeddah est un homme qui nous apporte énormément d'informations. C'est très important.

Je voudrais remercier tous ceux qui nous aident tout au long de l'année, en particulier à Roissy car ce n'est pas toujours drôle, les membres d'Open Rome, les confrères du Réseau GROG bien entendu, l'Institut Pasteur et ces petites mains qui détricotent nos prélèvements, parce qu'on leur en a envoyé l'an dernier soixante..., les organisateurs et nos correspondants du ministère de la Santé, qui sont bien gentils de nous accueillir, et puis nous tous puisqu'on fait un bon travail.

Je vous remercie de votre attention.



Prise en charge des infections respiratoires : les recommandations récentes

Dr Corinne Le GOASTER, médecin de santé publique, HCSP

Bonjour, merci au GROG de m'avoir invitée et de m'avoir proposé de faire cette présentation. Je vais essayer de vous donner les principaux éléments concernant la prise en charge des infections respiratoires, issus des recommandations récentes faites par un groupe d'expert du Haut Conseil de la Santé Publique.

De janvier 2012 à juin 2013, le groupe d'experts du Haut Conseil de la Santé Publique a plusieurs fois été saisi par la Direction générale de la Santé à propos de la prise en charge des infections respiratoires, parfois même en urgence, ce qui nécessitait une réponse rapide.

Les avis rendus sont le fruit d'une collaboration de la commission des maladies transmissibles et de la sécurité des patients avec le groupe d'experts de la grippe et des virus respiratoires.

Avis portant sur le coronavirus du Moyen-Orient

Le coronavirus du Moyen-Orient a fait l'objet de trois avis : deux avis successifs en mars et mai 2013, puis un avis de synthèse en juin 2013.

Le premier avis, rendu en urgence, portait précisément sur la prise en charge des patients suspects. Les règles d'hygiène et tous les éléments de gestion et de prévention ont été ensuite détaillés dans l'avis du mois de juin.

Ces avis préconisent, dès la suspicion d'un cas, d'appliquer des précautions complémentaires d'hygiène de type air et de type contact, bien connues de tous. Ils prennent également en compte le cas du patient consultant un médecin en médecine libérale, tout le monde n'allant pas directement au service des urgences.

Il a été ainsi rappelé que :

- lorsqu'un patient était vu en médecine de ville et qu'il présentait une symptomatologie évocatrice et une anamnèse compatible (selon ce qui a été exposé dans les présentations précédentes), il ne devait pas être orienté d'emblée vers les services d'urgence. Il fallait, dans toute la mesure du possible, l'isoler des autres patients et lui faire porter immédiatement un masque chirurgical. Il fallait aussi contacter le centre 15 pour décider s'il fallait classer ce patient en « cas possible », le Centre 15 faisant le lien avec l'Agence Régionale de Santé et l'Institut de Veille Sanitaire.
- au cas où le patient était classé « cas possible », c'est le Centre 15 qui assurait, en collaboration avec le médecin, son transfert vers l'établissement et le secteur d'hospitalisation en capacité de le recevoir et d'appliquer toutes les mesures d'hygiène nécessaires.
- si un patient se rend directement dans un service d'urgence, l'hospitalisation doit être faite dans un box fermé, jusqu'à classement éventuel en « cas possible », en concertation avec l'ARS et l'InVS, puis un transfert dans le secteur d'hospitalisation ciblé.
- tout au long de cette prise en charge, il est nécessaire et indispensable de faire porter au patient un masque chirurgical et aux soignants si possible un appareil de protection respiratoire du type FFP2, ou a minima un masque chirurgical. En outre, patients comme soignants, doivent effectuer la désinfection de leurs mains avec un soluté hydroalcoolique.
- le signalement et la déclaration doivent se faire sans délai auprès de l'Agence Régionale de Santé et de l'Institut de Veille Sanitaire.



Dans ces trois avis, et en particulier dans celui du mois de juin, le Haut Conseil de la Santé Publique rappelle que le premier rempart contre l'infection est l'application des précautions standards : hygiène des mains, *a minima* port de masque chirurgical, isolement dans le cabinet de consultation lorsque cela est possible et hospitalisation en chambre individuelle si le patient est suspect d'une infection respiratoire non encore documentée ou non encore complètement investiguée.

Dans les annexes de ce dernier avis, le Haut Conseil de la Santé Publique détaille à l'intention des établissements de santé une séquence d'utilisation des équipements de protection individuelle : habillage, déshabillage. Tout est précisé et adapté selon que le patient est hospitalisé dans une chambre avec ou sans sas.

Sont également détaillées les mesures de désinfection qu'il faut appliquer à l'environnement des patients pour garantir la virucidie.

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) préconise par ailleurs que soit vraiment anticipé et organisé le mieux possible, dans chaque région, un circuit de prise en charge du patient, sur le plan clinique et sur le plan biologique, avec une information rapide au médecin traitant si le patient est venu directement aux urgences.

Une même organisation est recommandée également au sein des établissements et des équipes opérationnelles d'hygiène, de façon à ce que toutes les mesures soient appliquées d'un bout à l'autre de la chaîne.

Lien vers les avis du HCSP concernant les infections à MERS-CoV

<u>Prise en charge des patients suspects d'infections dues au nouveau coronavirus - 19 mars</u> 2013

Règles d'hygiène pour la prise en charge des patients suspects d'infections dues au nouveau coronavirus - 24 mai 2013

Gestion et prévention des infections à MERS-CoV - 28 juin 2013

Avis portant sur les infections dues aux virus influenzae aviaires A(H7N9) ou A(H5N1)

Le virus H7N9 ayant fait son apparition au même moment que le coronavirus du Moyen-Orient, le Haut Conseil de la Santé publique a été saisi pour revoir toutes les recommandations et les mesures de prise en charge au regard de ce nouveau virus.

Cela a été l'occasion de revoir également les mesures concernant le virus AH5N1, puisqu'à l'analyse de tous les éléments dont on disposait, on pouvait dire que la prévention et la prise en charge étaient de même type.

L'avis, rendu en avril 2013, est ainsi destiné à la gestion des suspicions de cas humains de grippe aviaire sans transmission interhumaine avérée, ou avec une transmission interhumaine exceptionnelle.

Les mesures de prise en charge qui sont détaillées sont spécifiques et restrictives, ce qui est justifié d'une part par le potentiel pandémique de ces virus et leur forte létalité, et d'autre part par la nécessité de protéger au mieux les professionnels de santé.



Lien vers l'avis du HCSP concernant les infections dues aux virus *influenzae* aviaires A(H7N9) ou A(H5N1)

<u>Infections dues aux virus influenzae aviaires A(H7N9) ou A(H5N1). Recommandations - 25 avril 2013</u>

Là encore, le Haut Conseil de la Santé Publique s'est attaché à détailler la prise en charge en cabinet de médecine de ville :

- Pour le patient suspect : isolement si possible, port d'un masque chirurgical, désinfection des mains avec un soluté hydro-alcoolique ;
- Pour le médecin : port d'un masque FFP2, a minima d'un masque chirurgical s'il ne dispose pas d'un FFP2 à proximité, port de lunette de protection, désinfection des mains avec le soluté hydro-alcoolique et port de gants durant l'examen clinique;
- Pas d'orientation d'emblée vers le service des urgences : prise de contact avec le Centre 15 et l'Agence Régionale de Santé, en particulier son point focal régional (*la liste des points focaux régionaux, pour la quasi-totalité d'entre eux joignables 24 heures sur 24, sept jours sur sept, ainsi que leurs coordonnés figure en annexe de l'avis*);
- Le médecin traitant doit être informé si un de ses patients s'est présenté aux urgences, et doit pouvoir collaborer au suivi des personnes contact ou des personnes co-exposées.

Grippe saisonnière:

Utilisation des antiviraux en extra-hospitalier

Le Haut Conseil de la Santé publique n'a pas été seulement consulté lors de l'apparition de nouveaux virus, il a été saisi également pour rendre des avis dans le cadre de la circulation de la grippe saisonnière.

L'une de ces saisines concernait l'utilisation des antiviraux en milieu extra-hospitalier. Thierry Blanchon vous a détaillé cet avis lors de sa présentation. Il vous a rappelé qu'il s'agissait du traitement curatif et du traitement post-exposition, exclusivement en période de circulation du virus de la grippe saisonnière et pour les populations à risque telles que définies, avec une initiation du traitement la plus précoce possible.

Avis portant sur la vaccination des personnes atteintes d'hépatopathie chronique, avec ou sans cirrhose (février 2013)

Une autre de ces saisines concernait la situation des personnes atteintes d'hépatopathie chronique, avec ou sans cirrhose, et visait à savoir ce qui pouvait leur être recommandé en termes de vaccination.

Dans cet avis le groupe de travail a proposé l'inclusion dans la liste des personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière des patients atteints d'hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose.

Il s'est fondé pour cela d'une part sur la gravité potentielle de la grippe chez ces personnes, ce qui avait été notamment constaté lors de la pandémie de 2009 et d'autre part sur le fait qu'elles répondaient de façon satisfaisante, sur le plan immunologique, aux vaccins grippaux, et que, suite à leur vaccination, il n'y avait pas eu de signalements particuliers de pharmacovigilance.

Un certain nombre de documents et d'études scientifiques ont permis d'appuyer cette recommandation, qui a été intégrée dans le calendrier vaccinal 2013.



Lien vers les avis du HCSP concernant la grippe saisonnière

<u>Utilisation des antiviraux en extra-hospitalier en période de grippe saisonnière - 9 novembre 2012</u>

Vaccination contre la grippe saisonnière et maladie hépatique chronique - 22 février 2013

Avis concernant les adultes et les enfants âgés de plus de deux ans à risque d'infection invasive à pneumocoques pour extension d'AMM pour le vaccin pneumococcique polyosidique conjugué 13-valent

Dans le cadre des travaux qu'il doit mener systématiquement lorsqu'il y a apparition sur le marché soit d'un nouveau vaccin, soit d'une modification d'AMM pour un vaccin existant, Le Haut Conseil de la Santé Publique a eu aussi à se pencher sur un autre aspect des infections respiratoire, les infections invasives à pneumocoques.

Il y avait en effet des demandes d'extension d'AMM pour le vaccin pneumococcique polyosidique conjugué 13-valent, jusque-là disponible pour les enfants âgés de moins de deux ans, pour les plus de 50 ans d'abord, les 2-17 ans ensuite, et enfin pour les 18-49 ans, ce qui revenait donc à couvrir toute la population.

Le Haut Conseil de la Santé publique a donc rendu en avril 2013 un avis concernant les adultes et les enfants âgés de plus de deux ans à risque d'infection invasive à pneumocoques.

Lien vers l'avis du HCSP concernant les infections invasives à pneumocoque (IIP) Recommandations vaccinales

<u>Infections invasives à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les personnes à risque - 25 avril 2013</u>

Il existait jusqu'à présent une liste concernant les adultes et une autre concernant les enfants. Dans un premier temps Le Haut Conseil de la Santé Publique a établi une liste commune des personnes éligibles à cette vaccination, des enfants de plus de deux ans aux adultes, en passant par les adolescents.

Dans cette liste figurent :

- les personnes immunodéprimées (infectées par le VIH, greffées d'organes solides, greffées de cellules souches hématopoïétiques, présentant des déficits immunitaires congénitaux ou acquis, sous chimiothérapie ou sous corticothérapie prolongée).
- les personnes atteintes de syndrome néphrotique,
- les personnes non-immunodéprimées, mais porteuses d'une maladie sous-jacente qui peut les prédisposer à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque, parmi lesquelles les personnes atteintes :
 - d'insuffisance cardiaque,
 - d'insuffisance rénale.
 - de broncho-pneumopathie chronique obstructive,
 - d'emphysème,
 - d'asthme sévère sous traitement continu,
 - de brèche ostéoméningée, etc.
- les personnes porteuses d'implants cochléaires ou en attente d'implantation cochléaire
- les personnes présentant un diabète non contrôlé par un simple régime.



Le Haut Conseil de la Santé Publique a fait un certain nombre de recommandations détaillées concernant la stratégie vaccinale par combinaison des deux vaccins pneumococciques actuellement disponibles :

- Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans, toujours à risque élevé d'IPP, qui ont été vaccinés dans les 24 premiers mois avec le Prevenar 13, c'est-à-dire le vaccin polyosidique conjugué 13-valent, administrer après l'âge de 2 ans une dose de vaccin pneumococcique conjugué Pneumo 23.
- Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans qui n'ont pas été antérieurement vaccinés, appliquer le schéma de deux doses de Prevenar espacées de huit semaines, puis huit semaines plus tard une dose de Pneumo 23.
- Pour les personnes immunodéprimées, les personnes atteintes de syndrome néphrotique ou porteuses de brèche ostéoméningée, d'implants cochléaires, âgées de cinq ans et plus :
 - si elles n'ont jamais été vaccinées antérieurement, administrer une dose de Prevenar 13, suivie huit semaines plus tard d'une dose de Pneumo 23.
 - si elles ont déjà été vaccinées par un vaccin pneumococcique non conjugué depuis plus de trois ans, administrer une dose de Prevenar 13 et huit semaines plus tard une dose de Pneumo 23.

Pour les autres personnes figurant dans cette liste de patients à risque, âgées de plus de cinq ans, le vaccin recommandé reste le vaccin non conjugué pneumococcique, c'est-à-dire le vaccin Pneumo 23.

Actuellement aucune donnée ne permet de recommander de pratiquer des revaccinations ultérieures. Les résultats d'une étude actuellement en cours, notamment aux Pays-Bas, sont attendus dans le courant de l'année 2014, ils montreront ce qu'il en est de ces pratiques de revaccination.

Tous ces éléments concernant les recommandations sur les infections invasives à pneumocoques seront intégrés dans le prochain calendrier vaccinal 2014.

Rapport sur les recommandations vaccinales pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques (2012-2013)

Validé en 2012, ce rapport, dans lequel toutes les vaccinations des différentes catégories de personnes immunodéprimées sont revues, a fait l'objet d'une publication début 2013.

Il insiste particulièrement sur la prévention des infections respiratoires chez ces personnes, grâce notamment à la vaccination contre la grippe par un vaccin inactivé, et à la vaccination contre les infections invasives à pneumocoques.

Dans ce dernier cas, les schémas vaccinaux sont détaillés pour chacune des situations d'immunodépression.

A noter que pour certaines situations d'immunodépression, notamment pour les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, ces schémas préconisent une primo-vaccination à trois doses.

Lien vers l'avis du HCSP concernant la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques

<u>Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations - 12 juillet</u> 2012



Rapport sur la conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës dans les collectivités de personnes âgées (2012)

Publié en octobre 2012, il actualise les précédentes recommandations datant de 2006 et rappelle la nécessité de renforcer la surveillance et la prise en charge de ces épisodes dans ces collectivités.

Lien vers l'avis du HCSP concernant les collectivités de personnes âgées

Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës en Ehpad - 3 juillet 2012

Tous les avis et les rapports dont je viens de vous parler sont disponibles sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique sur lequel vous pouvez également vous inscrire pour les recevoir en direct, dès leur mise en ligne (http://hcsp.fr).

Je voudrais profiter de cet instant pour remercier les experts du Haut Conseil de la Santé Publique réunis au sein d'un groupe de travail pérenne, non seulement sur la grippe, fil rouge continu de cette institution, et sur le MERS-Coronavirus, mais aussi sur tous les virus respiratoires. Je voudrais vraiment remercier les experts de ce groupe multidisciplinaire, dont un certain nombre sont dans cette salle, pour leur disponibilité, leur réactivité, en particulier lorsqu'il nous est demandé de répondre dans les huit jours à une saisine. Merci beaucoup.



Session questions/réponses avec la salle



Jean-Louis BENSOUSSAN, médecin *généraliste*, *vigie GROG* : Ravi d'être avec nous tous en cette journée.

Cette session questions/réponses est censée être dynamique, avec des questions courtes et des réponses courtes et percutantes de tous ceux qui veulent répondre. Il n'y a pas d'expert pressenti pour telle ou telle.

Si vous avez des questions, c'est très bien. Sinon, figurez-vous, j'en ai ici.

On m'a donné des listes de questions, certaines sans réponse.

Allez-y! Jean-Marie est là avec des micros.

Grippe H1N1pdm09 et complications neurologiques

Jean-Louis BENSOUSSAN: Je commence par une question arrivée hier. Elle comporte même un petit cas clinique: Une femme de 42 ans a attrapé la grippe A en 2009, au début de la pandémie, avec des complications neurologiques. Apparemment, elle en a des séquelles, voire même qui s'aggravent. J'ai cru comprendre qu'elle travaillait à l'époque dans une entreprise qui avait des liens en Chine et des collaborateurs qui s'y rendaient souvent, pouvant ainsi avoir ramené le virus: y a-t-il eu beaucoup de complications neurologiques de la grippe H1N1pdm09 et comment les autres patients qui ont eu des complications ont-ils évolué?

Sylvie Van den WERF, virologue, Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN, CNR des virus influenzae: Juste une correction. La grippe H1N1 pandémique de 2009, n'est pas plus de Chine que d'ailleurs, c'est la même qui a circulé un petit peu partout dans le monde.

Je n'ai pas de réponse très précise car je n'ai pas les chiffres exacts en tête, mais d'après mes souvenirs, il y a eu effectivement quelques cas de complications neurologiques qui ont été rapportés, mais c'est quelque chose qui a été vu quasiment à chaque pandémie.

Quant à l'évolution exacte, je suis désolée car là non plus je n'ai plus les documents exactement en tête.

Isabelle BONMARIN, *médecin épidémiologiste, département des maladies infectieuses, InVS* : C'est une réponse négative. Il n'y a en tout cas pas de données françaises là-dessus.

La surveillance des cas graves admis en réanimation, les surveillances hospitalières mises en place pendant la pandémie, montraient effectivement des personnes arrivant avec des complications neurologiques, mais il n'y avait pas énormément de cas et il est clair qu'on n'avait aucune idée sur le suivi, parce que notre surveillance s'arrêtait au moment où la personne quittait l'hôpital.

François BRICAIRE, infectiologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière: A ma connaissance, je ne pense pas que la pandémie de 2009 ait entraîné davantage de problèmes neurologiques que ne le donne habituellement le virus de la grippe, c'est-à-dire très peu et de celles qu'on voit en général dans une phase un peu retardée de la grippe.

Sauf si je fais erreur, il y a quand même eu au Japon chez les enfants un peu plus d'éléments encéphalitiques que dans la moyenne des troubles neurologiques de type encéphalitique au cours de la grippe.

Grippe H1N1pdm09 pandémique et mortalité en France

De la salle : Bonjour. Je suis généraliste de terrain et j'avais une question sur l'épidémie de H1N1 : au cours de cette épidémie on a pu suivre le nombre de morts clairement affiché. Entre parenthèses, on a signalé à la fin de l'épidémie en gros moins de 400 morts, or on nous a toujours



dit que la grippe causait 3 000 morts et c'est donc intéressant, car on a eu l'impression que cellelà en avait causé moins.

On voudrait savoir s'il y a eu cette année-là globalement moins de décès (comme dans le cas du « coup de chaleur » où on a vu une augmentation par rapport à la moyenne)?

On a l'impression que depuis on ne communique pas de chiffres de ce genre pour les épidémies suivantes et du coup on ne sait donc pas trop où se situer et on n'a pas de corrélation très nette entre le taux de vaccination et la circulation du virus. Je ne sais pas s'il y en a un ou si on ne sait pas le faire. A la limite on préfèrerait un H1N1 qu'un autre virus...

Jean-Louis BENSOUSSAN: Combien de morts selon la police et selon les organisations?

Isabelle BONMARIN: Si je vous réponds un certain nombre, cela ne va pas vous plaire.

Effectivement, les décès directs, c'est-à-dire les décès pour lesquels il y avait un certificat de décès marqué « grippe », (je n'ai plus les chiffres en tête) étaient de l'ordre de quelques centaines.

L'InVS n'a pas encore finalisé ses études, mais il travaille sur des modèles de régression pour extraire des décès toutes causes les décès pour cause respiratoire et pour cause cardiovasculaire, et observer si l'on constate des modifications.

Il n'y a pas d'excès de mortalité majeur, c'est clair. Par contre, on a l'impression -mais ce travail n'est pas encore abouti car finaliser un modèle est assez long- qu'il y a eu quand même plus de décès parmi la classe d'âge 15-64 ans avec des causes respiratoires.

On ne dispose pas encore des certificats de décès avec la notions de « grippe » pour cette épidémie. On a constaté un excès du nombre des certificats de décès qui sont revenus à la mairie. Cet excès a été assez parallèle avec l'épidémie de grippe saisonnière, c'est-à-dire un peu tardif, surtout en plateau. Ce n'était pas un excès énorme, moindre que celui qu'on avait connu l'année dernière, mais comme il a duré dans le temps, le décompte final de tous les morts montrait une épidémie hivernale ayant tué plus que d'habitude. Mais ces décès concernaient des populations particulièrement âgées (surtout au-delà de 85 ans).

Rappelez-vous aussi qu'une fois de plus, en même temps que l'épidémie de grippe il y avait des conditions climatiques qui n'étaient pas favorables du tout. Il est donc très difficile d'évaluer la part attribuable à chacun des différents facteurs, qui agissent généralement de façon synergique.

Mortalité due à la grippe dans les EHPAD

Jean Marie COHEN, médecin épidémiologiste, coordinateur, Coordination Nationale du Réseau des GROG: Est-ce que ces augmentations de mortalité, peut-être dues à la grippe l'hiver dernier chez les gens très âgés, concernaient plutôt des foyers épidémiques en EHPAD (Etablissements Hospitaliers de Personnes Agées Dépendantes) ou des personnes qui étaient chez elles ? (en effet, Jean-Louis Adam disait ce matin que dans son EHPAD à lui, il n'y avait vraiment rien eu).

Isabelle BONMARIN: Effectivement, on a aussi un système de surveillance en France pour observer les cas groupés d'infection respiratoire aiguë dans les EHPAD et on a constaté que la létalité était assez comparable aux années précédentes, on n'a remarqué aucun phénomène particulier dans ces structures.



Doit-on retarder la vaccination en fonction de l'arrivée de l'épidémie ?

De la salle: Bonjour. Je suis médecin de terrain aussi. J'ai le sentiment que depuis deux ans l'épidémie de grippe est un peu plus tardive. L'année dernière elle a été très longue. Je me doute de la réponse, mais j'hésite à vacciner les patients dès maintenant, sachant que le vaccin est en train d'arriver en pharmacie, ou attendre un petit peu, 15 jours ou 3 semaines, en me disant qu'ils seront mieux protégés au mois de février. Je ne sais pas s'il faut décaler un petit peu ou pas la vaccination.

François BRICAIRE: Pour engager le débat, je dirais que c'est présumé de trancher actuellement et que, comme c'est toujours présumé et qu'on se trompe tout le temps, c'est un risque de ne pas vacciner.

Maintenant, d'un point de vue logique, il est vrai que plus on est proche de l'épidémie et meilleure semble être la protection.

Jean-Louis BENSOUSSAN: Si on reformule la question: combien de temps dure effectivement l'efficacité vaccinale après la vaccination? Est-ce qu'elle dure suffisamment longtemps pour une éventuelle épidémie tardive, mars, voire avril?

Sylvie Van den WERF: Il faut quand même rappeler qu'il faut au minimum 15 jours avant que l'immunité s'installe. C'est un délai incompressible dont il faut absolument tenir compte.

François Bricaire a rappelé qu'effectivement en matière de grippe les choses sont très très imprévisibles.

En ce qui concerne la persistance des anticorps, on sait que chez les adultes en bonne santé elle dure assez longtemps. En revanche, avec l'âge et l'immunosenescence, la durée de la détection des anticorps est moins bonne. Cela ne veut pas dire pour autant qu'il n'y ait pas existence d'une « mémoire », qui peut être rappelée, et qui permettra d'instaurer une défense immunitaire plus rapidement que chez une personne qui n'a pas été vaccinée du tout.

Aurélie MAYET, *Médecin en chef, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), coordination SMOG*: C'est un peu comme la prise en charge de la douleur : il ne faut pas courir après la douleur et ne pas courir non plus après l'épidémie.

Quand on observe les courbes d'effets indésirables des vaccins, on voit que les effets indésirables attribués par les médecins au vaccin grippal sont, pour une bonne moitié, des effets indésirables systémiques, qui coïncident, comme par hasard, avec les pics d'activité grippale.

Plus on se rapproche de la période épidémique, plus on court effectivement le risque de vacciner une personne qui attrapera quand même la grippe, ce qui nuira aussi à l'acceptabilité du vaccin. La personne dira alors : « ça ne marche pas ».

En ce qui concerne la douleur, on nous dit aux urgences qu'il faut, dans le cas de douleurs très intenses, donner un médicament antalgique efficace d'entrée de jeu, ce qui peut aller jusqu'à la prescription de morphiniques en première intention. Pour la vaccination, je serais aussi partisane de vacciner en amont. Le plus tôt sera le mieux.

Jean-Louis ADAM, médecin généraliste et coordonnateur d'un EHPAD, vigie GROG: A titre personnel, mais ça ne veut pas dire qu'il faut généraliser la chose, j'ai été, il y a trois ou quatre ans, le premier à diagnostiquer officiellement une grippe virologique en France. C'était début octobre. A cette époque-là, la campagne de vaccination commençait (elle avait commencé plus tôt qu'actuellement). Personnellement, j'ai l'impression qu'on a des cas cliniques de grippe avant le dépistage virologique que nous faisons au niveau du GROG. Il est vrai que le virus VRS circule aussi et qu'il peut donner des symptomatologies à peu près identiques, et je pense qu'il faut vacciner relativement tôt.



De la salle : Je veux juste faire un commentaire rapide de mon expérience dans l'entreprise : je suis directeur médical General Electric.

Quand on fait des vaccinations de masse, on s'arrange pour les faire le plus tôt possible. Il est vrai que le bulletin hebdomadaire que je reçois du GROG nous aide beaucoup à prévoir ou à renforcer la parole, mais on n'attend pas le mois de mars, même quand les épidémies sont tardives. Quand il s'agit de vaccination de groupes, on les fait immédiatement, et on n'a jamais eu de recrudescence de l'absentéisme mesuré quand les campagnes ont été faites très très tôt.

Marc BARRIERE, médecin généraliste, vigie GROG: Vacciner tôt, c'est essayer de protéger la réaction par rapport au vaccin, parce que moins il y aura de virus en circulation au moment où on va vacciner, moins on aura de réaction vaccinale, plus on aura d'adhésion à la vaccination. Parce qu'on détourne souvent quand même l'immunité de la personne pendant quelque temps et si elle est porteuse d'un virus ... J'ai déjà prélevé quelqu'un qui avait soi-disant attrapé la grippe après vaccination, on lui trouvait un rhinovirus et on lui prouvait, et c'est parce qu'on est dans le réseau GROG qu'on peut le prouver, que cela était dû à ce virus et pas à la grippe. Les autres attribuent la réaction virale à la vaccination : « On m'a filé la grippe ».

Stratégie de vaccination des enfants

De la salle : Je suis médecin généraliste dans un petit village de campagne doté d'établissements recevant des enfants placés à l'année (60 enfants en moyenne). Faut-il les vacciner, disons de 6 à 14 ans ?

Jean-Louis BENSOUSSAN : Que dit le Comité des Vaccinations là-dessus ?

Corinne Le GOASTER, *médecin de santé publique*, *HCSP*: Il n'y a pas de recommandation spécifique pour la vaccination grippe chez les enfants, sauf s'ils entrent dans le cadre des populations à risque particulier ciblé. Sinon, il n'y a pas de recommandation universelle.

Ce que l'on appelle « à risque », c'est une liste bien définie de personnes porteuses de pathologies.

Jean Marie COHEN: Dans « à risque », il y a une ambiguïté entre risque d'avoir la grippe et risque d'avoir une complication de la grippe. Ce n'est pas le même risque.

De la salle : Je voudrais juste rajouter une petite remarque sur les épidémies. Chaque fois qu'il y a une épidémie et qu'il y a des vacances, l'épidémie s'arrête. On pourrait donc être amenés à penser qu'une stratégie qui conduirait à vacciner les enfants pour la non-circulation du virus pourrait être aussi efficace, ou plus efficace que ce que l'on fait actuellement.

Isabelle BONMARIN: Il est vrai que c'est une stratégie aussi, mais pour l'instant la stratégie vaccinale c'est de protéger les populations à risque de faire des formes compliquées. On pourrait imaginer protéger cette population en vaccinant la population à risque d'avoir la maladie, en obtenant ainsi une protection indirecte.

Nous attendons avec beaucoup d'intérêt de voir ce que va donner la stratégie vaccinale britannique qui, à partir de la prochaine saison, va vacciner tous les enfants.



Vaccination en entreprise

De la salle (médecin d'entreprise) : J'ai juste un commentaire à faire sur les « populations à risque ».

Cela nous pose un problème dans le cadre de l'entreprise, pour lancer nos campagnes de vaccination. Nous devons faire des efforts énormes pour communiquer parce que, comme vous le savez, les gens vont sur internet et sont beaucoup plus informés que nous quand ils font des recherches. On leur dit : on organise une campagne de vaccination contre la grippe, ils nous répondent : ce n'est pas pour moi, je n'ai pas plus de 65 ans, je ne suis pas à risque, etc.

Notre rôle dans l'entreprise et dans les gros groupes est un rôle fondamental, parce qu'on fait obstacle à la propagation de la grippe. Quand on vaccine 10 à 20 % de la population, on empêche que la grippe ne se propage chez eux, qu'ils la communiquent à leurs enfants.

J'ai un petit problème avec la communication qui est faite par les instances publiques en matière de grippe, qui ne recommande que la vaccination des personnes à risque de développer des maladies graves (les enfants, les personnes âgées), mais pas des personnes à risque de contracter le virus.

Le coût de la vaccination est pris en charge par l'entreprise et on m'a posé la question de savoir comment on faisait pour justifier ce coût. Finalement, quand on compare le prix d'une campagne de vaccination ne serait-ce qu'à l'absence d'un employé pendant 7 jours, le bénéfice/risque est évident. On n'a aucun souci pour le justifier.

Recommandations vaccinales en France et en Europe

Emmanuel DEBOST, médecin généraliste, vigie GROG, Président du Réseau des GROG: Je voudrais parler des recommandations sur la prise en charge par l'Assurance Maladie à partir d'une liste de populations à risque. Tout le monde peut aller voir son médecin et se faire vacciner. Dans certaines entreprises, on peut se faire vacciner. Le responsable de l'entreprise peut décider de vacciner parce qu'il souhaite que les personnes travaillant dans l'entreprise soient présentes. Après, c'est un choix individuel.

Eric DOREL, médecin généraliste, vigie GROG : Qu'en est il des recommandations vaccinales dans les autres pays européens ?

Loïc FREREJOUAND, *Directeur des Affaires Publiques, SANOFI PASTEUR MSD*: Je ne suis pas une référence exhaustive en la matière, mais oui, il y a des recommandations partout. En Europe l'âge d'entrée dans la vaccination grippale de routine est entre 60 et 65 ans. On peut dire que globalement les programmes se ressemblent.

Le point de changement le plus récent est l'intérêt manifesté par les Italiens, qui ne s'est pas traduit par un changement de politique dans les faits, pour une entrée en vaccination beaucoup plus précoce.

Un autre point de changement très important (précédemment évoqué) est la mise en place d'un système de vaccination généralisé des enfants en Angleterre. Cela va constituer une expérience tout à fait nouvelle et fort intéressante en Europe.

Pour terminer sur le point (évoqué tout à l'heure) de la date de début de vaccination, il s'avère que cela varie beaucoup d'un pays à l'autre. C'est tout à fait curieux. Traditionnellement, la vaccination commence très tôt en Allemagne, vers le début du mois de septembre (à condition bien sûr que les vaccins soient disponibles), alors qu'en Italie ou en Espagne elle est plutôt retardée à la fin du mois d'octobre.

Il y a aussi une question de climat et donc d'acceptabilité de la vaccination simplement en rapport avec la température extérieure.



Jean-Louis BENSOUSSAN: Il est vrai qu'à Toulouse, quand il fait 30 degrés depuis 4 ou 5 jours, c'est difficile de lancer le débat sur la vaccination grippale, je vous l'avoue.

Vaccination du personnel soignant

Jean-Louis BENSOUSSAN: Qu'en est-il du personnel soignant? Je viens d'apprendre par une patiente (Drômoise) que le personnel soignant ou un étudiant en stage doit se faire vacciner obligatoirement contre la grippe. Est-ce un texte national ou une règle drômoise?

Anne MOSNIER, *médecin épidémiologiste, coordinatrice, Coordination Nationale du Réseau des GROG*: Moi, je ne suis pas une officielle, mais je veux bien répondre quand même.

Dans la loi de 2004, il était écrit que les professionnels de santé au contact des personnes à risque de grippe (risque grave) étaient obligatoirement vaccinés. Il n'y a jamais eu de décret d'application. C'est écrit quelque part, mais ce n'est pas en application.

Les recommandations vaccinales aujourd'hui vont plutôt à l'encontre de l'obligation vaccinale et tendent à ce que les gens aient une vraie motivation à se vacciner.

Ce n'est pas moi qui décide, c'est la politique vaccinale française qui est comme ça.

Marie-Hélène LOULERGUE, Sous-direction de la prévention des risques infectieux, DGS: Je ne peux que confirmer. Effectivement, on n'est pas dans le cas d'une obligation vaccinale au sens réglementaire et même législatif du terme. En revanche, on est effectivement sur des recommandations fortes du HCSP et il a été mentionné qu'on peut les appliquer également au monde de l'entreprise, hors professionnels de santé.

Par exemple, dans les établissements qui reçoivent des patients, on vaccine à la fois pour essayer de lutter contre le risque possible de transmission par le soignant, qui devient intermédiaire de la transmission virale, et pour préserver le monde des soignants.

S'il survient un vrai problème de santé, il faut que les soignants soient «bon pied bon œil» pour pouvoir soigner les malades. Le même raisonnement peut s'appliquer au monde de l'entreprise et, pour faire écho à l'observation faite précédemment, la composante sociétale de fonctionnement d'une entreprise ou d'un service médical est à prendre en compte dans la vaccination contre la grippe.

A quand le vaccin antigrippal à disposition des médecins dans leur réfrigérateur ?

De la salle : Y a-t-il un obstacle à ce que les médecins généralistes disposent de vaccins antigrippal dans leurs frigos et puissent en commander une fois par semaine, parce que je pense qu'au niveau de la couverture vaccinale ce serait extrêmement efficace ?

Jean-Louis BENSOUSSAN: C'est une question qui revient souvent. (applaudissements)

De la salle : Il y a un frein financier, car il faut faire l'avance des fonds. Effectivement comme on vient de le dire la contrainte de suivi, la traçabilité du lot. Toutes ces questions-là peuvent se poser.

Emmanuel DEBOST: Je voudrais apporter au débat la réponse que nous avons faite au Haut Conseil de la Santé Publique quand on nous a demandé quels étaient les éléments qui pourraient favoriser une meilleure prise en charge de la vaccination. La mise à disposition pour les médecins généralistes et les pédiatres de stocks de vaccins, pour pouvoir initier les vaccinations a été abordée et retenue. Après, on se heurte à des problèmes de suivi, de conservation qui ne sont pas résolus, mais le principe, lui, est validé.

Jean Marie COHEN: Qu'en pensent les pharmaciens?

Thierry BARTHELME, *pharmacien, Président de l'UTIP*: Effectivement, la problématique existe sur l'enceinte réfrigérée professionnelle pour la conservation des vaccins au long court.



Normalement, tous nos fournisseurs de vaccins nous donnent des pochettes, que nous devons remettre avec quelques explications, afin qu'effectivement la chaîne du froid ne soit pas rompue. C'est très clair. Maintenant, en ce qui concerne ma pratique personnelle, il y a 8 médecins généralistes dans mon village, régulièrement ils viennent m'apporter un lot de bons et on règle le problème entre nous. Ils ont leur stock dans leur réfrigérateur alimentaire, dans leur cabinet. Il n'y a pas de problème. C'est du rural, mais en rural on s'entend bien, je pense qu'on peut faire la même chose dans les quartiers.

Jean-Louis ADAM: Je confirme. Moi, ça fait 35 à 40 ans que je fais exactement la même chose. J'ai des boîtes isothermes. J'ai ma réserve dans le frigo du cabinet médical. Quand je pars en visite, parce que je fais énormément de visites, je mets le nombre de vaccins dont j'ai besoin dans une caisse isotherme et je vaccine comme ça toute ma population, et je crois que j'en suis à 80 % chez les personnes âgées.

Jean-Louis BENSOUSSAN : D'accord. Mais là, on est dans du «bricolage» et des «arrangements locaux». J'entends bien et c'est très bien. Mais la question était de l'institutionnaliser et d'en faire une véritable politique de santé publique autour du médecin généraliste traitant, sur la base de son listing de patients.

Ce sont des questions que l'on a souvent évoquées dans des réunions les années précédentes et on continue à les évoquer.

Je me permets une remarque aussi, pour avoir beaucoup travaillé sur ce dossier : on a mis 12 ans pour obtenir les bons vierges, disponibles en téléchargement, je pense qu'on mettra longtemps avant d'avoir un stock de vaccins dans nos réfrigérateurs...

Marie-Hélène LOULERGUE: La solution n'est pas forcément si simple à trouver, même si on voit qu'un des axes du programme national d'amélioration de la politique vaccinale concernait la simplification du parcours vaccinal.

Simplification du parcours vaccinal, cela peut être aussi : et si les pharmaciens vaccinaient (ce qui a déjà été évoqué à plusieurs reprises par les uns et par les autres) ? Cela peut être encore : et si les médecins avaient les vaccins ? Dans un cadre organisé, parce que le cadre pédiatrique «je vais, je remplace mon vaccin», celui-là existe, mais ce n'est pas un cadre organisé.

Les réflexions vont forcément se poursuivre sur le sujet, mais ce n'est pas si simple.

Dans le cadre des vaccins grippaux pris en charge par le bon, toute la composante coût, c'est-à-dire paiement, est levée. Si j'ai un vaccin remboursé à 65 %, c'est compliqué : comment le médecin fait l'avance ? Comment il se fait rembourser ? Comment cela se passe-t-il avec la mutuelle ? Cela devient un petit peu plus compliqué. Pour les vaccins grippaux, on peut dire que cette contrainte-là pourrait éventuellement être supprimée.

Ce qui n'est pas si simple non plus, c'est l'approvisionnement du pharmacien. Les pharmacies sont actuellement approvisionnées par des grossistes. Il y a tout un dispositif de circulation, de chaîne du médicament. Il n'est pas forcément simple de savoir comment les médecins généralistes pourraient être approvisionnés d'une manière ordonnée, claire, affichée.

Cela a pu se faire lors de campagnes de vaccination dans des conditions très particulières par MenBvac[®]. Les médecins qui viennent des régions Haute-Normandie, Pyrénées, peuvent attester d'un système de vaccination très particulier. Un dispositif a été mis en place pour que les médecins généralistes puissent contribuer aux campagnes de vaccination.

Quand on regarde dans le détail la mise en place d'un dispositif, qui paraît *a priori* extrêmement simple pour optimiser la vaccination, ce qui est le souhait de tout le monde, on rencontre un certain nombre de contraintes pour lesquelles il faut arriver à trouver des solutions. Mais on y pense.

Thierry BARTHELME: Je pense que c'est d'abord un problème de logistique. Le « gentleman agreement » passé entre pharmaciens et médecins en dépannage, ce n'est pas légal et ce n'est



pas opposable, mais finalement, ça se passe très bien. Mais à partir du moment où on va passer sur des textes opposables, on va avoir le risque du contrôle de la chaîne d'approvisionnement, ce qui finalement n'est pas si simple que ça. Je ne sais pas s'il faut vraiment rompre avec la formule adoptée.

Vaccinations par le pharmacien

Thierry BARTHELME, pharmacien, Président de l'UTIP: Je souhaite également m'exprimer sur la vaccination par les pharmaciens. En ce qui me concerne et en ce qui concerne un certain nombre de mes confrères, que je pense très majoritaire, c'est niet. C'est niet parce qu'à chacun son métier.

Par contre, qu'on arrive à se mettre face à face et à créer un dialogue, une vraie coordination entre professionnels de santé, sur un recrutement de vaccinables à partir de l'officine pour les envoyer au cabinet médical, cela me paraît capital.

Il y a certainement beaucoup de choses à faire -par exemple sur la coqueluche.

Tests de dépistage dans les pharmacies et les cabinets médicaux

Alexandra GENTHON, médecin généraliste, vigie GROG: Il se murmure qu'il y aurait prochainement des tests de dépistage de la grippe dans les pharmacies. Qu'en est-il ? Qu'en est-il dans les cabinets médicaux des généralistes ?

Jean-Louis BENSOUSSAN: C'est un murmure qui devient assez soutenu.

De la salle : En effet, un décret est paru le 15 juin dernier à propos des différents tests réalisables dans l'espace de confidentialité à l'officine : test de glycémie capillaire, test d'orientation diagnostique de la grippe et test d'orientation diagnostique de l'angine. Texte du 15 juin. On peut dire aujourd'hui qu'il n'est pas simple de mettre en œuvre ces tests à l'officine. C'est un sujet qu'il faut travailler, approfondir, car c'est un service nouveau pour l'officinal. Il faut qu'il connaisse mieux ces pathologies. Il n'a pas l'habitude de faire des tests et cela nécessite des formations adaptées et un travail des compétences.

Thierry BARTHELME: Tous les patients ne passent pas systématiquement d'abord par la case médecin. Il leur arrive de passer aussi d'abord par la case pharmacie. Je crois que ceux qui passent par la case pharmacie, c'est parce qu'a *priori* ils n'ont pas envie d'aller voir le médecin. L'avantage de ces tests, pratiqués suivant toutes les conditions et règles de l'art, c'est qu'ils sont un moyen assez extraordinaire de médicaliser des gens qui ne veulent pas rentrer dans le circuit.

Jean-Louis BENSOUSSAN: C'est une façon de présenter les choses. Il y en a sûrement d'autres...

Sylvie van der WERF: J'entends bien l'intérêt potentiel de ce genre de dispositif, mais je voudrais quand même rappeler que la sensibilité de ces tests n'est pas de 100 %, loin s'en faut, pour la détection de la grippe. Il faut être bien conscient du fait qu'un test négatif ne signifie pas pour autant qu'il n'y a pas de grippe.

De la salle : Une remarque par rapport à la médicalisation : une des conséquences du test diagnostic rapide de l'angine pour le streptocoque, c'est de ne rien prescrire.

Jean Marie COHEN: Il a même été autorisé pour cela.



Patients sous immunosuppresseurs et vaccination

Jean-Louis BENSOUSSAN: Les patients sous traitement immunosuppresseur, notamment en rhumatologie, sont-ils de bons candidats au vaccin (le rhumatologue ne semblait pas le recommander, ce qui me semble étonnant)?

Sylvie van der WERF: Je ne vais pas me situer du point de vue du rhumatologue. D'une manière générale, la réponse au vaccin des sujets immunodéprimés, on l'a bien vu lors de la pandémie car il y a eu un certain nombre d'études réalisées sur ces personnes, varie selon l'importance de l'immunodépression. Cependant, dans beaucoup de circonstances, la vaccination permet d'avoir une réponse protectrice et a donc tout à fait un intérêt.

Je pense qu'il faut être également conscients que, chez les sujets immunodéprimés, l'infection grippale peut générer une infection persistante, pouvant durer même parfois plusieurs semaines, qui va fréquemment donner lieu à l'émergence de résistances lors de traitements antiviraux. Cela crée des situations compliquées.

Jean-Louis BENSOUSSAN: Merci beaucoup. Nous allons clore cette session de questions/réponses, mais la session suivante portant sur la vaccination, nous allons être dans son prolongement direct.



Vaccination contre la grippe



Campagne 2013 de vaccination antigrippale et nouveau calendrier vaccinal

Dr Anne MOSNIER, médecin épidémiologiste, coordinatrice, Coordination Nationale du Réseau des GROG

Je vais vous présenter les grandes lignes de la campagne 2013 de vaccination antigrippale, en reprenant sans doute beaucoup de choses déjà dites, en particulier dans la session questions/réponses.

Les objectifs de la campagne de vaccination antigrippale

Les objectifs de la politique de vaccination antigrippale en France et dans la plupart des pays occidentaux, ne visent pas à éviter à tout prix que tout le monde ait la grippe, mais à éviter que ceux qui risquent d'en mourir, de faire des formes graves ou d'être hospitalisés, soient touchés par cette maladie.

L'accent est donc mis plutôt sur la prévention de la mortalité et de la morbidité grave que sur la limitation de la morbidité de toute la population.

Il existe pour cela des recommandations, dont Corinne Le Goaster vous a déjà parlé ce matin, publiées chaque année dans le calendrier vaccinal et revues annuellement.

L'objectif 2010 de l'OMS était d'avoir une couverture maximale grippe d'au moins 75 % dans les populations âgées de 65 ans et plus et chez les patients souffrant d'affections de longue durée à risque de forme grave. Cet objectif a été reporté à 2015, or il était déjà inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique de 2004. Nous ne sommes donc pas très bien partis pour l'atteindre...

La composition vaccinale

Pour la campagne à venir, on dispose d'un vaccin modifié (vous savez que la composition en est revue tous les ans), comme cela vous a été présenté ce matin :

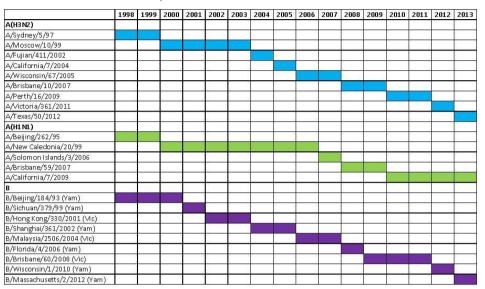
- la souche A(H1N1), issue de la souche pandémique, n'est pas changée, c'est toujours la même puisqu'elle a très peu varié,
- la souche B a changé de lignage et on a donc une nouvelle souche B, très différente de la précédente,
- la souche A(H3N2), il est vrai que c'est un petit peu complexe, est de la même famille que la précédente, mais s'efforce de mieux ressembler aux souches qui devraient circuler cet hiver que cela n'a été le cas l'année dernière.

On dispose donc d'un vaccin modifié sur deux des trois souches qui composaient le vaccin de l'année dernière.

Voilà un argument de plus pour la vaccination régulière des patients à risque qui disent : « oui, mais moi je me vaccine une fois tous les deux ou trois ans, parce que ça marche plusieurs années ». Ça marche plusieurs années, sauf que quand les souches ont toutes changé ou pratiquement toutes changé, ça marche nettement moins bien!



Composition vaccinale 1998 - 2013



Les recommandations vaccinales

Les recommandations évoluent, Corinne Le Goaster vous a d'ailleurs présenté quelques modifications récentes ce matin. Elles sont la plupart du temps intégrées dans le calendrier vaccinal qui sort chaque année vers le mois d'avril, puis actualisées en temps réel en fonction de nouvelles données ou de travaux complémentaires. Cela a été le cas par exemple pour la vaccination antigrippale des patients porteurs d'hépatopathie, qui n'étaient pas dans le calendrier de 2012 et ont été intégrées dans le calendrier 2013.

Les types de population ciblées

Trois types de populations sont ciblées dans les recommandations :

- les personnes de plus de 6 mois –puisque le vaccin est contre-indiqué avant 6 mois- qui sont à risque de grippe sévère, soit du fait d'une situation de vie particulière (personnes de plus de 64 ans, grossesse à tout trimestre, personnes vivant en établissement médicosocial d'hébergement quel que soit leur âge) soit qu'elles présentent une pathologie sous-jacente (je vais y revenir après),
- les personnes qui sont au contact des personnes précédentes,
- le personnel qui accompagne les voyages, notamment dans les bateaux de croisière, lieux très favorables aux épidémies de grippes et de gastro-entérites.

Or, on l'a constaté dans les réponses faites tout à l'heure, il y a un petit décalage entre l'ensemble des personnes visées par les recommandations et celles qui bénéficient d'un vaccin pris en charge à 100 % par l'assurance maladie.

Le premier type de population est bien ciblé par l'assurance maladie.

Le deuxième type est composé de l'entourage familial des nourrissons à risque, trop petits pour être vaccinés et des professionnels de santé. Les professionnels de santé sont pour la plupart maintenant pris en charge, les libéraux notamment reçoivent un bon de vaccin gratuit. Par contre, l'entourage familial des nourrissons à risque n'est pas pris en charge.

Pour le troisième type, un peu particulier, des voyageurs et professionnels du voyage, les vaccinations sont recommandées. Ces personnes peuvent d'ailleurs probablement se faire vacciner dans le cadre de la médecine du travail, car on est là dans un autre type de problématique.



Lorsqu'on est « vaccinateur » cela vaut le coup de relire en début de saison les recommandations aux voyageurs. Elles ont été revues l'année dernière, notamment pour être plus cohérentes par rapport aux catégories de pathologies ciblées par les recommandations du Haut Conseil.

Les catégories de pathologies concernées par la vaccination antigrippale

Neuf grandes catégories de pathologies doivent vraiment venir à l'esprit :

- les affections pulmonaires, broncho-pulmonaires (touchant essentiellement des personnes en ALD) et les pathologies d'hyper réactivité bronchique comme l'asthme et la bronchique chronique, touchant des personnes qui ne sont peut-être pas reconnues comme en ALD, mais qui —si elles consomment un certain nombre de produits ciblés dans les bases de l'Assurance Maladie de l'année précédente- doivent normalement recevoir aussi un bon;
- les pathologies cardiovasculaires, dont les maladies dites « coronaires », qui sont clairement apparues depuis l'année dernière dans les recommandations ;
- un certain nombre de pathologies neurologiques ;
- les néphropathies et syndromes néphrotiques ;
- les drépanocytoses et autres maladies de l'hémoglobine ;
- le diabète de type 1 et 2 ;
- les déficits immunitaires, y compris celui causé par le VIH ;
- les maladies hépatiques chroniques, nouvellement entrées dans le calendrier vaccinal 2013, comme vous l'a indiqué Corinne Le Goaster :
- l'obésité morbide, soit les personnes ayant un IMC supérieur à 40 (c'était 30 après la pandémie et on est passé à 40), qu'elles aient ou non une autre pathologie associée.

Pour tous ces patients-là, il faut penser à la vaccination antigrippale.

Dominique Lessellier, qui doit parler après moi, pourra peut-être vous en donner le chiffre exact, mais il y a plus de 10 millions de bons qui sont envoyés aux patients et aux soignants pour avoir accès à un vaccin gratuit, les personnes en ALD ciblées bénéficiant aussi du geste vaccinal gratuit.

Pour les autres personnes cibles, la vaccination peut intervenir dans le cadre d'une consultation dédiée, mais le plus souvent elles vont voir leur médecin pour plusieurs choses à la fois, dont la vaccination.

Vaccination des soignants

Depuis quelques années, comme cela a été dit tout à l'heure, la vaccination est prise en charge pour les médecins généralistes libéraux, les infirmiers, les sages-femmes. La liste s'élargit un petit peu chaque année. Si j'ai bien compris, à cette liste s'ajouteront cette année les gynécologues et les chirurgiens dentistes, qui recevront un bon pour avoir, eux aussi, droit à un vaccin gratuit.

Bien sûr, pour les soignants salariés au contact de personnes à risque, la médecine du travail peut toujours faire la vaccination.

Comment se faire vacciner

L'important n'est pas tant le fait d'avoir un vaccin gratuit, mais le fait d'y penser, de recevoir le bon de vaccination gratuit au bon moment et de se dire : « ah oui, c'est vrai, il faut que j'aille me faire vacciner, c'est maintenant ».

Ceux qu'on appelle élégamment « les non primo-vaccinants », c'est-à-dire les personnes à risque ayant déjà utilisé un bon l'année précédente, reçoivent un courrier particulier, qui leur



permet d'aller chercher leur vaccin directement chez le pharmacien et, s'ils le souhaitent, de se faire vacciner directement par une infirmière, sans passer par « la case » médecin.

Les médecins traitants, après avoir beaucoup réclamé cette option, peuvent maintenant, à partir de leur Espace Professionnel Ameli, éditer des bons pour les personnes ciblées qui auraient perdu leur bon, ou ne l'auraient pas reçu. Il y a en effet évidemment toujours quelques personnes qui ne le reçoivent pas, parce qu'elles n'ont pas été identifiées dans les bases de données de l'Assurance Maladie.

Un objectif de santé public, aujourd'hui malmené, pour lequel on doit se mobiliser, dans un contexte très défavorable

La couverture maximale des personnes à risque est vraiment un objectif de santé publique après lequel on essaye de courir. Cela fait d'ailleurs partie des indicateurs de qualité de la pratique médicale dans le projet de Rémunération sur l'Objectif de Santé Publique (qui va vous être présenté par la suite). En pratique, lorsqu'on est le médecin traitant d'un certain nombre de patients ciblés par la campagne de l'Assurance Maladie (plus de 65 ans et moins de 65 ans avec ALD), on doit viser le plus possible l'objectif des 75 % de vaccinés et cela fait partie des indicateurs suivis.

La couverture antigrippale des gens à risque de grippe grave, je le précise à nouveau, va de plus en plus mal :

- en 2008, on atteignait près de 65 % de taux de vaccination pour les personnes âgées de 65 ans et plus et on arrivait au taux de 75 % recherché pour les plus de 75 ans. Pour les ALD, on était autour de 60 %;
- en 2009, l'année de la pandémie, les gens se sont plutôt bien vaccinés, ce qui n'était pas forcément la meilleure solution pour se protéger contre la grippe pandémique ;
- après 2009, l'effet « post pandémie » et l'ambiance délétère qui entoure les médicaments, ce taux a continué à chuter.

Je m'arrêterai là, pour laisser la primeur à l'Assurance Maladie de vous présenter les chiffres 2012 lors du lancement de la campagne la semaine prochaine, mais je peux vous dire qu'ils ne sont pas mieux, voire même encore un petit peu moins bons.

Il n'y a rien de rassurant de ce côté-là. Le contexte n'est pas très favorable. Il existe une méfiance générale vis-à-vis des produits de santé -et vous savez pourquoi- notamment vis-à-vis des vaccins, avec un effet « post pandémie » fort. On observe que la communication des autorités est un peu « discrète » sur l'importance de se faire vacciner contre la grippe et l'objectif des 75 %. Par contre, il y a une forte communication de tous les anti-vaccinaux, véritable contre-pouvoir, en particulier sur internet, extrêmement délétère pour les couvertures vaccinales. Pas seulement pour la grippe, mais en tout cas aussi pour la grippe.

Stratégie de vaccination antigrippale : peu de données, beaucoup de questions

Le contexte est alourdi aussi par les discussions entre experts, alors qu'on n'a même pas vraiment les données dont on voudrait disposer pour pouvoir dire : oui, il y a des gens faisant partie de la cible visée par les campagnes de vaccination qui sont morts de la grippe. Oui, les personnes sont protégées si elles sont vaccinées. Si l'on disposait de telles données, on irait « la fleur au fusil », sans se poser trop de questions. Ce n'est pas le cas.

Lorsqu'on analyse les données d'efficacité de la vaccination antigrippale disponibles aujourd'hui, on se rend compte qu'on dispose de beaucoup de données chez les adultes en bonne santé, d'assez peu, voire très peu, de données chez les enfants et de quasiment pas de données chez les 65 ans et plus. De données telles qu'on les souhaiterait.

On a donc essayé de mettre à plat toutes les données dont on disposait pour réfléchir et travailler avec les données actuelles de la science, afin d'émettre des recommandations. Une



réévaluation de la stratégie vaccinale est en cours un peu dans tous les pays, mais on observe que les Anglais vont vers la vaccination des enfants, alors que d'autres pays seront peut-être plus prudents.

En France, le Haut Conseil de Santé Publique est aussi au travail, avec le groupe grippe, pour réfléchir à la question : la stratégie de vaccination antigrippale mise en oeuvre aujourd'hui est-elle la bonne ? Les personnes ciblées sont-elles les bonnes ? Doivent-elles toutes être vaccinées ?

Quelques certitudes et un problème qui nous concerne tous

Tout ce travail a commencé il y a peu de temps et aboutira, nous l'espérons vite. Nous allons beaucoup travailler, il y a beaucoup d'articles à lire. Actuellement, même les revues sans publicité, sans lien d'intérêt, etc., sur lesquelles on peut s'appuyer, disent la même chose : aujourd'hui, la vaccination est la meilleure solution dont nous disposons pour protéger les personnes fragiles. La littérature scientifique le prouve, les gens les plus âgés et ceux ayant des facteurs de risques, en particulier cardiaques et pulmonaires, sont beaucoup plus à risque que les autres et il ne faut pas hésiter aujourd'hui à les vacciner. Le vaccin est le seul outil qu'on ait pour prévenir la grippe chez ces gens-là et on l'a.

On a un recul énorme sur la tolérance et les effets indésirables des vaccins antigrippaux et on n'a quand même pas beaucoup d'inquiétudes là-dessus. Ils sont sans adjuvant, sans alumine, sans thiomersal, sans tout ce que les patients savent trouver sur internet pour dire : « non, moi, je n'en veux pas parce qu'il y a ça et ça dedans ».

Il y a beaucoup d'arguments pour vacciner les populations ciblées et je pense que les médecins traitants, les pharmaciens, tout le monde a un rôle à jouer. La première ligne de soins notamment a un rôle fort à jouer si on veut y arriver.

Un rôle fort à jouer pour les médecins traitants → Chez les personnes à risque de grippe sévère ciblées, la balance bénéfice-risque reste favorable et ne doit pas faire remettre en question le calendrier vaccinal en cours Vaccination contre la grippe saisonnière Idées-Forces tirées de Prescrire jusqu'au n° 341 (mars 2012) • En prévention de la grippe saisonnière, il n'existe pas d'alternative au moins aussi efficace et ayant aussi pou d'effets indésirables que le vaccin. De ce fait, la vaccination antigrippie reste le traitement préventir de premier choix de la grippe saisonnière. (n° 244, p. 767/768) (n° 265, p. 689) (n° 311, p. 658)

Le rôle du médecin traitant

Le calendrier vaccinal 2013

Je rappellerai qu'on peut se reporter au numéro du BEH portant sur le calendrier vaccinal. Il y a beaucoup à lire et c'est un peu fastidieux, mais ce n'est jamais exactement la même chose d'une année à l'autre. On remarquera cette année la démarche de simplification de ce calendrier, elle est très intéressante et il faut vraiment s'en imprégner pour bien suivre les nouveautés.

Pneumocoque :
 Je ne suis pas sûre d'avoir encore tout compris, car c'est un petit peu compliqué et encore
 en train d'évoluer.



Vaccinations du jeune enfant (elles ont été allégées) :

- Vaccin rougeole, oreillons, rubéole :
 - On le faisait à 9 mois pour les enfants qui allaient en collectivité, ce qui ne donnait pas les effets escomptés, puisque l'immunité ne se fait pas très bien à cet âge-là et lors de la deuxième dose, c'était comme s'ils n'avaient eu qu'une vaccination et pas deux.
 - On a donc décalé la première dose de ce vaccin à 12 mois et il n'est plus obligatoire pour entrer en collectivité à 9 mois. Il est prévu une revaccination à 18 mois et on a enlevé la dose préalablement indiquée pour les 16-18 ans,
- Vaccin coqueluche:
 - Il y a un vrai problème de coqueluche, aussi faut-il absolument faire les rappels chez les enfants et les adolescents.

Vaccination des adultes : les documents comportent des tableaux très bien faits. Une fois qu'on les a bien compris on fait assez vite le passage de l'ancien au nouveau calendrier :

- le rappel diphtérie, tétanos, polio ne se fait plus tous les dix ans, mais il est à 25, 45, 65 ans. Après 65 ans, l'immunité devenant un peu moins bonne, il repasse sur le rythme de tous les dix ans.
- Le dernier rappel coqueluche se fait à 25 ans, pour couvrir les futurs jeunes parents et protéger les nourrissons dans le cadre du « cocooning ».

Cela va quand même simplifier un peu les choses et puis nous étions le seul pays d'Europe à vacciner aussi régulièrement contre ces maladies.

Je vous remercie de votre attention.



Vaccination antigrippale et Rémunération sur les Objectifs de Santé Publique

Dr Dominique LESSELLIER, *médecin de santé publique, CNAMTS* Intervention en attente de validation



Les données de la pharmacovigilance sur les vaccins contre la grippe : profil de sécurité d'emploi des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière

Alexis JACQUET, Direction des Thérapies innovantes, des Produits issus du corps humain et des Vaccins, ANSM

Bonjour. S'il fallait décerner une médaille de la meilleure tolérance des vaccins à l'heure actuelle disponibles sur notre marché, je pense qu'on pourrait la décerner au vaccin trivalent contre la grippe saisonnière : ils sont utilisés depuis les années 44-45 et jusqu'à ce jour, aucun signal de pharmacovigilance confirmé, je dis bien confirmé, n'a été identifié pour les milliards de doses administrées dans le monde.

C'est une conclusion, maintenant je vais essayer de vous convaincre de ce constat.

Les vaccins disponibles cette année

Les vaccins disponibles cette année sont de deux types : les vaccins inactivés et un vaccin vivant atténué qui s'appelle le Fluenz.

Les cinq premiers s'administrent par voie intramusculaire et le dernier s'administre par voie intranasale.

Tous sont cultivés sur des œufs de poule embryonnaires.

Les cinq premiers sont indiqués à partir de l'âge de 6 mois, le vaccin vivant atténué est indiqué à partir de 24 mois jusqu'à 17 ans révolus.

Nom commercial Laboratoires Type de vaccin Préparation Vaccin grippal **AGRIPPAL** Novartis Vaccines inactivé à antigènes INFLUVAC Abbott Product de surface **FLUARIX** GlaxosmithKline Cultivés sur œufs Vaccin grippal Pierre Fabre de poule **IMMUGRIP** inactivé à virion Médicament embryonnés fragmenté Sanofi Pasteur VAXIGRIP MSD Virus grippal **FLUENZ** MedImmune vivant atténué

Vaccins disponibles pour la saison 2013/2014

Tolérance des vaccins trivalents inactivés

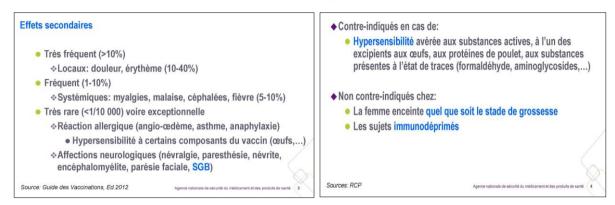
Leurs effets secondaires sont connus:

- des réactions locales, bénignes, transitoires (quelques heures à 2 jours), qui guérissent spontanément sans aucun traitement.
- des effets secondaires généraux, myalgies, malaises, céphalées et fièvre.
- de façon très exceptionnelle, des réactions allergiques, en général liées à l'hypersensibilité à certains composants du vaccin.
- de façon très rare des infections neurologiques, dont celle que j'ai mise en bleu, le syndrome de Guillain-Barré.

Le fait que ce soient des vaccins inactivés leur donne l'avantage de ne pas être contreindiqués chez la femme enceinte, quel que soit le trimestre de grossesse, ni pour les sujets immunodéprimés, avec une réponse efficace plus ou moins variable.



Vaccins trivalents inactivés : tolérance et contre-indications

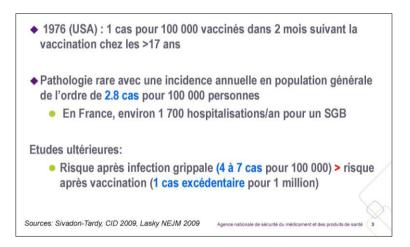


La polémique autour du syndrome de Guillain-Barré

Ce syndrome particulier entache un peu le profil de sécurité d'emploi satisfaisant du vaccin en raison d'une polémique qui est née en 1976 aux Etats-Unis. En effet, pour une vaccination de plus de 45 millions d'Américains, dans les deux mois suivant la vaccination chez les plus de 17 ans, il y a eu un risque attribuable de cette pathologie d'un cas pour 100 000 vaccinés.

C'est une pathologie rare, avec une incidence annuelle en population générale de l'ordre de 2,8 cas pour 100 000 personnes. En France, il y a une estimation d'environ 1 700 hospitalisations par an pour un syndrome de Guillain-Barré.

Vaccins trivalents inactivés / polémique Guillain-Barré



Pourquoi cette polémique est-elle infondée ?

Considérons les deux dernières lignes de cette diapositive. Il faut savoir qu'on peut considérer que le vaccin grippal trivalent inactivé joue plutôt un rôle protecteur par rapport à l'infection grippale. En effet, beaucoup d'études ont été faites et il en ressort que le risque de syndrome de Guillain-Barré après infection grippale est bien supérieur au risque après la vaccination, tel qu'il a été publié en particulier en 2009 par Laski aux Etats-Unis, avec un cas excédentaire pour 1 million.

Tolérance du Fluenz

Pour le Fluenz, on a un peu moins de recul d'utilisation puisque son AMM date de 2011 en Europe, mais il a été utilisé depuis 2003 aux Etats-Unis.



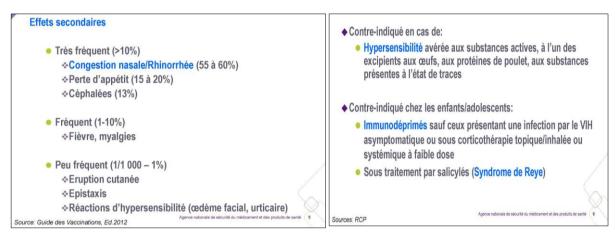
Nous avons, en termes d'effets indésirables, fréquemment des congestions nasales rhinorrhées, etc.

On retrouve, pour ce vaccin vivant atténué, la même contre-indication en termes d'hypersensibilité avérée.

Il est contre-indiqué chez les enfants et adolescents immunodéprimés, sauf ceux présentant une infection par le VIH asymptomatique ou sous corticothérapie topique inhalée ou systémique à faible dose.

Bien évidemment, comme c'est un vaccin vivant atténué avec des risques de réversion, il est contre-indiqué après prise de salicylés par rapport au risque de syndrome de Reye.

Fluenz : tolérance et contre-indication



La pharmacovigilance mise en place durant la campagne vaccinale contre la grippe saisonnière 2010/2011

Ces vaccins sont sûrs, ils présentent -je n'ai pas peur du terme employé- une «excellente» tolérance et cette affirmation est renforcée par le bilan de pharmacovigilance issu du suivi national de pharmacovigilance renforcée mis en place par l'Agence, c'est-à-dire à une sollicitation des médecins pour la notification des effets indésirables durant la saison grippale saisonnière 2010/2011. Ce rapport est en ligne sur le site de l'Agence et a été présenté en Commission Nationale de Pharmacovigilance le 27 septembre 2011.

Pourquoi a-t-on ouvert un suivi national?

Après la campagne de vaccination contre la pandémie grippale A(H1N1), la souche H1N1 a été intégrée dans la composition du vaccin grippal saisonnier. Par principe de précaution, un suivi renforcé de pharmacovigilance, confié au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse, s'avérait justifié.

Toutes les notifications spontanées d'effets indésirables faisant suite à la vaccination contre la grippe saisonnière, faites au Réseau National des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et aux laboratoires pharmaceutiques concernés, ont été prises en compte. Un focus sur l'analyse des «effets graves attendus et inattendus» a été réalisé. «Effets graves» dans le jargon de la pharmacovigilance, signifie ayant conduit à l'hospitalisation ou au décès du sujet et «inattendus» du fait qu'ils soient non mentionnés dans le RCP, dans la section «effets indésirables» du résumé des caractéristiques du produit.

Je veux bien souligner le fait que toutes les sections «effets indésirables» des RCP de tous les vaccins grippaux trivalents sont les mêmes, sont homogènes.

On a fait un focus aussi sur des réactions indésirables d'intérêt particulier, telles que les affections neurologiques, vascularites, réactions anaphylactiques et échecs vaccinaux.



Ces risques potentiels identifiés, font l'objet d'un plan de gestion de risque pour les prochains vaccins grippaux saisonniers quadrivalents, alors que les vaccins trivalents saisonniers ne font pas l'objet d'un plan de gestion de risque.

En résumé, sur la saison 2010/2011, il y a eu 285 cas de pharmacovigilance rapportés, dont 67 graves.

Cela représente 23,5 % du total des cas pour plus de 11 millions de doses délivrées, ce qui fait un taux de notification de 0,09 à 0,42 cas pour 10.000 doses, donc très faible (à comparer avec les chiffres portant sur la vaccination contre la grippe saisonnière en 2009/2010, soit 235 cas rapportés pour 11,2 millions de doses délivrées).

285 cas rapportés dont 67 « graves » (23.5%) pour 11.5 millions de doses délivrées, soit un taux de notifications de l'ordre de 0.09 à 0.42/10 000 doses vaccinales Nombre de cas d'El répartis par vaccin auti-grippal Nombre de cas d'El Nombre de doses Nombre de cas d'El N=285 délivrées pour 100 000 doses Vaccins 5 120 000 4.2 204 5.4 millions 3.8 3,1 225 000 2 65 700 30 271 000 18 1.2 millions 1.7 810 000 1,7 14 29 3,4 millions 0,9

Bilan global de la pharmacovigilance 2010/2011

Il y a eu 285 cas pour 866 effets indésirables rapportés, toute gravité confondue. La nature des effets indésirables les plus fréquemment dénombrés concernent les System Organ Class tels que les troubles généraux et anomalies au site d'administration (affections du système nerveux, particulièrement des céphalées, affections de la peau et du tissu sous-cutané et affections musculo-squelettique et systémique avec les arthralgies),

Le sexe ratio femme/homme est de 1,6 ce qui signifie que les vaccins grippaux trivalents saisonniers semblent plus réactogènes chez la femme.

Sans surprise, la plupart des effets indésirables ont été rapportés chez les plus de 18 ans.



Répartition de tous les Els par SOC (285 cas)

	EI
	N=866
Types d'effets indésirables (SOC)	n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	337 (38,9)
Affections du système nerveux	110 (12,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	96 (11,1)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	91 (10,5)
Affections gastro-intestinales	53 (6,1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	36 (4,1)
Infections et infestations	22 (2,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	17(2,0)
Affections oculaires	16 (1,8)
Investigations	13 (1,5)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	13 (1,5)
Affections cardiaques	11 (1,3)
Affections vasculaires	11 (1,3)
Affections psychiatriques	10(1,1)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	9 (1,0)
Affections du système immunitaire	6 (0,7)
Affections du rein et des voies urinaires	5 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5 (0,6)
Affections des organes de reproduction et du sein	2 (0,2)
Affections hépato-biliaires	2 (0,2)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1(0,1)
Actes médicaux et chirurgicaux (Usage hors indication)	1 (0,1)

Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante

Pour les effets indésirables graves, soit 67 cas graves pour 200 effets indésirables, nous

- les affections du système nerveux,
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration,
- les affections respiratoires

avons en tête de liste :

les affections gastro-intestinales.

Dans les effets indésirables graves et inattendus, c'est-à-dire non mentionnés dans le RCP, il y a eu :

- 1 cas de syndrome d'activation des macrophages chez une patiente de 93 ans, pour lequel toutes étiologies infectieuses auto-immunes et malignes ont été écartées,
- 1 cas suspecté de narcolepsie, infection auto-immune qui en général doit être confirmée en termes de diagnostic par des tests de polysomnographie et des tests itératifs de latence à l'endormissement. Cela n'a pas été fait chez ce sujet. Sur la fiche de déclaration, il est indiqué « somnolence », mais dans le rapport rendu public sur le site de l'Agence, il est indiqué: « un cas suspect de narcolepsie chez un adulte de 73 ans ». Le délai de survenue n'a pas été renseigné.



Répartition des EIG par SOC (67 cas graves)

	Nombre d'EIG	
	N=200	
Types d'effets indésirables (SOC)	n (%)	
Affections du système nerveux	41 (20,5)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	39 (19,5)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	21 (10,5)	
Affections gastro-intestinales	14 (7,0)	
Affections oculaires	11 (5,5)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11 (5,5)	
Affections hématologiques et du système lymphatique	11 (5,5)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	9 (4,5)	
Affections psychiatriques	6 (3,0)	
Investigations	6 (3,0)	
Affections cardiaques	6 (3,0)	
Affections vasculaires	5 (2,5)	
Infections et infestations	5 (2,5)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	4(2,0)	
Affections du rein et des voies urinaires	4(2,0)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	3 (1,5)	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1 (0,5)	
Affections du système immunitaire	1 (0,5)	
Affections hépato-biliaires	1 (0,5)	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1 (0,5)	

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

3

Pour les effets d'intérêts particuliers, on a dénombré :

- 4 décès non imputables à la vaccination (personnes âgées avec des facteurs confondants),
- 9 cas de Guillain-Barré,
- 1 cas de paralysie faciale,
- 5 cas de convulsions,
- 1 cas d'échec vaccinal (avec un PCR+ pour H1N1, 88 jours après la vaccination),
- il n'a été trouvé aucun cas d'atteinte du système nerveux central ou périphérique, ni aucun cas de choc anaphylactique.

Tous ces chiffres sont à rapporter aux 11,5 millions de doses délivrées.

En conclusion, je redirais ce que j'ai dit au début de mon allocution : un recul d'utilisation suffisant et aucun signal identifié à ce jour.

Je vous remercie de votre attention.



Des arguments pour améliorer la couverture vaccinale des personnes à risque ?

Pr Laurent LETRILLIART, médecin généraliste, Département de médecine générale, Université de Lyon 1

On m'a proposé d'intervenir pour faire part de mon expérience et de ma réflexion sur la nature des arguments qu'on peut utiliser si, en pratique de terrain, on veut améliorer la couverture vaccinale des personnes à risque. Ce titre m'avait été proposé avec un point d'interrogation. Vous verrez au cours ou à la fin de cette intervention pourquoi j'ai conservé le point d'interrogation.

Avant de tirer un petit peu le rideau sur la scène d'une consultation de médecine générale, je voudrais rappeler quelques éléments qui ont déjà été abordés très rapidement par les intervenants précédents, sur les données contextuelles autour de la vaccination.

Efficacité vaccinale antigrippale

Tout d'abord, pour rappeler qu'on s'intéresse à l'efficacité maximale et qu'on est dans une situation extrêmement paradoxale. On a globalement peu de données d'efficacité de qualité sur le vaccin antigrippal et celles dont on dispose concernent essentiellement les patients qui ne constituent pas la cible de la vaccination, à savoir les adultes en bonne santé de 18 à 65 ans, qui sont supposés avoir la meilleure immunité. Même chez ceux-là les méta-analyses ont montré que l'efficacité vaccinale moyenne était seulement de 59 % avec un intervalle de confiance assez large.

Evidemment, il s'agit d'une moyenne car il y a des années où c'est meilleur, notamment quand il y a un bon appareillement entre la souche vaccinale et la souche épidémique.

En ce qui concerne l'objectif de santé publique affiché et rappelé tout à l'heure, ce qu'on veut, ce n'est pas tant prévenir la grippe que les conséquences de la grippe. Là, ça coince un peu. Une revue Cochrane, pas très ancienne, a montré que l'efficacité de la vaccination était modeste

sur les symptômes et sur les arrêts de travail et non démontrée sur les complications, en particulier les complications pulmonaires. Elle était également non démontrée sur les hospitalisations.

Les auteurs de cette revue Cochrane rajoutaient que les résultats étaient très hétérogènes d'une étude à l'autre. Ils ont comparé la nature positive ou négative des résultats d'une étude avec la revue dans laquelle elle était publiée d'une part et le financement de l'étude d'autre part. Ils ont trouvé des choses un peu inquiétantes sur le fait que les études financées par l'industrie étaient plus souvent positives et plus souvent publiées dans des revues à fort impact facteur. Ils n'hésitaient pas à parler de risque de manipulation des données. Cela fait partie du décor, il faut aussi en être conscient.

Quant à la notion de «population cible», au cœur de l'action de prévention vaccinale, il y a eu malheureusement là aussi une méta-analyse de données observationnelles toute récente qui conclut que certes on retrouve à peu près les groupes ciblés en France et dans un certain nombre d'autres pays (personnes âgées, personnes atteintes de certaines maladies chroniques), mais que dans l'ensemble, ces données ont un très faible niveau de preuves, compte tenu soit d'une faible puissance des études, soit de biais qui entachent leur crédibilité.

Au passage, il y a aussi des idées reçues qui sont contredites. Par exemple, la grossesse, selon cette méta-analyse, n'est pas un facteur de risque de complication vaccinale, mais c'est plutôt le post-partum immédiat (premier mois après la grossesse) qui est un facteur de risque. D'un point de vue pragmatique cela ne change rien à l'attitude vaccinale, puisque de toute façon de ce point de vue-là il reste utile de vacciner les femmes enceintes.

Malheureusement, le vrai problème, c'est qu'on n'a pas de données d'efficacité clinique de bonne qualité pour les populations cibles.



Une efficacité vaccinale anti-grippale surestimée

- Efficacité sur le risque de survenue de la grippe chez l'adulte de 18 à 65 ans
 - Vaccination individuelle: 59 % (51 % 67 %) (Osterholm, Lancet Infect Dis. 2012)
- Efficacité sur les conséquences de la grippe (Cochrane review, 2010)
 - · Modeste sur les symptômes et les arrêts de travail
 - Non démontrée sur les complications (pneumonies) et les hospitalisations
 - Résultats variables et publiés différemment selon les sources de financement
- Populations cibles
 - Mal définies (Mertz, BMJ, 2013)
 - Pas de données d'efficacité



Tolérance au vaccin antigrippal

Concernant la tolérance, je n'ai pas grand-chose à ajouter par rapport à l'intervention précédente. Selon le Guide des Vaccinations de la Direction Générale de la Santé cela coïncide à peu près. Globalement, le message est relativement simple : il y a des réactions fréquentes, mais qui sont peu graves et les réactions graves sont très rares ou exceptionnelles.

Il existe peut-être quand même un effet qui n'a pas été cité, la notion de convulsion. Il semblerait que dans certains pays où on vaccine les enfants, la convulsion ne soit pas exceptionnelle. Il existe sur ce point en particulier des données australiennes qui pourraient inquiéter les parents.

Les « ravages » de l'épidémie A(H1N1) 2009

Un dernier mot à propos du contexte pour parler de ce que j'appellerais «les ravages» de l'épidémie H1N1 de 2009. Vous comprendrez que c'est du second degré. Ce n'est évidemment pas l'épidémie qui a été un ravage, mais la communication autour de cette épidémie. Elle a conduit à une chute tout à fait spectaculaire des couvertures vaccinales, puisqu'il y a une chute de 10 points, entre 65 % et 55 %, chez les patients de plus de 65 ans et de 59 % à 52 % chez l'ensemble des patients ciblés.

Pourquoi en est-on arrivé là ?

Quelques études intéressantes ont été faites au décours immédiat de cet épisode d'épidémie. Quand on interrogeait les patients, ils étaient perplexes en raison de la discordance entre leur perception, qui était que les cas de maladie grippale au cours de cet épisode dit «pandémique» étaient peu graves selon eux, alors que les messages de santé publique étaient particulièrement alarmants. D'autre part, ils étaient inquiets sur la sécurité de vaccins développés par nécessité avec une certaine urgence, les messages de santé publique étant perçus comme trop rassurants dans ce contexte.

Du côté des professionnels de santé, le même auteur et la même équipe marseillaise ont interrogé des médecins généralistes et là, le registre est complètement différent, plus professionnel. Les médecins, qui au départ avaient une attitude semble-t-il positive envers la vaccination, ont un peu retourné leur posture du fait qu'ils avaient été écartés -au moins initialement- du programme de vaccination.

Tout a ainsi concouru à démotiver ou inquiéter la population et les professionnels de santé.



Les « ravages » de l'épidémie à H1N1 de 2009

- Diminution des couvertures vaccinales entre 2008 et 2011 (Cnamts, 2012)
 - De 64,8 % à 55,2 % pour les patients de 65 ans et plus
 - De 58,7 % à 51,7 % chez l'ensemble des patients ciblés
- Discordances (Schwarzinger, PLoS One, 2010)
 - Entre perception d'une maladie peu grave et messages de santé publique alarmants
 - Entre préoccupation concernant la sécurité des vaccins et messages de santé publique rassurants
- Démobilisation (Scharzinger, Vaccine, 2010)
- Attitude positive des médecins généralistes envers la vaccination
- Mais perception d'avoir été écarté du programme de vaccination



Le rôle du médecin généraliste dans la vaccination antigrippale

Quel est aujourd'hui le rôle du médecin généraliste par rapport à cette vaccination ?

Rappelons des éléments importants.

Le médecin généraliste a une position tout à fait particulière qui lui confère des atouts. D'abord, il bénéficie de la confiance des patients. Cela ne vaut pas que pour la vaccination, c'est beaucoup plus large. Il y a d'ailleurs des études, notamment les Baromètres santé, qui montrent que 42 % des patients interrogés disent qu'ils font confiance à l'avis de leur médecin pour prendre une décision concernant la vaccination.

Ensuite, le médecin généraliste voit souvent ses patients, notamment s'ils ont des maladies chroniques, qui lui donnent des occasions de consultations répétées. Ce sont autant d'occasions de faire de la prévention, et notamment de la prévention vaccinale.

Du coup, quel est son rôle immédiat ? C'est de surveiller le statut vaccinal des patients cibles, de dialoguer avec eux autour de cette question et de les amener à une décision éclairée et si possible partagée. L'opinion et l'attitude du médecin ont une importance. Il faut aussi donner l'exemple. Finalement ça n'est pas si mal, puisque 75 % des généralistes, selon des données déclaratives, seraient vaccinés contre la grippe.

Et puis il faut aussi rester modestes. On n'arrivera jamais à une couverture vaccinale de 100 %, ou même 75 %. C'est un objectif extrêmement ambitieux.

Personnellement, si j'en juge par ma performance au ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique) pour l'année dernière, j'ai atteint un score de près de 56 % chez mes patients de plus de 65 ans. Ma déléguée de l'Assurance Maladie m'a dit hier que la moyenne nationale était de l'ordre de 50,2 %.

La première chose à faire, c'est de repérer les patients à risque.

Il y a des situations simples, où le patient fait partie d'un groupe à risque et a déjà été averti par l'Assurance Maladie. Elle peut cibler les patients de 65 ans et plus et dispose des données sur un certain nombre d'affections de longue durée, notamment les maladies respiratoires, cardiaques, neuromusculaires et les déficits immunitaires.

Il y a d'autres patients, intégrés plus récemment dans les cibles vaccinales, qui échappent complètement à la base de données de l'Assurance Maladie, notamment les patients atteints d'obésité et les femmes enceintes. C'est l'initiative et la responsabilité du médecin généraliste de les repérer et d'aborder la question avec eux. C'est quand même un changement d'habitudes et il faut d'ailleurs éviter de tomber dans des attitudes de stigmatisation.

Il y a aussi l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois que l'Assurance Maladie ne peut pas repérer.

Pour toutes ces catégories on peut, quand on est un petit peu débrouillard au niveau informatique, utiliser les formulaires téléchargeables sur le site Améli de l'Assurance Maladie.



Et puis il y a un troisième groupe de patients, ce sont ceux qui sont institutionnalisés. Là, en général, ils sont vaccinés sur site, sans toujours nécessiter l'intervention du généraliste.

Communication sur la vaccination antigrippale : information, explications, balance bénéfice-risque

Une fois qu'on a repéré les patients, il faut expliquer la maladie grippale, expliquer les enjeux. Il faut expliquer aux patients la différence entre un syndrome grippal et une vraie grippe.

La vraie grippe, c'est une définition virologique. C'est un petit peu compliqué parce qu'habituellement la grippe s'accompagne d'un syndrome grippal, mais pas toujours, il y a des exceptions puisqu'il y a de vraies grippes complètement inapparentes.

C'est parfois un peu difficile à comprendre pour certains médecins et encore plus pour la majorité des patients. Il faut aborder la question des complications, puisque c'est ce qu'on veut prévenir, et aussi le risque létal, qu'on voudrait prévenir en premier.

On est en 2013 à l'époque de la médecine factuelle triomphante. Aujourd'hui, il est légitime, comme pour toute intervention médicale, d'informer raisonnablement ses patients, *a fortiori* quand on parle d'une intervention préventive. Il est difficile en effet, si on se met dans la perspective d'un patient, d'accepter de prendre le risque d'effets indésirables alors qu'au départ on est en parfaite santé et qu'on ne demande rien à personne. Je pense que le corps médical doit accepter aussi cette dimension du problème. C'est cela qui justifie la communication et la participation du patient à la décision.

Il y a des règles bien connues autour de cette communication : si on parle des bénéfices et des risques, il est mieux de parler d'abord des bénéfices avant de parler des risques éventuels. Il y a quelque chose qui est souvent occulté quand on parle de vaccination et c'est bien dommage. Il ne faut pas parler que des bénéfices individuels et, cela s'applique en tout cas dans le cadre particulier de la vaccination antigrippale, il est intéressant aussi de parler des bénéfices collectifs. Il n'est pas certain que les patients ne soient motivés en permanence que par un strict intérêt individualiste et on peut aussi jouer sur la carte altruiste de nos patients, au moins certains d'entre eux.

Que dire de cette balance-bénéfice risque, en utilisant des termes compréhensibles par chacun? Cela n'est pas si compliqué. La vaccination a une efficacité limitée, on pourrait même dire incertaine si on veut être assez objectif. Mais, comme les risques associés à cette vaccination sont soit peu sérieux soit absolument exceptionnels, finalement la balance bénéfice-risque est largement positive.

C'est un message qu'il faut avoir le courage de formuler.

Bien sûr, il faut aussi expliquer d'autres choses, parce que les patients sont un peu surpris : «Mais alors, comment se fait-il que le vaccin ne marche pas ?», «J'ai déjà eu la grippe, je n'ai pas à le faire», etc.

Il faut être franc et assumer l'efficacité assez modérée de la vaccination.

Et puis, les patients vont sur internet. Ils sont parfois un peu inquiets, ils peuvent dire : «J'ai entendu que dans les pays du nord de l'Europe, il y avait des maladies graves chez les jeunes gens», etc.

Il faut aussi être un petit peu au courant et bien dire que, sauf exception, le vaccin saisonnier n'est pas le même que celui utilisé contre le virus H1N1 en 2009. Mais le fait est que j'ai cherché des données un peu objectives sur l'évaluation du risque de narcolepsie et qu'on n'est pas très bien informé, même en tant que professionnel de santé, sur cette question.

Le rôle des autorités de santé

Pour conclure, je dirais qu'en tant que professionnels de santé on a aussi besoin d'être soutenus par les autorités de santé et je crois que c'est de leur rôle de diffuser davantage d'informations objectives à la fois vers nous les professionnels de santé et vers la population.



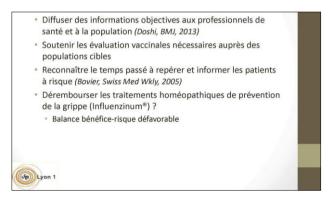
Je citerais un enseignant, chercheur de l'université de Johns-Hopkins aux Etats-Unis, qui, dans une tribune récente assez vigoureuse du BMJ, dit qu'il y a des communications à l'emporte-pièce sur le sujet de la grippe aux Etats-Unis. Il affirme qu'on confond l'efficacité sérologique avec la prévention de la mortalité, que cette confusion viendrait de la part de politiques et parfois même de scientifiques et que c'est une grande source de confusion pour la population et pour les professionnels de santé. Sachant qu'aux Etats-Unis on vaccine beaucoup plus largement qu'en France.

Si on veut communiquer davantage autour de la vaccination antigrippale, il faudrait avoir des données pour communiquer et c'est là que commence le problème finalement. Que peut-on dire quand on n'est sûr de rien? On serait beaucoup plus à l'aise s'il y avait davantage d'études d'évaluation de l'efficacité de la vaccination antigrippale, des études non biaisées, avec des critères de jugement cliniques. Cela manque cruellement, notamment sur les groupes cibles. Il est vrai qu'il faut reconnaître les efforts des professionnels de santé pour repérer et informer les patients. Si on fait tout ce que j'ai dit, mais je ne le fais pas toujours avec tous les patients, et puis tous les patients ne le souhaitent pas forcément, ça peut prendre un certain temps et générer des discussions qui peuvent dépasser les 15 minutes habituelles d'une consultation de médecine générale.

Peut-être la ROSP peut-elle, malgré toutes les critiques un peu «idéologiques» qui l'ont entourée, contribuer aussi à être une forme de reconnaissance de cet investissement des professionnels de santé ?

Et puis, pour finir avec une petite provocation aimable, je voulais quand même rappeler qu'il est troublant qu'il y ait des traitements homéopathiques de prévention grippale remboursés. Certains parlent même avec excès de «vaccination homéopathique», des traitements basés sur des principes d'homéopathie remboursés à 35 %. C'est le cas par exemple de l'Influenzinum. Quand on voit ça, on s'interroge, on se dit : «Est-ce parce que finalement la balance bénéfice-risque de la vraie vaccination est aussi faible que l'homéopathie pour qu'on ne fasse pas de différence dans le remboursement, ou bien ce remboursement a-t-il échappé à nos autorités de santé ? »

Le rôle des autorités de santé



Je vous remercie.

Questions/Réponses avec la salle

Claire VESQUE, Coordination GROG Lorraine: Vous avez investigué les pratiques des médecins généralistes au niveau de la vaccination et vous disiez que le fait qu'ils déconseillaient la vaccination était anecdotique. Je me posais la question au niveau des médecins spécialistes, car leurs populations cibles sont souvent des personnes en ALD et si ces spécialistes déconseillent la vaccination, avec pour argument qu'elle peut avoir un impact sur leur maladie, du coup la balance bénéfice-risque pour le patient, c'est: il y aura un risque pour ma pathologie qui est bien là, mais



par contre le risque de la grippe lui n'est que potentiel et le patient refuse la vaccination. Je voulais donc avoir votre avis sur le rôle que joue le médecin spécialiste dans la vaccination antigrippale.

Dominique LESSELLIER, *médecin de santé publique, CNAMTS*: J'entends votre argumentation, mais je peux difficilement répondre. L'enquête a été faite surtout par rapport aux médecins généralistes, qui sont quand même les acteurs centraux de la vaccination antigrippale.

Claire VESQUE: Du coup, on rejoint la dernière intervention et on peut se poser la question: pour avoir une couverture vaccinale un peu plus haute, ne serait-ce pas justement la communication au niveau des médecins spécialistes qu'il faudrait cibler? Il y aurait peut-être quelque chose à creuser de ce côté-là.

Par exemple, un patient diabétique qui reçoit son bon dans la boîte aux lettres va voir son diabétologue. Si son diabétologue lui dit : tu te fais vacciner, mais l'équilibre de ta glycémie va être perturbé, le patient va avoir peur pour son diabète et quand il sera devant son médecin généraliste, il va refuser la vaccination. C'est pour ça que je pense qu'il y a peut-être une piste à creuser.

Dominique LESSELLIER: Lors des campagnes antérieures menées par l'Assurance Maladie, les professionnels de santé concernés étaient les médecins généralistes et spécialistes des principales affections de longue durée ciblées et cela n'avait pas eu d'impact significatif sur les résultats de la vaccination. Donc aujourd'hui, la communication est essentiellement dirigée vers les médecins généralistes.

Laurent LETRILLIART, médecin généraliste, Département de médecine générale, Université de Lyon 1 : J'ai une petite expérience là-dessus. Il y a des médecins généralistes qui sont opposants à la vaccination et c'est une petite minorité, mais je pense qu'il doit y avoir aussi quelques spécialistes. J'ai l'exemple dans mon environnement d'un pneumologue qui a dit à un patient atteint d'une BPCO bien avancée de ne pas se faire vacciner contre la grippe et le patient m'a rapporté cela après. Il y a des opposants aussi chez les spécialistes.

De la salle: Pour aller dans le même sens, cette opposition on la trouve aussi <u>énormément</u> dans le milieu infirmier. On voit bien la mauvaise couverture maximale au sein des établissements de santé, notamment dans les hôpitaux. Souvent aussi, nous voyons pour renouvellement de traitement ALD (cardio, pneumo, etc.) des patients traités par des infirmières, éventuellement quotidiennement, à domicile. Il y a parfois un travail de sape qu'on a du mal à récupérer au cours d'une consultation. Effectivement l'information, comme la vaccination des professionnels de santé, doit comprendre l'ensemble des professionnels de santé qui sont au contact de personnes fragiles et susceptibles d'être vecteurs de la grippe.

De la salle : Je voulais savoir si la Caisse d'Assurance Maladie avait évalué les effets de court-circuiter le médecin généraliste dans la vaccination antigrippale ? Y a-t-il une étude faite là-dessus ?

Finalement le patient n'a plus besoin du médecin généraliste pour se faire vacciner puisqu'il va chez le pharmacien, il a un bon, il va chez l'infirmière ou l'infirmier et n'a pas besoin du médecin généraliste.

Avez-vous fait une étude sur l'impact de messages qui disent l'un : «On ne passe plus par le médecin généraliste» et puis l'autre «Le médecin généraliste est le pivot de la santé» ?

Dominique LESSELLIER: On n'a pas directement mesuré cet impact, mais au travers de la mise en place du dispositif simplifié 2008 (possibilité pour les personnes déjà vaccinées dans le cadre du dispositif d'avoir la délivrance par le pharmacien, sans prescription médicale, puis d'aller chez l'infirmière), on n'a que 17 % environ des personnes qui ne vont pas voir leur médecin traitant après une délivrance directe par le pharmacien, mais on n'est pas en mesure de voir qui a été le vaccinateur des non-primos. Il faudrait effectivement faire une enquête pour suivre cette population-là.



De la salle : Vous dites qu'il manque des données d'efficacité au niveau des populations cibles. Est-ce que des études sont prévues dans ce sens ?

Anne MOSNIER, médecin épidémiologiste, coordinatrice, Coordination Nationale du Réseau des GROG: Des études observationnelles existent, en particulier en Europe. Le réseau GROG y participe et a fait aussi une étude avec le réseau Sentinelles, mais elles portent sur ce qui se passe dans les données de surveillance. Pour pouvoir modifier ou renforcer une stratégie vaccinale, il faudrait pouvoir faire des essais en double aveugle, pour avoir des données vraiment très robustes, alors qu'on est plutôt sur l'observationnel. Je ne sais pas s'il y a des firmes qui sont au courant d'études ni s'il y a des études en cours dans les populations.

Le problème, c'est qu'aujourd'hui, d'un point de vue éthique, c'est un petit peu difficile de dire qu'on ne va pas vacciner des gens âgés et qu'on va les mettre en placébo du double aveugle. Du coup, on tourne un peu en rond pour lancer par exemple des études dans ces populations-là.

De la salle : Je voulais savoir si vous n'utilisiez que les données de la CNAMTS ou aussi celles du RSI, la MSA ?

Dominique LESSELLIER: Les taux pour la ROSP concernent l'ensemble des patients qui ont déclaré le médecin comme leur médecin traitant, quel que soit le régime d'appartenance. On rassemble les données de la MSA et du RSI. C'était déjà le cas pour le CAPI, les résultats prennent en compte l'ensemble des patients quel que soit le régime d'appartenance.

De la salle : Outre les populations cibles à vacciner, il y a l'entourage. Savez-vous le pourcentage de non vaccinés que cela représente ?

Dominique LESSELLIER: L'entourage des enfants de moins de 6 mois à risque de grippe sévère est potentiellement pris en charge par l'Assurance Maladie. La déclaration de grossesse n'est pas suffisamment réactive, on n'a pas les moyens aujourd'hui de cibler les femmes enceintes et les patients obèses pour les inviter à se faire vacciner. C'est pour cette raison notamment qu'a été mis en place l'imprimé de prise en charge destiné aux médecins, sur l'Espace Professionnel et c'est le rôle du médecin traitant de prescrire le vaccin s'il le juge utile.

Anne MOSNIER : A-t-on un retour sur le nombre de bons qui ont été édités par les médecins l'année dernière par exemple ?

Dominique LESSELLIER: On a un retour assez modeste, qu'on ne peut pas catégoriser. On ne peut pas savoir quel type de patient cela concerne, parce qu'il y a aussi dans ces remboursements des personnes qui ont oublié de se servir de leur bon. C'est donc difficile d'avoir une véritable évaluation.

Anne MOSNIER: Mais les médecins ont été raisonnables, ils n'ont pas fait des bons de manière inconsidérée, c'est bien ce qu'il nous semblait justement... cela avait fait partie des freins à la mise en place du dispositif, mais il n'y a pas eu de dérapage.

Dominique LESSELLIER: Quant à l'invitation à la vaccination destinée aux professionnels de santé libéraux, dont on a accru les catégories cette année encore, on a constaté que les demandes de remboursement sont très en deçà de ce qui était attendu lors de la demande des professionnels de santé de se faire vacciner.

Ce sont les pharmaciens qui sont de loin les meilleurs, puis les médecins. Les infirmières et les sages-femmes sont des catégories de populations qui n'utilisent pas l'imprimé de prise en charge qu'on leur octroie.



De la salle : Je trouve que vous êtes bien méchants contre vous (les médecins) -je ne suis absolument pas médecin.

Il y a eu le cas de Guillain-Barré aux Etats-Unis et en France le cas de l'hépatite puis le H1N1 qui a été lui aussi mal géré et la population française a très peur des vaccins. Ça se traduit bien dans l'enquête ROSP par le nombre de patients qui refusent la vaccination.

Je pense que c'est la communication qu'il faut absolument améliorer et je ne suis pas convaincue que ce soit le médecin. Je pense que le médecin fait bien son travail. Je pars du principe qu'il le fait bien. Bien sûr quelques-uns refusent la vaccination, mais je crois que c'est vraiment la population qui a un problème actuel en France avec la vaccination. Pour moi, ce sont les médias. Il y a eu en Angleterre le problème avec le vaccin pour la rougeole et les cas d'autisme où il s'agissait d'une arnaque scientifique. En Angleterre, la population se fait vacciner. Il y a des travailleurs sociaux pour essayer de comprendre comment c'est géré.

Laurent LETRILLIART: Je dirais que l'un n'empêche pas l'autre. Si on interroge nos confrères sur leur perception de l'efficacité vaccinale du vaccin antigrippal chez les personnes âgées, je pense qu'ils seront tous au-dessus de la vérité. Ils n'ont pas eux-mêmes une juste perception de cette réalité, comment pourraient-ils communiquer correctement? Pour eux la vaccination antigrippale marche, ils n'ont pas trop l'idée que ça marche très moyennement. Ce n'est pas un argument anti vaccinal de dire cela, c'est un argument réaliste.

De la salle : Laurent Letrilliart a dit tout à l'heure: «Pourquoi se faire vacciner alors qu'on est en pleine forme ?» il fait état d'un résultat de couverture maximale d'à peu près 50 %.

Est-ce une attitude spécifique à la grippe ou bien lorsque l'on compare avec les autres obligations vaccinales (les vaccins de l'enfance ou même de l'adulte jusqu'à 25 ans) comme vous l'avez souligné à propos du nouveau calendrier, on observe cette désaffection vaccinale ?

Marie-Hélène LOULERGUE, Sous-direction de la prévention des risques infectieux, DGS: J'aimerais pouvoir répondre non, mais hélas c'est toute la vaccination en fait qui est touchée. C'est une défiance des populations qui ont oublié ce que c'était que les maladies infantiles et les épidémies. On est trop gâtés et on retrouve ça dans tous les pays, ce n'est pas propre à la France. On évoque la rougeole et l'autisme en Angleterre, pour certaines affections ils sont peut-être meilleurs que nous, mais globalement tous les pays ne remplissent pas leurs objectifs et l'OMS le reconnaît. C'est un constat de pays civilisés.

Dans les pays qui sont plus en développement il peut y avoir d'autres problèmes qui s'opposent à la vaccination, comme hélas on a pu le voir dans certains pays pour des vaccinations aussi essentielles que la polio. On a un peu une défiance parce qu'on est trop en bonne santé. On oublie la rougeole. On a été quand même dans la situation d'un pays qui est allé jusqu'à 18 000 cas de rougeole. C'est phénoménal en fait. Au cœur de l'épidémie, il y avait toujours des difficultés à faire un rattrapage rougeole.

On continue à se battre, c'est pour cela qu'on a lancé un plan. C'est pour cela qu'on est là et que vous êtes là et qu'on est tous concerné par le sujet. Mais il est vrai qu'on est un pays un peu gâté, c'est la rançon du succès.

De la salle : Un vaccin trivalent sur culture cellulaire est sorti aux Etats-Unis, je voulais savoir s'il était disponible en France ?

Anne MOSNIER : A ma connaissance, il n'est pas commercialisé cette saison, je répondrai donc non.

De la salle: Dans toutes vos statistiques, chiffres et résultats, vous omettez que certaines personnes, certains Français ou étrangers, peu importe, achètent leurs vaccins sans passer par le médecin traitant, vont trouver une infirmière et se font vacciner. D'autre part, les services de médecine du travail vaccinent. Cela non plus, ça ne rentre pas dans vos chiffres, il faudrait quand même en tenir compte a minima.



Dominique LESSELLIER: Pour les données de l'Assurance Maladie, bien évidemment on ne peut se baser que sur les données de remboursement. C'est une limite du système, connue de tout temps et on ne peut pas redresser ces données-là.

Le rôle du médecin traitant, dans le cadre de la bonne pratique médicale, c'est qu'il s'assure que sa patientèle soit correctement vaccinée. Bien sûr, il n'est pas obligatoirement l'acteur direct, mais l'essentiel est que sa patientèle soit correctement vaccinée. Cela n'est pas obligatoirement traduit dans les bases de données de l'Assurance Maladie.

Anne MOSNIER: On a parlé de couverture vaccinale des populations ciblées par les recommandations. Il existe généralement un sondage annuel en population générale fait à la demande du GEIG, mais les chiffres ne sont pas sortis pour la dernière saison. Ces chiffres donnent une couverture vaccinale qui, en général, chez les plus de 18 ans -autant que je me souvienne- est autour de 25 % à 26 %.

De la salle : Je voudrais rajouter quelque chose. Je suis assez passionné d'infectiologie et des vaccins, ayant même eu la chance de travailler un peu pour Pasteur.

C'est quand même la première fois que j'entends ici, dans une assemblée de médecins et de professionnels, un discours réaliste et réel de ce qu'est la différence entre les anticorps et l'immunité. Parce que, lors de la dernière session à laquelle j'ai participé, à Nice lors du Congrès des Médecins généralistes, pas l'an dernier mais l'année d'avant, on nous a encore vendu que la montée d'anticorps était un argumentaire valable et suffisant pour expliquer.

Je remercie spécialement le Professeur Letrilliart d'avoir eu l'honnêteté de dire que si on veut vendre les vaccins, qui sont de formidables produits, il faut absolument qu'on ait une honnêteté intellectuelle par rapport à cela. Parce que les gens nous pardonneront de nous être trompés, les données de la science du moment n'étant pas forcément celles qu'il y aura plus tard, mais par contre, ils nous pardonneront moins d'avoir été manipulés pour obtenir une couverture vaccinale alors qu'on sait que le vaccin est moyennement efficace. C'est juste de le dire. Malgré ça, on peut quand même le vendre.

On oublie que dans l'histoire du vaccin, le seul vaccin obligatoire était le BCG. C'est le seul vaccin qui a été obligé d'être arrêté par les députés en 2003, confirmé en 2005 et il faut savoir quand même que la tuberculose a baissé après. On voit bien que ce «mauvais vaccin», qui malgré tout est à l'origine de l'histoire du vaccin, ce qui est un peu le paradoxe, il n'aurait peut-être pas fallu le défendre de façon si absurde pendant des années et cela a desservi ultérieurement la vision des vaccins. Mais le vaccin de la grippe est un vaccin intéressant à défendre, mais il faut à tout prix qu'on soit honnête et ce n'était pas forcément le cas partout dans les assemblées où nous médecins de terrain on était réunis.

Dernier point, je trouve que pour faire tout ce travail-là, et je le défends pour autre chose, il faudrait un jour que l'Etat considère que le médecin devrait avoir un assistant, un métier intermédiaire, pour pouvoir faire ce boulot-là, parce qu'aller chercher l'information, ça prend du temps, ça peut être fait par un non médecin tout à fait compétent.

Philippe BARGAIN, médecin généraliste, chef du service médical d'urgence d'Aéroport de Paris : On sait combien il y a eu de vaccins de vendus par les labos et remis aux pharmaciens. On sait combien les labos ont vendu de vaccins grippe, ont livré de vaccins grippe à tout le monde, c'est-à-dire tant aux collectivités locales qu'aux autres services. On sait combien la Sécurité Sociale a remboursé. Donc, il y a un delta qui reste, est-il important ou pas important ? Est-ce que vous comprenez ce que je veux dire ?

Anne MOSNIER: Oui, on comprend, mais moi je ne sais pas combien les firmes en ont distribué, et puis elles en récupèrent en fin de saison qui n'ont pas été consommés.

Thierry BARTHELME, pharmacien, Président de l'UTIP : Je vais compléter la question. Est-ce que les laboratoires indiquent le niveau de reprise et d'invendus ?



De la salle : On a beaucoup de médicaments pour lesquels on a des problèmes de rupture de stock ou de surveillance particulière. On peut savoir de façon précise le nombre de vaccins qui ont été vendus en pharmacie et on n'a pas besoin pour tout ça de passer forcément par les clients.



Réseau commun GROG-Sentinelles

Jean Marie COHEN, médecin épidémiologiste, coordinateur, Coordination Nationale du Réseau des GROG

Aujourd'hui, on a souvent prononcé les termes «réseau unique» et «réseau commun GROG/Sentinelles». Je vais essayer de résumer où nous en sommes.

Naissance des deux réseaux de surveillance, Réseau des GROG et Réseau Sentinelles

Il faut revenir au point de départ. Pourquoi y a-t-il GROG d'un côté et Sentinelles de l'autre? En fait, il faut remonter à un directeur général de la santé qui, de 1981 jusque dans les années 85, a probablement été celui qui a introduit le plus de changements dans la santé publique en France. Il a notamment soutenu deux projets : l'un qui a donné vie au réseau Sentinelles et l'autre au Réseau des GROG.

Il faut bien savoir qu'un directeur général de la santé occupe un poste d'agriculteur : il sème en se disant : « pourvu que ça pousse ». D'habitude, quand un truc pousse, on trouve que c'est formidable. Là, Jacques Roux a eu deux réussites.

Le premier réseau est né d'une idée venue à Alain-Jacques Valleron.

Surveillance syndromique + biostatistiques + télématique + Dr Juan MENARES RNTMT Sentinelles

Création du Réseau Sentinelles

Il existait des maladies à déclaration obligatoire (« MADO » pour les intimes). En 1983, un groupe de travail a essayé de trouver un moyen pour que les MADO soient mieux déclarées. C'était déjà un problème à l'époque. Un toilettage de la liste des MADO a été réalisé. Outre celles qui ont été déclarées MADO, d'autres ont été ajoutées sur une liste dont on pensait qu'il fallait qu'elles soient surveillées mais que, si on les rendait à déclaration obligatoire, cela ne marcherait pas.

A ce moment-là, Alain-Jacques Valleron, jeune polytechnicien brillant et intelligent a eu une idée géniale. Il existait alors un réseau de médecins généralistes, animé par un médecin chilien, Juan Ménares, qui allaient dans les écoles surveiller les syndromes ressemblant à la grippe. Alain-Jacques, en bon polytechnicien, connaissait bien les nouvelles technologies notamment cet outil formidable que possédait la France : le minitel. Il était lui-même très calé en statistiques. Il est d'ailleurs devenu ensuite un enseignant brillantissime dans ce domaine. Il a donc eu l'idée de construire un réseau à partir de celui de Ménares et de s'en servir pour promouvoir le minitel aux Etats-Unis, d'en faire un succès commercial mondial et, au passage, résoudre ce problème des maladies en déclaration obligatoire devenue facultative.

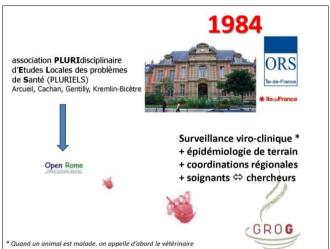
C'est ainsi qu'il a créé le Réseau National Télématique de Surveillance des Maladies Transmissibles (RNTMT), qui a très bien marché, est devenu mondialement connu et a donné, après plusieurs évolutions, le Réseau Sentinelles, qui fonctionne actuellement avec internet, des cartes et des modélisations de données.



Exactement à la même période, presque dans les mêmes semaines, naissait une initiative de médecins généralistes de base et d'un pastorien, Claude Hannoun, alors «Monsieur grippe» à l'Institut Pasteur. Cette idée a été immédiatement soutenue par l'Observatoire Régional de Santé d'Ile-de-France et un de leurs jeunes épidémiologistes qui revenait du Québec, William Dab (devenu vingt ans plus tard Directeur Général de la Santé).

Ils sont partis de l'idée – toute simple en fait – que, quand un animal domestique est malade, on va voir un vétérinaire. Quand on surveille une maladie virale, il est logique d'aller voir un virologue!

Création du Réseau des GROG



Ils ont donc créé un réseau dans l'idée d'exploiter toutes les données disponibles et de faire des prélèvements, analysés rapidement par le laboratoire de virologie.

Ce projet était aussi sous-tendu par une idée des syndicats des médecins : quand des soignants travaillent en étroite collaboration avec des chercheurs «pointus», cela améliore rapidement la qualité des soins tout en développant un potentiel pour la recherche scientifique.

Ce réseau, financé au départ par la Direction Générale de la Santé avec peu d'argent, a marché «avec des bouts de ficelle» mais est devenu rapidement très connu, devenant même le standard mondial de la surveillance de la grippe.

«Les rivaux de Painful Gulch»?

Ces deux réseaux ont proliféré et crû en puissance depuis 1984. Tous les directeurs généraux de la santé qui se sont succédé ont eu à gérer le fait qu'au lieu d'avoir un réseau, ce qui aurait déjà fait le bonheur de beaucoup d'autres pays, il y en avait deux. Deux qui ne travaillaient pas de la même façon, avaient deux cultures complémentaires, apportaient des données différentes, mais qui étaient en émulation.



«Les rivaux de Painful Gulch»

(Montage avec extrait de « Lucky Luke - Les rivaux de Painful Gulch »



Tous ont essayé de les mettre autour d'une table, d'une façon ou d'une autre. Ils se sont aperçus que c'était extrêmement compliqué parce que les deux réseaux avaient réussi, étaient mondialement connus et que chacun remportait de vrais succès. Sentinelles a connu un véritable succès universitaire et un certain nombre de brillants professeurs (comme Laurent Letrilliart) sont issus de son vivier. De son côté, malgré une faible insertion universitaire et un réel manque de moyens, le Réseau des GROG a connu un succès international et s'est montré très efficace lors de situations de crises, comme celle du SRAS ou celle de la grippe aviaire, ou même pendant des événements tels que la Coupe du Monde de Football.

Les réseaux se parlaient ; chacun a même essayé de faire un petit peu comme l'autre. Le réseau Sentinelles s'est mis à faire de la virologie en Corse, le Réseau des GROG s'est mis à surveiller les gastro-entérites. Un médecin vigie qui a participé à la création du Réseau des GROG, Hervé Berche ici présent, nous le rappelait lors de chaque réunion d'AG, de chaque CA, de chaque Bureau : «Il faudrait se rapprocher de Sentinelles». Cela a porté ses fruits : petit à petit, dans les deux réseaux, on s'est rendu compte que, peut-être, on pouvait avoir un potentiel commun plus fort que deux potentiels séparés.

Il faut dire que, chaque fois qu'on allait dans un groupe de travail européen, c'était un sujet de plaisanterie... Les autres nous disaient : «Comment pouvez-vous en France avoir deux réseaux incapables de travailler ensemble ?» C'était un énorme gaspillage d'énergie et nous avons perdu beaucoup de temps à essayer de faire aussi bien que l'autre. L'émulation, c'est bien, mais il y a des moments où c'est inutile.

Le temps du rapprochement

Nous avons commencé à mener des projets de recherche en commun. Ainsi, ce matin vous a été présentée avec Thierry Blanchon une recherche initiée par le réseau Sentinelles à laquelle le Réseau des GROG a participé. Ce genre de partenariat a permis d'échanger sur les méthodes que nous utilisons.

L'Institut de Veille Sanitaire a essayé de nous mettre autour de la table, a vu les balles siffler, mais a réussi quand même à nous faire utiliser un indicateur commun.

On a choisi l'indicateur du Réseau Sentinelles parce qu'ils ont affirmé ne pas être capables d'en introduire un autre tout de suite. Nous avons accepté de faire l'essai de rajouter à notre batterie l'indicateur du Réseau Sentinelles. On a eu une chance formidable, car la France est fauchée : la contrainte budgétaire est une aubaine parce que ça nous oblige à passer maintenant à l'étape suivante. Gaspillage de l'argent -donc de nos impôts- : ça suffit!



Le premier jour d'une nouvelle époque ?

Aujourd'hui est peut-être un jour historique, en tous cas, c'en est un pour les GROG, c'est le premier jour d'une nouvelle époque.



Le passage du Bosphore par un gros tanker

Je suis à peu près persuadé que ce qu'on va vivre maintenant ressemble au Bosphore quand on est sur un gros tanker.

Le Bosphore est sinueux, avec des courants très forts. Quand on est à l'entrée du Bosphore venant de la Mer Noire et qu'on veut aller sur la Mer de Marmara, il vaut mieux avoir un bon pilote à bord, il vaut mieux faire attention et ne pas aller trop vite. Parce qu'il y a des virages, parce que l'inertie fait qu'on peut heurter la rive, rentrer dans une petite maison de la rive, se cogner avec un autre tanker ou carrément se fracasser sur une muraille ...ou sur une institution.

Quelles sont les questions qui se posent ? J'en ai listé 10 mais il s'en pose beaucoup plus.

- Comment va-t-on faire pour que les Vigies et les Sentinelles soient reconnues pour ce qu'elles font, pour qu'elles aient les moyens de remplir leur rôle et ne pas être simplement des remonteurs d'information ?
- Que choisit-on comme maillage régional ?
- Comment fait-on pour que les Vigies et les Sentinelles participent beaucoup (parce qu'un réseau avec des gens inscrits sur une liste qui ne transmettent rien et qui ne prélèvent pas, ça ne sert strictement à rien) ?
- Comment construit-on une coordination nationale commune, soudée ? Où l'installe-t-on ?
- Quelles places vont avoir les membres du réseau dans le pilotage ?
- Comment articuler cette nouvelle structure avec la DGS, l'InVS, les ARS et le Centre National de Référence (car le fondement du Réseau des GROG, c'est un lien étroit entre le CNR et les vigies qui font les prélèvements. Si on brise ce lien, on brise le GROG, on brise tout ce qui fait la force de ce réseau) ?
- Comment fait-on pour qu'il y ait un financement et une organisation stable et pérenne ?
- Comment fait-on pour que cette structure devienne capable de participer davantage à des projets de recherche français et européens? En effet, la réussite internationale des deux réseaux fait que, depuis 1984, la France est considérée comme un pays où on peut faire de la recherche sur la grippe, des essais de modèles et où on peut mener des enquêtes épidémiologiques.
- Comment fait-on pour que ce réseau plus fort draine encore plus de projets ?
- Comment pérenniser cette réputation mondiale ?

Je suis convaincu (peut-être suis-je le seul et je vous donne <u>ma</u> position) que la mise en place va prendre non pas trois mois mais deux ans. La première année va être compliquée. Cela sera un peu boiteux, il y aura toutes sortes de problèmes d'organisation (bases de données informatiques, etc.). La deuxième, cela commencera à tourner et puis la troisième cela ira, on sera dans la Mer de Marmara.



Quels sont les objectifs à atteindre ? Là encore, je vous livre une conception très personnelle des choses.

- 1. Il faut arriver à ce que le professionnalisme des soignants soit reconnu. C'est compliqué et ce n'est pas d'abord un problème d'argent, je pense que c'est un problème de statut, de fonction. Je ne sais pas quelle est la solution, mais si on n'en a pas trouvé une dans les deux ans. le navire coulera.
- 2. C'est admis maintenant par tous ceux qui négocient ce point, il faut un maillage pluriprofessionnel dans chaque région INSEE. C'est acquis.
- 3. Autre acquis, il faut des coordinations régionales stables et efficaces. Efficace, cela veut dire que le taux de participation dépasse 80 % (en gros, cela veut dire que quand les Sentinelles et les Vigies ne donnent pas de données, c'est qu'ils sont morts ou en vacances de préférence en vacances...).
- 4. Il faut que le CNR soit alimenté en prélèvements, en qualité, et en quantité suffisante. Qualité, ils savent très bien dire ce qui est de bonne qualité. Quantité, c'est un peu plus compliqué parce qu'il y a des problèmes budgétaires. L'idéal, ce serait d'en faire encore plus.
- 5. Nous sommes tous d'accord pour dire qu'il faut une équipe de coordination nationale soudée, sans quoi on va construire une usine à gaz qui va décourager tout le monde.
- 6. Nous sommes également tous d'accord pour dire qu'il faut absolument arriver à travailler correctement et que ce soit bien articulé avec la DGS. Je suis très fier que la directrice générale adjointe de la DGS soit là, l'InVS avec Isabelle Bonmarin ainsi que les ARS. Nous avons la chance que le DGS qui vient de partir soit nommé directeur de l'ARS Nord Pas-de-Calais. Nous pourrons tout de suite expérimenter avec lui ce qu'on essaye de mettre en place.
- 7. Il faut mettre en place un financement pérenne car, quand on piste les virus émergents, il est très inconfortable d'avoir à se demander en même temps comment on va assurer la fin du mois. Il faut que cette équipe n'ait pas d'angoisse budgétaire à très court terme. Il ne faut se faire aucune illusion, la France va traverser deux ans de grandes turbulences financières et l'objectif est qu'en 2015, on ait trouvé une façon de faire valable pour les 5 ans à venir.
- 8. Il faut que nous participions à des projets de recherche français et européens. Cela permet de rendre le travail des médecins Sentinelles et Vigies intéressant ; cela crée des emplois en France et c'est stimulant. Quand un budget de recherche européen va à une équipe française, cela permet de payer des chercheurs ou des médecins ou d'autres professionnels. En outre, participer à la recherche rend beaucoup moins routinier et permet de continuer à progresser.
- 9. Il faut qu'on arrive à être encore plus connus dans le monde.
- 10. Il faut qu'il y ait un co-pilotage impliquant les autorités (l'argent vient de nos impôts), le CNR (les virus sont importants dans la surveillance de la grippe) et ceux qui font marcher le réseau, notamment les soignants, ce qui n'est pas forcément simple. C'est ce qu'on a essayé de faire au sein du Réseau des GROG et qu'il faut maintenant réussir à faire dans ce réseau commun.
- 11. Il reste un problème non résolu, auquel on essaie de trouver des solutions. C'est le problème le plus compliqué. Chaque fois qu'on fusionne deux grandes firmes multinationales, elles ont le même problème, le choix du directoire, qui marque la fin du processus. Ce choix est compliqué en apparence : où va-t-il être basé ? Si nous ne sommes pas dans les mêmes locaux, avec des bases de données communes, ce sera une fausse union, boîteuse qui aboutira à des couacs.



- 12. Il faut que l'équipe soit soudée. Or, pour être soudés, il faut avoir la même culture. Pour l'instant, ce n'est pas le cas, parce que nous sommes une carpe et un lapin. On le sait, c'est comme cela. Il y a un réseau inventé par un polytechnicien et l'autre par trois ratons laveurs : un virologue, un épidémiologiste, un médecin généraliste. Forcément, nous n'avons pas la même culture d'entreprise et il faut qu'on arrive à ce que ces deux cultures s'interpénètrent et se renforcent.
- 13. Autre question, qui va être l'employeur? Qui va assumer le risque employeur? Je m'explique: Quand on est une université ou un institut, il y a problème à être lié à une structure financée par l'Etat. On embauche du personnel et ensuite l'Etat dit: «Moi, je n'ai plus les fonds.» A ce moment-là, comment fait l'institution avec les employés? C'est ce qu'on appelle le risque employeur.
- 14. Il faut donc arriver à ce que l'université, l'INSERM, Pasteur ou un autre (le jeu est ouvert) se mettent d'accord pour qu'en 2015 une équipe stable soit basée au même endroit, avec une culture commune, des gens qui s'entendent, qui ont des intérêts communs et qui sont employés par la même structure.

Pour aboutir à cela, j'ai depuis un an deux phrases en tête :

Une phrase de Churchill pendant la guerre de 14-18 : « cela ne sert à rien de faire de son mieux, il faut faire ce qui est nécessaire. »

Une phrase de Nelson Mandela, un peu longue, mais que je résume à ma façon :

« Quand on parle de financement, il ne faut jamais oublier qu'il y a des gens qui travaillent et que pour eux, l'emploi peut être la frontière entre l'estime de soi et le besoin d'être aidé. Il y a des gens, des hommes, des femmes. Il y a des enjeux personnels, qui ne sont pas forcément que des querelles d'ego, mais des problèmes personnels. »

Merci pour m'avoir écouté. En fin de journée, c'est toujours un petit peu compliqué. Je me pose beaucoup de questions et j'ai quelques réponses, mais je ne sais pas si ce sont les bonnes.

Est-ce qu'il y a des questions avant que je ne passe la parole à la Directrice Adjointe de la DGS ?

De la salle : Le réseau Sentinelles surveille aussi la gastro-entérite, le GROG actuellement surveille d'autres virus. Dans votre maillage, qu'est-ce qu'il en est ?

Jean Marie COHEN: Dans un premier temps, parce que cet aspect-là concerne surtout les médecins, ils continueront à faire pareil.

Nous allons proposer aux médecins Sentinelles qui le veulent de faire des prélèvements et de rentrer dans un « mécanisme » GROG et aux médecins vigies des GROG d'ajouter à ce qu'ils surveillent des informations de type Sentinelles, qui débordent de la grippe. C'est déjà fait pour la gastro-entérite. En fait, nous allons proposer une espèce de menu à la carte, en essayant de changer le moins possible leurs habitudes.

En outre, dans chaque région, les coordinations GROG vont relancer les médecins Sentinelles quand ils ne communiquent pas, car il y a un potentiel de déclarations sous-employées.

Nous allons ouvrir l'Association Réseau des GROG à l'ensemble des médecins Sentinelles. Ça va être l'Association GROG-Sentinelles et puis après il y aura un nom nouveau pour ça. Il va y avoir ainsi une fusion progressive des cultures des deux milieux.

Ceci dit, si par la suite des médecins disent : moi, je veux bien faire certaines choses, mais pas tout, ils en auront le droit. En effet, une des grandes tentations quand on est animateur de réseau ou qu'on travaille dans la santé publique, est de charger la barque en permanence -mais la barque des autres- et de dire au médecin généraliste : puisque tu surveilles la grippe, tu pourrais surveiller aussi les eaux et forêts, les terroristes qui passent, etc. On le fait, mais cela ne doit pas être obligatoire. Il faut que ce soit simplement une possibilité.

De la salle : Toute l'année ?



Jean Marie COHEN: Le GROG fonctionne toute l'année, mais le recueil intensif n'est fait que pendant une période limitée parce que sinon, les vigies nous guitteraient.

Emmanuel DEBOST, médecin généraliste, vigie GROG, Président de l'Association Réseau des GROG: Nous sommes prêts à surveiller la grippe en plein mois d'août, mais à part pendant la pandémie, c'est une période plutôt calme. Mais les médecins Vigies sont tout à fait prêts à intervenir, ils ont toujours des kits d'avance et au moindre cas suspect, hop, ils font un prélèvement.

Aurélie MAYET, Médecin en chef, Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), coordination SMOG : Je voulais savoir si vous aviez réfléchi aux objectifs que vous alliez afficher pour ce réseau unifié ?

Marie-Christine FAVROT, Adjointe au Directeur Général de la Santé: Je voudrais d'abord remercier les acteurs du réseau de s'être libérés pour travailler avec la DGS et l'InVS aux objectifs du réseau unifié et nous aider à fixer un cahier des charges.

Nous avons donc un cahier des charges pour ce réseau unifié. C'est un cahier des charges qui est basé d'une part sur ce qui fait la force de chacun des réseaux, puisqu'effectivement ils sont un peu différents, d'autre part sur un premier objectif de surveillance de la grippe, qui peut évoluer vers la surveillance d'autres pathologies.

En termes de sécurité sanitaire, le fait d'avoir un gros réseau bien structuré de médecins généralistes qui peuvent servir de vigies sur le terrain est excessivement important. Ce cahier des charges est précis et peut être partagé.

Hervé BERCHE, médecin généraliste, vigie GROG: Est-ce que ce cahier des charges reconnaît la spécificité de ce travail, qui prend du temps et nécessite un certain professionnalisme pour obtenir une qualité suffisante ?

Quelle sera, par le moyen de la convention ou autre chose, la reconnaissance qui en sera faite ? Je parle en termes de reconnaissance générale, mais aussi de rémunération.

Jean Marie COHEN: Il n'y a pas de budget prévu pour cela.

Marie-Christine FAVROT: C'est un cahier des charges du réseau qui, a ce stade, prend en compte le financement du réseau. Parallèlement, nous élaborons une stratégie nationale de santé qui a été présentée par notre ministre. Elle a mis le médecin généraliste au cœur de la stratégie et elle a essayé d'élargir les missions du généraliste.

L'idée, c'est bien de dire qu'aujourd'hui un généraliste n'a pas uniquement une mission de soin, mais aussi une mission de prévention et de surveillance. C'est autour de cela que l'on doit travailler.

Hervé BERCHE: Qu'est-ce que nous avons comme retard par rapport au monde vétérinaire qui, lui, fait de la veille sanitaire depuis très longtemps, qui a une reconnaissance de l'Etat depuis très longtemps. J'avais déposé, je crois, il y a une bonne dizaine d'années déjà, un mémorandum au niveau du ministère de la Santé dans ce sens-là.

Marie-Christine FAVROT : J'espère que nous avancerons rapidement vers deux objectifs complémentaires : le fait d'avoir un gros réseau avec un cahier des charges et un budget très précis fixés pour le réseau d'une part, et de l'autre côté une stratégie nationale de santé dans laquelle apparaît le fait que le médecin généraliste en particulier a des tâches qui ne sont pas uniquement le soin.

La rémunération devrait évoluer avec les missions. Par ailleurs, il y a eu tout à l'heure une remarque sur les nouveaux métiers et dans la stratégie nationale de santé apparaît ce qu'on appelle «l'infirmier clinicien», qui ressemble un peu à ce métier, qui pourrait seconder le médecin généraliste dans certaines tâches dont la surveillance et la prévention.

Jean THIBERVILLE, médecin généraliste, vigie GROG: La plupart des médecins généralistes sont informatisés, ont un outil métier informatique dans lequel ils rentrent des données. Il y



a beaucoup de types d'informatique et de logiciels. Avez-vous réfléchi à créer un pont commun qui permettrait finalement que cette tâche de recueil de données, faite dans chaque cabinet de façon un petit peu individuelle, puisse être prise en compte sans charge de travail supplémentaire?

Jean Marie COHEN: On y a réfléchi depuis très longtemps et je crois que Sentinelles aussi.

L'informatisation des médecins libéraux a été anarchique, sans politique réelle, alors que pendant la même période les Anglais ont eu une politique d'informatisation raisonnée et, aujourd'hui, les médecins généralistes anglais peuvent participer au réseau épidémiologique, il leur suffit de dire qu'ils le veulent.

En pratique, en France actuellement, cela se traduit par une double saisie, les médecins Vigies ou Sentinelles rentrent deux fois les mêmes informations.

Je ne sais pas, Thierry, comment vous avez fait avec les éditeurs de logiciels. J'en ai rencontré personnellement quatre, Anne Mosnier a dû en voir aussi, ainsi que certains membres dirigeants des GROG. Chaque fois, c'est le même problème. On explique que l'on a besoin de très peu d'informations qui existent déjà dans des dossiers et qu'il faut juste faire une addition. Ils réclament alors un budget supplémentaire (en fait quelques milliers d'euros) pour réaliser un petit développement et on leur donne notre accord, mais ils ne le réalisent jamais. Ils ont tellement peu de force de frappe de développement informatique que pour eux, c'est trop à la marge. On n'arrive pas à avoir des outils informatiques implantés dans les logiciels.

Nous avons donc développé (ou plutôt Open Rome a développé pour nous gratuitement) un petit utilitaire appelé Isidore, qui ne coûte rien ou vraiment très peu de choses et tourne sur n'importe quel operating system, mais il y a donc quand même une double saisie.

Marie-Christine FAVROT : Sur ce dossier particulier, il sera nécessaire de se rapprocher de l'ASIP de façon à ce qu'on réfléchisse à ce problème spécifique dans le cadre plus général de l'informatique en santé.

De la salle: Je pense que si vous développez un outil métier gratuit auquel tous les médecins généralistes puissent adhérer et qu'il y ait un transfert de leur base de données dessus, ils abandonneront tous leurs éditeurs actuels, qui ont des défaillances incroyables. Je ne parle pas de la maintenance, mais toute demande de progrès est reportée aux calendes grecques, etc.

Je crois qu'il y a là-dessus un gros boulot à faire.

Marie-Christine FAVROT : J'ai bien noté. Le chantier de la télémédecine est énorme et n'avance peut être pas assez vite. Il avance plus ou moins vite aux yeux des acteurs.

Jean Marie COHEN: Un des problèmes pour lutter contre les méfaits de cette tour de Babel des logiciels métiers, c'est qu'il y a une firme qui contrôle 70 % du marché, Cegedim. Ça veut dire que si l'Etat se lance dans cet effort, il faudra qu'il affronte Cegedim.

Jean-Louis ADAM, *médecin généraliste et coordonnateur d'un EHPAD*, *vigie GROG*: Actuellement, principalement en région Lorraine et en Meuse, on assiste à la création de maisons médicales avec des subventions publiques. Or, c'est aberrant. Je dis bien c'est aberrant, que, dans chaque maison médicale, il y ait des logiciels différents. On ne pourra pas travailler en réseau avec l'ARS locale ou autre, puisque chaque maison médicale a un réseau différent, un logiciel différent. L'Etat, qui subventionne, devrait imposer quelque chose à ce niveau-là.

Marie-Christine FAVROT: J'ai noté.



Marie-Christine FAVROT, Adjointe au Directeur Général de la Santé

Je vais être brève parce que c'est la fin de la journée, mais j'aimerais peut-être donner quelques messages.

Le premier, c'est de vous dire que je suis très heureuse d'être avec vous ce soir pour la clôture de cette XVIIème réunion des médecins généralistes et des pédiatres du GROG et vous remercier pour votre engagement depuis plusieurs années. En effet, la surveillance de la grippe repose sur une surveillance en temps réel de l'ensemble du territoire et nécessite une mobilisation des acteurs de terrain. Nous savons bien que votre investissement est absolument déterminant et qu'il contribue à la qualité de la surveillance de la grippe et plus largement à notre système de santé, car nous avons besoin de surveiller sur le territoire l'état de santé de nos concitoyens et d'avoir des remontées d'information.

Je voudrais aussi vous dire, au nom de l'InVS et de la DGS et en présence du CNR, que cette réunion est le point de départ d'une évolution structurante de la surveillance de la grippe. Evolution qui va être basée sur la réunion des deux réseaux. Jean-Marie a fait un exposé brillant et amusant, je ne vais pas revenir sur cette fusion. Je voudrais saluer les efforts des responsables des deux réseaux, à la fois GROG et Sentinelles, qui sont là et qui ont fait un réel effort depuis un an pour permettre cette évolution. C'était difficile. Ce n'est pas simple car il y a effectivement une culture un peu différente des deux réseaux, l'un très axé sur le terrain, autour du médecin généraliste et de l'association et l'autre qui est hébergé par une université et par l'INSERM.

Ces deux réseaux sont très complémentaires. Ensemble, on peut associer une mobilisation maximum du terrain avec des prélèvements et d'autre part une analyse épidémiologique de très grande qualité et j'irai même plus loin, puisque Jean-Marie l'a rappelé, avec des études qui seront de niveau national, mais aussi international ; un réseau qui peut peser au niveau européen grâce à sa taille.

Jean-Marie a montré le Bosphore, un endroit très beau. C'est vrai que les choses seront peut-être un peu compliquées, qu'on ne va pas réussir tout de suite à avoir « le top ». Malgré tout, beaucoup d'étapes sont déjà franchies, parce que les discussions qui ont eu lieu ont permis en particulier de fixer l'objectif commun, l'endroit où on veut aller ensemble. C'est le plus important. Quand on fait travailler des médecins et des chercheurs ensemble, ce qui est important c'est qu'ils aient un objectif commun, à la fois médical, scientifique et économique, car nous leur avons donné un objectif économique.

Le budget est bien fixé, le cahier des charges est bien fixé. Je suis sûre que les choses vont avancer et qu'on va peu à peu résoudre quelques petites difficultés qui existent encore, comme les localisations des différents acteurs. Mais pour avoir eu une longue vie de médecin chercheur, je sais que quand les chercheurs ont vraiment envie de travailler ensemble, ils trouvent le moyen d'être au même endroit au bon moment. Je n'ai pas trop de soucis sur ce point.

Ce que je veux dire aussi, c'est que je pense que l'expérience qui a été acquise avec la grippe et les infections respiratoires est unique et que c'est une vraie opportunité.

Je crois effectivement que ces deux réseaux peuvent progressivement évoluer, avec plus de médecins, vers un réseau national de surveillance multi-pathologies. Tous les rapports pointent le fait que l'on a besoin, pour avoir une surveillance correcte de la santé de la population, tant pour de la santé publique que la sécurité sanitaire, d'avoir cette remontée organisée d'informations.



J'ai bien noté qu'il fallait voir comment ce réseau unifié peut être pris en considération dans tout ce qui est télésanté. Parce qu'effectivement, si vous n'avez pas les moyens de faire remonter les informations sans double saisie, ce ne sera pas fonctionnel.

Pour conclure, notre préoccupation majeure dans ce dossier des réseaux est de veiller à la qualité des informations recueillies, pour orienter de la meilleure façon possible la politique de santé publique. C'est une priorité.

Nous savons que nous pouvons compter sur vous tous pour faire vivre ce nouvel outil, le rendre de plus en plus performant et aborder cette saison.

Merci beaucoup.

Jean Marie COHEN : Je tiens encore à remercier la DGS pour nous avoir permis de réaliser cette journée.

Merci à vous tous d'être venus nombreux. J'espère qu'on va pouvoir se revoir dans un an et qu'on pourra faire un bilan positif d'un réseau unique ou unifié, baptisé d'un vrai nom.

Merci encore à tous.