Cécile Durand, épidémiologiste à la Cire Midi-Pyrénées

En France métropolitaine, la surveillance virologique de la grippe saisonnière est assurée par deux Centres nationaux de référence (CNR) des virus influenza : un en région Nord (Institut Pasteur, Paris) et un en région Sud (Hospices civils de Lyon, Bron) ainsi que par le réseau Grog (Groupes régionaux d'observation de la grippe). Les objectifs de cette surveillance sont de détecter et d'isoler précocement les virus grippaux en circulation et d'en déterminer les caractéristiques antigéniques. Ce système de surveillance virologique permet ainsi de suivre l'adéquation entre les virus grippaux circulants et la composition vaccinale ainsi que de mettre en évidence l'émergence éventuelle de nouveaux variants à potentiel épidémique voire pandémiogène.
Dès le début de l'épisode épidémique de grippe A(H1N1)2009, les CNR assistés des laboratoires régionaux de niveau de sécurité biologique de type P3 ont été mobilisés pour assurer une surveillance virologique continue. En septembre 2009, la surveillance virologique à partir des prélèvements des médecins Grog a également été réactivée.

1. LES MEDECINS SENTINELLES DU GROG

Chaque année au cours des saisons épidémiques, le Grog effectue une surveillance épidémiologique et virologique de la grippe à partir d'informations (indicateurs d'activité) transmises par les médecins participants au réseau (généralistes et pédiatres) et des prélèvements réalisés parmi leur patientèle. Ces prélèvements sont réalisés selon un protocole national établi en 2006 et activé lorsque l'activité grippale s'intensifie. Le protocole consiste à construire un échantillon de prélèvements sur la base d'un sondage stratifié à deux degrés. Chaque médecin participant au protocole prélève, chaque semaine, le premier patient vu présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aigüe depuis au moins 48 heures et appartenant à une tranche d'âge attribuée au médecin en début de saison. Ces prélèvements sont ensuite envoyés aux CNR ou à l'un des laboratoires de virologie travaillant avec le réseau Grog. La surveillance épidémiologique permet d'estimer des incidences nationales et régionales de la grippe et des infections respiratoires aigues, y compris par tranches d'âge. La surveillance virologique permet d'estimer un taux de positivité pour un virus donné et d'identifier les autres virus circulants **(cf interview du Dr Angles)**.

En Midi-Pyrénées, les médecins vigies participaient à cette surveillance de la semaine 40 à la semaine 15 de l'année suivante. Cependant en mai 2009, devant l'apparition du nouveau virus grippal A(H1N1)2009, le recueil d'informations épidémiologiques a repris en semaine 19 en Midi-Pyrénées. Le protocole de prélèvements virologiques a quant à lui été réactivé en septembre 2009.
Au cours de la vague épidémique, ces données virologiques ont ainsi permis d'avoir un aperçu de la circulation du virus A(H1N1)2009 au niveau communautaire à partir de données de médecine de ville, les autres prélèvements étant plutôt réalisés en milieu hospitalier.

2. LES LABORATOIRES REGIONAUX

Dans le cadre de l'épidémie de grippe A(H1N1)2009, le plan de lutte contre une pandémie grippale prévu pour le virus A(H5N1) a tout d'abord été suivi. Après validation de la classification par l'InVS d'un cas humain suspect de grippe à virus A(H1N1)2009 en cas possible conformément à la définition de cas, le prélèvement rhino-pharyngé était réalisé et acheminé vers l'un des deux CNR des virus influenza ou l'un des 15 laboratoires régionaux de virologie agréés de type P3. Cette étape de confirmation était indispensable afin d'identifier les cas de grippe A(H1N1)2009 des cas atteints d'autres virus respiratoires circulant activement au même moment (rhinovirus, virus respiratoires syncytiaux, autres virus grippaux…).

Interview du Dr Angles

Président du Grog Midi-Pyrénées

Comment le Grog Midi-Pyrénées s'est-il organisé pour faire face à l'épisode de grippe ?

Le Grog Midi-Pyrénées est un réseau de surveillance qui est organisé pour surveiller la grippe chaque année selon des modalités prédéfinies (cf article). Sa particularité par rapport aux autres réseaux de surveillance réside dans la surveillance virologique réalisée à partir de prélèvements rhino-pharyngés qui permettent notamment d'identifier les différents virus en circulation durant la saison grippale. Au cours de l'épisode épidémique, la surveillance a du être légèrement adaptée pour répondre à la situation exceptionnelle mais globalement, nous avons appliqué la même démarche que celle suivie au cours des épidémies de grippe saisonnière. Les adaptations mises en place ont essentiellement été le démarrage plus précoce du protocole de prélèvement qui a débuté en septembre 2009 et non en octobre comme les années précédentes. Hormis l'intérêt épidémiologique, la surveillance virologique a également eu un intérêt clinique car les médecins ont pu concrètement se rendre compte qu'un tableau clinique même très discret d'infection respiratoire aigues pouvait être la conséquence d'une infection par le virus A(H1N1)2009 et adapter ainsi leur approche thérapeutique.
Nous avons également été fortement sollicités et mobilisés sur plusieurs activités de formation et d'information. En effet, j'ai pour ma part contribué à plusieurs formations de confrères sur les techniques virologiques, les conduites à tenir thérapeutiques ou la vaccination. De nombreux appels ont également été reçus par la coordination régionale et nationale provenant des médecins vigies ou d'autres médecins concernant ces mêmes sujets. Ainsi, si l'activité médicale n'a pas clairement explosé au cours de cet épisode, l'échange d'information entre médecins à elle été très fortement augmentée, notamment entre septembre et novembre.

Avez-vous eu des difficultés particulières à affronter au cours de l'épisode ?

Les difficultés rencontrées ont également été plus liées à l'information qu'au domaine médical. L'activité médicale a été relativement constante même si la proportion d'infections respiratoires aigues et de grippes cliniques a été supérieures aux années précédentes. En revanche, l'activité a été fortement impactée par le temps passé à chaque consultation ou au cours d'appels téléphoniques à répondre aux questions des patients, notamment concernant la vaccination. En effet, même si un numéro vert avait été mis en place, le rapport de confiance établi entre le patient et son propre médecin traitant reste primordial quand il s'agit de faire un choix médical tel que se faire vacciner. Nous avons également dû gérer de nombreuses demandes d'entretiens provenant des médias. Au cours de ces entretiens, j'ai pour ma part essayé de véhiculer des messages permettant de diminuer le sentiment d'inquiétude, parfois disproportionné, ressenti par la population. A l'origine de cette inquiétude, se trouve, à mon sens, une responsabilité partagée.

Pensez-vous que cet épisode ait impacté la motivation des médecins Grog ?

Il est clair que l'épisode a entrainé une importante remobilisation des médecins du réseau qui ont été régulièrement sollicités. Cette mobilisation ne s'arrête pas aux médecins Grog mais concerne plus largement des médecins généralistes qui ont pris conscience de leur rôle d'acteur dans la santé publique. Ainsi depuis l'année dernière, 12 nouvelles candidatures spontanées d'adhésion ont été reçues au Grog Midi-Pyrénées. Malheureusement, tous n'ont pu être inclus par souci de représentativité des médecins participants.

En Midi-Pyrénées, le laboratoire de virologie agréé est le laboratoire de virologie du CHU de Purpan à Toulouse (cf interview du Pr Izopet). Dans un premier temps, seul ce laboratoire avait les habilitations pour traiter les prélèvements des patients potentiellement porteurs du virus A(H1N1)2009.
Au cours des premiers jours de l'épisode, les techniques de détection du virus A(H1N1)2009 n'étant pas disponible, seul un diagnostic d'exclusion a été possible. Le laboratoire pouvait déterminer si le patient était ou non atteint d'un virus grippal A et s'il était ou non atteint d'un virus grippal saisonnier. Ainsi, tous les cas cliniques présentant un virus grippal A étaient considérés comme probables et leurs prélèvements étaient envoyés au CNR pour analyses complémentaires. Puis très rapidement, les réactifs ont été disponibles et le laboratoire a pu être totalement opérationnel dans la recherche du virus A(H1N1)2009. Les cas étaient alors classés en trois catégories : cas exclu, cas confirmé ou cas probable (en cas de résultat douteux). Si le cas était probable, le prélèvement était envoyé au CNR pour analyses complémentaires afin d'établir le statut final du patient. Si le cas était confirmé, le statut du patient était déterminé mais le prélèvement était également envoyé ultérieurement au CNR pour isolement et génotypage.

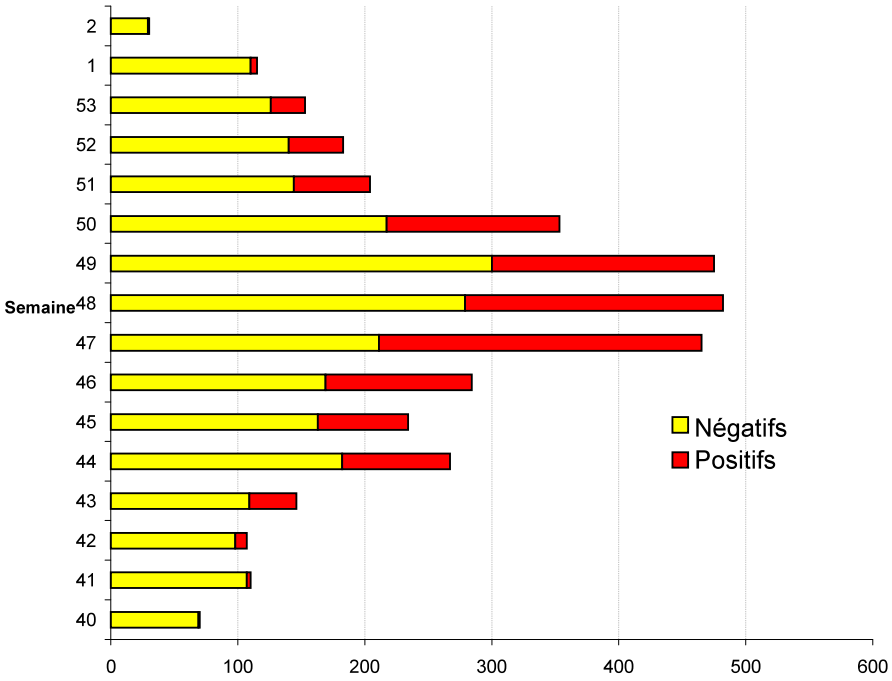
A partir du 25 novembre 2009, le virus A(H1N1)2009 a été déclassé en agent pathogène de classe 2. Ainsi, tous les laboratoires de microbiologie possédant une enceinte de sécurité biologique de type P2 et pratiquant en routine des analyses par RT-PCR ont pu être inclus au dispositif de surveillance et le laboratoire du centre hospitalier de Cahors a donc pu analyser sur place ses prélèvements.

A chaque étape du dispositif de surveillance, les laboratoires de virologie participants ont détenu une place prépondérante (confirmation des cas individuels, confirmation des cas groupés, confirmation des cas graves) en analysant l'ensemble des prélèvements de la région Midi-Pyrénées provenant des services hospitaliers, des consultations dédiées ou des médecins Grog et en restituant les résultats rapidement permettant la prise en charge individuelle du patient et la gestion épidémiologique de la situation.

3. QUELQUES CHIFFRES

| Figure 1 |

Nombre de prélèvements analysés par le laboratoire de virologie du CHU de Purpan, semaine 40/2009 à 02/2010



Source : Laboratoire de virologie du CHU de Purpan

40 médecins vigies GROG participant activement en Midi-Pyrénées

1 laboratoire régional agréé de type P3 habilité à traiter les prélèvements pour grippe A(H1N1)2009

5545 prélèvements analysés par le laboratoire de virologie
entre le 29/05/09 et le 31/1/2010

Parmi lesquels 1399 prélèvements positifs A(H1N1)2009

Pour chacun des 5 545 échantillons analysés entre le 29 mai 2009 et le 31 janvier 2010, le laboratoire de virologie a pratiqué deux détections virologiques, l'une afin de déterminer le type du virus et plus précisément s'il s'agissait d'un virus grippal de type A, l'autre afin de déterminer s'il s'agissait bien du virus grippal A(H1N1)2009. Chaque échantillon positif pour un virus grippal de type A était envoyé parallèlement au CNR France Sud.
Ainsi, l'analyse des prélèvements pour grippe A(H1N1)2009 a entraîné une charge de travail importante pour le laboratoire de virologie tout au long de l'épisode et plus particulierement de fin septembre à début décembre avec plus de 100 prélèvements analysés par semaine (figure 1). Cette activité a atteint son maximum entre mi-novembre et mi-décembre, correspondant au pic épidémique.

On note que la majorité des prélèvements positifs pour la grippe A(H1N1)2009 ont été analysés entre mi-octobre et fin décembre (semaines 43 à 53). Avant la semaine 43, les données virologiques du Grog Midi-Pyrénées montrent un taux de positivité élevé pour les rhinovirus et faible pour le virus grippal A(H1N1) 2009. Ainsi, la surveillance virologique illustre que les infections respiratoires signalées au mois de septembre étaient davantage liées à d'autres virus, comme les rhinovirus, qu'au virus grippal A(H1N1) 2009.

Ce constat illustre ainsi l'importance primordiale de la surveillance virologique dans l'identification du début d'un épisode épidémique de grippe, ainsi que son utilité dans le suivi de la circulation du type de virus tout au long de l'épisode.

Interview du Pr Izopet

Chef de service du laboratoire de virologie de l'hôpital Purpan

Comment le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse s'est-il organisé pour faire face à l'épisode de grippe et avez-vous eu à prendre des mesures internes particulières ?

Le laboratoire a été sollicité très tôt dans l'alerte puisqu'au début de l'épisode il était le seul de la région qui pouvait traiter les prélèvements A(H1N1), ayant un secteur agréé au niveau de sécurité de type P3. Cette exigence de sécurité face au virus, compréhensible au commencement de l'épisode, a entraîné la nécessité d'optimiser notre organisation interne. En effet au sein du laboratoire, deux techniciens seulement étaient habilités à traiter les prélèvements en secteur P3 et ne pouvaient faire face sept jours sur sept à la demande de réception et d'analyse des prélèvements. Il a donc fallu réagir très vite pour agrandir le pool de techniciens en formant du personnel, et à terme, dix techniciens venant d'autres secteurs du laboratoire ont pu intervenir sur ces analyses.

Par la suite de l'épisode, une meilleure connaissance du virus a permis, après discussion avec l'échelon national, de faire évoluer l'organisation vers un traitement des prélèvements en secteur P2 pour la réception et les premières étapes d'analyse sous condition du respect rigoureux des règles de sécurité. Cette nouvelle mesure a ainsi assoupli le système et facilité le travail du laboratoire mais est intervenue tardivement au cours de l'épisode.

Ainsi, entre avril et août, l'activité du laboratoire a très été soutenue, non pas du fait de la quantité de prélèvements à analyser, mais à cause de la logistique très lourde à mettre en place pour l'analyse des prélèvements et la communication des résultats. C'est à partir de septembre et jusqu'en décembre que le laboratoire a connu un pic d'activité cette fois dû au grand nombre de prélèvements reçus. Malgré cette activité soutenue, le laboratoire a réussi à absorber cette surcharge de travail sans prendre de retard sur les autres analyses, ce qui était très important dans certains secteurs comme par exemple les activités de transplantation et d'hématologie.

Avez-vous eu d'autres difficultés particulières à affronter au cours de l'épisode ?

La difficulté majeure rencontrée au cours de l'épisode, et qui est encore d'actualité aujourd'hui, est la question des modalités de financement des prélèvements et des analyses. A ce jour, le CHU a pris en charge ces dépenses mais le bilan financier reste à réaliser et la répartition des prises en charge à définir. Cette absence de clarté sur le plan financier est réellement pour le laboratoire le seul point noir dans la gestion de cet épisode et a pu parfois entraîner des tensions avec les partenaires.

D'autres difficultés ont également été ressenties au niveau de la communication et des échanges d'information. En effet, le laboratoire a été tout le long de l'épisode à l'interface entre de nombreux acteurs et de nombreux circuits d'information : avec les cliniciens, avec les services sanitaires de l'Etat, avec la préfecture, avec l'InVS pour le recueil de données de surveillance, avec le CNR. Cette multiplication des interlocuteurs et des demandes de renseignements a été très difficile à gérer et chronophage et il a fallu s'organiser pour faire face aux différentes demandes. Le recueil des données destinées à l'InVS a été particulièrement difficile car la fiche de recueil à transmettre avec le prélèvement par les cliniciens prescripteurs nous a paru très exigeante. Ainsi, toutes les informations que nous devions transmettre à l'Institut n'étaient parfois pas complètes, comme par exemple la notion de contexte de cas groupés associé au prélèvement à analyser. Il a été nécessaire de réexpliquer plusieurs fois pourquoi cette activité était essentielle pour que cela fonctionne bien. Heureusement, ces difficultés ont été atténuées grâce au recrutement par le CHU d'un biologiste pour une durée de trois mois.

Avez-vous mis en place des améliorations au sein de votre service en prévision d'une future vague épidémique ?

Cet épisode a en effet été l'occasion d'une réorganisation interne à court terme, mais également à long terme. Cette réorganisation, consolidée en 2010, présente un plateau plus performant et optimisé au niveau technique et humain. Ainsi, nous bénéficions aujourd'hui d'instruments plus performants, d'une plus grande automatisation et d'un panel de technicien plus large pouvant travailler en P3 ce qui nous permet de mieux appréhender un futur épisode épidémique.

Dans cette optique, le laboratoire de Toulouse a participé également à des travaux de recherche visant à évaluer des techniques de diagnostic moléculaire plus performantes. Une étude nationale multicentrique avec la participation d'une dizaine de laboratoires a été coordonnée par le laboratoire de Toulouse sous l'égide de l'Institut de Microbiologie et de Maladies Infectieuses (IMMI). Ces techniques pourraient ainsi permettre d'optimiser la prise en charge des prélèvements au quotidien mais également dans le cadre des essais cliniques vaccinaux.