
3

Surveillance virologique et épidémiologique

La surveillance de la grippe représente une activité importante sur le plan mondial consistant à isoler les virus grippaux et identifier leurs caractères antigéniques afin de recommander les variants qui seront utilisés pour le vaccin de la saison suivante. La surveillance de la grippe a également pour objectif de dépister les flambées de grippe le plus tôt possible, de rassembler et analyser les données relatives à la morbidité et à la mortalité.

La surveillance de la grippe est organisée dans de nombreux pays. De façon schématique, on peut dire que la surveillance virologique est assurée essentiellement par les centres de référence OMS et qu'il existe dans certains pays des systèmes de surveillance plus spécifiquement orientés sur la quantification de l'impact de la maladie dans la population, que ce soit en termes de morbidité ou de mortalité (surveillance clinique ou clinico-virologique). Ces deux modes de surveillance correspondent à des objectifs différents. On peut attendre d'un système de surveillance virologique la mise en place d'un certain nombre d'actions lors de la détection d'une nouvelle souche virale et notamment, en cas de pandémie, la diffusion rapide de cette information. En revanche, ce système ne peut - pour des raisons simples de délais entre le moment du prélèvement et d'identification précise de la souche, mais aussi en raison de l'absence de protocole défini d'échantillonnage - fournir d'indication de l'impact d'une épidémie. Les systèmes de surveillance clinique ou clinico-virologique doivent pouvoir détecter précocement l'apparition d'une épidémie (système d'alerte) et quantifier a posteriori l'impact de l'épidémie. D'autre part, lorsque le système possède une bonne représentativité géographique, il doit permettre la détermination des zones épidémiques dont l'intérêt est à la fois informatif et permet le cas échéant d'organiser le travail des acteurs de santé, mais aussi de visualiser les zones non atteintes par l'épidémie, ce qui permet d'envisager (voire de simuler) la mise en place de méthodes de prophylaxie (vaccinales ou médicamenteuses).

Centres de référence et réseaux

C'est dans les années 1950, dès que les techniques de laboratoire ont permis d'isoler, d'identifier les virus grippaux responsables des poussées épidémiques et de titrer les anticorps spécifiques, que l'OMS a institué les premiers centres de référence : un centre mondial à Londres et des centres nationaux. La pandémie de grippe asiatique de 1957-1958 a stimulé cette initiative et dans les années 1960 la plupart des centres nationaux étaient officialisés (celui de France situé à Lyon) et un deuxième centre mondial aux États-Unis, au CDC d'Atlanta. Ce réseau, rattaché au Siège de l'OMS à Genève, s'est complété dans les années 1970. Très récemment, on a vu apparaître un troisième centre "mondial" qui est en fait le centre régional du Pacifique en Australie et un centre "européen" rattaché au centre OMS régional européen de Copenhague. Il existe, au total, aujourd'hui 118 institutions nationales spécialisées reconnues par l'OMS, dans 81 pays et trois centres de référence et de recherche sur la grippe (Ghendon, 1991 et 1992).

L'échange d'informations se fait par le réseau entre les centres et chaque centre réfère à ses autorités nationales. Toute l'activité de surveillance fonctionne sur une base hebdomadaire (*Wkly Epidemiol Rec*, 1994). Les informations collectées comportent des données virologiques, en vue principalement de la mise à jour de la composition du vaccin et des données épidémiologiques.

Les données virologiques concernent le nombre, type, sous-type et variants de souches de virus Influenza isolées dans les prélèvements de patients issus de la population, des écoles, des collectivités, y compris l'armée, des résidences de personnes âgées, des services hospitaliers. Pour ces derniers, les laboratoires de virologie des CHU et CHR servent de relais pour l'isolement et l'identification partielle des virus (Aymard, 1992 et 1994). Les données épidémiologiques sont très variables selon l'organisation du réseau de surveillance piloté par les centres de référence.

Dans la population générale, des médecins volontaires et fidèles signalent l'apparition des premiers cas et effectuent les prélèvements pour vérifier l'étiologie virale grippale, l'adéquation entre les virus Influenza circulants et ceux du vaccin et pour détecter de nouveaux variants.

En France, en 1984, ont été constitués en Ile-de-France (Hannoun et coll., 1977 et 1989 - Dab et coll., 1991), puis dans les différentes régions, les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG). Ils organisent de nombreux prélèvements (augmentant les chances de détecter des variants) et envoient par l'intermédiaire de médecins généralistes et pédiatres, SOS-Médecin, pharmaciens, des informations diverses concernant : activité médicale (visite-consultations), diagnostics de syndromes grippaux, arrêts de travail de courte durée, consommation d'une dizaine de médicaments habituellement prescrits pour la grippe, interventions urgentes, degré de

fréquentation des pharmacies. Le réseau GROG est pleinement opérationnel en France depuis 1987, il coordonne 383 médecins et pédiatres volontaires et fidèles sur l'ensemble du territoire qui communiquent chaque semaine essentiellement par téléphone et fax.

Le recueil de virus grippaux (et d'autres virus respiratoires pour la France-Sud) représente une activité importante avec plus de 1 000 prélèvements traités dans chaque centre comprenant 25 à 50% de positifs selon le type de virus Influenza A ou B et l'intensité de l'épidémie. Chaque année, plus de 500 souches sont isolées, identifiées et envoyées au *World Influenza Center* à Londres (rapports annuels d'activité du CNR).

Le rôle de réseau d'alerte est également assuré par le fait que les virus grippaux sont isolés une à trois semaines avant l'apparition des indices non spécifiques de diffusion de la grippe (Allard et coll., 1993). L'ampleur de l'épidémie peut être évaluée comparativement d'une année à l'autre et mesurée par l'augmentation des divers indices par rapport à un niveau de base établi soit sur la moyenne d'activité des trois derniers hivers, soit sur la moyenne d'activité des trois précédents hivers pendant les semaines sans épidémie grippale (quatre semaines en octobre-novembre et quatre semaines en mars-avril). Les laboratoires hospitaliers (civils et militaires) signalent le nombre de patients pour lesquels des examens virologiques et sérologiques ont été prescrits pour grippe, compliquée ou non, et affections respiratoires suspectées virales, et envoient le résultat de leurs investigations.

Des investigations complémentaires sont régulièrement réalisées telles que des enquêtes sérologiques chez des enfants (1 à 5 ans) hospitalisés pour toute cause, et chez des donneurs de sang, ainsi que l'étude de la réponse à la vaccination, protection clinique et réceptivité aux nouveaux variants, de personnes âgées vaccinées vivant en collectivité.

Le centre national de référence de France-Sud sert également de centre de référence pour la grippe animale, identifiant les souches et servant de relais entre les laboratoires vétérinaires et l'OMS.

Une réunion annuelle à Genève à l'OMS et à Bruxelles rassemble les responsables des centres nationaux de référence pour décider de la composition du vaccin. Un réseau télématique international a été créé récemment, regroupant à ce jour 6 pays, avec l'objectif de fournir aux participants et aux autorités intéressés des informations précoces d'ordre épidémiologique et virologique sur la grippe, permettant de connaître très vite l'apparition, l'origine, la nature, la diffusion et l'intensité de l'épidémie de grippe.

Réseaux de surveillance clinique de la grippe

Il serait long de dénombrer l'ensemble des systèmes de surveillance de la grippe existants. A titre d'exemple, un programme européen mis en place

en 1988 et interrompu en 1991 (EUROSENTINEL, 1991) regroupait un grand nombre de réseaux de médecins généralistes et/ou spécialistes de la CEE dont 11 participaient à la surveillance des syndromes grippaux.

Néanmoins, l'absence de procédures standardisées pour la collecte, et pour la transmission des données, la variabilité des définitions utilisées par ces réseaux, la fluctuation des participants aux réseaux, les différents indicateurs de morbidité utilisés,... rendent difficilement exploitables sur un plan quantitatif les résultats recueillis.

Le réseau de surveillance de la grippe organisé par le CDC repose sur la surveillance de la mortalité par pneumonie et grippe dans 121 villes des États-Unis (Morb Mortel Wkly Rep, 1994).

Objectifs de la surveillance de la grippe

Plus intéressants sont les différents objectifs de la surveillance que l'on retrouve dans diverses publications.

Dans le cadre général des maladies transmissibles, les systèmes de surveillance ont plusieurs objectifs (Hubert et coll., 1991) :

- mesurer l'incidence et connaître les caractéristiques d'une maladie,
- étudier la dynamique de la diffusion sociale, temporelle et spatiale d'une maladie,
- disposer de systèmes et d'indicateurs d'alerte d'épidémie,
- connaître les facteurs de risque d'une infection afin de proposer les mesures de prévention,
- évaluer les actions de prévention.

Tous ces objectifs sont évidemment valables dans le cadre de la surveillance spécifique de la grippe. Néanmoins, on peut ajouter quatre conditions importantes :

- la nécessité de disposer d'un système étendu de collecte des données et d'une communication rapide,
- la nécessité de traiter rapidement l'information collectée, particulièrement si l'on songe aux problèmes d'alerte, des outils d'analyse "en temps réel" sont souhaités,
- l'obligation de diffusion rapide de l'information analysée, aussi bien vers les décideurs, vers les différents acteurs de santé que, de façon plus générale, vers le grand public,
- la nécessité de disposer d'outils statistiques d'investigation permettant la mise en correspondance des données provenant de plusieurs systèmes de recueil afin de tester des hypothèses épidémiologiques (comme par exemple cela a été fait pour la grippe et la méningite à partir des données du RNTMT (Hubert et coll., 1992)).

Une distinction importante doit être faite entre la surveillance et la recherche épidémiologique (Thacker et coll., 1988). Un problème de recherche épidémiologique serait par exemple de mettre en place un réseau dédié à la seule surveillance de la vaccination antigrippale dans des maisons de retraite.

Surveillance nationale de la grippe clinique par le RNTMT

Ce réseau a été créé en 1984 dans le cadre d'une collaboration entre l'INSERM (U 263) et la Direction générale de la santé (DGS). Le RNTMT rassemble environ 2 500 partenaires du système de santé et de soins (DDASS, LNS, centres de référence, ...) (Valleron et coll., 1986). Il comprend en particulier un réseau d'environ 500 médecins généralistes "sentinelles", répartis sur tout le territoire national et représentant 1% de la population des médecins généralistes français. Ceux-ci exercent en continu et bénévolement la surveillance de plusieurs maladies parmi lesquelles la grippe clinique. Par minitel, et au moins une fois par semaine, ils accèdent au serveur Videotext du RNTMT et communiquent les cas de grippe qui ont été observés. Chaque cas est décrit par la localisation géographique du malade, son âge et l'existence éventuelle d'une vaccination contre la grippe. L'information est ensuite analysée en temps réel et redistribuée sous forme de bilans hebdomadaires dans la presse ou sur écran minitel.

Jusqu'à ce jour, plus de 140 000 cas de grippe clinique ont été enregistrés. Le RNTMT dispose également d'outils informatiques et statistiques de surveillance de la grippe lui permettant de détecter, de quantifier et représenter les épidémies.

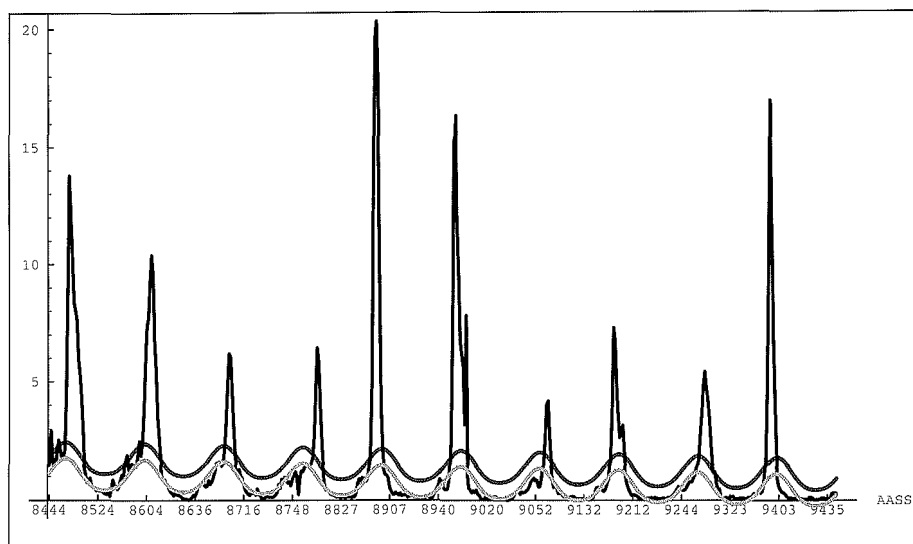
Outils de surveillance

OUTIL DE DÉTECTION

D'abord utilisée aux États-Unis pour quantifier l'impact des épidémies sur les données de mortalité par grippe du CDC (Serfling et coll., 1963), la méthode du "serpent de Serfling" s'avère être une méthode d'alerte rapide, efficace, facile à mettre en œuvre et utilisée en routine au sein du RNTMT (voir fig. 3-1) (Costagliola et coll., 1991 - Valleron et coll., 1992). Cette méthode, dont l'idée de base repose sur la construction d'un seuil épidémique saisonnier autorisant l'identification d'une épidémie lorsque ce seuil est dépassé, a été reprise depuis par d'autres systèmes de surveillance de la grippe (Snacken et coll., 1992).

OUTIL DE REPRÉSENTATION

La détection d'une épidémie de syndromes grippaux ne suffit pas, il est également important de connaître son étendue géographique et, dans ce cadre, les méthodes cartographiques sont les plus adaptées pour repré-



SOURCE : RNTMT, DGS, RNSP, INSERM

Figure 3-1 - Détection des épidémies par la méthode de Serfling. L'axe des abscisses représente les numéros de semaines. L'axe des ordonnées représente le nombre de cas de syndromes grippaux par médecin et par semaine.

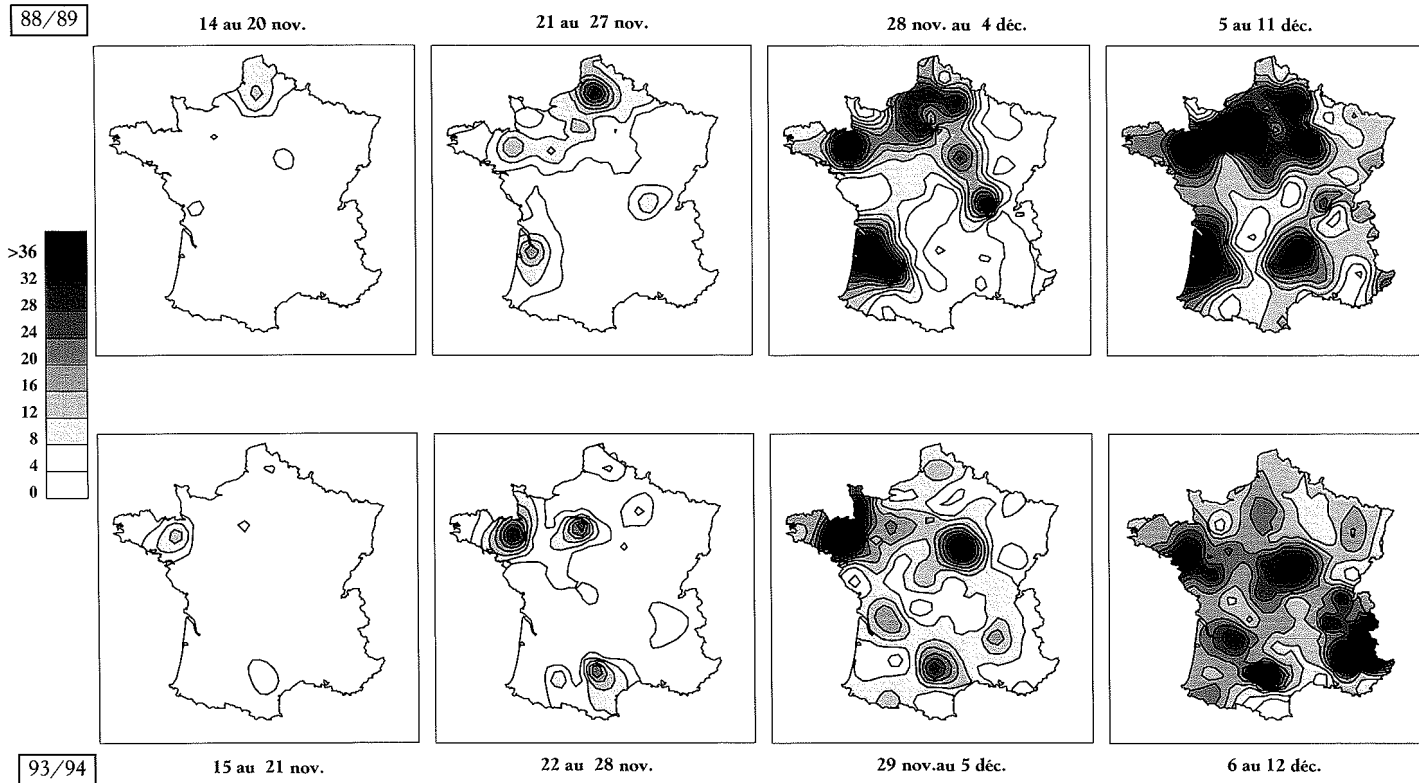
senter l'étendue du phénomène (Carrat et coll., 1992). Un exemple de dynamique spatio-temporelle est donné à la figure 3-2 (RNTMT)

OUTIL DE PRÉVISION

Dans l'idéal, l'objectif à terme serait de pouvoir disposer, dès le déclenchement de l'alerte dans une région quelconque, de méthodes de prévision permettant de connaître le déplacement et la vitesse de propagation de l'épidémie avec une avance suffisante pour envisager et tester différents scénarios de santé publique. Une analogie simple peut être faite avec les prévisions météorologiques. Actuellement, de telles méthodes ne sont pas disponibles en pratique bien que faisant l'objet de recherches.

Modèles de diffusion de la grippe

Ce paragraphe introduit quelques aspects de modélisation de la grippe et des enseignements que l'on peut en tirer. On se limitera ici à quelques travaux.



SOURCE : RNTMT

Figure 3-2 - Dynamique des épidémies de syndromes grippaux - Années 1988/89 et 1993/94

Longini et coll. (Longini et coll., 1988) ont publié un grand nombre de travaux sur la modélisation de la grippe. Dans cet article, les auteurs utilisent un modèle probabiliste (on parle de modèle “stochastique”) pour évaluer l’effet de l’âge et du taux d’anticorps préalable à l’épidémie sur le risque d’infection (celle-ci étant définie sur des critères uniquement biologiques, séroconversion et/ou isolement de virus). L’un des problèmes abordés traite de la “non-indépendance” entre le taux d’anticorps préalable et l’exposition au risque d’infection - les sujets déjà infectés ayant sûrement une probabilité plus grande de rencontrer à nouveau l’infection que les sujets non infectés. Dans ce cas, la comparaison des sujets à fort taux d’anticorps préalables avec ceux à faible taux sera biaisée puisque l’exposition au risque est différente dans ces deux groupes. Sur des données de l’étude “Tecumseh” dans le Michigan, les auteurs montrent que, sans prendre en compte ce biais, l’efficacité d’un taux d’anticorps protecteur est de 70% chez les enfants et de 47% chez les adultes. En revanche, le modèle probabiliste donne 90% d’efficacité, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les auteurs concluent sur la portée de ce type d’approche pour l’estimation de l’efficacité vaccinale.

Dans un autre article (Ackerman et coll., 1990), la question de la circulation simultanée de plusieurs agents viraux est abordée par modélisation. Peu de résultats épidémiologiques sont apportés par ce travail en raison du manque de données disponibles pour calibrer les différents modèles utilisés. On pourra juste retenir que la simulation de compétition virale a peu de conséquence sur la sévérité, sur la durée et la taille de l’épidémie observée et liée aux deux agents.

Cette dernière partie illustre l’épidémiologie spatio-temporelle de la grippe. Basé sur l’hypothèse d’une diffusion de l’épidémie utilisant les moyens de transports, un travail “historique” a permis de retracer la diffusion mondiale de la pandémie de 1968 à partir des seuls flux de transports aériens entre les grandes métropoles (Rvachev et coll., 1985). Ce modèle a été également appliqué avec succès en France (à partir des données de trafic ferroviaire et du RNTMT) (Flahault et coll., 1988). Un autre aspect épidémiologique est la représentation du phénomène épidémique dans l’espace et dans le temps. Une méthode a été développée et appliquée à l’épidémie de syndromes grippaux de 1989-90 (données du RNTMT) pour représenter la dynamique spatiale de l’épidémie (Carrat et coll., 1992).

BIBLIOGRAPHIE

- ACKERMAN E, LONGINI IM, SEAHOLM SK, HEDIN AS. Simulation of Mechanisms of viral interference in Influenza. *Int J Epidemiol.* 1990. **19.** 444-454.
- ALLARD JP, CHOMEL JJ, LUCIANI J, AYMARD M. GROG - Surveillance des infections virales respiratoires en médecine générale : comparaison des index spécifiques et non spécifiques. Congrès Epidémiologie et santé publique, Bordeaux, 1993.
- AYMARD M. Viral identification of a pandemic strain. Role of the National Influenza Center. *Eur J Epidemiol.* 1994 (sous presse)
- CARRAT F, GARNERIN P, VALLERON AJ. Computerized monitoring of epidemics. 7th World Congress on Medical Informatics. In : KC Lun, P Degoulet, T Piemme, O Rienhoff (eds) *MEDINFO 92*, Amsterdam, North-Holland, 338-342, 1992
- CARRAT F, VALLERON AJ. Epidemiologic mapping using the "kriging" method. Application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol.* 1992. **135.** 1293-1300.
- COSTAGLIOLA D, FLAHAULT A, GALINEC D, GARNERIN P, MENARES J, VALLERON AJ. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health.* 1991. **81.** 97-99.
- DAB W, QUENEL P, COHEN JM, HANNOUN C. A new influenza surveillance system in France : The Ile-de-France "GROG". 2-Validity of indicators (1984-1989). *Eur J Epidemiol.* 1991. **7.** 579-587.
- EUROSENTINEL. *Concerted action on sentinel health information systems with general practitioners.* Final Report, 68, 1991
- FLAHAULT A, LETRAIT S, BLIN P, HAZOUT S, MENARES J, VALLERON AJ. Modelling the 1985 influenza epidemic in France. *Stat Med.* 1988. **7.** 1147-1155.
- GHENDON Y. Influenza surveillance. *Bull World Health Organ.* 1991. **69.** 509-515.
- GHENDON Y. Surveillance de la grippe. *Méd Hyg (Genève)* 1992. **50.** 2457-2464.
- HANNOUN C, AYMARD M, MENARES J, MARTIN-BOUYER. Le système de surveillance de la grippe en France. *Rev Epidem Santé Publique.* 1977. **25.** 447-457.
- HANNOUN C, DAB W, COHEN JM. A new influenza surveillance system in France : the Ile-de-France "GROG". 1-Principles and methodology. *Eur J Epidemiol.* 1989. **5.** 285-293.
- HUBERT B, LAPORTE A, LEPOUTRE A, ROURE C, BRUNET JB, GOULET V, REBIERE I, GARNERIN P, VALLERON AJ, JESTIN C, BOUVET E. La surveillance des maladies transmissibles en France. *BEH.* **36.** 1991
- HUBERT B, WATIER L, GARNERIN P, RICHARDSON S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome : a new approach to an old question. *J Inf Diseases.* 1992. **166.** 542-545.
- LONGINI IM, KOOPMAN JS, HABER M, COTSONIS GA. Statistical inference for infectious diseases. risk-specific household and community transmission parameters. *Am J Epidemiol.* 1988. **128.** 845-859.
- QUENEL P. *La surveillance épidémiologique des épidémies de grippe - Validation d'un critère d'alerte d'épidémie.* Thèse de doctorat de l'Université Paris XI, Faculté de médecine Paris-Sud, 1993

- RVACHEV LA, LONGINI IM. A mathematical model for the global spread of influenza. *Math Biosci.* 1985. **75.** 3-22.
- SERFLING RE. Methods of current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Rep.* 1963. **78.** 494-506.
- SNACKEN R, LION J, VAN CASTEREN V, CORNELLS R, YANE F, MOMBAERTS M, AELVOET W, STROOBANT A. Five years of sentinel surveillance of acute respiratory infections (1985-1990) : the benefits of an influenza early warning system. *Eur J Epidemiol.* 1992. **8.** 485-490.
- THACKER SB, BERKELMAN RL. Public health surveillance in the United States. *Epidem Rev.* 1988. **10.** 164-190.
- Update : Influenza activity - United States, 1993-94 season, *Morb Mortal Wkly Rep.* 1994. **43.** 1-3.
- VALLERON AJ, BOUVET E, GARNERIN P, MENARES J, HEARD I, LETRAIT S, LEFAUCHEUX J. A computer network for the surveillance of communication diseases : the french experiment. *Am J Public Health.* 1986. **76.** 1289-1292.
- VALLERON AJ, CARRAT F, GARNERIN Ph. Early detection of epidemic influenza (letter), *Lancet.* 1992. **339.** 54-58.
- VAN CASTEREN V, LEURQUIN P. EUROSENTINEL. Concerted action on the sentinel health information systems with general practitioners. Final Report, Aug 1991. *Wkly Epidemiol Rec.* WHO 1994. **69.** 53-59.