

GrippeNet

Application du projet de surveillance épidémiologique GrippeNet à l'évaluation de l'incidence des syndromes grippaux, de la couverture vaccinale et de l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière chez les femmes enceintes françaises

Novembre 2014



Résumé

Les données disponibles suggèrent que la vaccination antigrippale est efficace pour prévenir les syndromes grippaux chez les mères pendant la grossesse et les gripes confirmées virologiquement chez les nourrissons dans leurs six premiers mois de vie. Cette vaccination est recommandée depuis 2012 en France chez toutes les femmes enceintes, cependant l'application de cette recommandation n'a jamais été évaluée.

Ce projet propose d'utiliser un outil de surveillance épidémiologique innovant, GrippeNet, pour estimer (i) l'incidence des syndromes grippaux chez les femmes enceintes, (ii) la couverture vaccinale et (iii) l'efficacité du vaccin anti-grippal dans cette population. GrippeNet est un projet intégré au réseau européen Influenzanet, s'appuyant sur Internet et basé sur la participation volontaire des citoyens en leur proposant de répondre à un questionnaire hebdomadaire sur leur état de santé vis-à-vis de la grippe (symptômes présentés, statut vaccinal, etc.). Cet outil est utilisé depuis deux ans en France pour décrire les épidémies de grippe et estimer l'efficacité vaccinale. Un volet spécialement dédié à la population des femmes enceintes sera développé dans GrippeNet et celles-ci seront suivies pendant toute leur grossesse et jusqu'à l'accouchement. Ce projet permettra de mieux identifier les facteurs prédictifs de non vaccination, afin de cibler les stratégies visant à améliorer la couverture vaccinale. Il s'agira de la première utilisation de l'outil GrippeNet dans une population particulière, et celui-ci pourrait à l'avenir être adapté pour surveiller d'autres pathologies de la grossesse, voire des enfants après la naissance, en complément des enquêtes classiques.

Contexte

La grossesse est un facteur de risque de forme grave de grippe saisonnière, même en l'absence de comorbidités. Le risque d'hospitalisation pour complications est multiplié par 2 à 5 en fonction du trimestre de grossesse, les risques de complications cardiorespiratoires étant maximum au troisième trimestre. Les études menées pendant la pandémie de grippe de 2009 ont confirmé la gravité de la grippe lorsqu'elle survient pendant la grossesse. En plus des conséquences maternelles, il existe un risque accru de mort fœtale *in utero* et d'accouchement prématuré.

Les nombreuses données disponibles sur l'innocuité de la vaccination pendant les deuxième et troisième trimestre de grossesse sont très rassurantes, aussi bien pour le vaccin saisonnier que le vaccin pandémique. L'immunogénicité des vaccins est comparable à ce qui est observé en dehors de la grossesse et le passage transplacentaire des anticorps maternels pourrait permettre la protection des nouveau-nés et des nourrissons dans leurs 6 premiers mois de vie. En effet, la vaccination des femmes enceintes permet une diminution de l'incidence des syndromes respiratoires chez les mères mais surtout une réduction des gripes confirmées virologiquement et des hospitalisations chez les nouveau-nés de mères vaccinées.

Pour ces raisons, il est recommandé en France depuis 2012 de vacciner toutes les femmes enceintes quel que soit le terme. Cependant, la couverture vaccinale au cours de la pandémie de 2009 a été estimée à seulement 30% en France et il n'existe que très peu de données sur la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière. Les raisons avancées pour expliquer les réticences à la vaccination de la part des femmes enceintes sont le manque de connaissance sur la vaccination et les avis défavorables concernant l'efficacité et la sécurité du vaccin.

Intérêt général et scientifique

Malgré la littérature existante, plusieurs éléments méritent d'être précisés :

- Alors qu'il est bien établi que la grippe est plus grave lorsqu'elle survient pendant la grossesse, il existe très peu de données sur l'incidence des syndromes grippaux chez les femmes enceintes.
- Il n'existe à l'heure actuelle pas d'étude randomisée conduite chez la femme enceinte évaluant l'efficacité de la vaccination sur la survenue de grippe confirmée virologiquement. Ce type d'étude ne peut pas être mis en place en France dans la mesure où la vaccination est déjà recommandée pendant la grossesse. Il est donc nécessaire de recourir à des études observationnelles réalisées en population.
- Enfin, on ne sait pas si la recommandation de vaccination généralisée de toutes les femmes enceintes datant de 2012 est bien appliquée en pratique. La couverture vaccinale n'a pas été évaluée en France.

Objectifs du projet proposé

Principal : Evaluer l'incidence des syndromes grippaux chez les femmes enceintes en France.

Secondaires :

- Estimer la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière lors de la saison grippale 2014/2015 chez les femmes enceintes en France.
- Estimer « en population » l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les femmes enceintes.
- Investiguer les barrières à la vaccination dans cette population.

Situation dans le contexte scientifique et médical au niveau national et international

En France, la surveillance de la grippe est réalisée par une combinaison de surveillance clinique et virologique, par le biais de réseaux de surveillance (hospitalier ou en médecine de ville) et de laboratoires virologiques de référence. Parallèlement aux méthodes de surveillance traditionnelle se développent des stratégies innovantes de collecte de données épidémiologiques détaillées en temps réel, s'appuyant sur les outils collaboratifs fournis par l'émergence du Web 2.0.

Le projet GrippeNet est le fruit d'une collaboration entre l'Inserm, l'Université Pierre et Marie Curie et l'Institut de Veille Sanitaire (www.grippenet.fr). Il a été développé et mis en place en 2012 par l'équipe « Surveillance et Modélisation des maladies transmissibles » de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique. GrippeNet est un projet de surveillance épidémiologique s'appuyant sur Internet et permettant la collecte de données à des échelles spatiales et temporelles fines. Il est intégré dans le réseau Influenzanet (www.influenzanet.eu) qui regroupe tous les projets européens similaires (Belgique, Danemark, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Suède et Grande Bretagne). Ce système est basé sur la participation volontaire des citoyens en leur proposant de répondre à un questionnaire hebdomadaire sur leur état de santé vis-à-vis de la grippe (symptômes présentés, statut vaccinal, etc.). Il a pour principal avantage de compléter la surveillance traditionnelle en proposant une approche en population générale permettant un accès à des personnes habituellement non visées par le système de soins. Les résultats sont collectés et traités en temps réel, sans délai, et le système est hautement flexible, des questions pouvant être ajoutées au début ou en cours de saison. De plus, il est indépendant des différents systèmes de santé nationaux, et peut donc être appliqué à grande échelle.

La surveillance en ligne de GrippeNet se concentre sur une population de participants volontaires majeurs, faisant partie de la population générale française. Les individus s'auto-sélectionnent dans l'étude et sont invités à remplir un questionnaire d'inclusion qui collecte des informations sur leur profil : données sociodémographiques, état de santé général et statut vaccinal. Au cours du suivi, les participants sont invités à répondre aux moyens d'e-mail de rappel à un questionnaire hebdomadaire qui évalue à travers une série de questions si l'utilisateur est atteint ou non d'un syndrome grippal. Ce projet de surveillance a permis de suivre en temps réel l'épidémie de grippe pour les années 2012/2013 et 2013/2014 en France et d'évaluer l'efficacité vaccinale.

Au niveau européen, le projet a été initié en 2003 aux Pays-Bas et en Belgique et compte désormais 10 pays participants. Une vingtaine d'articles scientifiques basés sur des données recueillies dans le cadre d'Influenzanet ont été publiés dans des revues internationales à ce jour, sur l'incidence des syndromes grippaux et l'évaluation de l'efficacité du vaccin contre la grippe.

L'utilisation de GrippeNet dans une cohorte de femmes enceintes constituerait la toute première adaptation en Europe de cet outil à une population particulière.

Methodologies utilisées

Inclusion et suivi

Toute femme enceinte vivant en France métropolitaine pendant l'épidémie grippale 2014/2015 pourra être incluse quel que soit son statut vaccinal vis à vis de la grippe.

Le recrutement des participantes se fera à travers des réseaux I-REIVAC (REseau national d'Investigation clinique en VACCinologie), GO-CIC (réseau national Gynéco-Obstétrical des Centres d'Investigation Clinique INSERM), du réseau des maternités du DHU Risque et Grossesse et par le biais d'une campagne de communication sur les sites internet dédiés à la maternité. Afin d'inclure également des femmes enceintes au cours du 1^{er} trimestre avant qu'elles ne soient suivies dans une maternité, l'étude sera également proposée aux médecins généralistes du réseau *Sentinelles* (Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique). L'étude a reçu le soutien de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et du CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français)

Lors de leur première connexion sur le site GrippeNet, les participantes devront remplir un questionnaire concernant les informations sociodémographiques ainsi que leur statut vaccinal vis-à-vis de la grippe. Ce questionnaire sera spécialement adapté à la cohorte « Femmes enceintes » pour collecter des données sur les antécédents obstétricaux et le déroulement de la grossesse. Puis les participantes recevront, comme les autres participants au projet GrippeNet, un mail hebdomadaire leur demandant de signaler la survenue de symptômes grippaux, ainsi qu'une « newsletter » mensuelle sur l'étude incluant un point santé pendant la grossesse (ex : vaccinations et grossesse, prévention du risque de toxoplasmose, etc...). A la fin de l'épidémie, un dernier questionnaire sera proposé aux participantes concernant le déroulement de la grossesse et de leur accouchement si celui-ci a déjà eu lieu.

Faisabilité et nombre de sujets

Les deux premières années de recueil de GrippeNet ont montré la faisabilité du projet et une participation identique aux autres pays européens ayant un système similaire en place. La participation était même en hausse d'une année sur l'autre ; 3500 personnes ont participé lors de l'hiver 2012/2013 et 6000 au cours de l'hiver 2013/2014. Seul un faible pourcentage (15%) des inscrits n'ont pas participé à l'étude jusqu'à la fin de la saison, et plus de 95% des

participants ont déclaré vouloir participer lors des prochaines saisons. Il est difficile d'estimer à l'avance le taux de participation des femmes enceintes, mais il est probable que l'adhésion à l'étude soit facilitée par le fait que celle-ci est proposée par l'obstétricien ou la sage-femme.

La couverture vaccinale sera estimée sur l'ensemble des participantes mais seules les femmes ayant complété au moins 3 questionnaires hebdomadaires pendant la période épidémique seront incluses dans les analyses sur l'incidence des syndromes grippaux et l'efficacité vaccinale. Les méthodes statistiques seront celles décrites dans les travaux récents menés par l'équipe d'accueil. En bref, l'efficacité vaccinale sera estimée au moyen d'une régression logistique dans laquelle la variable expliquée sera la survenue d'un syndrome pseudo-grippal et la variable explicative le statut vaccinal. Le modèle sera ajusté sur la présence d'autres facteurs de risque de grippe (pathologie chronique et notamment diabète, immunosuppression). L'odds ratio (OR) sera corrigé (méthode de Zhang et Zu) pour que l'ORc soit une approximation acceptable du risque relatif sachant que l'incidence des syndromes grippaux dans la population non vaccinée est supérieure à 10%. L'efficacité vaccinale sera ensuite calculée par $100 \times (1 - \text{ORc})$.

Conditions de réalisation des recherches sur les personnes

Toutes les données collectées dans le cadre du projet GrippeNet sont stockées de façon strictement anonyme. La connexion des participants au site Internet est sécurisée par un mot de passe personnel, ainsi que les envois de données. GrippeNet a été reçu une autorisation du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS, autorisation 11.565) et par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, autorisation DR-2012-024).

Retombées attendues

Le projet GrippeNet est une manière innovante de recueillir ces données à grande échelle en plaçant les volontaires participants au centre de la surveillance par l'intermédiaire des nouvelles technologies. Ce projet chez les femmes enceintes permettra de comparer en temps réel des données recueillies chez les participantes à celles de la population générale. Il apportera des données importantes sur l'épidémiologie de la grippe pendant la grossesse, l'application de la recommandation de vaccination et l'estimation de l'efficacité vaccinale.

Ces résultats permettront de mieux identifier les facteurs prédictifs de non vaccination, afin de cibler les meilleures stratégies visant à améliorer la couverture vaccinale. Si l'augmentation de l'incidence est confirmée chez les femmes enceintes, cela serait un argument de poids en faveur de la vaccination contre la grippe pour les femmes et les médecins qui y sont encore réticents.

G-GrippeNet est la première utilisation de l'outil GrippeNet dans une population spécifique. Il pourra être le point de départ d'études futures dans d'autres groupes à risque (pathologies pulmonaires ou cardiaques chroniques, transplantés d'organes, etc.). Par ailleurs, si l'adhésion des femmes enceintes est satisfaisante, cet outil pourrait être adapté pour surveiller d'autres pathologies de la grossesse, voire des enfants après la naissance, en complément des enquêtes classiques (Enquête Nationale Périnatale).

Acteurs du projet

G-GrippeNet est le fruit d'une collaboration entre :

- GrippeNet.fr, co-piloté par
 - L'équipe du réseau Sentinelles de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique iPLESP (Unité Mixte de Recherche en Santé 1136 Inserm / UPMC)
 - L'Institut National de Veille Sanitaire
- Le Centre d'Investigation Clinique de Vaccinologie Cochin Pasteur
- L'équipe EPOPé, Inserm U1153 du DHU Risques et Grossesse

GrippeNet.fr

- Thierry Blanchon, Réseau Sentinelles (iPLESP)
- Isabelle Bonmarin, Institut de Veille Sanitaire
- Vittoria Colizza, Epidémiologie des maladies infectieuses et modélisation (iPLESP)
- Alessandra Falchi, Réseau Sentinelles (iPLESP)
- Caroline Guerrisi, Réseau Sentinelles (iPLESP)
- Thomas Hanslik, Réseau Sentinelles (iPLESP)
- Daniel Levy-Bruhl, Institut de Veille Sanitaire
- Clément Turbelin, Réseau Sentinelles (iPLESP)

CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur

- Solen Kernéis, CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur et équipe EPOPé
- Paul Loubet, CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur et Réseau Sentinelles (iPLESP).
- Odile Launay, CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur, équipe EPOPé

Equipe EPOPé

- Pierre-Yves Ancel, équipe EPOPé
- Béatrice Blondel, équipe EPOPé
- François Goffinet, Maternité Port Royal, équipe EPOPé

Partenaires

Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Réseau I-REIVAC (Réseau National d'Investigation en Vaccinologie)

Réseau GO-CIC (Réseau de Recherche clinique en Gynécologie Obstétrique)

Premup (Fondation de coopération scientifique sur la grossesse et la prématurité)

Financement

Financement européen Influenzanet

Réseau Sentinelles (Inserm/Université Pierre et Marie Curie)

Année Recherche Assistance Publique-Hôpitaux de Paris obtenue pour Paul Loubet, étudiant en Master 2 et chargé d'étude

Références

1. Tsatsaris V, Capitant C, Schmitz T, Chazallon C, Bulifon S, Riethmuller D, Picone O, Poulain P, Lewin F, Lainé F, Jacqz-Aigrain E, Aboulker JP, Launay O; Inserm C09-33 PREFLUVAC (Immunogenicity and Safety of an Inactivated Nonadjuvanted

A[H1N1v] Influenza Vaccine in Pregnant Women) Study Group. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann Intern Med* 2011, 155:733-41.

2. Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer JM, Skalli D, Ville Y, Goffinet F, Launay O; Inserm COFLUPREG Study Group. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011, 6:e20900.
3. Debin M, Colizza V, Blanchon T, Hanslik T, Turbelin C, Falchi A. Effectiveness of 2012-2013 influenza vaccine against influenza-like illness in general population: Estimation in a French web-based cohort. *Hum Vaccines Immunother* 2013, 10.
4. Debin M, Turbelin C, Blanchon T, Bonmarin I, Falchi A, Hanslik T, Levy-Bruhl D, Poletto C, Colizza V. Evaluating the feasibility and participants' representativeness of an online nationwide surveillance system for influenza in France. *PLoS One* 2013, 8:e73675.
5. Pelat C, Falchi A, Carrat F, Mosnier A, Bonmarin I, Turbelin C, Vaux S, van der Werf S, Cohen JM, Lina B, Blanchon T, Hanslik T. Field effectiveness of pandemic and 2009-2010 seasonal vaccines against 2009-2010 A(H1N1) influenza: estimations from surveillance data in France. *PLoS One* 2011, 6:e19621.