

PROTOCOLE DE RECHERCHE

ÉTUDE D'INCIDENCE DE TROIS MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES DU GENRE *IXODES RICINUS* (BORRELIOSE DE LYME, ENCEPHALITE A TIQUES ET ANAPLASMOSE GRANULOCYTAIRE HUMAINE), EN ALSACE. JANVIER 2014- DECEMBRE 2015.

1/ ÉTAT DE LA QUESTION ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

L'incidence des maladies transmises par des vecteurs, et notamment par les tiques, a augmenté en Europe ces 20 dernières années à la fois du fait de maladies émergentes et de l'accroissement de l'incidence des maladies anciennes (1) (2).

Les données de la littérature indiquent que l'Alsace est une région avec une forte incidence de borréliose de Lyme. Les dernières données disponibles (2002-2003) avaient permis d'estimer une incidence de 180 cas annuel pour 100 000 habitants en Alsace, avec des variations de 30 à 511 cas annuels pour 100 000 habitants selon les cantons (3). Une étude chez le vecteur réalisé en 2003-2004 en Alsace confirmait une prévalence forte de l'infection des tiques par *Borrelia Burgdorferi* dans 3 cantons à forte incidence de borréliose de Lyme chez l'homme (4). Les dernières données disponibles issues du réseau de surveillance Sentinelles, indiquent un taux d'incidence en 2010 de 115 cas/100 000 habitants (IC95% [29 ; 201]) (5).

En 2002-2003, une étude de séroprévalence de la maladie de Lyme et de l'encéphalite à tique (ou *Tick Born Encephalitis* TBE) chez les professionnels forestiers du Grand Est avait montré que les taux de séroprévalence les plus élevés étaient retrouvés en Alsace (6). Il n'existe pas de données plus récentes d'incidence de TBE en Alsace alors même que pour cette pathologie la Suisse et l'Allemagne constatent une augmentation du nombre de cas vers l'ouest ces dernières années (7) (8).

Enfin, il n'existe aucune donnée épidémiologique concernant l'anaplasmose granulocytaire humaine en Alsace alors que cette pathologie apparaît émergente pour les spécialistes régionaux (9).

L'absence de données épidémiologiques récentes, la révision récente des critères de définition (10) (révision européenne EUCALB pour la borréliose de Lyme et TBE) et l'évolution des techniques diagnostiques sont en faveur de la nécessité de disposer de données actualisées.

Cette étude permettra d'identifier les secteurs et les expositions les plus à risque afin de promouvoir les messages de prévention adaptés vis-à-vis de la population.

Les objectifs de cette étude sont:

Objectif principal : Estimer l'incidence de la borréliose de Lyme, de la TBE et de l'anaplasmose granulocytaire humaine en Alsace du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015.

Objectif secondaire : Décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et épidémiologiques (expositions à risque) des cas.

2/ POPULATION CONCERNÉE

La population source est l'ensemble des personnes consultant un médecin exerçant en Alsace pendant la période d'étude.

La population cible est tout patient répondant aux critères de signalement et diagnostiqué par un médecin participant à l'étude de janvier 2014 à décembre 2015.

3/ METHODE D'OBSERVATION OU D'INVESTIGATION RETENUE

Le type d'étude est une étude descriptive prospective par constitution d'un réseau de médecins volontaires, libéraux et hospitaliers, de spécialités suivantes : médecine générale, dermatologie, pédiatrie, rhumatologie, neurologie, cardiologie, ophtalmologie¹, infectiologie, médecine interne et réanimation.

Ils signaleront mensuellement à la Cire Lorraine-Alsace les nouveaux cas diagnostiqués de borréliose de Lyme, d'anaplasmose granulocytaire humaine, d'encéphalite à tiques.

Les critères de signalement sont les suivants:

- **Pour la Borréliose de Lyme :**

- Érythème migrant de diamètre supérieur ou égal à 5 cm

OU

- Manifestation secondaire typique ou compatible de type neurologique, articulaire, cardiaque, oculaire ou cutané

ET

- | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - sérologie ELISA confirmée par Western Blot OU
- synthèse intrathécale d'IgG spécifiques OU
- détection par PCR dans un prélèvement OU
- isolement de la bactérie dans un prélèvement |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

¹ Uniquement les ophtalmologistes du secteur hospitalier

- **Pour l'encéphalite à tiques :**

Toute personne présentant des signes cliniques d'inflammation du système nerveux central (méningite, méningoencéphalite, encéphalomyélite, encéphaloradiculite)

ET au moins un des critères biologiques suivants :

- détection d'anticorps spécifiques anti-TBE **IgM ET IgG** dans le sérum
- détection **IgM** dans le LCR
- séroconversion ou augmentation significative (x4) des anticorps spécifiques anti-TBE dans deux prélèvements consécutifs
- détection par PCR dans un prélèvement
- isolement du virus dans un prélèvement

- **Pour l'anaplasmose granulocytaire humaine :**

Toute personne présentant de la fièvre ($T^{\circ}C \geq 38^{\circ}C$) avec un bilan sanguin indiquant une cytolyse hépatique, une thrombopénie et/ou une leucopénie

ET au moins un des critères biologiques suivants:

- séroconversion ou augmentation significative (x4) des anticorps spécifiques anti-*Anaplasma phagocytophilum* dans deux prélèvements consécutifs
- détection par PCR dans un prélèvement
- présence de *morulae* sur le frottis sanguin

4/ ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES. JUSTIFICATION DU RECOURS À CELLES-CI

Une fiche individuelle (« cas de borréliose de Lyme - fiche individuelle » ou « cas de TBE - fiche individuelle » ou « cas d'anaplasmose granulocytaire humaine - fiche individuelle ») sera remplie par le médecin pour chaque cas répondant aux critères de signalement. Les données nominatives recueillies sont les 2 premières lettres du nom et les 2 premières lettres du prénom ainsi que la date de naissance afin de pouvoir identifier les doublons.

Les autres données recueillies seront :

- des données sociodémographiques : sexe, nom de la commune et du code postal de résidence
- les expositions à risque durant la période d'incubation précédant les symptômes : type de lieux habituellement fréquentés et localisation géographique, activités pratiquées, antécédent de piqûre et détail des lieux d'exposition présumée
- les signes cliniques : détail des manifestations cutanées, articulaires, neurologiques, cardiaques et oculaires
- les résultats biologiques des examens pratiqués principalement sur sang et LCR,
- le traitement antibiotique prescrit (nature et posologie) ainsi que les antécédents de vaccination anti-TBE
- les coordonnées du médecin signalant.

Dans le cas où il sera nécessaire de faire des examens biologiques. Il sera alors nécessaire d'attendre le retour des résultats pour remplir le questionnaire. Il conviendra de remplir les résultats que ceux-ci soient, négatifs, positifs ou douteux par les tests ELISA et/ou Western Blot.

Inclusion des cas

Gestion des refus

Pour chaque nouveau cas répondant aux critères de signalement le médecin remettra la lettre d'information au patient lui proposant de participer à l'étude, l'informant de son droit de refuser de participer sans que cela interfère avec sa prise en charge. Chaque nouveau cas a la possibilité de connaître ou modifier les données le concernant en s'adressant, par l'intermédiaire de son médecin, au promoteur de l'étude c'est-à-dire la Cire Lorraine-Alsace (annexe 3). Le médecin indiquera mensuellement à la Cire le nombre de refus auquel il a été confronté (annexe 1).

Inclusion des cas

La Cire en lien avec les CNR et les référents des pathologies au département des maladies infectieuses de l'InVS définira le statut définitif des cas : inclus ou exclus en fonction des critères de définition.

5/ MODE DE CIRCULATION DES DONNEES

Les médecins participant à l'étude signaleront à la Cire, tous les cas qui répondent aux critères de signalement, à compter du 1^{er} janvier 2014 jusqu'au 31 décembre 2015 à l'aide d'une fiche de recueil standardisée.

Constitution du réseau de médecins

Pour constituer le réseau de médecins participant, un courrier de sollicitation et une brochure présentant l'objectif et les modalités de l'étude seront envoyés à l'ensemble des professionnels de santé suivants de la région : médecins libéraux et hospitaliers, des spécialités de médecine générale dermatologie, pédiatrie, rhumatologie, neurologie, cardiologie, ophtalmologie, infectiologie, médecine interne hospitalière et réanimation.

Ces documents seront accompagnés d'un bulletin réponse que les médecins renverront à la Cire Lorraine-Alsace signifiant leur accord de participation. Les lieux d'exercice des médecins volontaires seront géoréférencés et une relance téléphonique sera réalisée auprès des médecins des secteurs sous-représentés.

Préalablement au lancement de l'étude une session de formation des médecins participants sera organisée en quatre lieux de la région. Cette formation aura pour objectifs de faire le point des connaissances médicales relatives aux 3 pathologies et de présenter les modalités opérationnelles de l'étude.

Par ailleurs, l'ARS d'Alsace mettra à disposition sur son site Web un dossier spécifique à cette étude qui permettra à tout médecin de télécharger l'ensemble des documents nécessaires à cette étude.

Les représentants des laboratoires d'analyses de biologie médicale de la région seront informés de la mise en place de cette étude.

Recueil et gestion des données

Dans la semaine qui suivra la fin du mois, les médecins participant retourneront à la Cire par fax, mail ou courrier (enveloppe T pré-fournie) une fiche de signalement (« fiche mensuelle de signalement ») indiquant s'ils ont ou non diagnostiqué selon les

*Cire Lorraine-Alsace Protocole de l'étude épidémiologique de 3 maladies transmises par les tiques 2014-2015.
Dossier CCTIRS*

critères ci-dessus un ou plusieurs cas de borréliose de Lyme, de TBE ou d'anaplasmose granulocytaire humaine (annexe 1). Si des cas ont été diagnostiqués, la fiche mensuelle de signalement sera envoyée à la Cire accompagnée des fiches individuelles (annexe 2). Si à la fin d'un mois, des fiches individuelles sont en cours de remplissage car en attente des résultats biologiques, ceci sera signalé à la Cire et les fiches complétées et envoyées le mois suivant. La fiche mensuelle de signalement comportera aussi le nombre de refus.

L'ensemble des fiches de signalement (mensuelle et individuelle pour chacune des pathologies) sera disponible sous forme dématérialisée. La saisie des données pourra ainsi être effectuée par les médecins qui le désirent à l'aide d'une application informatique (application Voozаноо) accessible par un lien.

La validation des fiches « papier » et des fiches « informatisées » sera effectuée par la Cire dès leur réception. Les fiches « papier » reçues seront ensuite saisies par la Cire sur la même application informatique Voozаноо de manière à constituer une base de données unique.

La Cire Lorraine-Alsace est le promoteur de l'étude. Elle a sous sa responsabilité, la gestion et la conservation de la base de données ainsi recueillie. La gestion de cette base de données nécessitera :

- un login et mot de passe administrateur qui seront en possession des deux seuls épidémiologistes de la Cire en charge du projet ;
- un login et mot de passe à tout déclarant qui le souhaiterait afin de lui permettre de saisir et de consulter les données des cas qu'il aura diagnostiqués.

Les fiches « papier » seront classées dans une armoire fermée à clé dans les locaux de la Cire. La sécurité du réseau informatique sera assurée par le service informatique de l'Agence régionale de santé (ARS) de Lorraine¹. Les fiches « papier » seront détruites à la fin de l'étude.

¹ L'ARS de Lorraine fournit le réseau informatique à l'ensemble du personnel de la Cire qui est basé sur 2 sites : Nancy (région Lorraine) et Strasbourg (région Alsace)

6/ DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

La durée de l'étude doit permettre de prendre en compte les variations saisonnières et les variations climatiques des pathologies étudiées. Le minimum est donc de réaliser une étude sur 2 ans. La collecte des données commencera au 1^{er} janvier 2014 et se terminera au 31 décembre 2015.

7/ METHODE D'ANALYSE DES DONNEES

Une analyse descriptive des cas inclus sera réalisée tous les 6 mois selon des paramètres de temps, (nombre de nouveaux cas par mois et variations saisonnières), du lieu (type et géographie), des caractéristiques individuelles (sexe, classe d'âge, facteurs d'exposition), de la symptomatologie, et des résultats biologiques. L'analyse sera réalisée à l'aide de Stata 12 ®. Une répartition géographique sera réalisée à l'aide du logiciel Arcview ®.

L'incidence de chaque maladie étudiée sera estimée à partir de l'échantillon des cas signalés par les médecins alsaciens participant au réseau de surveillance. Un poids sera attribué à chaque cas. Si l'ensemble des médecins incluent les cas de manière exhaustive, ce poids sera égal à l'inverse du taux de participation des médecins. S'il y a un découpage géographique de l'Alsace (stratification), les poids pourront être différents selon les zones géographiques ou selon d'autres variables (type de médecins par exemple). L'estimation de l'incidence pour une période de temps donnée (mois, trimestre, ...) sera égale à la somme pondérée du nombre de cas (on utilisera l'estimateur d'Horvitz-Thompson). Cette estimation sera améliorée par post-stratification en redressant les poids par des données concernant l'activité des médecins. Cette activité pourra être mesurée par le nombre d'actes réalisés par

classes d'âge, sexe, zone géographique, unité de temps (semaines ou mois). Afin de réaliser ce redressement, il sera nécessaire de comparer d'une part l'activité des médecins participant à la surveillance et d'autre part l'activité des médecins non-participant. Pour cela, les numéros adeli des médecins participants devront être recueillis puis transmis à la CNAM afin que celle-ci puisse fournir les activités des médecins participants versus les activités des médecins non participants par classe d'âge, sexe, zone géographique, unité de temps.

8 / JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJETS OU ANALYSE DE PUISSANCE

Considérant un taux de participation de 12,6% de l'ensemble des médecins en 2001-2003 et en faisant l'hypothèse d'une incidence attendue de 200 cas/100 000 hab. (estimation sur la précédente étude 2001-2003) ou de 115 /100 000 hab. pour le réseau Sentinelles en 2010, le nombre de cas attendu est :

Population régionale x taux d'incidence annuelle x durée de l'étude x taux de participation des médecins.

Soit un nombre de cas attendu entre 532 et 926 cas sur une période de 2 ans. En l'absence d'études publiées sur les autres maladies, nous ne sommes pas en capacité d'estimer le nombre de cas attendus pour celles-ci.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Donoso Manke, O.; Escadafal, C.; Niedrig, M.; Pfeffer, M. On behalf of the working group for tick-borne encephalitis virus. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. Euro Surveill. 2011; 16 (39).
- (2) European Center of Disease Control. Consultable en ligne à l'adresse suivante : [<http://ecdc.europa.eu/>]
- (3) Cire Est. La maladie de Lyme. Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace. Mars 2011- Février 2003. InVS. Consultable en ligne à l'adresse suivante : [<http://www.invs.sante.fr/>]
- (4) Ferquel, E; Garnier, M; Marie, J; Bernede-Bauduin, C; Baranton, G; Perez-Eid,C; Postic D. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato and Anaplasmataceae Members in *Ixodes ricinus* Ticks in Alsace, a Focus of Lyme Borreliosis Endemicity in France. Appl Environ Microbiol. 2006;72(4):3074-8.
- (5) Sentinelles (Unité Mixte de Recherche en Santé 707 (UMRS 707), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Université Pierre et Marie Curie en collaboration avec l'InVS. Bilan annuels d'activité 2010.
- (6) Postic, D.; Baranton, G. Prévalence de l'infection des tiques *Ixodes ricinus* par *Borrelia burgdorferi* sl en Alsace, corrélation avec l'incidence de la maladie. BEH 2006 27-28:201
- (7) Bintz, médecin cantonal Solothurn, séminaire Epirhin transfrontalier des maladies transmises par les tiques,Strasbourg, 28/04/2008
- (8) Pfaff, Landsgesundheitsamt Reg. Präsidium Stuttgart., séminaire Epirhin transfrontalier des maladies transmises par les tiques, Strasbourg, 28/04/2008.
- (9) Hansmann, Y ; Jauhlac, B.; Kieffer,P. Communication personnelle.
- (10) European Center of Disease Control. Expert consultation on tick-borne diseases with emphasis on Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. Meeting report, Stockholm, 23-24 November 2010. Disponible à l'adresse: [<http://www.ecdc.europa.eu>]