



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PROTOCOLE EN COURS

ECOVIR : mise en place d'une cohorte en soins primaires, un exemple de coopération pluri-professionnelle ville-hôpital

ECOVIR: Study of a primary care cohort in of patients with Acute Respiratory Infections in Normandy, an example of pluri-professional hospital-primary care coordination

H. Petat^{a,*,b,c}, M. Schuers^{d,e}, A. Rabiaza^f,
C. Marguet^{a,c}, L. Pellerin^d, F. Le Bas^f, X. Humbert^f,
S. Corbet^{b,c}, B. Deseille^d, L. Gosse^d, P.-A. Lambert^d,
T. Poupon^d, E. Vervisch^d, R. Morello^g, F. Chaillot^h,
M. Ecovirⁱ, A. Vabret^{a,b}, M. Le Gouil^{a,b}

^a Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne (GRAM 2.0), Normandie université, UNICAEN, UNIROUEN, EA2656, 14033 Caen, France

^b Laboratoire de virologie, centre hospitalo-universitaire, 14033 Caen, France

^c Département de pédiatrie médicale, centre hospitalier universitaire de Rouen, EA2656 université de Normandie, UNIROUEN, 76000 Rouen, France

^d Normandie université, UFR Santé Rouen, département de médecine générale, 76000 Rouen, France

^e Inserm, U1142, laboratoire d'informatique médicale et d'ingénierie des connaissances en e-Santé, LIMICS, Sorbonne université, Paris, France

^f Normandie université, UNICAEN, UFR Santé, département de médecine générale, 14000 Caen, France

^g CHU de Caen Normandie, Normandie université, UNICAEN, unité de biostatistique et recherche clinique, 14000 Caen, France

^h CHU de Caen Normandie, unité de recherche clinique, 14000 Caen, France

ⁱ Normandie université, UFR Santé Rouen, département de médecine générale, 76000 Rouen, France

Reçu le 2 juillet 2021 ; accepté le 9 février 2022

Disponible sur Internet le 3 mars 2022

MOTS CLÉS

Soins primaires ;

Résumé Comprendre et traiter les infections respiratoires aiguës (IRA) sont un enjeu majeur de santé publique, particulièrement en cette période de pandémie à SARS-CoV2. ECOVIR (Étude des co-détections virales dans les prélèvements respiratoires), est une étude prospective,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hortense.petat@univ-rouen.fr (H. Petat).

Coordination
ville-hôpital ;
Virologie respiratoire

multicentrique, en Normandie, sur deux saisons hivernales (2018–2019 et 2019–2020). L'objectif de ce projet était de créer une biothèque de prélèvements respiratoires à partir d'une cohorte de patients consultant leur médecin traitant pour des symptômes d'IRA, permettant d'étudier les co-détections virales. Trente-six médecins généralistes investigateurs (MGI), dans 8 maisons de santé normandes, ont participé à l'étude. Au total, 685 patients ont été inclus, présentant des symptômes d'IRA, et ont bénéficié d'un prélèvement nasopharyngé au cabinet médical par les MGI pour analyse virologique. Trente et un MGI/36 ont inclus des patients. La médiane d'inclusion était de 16 patients par MGI sur les 2 saisons (IC25–75 % [4,75 ; 27]). De plus, 92 % des patients ont répondu à l'appel à j7, recueillant des données cliniques, environnementales, et sociodémographiques. Nous avons donc créé un vrai réseau, original, permettant d'assurer un lien entre la recherche et les soins primaires, peu représentés dans les protocoles de recherche mais qui sont la pierre angulaire de notre système de santé en France, comme nous le constatons actuellement avec la crise sanitaire.
© 2022 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Primary care;
Hospital
coordination;
Respiratory virology

Summary Acute Respiratory Infections (ARI) need be better understood and more effectively treated, especially insofar as they are of pivotal importance in public health, particularly during a crisis such as the SARS-CoV2 pandemic. The prospective, multicentric cohort study of viral codetections in respiratory samples study known as ECOVIR was conducted in Normandy, France during two winters (2018–2019, 2019–2020). The objective of the project was to create a biobank of respiratory tract samples from patients consulting their general practitioner (GP) for ARI symptoms. ECOVIR involved 36 GP investigators (GPI), from 8 health care centers throughout Normandy. Six hundred and eighty-five patients with ARI symptoms were included; naso-pharyngeal samples were taken by the GPIs and subsequently analyzed in virology laboratories for the purposes of viral codetection. The median of inclusions was 16 patients for each of the 31 actively participating GPIs over the two winters (CI25–75% [4.75; 27]). By D7, 92% of the patients contacted had responded to our call for participation, enabling us to obtain clinical, environmental and socio-demographic data. Through this study, we created an original functional network, thereby establishing a viable link between research and primary care, which is generally underrepresented in research protocols, even though it constitutes the cornerstone of the French health care system, especially during this prolonged period of sanitary crisis.

© 2022 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les infections respiratoires aiguës (IRA) représentent les infections les plus fréquentes en population générale (0 à 6 IRA par individu par saison épidémique) [1]. Leur prévalence reste difficilement estimable (environ 25 millions de cas de rhinopharyngites par an, ainsi que 10 millions de cas de bronchites selon Santé Publique France). Elles sont presque exclusivement traitées en ville : 97 % des IRA basses sont prises en charge par les médecins généralistes selon la Société de pathologie infectieuse de langue française. La morbidité et les coûts sociaux qu'elles induisent sont considérables : absentéisme, prescription inappropriée d'antibiotiques, recours aux hospitalisations pour les populations à risque. Elles sont source de transmission nosocomiale au sein des centres de soins ou de centres de vie communautaires tels que les crèches et maisons de retraite. Ces IRA sont très majoritairement d'origine virale [1]. La pandémie à SARS-CoV2 a touché plus de 177 millions de personnes

à travers le monde, et entraîné de plus de 3,84 millions de décès au 1^{er} juin 2021, et rappelle que l'enjeu social et économique est quotidiennement soulevé par les IRA.

Comprendre et traiter les infections virales respiratoires sont un enjeu majeur pour la santé de l'enfant avec pour objectif de préserver le capital respiratoire à l'âge adulte [2,3]. Elles sont responsables d'une importante morbidité respiratoire : bronchiolite aiguë, asthme du nourrisson, exacerbations des maladies respiratoires chroniques (asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives [BPCO]) [4,5]. Les virus responsables appartiennent à une quinzaine d'espèces différentes avec un tropisme préférentiel pour l'arbre respiratoire. Cependant, la majorité des données sont hospitalières. Le diagnostic respiratoire virologique est effectué en effet exclusivement en milieu hospitalier du fait de son coût élevé et du mode de prélèvement par écouvillonnage. Une des conséquences est la connaissance limitée de ces virus en médecine ambulatoire.

La communication entre la médecine de ville et l'hôpital est essentielle au bon fonctionnement de notre système de santé. Dès la promulgation de la loi hospitalière de 1970, un cadre légal évolutif est établi pour permettre la coordination entre les soins hospitaliers et les soins ambulatoires, plaçant le médecin généraliste au cœur du système de soins. En 2009, la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) stipule que le médecin traitant doit « orienter ses patients dans le système de soins et le secteur médicosocial, s'assurer de la coordination des soins nécessaires à ses patients ». La filière de soins primaires, ainsi définie, requiert une recherche médicale pour évoluer.

De 1984 à 2014, durant 30 saisons épidémiques hivernales, des médecins généralistes ont participé aux groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG) en formant un réseau de surveillance de la grippe en soins primaires, symbole de la participation des médecins libéraux à la Santé Publique. Ces GROG étaient présents dans 21 régions françaises sur 22 (hors Corse) et permettaient de suivre activement, en temps réel chaque hiver, le déroulement des épidémies grippales, en incluant des patients atteints d'infections respiratoires aiguës venus consulter leur médecin généraliste. Parallèlement, depuis 1984, le réseau Sentinelles, sous la double tutelle de l'Inserm et de Sorbonne université, permet de suivre et de prévoir l'évolution temporo-spatiale d'indicateurs de santé en soins primaires (médecine générale et pédiatrie), et de détecter précocement la survenue d'épidémies nationales et régionales.

Nous rapportons, dans ce contexte de recherche en virologie respiratoire, la mise en place du projet ECOVIR (Étude des co-détections virales dans les prélèvements respiratoires) développé avec les médecins généralistes de la région Normandie.

L'objectif de ce projet était de créer une bibliothèque de prélèvements des voies aériennes supérieures à partir d'une cohorte de patients consultant leur médecin traitant pour des symptômes d'IRA, nous permettant d'étudier les co-détections virales de virus d'intérêt (Virus Respiratoire Syncytial, Rhinovirus et Coronavirus « classiques »). Pour cela, nous avons créé un véritable réseau pluri-professionnel ville-hôpital, qui a été en lien étroit et continu durant tout le projet, permettant ainsi de développer une communication durable, à l'origine d'autres études coopératives.

Matériels et méthodes

Projet

Le projet ECOVIR a débuté en mai 2018 lors de la rencontre entre l'équipe de recherche du GRAM 2.0 (Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne) et les responsables des départements universitaires de médecine générale (DUMG) des UFR santé de Rouen et Caen de l'université normande. Onze réunions au total ont eu lieu entre mai 2018 et le début des inclusions en janvier 2019. Parmi les membres du GRAM participant au projet, on notait la présence d'une pédiatre en doctorat dans le laboratoire de virologie, des virologues universitaires, une technicienne de laboratoire. En septembre 2018, cinq internes du DES de médecine générale ont été recrutés pour participer au projet, leur offrant ainsi la possibilité d'un travail de thèse



Figure 1. Répartition des huit centres investigateurs sur la région normande.

d'exercice. Dès leur recrutement, les internes ont pris part à toutes les réunions entre le GRAM 2.0 et les DUMG. Parallèlement, nous avons sélectionné huit maisons médicales ou centres de santé répartis sur l'ensemble du territoire normand (ex-Haute et Basse Normandie) comme « centres investigateurs » (Fig. 1). Tous ces centres avaient la particularité de regrouper des médecins actifs au sein des DUMG et d'encadrer des internes. Notre équipe est allée sur place en septembre et octobre 2018 pour rencontrer les médecins généralistes, leur présenter le projet ECOVIR et recruter les futurs médecins généralistes investigateurs (MGI) d'ECOVIR. Chaque MGI était alors formé au geste du prélèvement nasopharyngé par écouvillonnage lors d'une rencontre sur le temps du midi (temps libre des médecins généralistes). Les supports utilisés étaient une vidéo de présentation, puis la pratique en réel encadré par nos experts. Le matériel de prélèvement nasopharyngé était fourni et apporté à chaque MGI. Le kit était constitué d'écouvillons floqués à tige souple, sécable, de petit diamètre, de milieux de transport virologique et des documents d'information à remettre aux patients (Fig. 2). Chaque médecin avait le matériel pour inclure 30 patients.

Éthique

Au décours de 4 réunions sur l'été 2018 entre l'équipe du GRAM et les DUMG, permettant l'ajustement de l'écriture du protocole, celui-ci a été soumis au Comité de protection des personnes (CPP) Est II (référence étude 18/10/10/63004) le 10 octobre 2018. Notre étude était une étude descriptive en population générale, multicentrique, prospective, non interventionnelle (Annexe 1).

Le dossier est passé en commission le 19 novembre 2018. Un avis favorable sous réserve de modifications mineures a été émis. Une nouvelle soumission a été envoyée le 12 décembre 2018 au CPP Est II qui a rendu sa réponse définitive favorable le 7 janvier 2019.

Il était remis à chaque patient inclus un document d'information concernant sa participation à l'étude (document de non-opposition). Le document était adapté en



Figure 2. Matériel distribué à tous les médecins généralistes investigateurs.

fonction de son âge : un document pour les patients majeurs, un document pour les enfants de moins de 11 ans, destiné aux parents, et un document pour les mineurs âgés entre 11 et 18 ans, destiné au patient lui-même, et non ses parents (Annexe 1). Pour les enfants de moins de 6 ans, un document d'information adapté, avec des dessins et des pictogrammes, était lu et remis par le MGI (Annexe 1).

Protocole

Les patients étaient inclus lors d'une visite chez leur médecin généraliste. Les critères d'inclusions de l'étude étaient : patients francophones, enfants ou adultes, consultant leur médecin généraliste spontanément et présentant des symptômes permettant le diagnostic d'infection respiratoire aiguë haute ou basse, en début de semaine (lundi-mardi-mercredi). Les diagnostics d'infection respiratoire aiguë étaient : rhinite, pharyngite, angine, otite moyenne aiguë, sinusite, laryngite, pneumopathie, bronchiolite, bronchite, exacerbation d'asthme, exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les critères de non-inclusion étaient : des patients non francophones, non joignables par téléphone, ou ayant des antécédents d'épistaxis.

Les patients étaient répartis en 6 classes d'âge : 0–24 mois, 2–5 ans, 6–17 ans, 18–64 ans, 65–74 ans et plus de 75 ans. Chaque MGI avait une classe d'âge cible, choisie selon le profil de sa patientèle.

Lorsqu'un patient présentait les critères d'inclusion, le MGI avait la charge d'effectuer les mesures liées à la

recherche (Fig. 3) : information du patient, recueil de sa non-opposition pour sa participation à une étude non interventionnelle et remise d'un document d'information.

Le MGI recueillait alors des données cliniques présentées par le patient, ainsi que la prise en charge proposée. Le recueil des données s'effectuait en ligne par le MGI via le logiciel de sondage Lime Survey.

Le MGI réalisait alors le prélèvement nasopharyngé, puis le conservait à 4 °C (réfrigérateur). Les prélèvements ainsi stockés étaient collectés chaque semaine et acheminés au laboratoire de Virologie du CHU de Caen par notre équipe selon un planning prédéterminé avec les MGI et tenant compte de leurs absences et indisponibilités.

Lors de l'inclusion, les patients étaient informés d'un rappel téléphonique à j7 de l'inclusion, réalisé par les cinq internes de médecine générale. Lors de cet échange (d'une durée de 5 à 7 minutes), des données complémentaires étaient recueillies : antécédents, environnement du patient, évolution de ses symptômes. Les internes contactaient les patients à plusieurs reprises s'ils ne répondaient pas. Les patients étaient considérés comme perdus de vue après 9 tentatives d'appel et messages.

Chaque semaine d'inclusion était donc organisée comme suit : inclusions les lundis, mardis et mercredis, rapatriement des prélèvements au laboratoire de virologie du CHU de Caen par notre équipe le jeudi, analyses au laboratoire le vendredi (Fig. 3 et 4).

Mesures mises en place pour la faisabilité de la recherche

Pour chaque MGI, l'objectif fixé était d'inclure 3 patients par semaine chaque semaine d'inclusion.

Afin de diminuer le temps d'information et favoriser l'adhésion du patient, des posters explicatifs étaient accrochés dans les salles d'attente des MGI (Fig. 5). Si des écrans étaient disponibles dans les salles d'attente, un présentation Power Point était diffusée pour présenter ECOVIR.

Le questionnaire en ligne a été conçu pour être rempli en 2 à 3 minutes par le MGI au décours de son examen clinique lors de l'inclusion. En tout, nous avons estimé à 6 minutes au total le temps dédié par le MGI à l'inclusion d'un patient.

Un « programme de relance » quotidien auprès des MGI avait été établi par SMS durant toute la période d'inclusion (Fig. 4). Chaque jeudi, un mail et un texto de remerciements étaient envoyés aux MGI, indiquant en temps réel le nombre d'inclusions réalisées.

Une permanence de l'équipe porteuse du projet était disponible pour répondre aux questions de recherche, techniques ou logistiques des MGI.

Questionnaires de satisfaction des MGI au décours de la première saison

Des questionnaires de satisfaction ont été adressés aux MGI au décours de la chaque saison ECOVIR, afin de recueillir leurs impressions, et accueillir leurs remarques. Dans le questionnaire de « bilan » de la première saison, il leur était également demandé s'ils souhaitaient participer à la deuxième saison. Suite aux questionnaires, nous nous sommes rendus chez les MGI afin de les rencontrer et de

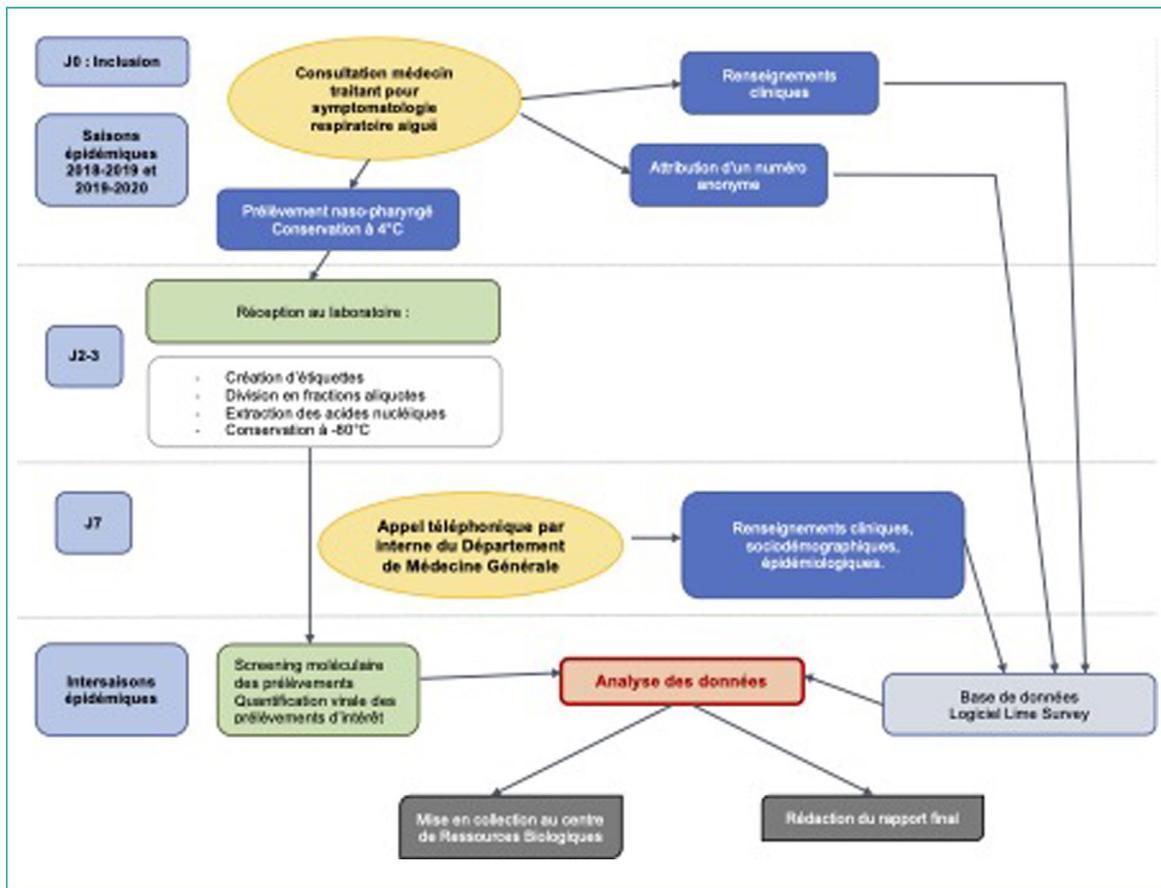


Figure 3. Workflow du déroulement de l'étude ECOVIR.

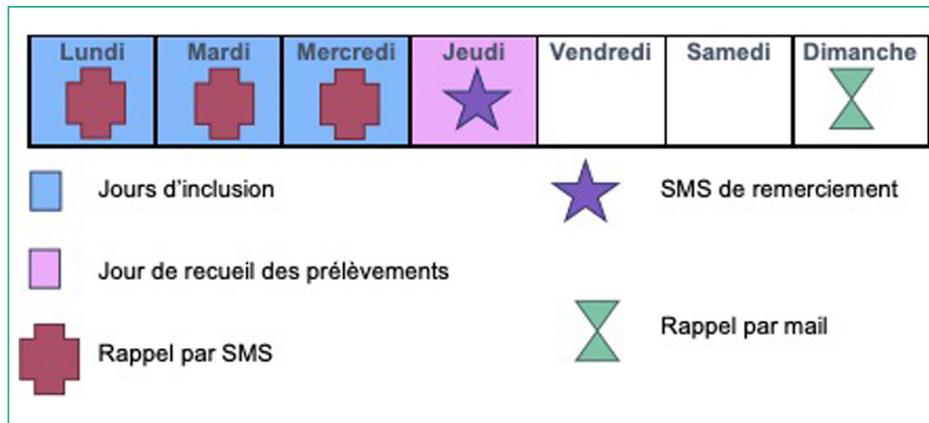


Figure 4. Semaine type d'inclusion ECOVIR.

pouvoir échanger avec eux directement sur le déroulement de l'étude.

Résultats

L'étude s'est déroulée sur deux saisons hivernales : la première du 21 janvier au 10 avril 2019 (12 semaines) et la deuxième du 4 octobre 2019 au 13 mars 2020 (21 semaines). La deuxième saison s'est terminée prématurément lors du

passage en phase 3 de l'épidémie de SARS-CoV2 (premier confinement). Trois centres investigateurs haut-normands et 5 centres bas-normands ont participé à l'étude. Trente-trois MGI ont participé à la première saison, 36 à la deuxième saison. Parmi les 33 MGI de la première saison, tous ont souhaité participer à la deuxième saison. Les médecins investigateurs (42 % de femmes) étaient pour 74 % maîtres de stage d'internes du DES de médecine générale avec une moyenne d'âge de 44 ans, exerçant en moyenne 7 demi-journées par semaine depuis 14,6 ans (Tableau 1).

CHU **Votre médecin participe à la recherche** **CHU**

Qui sommes-nous?
 Nous sommes des scientifiques chercheurs en virologie des CHU normands et des Universités de Caen et de Rouen.

Quel est notre objectif?
 Notre étude est appelée ECCRIR (pour Etude des Co-infections Virales dans les pollévirus Respiratoires). Elle étudie les virus responsables des infections respiratoires telles que la bronchite, la bronchiolite, la rhume, l'otite, la conjonctivite.

Comment votre médecin participe-t-il à la recherche?
 Votre médecin participe activement à cette étude, en prélevant les sécrétions nasales de certains de ses patients présentant une infection respiratoire, et en recueillant des données cliniques. Si vous faites partie de la classe d'âge cible, votre médecin peut vous demander de participer à l'étude.

Comment pouvez-vous nous aider?
 Si vous acceptez, votre médecin vous remettra une lettre d'information, et vous demandera votre accord pour participer. Pour les enfants de moins de 11 ans, ce sont les parents qui donnent leur autorisation. Puis votre médecin remplira un court questionnaire, vous examinera comme il le fait habituellement, et réalisera un prélèvement. Dans 7 jours, un médecin de notre équipe vous contactera afin de recueillir des informations (sur vos habitudes de vie, votre entourage) et également connaître l'évolution de vos symptômes.

En quoi consiste le prélèvement?
 Le prélèvement est réalisé grâce à un écouvillon flossé qui ressemble à un long coton-tige. Le médecin introduit cet écouvillon dans une narine, fait quelques mouvements de rotation et le ressort. Cela n'est pas douloureux.

Qu'arrive-t-il au prélèvement?
 Celui-ci est placé immédiatement au réfrigérateur à 4°C. Il sera ensuite acheminé au laboratoire de virologie pour faire les analyses.

Les données sont-elles anonymes?
 Bien sûr. Tout ce qui vous sera demandé restera anonyme. Vous êtes protégés par le secret de la recherche.

Vous avez des questions?
 Contactez nous! roffense.petit@univ-rouen.fr

Figure 5. Poster affiché dans les salles d'attente des médecins investigateurs.

Tableau 1 Caractéristiques des MGI.	
	Pourcentage ou années
Âge, ans	44
Sexe féminin, %	42
Exercice en ville, %	47
Exercice en groupe, %	100
Maître de stage, %	74
Expérience professionnelle, ans	14,6
Exercice à temps partiel, %	92

Six cent quatre-vingt-cinq patients ont été inclus durant les 2 saisons (191 lors de la première saison, 494 lors de la deuxième) (Fig. 6 et Tableau 2). Trois patients ont refusé de participer à l'étude. Il s'agissait de parents refusant le prélèvement nasopharyngé sur leur enfant par « peur que le geste soit douloureux ». Des patients ont également été inclus plusieurs fois au cours des deux saisons. Les MGI ont qualifié de « facile » la réalisation des prélèvements nasopharyngés sur 91 % des patients. Sur les deux saisons, la médiane d'inclusion était de 16 patients par médecin investigateur (IC25–75 % [4,75 ; 27]) (Fig. 7). Lors des 12 semaines d'inclusion de la première saison, 24/33 MGI

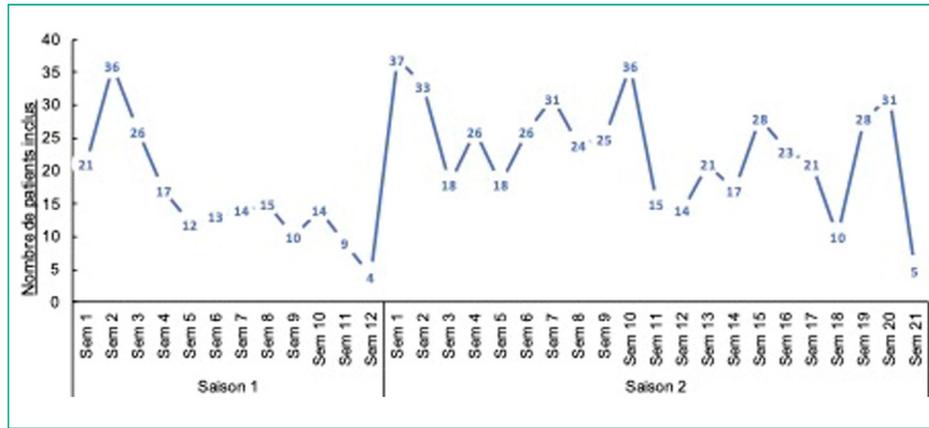


Figure 6. Nombre d’inclusions ECOVIR durant les semaines des deux saisons.

	n (%)
Classes d’âge	
0–24 mois	76 (11)
2–5 ans	58 (8)
6–17 ans	72 (11)
18–64 ans	388 (57)
65–74 ans	61 (9)
>75ans	30 (4)
Sexe féminin	405 (59)
Perdus de vue	54 (8)
Prélèvements analysés	672 (98)
Prélèvements positifs en PCR multiplex	447 (67)

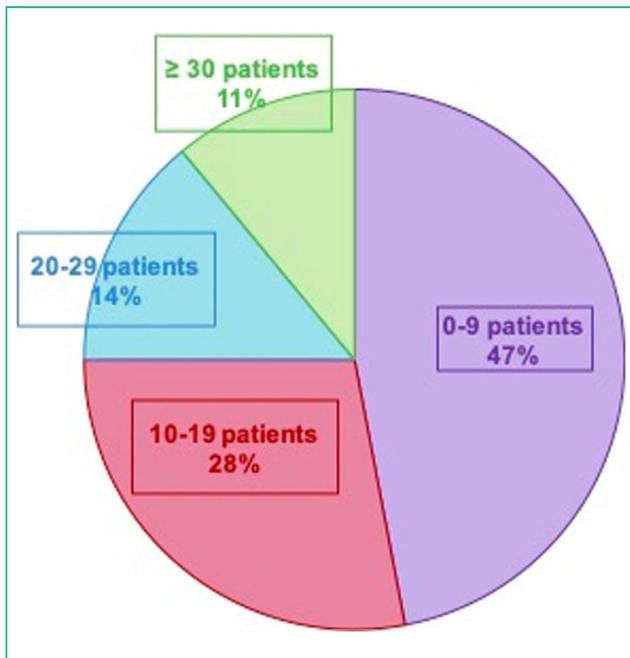


Figure 7. Nombre de patients inclus par les médecins généralistes investigateurs lors de la deuxième saison.

(73 %) ont inclus, avec une moyenne de 6 patients sur les 12 semaines. Au cours des 21 semaines de la deuxième saison, 31/36 MGI (86 %) ont inclus avec une moyenne de 13 patients. Le nombre d’inclusions par MGI est rapporté sur la Fig. 7. Dix MGI ont eu besoin de matériel de prélèvement supplémentaire. 75 % des MGI ont attribué le manque d’inclusions à un oubli. Cependant, concernant les rappels (SMS, mails), 100 % des MGI ont jugé cette fréquence « suffisante ».

Six cent soixante-douze échantillons (98 % des inclusions) ont été collectés. On peut noter quelques problèmes logistiques de rapatriement de prélèvements, notamment en raison de formations ou de congés. Six cent vingt-cinq prélèvements ont été jugés comme « réalisés avec facilité » par le médecin investigateur ayant fait le geste (91 %). Sur les prélèvements acheminés au laboratoire de virologie, 447 (67 %) ont été positifs à au moins un virus respiratoire recherché par PCR multiplex (Tableau 2).

Concernant le rappel à j7, 631 (92 %) patients ont répondu (Tableau 2). On note une augmentation des perdus de vue pendant les vacances scolaires (Noël et février de chaque saison), tout comme une chute des inclusions lors de ces mêmes périodes. Tous les patients rappelés avaient été informés du rappel par le MGI. Aucun patient recontacté à j7 n’a refusé de répondre au questionnaire.

Le planning de relance a été respecté scrupuleusement. On note cinq appels de médecins à notre équipe. Pour l’un il s’agissait d’un problème de réseau internet ; pour l’un il s’agissait d’un doute concernant un critère d’inclusion ; pour deux il s’agissait de savoir s’il était possible d’inclure deux fois le même patient au cours de deux consultations différentes ; et le dernier pour savoir si l’on pouvait certifier au patient de lui donner le résultat virologique par téléphone lors de l’appel à j7.

Discussion

Notre travail est une étude originale de mise en place d’une coordination ville/hôpital entre médecins de spécialités différentes, la recherche et les soins primaires. Par l’intermédiaire des DUMG, notre équipe de recherche a

inclus 685 patients de ville répartis sur l'ensemble du territoire normand et analysé leurs prélèvements nasopharyngés sur deux saisons épidémiques hivernales.

Nous avons pu créer un nouveau réseau ville/hôpital régional autour d'un projet de recherche non interventionnelle, mais comprenant un acte d'écouvillonnage. Malgré cela, on note un excellent taux d'inclusion avec seulement 3 refus de participer à l'étude de la part de parents devant l'appréhension du prélèvement chez leur enfant. Depuis, la pandémie à SARS-CoV2 a largement vulgarisé ce geste, qui fait partie de notre quotidien.

Concernant les MGI, leur population était plus jeune que la moyenne régionale (44 ans versus 54 ans), un peu plus féminine (42 % versus 36 %) et majoritairement à temps partiel (7 demi-journées en moyenne) contre 11 % au niveau de la France (selon la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [DREES]). Grâce aux nouvelles technologies (SMS, mails), nous avons pu communiquer en permanence et très facilement avec les médecins investigateurs, et réagir en temps réel à leurs difficultés ou leurs demandes. Ceux-ci étaient plutôt jeunes, et donc à l'aise avec l'utilisation des mails, SMS et également des questionnaires en ligne.

Il nous a été difficile de comparer notre méthodologie à d'autres cohortes, tant françaises qu'internationales, car les soins primaires sont peu, voire pas, représentés dans les études virologiques cliniques publiées. Nous nous sommes appuyés sur l'expérience et le succès du réseau GROG. Cependant, celui-ci était un réseau de surveillance épidémiologique, et non de recherche. Les systèmes de santé de chaque pays sont peu comparables, car très différents. Les cohortes américaines affichant des patients ambulatoires atteints d'infections respiratoires aiguës [6–8] incluent des patients se présentant aux urgences et ne sont pas des études de soins primaires comme ils sont définis en France. En 2018, une étude européenne étudiant l'étiologie des infections respiratoires basses en soins primaires a été réalisée à l'échelle européenne, mais aucune méthodologie de travail concernant la mise en place de l'étude n'est précisée, et les 294 médecins généralistes avaient inclus en moyenne 10 patients chacun sur 3 ans [9].

La difficulté de mettre en place un tel travail de recherche est de s'assurer en concertation avec les médecins généralistes de la faisabilité de celle-ci et de l'adapter au mode d'activité. L'objectif initial était d'inclure 3 patients par semaine et par MGI. Seuls 685 patients ont été inclus sur les 1500 attendus. Au total, 84 % des MGI ont inclus au moins un patient au cours de l'étude, versus 73 % des médecins participant au GROG en 2014. Il était retrouvé également une hétérogénéité dans les inclusions selon les MGI dans le réseau GROG : 1/3 étaient de « gros préleveurs », 1/3 de « moyens préleveurs », et 1/3 de « petits préleveurs » (2014), versus respectivement 11 %, 14 % et 75 % pour ECOVIR. En écrivant le protocole, nous avons pensé agir comme les GROG, en demandant aux MGI d'inclure les premiers patients de chaque semaine éligible à une inclusion. Cependant, les DUMG ont demandé à pouvoir « choisir le bon moment dans leur journée de consultation », afin de pouvoir s'organiser.

Une autre piste du manque d'inclusions était le manque de patients éligibles à l'inclusion. Celle-ci est peu crédible car selon l'Observatoire de médecine générale, les motifs « état fébrile » et « rhume », critères d'inclusion des patients ECOVIR, représentent respectivement 17 % et 12 % des motifs de consultation en médecine générale. Trois MGI sur quatre ont exprimé l'oubli lors de la présence d'un patient éligible. La perte de temps pendant la consultation était une raison avancée fréquemment lors des questionnaires de satisfaction. La moyenne d'une consultation en médecine générale est de 17 minutes. Nous avons estimé à 6 minutes (+35 %) le temps pour réaliser une inclusion ECOVIR, ayant un impact sur le déroulement d'une consultation. Cela avait été présenté aux futurs MGI lors de nos premières rencontres.

Il est également probable qu'une réticence à la pratique du prélèvement nasopharyngé a été une limite aux inclusions, surtout sur les jeunes enfants. Cependant, 8,7 % seulement des prélèvements ont été décrits comme « non faciles » lors de leur réalisation. Le fait de prendre le temps de former les médecins, en présentiel, en s'appuyant sur des vidéos pédagogiques, puis la pratique du geste en réel encadrée par des experts de notre équipe, a permis aux MGI de maîtriser le geste avant toute inclusion. Plus les médecins incluait, plus ils trouvaient le geste facile, et plus ils réalisaient d'inclusions. Ce cycle « vertueux » n'a pas été observé chez tous les médecins, certains étant restés sur l'appréhension initiale du geste. Celle-ci était constante sur les premiers prélèvements mais les MGI ont conclu que leur réalisation était simple et rapide. De plus, avant la pandémie, ce geste n'était réalisé qu'à l'hôpital, et non en soins primaires par les laboratoires de ville, donc peu connu par le grand public. Nous pouvons penser que si ECOVIR avait été réalisée actuellement, le nombre de patients inclus aurait été beaucoup plus grand, car le prélèvement n'aurait pas été un frein pour les inclusions, tant du point de vue des MGI que des patients.

Une des autres explications au faible nombre de patients inclus est la limitation des inclusions à 3 jours par semaine, pour des raisons techniques et de conservation des échantillons (analyse possible pour des prélèvements datant de moins de 5 jours). En effet, une part importante des MGI avaient une activité à temps partiel, avec presque 50 % qui ne travaillaient pas le mercredi, jour d'inclusion. D'autres événements sont à prendre en compte : les congés, les absences pour formation et les périodes de suractivité. Le mode de rappel par SMS a été jugé efficace et suffisant en fréquence, mais il conviendrait peut-être de réfléchir à un mode de relance plus interactif, et non juste un système de SMS, où la participation des MGI est passive (lecture seule). Nous avons essayé d'anticiper les difficultés en mettant en place des mesures pour faciliter la faisabilité de cette étude. Mais l'analyse de cette première mise en place a mis en évidence la nécessité d'affiner encore les critères de faisabilité au plus près du mode d'exercice des médecins généralistes et de préciser l'évaluation des barrières rencontrées.

Concernant les résultats, notre étude apporte pour la première fois en France une fréquence des virus chez des patients relevant de soins primaires : 67 % des

prélèvements étaient positifs à au moins un virus en PCR Multiplex pour les virus respiratoires recherchés. En effet, ces résultats sont habituellement hospitaliers à cause de l'écouvillonnage. De plus, les études portent sur des patients présentant des pathologies nécessitant une hospitalisation. Tout comme dans les cohortes hospitalières, les prélèvements négatifs sont plus nombreux chez les adultes (40 % chez les 18–64 ans) comparés aux enfants (8 % chez les 2–5 ans) (EPIC study) [6,7]. Cependant, dans cette étude multicentrique, les témoins étaient des patients non symptomatiques. Dans l'étude Tennessee Children's Respiratory Initiative (TRCI) [8], 26 % des prélèvements des patients avec infection respiratoire haute étaient négatifs, mais la cohorte était limitée à des nourrissons de moins de 12 mois. Dans le réseau GROG, les médecins avaient les résultats virologiques des patients inclus dans la journée. Pour ECOVIR, les MGI n'avaient aucun résultat des prélèvements qu'ils réalisaient. Cela traduit une volonté importante de leur part à participer à la recherche clinico-virologique, représentant une force pour développer notre réseau unique ville/hôpital.

Un point important de notre projet, soutenu par une équipe pluridisciplinaire, est l'investissement de chercheurs « juniors », tant au niveau de la partie « élaboration du projet » que dans sa réalisation, avec l'implication de doctorants scientifiques, mais également des internes de médecine générale, qui ont pu découvrir le monde de la recherche, et au final soutenir chacun leur thèse d'exercice au décours de ce projet.

La force de ce projet est de démontrer qu'il est possible de réaliser une étude avec des prélèvements des sécrétions des voies aériennes supérieures, dans une cohorte de taille significative avec moins de 8 % de perdus de vue à j7. Cette étude a ainsi permis d'obtenir une première cohorte de patients suivis en soins primaires. La création de ce réseau nous a également permis de communiquer pendant la pandémie de SARS-CoV2 qui a interrompu l'étude. Nous avons espéré pouvoir reprendre les inclusions mais les MGI normands n'ont pas été équipés de façon adéquate pour permettre la réalisation du prélèvement nasopharyngé dans les mesures de sécurité sanitaire recommandées malgré la demande de nos médecins investigateurs.

Conclusion

Notre étude ECOVIR, inédite, permettant d'inclure 685 patients ambulatoires de tous âges présentant une infection respiratoire aiguë haute ou basse, a permis une étroite collaboration entre l'hôpital, 36 MGI répartis sur l'ensemble du territoire normand, et notre unité de recherche GRAM 2.0. Cela nous a permis de créer un vrai réseau, de faire le lien entre la recherche et les soins primaires, qui représentent une part importante de notre système de santé et qui sont peu représentés dans les protocoles de recherche.

Remerciements

L'ensemble de auteurs remercie les centres hospitaliers, tous les médecins généralistes investigateurs (liste

ci-dessous), la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation du CHU de Caen, S. Corbet, A. Petat, le GRAM 2.0.

Liste des MGI ECOVIR :

- maison de santé Saint-Éloi, Rouen, France : Dr A. Le Floch, Dr S. Le Friec, Dr M. Laine, Dr L. Pellerin, Dr M. Rigal-Lashkar, Dr Barbara Vatin ;
- maison de santé du pays neufchâtelois, Neufchatel-en-Bray, France : Dr F. Calero, Dr Hélène Comont, Dr C. Guillerm, Dr Claire Houle, Dr Vincent Lemarie, Dr S. Ozanne, Dr Anne-Sophie Pimont, Dr Matthieu Schuers, Dr O. Wermester ;
- maison médicale Armstrong, Grand Quevilly, France : Dr C. Jouen, Dr J.-Y. Maunoury, Dr E. Mauviard, Dr Y. Sevrin, Dr C. Vianney ;
- pôle de santé du port, Granville, France : Pr F. Le Bas, Dr A. Plunet ;
- pôle de santé de Villedieu, Villedieu-Les-Poeles, France : Dr O. Bataille, Dr N. Boyer, Dr P. Sabathier, Dr T. Trenier ;
- cabinet médical Colombelles, Colombelles, France : Dr E. Barbe-Delrue, Dr P. Grujard, Dr J. Le Bas, Dr S. Vallayes ;
- pôle santé de Vaucelles, Caen, France : Dr X. Humbert, Dr G. Daireaux, Dr C. Milcent ;
- maison médicale Deauville Côte Fleurie, Deauville, France : Dr A. Rabiya, Dr N. Sainmont, Dr L. Simon.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Annexe 1) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.02.060>.

Références

- [1] Monto AS, Malosh RE, Petrie JG, et al. Frequency of acute respiratory illnesses and circulation of respiratory viruses in households with children over 3 surveillance seasons. *J Infect Dis* 2014;210:1792–9.
- [2] Chan JYC, Stern DA, Guerra S, et al. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics* 2015;135:607–16.
- [3] Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, et al. Irreversible airway obstruction in adulthood after bronchiolitis in infancy: evidence from a 30-year follow-up study. *Respir Med* 2014;108:218–23.
- [4] Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, et al. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant en France. *Rev Mal Respir* 2017;34:525–34.
- [5] de Blic J, Brouard J, Vabret A, et al. Interactions micro-organismes et voies aériennes distales : spécificités pédiatriques. *Rev Mal Respir* 2017;34:134–46.
- [6] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372:835–45.

- [7] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415–27.
- [8] Hartert TV, Carroll K, Gebretsadik T, et al. The Tennessee children's respiratory initiative: objectives, design and recruitment results of a prospective cohort study investigating infant viral respiratory illness and the development of asthma and allergic diseases. *Respirol Carlton Vic* 2010;15:691–9.
- [9] Ieven M, Coenen S, Loens K, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1158–63.