

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 216

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pédiatrie

par

Sylvie LACROIX
née le 04/02/1984 à Saint Martin d'Hères

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 2013

L'impact des TDR grippe aux urgences pédiatriques de Nantes, pendant la période épidémique 2012-2013

Président : Madame le Professeur Christèle Gras – Le Guen

Directeur de thèse : Madame le Professeur Christèle Gras – Le Guen

REMERCIEMENTS

Au Professeur Gras-Le Guen. Merci de m'avoir confiée ce travail passionnant. Merci pour ton aide, ta patience, ta disponibilité (malgré ton emploi du temps chargé !) tout au long de ce travail. Et merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Professeur Rozé. Vous avez gentiment et spontanément accepté de participer au jury. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Professeur Bouthoille. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté au sujet et de me faire l'honneur d'être membre de ce jury.

Au Docteur Vrignaud. Merci d'avoir motivée l'équipe des urgences pendant la durée de l'étude alors que j'étais loin en stage... (chez l'adulte !!!), de m'avoir aidée si efficacement pour le recueil d'informations en tout genre, de m'avoir soutenue et encouragée, d'avoir relu et re-relu mon manuscrit pour traquer les nombreuses coquilles. Merci pour ton écoute et ton aide tout au long de mon internat.

Aux pédiatres du CHU de Nantes, qui m'ont transmis leur passion.

A l'équipe des urgences pédiatrique du semestre de novembre 2012 à mai 2013, qui a pris le temps de remplir mes questionnaires en pleine période d'épidémie grippale. Merci à Estelle pour ton aide dans le travail ingrat qu'est le recueil des données...

A ma famille. A mes parents, qui m'ont toujours soutenue, à ma sœur Cécile, et mes frères Pascal et Olivier, que je soupçonne de s'intéresser à la médecine surtout pour connaître des mots à placer au scrabble : la rectocolite hémorragique peut valoir une trentaine de points ou une bouteille de champagne... Mes neveux et nièces, Margot, Martin, Gabriel, Pierra et Manon, que je retrouve toujours avec plaisir et qui me le rendent bien.

A mes amis de « Gre ». C'est toujours un plaisir de se retrouver à la montagne mais vous êtes tous les bienvenus à Nantes !!! A Lulu et Fanny, après de nombreuses années passées ensemble à la fac, on se voit trop peu maintenant. A Farouka, pour ton soutien permanent...

A Margaux, sans qui mon internat aurait été nettement moins funky, et probablement moins riche en expressions en tout genre !!

A mes amies de la pédiatrie, Audrey, Alex, Elise, Béné et Sophie, pour ces bons moments aussi bien au sein de la pédiatrie qu'à l'extérieur de l'hôpital.

A mes amis de l'internat Laennec, Benjamin, Pierre, JB et Cécile ...

Aux rhumatologues nantaises, et notamment à Aurélie et Oriane, qui m'ont soutenue pendant ce semestre difficile, loin du monde pédiatrique.

A Mickaël, malgré « my poor english », tu es toujours prêt à partir avec moi à l'autre bout du monde ou pour de nouvelles aventures...

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	p. 1
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	p. 3
1 Population.....	p. 3
2 TDRG.....	p. 3
3 Le critère de jugement principal.....	p. 4
4 Déroulement de l'étude.....	p. 4
5 Analyses des coûts.....	p.5
6 Analyses statistiques.....	p.6
7 Ethique.....	p.7
<u>RESULTATS</u>	p. 8
1 Population.....	p. 8
2 Période d'inclusion.....	p. 8
3 Diagnostics confirmés.....	p. 9
4 Performances diagnostiques du test.....	p. 9
5 Prévalence, probabilités évaluées par le pédiatre post examen clinique et post TDRG, et probabilité réelle.....	p.10
5.1 Grippe.....	p. 10
5.2 IBS.....	p. 10
6 Impact du TDRG sur le nombre de prescriptions.....	p.11
7 Aspect médico-économique.....	p.12
<u>DISCUSSION</u>	p.13
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	p. 17
<u>ANNEXES</u>	p. 19

INTRODUCTION

La fièvre isolée et le syndrome grippal sont des motifs de consultation fréquents aux urgences pédiatriques (UP) (1), notamment en période hivernale, période durant

laquelle les services de médecines pédiatriques sont saturés. Devant une fièvre sans point d'appel, se pose toujours la question d'une infection bactérienne sévère (IBS) retrouvée dans 6 à 12 % des enfants de moins de 5 ans (2). La grippe est une infection courante en pédiatrie qui touche pendant la période épidémique de 20 à 40% des enfants (3,4) et ceux ci sont le principal vecteur de la dissémination du virus (5). Contrairement à l'adulte chez qui le diagnostic est évident, le diagnostic clinique de grippe est difficile chez l'enfant tant le spectre clinique est vaste, dépendant de l'âge, prenant tour à tour une symptomatologie neurologique, respiratoire, ou digestive (6,7). Pendant l'hiver 2000-2001, en Finlande, Peltola *et al* ont montré que la valeur prédictive positive clinique de grippe chez les enfants de moins de 3 ans est de 16% (5). De plus, chez les nourrissons de moins de 6 mois, une infection grippale mime dans plus de 50% des cas un sepsis sévère (6). Dans ce contexte, la réalisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) permet de poser facilement le diagnostic de grippe. De plus cela permettrait d'orienter rapidement la prise en charge et de limiter la réalisation d'examens invasifs et onéreux tout en limitant la prescription d'antibiotiques dont l'utilisation est augmentée de 10 à 30% chez l'enfant en période épidémique (8).

Depuis 1999, des tests de diagnostic rapide de la grippe (TDRG) sont disponibles. Ainsi en 2002, sur une population pédiatrique en période épidémique aux USA, Rodriguez *et al* ont montré, en évaluant 4 TDRG, que la sensibilité de ces tests varie entre 72 et 95% et que la spécificité varie entre 76 et 84% (9) . Cependant, en France, actuellement l'utilisation de ces tests est réservée au réseau de surveillance de la grippe (GROG). Outre la valeur diagnostique du test pour prédire la grippe, plusieurs études ont montré un impact de l'utilisation du TDR en routine aux UP durant la période épidémique sur une diminution significative du nombre de

prescriptions d'examens complémentaires, de durée de passage aux urgences et du nombre de prescriptions d'antibiotiques (10–12). A ce jour, en France, on ne dispose que de peu de données concernant la valeur diagnostique du test en médecine ambulatoire (13) et peu d'études prospectives ont été réalisées, sur l'impact potentiel de l'utilisation du TDR aux UP notamment sur la prescription d'examens complémentaires ou d'antibiotiques (11).

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport du TDR grippe dans l'estimation de la probabilité de la grippe au lit du patient aux urgences pédiatriques de Nantes en période épidémique 2012-2013 par rapport à l'évaluation clinique seule. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact du TDR sur le nombre de prescriptions d'examens et d'antibiotiques puis sur le plan médico-économique.

MATERIEL ET METHODE

1/ Population

Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective et monocentrique, qui s'est déroulée aux urgences pédiatriques de Nantes, pendant la période épidémique grippale 2012-2013. Le recrutement des patients a eu lieu entre le 15/01/2013 et le 18/03/2013, selon les indications du GROG (Groupe Régional d'Observation de la Grippe) identifiant la période de forte épidémie.

Les critères d'inclusion étaient les enfants entre 1 mois et 5 ans, qui se sont présentés aux urgences pédiatriques pendant le pic de l'épidémie, qui présentaient une fièvre nue (sans cause évidente), et pour lesquels un diagnostic différentiel d'infection bactérienne sévère était suspectée, justifiant la prescription d'examens complémentaires, c'est-à-dire ayant eu une fièvre supérieure à 40°C, ou polypnée, ou un épisode de changement de teint, ou une altération de l'état général. (figure 1)

2/ Le TDRG

Les TDRG utilisés étaient tous du laboratoire Quikvue®. Il s'agit d'une technique d'immunochrommatographie. Le test est réalisable au lit du malade, par un prélèvement nasal réalisé à l'aide d'un bâtonnet directement dans une narine de l'enfant, qui est ensuite mis en contact avec le réactif, puis la bandelette est plongée dans le réactif. Le test est positif si une bande rouge apparaît soit du côté de la grippe A, soit du côté de la grippe B. Le résultat est obtenu en 10 minutes (figure 2). Pour chaque test réalisé, un écouvillonnage nasal était également prélevé, et envoyé

au laboratoire de virologie. Il s'agissait du contrôle du test. Le contrôle est considéré comme positif si soit l'immunofluorescence soit la PCR était positive à la grippe.

3/ Le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'estimation par le clinicien de la probabilité de grippe. La prévalence de la grippe dans la cohorte correspond à la probabilité pré test d'être atteint d'une grippe. La probabilité post examen clinique est la probabilité estimée par le praticien d'avoir une grippe à l'issue de son examen clinique et avant la réalisation d'un TDRG. La probabilité post TDRG est la probabilité déclarée par le praticien d'avoir une grippe à l'issue de son examen clinique et après la réalisation du TDRG.

Les critères secondaires étaient la diminution du nombre d'antibiothérapies et d'oseltamivir prescrits, la diminution du nombre d'examens complémentaires réalisés et la diminution des hospitalisations, ainsi que la réduction des coûts de prise en charge.

4/ Déroulement de l'étude

Pendant la durée d'inclusion de l'étude, les pédiatres bénéficiaient aux urgences pédiatriques de kits comprenant : une fiche d'information destinée aux parents, d'un TDR grippe et d'une fiche d'observation à compléter. Pour chaque patient, un kit a été utilisé.

Les enfants se présentant aux urgences pédiatriques pour une fièvre mal tolérée et sans point d'appel, bénéficiaient alors d'un TDRG avant la réalisation d'examens complémentaires, selon le protocole utilisé aux urgences pédiatriques de Nantes (figure 3).

Les médecins les prenant en charge devaient remplir une fiche d'observation comprenant les informations suivantes : la date de passage, les critères épidémiologiques (age, facteur de risque de grippe sévère) les signes cliniques présentés (signes digestif, neurologique, respiratoire), les constantes à l'admission (fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire, saturation en O₂), la probabilité clinique d'une grippe et d'une infection bactérienne sévère (IBS) sur les signes cliniques, avant la réalisation du TDRG, avec leur intervalle de confiance. Il leur était demandé s'ils feraient un bilan (NFS, CRP, PCT, hémocultures, bandelette urinaire (BU), radiographie pulmonaire, ponction lombaire) et s'ils prescriraient des antibiotiques ou de l'oseltamivir ainsi qu'une hospitalisation en l'absence de TDRG et après la réalisation du TDRG. Lorsqu'une analyse d'urines était demandée, il s'agissait d'une BU en première intention chez les enfants entre 3 mois et 5 ans et d'un ECBU en première intention chez les enfants de moins de 3 mois (sur sondage) ou si la BU était positive.

5/ Analyses des coûts

Sur l'intranet du CHU de Nantes sont disponibles les coûts des différents examens réalisés dans les laboratoires. Ainsi, un dosage de CRP coûte 4,05 euros, de PCT coûte 21,60 euros, d'une NFS 8,64 euros et d'une hémoculture 21,60 euros soit un

total pour l'analyse du bilan sanguin infectieux réalisé de 55,90 euros. Un ECBU coûte 17,55 euros. Une radio pulmonaire coûte 28,16 euros.

Les actes paramédicaux coûtent : la réalisation d'un bilan sanguin 6,30 euros, la réalisation de la BU par sondage et l'analyse coûtent 15,75 euros pour un garçon et 12,60 euros pour une fille. Une perfusion d'antibiotique coûte 6,30 euros auquel s'ajoute le prix de l'antibiotique soit 0,50 euros pour de la ceftriaxone.

Ainsi, la réalisation d'un bilan infectieux sanguin et son analyse au laboratoire coûte 62,20 euros

La boîte de 25 tests coûte au CHU 223,90 euros, soit 8,90 euros par test.

Le coût de l'hospitalisation a été calculé à partir du GHS des enfants hospitalisés. Ainsi, le coût estimé des hospitalisations qui auraient eu lieu en l'absence de TDRG, est le coût moyen, par enfant des hospitalisations réelles.

6/ Analyses statistiques

En premier lieu, nous décrivons les caractéristiques démographiques, les symptômes présentés, le délai d'évolution de la fièvre en heures, la probabilité diagnostique avec son intervalle de confiance évalué par les pédiatres et le nombre d'examens complémentaires, d'antibiotiques et d'hospitalisations prescrits. Les analyses descriptives ont été réalisées par le logiciel Excel.

Dans un second temps, nous étudions l'indépendance des variables. Le test de Khi2 a été utilisé (logiciel Epi6) ainsi que le test de Student (Excel). Etait considéré comme significatif un $p<0,05$.

7/ Ethique

Une fiche d'information était remise aux parents pour les informer de la participation de leur enfant à l'étude, et de l'utilisation des données le concernant.

RESULTATS

1/ Population

Parmi les 219 enfants ayant bénéficié d'un TDR grippe aux urgences pédiatriques durant la période épidémique, 49 enfants ont été exclus : 29 avaient plus de 5 ans, 17 présentaient une fièvre avec un point d'appel infectieux identifié (8 otites moyennes aigues, 6 angines, 3 gastro-entérite) et 3 par manque de données (figure 3).

Le tableau 1 montre les caractéristiques cliniques de notre population. Il n'y a pas de différence significative entre les symptômes présentés par le sous groupe des enfants porteurs d'une grippe et ceux des non grippés.

2/ Période d'inclusion

Les inclusions ont eu lieu au pic de l'épidémie 2012-2013 en Loire Atlantique entre le 15 janvier 2013 et le 18 mars 2013 soit des semaines 3 à 11. Cette période a été identifiée par le réseau de surveillance du GROG (figure 4).

La figure 5 rapporte la répartition des inclusions au cours de l'étude en détaillant la proportion de malades ayant une grippe documentée.

3/ Diagnostics confirmés

Dans notre cohorte, 57,0% des enfants présentaient une grippe confirmée, dont 64,9% était une grippe A. On retrouve 8,8% d'infection bactérienne sévère, dont 8 pneumopathies (4,7%), 5 PNA (2,9%), et 1 bactériémie occulte (0,6%). Les autres diagnostics posés dans ce contexte de fièvre ont été des viroses dans 31,7% des cas, une forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (0,6%), une encéphalite, et une anémie hémolytique dans un contexte de virose ORL. Il n'y a pas eu de bactériémie occulte chez les enfants grippés.

4/ Les performances diagnostiques du test

Dans notre étude, la sensibilité du TDRG est de 74,0% [IC95% : 65,0-81,0] et la spécificité de 97% [IC95% : 91,0-99,0]. La valeur prédictive positive du test est de 97,0% [IC 95% : 93,0-100,0] et la valeur prédictive négative de 75,0% [IC 95% : 67,0-82,0].

5/Prévalence, probabilité évaluée par le pédiatre post examen clinique et post TDRG, et probabilité réelle.

5-1 : GRIPPE (tableau 2 et figure 6A)

La prévalence de la grippe dans notre population a été établie à posteriori au vu des résultats du laboratoire de virologie. Ce chiffre correspondant à la probabilité pré test est de 57,0% [IC95% : 49,6-64,4].

Le tableau 2 montre l'évaluation des probabilités diagnostiques de grippe. A l'issue de l'examen clinique, les cliniciens estiment la probabilité de grippe à 66,0% [IC95% : 63,4-68,6]. En présence d'un TDRG positif, la probabilité diagnostique de grippe passe de 66,0% à 92,4% [IC95% : 89,5-95,3]. En présence d'un TDRG négatif, la probabilité de grippe passe de 66,0% à 30,8% [IC95% : 29,0-32,5].

La figure 6-A montre la probabilité réelle post TDRG d'avoir une grippe : elle est de 20,0% en cas de TDRG négatif et de 99,0% en cas de TDRG positif.

5-2 IBS (tableau 2 et figure 6B)

La prévalence des IBS dans notre population a été établie à postériori au vu des résultats bactériologiques. Elle est de 8,8% [IC95% 4,9-13,0].

Le tableau 2 montre l'évaluation des probabilités diagnostique d'IBS. A l'issue de l'examen clinique, les cliniciens estiment la probabilité d'IBS à 30,2% [IC95% : 27,5-32,9]. En présence d'un TDRG positif, la probabilité diagnostique d'IBS passe de 30,2% à 10,0% [IC95% : 9,9-10,1]. En présence d'un TDRG négatif, la probabilité d'IBS passe de 30,2% à 36,6% [IC95% : 32,1-41,1].

La figure 6-B montre la probabilité réelle post TDRG d'avoir une IBS : elle est de 18,0% en cas de TDRG négatif et de 0% en cas de TDRG positif.

6/ Impact du TDR sur le nombre de prescription (tableau 3)

La prescription d'antibiotiques en l'absence de TDRG n'a pas pu être évaluée exactement devant l'absence de données. En effet les pédiatres n'ont pas répondu sur un tiers de la cohorte, car leur décision dépendait des résultats du bilan biologique.

Les enfants présentant un TDRG positif, ont fait l'objet de moins de bilans biologiques, de radiographies pulmonaires, d'analyses d'urines, et de moins de prescriptions d'antibiotiques que les enfants présentant un TDRG négatif, et cela de façon significative ($p<0,0005$).

L'utilisation du TDRG a diminué les intentions de prescriptions des praticiens : il a permis une diminution globale significative ($p<0,05$) des prescriptions d'examens complémentaires (bilan biologique, radiographie pulmonaire et BU).

Le nombre de prescriptions d'oseltamivir est indépendant de la positivité du TDRG. On observe une épargne d'hospitalisation, non significative, qui aurait été de 39 (22,9%) en l'absence de TDRG, et qui passe à 11 (13,7%) en cas de TDRG positif et à 18 (20,0%) en cas de TDRG négatif.

7/ Aspect médico-économique (tableau 4)

L'estimation des coûts qui auraient pu être engendrés en l'absence de TDRG s'élève à 60620,0 euros. Le coût engendré post examen clinique et post TDRG (incluant le prix des TDRG) s'élève 41809,9 euros. L'épargne estimée est donc de 102 euros par patient.

DISCUSSION

La réalisation d'un TDRG au pic de l'épidémie améliore significativement l'estimation de grippe faite par le clinicien au lit du patient à l'issue de son seul examen clinique. En effet en cas de TDRG positif l'estimation de la probabilité de grippe par le clinicien passe de 66% [IC 95% : 63,4-68,6] à 92,4% [IC 95% : 89,5-95,3] et en cas de TDRG négatif à 30,8% [IC 95% : 29,0-32,5]. Il permet de conforter le clinicien dans sa démarche diagnostique, et cela s'explique probablement par l'excellente sensibilité et spécificité du TDRG dans notre étude, respectivement 74% et 97% ainsi que de la forte prévalence de la grippe. Comme déjà publié (5,6), il n'existe pas dans notre cohorte de symptôme statistiquement associé au diagnostic de grippe chez le petit enfant, confirmant la difficulté diagnostique. De plus, le fait d'avoir un diagnostic de grippe diminue la probabilité d'avoir une IBS, résultat concordant avec le fait que la coexistence entre une IBS et une infection virale est rare (2). Il n'y en a d'ailleurs aucune dans notre étude. Enfin le TDRG permet de façon significative, une réduction globale du nombre de bilans biologiques, de radiographies pulmonaires et d'analyses d'urines. En cas de TDRG positif on observe, de plus, une limitation significative des prescriptions d'antibiothérapies (versus TDRG négatif), comme cela avait déjà été montré dans plusieurs études (2,11,14). Sur le plan médico-économique, une épargne de 102 euros par patient, au pic de l'épidémie est envisageable grâce au TDRG.

Cette étude comporte pourtant des limites : elle est monocentrique et sur une seule épidémie. On peut aussi reprocher l'absence de suivi des patients, ce qui pose la question du nombre de reconsultations, d'examens et de traitements ultérieurs et des

coûts engendrés. Enfin, il s'agit d'une approche déclarative des pédiatres de leurs pratiques dans l'estimation des prescriptions avant la réalisation du TDRG. Cependant la représentation de notre échantillon est bonne puisque que la prévalence de l'IBS est proche de celle rapportée dans d'autres études (2,15), et que la prévalence de la grippe y est particulièrement élevée, reflet du respect des indications de prescription du TDRG par l'équipe médicale.

Dans notre étude, les pédiatres surestiment la probabilité d'avoir une IBS, qui reste toujours supérieure à la probabilité réelle (30% vs 8,8% IBS). En cas de TDRG négatif la probabilité réelle d'IBS post test est multipliée par deux (18%versus 8,8%), et parmi ces enfants, 15 (soit 16% des TDRG négatif) ont présenté une IBS. Van den Bruel *et al.* ont montré sur une cohorte de 3369 enfants en Belgique (15), que le « sentiment » des praticiens d'une infection grave a une bonne spécificité et un excellent rapport de vraisemblance positif pour une IBS. Ainsi, même si les praticiens surestiment la probabilité d'IBS, il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires en cas de TDRG négatif, notamment si l'enfant présente un des signes du groupe à haut risque d'IBS du rapport de NICE (16), notamment un teint pale ou cyanosé, un bombement de la fontanelle, un cri anomal, une conscience anormale, un grognement, une polypnée, une température supérieure a 38°C chez les enfants entre 0 et 3 mois et supérieure a 39°C chez les plus de 6 mois, une convulsion.

On ne montre pas de diminution significative des hospitalisations, probablement expliquée par le fait que l'hospitalisation est indiquée devant une mauvaise tolérance

de la fièvre ou la gravité des symptômes présentés ou des critères environnementaux plutôt que par le diagnostic en lui même. De plus, en cas de TDRG négatif, la prescription d'antibiotiques est majorée de façon significative, expliquée par la crainte d'une IBS dont la probabilité évaluée par le pédiatre aux urgences est augmentée (36,6% vs 30,2%). Dans ce contexte, pour avoir une diminution significative du nombre de prescriptions d'antibiotiques sur l'ensemble de notre population, il faudrait que la prévalence de la grippe soit encore plus élevée. Peltola *et al.* ainsi que Leung *et al.* ont montré que 12% des enfants porteurs de grippe présentaient une CRP supérieur à 40mg/L et que 8% des enfants présentaient plus de 15000 leucocytes/mm³ sur la numération (17). Ainsi, dans ce contexte, au moins 12% des enfants TDRG positif auraient présenté des critères biologiques justifiant une prescription d'antibiotiques et la prescription d'antibiotiques aurait été majorée d'au moins autant. Par ailleurs, le TDRG représente un avantage certain afin de limiter les coûts des soins, ainsi qu'en terme d'écologie bactérienne et de limitation de la perturbation de la flore. En effet comme l'avaient montré Goossens *et al.*, il existe une relation entre le nombre et le type d'antibiotique utilisé et les résistances bactériennes aux antibiotiques (18) : plus le nombre d'antibiotiques utilisé est important et plus il existe des résistances. Enfin, on pourrait espérer que l'utilisation ciblée des TDRG pourrait être comparable à celle des streptotests, qui sont également faciles à utiliser, rapides, et qui permettent une diminution de près 50% des antibiotiques prescrits (19).

On montre une faible utilisation de l'oseltamivir dans notre étude, même chez les patients à risques, alors que l'oseltamivir est largement utilisé par d'autres équipes pour limiter la propagation du virus dans l'entourage, réduire l'intensité des

symptômes, diminuer le risque de surinfection et tout en présentant une bonne tolérance clinique (20). Cela peut s'expliquer par le fait que l'oseltamivir est efficace lorsqu'il est donné tôt, au plus tard dans les 48 premières heures après le début des symptômes, et que dans notre étude, la consultation a eu lieu dans une moyenne de 60 heures.

En conclusion, l'utilisation des TDRG semble une aide confirmée pour les cliniciens aux urgences pédiatriques en période épidémique et permettrait en limitant les prescriptions d'examens complémentaires, de réduire à la fois les coûts des passages aux urgences pédiatriques mais aussi la durée d'attente, surtout en période épidémique. Cette étude a été l'occasion de confirmer la faisabilité de ces TDR en routine en période de forte affluence. Ils sont à utiliser, exclusivement, en période épidémique de grippe, car l'impact sur le nombre de prescriptions d'examens complémentaires sera d'autant plus important que la prévalence de la grippe est élevée. Enfin même si les performances du TDRG sont comparables à celle du streptotest en France (21), son coût le rend difficilement utilisable en routine libérale. Pour autant l'étude médico-économique sur cet échantillon aux urgences pédiatriques semble prometteuse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gorelick MH, Alpern ER, Alessandrini EA. A system for grouping presenting complaints: the pediatric emergency reason for visit clusters. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2005;12(8):723–31.
2. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2004;113(6):1728–34.
3. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis.* 2002;185(2):147–52.
4. Fraaij PLA, Heikkinen T. Seasonal influenza: the burden of disease in children. *Vaccine.* 2011;29(43):7524–8.
5. Peltola V, Reunanan T, Ziegler T, et al. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;41(8):1198–200.
6. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3(3):218–21.
7. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, et al. Admission diagnoses of children 0–16 years of age hospitalized with influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2012;31(3):225–31.
8. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342(4):225–31.
9. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(3):193–6.
10. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, et al. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type a on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(1):41–3.
11. Pierron S, Haas H, Berlioz M, et al. Impact of rapid influenza test during influenza epidemic in all febrile children less than 6 years old in a pediatric emergency department. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie.* 2008;15(8):1283–8.

12. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics*. 2003;112(2):363–7.
13. De La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, et al. Impact of influenza rapid diagnostic tests (IRDT) on the diagnosis of influenza and on the management of influenza in children in ambulatory pediatric setting. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie*. 2009;16(3):288–93.
14. Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Benito J, Carrasco-Colom J, Gomez B, Hernández-Bou S, et al. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low-risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Nov;28(11):1026–8.
15. Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *BMJ*. 2012;345:e6144.
16. Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M, Guideline Development Group and Technical Team. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2013;346:f2866.
17. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Feb 1;36(3):299–305.
18. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579–87.
19. Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, et al. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(11):748–50.
20. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD002744.
21. Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, et al. Spectrum and inoculum size effect of a rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *PloS One*. 2012;7(6):e39085.

ANNEXES

Annexe 1

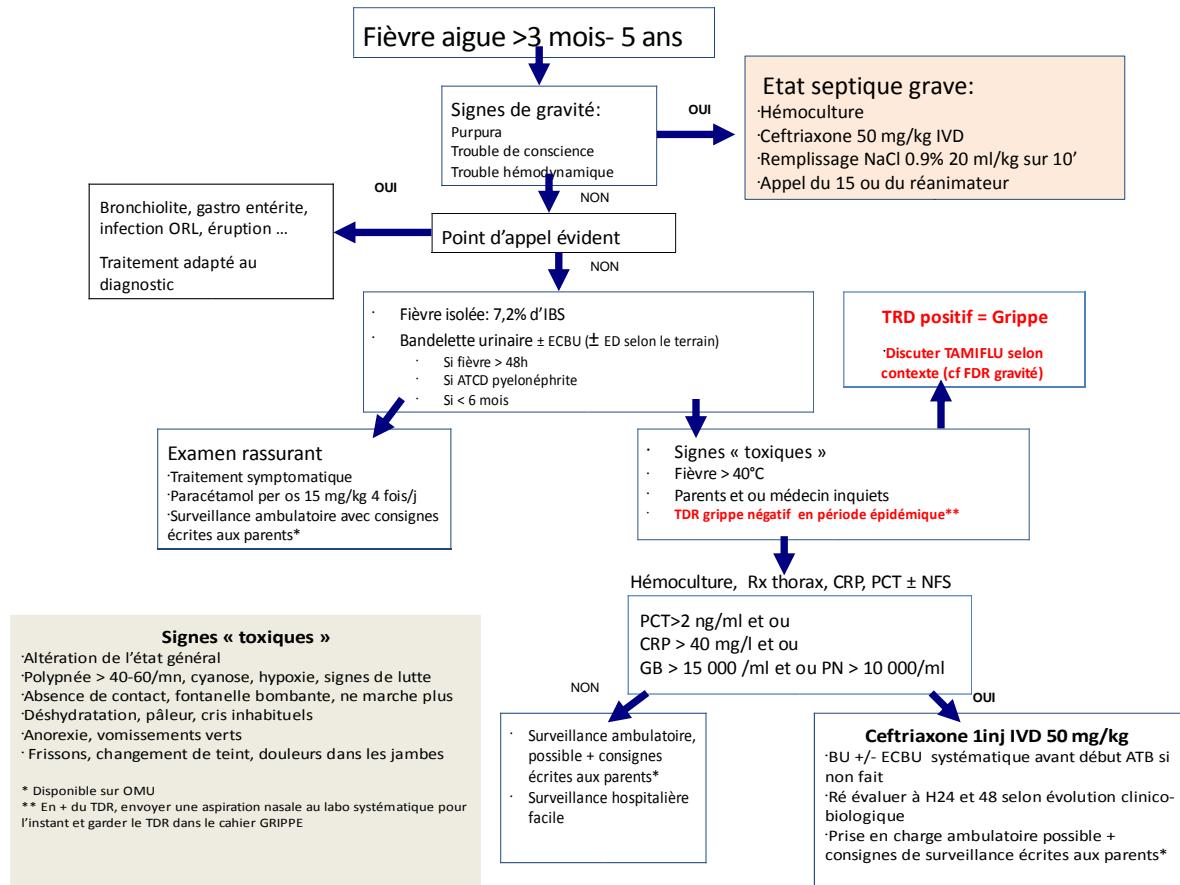


Figure 1 : Prise en charge d'une fièvre sans point d'appel aux urgences pédiatriques de Nantes, hiver 2012-2013

IBS = infection bactérienne sévère, GB= globules blancs, PN = polynucléaires neutrophiles, CRP = C-reactive protéine, PCT = procalcitonine, FDR = facteur de risque, IVD = intraveineuse directe, BU = bandelette urinaire, ECBU = examen cytobactériologique des urines, ED, examen direct, NFS = numération formule sanguine

Annexe 2 :

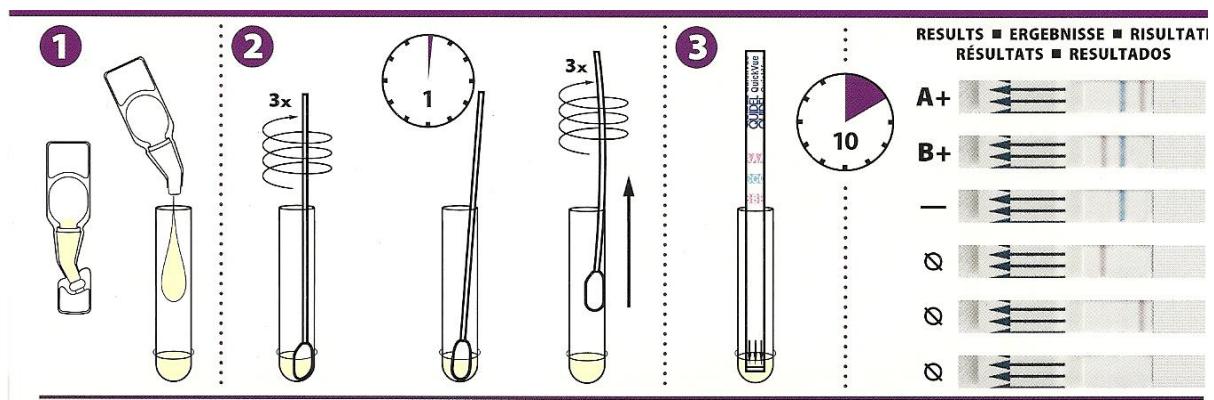


Figure 2 : Méthodologie du TDRG Quickvue® (laboratoire Quidel)

Annexe 3

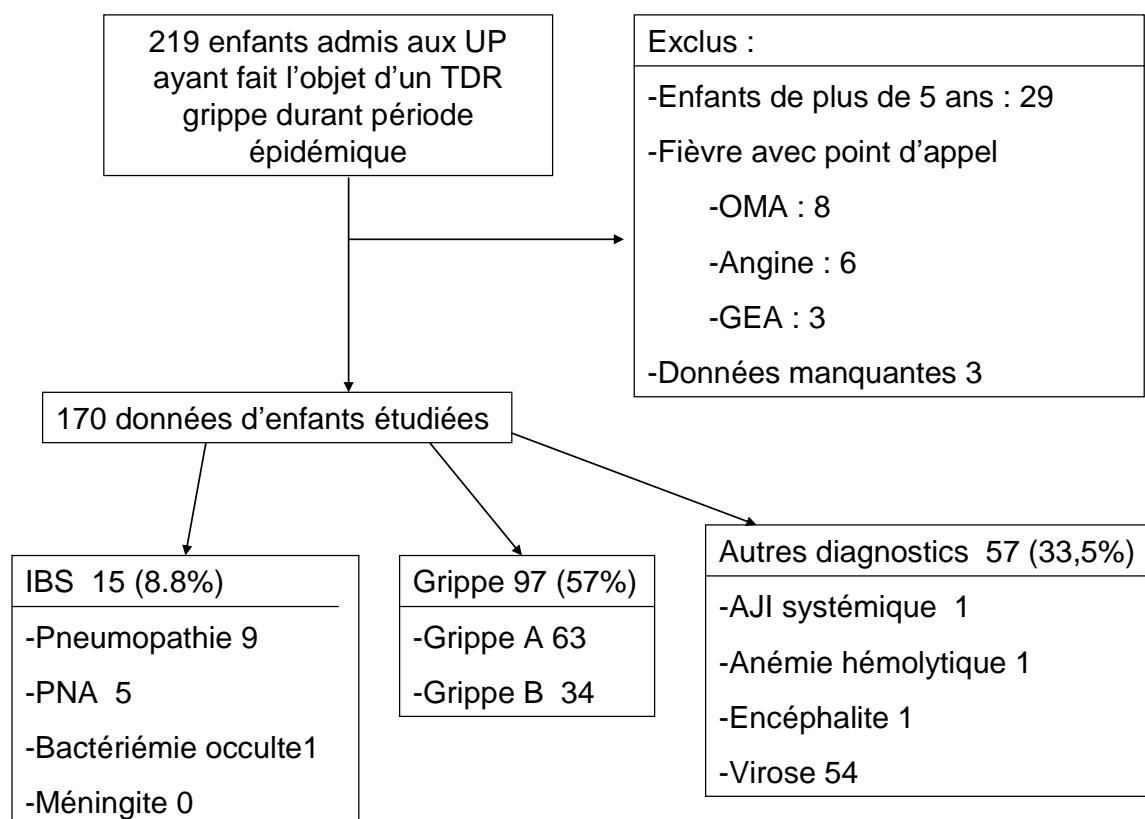


Figure 3: Flow chart de l'étude

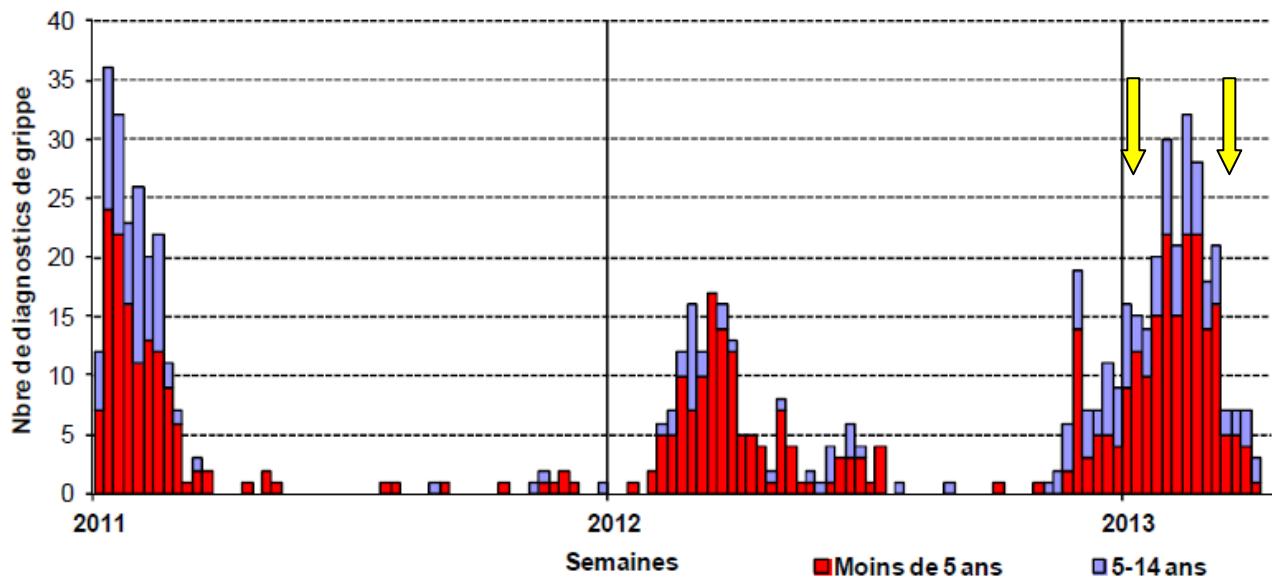
Annexe 4

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques

	Total n= 170		Grippés n= 97		Non Grippés n = 73		p
Age (mois)							
moyenne (IC)	22,2	(19,5-24,9)	23	(20,2-25,8)	37	(31,2-42,8)	0,20
Sexe n (%)							
filles	78	(45,8)	45	(45,9)	31	(42,5)	0,06
garçons	92	(54,2)	52	(51,1)	42	(57,5)	0,06
Durée d'évolution des symptômes (heures)							
moyenne (IC)	60,2	(51,6-68,8)	63,9	(63,3-64,5)	144,0	(120,6-167,4)	0,33
Max de la fièvre (°C)							
moyenne (IC)	39,6	(39,5-39,7)	39,6	(39,5-39,7)	39,5	(39,0-40,0)	0,13
Signes associés n (%)							
toux	122	(71,7)	73	(75,2)	45	(61,6)	0,06
frissons	62	(36,4)	30	(30,9)	31	(42,5)	0,12
rhinorrhée	141	(82,9)	86	(88,6)	56	(76,7)	0,06
gène respiratoire	45	(26,4)	27	(27,8)	16	(21,9)	0,40
signes digestifs	54	(31,7)	32	(32,9)	21	(28,8)	0,56
myalgies	32	(18,8)	22	(22,6)	8	(11,0)	0,05
convulsions	18	(10,5)	7	(7,2)	10	(13,7)	0,1
Grippe A n (%)	63	(37,0)	63	(64,9)			
Grippe B n (%)	34	(20,0)	34	(35,1)			

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des enfants de la cohorte : il n'y a pas de différence significative entre les 2 sous groupes (enfant grippe +, versus enfant grippe -)

Annexe 5



Source : RPU CHU de Nantes - Sursaud®/InVS

Figure 4 : Répartition du nombre de grippes à Nantes par semaine chez les enfants de moins de 14 ans.

Notre étude s'est déroulée au pic de l'épidémie entre les semaines 3 et 11 (flèches jaunes), période pendant laquelle le nombre de cas de grippes par semaine chez les enfants de moins de 5 ans était supérieur à 10.

Annexe 6

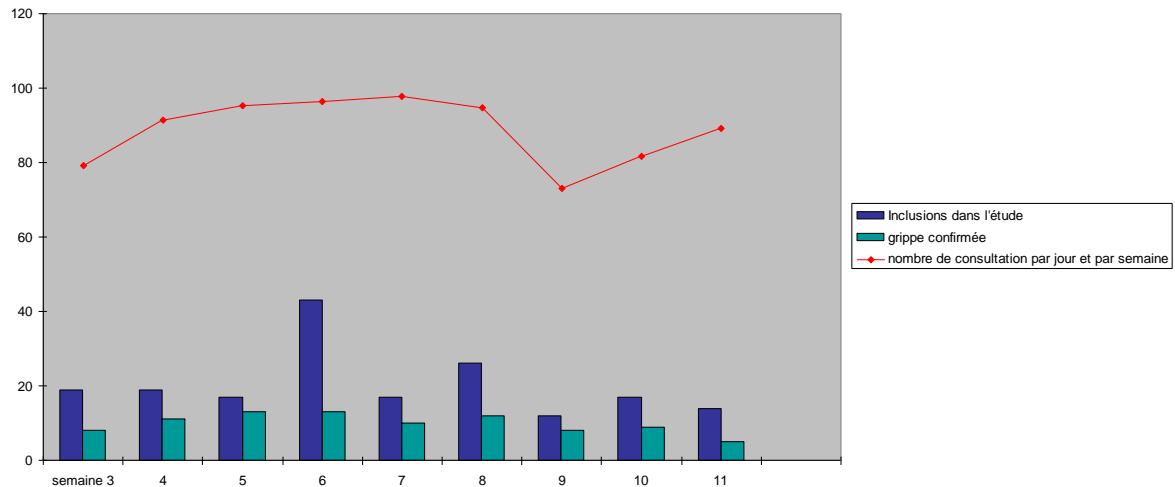


Figure 5 : Nombre de patients inclus par semaine et nombre de grippes confirmées (immunofluorescence ou PCR positif) par semaine. Evolution du nombre de consultations par jour et par semaine pendant la durée de l'étude.

Annexe 7

Tableau 2 : Evaluation des probabilités de diagnostic de grippe et d'IBS

	Probabilité post ex clinique	Probabilité post TDRG	
	Moyenne (%) (IC 95%)	Test + Moyenne (%) (IC95%)	Test – Moyenne (%) (IC95%)
Probabilité d'avoir la grippe selon le pédiatre •Borne inférieure de l' IC 95% selon le pédiatre •Borne supérieure de l' IC 95% selon le pédiatre	66 (63,4-68,6) 53,4 (50,7-56,2) 77,5 (74,35-80,7)	92,4 (89,5-95,3) 86,2 (86,0-86,4) 96,2 (93,6-98,8)	30,8 (29,0-32,5) 23,0 (19,8-26,2) 41,1 (37,0-45,2)
Diagnostic d'avoir une IBS selon le pédiatre •Borne inférieure de l' IC 95% selon le pédiatre •Borne supérieure de l' IC 95% selon le pédiatre	30,2 (27,5-32,9) 21,4 (18,1-24,7) 42,7 (39,9-45,6)	10,0 (9,9-10,15) 17,7 (17,2-18,2) 6,8 (6,6-7,0)	36,6 (32,1-41,1) 29,5 (23,7-35,3) 49,5 (45,3-53,7)
Prévalence de la grippe (données labo)	57 (49,6-64,4)	99 (96,8-101,2)	20 (11,7-28,3)
Prévalence de l'IBS (selon résultats bio)	8,8 (4,9-13)	0 (-1,2-3,2)	17 (9,2-24,8)

Tableau 2 : Evaluation des probabilités de diagnostic de grippe et d'IBS

La prévalence de la grippe évaluée à posteriori est de 57 % [IC 95% : 49,6-64,4] et celle de l'IBS 8,8% [IC 95% : 4,9-13].

Annexe 8

Figure 6-A:
Probabilité post test de la grippe

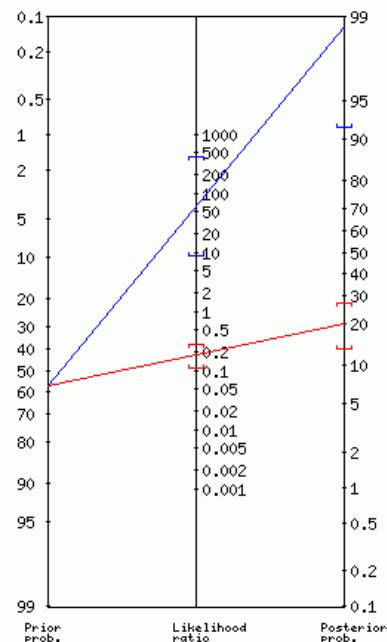


Figure 6-B:
Probabilité post test IBS

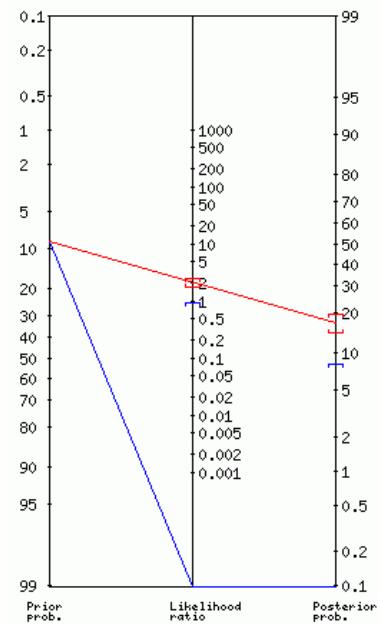


Figure 6 : Nomogrammes de Bayes : évaluation des probabilités pré et post test des IBS et de la grippe en cas de TDRG positif (en bleu), en cas de TDRG négatif (en rouge).

Annexe 9

Tableau 3 : Nombre de prescriptions					
	Post examen clinique N=170 (%)	Post TDRG, cohorte entière N=170 (%)	Post TDRG + N=80 (%)	Post TDRG - N=90 (%)	
Bilan biologique	133 (78,2)	70 (41,1)*	6 (7,5)**	64 (71,1) °	
Radio pulmonaire	113 (66,4)	78 (45,8)*	20 (25,0)**	58 (64,4) °	
BU	112 (65,8)	53 (31,2)*	6 (7,5)**	47 (52,2) °	
Antibiotique		37 (21,7)	4 (5,0)	33 (36,6) °	
Tamiflu	2 (1,1)	4 (2,3)	4 (5,0)	0 (0,0)	
Hospitalisation	39 (22,9)	29 (17,0)	11 (13,7)	18 (20,0)	

*: p<0.05 versus population totale post examen clinique

** p< 0.0005 versus population totale post examen clinique

° p<0,0005 versus population post TDRG +

Tableau 3 : Nombre de prescriptions aux urgences pédiatriques.

Post examen clinique : il s'agit de l'intention de prescriptions par le clinicien au stade post examen clinique (déclaratif). Post test TDRG, cohorte entière : Dénombrement des prescriptions effectuées à l'issue de la prise en charge globale (examen clinique + TDR). Post test TDR+ : Prescriptions observées à l'issue de la prise en charge en cas TDR+. Post test TDR- : Prescriptions observées à l'issue de la prise en charge en cas TDR-.

Le nombre des prescriptions d'antibiotiques après l'examen clinique seul n'a pu être évalué dans notre étude devant l'insuffisance de données.

Annexe 10

Tableau 4 : cout en euros des examens et épargne attendue			
	Nombre/Coût des intentions de prescription post examen clinique	Nombre/Coût des prescriptions post TDRG	Épargne attendue
Bilan sanguin 62,2 euros	8272,6	4354	3918,6
BU (sondage+analyse) 15,75 euros chez le garçon 12,6 euros chez la fille	1587,6	743,4	844,2
RP 28,16 euros	3182	2196,5	985,6
ATB (perfusion + ROCEPHINE) 16,75		619,7	
Oseltamivir 1 boîte de sirop : 12,4 euros	24,8	49,6	-24,8
Hospitalisation Estimation : 1219,3 euros	47552,7	35359,7	12193,0
TOTAL	60620,0	43322,9	17297,1

Tableau 4 : Coût des examens (coût des actes IDE + analyses des examens) et épargne attendue

Coût des intentions de prescriptions : coût des prescriptions qui auraient été réalisés aux urgences pédiatrique en l'absence de TDRG. Coût des prescriptions post TDRG : coût réels des prescriptions effectués sur la cohorte, ne tenant pas compte des TDRG. Epargne attendue : coût des intentions de prescription – coût réel des prescriptions réalisées. Epargne totale attendue : épargne attendue – coût des TDRG (soit 8,9 euros x170)

Le coût de l'antibiothérapie (ATB) a été estimé sur la prescription la plus fréquente (ceftriaxone) pour une durée de 48h, soit 2 doses d'antibiotiques à 0,5 euros + 2 perfusions d'acte IDE + une ablation de perfusion, soit 16,75 euros.

Le coût de l'hospitalisation post examen clinique a été estimé à partir du coût des hospitalisations réelles (post TDRG) : il s'agit d'un coût moyen des hospitalisations réelles par personne.

Titre de thèse : L'impact des TDR Grippe aux urgences pédiatriques de Nantes, pendant la période épidémique grippale 2012/2013

RESUME

Objectif:

La grippe est une infection courante en pédiatrie en période épidémique dont le diagnostic est difficile tant le spectre clinique est large. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport du TDR grippe dans l'estimation de la probabilité de la grippe au lit du patient aux urgences pédiatriques de Nantes en période épidémique.

Méthode :

Il s'agissait une étude de cohorte prospective qui s'est déroulée aux urgences pédiatriques de Nantes au pic de l'épidémie grippale 2013. Les critères d'inclusions étaient les enfants âgés de 1 mois et 5 ans, se présentant pour une fièvre mal tolérée et sans point d'appel. Le critère de jugement principal était l'estimation par le clinicien de la probabilité de grippe avant et après la réalisation d'un TDRG. Les critères secondaires étaient l'impact sur les prescriptions d'antibiothérapies, d'oseltamivir, d'examens complémentaires, d'hospitalisations, ainsi que sur les coûts de prise en charge.

Résultats

170 enfants ont été inclus pendant les 9 semaines. La prévalence de la grippe était de 57%. A l'issu de l'examen clinique seul, la probabilité clinique de grippe était de 66,0% [IC 95% : 63,4-68,4]. Après réalisation du TDRG, on observait une augmentation significative à 92,4 % [IC 95% 89,5-95,3] en cas de test positif et une diminution significative à 30,8% [IC 95% : 29,0-32,5] en cas de test négatif. Le TDRG a permis une réduction significative des prescriptions d'examens complémentaires ($p<0,05$) notamment des bilans biologiques, des radiographies pulmonaires et des analyses d'urines. Enfin l'analyse médico-économique a montré une épargne potentielle de 102 euros par patient grâce à l'utilisation des TDRG.

Conclusion

Le TDRG semble une aide diagnostique intéressante en période épidémique, et limiterait la prescription d'antibiotiques et d'examens complémentaires, ainsi que les coûts de passages aux urgences.

MOTS CLES

Enfant – test de diagnostic rapide (TDR) – probabilité diagnostique – fièvre sans point d'appel