

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2009

N° 49

THESE
Pour le

**DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification en Médecine Générale**

Par

Mélissa Lalu

Née le 8 juillet 1981 à la Roche sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2009

**INTÉRÊT DU TDR GRIPPAL
AUX URGENCES PÉDIATRIQUES EN PÉRIODE ÉPIDÉMIQUE :
ÉTUDE PROSPECTIVE D'UNECOHORTE DE 4000 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur POTEL Gilles

Directeur de thèse : Madame le Docteur GRAS-LEGUEN Christèle

SOMMAIRE

I INTRODUCTION	3
II MATERIEL ET METHODES	6
III. RESULTATS ET ANALYSES DES DONNEES	9
Avec TDR	11
SANS TDR	11
A ANALYSE UNIVARIEE	12
PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES ET RADIOGRAPHIES DE THORAX AUX URGENCES	14
B ANALYSE MULTIVARIEE	14
C VALEUR DIAGNOSTIQUE DU TDR PAR RAPPORT AU TEST REFERENCE DU LABORATOIRE DE VIROLOGIE	15
III.DISCUSSION	17
IV.CONCLUSION	30
V BIBLIOGRAPHIE	31

I INTRODUCTION

La fièvre est l'un des motifs les plus fréquents de consultation aux urgences pédiatriques notamment pendant la période hivernale (30-40%) (1). La grippe est une cause fréquente de fièvre dont les symptômes sont très peu spécifiques chez le jeune enfant, ce qui rend le diagnostic malaisé (27). Le virus de la grippe est une particule sphérique d'un diamètre de 80 à 120 nanomètres. C'est un virus enveloppé et à l'intérieur de l'enveloppe se trouve le génome viral. Le génome du virus de la grippe est constitué de huit brins d'ARN associés à des protéines. L'ensemble ARN et nucléoprotéine constitue les nucléocapsides qui permettent de différencier les différents types de virus A et B. La surface des virus est constituée d'une enveloppe lipidique sur laquelle sont enchâssées deux protéines de surface l'hémagglutinine et la neuraminidase. L'hémagglutinine permet au virus de s'attacher aux cellules cibles de l'organisme, notamment les cellules de l'épithélium respiratoire. La neuraminidase diminue la viscosité du mucus, elle détruit les récepteurs cellulaires de surface et elle permet au virus de quitter la cellule (figure 1).

Le problème diagnostique est particulièrement crucial chez l'enfant de moins de 3 ans car les symptômes grippaux (fièvre, rhinorrhée, toux, courbatures, signes digestifs et neurologiques) à cet âge peuvent être confondus avec ceux de la bactériémie occulte qui représente une urgence diagnostique compte tenu de la gravité potentielle de ces infections bactériennes. La bactériémie occulte est une infection bactérienne sérieuse qui peut progresser très rapidement même si la présentation clinique initiale est parfois trompeuse car rassurante. Les enfants porteurs d'une bactériémie guérissent dans

certains spontanément mais il existe pourtant un risque de localisations secondaires (méningite, pneumonie, septicémie, ostéoarthrite) qui fait toute la gravité de l'infection avec un risque global de mortalité estimé à 7,7% (29,30).

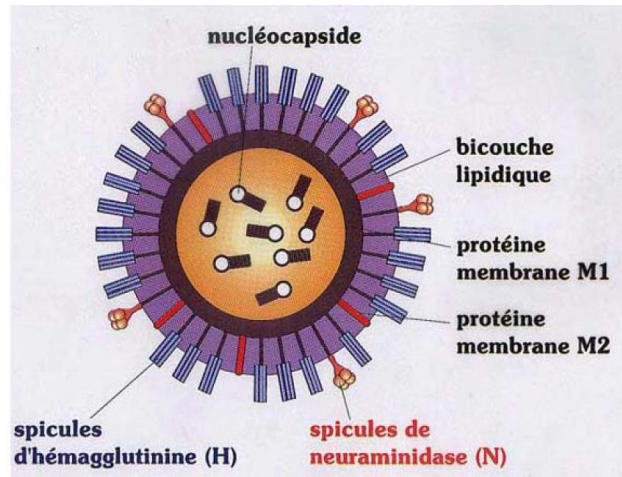
Par conséquent il est souvent nécessaire de faire des examens complémentaires (NFS, CRP, PCT, hémocultures, bandelette urinaire, radiographie pulmonaire) afin de distinguer les enfants qui présentent une infection bactérienne de ceux qui sont porteurs d'une grippe (12). Toutefois, la réalisation systématique d'un bilan sanguin chez l'enfant constitue un geste pénible, chronophage et coûteux (14).

On dispose aujourd'hui de test de diagnostic rapide pour la grippe (TDRG) sous forme d'écouvillon utilisable au lit du patient. Le test de diagnostic rapide est basé sur la reconnaissance des anticorps dirigés contre les nucléoprotéines. Il permet de détecter les virus de la grippe A et B sur les écouvillons des sécrétions nasales et on obtient les résultats en 15 minutes par lecture simple de la bandelette réactive (figure 2). La valeur diagnostique de ces tests a déjà été validée lors d'études antérieures (1, 2, 7, 8, 9). Par ailleurs, une étude récente réalisée chez 1091 enfants de moins de 3 mois montre que le risque de présenter une infection bactérienne est diminué chez les enfants porteurs de la grippe même s'il est observé 3 cas (2.4%, IC95% 0.5%-6.9%) d'infections urinaires (RR = 0.19 ; IC95% 0.06-0.59) (23). On fait l'hypothèse que le diagnostic de grippe à l'aide d'un TDR permettrait d'identifier les enfants porteurs d'une grippe et à faible risque d'infection bactérienne afin de limiter les indications de bilans sanguins.

L'objectif de cette étude est d'évaluer chez tous les enfants de moins de quinze ans, se présentant dans un service universitaire d'urgences pédiatriques pour fièvre en période d'épidémie grippale l'impact du TDRG sur le temps de passage aux urgences pédiatriques, sur la prescription d'examens complémentaires et d'antibiotiques. La réalisation conjointe d'un prélèvement destiné à la recherche classique du virus grippal par le laboratoire permettra de confirmer la fiabilité du TDR dans ce contexte.

Le virus de la grippe

Structure des virus influenza



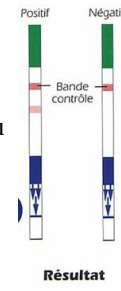
Pandémie grippale : Rapport du Comité de lutte contre la grippe fonctionnant en groupe de travail du HCSP/CTV :

8

Figure 1 : structure du virus de la grippe

Tests de diagnostic rapide de la grippe

- Basés sur les anticorps dirigés contre les nucléoprotéines
- Influenza A et / ou B
- Lecture simple sur la bandelette réactive en 15 minutes « au lit du malade »



II MATERIEL et METHODES

Cette étude prospective et unicentrique a été conduite dans le service des urgences pédiatriques du CHU de NANTES entre le 24 décembre 2008 et le 14 février 2009. Notre service est un service d'accueil polyvalent fréquenté par 30000 enfants par an. L'étude a débuté au franchissement du seuil épidémique défini par les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG). Les pédiatres devaient inclure les enfants fébriles de tout âge, présentant au moins un des symptômes suivants : fièvre, myalgies, courbatures, asthénie, gêne respiratoire, vomissements. Les enfants pouvaient présenter une infection focalisée associée (en particulier une otite moyenne aigue) et être inclus quelle que soit la durée des symptômes lors de la consultation. La vaccination antigrippale n'était pas un critère d'exclusion.

Le test Quick Vue (Quidel) détectant les virus A et B par immunomarquage en quinze minutes a été utilisé sur les sécrétions rhinopharyngées recueillies par écouvillonnage nasal). Les résultats ont été comparés pour 57 patients au test par immunofluorescence directe fait au laboratoire de virologie du CHU de Nantes.

Les données démographiques (âge, sexe, facteurs de risque, jour de consultation, heure de consultation, durée de passage, consultation préalable), cliniques (durée des symptômes, fièvre, gêne respiratoire, saturation en oxygène, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, vomissements, asthénie, courbatures, myalgies), paracliniques (examens biologiques, ECBU, radiographie pulmonaire) et thérapeutiques (le type d'antibiotique et la durée) ont été recueillies sur les observations médicales.

L'objectif principal était d'évaluer, en période épidémique la durée de passage aux urgences pédiatriques de Nantes des enfants présentant un syndrome grippal en fonction

de la réalisation ou non d'un TDR. Les objectifs secondaires étaient de comparer, selon ces résultats, le recours aux examens complémentaires et la prescription d'antibiotiques. Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS 15.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Le test de khi 2 ou le test exact de Fisher, pour les variables qualitatives, et le test de Mann et Whitney, pour les variables quantitatives, ont été effectués pour comparer les différents groupes.

III. RESULTATS ET ANALYSES DES DONNEES

L'étude s'est déroulée entre le 24 décembre 2008 et le 14 février 2009 aux urgences pédiatriques du CHU de NANTES. Pendant la période de l'étude 4206 enfants ont consulté, et 414 ont fait l'objet d'une suspicion de grippe. Deux cent cinquante huit enfants ont fait l'objet d'un prélèvement nasal destiné au laboratoire de virologie pour recherche de grippe, et 156 ont fait l'objet d'un TDR. Cinquante sept enfants ont fait l'objet à la fois d'un TDR et d'un test au laboratoire. Sur les 156 enfants qui ont eu un TDR 81 sont revenus positifs soit 51,9%. Parmi les 258 enfants qui ont eu une virologie nasale 129 sont revenus positifs soit 50%. Dans les 2 groupes la proportion de garçon et de fille est la même. L'âge moyen dans le groupe sans TDR est réduit de moitié par rapport au groupe avec TDR. La majorité des enfants dans les deux groupes avaient moins de 36 mois et consultaient un jour de semaine. On a retrouvé le même pourcentage de consultations pendant les gardes dans les deux groupes mais plus de consultations le week-end dans le groupe sans TDR. La moitié des enfants dans chaque groupe avaient eu une consultation au préalable (48% et 50,4%). Dans les deux groupes plus de la moitié des enfants présentaient des symptômes depuis moins de 48h.

Dans le groupe avec TDR la moyenne de la fièvre était de 39,5 ($\pm 0,9$), 43,6% des enfants avaient une gêne respiratoire associée, 25% des vomissements, 37,2% une asthénie et 1,18% des courbatures. Dans le groupe sans TDR la moyenne de la fièvre était à 38,9 ($\pm 1,15$), 48,8% des enfants avaient une gêne respiratoire associée, 22,11% des vomissements, 30,6% une asthénie et 30,6% des courbatures. Le pourcentage de surinfections dans les deux groupes était le même avec toutefois une différence de répartition. Le groupe avec TDR avait plus d'OMA alors que le groupe sans TDR

présentait une majorité de pneumopathie et de bactériémies. Les pourcentages de méningites dans les deux groupes étaient les mêmes.

La population étudiée est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : description de la population

Les chiffres correspondent au nombre d'enfants concernés puis en pourcentage (%)

	Avec TDR		Sans TDR		P =
nombre		156		258	
Sexe	M	94 (60,2)	153 (59,3)		NS
	F	62 (39,8)	105 (40,7)		NS
Age (mois)		35,16±32,9	18,18±26,01		0,001
< ou = à 3 mois		10 (6,4)	77 (29,8)		0,001
< ou = à 36 mois		105 (67,3)	209 (81)		0,01
Facteur de risque		18 (11,5)	34 (13,2)		NS
Consultation jour de semaine		137 (87,8)	187 (72)		NS
Consultation week end		19 (12,2)	71 (28)		NS
Consultation sur garde 18h-8h		60 (38,5)	102 (39,5)		NS
Consultation préalable		75 (48)	130 (50,4)		NS
Durée des symptômes					
< ou = à 12h		31 (19,9)	56 (21,7)		NS
< ou = à 24h		63 (40,4)	117 (45,3)		NS
< ou = à 36h		64 (41)	119 (46,1)		NS
< ou = à 48h		93 (59,6)	153 (59,3)		NS
Sup. à 48h		63 (40,4)	105 (40,7)		NS
symptômes					
Fièvre		39,5±0,9	38,9±1,15		NS
Gêne respiratoire		68 (43,6)	126 (48,8)		NS
Saturation < ou = à 92%		1 (0,6)	11 (4,3)		NS
Fréquence respiratoire		48	50,3±8,7		NS
Fréquence cardiaque		143,6±26,13	150,74±24,01		NS
Pression artérielle moyenne		88,3±7,7	82,1±14,27		NS
Vomissements		39 (25)	57 (22,11)		NS
Asthénie		58 (37,2)	79 (30,6)		NS
Courbatures		2 (1,18)	4 (1,6)		NS
Surinfection		31 (19,9)	53 (20,6)		
Otite moyenne aiguë		12 (7,7)	12 (4,7)		NS
Pneumopathie		9 (5,8)	21 (8,1)		NS
Bactériémie		9 (5,8)	19 (7,4)		NS
Méningite		1 (0,6)	1 (0,4)		NS

A Analyse univariée

Le tableau 2 indique la répartition de la population étudiée selon les différentes variables qui ont été étudiées en analyses uni puis multi variées. Ces variables sont au nombre de quatre : la durée de passage aux urgences exprimée en quartile de minutes, la répartition selon les âges, la saturation en oxygène à l'admission qui est un témoin indirect de la gravité des patients et les tranches horaires de passage aux urgences pédiatriques.

	N=	%
Durée de passage en quartile de minutes		
< 182	106	25.6
183-263	102	24.6
264-353	103	24.9
> 353	103	24.9
Répartition des âges en mois		
< 3 mois	77	18.6
3 mois -6 mois	243	58.7
> 6 mois	94	22.7
Sa O2 à l'admission		
< 93%	12	2.9
93-97%	85	20.5
> 97%	229	55.3
Horaires de passage		
8-16h	184	44.4
16h-0h	142	34.3
0-8h	47	11.4

L'analyse univariée a mis en évidence que la durée moyenne de séjour aux urgences est significativement diminuée dans le groupe d'enfants qui a fait l'objet d'un TDR: 240.8 ±118.2 mn versus 300.5 ± 152.4 mn pour le groupe sans TDR (p=0.000031).

Cette différence persiste lorsque l'on analyse la durée de passage exprimée en quartile, le premier quartile correspondant donc aux enfants restés les moins longtemps.

On constate que la proportion d'enfants ayant fait l'objet d'un bilan sanguin est significativement augmentée dans le groupe sans TDR. Enfin la proportion d'enfants qui n'ont pas fait l'objet d'un bilan sanguin et qui sont ressortis rapidement des urgences (1^{er} quartile) est significativement augmentée dans le groupe avec TDR.

Tableau 3: Analyse univariée des 4 facteurs de risques étudiés Les chiffres correspondent au nombre d'enfants concernés puis en pourcentage (%).

	Avec TDR	Sans TDR
Durée de passage en quartile		
1 ^{er} Q < 182	57 (36.5)*	49 (19)
2 ^{ème} Q 183-263	44 (28.2)	58 (22.5)
3 ^{ème} Q 264-353	27 (17.3)	76 (29.5)
4 ^{ème} Q > 353	28 (28)	75 (29.1)
Bilan sanguin réalisé	51 (32.7)	137 (53.1)
Bilan sanguin non réalisé	105 (67.3)	121 (46.9)
Réalisation d'un bilan et quartile		
Pas de bilan et 1 ^{er} Q	54 (34.6)	40 (15.5)
Bilan sanguin et 2 ^{ème} , 3 ^{ème} , ou 4 ^{ème} Q	102 (65.4)	218 (84.5)

*p<0.0001 vs sans TDR

Prescription d'antibiotiques et radiographies de thorax aux urgences

La proportion d'enfants exposés aux antibiotiques n'est pas différente selon la réalisation ou non d'un TDR: 52/234 (22%) pour le groupe sans TDR versus 34/173 (24%) pour le groupe avec TDR ($p=0.12$). par contre, la proportion d'enfants ayant fait l'objet d'une radiographie de thorax est significativement diminuée dans le groupe avec TDR: 71/139 (51%) versus 165/234 (70%) en l'absence de TDR ($p=0.05$)

B Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été faite par ajustement sur la réalisation d'un TDR, sur l'âge de l'enfant, la saturation en oxygène à l'admission (reflet de la gravité) et la tranche horaire de consultation (reflet de l'activité au moment de la consultation).

Il apparaît que seule la réalisation d'un TDR constitue un facteur de risque indépendant :

- De courte durée de séjour aux urgences : OR = 2.42 ; IC95% (1.47-3.98)
 $p<0.0001$
- De ne pas faire l'objet d'un bilan biologique : OR = 0.45 ; IC95% (0.28-0.73)
 $p=0.001$
- De courte durée de séjour sans bilan biologique : OR : 2.52 ; IC95%(1.51-42)
 $p<0.0001$

C Valeur diagnostique du TDR par rapport au test référence du laboratoire de virologie

57 enfants ont fait l'objet à la fois d'un test au laboratoire de virologie et d'un TDR. Les résultats sont exprimés dans le tableau ci-dessous

	Test Labo +	Test labo -	
TDR+	30	4	34
TDR-	3	20	23
	33	24	57

On calcule donc une sensibilité de 0.91 (IC95% 0.7-0.96), une spécificité de 0.83 ; (IC95%: 0.64-0.93). La valeur prédictive positive est de 0.88 (IC95% 0.72-0.94) et la valeur prédictive négative est de 0.86 (IC95% 0.74-0.95). Le rapport de vraisemblance positif est de 5.35 (IC95% : 1.34-2.2), le rapport de vraisemblance négatif est de 0.11 (IC95% : 0.04-0.33). La prévalence de la grippe dans notre population testée est de 57.9%. En cas de TDR positif, la probabilité d'être effectivement grippé est de 88% (IC95% : 75-95%) alors que si le test est négatif, la probabilité d'être grippé est de 13% (IC95% : 5-31). Ces résultats sont illustrés par le nomogramme de BAYES (Figure 3) qui représente graphiquement le gain diagnostic conféré par le test en matérialisant les probabilités pré et post TDR pour les patients de notre cohorte.

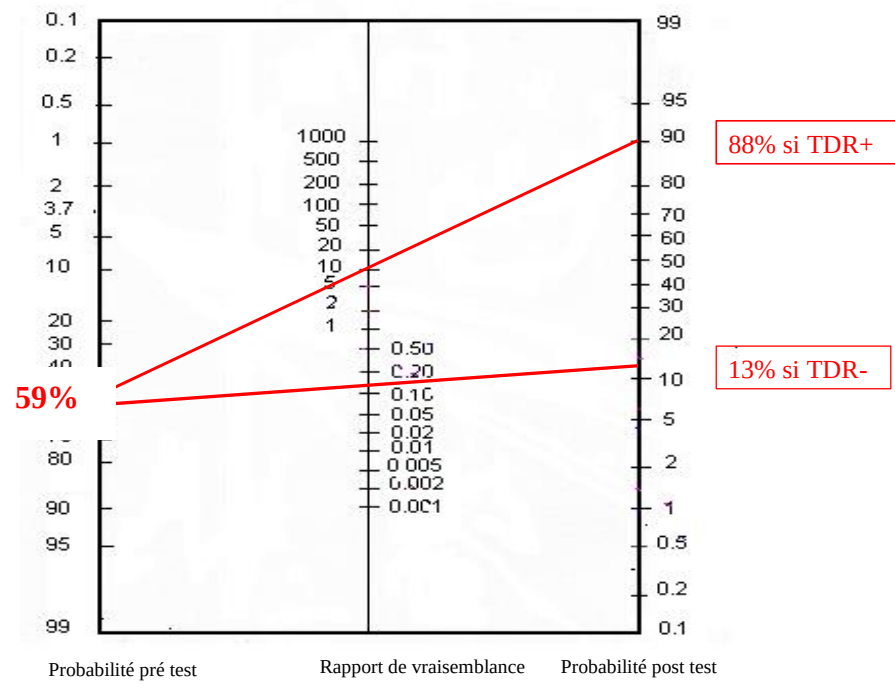


Figure 3: Nomogramme de Bayes schématisant la probabilité pré et post test d'être grippé selon le résultat du TDR

III.DISCUSSION

Nous montrons dans ce travail que le TDR de grippe est un facteur de risque indépendant influant sur la durée de passage aux urgences. Nous montrons en effet que la durée de séjour aux urgences pédiatriques et la prescription d'examens complémentaires sont significativement diminués en cas de réalisation préalable d'un TDR. Par ailleurs la valeur diagnostique du test évaluée sur 57 patients révèle une bonne sensibilité et des rapports de vraisemblance positif et négatif performants .La probabilité d'être grippé est de 88% si le TDR est positif et de 13% si le TDR est négatif.

Notre étude permet de confirmer les données de la littérature déjà publiées qui mettent en évidence l'intérêt du TDR de grippe chez l'enfant qui contribue à diminuer le temps de passage aux urgences pédiatriques ainsi que la prescription d'examens complémentaires tels que les numérations formule sanguine et les radiographies pulmonaires(1,3,) .En période épidémique cela peut être d'une grande utilité car les urgences sont surchargées tout l'hiver et les salles d'attente sont un lieu privilégié de contamination nosocomiale. On sait en effet que l'enfant est massivement infectée par la grippe et qu'il joue un rôle déterminant dans la propagation de l'épidémie (26,27).Les données japonaises sont démonstratives: ce pays qui a massivement vacciné les enfants contre la grippe entre 1962 et 1994 a vu s'effondrer l'incidence des décès d'adultes liés à la grippe. L'arrêt de cette politique vaccinale a été suivie d'un retour à la situation antérieur (26).En diminuant le temps de passage aux urgences, on espère diminuer le

nombre d'enfants en salle d'attente pour le confort des usagers d'une part et aussi diminuer le nombre de maladies virales de contamination nosocomiale d'autre part. On conçoit bien que lorsque la prise en charge des enfants est plus rapide cela permet aussi de meilleures relations entre enfants, parents et personnel soignant. L'intérêt du TDR grippe a pourtant été controversé chez l'adulte (1,10) mais ces résultats ne sont pas extrapolable à l'enfant qui présente une symptomatologie grippale atypique, une charge virale élevée et une contagiosité de 7 jours. Chez l'adulte la contagiosité est plus courte (environ 5 jours), la charge virale est moins importante, les symptômes sont plus spécifiques ce qui explique le moindre intérêt des TDR de grippe dans cette population (27). De plus il a été démontré que l'utilisation d'un TDR grippal chez l'adulte modifiait très peu la prise en charge des patients notamment au niveau de la prescription d'antibiotiques (17,21). En effet l'étude rétrospective de Falsey AR et al faite durant quatre hivers consécutifs (1999-2003) à l'hôpital de Rochester sur une cohorte de 166 patients a démontré que l'utilisation d'un TDR grippal diminuait très modestement la prescriptions d'antibiotiques chez les adultes hospitalisés en raison des comorbidités et de ce fait à haut risque de surinfections respiratoires (17). Par ailleurs, dans notre étude les indications du TDR semblent avoir été pertinentes puisque 59% des patients qui ont eu un TDR étaient grippés ce qui est supérieur aux incidences déjà rapportées dans la littérature. L'étude prospective de Benito-Fernandez J et al faite durant deux saisons hivernales (hiver 2003-2004, hiver 2004-2005), a montré que sur 206 enfants de 0 à 36 mois qui ont bénéficié d'un TDR seulement 84 étaient positifs soit 40,7% (12). On insiste ici sur le choix des indications pour la réalisation d'un TDR qui doivent être très rigoureuses et apparaissent comme essentielles à sa bonne utilisation. Dans le cadre d'une utilisation adaptée du TDR, il a été rapporté que certains symptômes accompagnant la fièvre chez l'enfant orientaient plus souvent vers un diagnostic de grippe comme une somnolence, des symptômes gastro-intestinaux, une toux et une

congestion nasale (27). Ces symptômes sont également ceux le plus souvent rapportés lors de l'épidémie de grippe A H1N1 en cours actuellement (figures 4). On constate en effet que la triade fièvre, toux et rhinorrhée est très fréquente en cas de suspicion de grippe A H1N1 chez l'enfant mais les symptômes gastro intestinaux notamment les vomissements et les diarrhées y sont souvent associés.

Le TDR grippal étant réalisable au cabinet comme aux urgences pédiatriques en période épidémique, nous avons voulu évaluer son intérêt économique en partant du principe qu'un TDR coûte environ 17 euros. L'étude prospective unicentrique faite à Evreux durant deux saisons d'épidémie grippale (du 15 décembre 2003 au 15 janvier 2004, puis du 15 mars 2005 au 15 avril 2005) par Diomande D et al sur une cohorte de 1339 patients a étudié l'impact économique du TDR. Ils ont étudié les bénéfices objectifs pour les parents et l'assurance maladie en partant du principe que la durée moyenne d'hospitalisation pour un syndrome grippal était de trois jours (le tarif applicable pour une hospitalisation en pédiatrie au centre hospitalier d'Evreux est de 571,56 euros en plein tarif et de 100,31 euros par jour pour les forfaits). Cette étude a donc permis de mettre en évidence que l'utilisation d'un TDR permettait un bénéfice financier pour les parents de 200 à 300 euros par enfant et par hospitalisation soit le coût de 20 à 30 consultations chez le médecin généraliste. Pour l'assurance maladie il s'agit d'une économie nette de 900 à 1400 euros par enfant et par hospitalisation soit le coût de 55 à 83 TDR pour la grippe (le coût unitaire d'un TDR étant d'environ 17 euros) (14). Dans notre étude nous n'avons fait qu'une évaluation économique approximative en étudiant le gain obtenu par la non prescription d'examens complémentaires chez les patients ayant bénéficié d'un TDR mais nous n'avons pas pris en compte les économies financières par hospitalisation évitée. Sur 100 enfants qui ont fait l'objet d'un TDR, 41% sont négatifs et devront faire l'objet d'examens complémentaires tandis que 59% sont positifs et n'auront pas besoin d'autres explorations. Le coût des examens

complémentaires (NFS, CRP, PCT, Hémocultures, radiographie pulmonaire et ECBU) des enfants ayant un TDR négatif est évalué à 4687 euros soit environ 114 euros par enfant. Pour un échantillon de 100 enfants (TDR négatifs et positifs) le coût moyen en examens complémentaires par enfant est estimé à environ 63 euros (TDR négatif chez qui sont réalisés NFS, CRP, PCT, Hémocultures, radiographie pulmonaire et ECBU et TDR positifs). Par conséquent en effectuant un TDR chez tout enfant suspect de grippe, on fait une économie de 51 euros par enfant (114 moins 63) soit environ 2 consultations par enfant. Cette estimation peu précise demande à être détaillée en tenant compte par exemple de l'économie en matière d'antibiothérapie ou d'hospitalisation en cas de fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 ans. On peut toutefois déjà suggérer qu'en période d'épidémie grippale la réalisation d'un TDR constitue une économie de santé significative.

L'étude de la population a mis en évidence que la répartition des TDR était différente selon l'âge des patients (tableau 1) .Il s'est avéré que les patients plus jeunes (moins de 3mois) avaient moins de TDR et étaient restés plus longtemps aux urgences, cependant l'analyse multi variée a permis d'ajuster les tests en tenant compte de l'âge des enfants qui finalement n'apparaît pas comme un facteur indépendant de la durée de passage aux urgences. De plus l'étude s'est déroulée sur une période assez courte (24 décembre 2008 au 14 février 2009) soit cinquante trois jours ce qui a limité le recrutement des enfants et la taille de notre cohorte. Les TDR ayant été « offerts » aux urgences en début de période épidémique et leur renouvellement ne pouvant être assuré, nous avons été obligés d'arrêter notre étude avant la fin de la saison épidémique. En ce qui concerne l'évaluation des performances diagnostiques de notre TDR , nos résultats sont différents

de ceux déjà publiés avec une sensibilité de 0.91 alors que certaines études retrouvent des sensibilités à 61,9%, 79,2%, 85%, et 47% (7,8,9,22). Cela pourrait s'expliquer par le choix de notre «Gold standard » qui ici était le test par immuno fluorescence directe mais qui n'est pas le test de référence dans toutes les études car certaines ont utilisé la culture virale ou la reverse transcriptase PCR (8,12).

Le TDR de grippe pourrait diminuer l'utilisation injustifiée d'antibiotiques dans les infections virales prouvées ce qui contribuerait à la réduction de l'émergence des résistances aux antibiotiques, qui est aujourd'hui un problème de santé publique majeur. L'étude prospective multicentrique de Cohen R et al se déroulant durant la saison grippale 2007-2008 sur une cohorte de 13660 enfants a mis en évidence que la prescriptions d'antibiotiques étaient inférieure dans le groupe qui a bénéficié d'un TDR (10,3%) versus le groupe sans TDR (22,8%) $p < 0,001$ (25). D'autres études sur le même aspect ont confirmé ces résultats (3, 12, 24). Dans notre étude, la prescription d'antibiotiques est toutefois restée élevée , même chez les enfants ayant un TDR positif (24% versus 22% pour le groupe sans TDR). Ces données peuvent s'expliquer par le manque d'expérience dans l'utilisation du TDR ou par l'incertitude diagnostique devant une clinique atypique surtout chez les jeunes enfants ainsi que par la fréquence élevée des coinfections bactériennes (1). Pourtant, l'étude prospective et multicentrique de Krief WI et al réalisée aux états unis durant trois saisons grippales consécutives (1998-2001) sur une cohorte de 1091 enfants, a mis en évidence que les enfants ayant un TDR positif étaient moins à risque de faire une infection bactérienne sévère en particulier une pyélonéphrite (23).

La période hivernale est toujours difficile pour les urgences pédiatriques d'autant plus cette année, car s'ajoute à l'épidémie de grippe saisonnière la grippe A H1N1. Le TDR de grippe pourrait être éventuellement un moyen de simplifier la prise en charge des enfants ayant des symptômes grippaux se présentant aux urgences pédiatriques? Une

étude récente réalisée aux Etats Unis durant la pandémie de grippe AH1N1 de avril 2009 à mai 2009 dans deux écoles différentes retrouve pour le virus de la grippe A H1N1 une sensibilité du TDR de l'ordre de 47% et une spécificité de 86%. Cette étude a été faite dans deux écoles, au total 63 patients suspects de grippe A H1N1 ont eu un TDR. Sur ces 63 patients, 49 avaient une infection confirmée par PCR. Parmi les 49 patients confirmés 23 avaient un TDR positif (47%) (22). En France aucune étude spécifiquement pédiatrique n'a encore été publiée pour ce virus, c'est pourquoi les TDR grippe ne sont pas recommandés du fait de la faible sensibilité et du risque de « manquer » un diagnostic (faux négatif) chez les patients véritablement grippés (28). En dépit de la plus grande prudence quant à l'utilisation du TDR durant la prochaine pandémie, les services d'urgences pédiatriques proposent d'inclure à la phase aigue de la pandémie les TDR dans l'arbre décisionnel concernant les enfants suspects de grippe comme indiqué figure 5. Cet arbre décisionnel a pour objectif de limiter les indications des PCR (qui ne sont disponibles qu'en nombre limitées et que dans les CHU) et de simplifier l'approche diagnostique et thérapeutique en contexte de très grande affluence. La place du TDR de grippe reste pour l'instant à définir pour la pandémie à venir sauf s'il est envisagé la commercialisation d'un éventuel TDR spécifique de la grippe A H1N1?

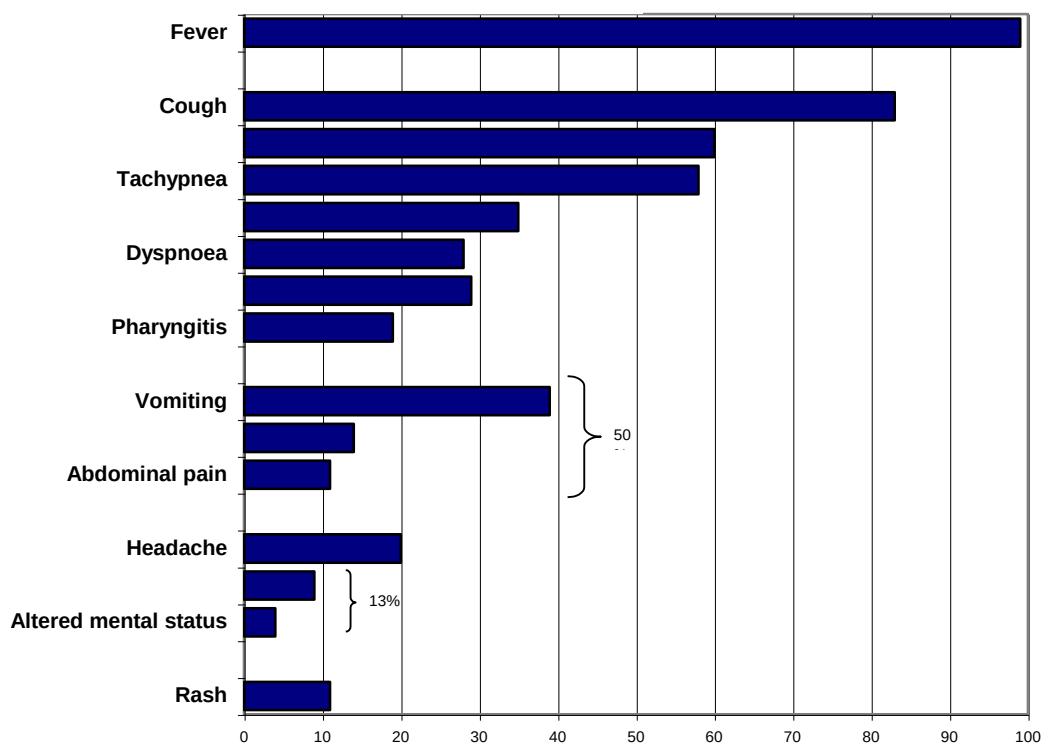
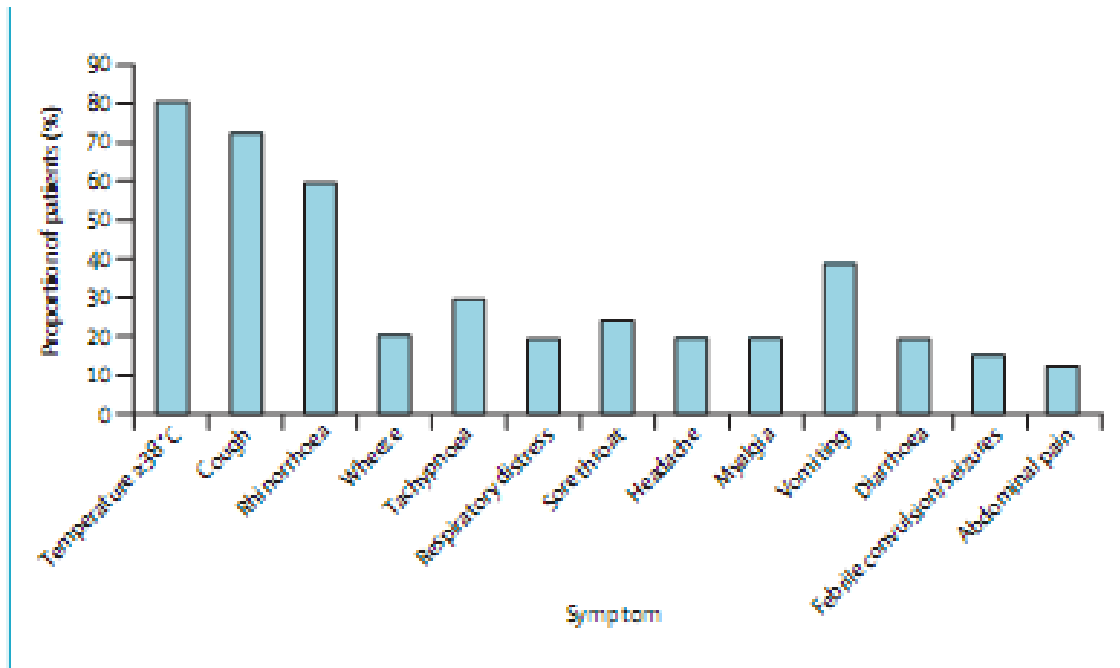


Figure 4: A : pourcentage des enfants présentant différents symptômes pour la grippe A H1N1 durant la période juin-juillet 2009 en Angleterre (Lancet, 22 aug 2009 :374) B : et durant la période Avril-Juillet 2009 au Québec (Launay E et al, ICAAC 2009)

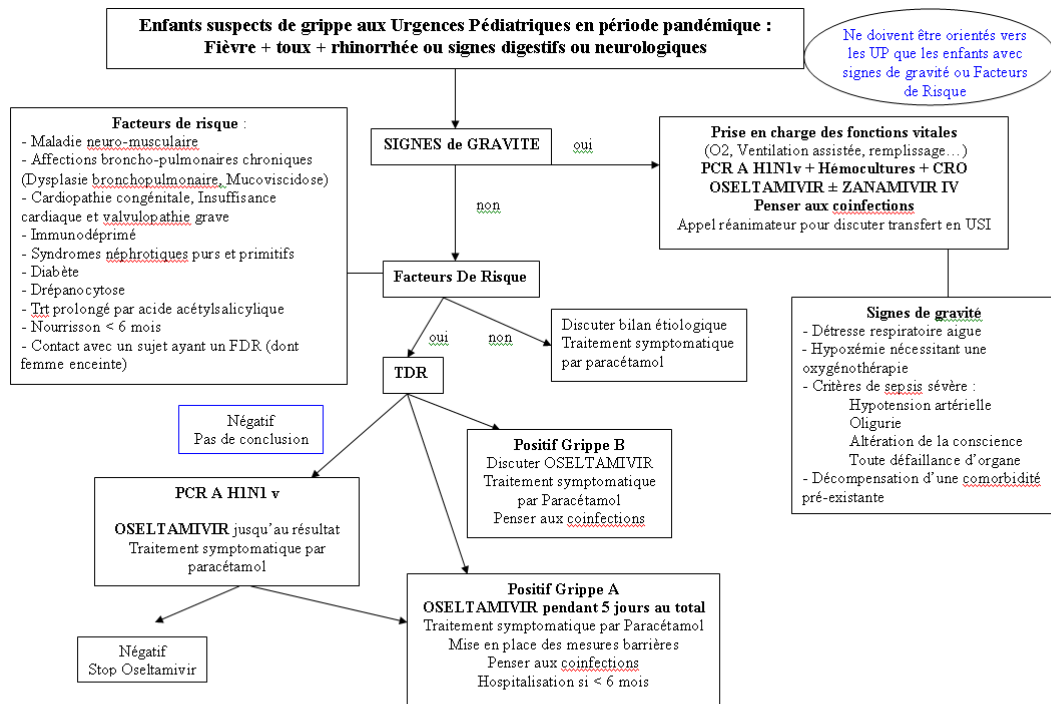


Figure 5: arbre décisionnel en cours de discussion pour les enfants suspects de grippe aux urgences pédiatriques

IV CONCLUSION

Il est parfois difficile d'établir un diagnostic de grippe, en particulier chez le jeune enfant dont les symptômes sont très peu spécifiques, mais aussi en période d'épidémie grippale, alors que les services d'urgence sont surchargés. Dans cette étude, nous avons mis en évidence, après analyses uni puis multivariées, que le TDR grippal diminuait de façon significative le temps de passage aux urgences pédiatriques et la prescription d'examens complémentaires tels que les numérations formule sanguine et les radiographies pulmonaires, ce qui améliore la prise en charge des patients. Par ailleurs, dans notre étude les indications du TDR semblent avoir été pertinentes puisque 59% des patients qui ont eu un TDR étaient grippés ce qui est supérieur aux incidences déjà rapportées dans la littérature. Les indications du TDR grippal doivent donc être rigoureuses pour sa bonne utilisation Enfin, une étude médico économique plus complète sera nécessaire afin de préciser le rapport coût/bénéfice de ce test

Cette année la grippe A H1N1 s'ajoute à la grippe saisonnière ce qui va compliquer la prise en charge des enfants du fait de l'augmentation du nombre d'enfants consultant aux urgences pédiatriques. Certaines équipes d'urgences pédiatriques comme celle de Nantes proposent d'utiliser le TDR grippe en cas de suspicion de grippe A H1N1 afin de simplifier l'approche diagnostique et thérapeutique en contexte de grande affluence. Cependant compte tenu de la sensibilité du TDR pour la grippe AH1N1, sa place devra être définie précisément durant la phase pandémique.

V BIBLIOGRAPHIE

- 1: Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. [Impact of rapid Influenza test during influenza epidemic in all febrile children less than 6 years old in a pediatric emergency department]. Arch Pediatr. 2008 ; 15 (8):1283-8.
- 2: Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160 (7):713-8.
- 3: Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. Pediatr Emerg Care. 2006; 22 (3):145-9.
- 4: Vega R. Rapid viral testing in the evaluation of the febrile infant and child. Curr Opin Pediatr. 2005; 17 (3):363-7.
- 5: Dominguez EA, Taber LH, Couch RB. Comparison of rapid diagnostic techniques for respiratory syncytial and influenza A virus respiratory infections in young children. J Clin Microbiol. 1993; 31 (9):2286-90.
- 6: Spada B, Biehler K, Chegass P, Kaye J, Riepenhoff-Talty M. Comparison of rapid immunofluorescence assay to cell culture isolation for the detection of influenza A and B viruses in nasopharyngeal secretions from infants and children. J Virol Methods. 1991; 33 (3):305-10.
- 7: Quach C, Newby D, Daoust G, Rubin E, McDonald J. QuickVue influenza test for rapid detection of influenza A and B viruses in a pediatric population. Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9(4):925-6.

8: Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(7):2638-41.

9: Yoo Y, Sohn JW, Park DW, Kim JY, Shin HK, Lee Y, Choung JT, Lee CK, Kim MJ. Clinical evaluation of the SD Bioline influenza virus antigen test for rapid detection of influenza viruses A and B in children and adults during the influenza season. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14(8):1050-2.

10: de La Rocque F, L  cuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F, Cohen R. [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 Pediatr.* 2009; 16(3):288-93.

11: Cohen R, Thollot F, L  cuyer A, Koskas M, Touitou R, Boucherat M, d'Athis P, Corrad F, Pecking M, de La Rocque F. [Impact of the rapid diagnosis downtown in the assumption of responsibility of the children in period of influenza]. *Arch Pediatr.* 2007; 14 (7):926-31.

12: Benito-Fernández J, Vázquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, Mintegui-Raso S, Sánchez-Etxaniz J, Fernández-Landaluce A. Impact of rapid viral testing for Influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(12):1153-7.

13: Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. 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.

- 14: Diomandé D, Bellavoine V, Gilles I, Gehanno B, Checoury A, Pascal C. [Benefit of seasonal use of a rapid diagnosis of influenza virus in a paediatric emergency unit]. *Arch Pediatr*. 2006; 13 (11):1463-5.
- 15: Grijalva CG, Craig AS, Dupont WD, Bridges CB, Schrag SJ, Iwane MK, Schaffner W, Edwards KM, Griffin MR. Estimating influenza hospitalizations among children. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12 (1):103-9.
- 16: Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*. 2009 13; 361 (7):728-9.
- 17: Stein J, Louie J, Flanders S, Maselli J, Hacker JK, Drew WL, Gonzales R. Performance characteristics of clinical diagnosis, a clinical decision rule, and a rapid influenza test in the detection of influenza infection in a community sample of adults. *Ann Emerg Med*. 2005; 46 (5):412-9.
- 18: Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Staat MA, Iwane MK, Schaffner W, Griffin MR. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics*. 2007; 119 (1):e6-11.
- 19: Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009.
- 20: Committee on Infectious Diseases. Policy statement--recommendations for the prevention and treatment of influenza in children, 2009 -2010. *Pediatrics*. 2009 ; 124(4):1216-26.

- 21: Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med.* 2007; 167(4):354-60.
- 22: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Performance of rapid Influenza diagnostic tests during two school outbreaks of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - Connecticut, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(37):1029-32.
- 23: Krief WI, Levine DA, Platt SL, Macias CG, Dayan PS, Zorc JJ, Feffermann N, Kuppermann N; Multicenter RSV-SBI Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants. *Pediatrics.* 2009; 124 (1):30-9.
- 24: Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD. 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.
- 25: Cohen R, Levy C, Caron FM, De La Roque F, Langue J, Mosnier A, How does influenza rapid test improve the management of influenza in children in primary care: infovac France, ACTIV saint Maur des fosses, AFPA Amiens, CROG Paris France.
- 26: Floret D, Grippe et hospitalisations chez l'enfant, VIII ème Journée Nationale des CROG- Paris novembre 2003
- 27: Prise en charge de la Grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005, *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) S237-S244.
- 28: Cohen R, Infovac France : Grippe A (H1N1) 2009.

29: Picherot G, Gras Leguen C, Delmas C, Hazart I, Sarthou L: Prise en charge des fièvres chez le jeune enfant de plus de trois mois. Urgences 2006, 73-81.

30: Gervais A, Caflish M, Suter S: Prise en charge des enfants fébriles sans signes localisateurs d'un foyer infectieux. Archives pédiatriques 2001,8, 324-30.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : LALU

PRENOM : Mélissa

TITRE DE THESE

INTERET DU TDR GRIPPAL AUX URGENCES PEDIATRIQUES EN PERIODE EPIDEMIQUE: ETUDE PROSPECTIVE D'UNE COHORTE DE 4000 PATIENTS

RESUME

Le diagnostic clinique de grippe est rendu difficile chez l'enfant, du fait de la grande variabilité et de la non spécificité des symptômes. Depuis quelques années il existe un test de diagnostic rapide de grippe (TDR) qui pourrait améliorer la prise en charge des enfants.

Afin d'évaluer l'impact de l'utilisation du TDR sur le temps de passage des enfants aux urgences pédiatriques de Nantes, ainsi que sur la prescription d'examens complémentaires et d'antibiotiques, nous avons réalisé une étude prospective entre le 24 décembre 2008 au 14 février 2009 en étudiant la cohorte des 4206 patients consultant aux UP durant cette période. Les données démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des 414 suspects de grippe ont été recueillies dans les observations médicales. Notre étude a mis en évidence que la durée moyenne de séjour aux urgences est significativement diminuée dans le groupe d'enfants qui a fait l'objet d'un TDR: 240.8 ± 118.2 mn versus 300.5 ± 152.4 mn pour le groupe sans TDR ($p=0.000031$). La proportion d'enfants ayant fait l'objet d'une radiographie de thorax est significativement diminuée dans le groupe avec TDR: 71/139 (51%) versus 165/234 (70%) en l'absence de TDR ($p=0.05$) par contre la proportion d'enfants exposés aux antibiotiques n'est pas différente selon la réalisation ou non d'un TDR: 52/234 (22%) pour le groupe sans TDR versus 34/173 (24%) pour le groupe avec TDR ($p=0.12$). Enfin, notre étude a permis de calculer à partir de doubles tests réalisés chez 58 enfants la sensibilité et la spécificité du TDR pour la grippe saisonnière qui sont respectivement de 91% et de 88%. En ce qui concerne le grippe A H1N1 l'utilisation du TDR reste controversée en cette veille de pandémie du fait d'une sensibilité médiocre d'environ 50% pour la grippe AH1N1.

MOTS CLES

- | | |
|--|-------------------------|
| - TDR | - épidémie grippale |
| - Durée de passage aux urgences | - Urgences pédiatriques |
| - prescription d'examens complémentaires | - grippe A H1N1 |