



BEH

Bilan virologique et clinique de la surveillance de la grippe : p. 129.

N° 29/1995

18 juillet 1995

SURVEILLANCE

BILAN VIROLOGIQUE ET CLINIQUE DE LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE PAR LE RÉSEAU G.R.O.G. DE BASSE-NORMANDIE ENTRE 1989 ET 1994

Observatoire régional de la santé de Basse-Normandie*, médecins sentinelles du réseau G.R.O.G. de Basse-Normandie**, laboratoire de virologie du C.H.R.U. de Caen***

INTRODUCTION

Le réseau G.R.O.G. constitue un système régional de surveillance des épidémies de grippe orienté vers l'alerte; il repose sur l'analyse hebdomadaire de critères spécifiques (proportion d'identifications positives de grippe parmi l'ensemble des prélèvements effectués) et de critères non spécifiques traduisant l'activité du système de soins (nombre d'actes, de visites, d'arrêts de travail, vente de médicaments...) [1]. Par rapport à une semaine définie comme épidémique, ces derniers ont une Valeur Prédictive Positive (V.P.P.) de 80% en moyenne et permettent de prédire la survenue d'une épidémie avec 1 à 4 semaines d'avance [2].

En marge de cette fonction première du G.R.O.G., le présent travail donne les résultats d'une étude menée par les médecins du réseau bas-normand visant à savoir si l'on peut distinguer cliniquement la grippe des autres syndromes grippaux.

Parmi la multitude de signes cliniques présents dans les infections respiratoires aiguës ou dans les « états fébriles non caractéristiques » [3], le médecin sentinelle en isole quelques-uns qui appartiennent au sous-ensemble « syndrome d'allure grippale ». C'est sur la base de ce tableau classique qu'a été conçue, par les médecins eux-mêmes, une fiche de recueil des signes. Les critères d'inclusion reposent donc sur une pratique médicale de base et le travail en réseau apporte une certaine homogénéisation de ces critères entre médecins; cependant, ne résultant pas de l'application d'un protocole écrit, ils peuvent varier d'un médecin à l'autre. Aussi ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux syndromes grippaux en général.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Chaque année, d'octobre à avril, les médecins du réseau G.R.O.G. de Basse-Normandie (22 en moyenne) effectuent des prélèvements, nasaux pour la plupart, chez des patients consultant pour un syndrome grippal. Ces prélèvements sont réalisés essentiellement en début de saison (octobre-novembre) ou après un premier épisode épidémique, sans autre consigne que de chercher à identifier la grippe (virus *Influenza A* ou *B*) parmi des sujets présentant un syndrome grippal. Pour chaque consultant ayant eu un prélèvement, le médecin note les signes cliniques observés sur une fiche conçue à cet effet; afin que la signification de ces signes soit homogène, les items retenus par les médecins sentinelles sont des symptômes, comme par exemple « écoulement nasal » et non des entités nosologiques telles que « rhinite » [3]. Tous les prélèvements ont été adressés au laboratoire de virologie du C.H.R.U. de Caen pour identification virale par immunofluorescence et/ou culture (réalisée systématiquement).

* A. Collignon, B. Lezin, A. Thouin, A. Flachs, J. Robillard.

** Les D^r Baptistal, Barrière, Benchet, Bennehard, Blicq, Bosquet, Chollet, Clément de Colombières, De Laborde, Desbois, Flachs, Gagner, Gautier, Hardy, Houly, Jossier, Launay, Lefebvre, Lemée, Lerat, Née, Notini, Poisson, Puech, Renouf, Rouge, Rousset, Saumureau, Sauvage.

*** Pr F. Freymuth.

À partir du résultat du laboratoire de virologie, 3 groupes ont été constitués parmi les syndromes grippaux vus par les médecins du G.R.O.G. : virus *Influenza A*, virus *Influenza B* et témoins. Le groupe des témoins est constitué de la réunion des prélèvements « négatifs » par rapport aux identifications virales effectuées et des prélèvements positifs pour un autre virus que le virus *Influenza A* ou *B*. Seules ont été prises en compte les observations dont l'interprétation virologique était certaine : les résultats ininterprétables (5 sur 1 289) ont été exclus, de même que les cas de coinfections (8 sur 479 prélèvements positifs) car alors on ne connaît pas la part de chaque virus dans le tableau clinique observé.

Pour les variables qualitatives, le test de la valeur diagnostique des signes cliniques recueillis est réalisé par comparaison de leur fréquence dans les 3 groupes prédéfinis (χ^2 global). S'il n'existe pas de différence significative au seuil 5%, on conclut que le signe clinique considéré ne permet pas de distinguer la grippe des autres syndromes grippaux. S'il existe une différence significative au seuil 5%, on teste l'écart entre les 2 groupes *Influenza* afin de savoir si on peut les réunir pour les comparer globalement aux témoins; si la fréquence du signe diffère significativement entre les 2 groupes *Influenza*, on compare chacun d'eux au groupe témoin.

Pour les variables quantitatives, la moyenne, la variance et l'écart type sont calculés dans chacun des 3 groupes. Si les variances ne diffèrent pas, les moyennes sont comparées à l'aide d'une analyse de variance; si elles diffèrent, on utilise un test non paramétrique (le *H* de Kruskal-Wallis). Les variables dont les moyennes diffèrent significativement sont transformées en qualitatives à 2 classes en prenant comme critère de séparation la valeur du troisième quartile (75% des patients sont caractérisés par des valeurs inférieures ou égales) de l'ensemble des patients, soit 34 ans pour l'âge et 39,4 °C pour la température.

Les indices permettant de quantifier la valeur diagnostique sont calculés : Sensibilité (Se) : proportion de sujets présentant le signe parmi les grippés; Spécificité (Sp) : proportion de sujets ne présentant pas le signe parmi les témoins; Valeur prédictive positive (V.P.P.) : proportion de sujets grippés parmi ceux présentant le signe; Valeur prédictive négative (V.P.N.) : proportion de témoins parmi ceux ne présentant pas le signe. La valeur diagnostique du cumul de signes est également recherchée.

RÉSULTATS

Pendant les 5 saisons hivernales considérées (1989-1994), 1 289 prélèvements ont été effectués dont 281 (21,8%) se sont révélés positifs pour la grippe A et 113 (8,8%) pour la grippe B. Parmi les autres virus identifiés, le virus respiratoire syncytial (V.R.S.) est majoritaire (2,9%). Les résultats « négatifs » correspondent à une absence d'identification virale, c'est-à-dire vraisemblablement à la présence d'agents pathogènes non viraux (62,5%).

Les prélèvements se répartissent de façon égale (50%) selon le sexe; il en est de même des résultats positifs pour la grippe (A et B) : 50,4% concernent des hommes et 49,6% des femmes.

La répartition selon l'âge des patients ayant bénéficié d'un prélèvement montre que cette population de patients est plus jeune que la population régionale : les moins de 15 ans en représentent 44% contre 20% en Basse-Normandie (la structure par âge des consultants représente la clientèle des médecins, laquelle ne coïncide pas forcément avec la population générale).

Tableau 1. – Identifications virales sur l'ensemble de la période 1989-1994

Virus	Effectif	%
Influenza A	281	21,8
Influenza B	113	8,8
V.R.S.	37	2,9
Para-influenza	16	1,2
Adénovirus	15	1,2
Rhinovirus	9	0,7
Herpès virus	3	0,2
Autres virus	5	0,4
Ininterprétable	5	0,4
Négatif	805	62,5
Total	1 289	100

G.R.O.G. Basse-Normandie, 1989-1994.

Parmi les 18 signes cliniques recherchés par les médecins du G.R.O.G. de Basse-Normandie, 11 ne présentent pas de valeur diagnostique spécifique de la grippe : leur fréquence ne diffère pas significativement entre sujets atteints de grippe A ou B et témoins souffrant d'un autre syndrome grippal (tabl. 2). Sur ces 11 signes, 2 sont très souvent associés aux syndromes grippaux : le début brutal (91% de l'ensemble des patients) et la gorge rouge (80%). L'altération de l'état général touche moins de 1 patient sur 2. Quant à la vaccination antigrippale, 8% de cette population était couverte ; l'âge moyen des personnes vaccinées est de 50,5 ans (contre 20 ans pour les non-vaccinées). Le taux de gripes survenues chez les vaccinés est moindre (26,5%) que chez les non-vaccinés (31,5%) mais la différence n'apparaît pas significative (χ^2 ajusté sur l'âge).

4 signes cliniques sont significativement plus fréquents chez les sujets grippés que chez ceux présentant un autre syndrome grippal : écoulement nasal clair, céphalées, courbatures, toux sèche (grippe A seulement) [tabl. 2].

Tableau 2. – Fréquence des signes en fonction de la nature du syndrome grippal

	Grippe A ou B	Autre syndrome grippal	Test de l'écart
	%	%	%
Signes sans valeur diagnostique de grippe :			
Début brutal (n = 1 090)	90,4	91,5	NS
Gorge rouge (n = 983)	81,0	79,2	NS
Altération de l'état général (n = 560)	46,6	46,0	NS
Adénopathies cervicales (n = 320)	26,1	26,6	NS
Signes digestifs (n = 227)	17,0	19,6	NS
Voix rauque (n = 200)	16,0	16,8	NS
Expectoration (n = 197)	15,6	19,6	NS
Sinus sensible (n = 145)	11,7	12,3	NS
Vaccination antigrippale (n = 99)	7,2	8,6	NS
Tympan anormal (n = 93)	6,9	8,0	NS
Exanthème (n = 7)	0,3	0,7	NS
Signes présentant une valeur diagnostique :			
Écoulement nasal clair (n = 985)	90,3	76,0	$p < 10^{-7}$
Auscultation pulmonaire normale (n = 1 025)	88,1	82,4	$p < 10^{-2}$
Céphalées (n = 935)	88,0	77,1	$p < 10^{-5}$
Âge \leq 34 ans (n = 934)	80,2	73,3	$p < 10^{-2}$
Courbatures (n = 884)	80,1	71,3	$p < 10^{-3}$
Toux sèche (n = 706)	75,7 (grippe A)	60,0	$p < 10^{-7}$
Température $>$ 39,4 (n = 300)	34,8	20,4	$p < 10^{-7}$

G.R.O.G. Basse-Normandie, 1989-1994.

3 éléments supplémentaires caractérisent la grippe : l'auscultation pulmonaire normale, l'âge jeune (les sujets grippés ont 19,8 ans en moyenne contre 24,1 ans pour les témoins ; $p = 4.10^{-4}$) et la température élevée (39,1 °C chez les grippés contre 38,8 °C chez les témoins ; $p = 10^{-6}$).

Tableau 3. – Valeur diagnostique des signes cliniques de grippe (dans l'ordre décroissant de la VPP)

Critères diagnostiques	Sensibilité	Spécificité	V.P.P.	V.P.N.
	%	%	%	%
Température $>$ 39,4 °C	34,8	79,6	44,0	72,6
Écoulement nasal clair	90,3	24,0	34,9	84,5
Céphalées	88,0	22,9	33,8	81,0
Courbatures	80,1	28,7	33,6	76,1
Auscultation pulmonaire normale	88,1	17,6	32,6	76,7
Âge \leq 34 ans	80,2	26,7	32,5	75,3
Toux sèche	75,7	40,0	28,8	83,8

G.R.O.G. Basse-Normandie, 1989-1994.

Ces critères diagnostiques pris isolément ont des valeurs prédictives positives inférieures à 44% (tabl. 3) : en moyenne un tiers seulement des patients qui présentent un signe clinique discriminant est porteur de virus *Influenza*.

Le cumul de ces signes (sans pondération) chez une même personne améliore la V.P.P. : elle passe de 30,7% pour la présence d'un signe quelconque parmi les 7 retenus à 68,8% pour le cumul des 7 signes ; mais cette dernière V.P.P. ne concerne que les 53 sujets grippés sur 387 qui présentent cette riche mais plus rare symptomatologie, dont la sensibilité n'est que de 13,7%. L'optimisation de la sensibilité et de la spécificité est obtenue pour la valeur maximale de l'indice de Youden, ce qui correspond à la présence simultanée de 5 signes (Se = 74,7 ; Sp = 49,2 ; V.P.P. = 39,0%) ou de 6 signes (Se = 46,3 ; Sp = 78,2 ; V.P.P. = 48,0%).

DISCUSSION

La population étudiée est difficile à caractériser du fait de l'absence de critères d'inclusion précis : les sujets qui bénéficient d'un prélèvement et d'un relevé de leur symptomatologie sont ceux pour lesquels le médecin juge qu'ils présentent un syndrome grippal. En toute rigueur, ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à d'autres populations ni à l'ensemble des syndromes grippaux ; cependant leurs critères diagnostiques sont très classiques [4].

La question de la fiabilité des données de température se pose du fait que celle-ci n'a pas été recueillie au 1/10 de degré près (on a observé le phénomène d'attraction par les valeurs entières) ; cependant la série des chiffres de température retrouve une allure « normale » lorsqu'on la répartit en classes de 0,5 °C. Il existe aussi une incertitude sur le moment de la prise de température par rapport au « V » grippal, mais il est vraisemblable qu'elle ait été relevée au début de l'épisode infectieux puisque c'est celle enregistrée par le médecin lors de la consultation ; ceci est confirmé par le fait que pour 75% de l'ensemble des patients, l'examen médical a été réalisé au premier ou deuxième jour d'hyperthermie.

Le taux d'échec de la vaccination (26,5%) n'est pas anormal : on sait que l'efficacité immunologique du vaccin est satisfaisante chez 70 à 95% des sujets vaccinés et que l'efficacité clinique n'est que de 60 à 80% chez l'adulte jeune en bonne santé [5]. De plus, ce taux d'échec ne concerne que le seul aspect de la prévention primaire ; il faut noter en effet que l'intérêt de la vaccination n'est pas seulement d'éviter la maladie mais d'en limiter les conséquences, en particulier chez les personnes âgées : diminution de l'ordre de 60% des complications respiratoires, de 30 à 40% des hospitalisations et de 40 à 60% de la mortalité [5].

Même si certains signes ont une valeur diagnostique dans la grippe, il n'en reste pas moins que parmi les patients qui présentent un de ces signes pris isolément, les 2/3 en moyenne n'ont pas la grippe : ce grand nombre de faux positifs explique les basses Valeurs prédictives positives ; mais la V.P.P. variant avec la prévalence, le moment de l'examen clinique par rapport au pic épidémique n'est pas indifférent ; l'objectif du G.R.O.G. étant de donner l'alerte, les prélèvements naso-pharyngés avec recueil des signes cliniques sont effectués avant (et après) l'épidémie, ce qui minore les V.P.P.

Pour choisir entre les 2 valeurs de cumul de signes (5 ou 6) pour lesquelles l'indice de Youden est maximum, il faut privilégier soit la sensibilité, soit la spécificité. Compte tenu de la contagiosité de la grippe A et des conséquences économiques d'une épidémie, on peut admettre que le coût de l'erreur due aux faux négatifs est supérieur à celui des faux positifs : ne pas donner de consignes d'hygiène et/ou d'arrêt de travail à un vrai grippé a sans doute un impact social plus important que d'appliquer ces mesures à tort à une personne atteinte d'un syndrome grippal non dû au virus *Influenza*. Afin de limiter le nombre de faux négatifs, on choisira donc le nombre de signes cumulés pour lequel la sensibilité est la plus élevée c'est-à-dire 5 signes.

CONCLUSION

Sachant que le virus de la grippe facilite les surinfections par son action décapante sur l'épithélium du tractus respiratoire et que l'identification virologique n'est pas réalisée en pratique courante, il serait utile de pouvoir disposer d'outils prédictifs sur la base desquels un traitement antibiotique ou préventif *ad hoc*, pourrait être proposé d'emblée en cas de grippe probable chez des sujets fragilisés.

En l'absence de traitement curatif spécifique, la difficulté de distinguer cliniquement la grippe des autres syndromes grippaux n'a pas de conséquence pour l'individu ; elle en a par contre pour la collectivité du fait que des mesures prophylactiques (chimioprophylaxie des sujets contacts dans certaines collectivités) ne peuvent pas être prises à bon escient avec certitude.

Le cumul des signes discriminants améliore la prédictivité du diagnostic de grippe, et l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité est obtenue pour la présence simultanée d'au moins 5 d'entre eux chez un malade ; cette concomitance de signes a été observée chez les 3/4 des sujets grippés (sensibilité : 75%) mais la valeur prédictive de ce critère reste médiocre puisque 61% des sujets qui le présentent n'ont pas la grippe (V.P.P. : 39%).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] HANNOUN C., QUENEL P., DAB W., COHEN J.-M. – **A new influenza surveillance system in France : the Ile-de-France « G.R.O.G. ».**
1. **Principles and methodology**, *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 5, n° 3, sept. 1989, 285-93.
2. **Validity of indicators (1984-1989)**, *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 7, n° 6, nov. 1991, 579-87.
- [2] QUENEL P., DAB W., HANNOUN C., COHEN J.-M. – **Sensitivity, specificity and predictive values of health service based indicators for the surveillance of influenza A epidemics.** – *Int. J. Epidemiol.*, 1994, 23, 849-55.

- [3] Documents de recherches en médecine générale, n° 39-40, 2° et 3° trimestres 1991, n° spécial, **Sémiologie clinique et épidémiologie en médecine générale**, 17° Séminaire national de la société française de médecine générale, Caen, mai 1991.
- [4] MENARES J., GARNERIN Ph. et coll. – **Les syndromes grippaux : France 1988-1990.** – *B.E.H.*, n° 21, 1990.
- [5] QUENEL Ph., DAB W. – **Les épidémies de grippe.** – *La Recherche*, vol. 25, n° 269, octobre 1994.

L'ÉCOLE NATIONALE DE SANTÉ PUBLIQUE (E.N.S.P.)

organise à **RENNES**

les 21 et 22 septembre 1995

sa plus grande manifestation de l'année intitulée

LES MUTATIONS DU SYSTÈME DE SANTÉ : Quels défis pour les professionnels ?

- Judi 21 septembre 1995** *La santé publique entre science, action organisée et politique.*
Le système de soins en France : quel droit de cité pour la santé publique ?
Comment la santé publique s'impose-t-elle aux professionnels ?
Les conséquences sanitaires de l'exclusion.
L'exigence sociale du risque zéro : les professionnels boucs émissaires ?
L'impact des progrès technologiques.
Partenariat ou concurrence : tous pour un ou chacun pour soi ?
État, institutions, associations, bénévoles, usagers : foire d'empoigne ou union sacrée ?
L'Europe peut-elle modifier l'évolution de notre système de santé ?
L'équité et l'accessibilité aux soins dans la mise en œuvre des S.R.O.S.
La dépendance des personnes âgées : une exigence d'articulation du sanitaire et du social.
Le changement du système de santé est-il possible et à quel prix ? incitation ou incantation ?
Comment financer une dynamique de santé publique ?
La santé publique au secours de la médecine ?
- Vendredi 22 septembre 1995** *Comment la santé publique s'impose-t-elle aux professionnels ?*
Table ronde : « La santé publique existe, l'avez-vous rencontrée ? »

S'adresser à l'**E.N.S.P.**, avenue du Professeur-Léon-Bernard, 35048 Rennes Cedex, tél. : ~~(33) 99 28 29 30.~~

99 02 27 00