

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
Faculté de Médecine Montpellier- Nîmes

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Hélène MARREC

Le 7 octobre 2015

TITRE

L'utilisation du TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) permet-elle de réduire la prescription d'antibiotiques dans la grippe de l'enfant en médecine de ville ? Analyse au sein du Réseau des GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe)

Directeur de thèse : Dr Céline CARANDELL

JURY

Président :

Pr Vincent LE MOING : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Assesseurs :

Dr Eric JESIORSKY : Maître de Conférences des Universités

Pr Michel AMOUYAL : Professeur Attaché de Médecine Générale

Dr Céline CARANDELL : Médecin généraliste

Dr Jean-Marie COHEN : Médecin Généraliste

REMERCIEMENTS

Au Professeur Vincent Le Moing, merci de me faire l'honneur de présider ce jury, merci de votre disponibilité.

Au Docteur Eric Jesiorsky, merci d'avoir si gentiment accepté de participer à ce jury, merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Professeur Michel Amouyal, merci d'avoir spontanément accepté de participer à ce jury, merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury.

Au Docteur Céline Carandell, merci d'avoir accepté de diriger ta première thèse avec moi. Merci d'avoir été présente de m'avoir aidée et conseillée dans ce long travail, malgré ton emploi du temps chargé. Merci de m'avoir initiée et fait aimer ta médecine générale, par ta disponibilité, ta patience, ta rigueur et ton humanité.

Au Docteur Jean-Marie Cohen, merci d'avoir répondu à mon premier mail, merci de m'avoir aidée à construire ce sujet, et de m'avoir initiée au fonctionnement du Réseau des GROG et d'OPEN ROME, merci de votre disponibilité et de vos conseils avisés.

A Madame Isabelle Daviaud, statisticienne chez OPEN ROME, merci de votre disponibilité, merci de m'avoir initiée aux statistiques avec beaucoup de patience.

A tous les médecins que j'ai eu la chance de rencontrer et qui m'ont chacun transmis leur passion : Jean-Marc Toqué, mon médecin traitant depuis toujours, Violaine, Bénédicte Satgé, Daniel Hirt, Patricia Cohen-Faure, Véronique Ferrazzi, Shaïn, et plus récemment Christian Pierre et Julie !

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir donné cette chance de faire des études, merci de m'avoir toujours soutenue, coûte que coûte, pendant tout ce long parcours et de n'avoir jamais douté de votre grande fille,

A ma sœur Louise et mon frère Vincent, merci d'être vous, les fous rires et les larmes à la maison, les balades à Pléneuf, les weekends en famille, les discussions endiablées, et vos bons conseils, merci Vincent d'avoir réussi à supporter tes sœurs pendant leurs études de médecine malgré les coups durs, merci Louise de se comprendre dans ces moments-là.

A mes grands-parents partis trop vite, à ma grand-mère Anna qui connaissait par cœur le Vidal posé sur sa table de chevet, mais qui s'est bien gardée de me le dire.

A mes amis

A Juliette, ma deuxième sœur, mon amie de toujours, merci pour ton soutien indéfectible, merci de me connaître si bien.

A Manue, ma découverte montpelliéraine, ma coloc, merci d'être toujours là pour moi, merci pour ta bonne humeur, ta rigueur, ton entrain et ta spontanéité, « j't'aime bien ! »

A tous les rennais de Montpellier, ma petite famille pendant l'internat : Caro, JB, Jo, Alex, Cyril, Camille, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, les soirées à refaire le monde et la médecine parfois, les randos, les vacances, les rires, vous êtes toujours de bon conseil !

Aux rennaises expatriées : Lucie et Typhaine, toujours partantes pour des weekends et des vacances, pour ton cri de mouette Lucie et ta volonté de toujours bien faire.

Aux copains d'internat : Lola, ma gémeau préférée, et nos premiers pas d'interne ensemble, merci pour ton soutien à toute épreuve, Gaby, Marion, Mag, Jenny, parce que les moments filles en mode soirébobob/nova/culture/piquenique/plage/shopping sont toujours un succès, Pauline et Agathe, pour votre légendaire optimisme, Fred pour ton énergie incroyable, ton honnêteté et les midis à Aniane, Soufyane mon (2^{ème}) ortho préféré, Reddouan, Tiffany, Anaïs, Stéphanie...

A Claire, sans toi ce semestre mahorais n'aurait pas été le même !

A mes amies du collège, Céline et Laëtitia, c'est toujours un plaisir de passer un moment avec vous, même s'ils se font plus rares, merci pour votre indispensable ouverture.

A Chloé pour ta psychologie hors pair !

A mes amies du volley à Lamballe pour tous ces samedis soirs passés sur les terrains, ces tours dans la 205 sacré numéro, les MMs d'avant match, les bières d'après match « ça évite les crampes », Lucie T, K, Carine, Emil, Isa, et bien sûr Fabrice pour nous coacher, indispensables samedis soirs pour se changer les idées en P1 !

A Jean-Marc, merci de partager ma vie, merci d'être là tous les jours à mes côtés, et de me soutenir à chaque instant.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODE	9
1- Type d'étude.....	9
2- Population d'étude.....	9
3- Les épidémies de grippe.....	10
4- Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique de la Grippe(TRODG).....	10
5- Analyse statistique.....	12
RESULTATS	13
1- Description de la population d'étude.....	13
1.1- Caractéristiques des médecins.....	13
1.2- Caractéristiques des TRODG.....	15
1.3- Caractéristiques des prescriptions d'antibiotiques.....	15
2- Quels déterminants de la prescription d'antibiotiques?.....	16
3- Analyse stratifiée.....	18
3.1- Facteurs modificateurs d'effet.....	18
3.2- Facteurs de confusion.....	19
4- Analyse multivariée.....	20
DISCUSSION	22
1- Rappel des principaux résultats.....	22
2- Discussion des résultats.....	22
3- Intérêt des TRODG en pratique.....	25
4- Limites de l'étude.....	27
CONCLUSION	28
BIBLIOGRAPHIE	29
INDEX DES ABREVIATIONS	33

ANNEXES	35
Annexe 1 : La grippe de l'enfant. Généralités.....	35
1- Le virus.....	35
2- Epidémiologie.....	35
3- Physiopathologie.....	35
4- Signes cliniques.....	36
5- Complications.....	36
6- Examens complémentaires.....	37
7- Traitement.....	37
8- Points clés.....	38
Annexe 2 : Les antibiotiques en France.....	39
1- Problème de santé publique.....	40
2- Problème socio-économique.....	41
Annexe 3 : Les études PAAIR 1 et PAAIR 2.....	43
Annexe 4 : Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique de la Grippe (TRODG). Généralités.....	48
1- Historique.....	48
2- Mode d'action.....	48
3- Performances.....	48
4- Points clés.....	50
Annexe 5 : exemple de fiche de recueil, GROG TRS 2009-2010.....	51
Annexe 6 : Caractéristiques des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe disponibles en France.....	52
RESUME	53

INTRODUCTION

Le virus grippal est responsable chaque année d'épidémies saisonnières, d'intensité variable.

L'enfant en est le principal vecteur, avec un taux d'attaque proche de 50% (30% chez l'adulte). Un taux accru de réplication virale dans ses sécrétions naso-pharyngées, (par immaturité du système immunitaire), et la proximité des autres enfants permettent une dissémination rapide du virus dans la population. Le diagnostic clinique est très difficile chez l'enfant, les symptômes sont multiples et aspécifiques : signes généraux, digestifs, ORL, pulmonaires (1–7) La sensibilité de l'examen clinique a d'ailleurs été évaluée à 38%, et seulement 21% chez les moins de 3 ans. (8)

Les complications grippales sont fréquentes, virales et bactériennes, bénignes pour la plupart. Elles sont dominées par l'otite moyenne aiguë (OMA), qui peut représenter selon les études jusqu'à 25% des complications. (4,7,9–11, annexe 1)

La crainte du médecin est de méconnaître une infection d'origine bactérienne. L'épidémie grippale est d'ailleurs largement associée à une sur-prescription d'antibiotiques, notamment chez l'enfant. Meier C et al l'ont confirmé au début des années 2000. Dans leur étude, 41,6% des patients (tous groupes confondus) avec une grippe diagnostiquée cliniquement, non compliquée, ont reçu des antibiotiques, et 27,6% d'entre eux étaient des enfants de 1 à 14 ans. Neuzil KM et al ont quant à eux évalué entre 3 et 9% la sur-prescription d'antibiotiques chez les enfants de 0 à 15 ans. Dans l'étude BABYGRIP, 15 % des enfants ont reçu d'emblée des antibiotiques, alors que seulement 10% avaient une grippe compliquée (9,12,13).

Ceci n'est pas sans conséquences, que ce soit pour l'enfant lui-même (allergie aux antibiotiques, modification du microbiote) ou pour l'ensemble de la population, pour laquelle l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique (14–20, annexe 2).

C'est dans ce contexte que sont apparus depuis quelques années sur le marché les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique de la Grippe (TROD), qui permettent en quelques minutes d'avoir un diagnostic documenté, au cabinet. Ces tests, encore peu utilisés en médecine générale, ont une sensibilité de l'ordre de 70%, et une spécificité de 99% (21,22). Ils tendent aujourd'hui à se développer, notamment grâce au « plan national d'alerte sur les antibiotiques

2011-2016 » développé par l'ANSM (20). Ils pourraient permettre diminuer les prescriptions d'antibiotiques dans cette infection virale qu'est la grippe.

Actuellement, peu d'études ont évalué l'intérêt des TRODG en ville. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer si l'utilisation des TRODG par des médecins (généralistes et pédiatres) membres du Réseau des GROG, avait permis de réduire les prescriptions d'antibiotiques (PA) dans leur population pédiatrique, entre 2008 et 2014. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs influençant ces prescriptions.

MATERIELS ET METHODE

1- Type d'étude

Une étude rétrospective, entre 2008 et 2014, sur 6 saisons de recueil épidémique par le Réseau des GROG a été réalisée, auprès des médecins généralistes et pédiatres membres du Réseau GROG TRS sur le territoire. Le Réseau GROG TRS était coordonné par OPEN ROME jusqu'en 2013-2014. (TRS = Test Rapide de Surveillance, ancienne dénomination de TROD)

La saison de surveillance par le Réseau des GROG s'étendait chaque année de la semaine 40 à la semaine 15 (début octobre à début avril) avec une analyse hebdomadaire des données.

Les médecins du Réseau GROG TRS étaient des médecins ambulatoires volontaires, généralistes ou pédiatres, travaillant dans l'une de ces 8 agglomérations françaises: Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy-Metz, Nantes, Paris, Toulouse.

2- Population d'étude

Les critères d'inclusion étaient : patient, quel que soit son statut vaccinal antigrippal, et son âge, présentant une IRA (infection respiratoire aigüe) d'allure grippale.

L'IRA d'allure grippale associait :

- un début brutal,
- au moins un signe clinique général (asthénie, somnolence, frissons, sueurs, céphalées, myalgies)
- et au moins un signe respiratoire (rhinite, coryza, pharyngite, toux),
- dans un contexte infectieux (sensation de fièvre ou fièvre confirmée),
- depuis moins de 48h.

Pour l'étude, seules données de la population pédiatrique (0-15 ans) ont été analysées.

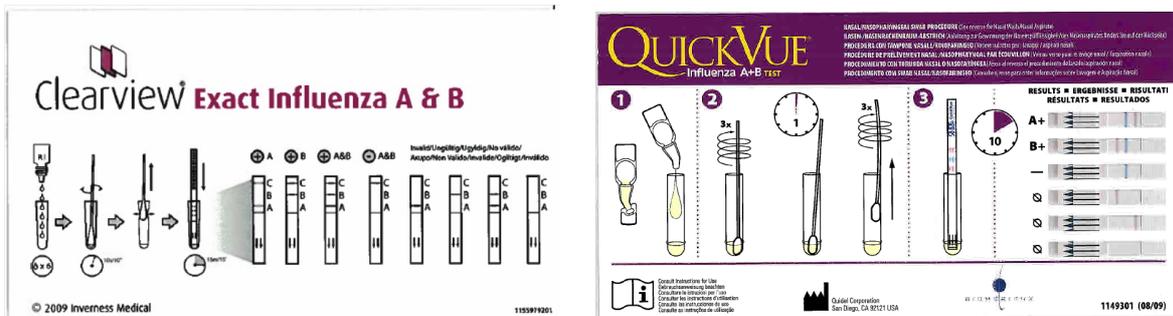
Les médecins étaient préalablement formés à la technique de prélèvement, par vidéo sur le site du Réseau des GROG, ou sur CD-Rom.

Le prélèvement se faisait à l'aide de l'écouvillon fourni, par écouvillonnage naso-pharyngé (en faisant préalablement se moucher le patient pour éviter le mucus), avec pour consigne de gratter pour obtenir un peu de cellules (le virus grippal est intracellulaire).

Après 15 minutes, la lecture du résultat se faisait au niveau de la zone de lecture en maintenant la bandelette flèches pointées vers le bas : un trait, très net, rose/rouge devant être visible tout en haut de la bandelette (indiquant que le test a été correctement effectué) ; l'apparition d'un deuxième trait, même faible, signifiant un prélèvement positif (le positionnement du trait permettant de différencier grippe A et grippe B).

Pour la saison 2010-2011, le résultat était connu après 10 minutes, au niveau de la zone de lecture en maintenant la bandelette flèches pointées vers le bas : un trait bleu devant être visible au milieu de la bandelette (indiquant que le test a été correctement effectué) ; l'apparition d'un deuxième trait, même faible, signifiant un prélèvement positif (le positionnement du trait permettant de différencier grippe A et grippe B). (Figure 1)

Figure 1 : Procédure des deux tests utilisés



Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME

Pour chaque TRODG réalisé, les données suivantes étaient recueillies sur un questionnaire (âge, sexe, température maximale, statut vaccinal anti grippal, nombre d'heures depuis le début des symptômes, signes généraux (asthénie, céphalées, myalgies, frissons sueurs), signes respiratoires principaux (toux, pharyngite, rhinite, coryza) autres signes (expectoration, otite, bronchiolite, troubles digestifs, autres), la date du test, son résultat (positif A, positif B, négatif),

ainsi que le traitement prescrit : antibiotiques, antiviraux, et si oui lesquels, antipyrétiques, ou une éventuelle hospitalisation.

Elles étaient transmises le jour même par le médecin, par fax, mail, ou saisies en ligne sur le site internet du Réseau des GROG. (Annexe 5)

5- Analyse statistique

Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée grâce au logiciel STATA, v11.

Le test du chi 2 de Pearson a été utilisé pour l'analyse univariée.

Une régression logistique a été réalisée pour l'analyse multivariée.

Le risque de première espèce a été fixé à $\alpha=5\%$ pour l'ensemble de l'étude.

RESULTATS

1- Description de la population d'étude

1.1- Caractéristiques des médecins

Entre 2008 et 2014, 2300 TRODG ont été réalisés par 60 médecins volontaires, dans les 8 villes françaises définies par le Réseau GROG TRS.

Les effectifs des médecins par saison, ainsi que leurs spécialités sont résumés dans le Tableau 2. En moyenne, 48 médecins ont participé chaque année.

Tableau 2 : Répartition des médecins par année et spécialité

Année	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14
généralistes	50	40	40	46	42	41
pédiatres	6	5	3	3	3	8
total médecins	56	45	43	49	45	49

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME

Pour les besoins de l'étude, 2 variables ont été créées, permettant de caractériser les médecins :

- La variable de prélèvement : elle définit deux groupes de médecins, les petits préleveurs (≤ 6 TRODG/an), et les gros préleveurs (> 6 TRODG/an), suivant qu'ils prélèvent plus ou moins que le nombre médian de prélèvements, défini sur les 6 saisons, tous médecins confondus (Tableau 3).
- La variable de prescription : elle définit 2 groupes de médecins, les petits prescripteurs ($< 8\%$ d'antibiotiques prescrits), et les gros prescripteurs ($\geq 8\%$), suivant qu'ils prescrivent plus ou moins que le nombre médian de prescriptions, définie sur les 6 saisons, tous médecins confondus.

Les caractéristiques des médecins sont résumées dans le Tableau 4.

**Tableau 3 : Caractéristiques globales de prélèvement,
toutes saisons confondues**

2008- 2014	
min TRODG par médecin	1
max TRODG par médecin	97
moyenne TRODG par médecin	10,54
Médiane	6

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME

Min= minimum ; max= maximum,

TRODG= test rapide d'orientation diagnostique de la grippe

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, variables de prescription et de prélèvement des
médecins**

Région	Petits	Gros	Petits	Gros
	préleveurs (≤ 6 TRODG) n (%)	Préleveurs (> 6 TRODG) n (%)	prescripteurs ($< 8\%$ ATB) n (%)	prescripteurs ($\geq 8\%$ ATB) n (%)
Bordeaux	2 (50,0)	2 (50,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Lille	5 (55,6)	4 (44,4)	4 (44,4)	5 (55,6)
Lyon	6 (46,2)	7 (53,9)	7 (53,9)	6 (46,2)
Marseille	4 (50,0)	4 (50,0)	5 (62,5)	3 (37,5)
Nancy-Metz	0 (00,0)	5 (100,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
Nantes	3 (50,0)	3 (50,0)	4 (66,7)	2 (33,3)
Paris	10 (76,9)	3 (23,1)	9 (69,2)	4 (30,8)
Toulouse	0 (00,0)	2 (100,0)	0 (00,0)	2 (100,0)
total	30 (50,0)	30 (50,0)	35 (58,3)	25 (41,7)

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME

TRODG= test rapide d'orientation diagnostic de la grippe, ATB = antibiotiques.

1.2- Caractéristiques des TRODG réalisés

Le Tableau 5 résume la répartition des 2300 TRODG réalisés. Au total, 1229 TRODG ont été effectués chez les enfants de 0-4 ans (53,4%), et 1071 chez les enfants de 4-15 ans (46,6%).

Les TROD étaient positifs chez 38,6% des 0-4 ans, et 47,5% des 4-15 ans.

Tableau 5 : Prélèvement et résultat des TRODG, selon l'âge et l'année

Nombre TRODG	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14	Total
0-4 ans	302	75	181	211	175	285	1229
positifs 0-4ans	142	17	82	85	63	85	474
(%)	(47,0)	(22,7)	(45,3)	(40,3)	(36,0)	(29,8)	(38,6)
4-15 ans	266	159	189	168	181	108	1071
positifs 4-15ans	137	72	104	67	91	38	509
(%)	(51,5)	(45,3)	(55,0)	(39,9)	(50,3)	(35,2)	(47,5)
total 0-15 ans	568	234	370	379	356	393	2300
total positifs	279	89	186	152	154	123	983
(%)	(49,1)	(38,0)	(50,3)	(40,1)	(43,3)	(31,3)	(42,7)

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME. TRODG= Test rapide d'orientation diagnostic de la grippe

1.3- Caractéristiques des prescriptions d'antibiotiques

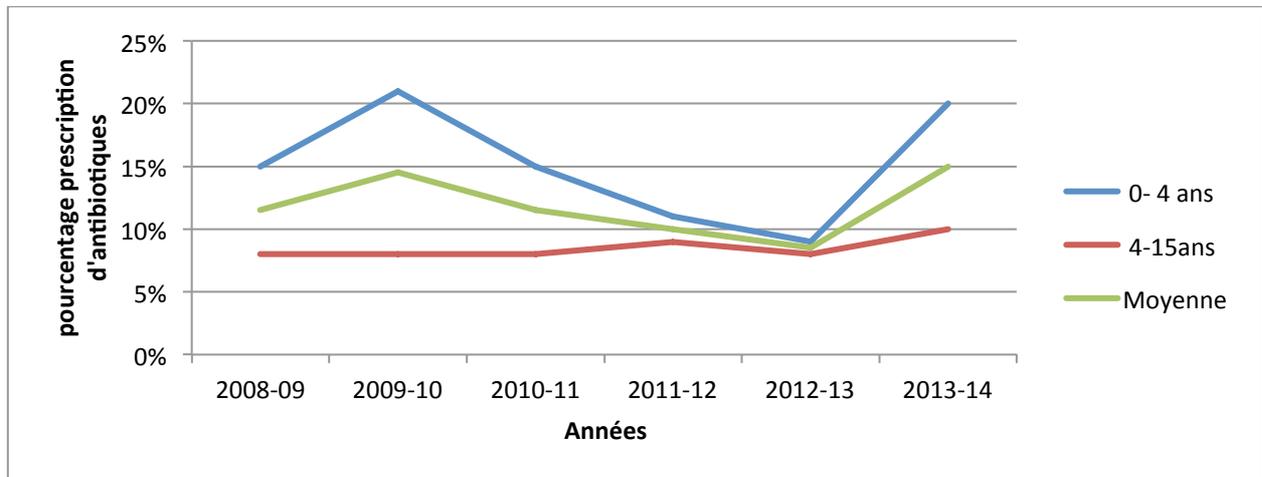
Chez les enfants de 0-4 ans, le taux de prescription d'antibiotiques a varié chaque année de 9% (2012-2013) à un maximum de 21% en 2009-2010. Elle a été beaucoup plus stable chez les 4-15 ans, entre 8 et 10%. (Tableau 6- Graphique 1)

Tableau 6 : Pourcentage des enfants ayant bénéficié d'un TRODG et d'une prescription d'antibiotiques. Evolution selon les saisons et la classe d'âge.

Année	2008 -09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	2013-14
ATB prescrits 0- 4 ans	15%	21%	15%	11%	9%	20%
ATB prescrits 4-15ans	8%	8%	8%	9%	8%	10%
Moyenne	11,5%	14,5%	11,5%	10,0%	8,5%	15,0%

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME. ATB= antibiotiques.

Graphique 1 : Pourcentage des enfants ayant bénéficié d'un TRODG et d'une prescription d'antibiotiques. Evolution selon les saisons et la classe d'âge



Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME. ATB= antibiotiques

2- Quels déterminants pour la prescription d'antibiotiques?

Tous les critères d'inclusion, ainsi que les variables préleveur et prescripteur, ont été étudiés en analyse univariée, et résumés dans le Tableau 7.

La majorité des données analysées sont significativement associées aux PA, que ce soit en favorisant ou en réduisant les PA.

Quelques données n'ont aucune influence sur les PA : le sexe de l'enfant, le virus circulant, certains signes cliniques (frissons, asthénie, fièvre, signes digestifs).

Tableau 7 : Facteurs associés à la prescription d'antibiotiques (analyse univariée)

Facteurs associés	Effectif total	Antibiotiques prescrits		OR	IC 95%	p
		Nombre de patients	%			
Spécialité						
Généraliste	1830	195	10,7			
Pédiatre	470	76	16,2	1,6	[1,2-2,2]	<0,05
Sexe de l'enfant						
Garçon	1244	139	11,7			
filles	1056	132	12,5	1,1	[0,9-1,5]	NS
Préleveur						
Petit	488	33	6,8			
Gros	1812	238	13,1	2,1	[1,4-3,0]	<0,05
Prescripteur						
Petit	969	37	4,3			
Gros	1431	234	16,4	4,4	[3,1-6,3]	<0,05
Age de l'enfant						
0-4ans	1229	184	14,9			
4-15ans	1071	87	8,2	0,5	[0,4-0,7]	<0,05
Vaccination antigrippale						
Non	2249	260	11,6			
Oui	51	11	21,6	2,1	[1,1-4,2]	<0,05
Résultat TRODG						
Négatif	1107	210	15,95			
Positif	922	61	6,21	0,4	[0,3-0,5]	<0,05
Signes cliniques présents						
frissons	1157	136	11,8	1,0	[0,8-1,3]	NS
myalgies	758	73	9,6	0,7	[0,5-1,0]	<0,05
céphalées	1246	121	9,7	0,7	[0,5-0,8]	<0,05
asthénie	1916	231	12,1	1,2	[0,8-1,7]	NS
toux	1801	231	12,8	1,7	[1,2-2,4]	<0,05
pharyngite	1358	182	13,4	1,5	[1,1-1,9]	<0,05
rhinite	1922	242	12,6	1,7	[1,2-2,6]	<0,05

expectoration	199	48	24,1	2,7	[1,9-3,8]	<0,05
otite	141	97	68,8	25,2	[17,1-37,1]	<0,05
bronchiolite	54	14	25,9	2,7	[1,5-5,1]	<0,05
T°>39°	1825	224	12,3	1,2	[0,9-1,7]	NS
signes digestifs	382	46	12,0	1,0	[0,7-1,4]	NS
autres	114	29	25,4	2,7	[1,8-4,3]	<0,05
Nombre de signes cliniques						
<5	963	83	8,6			
≥5	1066	188	17,6	2,1	[1,6-2,7]	<0,05
Signes respiratoires						
<2	418	28	6,7			
≥2	1639	243	14,8	2,1	[1,4-3,1]	<0,05
Signes généraux						
<3	1259	188	14,9			
≥3	770	83	10,8	0,7	[0,6-1,0]	<0,05
Traitement antiviral						
Non	2003	259	12,9			
Oui	297	12	4,0	0,3	[0,2-0,5]	<0,05
Virus circulant						
H1N1	234	28	12,0			
H3N2	947	104	11,0	1,1	[0,9-1,2]	NS
plusieurs	1119	139	12,4	1,1	[0,9-1,2]	NS

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME.

ATB= antibiotiques. TRODG = test rapide d'orientation diagnostic de la grippe. NS= non significatif.

3- Analyse stratifiée

3.1- Facteurs modificateurs d'effet

L'analyse stratifiée a identifié trois facteurs modificateurs de la PA:

- le sexe de l'enfant,
- l'existence d'une otite à l'examen clinique,
- le fait d'être un médecin petit ou gros préleveur de TRODG. (Tableau 8)

D'une manière générale, lorsque le diagnostic est posé par un TRODG, il y a moins de risques de recevoir des antibiotiques et :

- Les filles grippées avaient, de façon significative, deux fois moins de risques de prendre des antibiotiques que les garçons grippés. (RR=0,2[0,2-0,4] vs RR=0,6[0,4-0,8]) p<0,01.
- Les enfants grippés compliqués d'une otite ont reçu significativement plus d'antibiotiques que ceux qui avaient une grippe sans otite (RR=0,7[0,5-0,9] vs RR=0,3[0,2-0,4]) p<0,001.
- Les gros préleveurs ont prescrit deux fois moins d'antibiotiques chez les enfants grippés que les petits préleveurs (RR=0,4[0,3-0,5] vs 0,8[0,4-1,5]) p<0,05.

Tableau 8 : Facteurs modificateurs d'effet

Sexe	Filles			Garçons			
	Total	ATB	Risque (%)	total	ATB	Risque (%)	
TRODG+	434	19	4,4	549	42	7,7	
TRODG-	622	113	18,2	695	97	14,0	
RR	0,2 [0,2-0,4]			0,6 [0,4-0,8]			p<0,01
Otite	Oui			Non			
	Total	ATB	Risque (%)	total	ATB	Risque (%)	
TRODG+	54	29	53,7	929	32	3,4	
TRODG-	87	68	78,2	1230	142	11,5	
RR	0,7 [0,5-0,9]			0,3 [0,2-0,4]			p<0,001
Préleveur	Gros			Petit			
	Total	ATB	Risque (%)	total	ATB	Risque (%)	
TRODG+	744	47	6,3	239	14	5,9	
TRODG-	1068	191	17,9	249	19	7,6	
RR	0,4 [0,3-0,5]			0,8 [0,4-1,5]			p<0,05

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME.

ATB = antibiotiques. TRODG +/- test rapide d'orientation diagnostic de la grippe positif/négatif. RR= risque relatif

3.1- Facteurs de confusion

L'analyse stratifiée fait apparaître deux facteurs de confusion : l'année de surveillance et la prescription d'un antiviral, qui modifient l'association entre le résultat du TRODG et la PA, indépendamment du diagnostic de grippe.

La différence entre le RR brut et le RR ajusté est de 19,7% pour les saisons ; et de 16,4% pour la prescription ou non d'antiviral.

4- Analyse multivariée

Le Tableau 9 présente les résultats de l'analyse multivariée.

Elle a été réalisée en trois parties : l'une rassemblant les facteurs significativement associés à la PA, sur toute la période de surveillance (semaine 40 à 15), l'autre sur la période épidémique, et la dernière sur la période non épidémique.

A noter que le facteur petit/gros prescripteur n'est pas représenté dans le tableau ci-dessous. Cette variable avait été créée grâce aux PA, elle y est par conséquent toujours associée.

Il est intéressant de noter qu'un TRODG+ divise systématiquement par trois la fréquence des PA, quelle que soit la période (per épidémique ou hors épidémique).

Inversement, les expectorations à l'examen clinique, mais surtout l'existence d'une OMA sont des facteurs de risque de prescription d'antibiotiques, et ce, quelle que soit la période analysée.

Tableau 9 : Facteurs favorisant la prescription d'antibiotiques (analyse multivariée)

Prescription d'antibiotiques			
Selon la période	OR	IC 95%	p
Toute la période de surveillance			
TRODG+	0,3	[0,2-0,4]	<0,05
Vacciné	2,4	[1,1-5,3]	<0,05
Toux	2,0	[1,3-2,0]	<0,05
Rhinite	1,7	[1,1-2,7]	<0,05
Expectorations	3,0	[2,0-4,5]	<0,05
OMA	36,5	[23,4-56,8]	<0,05
Signes cliniques autres	3,6	[2,1-6,1]	<0,05
Pendant l'épidémie	0,7	[0,5-0,9]	<0,05
Après l'épidémie	1,3	[0,8-2,1]	NS
Marseille	2,2	[1,3-3,6]	<0,05
Metz/Nancy	2,7	[1,2-6,0]	<0,05
Nantes	2,3	[1,4-4,0]	<0,05
Paris	2,2	[1,5-3,1]	<0,05
En période épidémique			
TRODG+	0,3	[0,2-0,5]	<0,05
Myalgies	0,5	[0,3-0,8]	<0,05
Toux	1,9	[1,1-3,4]	<0,05
Expectorations	3,0	[1,7-5,4]	<0,05
OMA	35,0	[20,7-59,2]	<0,05
Marseille	2,6	[1,1-6,3]	<0,05
Hors période épidémique			
TRODG+	0,3	[0,2-0,6]	<0,05
Expectorations	3,0	[1,7-5,4]	<0,05
OMA	32,7	[14,7-71,7]	<0,05
Signes cliniques autres	4,0	[2,0-7,9]	<0,05
Marseille	2,2	[1,1-4,4]	<0,05
Nombre de signes ≥5	2,1	[1,3-3,5]	<0,05

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME.

OR= odds ratio, IC95%= intervalle de confiance à 95%, TRODG= test rapide d'orientation diagnostic de la grippe, OMA = otite moyenne aigue.

DISCUSSION

1- Rappel des principaux résultats

Dans cette étude, le résultat positif du TRODG a permis de diviser par trois les PA chez les enfants grippés.

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à une augmentation des prescriptions, sont à la fois cliniques (toux, rhinite, expectorations, OMA, signes cliniques autres) et géographiques (la ville de Marseille surtout).

Cette étude n'a pas démontré d'influence de l'âge, du sexe de l'enfant, de la spécialité du prescripteur (médecin généraliste ou pédiatre), ni de la souche virale circulante sur les PA.

2- Discussion des résultats

Il y a dans notre étude majoritairement des médecins généralistes, et quelques pédiatres. Les médecins généralistes prescrivent moins d'antibiotiques que les pédiatres, sans que cette différence soit significative, ce qui suggère une similarité de pratiques dans ces deux professions.

Il y a autant de TRODG prélevés chez les petits enfants que chez les 4-15ans. Ils sont positifs chez 38% des 0-4 ans et 47% des 4-15 ans, résultats similaires aux autres études menées en ville et aux urgences pédiatriques, ainsi qu'au centre de référence qui comptabilise environ 30% de positivité (23–26). Ceci laisse présumer que le test délivré par le laboratoire ROCHE est fiable, et que les huit villes françaises choisies par le Réseau des GROG sont bien représentatives de la population française.

Il y a eu une majoration des PA pendant la saison 2009-2010, année de la pandémie grippale H1N1 (certainement due à une augmentation majeure du nombre de cas), ainsi qu'une augmentation régulière depuis 2012, (en corrélation avec les données nationales annonçant une baisse de la vigilance des médecins, une ré-augmentation des PA et une baisse de la vaccination) (18,20,27,28).

Ces variations sont plus marquées chez les 0-4 ans, (pic de 21% d'antibiothérapie en 2009-10 et 2013-14). Les petits enfants sont très sensibles aux virus hivernaux, qui circulent en période épidémique, avec des symptômes similaires au syndrome grippal, notamment le VRS, dont les épidémies ont été intenses au cours de ces deux hivers.(29)

Il faut noter que les enfants vaccinés contre la grippe ont reçu deux fois plus d'antibiotiques que les autres. OR= 2,4 [1,1-5,3] $p < 0,05$. Le médecin évoque rapidement un épisode infectieux bactérien chez ces enfants vaccinés, ayant peu de risques de contracter le virus grippal.

Dans notre étude, certains signes cliniques sont fortement pourvoyeurs de PA.

Avant le début de l'épidémie de grippe, c'est le cas pour la toux, les expectorations, la rhinite, ou de tableaux cliniques associant 5 signes cliniques ou plus.

Pendant l'épidémie, seules la toux et les expectorations ont accru les PA.

Toute infection respiratoire fébrile en période épidémique n'est pas grippale, et le médecin doit rester vigilant quant à une infection d'origine bactérienne. Cependant, le diagnostic de grippe est complexe, de par la multitude des signes cliniques. Peltola V et al ont estimé à 38% seulement la sensibilité globale de l'examen clinique dans la grippe de l'enfant en ville et la valeur prédictive positive de l'examen à 32% (sensibilité 21% chez les moins de trois ans et VPP 16%) (8). Principi N et al n'ont quant à eux pas individualisé de symptômes spécifiques chez les enfants ayant une grippe confirmée, parmi l'ensemble des enfants ayant consulté pour affection respiratoire aiguë aux urgences pédiatriques (30).

Il faut prendre en considération les résultats des études PAAIR 1 et PAAIR 2, dans la décision du médecin de prescrire ou non des antibiotiques.

Ces deux études se sont attachées à repérer qualitativement (dans PAAIR 1) et à démontrer quantitativement (dans PAAIR 2) des situations à risque de prescription inappropriée d'antibiotiques dans les infections respiratoires présumées virales, en ambulatoire. 11 situations à risque ont été identifiées, venant du patient, ou du médecin lui-même. Les deux situations les plus à risque de prescription inappropriée étaient liées au patient : situation passée vécue comme un échec et une demande explicite d'antibiotiques. (31,32,annexe 3)

Il y a malgré tout moins d'antibiotiques prescrits pendant l'épidémie de grippe que sur l'ensemble de la période hivernale. Pendant l'épidémie, les médecins se laissent certainement plus de temps dans l'évolution des symptômes pour adapter leur prise en charge.

Cas particulier de l'OMA

L'OMA occupe une place particulière dans notre étude. En effet, quelle que soit la période de l'hiver, la présence d'une OMA à l'examen clinique multiplie de 32 à 36 le risque de l'enfant d'avoir des antibiotiques.

L'OMA se définit comme un tympan rouge suppuré avec bombement et disparition des reliefs des osselets (témoignant d'un épanchement rétro-tympanique). Les dernières recommandations françaises conseillent une antibiothérapie systématique chez les enfants de moins de 2 ans. Chez l'enfant de plus de 2 ans, il est recommandé de réexaminer le tympan à 48h, avant de prescrire une antibiothérapie, ou plus tôt si l'enfant est hyperalgique ou très symptomatique.(33)

Dans les années 2000, plusieurs études ont analysé la validité du diagnostic d'otite au cabinet médical. Une étude française a notamment comparé l'examen et le diagnostic d'OMA par le médecin généraliste, à celui de l'ORL (qui réexaminait l'enfant dans les 48h) : 21,9% des suspicions d'OMA n'ont pas été confirmées par l'examen à l'otoscopie pneumatique de l'ORL, 25% des enfants dont le médecin généraliste avait mal vu le tympan ont bénéficié d'une antibiothérapie à tort, et enfin de nombreux antibiotiques ont été introduits pour une otite congestive (26%) (34).

Cette problématique est la même dans de nombreux pays, même si la prise en charge initiale de l'OMA y est différente. En Hollande et en Grande-Bretagne, les parents consultent très peu leur médecin généraliste, c'est la méthode du « wait and see ». Les enfants hollandais reçoivent 15% d'antibiotiques de moins que les français (58-60% vs 73%). Ce sont les Italiens qui en reçoivent le plus (87%) (Résultats d'une étude menée auprès de parents de 7 pays européens différents par un questionnaire via internet) (35).

Une récente étude serbe sur 314 enfants présentant une OMA a comparé deux attitudes thérapeutiques : un groupe avec des symptômes d'otite purulente (écoulement, fièvre élevée) a reçu d'emblée des antibiotiques, tandis que l'autre groupe (otalgie, fièvre), a bénéficié d'un

traitement symptomatique. Les enfants étaient réexaminés à 72h. Dans le groupe non traité, les symptômes se sont améliorés spontanément (81% des cas), et seuls 19% des enfants ont finalement eu besoin d'antibiotiques. Il n'y a pas eu de complications de l'OMA dans aucun des deux groupes (36).

Ceci souligne la difficulté du diagnostic d'OMA au cabinet, en raison notamment de l'indocilité de l'enfant, l'étroitesse du conduit auditif et de la difficulté de l'otoscopie. Son traitement est soumis à de nombreux facteurs, indépendants des recommandations, pouvant en partie expliquer les sur-prescriptions d'antibiotiques ; comme l'ont suggéré les études PAAIR 1 et 2 (31,37).

3- Intérêt du TRODG en pratique

Les TRODG sont utilisés depuis de nombreuses années par les réseaux de surveillance : Sentinelle et Réseau des GROG, à but essentiellement épidémiologique. Leur utilisation a permis d'avancer de deux semaines le signal d'alerte sur le territoire.

De nombreuses études ont évalué l'intérêt du TRODG, essentiellement en pédiatrie de ville et aux urgences pédiatriques. Son utilisation a permis de réduire d'environ 15% les PA selon les études (1,23–25). Une étude française s'est intéressée à l'impact du TRODG en médecine générale, en comparant, sur une saison, un groupe de patients ayant un TRODG+ au groupe ayant un TRODG- : le groupe TRODG+ a reçu 11,2% d'antibiotiques, vs 23,0% pour le groupe TRODG- ($p < 0,001$) (65). Ces résultats concordent avec ceux de notre étude puisque les PA y ont été divisées par trois en cas de TRODG+ (38).

Le TRODG permet donc, en apportant au médecin un diagnostic certain et documenté (le TRODG modifie le diagnostic présomptif dans 57% des cas), d'ajuster la prise en charge de l'enfant, et de réduire d'environ 15% les examens complémentaires réalisés (CRP, ECBU, Radiographie thoracique), en cas de grippe avérée (1,5,23,24,38, annexe 4).

En revanche, devant un épisode fébrile respiratoire chez un enfant cliniquement inquiétant, un TRODG- incitera le médecin à réorienter sa prise en charge en faveur d'une infection bactérienne, et à prescrire les examens complémentaires nécessaires.

L'intérêt du TRODG est aussi économique et de santé publique, avec des examens complémentaires évités, et un temps de passage réduit aux urgences en cas de grippe confirmée ; l'économie a été évaluée par une étude à 102 euros par enfant, et entre 900 et 1400 euros en cas d'hospitalisation évitée (6,26,39–41).

Un bénéfice attendu de l'utilisation du TRODG est une augmentation des prescriptions d'oseltamivir en cas de TRODG+. Certaines études ont montré que l'oseltamivir permettait, à titre individuel améliorer la qualité de vie des patients en diminuant la durée et l'intensité des symptômes, et à titre collectif, réduisait la diffusion des épidémies de grippe, en diminuant la virémie des patients (Il a d'ailleurs été recommandé pendant l'hiver 2014-2015, chez les patients à risque de grippe grave, devant la moindre efficacité du vaccin antigrippal). Il n'y a pas eu de majoration significative des prescriptions d'oseltamivir dans notre étude. Cela s'explique en partie par une faible utilisation de l'oseltamivir en France, et des conditions de remboursement bien encadrées (1,23,25,39,40).

Deux grands freins peuvent actuellement expliquer la faible utilisation du TRODG en ville. Sa faible sensibilité, quel que soit le modèle, (pour notre étude les tests de ROCHE avaient une sensibilité de 81,7% à 94% au laboratoire) imposant au médecin, en cas de test négatif, d'en réaliser trois pour infirmer avec certitude le diagnostic de grippe, ce qui est irréalisable en pratique courante (21,39,41–44, annexe 6).

L'autre frein est d'ordre économique, puisque l'achat des TRODG est à la charge du médecin, et n'est pas actuellement remboursé par la sécurité sociale (environ 8 à 10 euros le test) (40). Une utilisation de grande envergure pourrait permettre d'en réduire le coût unitaire.

Cependant, l'usage du TRODG à plus large échelle tend à se développer, puisque son utilisation est préconisée dans le « plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 », comme outil d'aide au diagnostic (20).

4- Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites.

- Il s'agit d'une étude rétrospective, les pratiques médicales ont pu évoluer depuis.
- La représentativité de notre échantillon peut être discutée. Même si le nombre de TRODG réalisés est important (2300), l'extrapolation à l'ensemble du corps médical reste délicate, de par son petit effectif de médecins (48 par an environ), ainsi que par la répartition inégale des prélèvements de TRODG chez les médecins (de 1 à 97). De plus les médecins du Réseau des GROG sont des médecins volontaires, probablement plus sensibilisés aux questions d'antibiothérapie/antibio-résistances.
 - Le diagnostic obtenu avec les TRODG n'a jamais été validé par les méthodes virologiques standard.
 - Les enfants n'ont pas été recrutés par les médecins de façon aléatoire (recrutement ni systématique ni chez des enfants vu consécutivement). Les médecins ont peut-être choisis les familles les plus compliantes, ou les enfants avec un diagnostic évident.
 - L'absence de groupe contrôle n'utilisant pas les TRODG ne permet pas d'éliminer l'influence de facteurs non pris en compte dans l'analyse.

CONCLUSION

Notre étude montre que l'utilisation du Test Rapide d'Orientation Diagnostique pour la Grippe (TRODG) par les médecins du Réseau des GROG s'accompagne d'une réduction de la prescription d'antibiotiques, quelle que soit la période de surveillance hivernale.

L'usage des TRODG semble améliorer la pertinence des prescriptions d'antibiotiques chez les enfants.

Une étude complémentaire prospective multicentrique avec groupe contrôle chez des médecins libéraux, non membres du Réseau des GROG permettrait d'évaluer l'importance du biais lié à l'appartenance au Réseau des GROG.

La présence d'une otite multiplie par 32 à 36 le risque de l'enfant d'avoir des antibiotiques, et ce, quel que soit le moment pendant la saison froide. Ce diagnostic est souvent difficile chez un enfant fébrile. Améliorer la qualité du diagnostic d'otite peut avoir une grande influence sur la pertinence des prescriptions d'antibiotiques.

Couplés à une formation des médecins à la méthode PAAIR (méthode dont l'efficacité durable est démontrée), l'usage des TRODG et l'entraînement des médecins au diagnostic clinique des otites semblent une stratégie pertinente de lutte contre le mésusage des antibiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen R, Thollot F, Lecuyer A. Impact des tests de diagnostic rapide en ville dans la prise en charge des enfants en période de grippe. *Arch Pediatr*. 2007 juil;14(7):926–31.
2. SPILF. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie. SPILF; 2005.
3. Société Française d'Infectiologie. Item 82: Grippe. In: ECN Pilly. alinea plus; 2014.
4. Weil-Olivier C. Against influenza in children, which actions? *Arch Pédiatrie*. 2004;11:480–8.
5. De La Rocque F, Lecuyer A, wollner. Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe dans le prise en charge des enfants en période d'épidémie en pédiatrie de ville. 2009;16:288–93.
6. Pierron S, Haas H, Berlioz M. Intérêt du test de diagnostic rapide de la grippe aux urgences pédiatriques chez tout enfant âgé de moins de 6 ans et fébrile, en période épidémique. *Arch Pediatr*. 2008 aout;15(8):1283–8.
7. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B Virus infections in children. *Clin Infect Dis*. 2003 fev;36(3):299–305.
8. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1198–2000.
9. Chidiac C, Maulin L. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. *Med Mal Infect*. 2006 avr;36(4):181–9.
10. Meier C, Napalkov P, Wegmuller Y. Population based study on incidence , risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the united kingdom. *Eur J Clin Microbiological Infect Dis*. 2000;19:834–42.
11. Tsolia M., Logotheti N., Papadopoulos I. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine*. 2006;24:5970–6.
12. Neuzil K, Mellen B, Wright P. Effect of influenza on hospitalizations outpatients visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):225–31.
13. Rousseaux C. Prise en charge des patients grippés, 2 études récentes VIGIGRIP chez l'adulte de plus de 18 ans, BABYGRIP chez l'enfant de 1 à 12 ans. VIème journée nationale des GROG presented at; 2001 Nov 15; Paris.
14. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. ANSM; 2013 juin.
15. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques entre 2000 et 2013. ANSM; 2014 Nov.
16. Dix ans d'évolution des antibiotiques en France. ANSM; 2010.
17. Cohen R, Bingen E, Grimpel E. Résistance aux antibiotiques, un tournant à ne pas manquer. *EM Consulte Editor*. 2011;
18. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001-2005. AFSSAPS; 2001.

19. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010. AFSSAPS; 2007.
20. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. ANSM; 2011.
21. Chartrand C, Leeflang M, Minion J. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 4;156(7).
22. ANSM. Rapport du contrôle du marché des tests rapides de diagnostic de la grippe. ANSM; p. avr 2013.
23. De La Rocque F, Thollot F, Touitou R. Les tests de diagnostic rapide de la grippe: quel intérêt aux urgences et en pédiatrie de ville? *Arch Pediatr.* 2007 juin;14(6):532-3.
24. Martin P, Bocquet A, Levy C. Pathologie infectieuse, test de diagnostic rapide de la grippe chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* 2008;15:924-5.
25. Theocharis G, Evridiki K, Vouloumanou, Petros I, Rafailidis. Evaluation of a direct test for seasonal influenza in outpatients. *Eur J Intern Med.* 2010;21:434-8.
26. Diomande D, Bellavoine V, Gille I. Bénéfice de l'utilisation saisonniere d'un test de diagnostic rapide (TDR) de la grippe aux urgences pédiatriques. *Arch Pediatr.* 2006 Nov;13(11):1463-5.
27. Noel G, Jachymczyk J. Valeur des signes cliniques et d'un test de diagnostic rapide ds le diagnostic de la grippe A (H1N1) nouveau variant aux urgences pédiatriques. *Arch Pediatr.* 2011 mai;18(5):497-504.
28. Bourdillon F. Grippe: bilan de la saison 2014-2015. *InVS;* 2015 May.
29. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Situation-epidemiologique-de-la-bronchiolite-en-France-metropolitaine/Archives>. *InVS;*
30. Principi N, Esposito S, Gasparini R. Burden of influenza in healthy children and their households. *Arch Dis Childhood.* 2004 Nov;89(11):1002-7.
31. Attali C, Amade-Escot C, Ghadi V, Cohen J. Infections respiratoires présumées virales comment prescrire moins d'antibiotiques? Résultats de l'étude PAAIR. *Rev Prat Médecine Générale.* 2003 fev;17(601):155-60.
32. Doré B. Evaluation qualitative d'une formation au bon usage des antibiotiques dans le cadre de l'étude PAAIR, par la méthode du focus groupe. [Thèse d'exercice]. Créteil; 2010.
33. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. *SPILF;* 2011 Nov.
34. Legros J, Hitoto H, Garnier f. Évaluation de la pertinence du diagnostic d'otite moyenne aiguë porté par le médecin généraliste. *Arch Pediatr.* 2007;14:427-33.
35. Wolleswinkel-van den Bosch J, Stolk E., François M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: Results of an Internet survey. *Vaccine.* 2010;28S:G39-G52.
36. Stevanovic T, Komazec Z, Lemajic-Komazec S. Acute otitis media: to follow-up or treat? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;(74):930-3.

37. Attali C, Rola S, Renard V. Situations cliniques à risque de prescription non conforme aux recommandations et stratégies pour y faire face dans les infections respiratoires présumées virales. *Exercer*. 2008;19(82):66–72.
38. Richard S. Intérêts de l'utilisation d'un test de diagnostic rapide de la grippe devant un syndrome grippal chez le jeune enfant en période hivernale et conséquences sur la prescription d'antibiotiques [Thèse d'exercice]. Créteil; 2013.
39. Bonner A, DVM, MD. 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 aout;112(2):363–673.
40. Lacroix S. Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe aux urgences pédiatriques de Nantes pendant la période épidémique 2012-2013 [Thèse d'exercice]. [Nantes]: Nantes; 2013.
41. Mintegi S, Garcia-Garcia J, Benito J. Rapid influenza test in young febrile infants for the identification of low risk patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Nov;28(11):1026–8.
42. XII eme journée nationale des GROG. paris; 2007 Nov.
43. ARS nord pas de calais. Les tests de diagnostic rapide.
44. Les tests de diagnostic rapide de la grippe aux urgences. SFMU; 2010.
45. Aeron C, Hurt, Alexander R. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol*. 2007 juin;39(2):132–6.
46. Gueudin M. Diagnostic virologique de la grippe.
47. GROG. virus grippal une carte d'identité complexe.
48. Chidiac C, Bureau des concensus de la SPILF. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. SPILF; 2005.
49. Reichert T, Sugaya N, Fedson D. The japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001;344(12):889–96.
50. Vaccin antigrippal 2014-2015. Réseau des GROG; 2014 Feb.
51. Aide-mémoire sur la vaccination antigrippale. Ministère chargé de la santé; 2013.
52. www.ecdc.europa.eu.
53. www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11. OMS;
54. Cohen R, grimpel E. DPC du bon usage des antibiotiques. DPC powerpoint presented at; 2014.
55. Dommergues M, Hentgen. Decreased paediatric antibiotic consumption in France between 2000 and 2010. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:495–501.
56. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances>. InVS;

57. L'antibiotique, un médicament pas comme les autres. Rapport ANSM destiné aux professionnels de santé presented at; 2009.
58. HAS. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. HAS; 2014 fev.
59. Schoch c. Les aspects socio-économiques de la grippe. IXème journée nationale du réseau GROG; 2004 Oct 21; Paris.
60. Carrat F, Schwarzingger M, Housset B. Antibiotic treatment for influenza does not affect resolution of illness, secondary visits or lost workdays. Eur J Epidemiol. 2004;19:703–5.

INDEX DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATB : antibiotiques

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRP : C Reactiv Protein

DDJ : Dose Définie journalière

ECBU : Examen Cyto Bactériologique des Urines

ECDC : European Center for Disease prevention and Control

E.Coli : Escherichia Coli

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

FMC : Formation Médicale Continue

GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS: Institut de Veille Sanitaire

IRA : Infection Respiratoire Aigue

JO : Journal Officiel

MSPR : Mise en Situation des Pratiques Réflexives

OMA : Otite Moyenne Aigue

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPEN ROME : Organise and Promote Epidemiological Network , Réseau d'Observation des Maladies et des Epidémies

PA: Prescription d'Antibiotiques

PAAIR : Prescription Ambulatoire des Antibiotiques dans les Infections Respiratoires

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

RT-PCR: Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

TRODG : Test Rapide d'Orientation Diagnostic de la Grippe

TRODG+ : Test Rapide d'Orientation Diagnostic de la Grippe positif

TRODG- : Test Rapide d'Orientation Diagnostic de la Grippe négatif

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

Annexe 1 : La grippe de l'enfant. Généralités.

1- Le virus

Le virus grippal est un virus intracellulaire, appartenant au groupe des myxovirus influenzae de la famille des orthomyxoviridae. 3 sous-groupes de virus sont responsables d'épidémies saisonnières hivernales : A (H1 N1) et A (H3 N2) et B. Ceux-ci se distinguent par leurs glycoprotéines de surface (hémagglutinine et neuraminidases). Ils peuvent être chacun responsable d'une épidémie ; ou coexister selon les années (3,4,46,47) .

2- Epidémiologie

La mortalité est difficile à évaluer, estimée en 2005 par la SPILF à 7600 décès par an, dont 90% chez les plus de 65 ans (216/100000 habitants ; 3,8/100000 chez les enfants). Pendant l'hiver 2014-2015, année de forte épidémie, il y a eu 18% d'excès de mortalité, imputable à la grippe (18300 décès à l'échelle nationale), essentiellement chez les plus de 65 ans (28).

La morbidité nécessitant une hospitalisation est très élevée aux âges extrêmes de la vie : 1% chez les moins de 1 an, 1,8% chez les plus de 65 ans.

La morbidité ne nécessitant pas d'hospitalisation est difficilement mesurable, mais contribue au fort impact socio-économique (nombre de jours d'absence de travail 4+/- 2,8 ; traitement ; examens complémentaires...) (48).

3- Physiopathologie

C'est un virus de transmission directe, via les gouttelettes de Pflugge.

L'incubation est courte, 24-72h, le sujet pouvant être contagieux 1 jour avant et jusqu'à 6 jours après le début des symptômes, qui durent en moyenne 8,4 jours (1,3).

L'enfant a un rôle majeur : il est le principal vecteur de la maladie, avec un taux d'attaque proche de 50% (30% chez l'adulte). Ceci s'explique par l'immaturité de son système immunitaire, permettant un portage prolongé du virus grippal, jusqu'à 10 jours. S'y associent

une forte réplication virale dans les sécrétions naso-pharyngées (10^6 particules virales/ml) et la proximité des autres enfants, permettant une propagation rapide du virus (1,3,4,48).

Une étude japonaise apporte une preuve supplémentaire du rôle de l'enfant dans la dissémination de la grippe dans la population générale. La vaccination systématique contre la grippe saisonnière de tous les enfants japonais scolarisés, entre 1962 et 1987, a permis de réduire la mortalité des personnes âgées (1 décès évité pour 420 enfants vaccinés). L'arrêt du programme de vaccination a vu ré-augmenter le taux de mortalité dans cette population. Ces résultats sont cependant à nuancer, du fait de l'amélioration du niveau de vie et des progrès économiques au Japon durant cette période (49).

4- Signes cliniques

o Chez l'adulte

Deux signes cliniques sont prédictifs de grippe : la fièvre supérieure à $37,8^\circ$ et la toux. Cependant d'autres signes cliniques sont fréquemment retrouvés à l'interrogatoire : céphalées, courbatures, asthénie, catarrhe ORL.

Les virus A et B ont des symptômes similaires (3,48).

o Chez l'enfant de plus de 5 ans

Les symptômes sont comparables à ceux de l'adulte.

o Chez l'enfant de moins de 5 ans

Le diagnostic clinique est plus compliqué. Plusieurs facteurs entrent en jeu :

D'une part, en fonction de son âge, l'enfant pourra, ou non, exprimer ses symptômes.

D'autre part, la grippe a une expression clinique atypique et aspécifique: signes respiratoires (rhinite, otalgie, toux, bronchiolite) signes digestifs 40% (diarrhées vomissements) convulsions fébriles, somnolence 50%, altération de l'état général (1-3,6,7).

Le diagnostic est d'autant plus difficile que de nombreux autres virus respiratoires circulent en période hivernale, aux symptômes similaires (virus respiratoire syncytial, adenovirus, rhinovirus).

5- Complications

Elles sont fréquentes (14, 2% chez les moins de 15 ans à la fois virales et bactériennes (10).

L'otite moyenne aiguë (OMA) représente jusqu'à un quart des complications selon les études (7,9–11) les complications respiratoires sont aussi assez fréquentes (8,04%) : bronchiolite, pneumopathie virale ou bactérienne (0,7% à 9%), sinusite, ainsi que les complications neurologiques notamment les convulsions fébriles (0,08%) (7,10).

Les gripes compliquées sont d'autant plus fréquentes chez les patients avec des comorbidités (10).

Les hospitalisations pour complications cardio-respiratoires sont estimées entre 4 et 104/10000 enfants par an et sont plus fréquentes chez les jeunes enfants : 78% des hospitalisés ont moins de 4 ans (7,12).

6- Examens complémentaires

En médecine générale, le diagnostic est avant tout clinique.

Les examens sont essentiellement réalisés en milieu hospitalier, à but diagnostique pour les gripes graves, mais aussi à but épidémiologique :

- La culture virale, de moins en moins utilisée actuellement.
- La RT PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) sur prélèvement naso-pharyngé, qui est la technique de référence.
- Le TRODG sur prélèvement naso-pharyngé, technique d'immunochromatographie, seul examen qui peut aussi être réalisé facilement en ambulatoire (42,46).

7- Traitement

○ Préventif

Il s'agit de la vaccination contre la grippe saisonnière.

Un nouveau vaccin est édité chaque année en fonction des souches circulantes à l'échelle internationale.

Il est recommandé chez les personnes à risque de grippe grave (46-47) : personne âgée de plus de 65 ans, femme enceinte, pathologie générale à risque, obèse morbide avec IMC > 40kg/m², entourage familial d'un nourrisson de moins de 6 mois, ou nourrisson à risque de grippe grave, professionnels de santé.

La couverture vaccinale en France est faible chaque année, et concernait 47% de la population à risques pendant l'hiver 2014-2015 (28)

- Symptomatique

Dans la majorité des cas : antipyrétiques, antalgiques, repos.

Lutte contre la déshydratation si symptômes digestifs.

- Curatif

Il existe des traitements antiviraux, l'Oseltamivir (TAMIFLU®) a l'AMM en France. C'est un inhibiteur des neuraminidases, actif sur les gripes A et B.

Les recommandations françaises actuelles sont de le prescrire chez toute personne ayant des facteurs de risque de grippe grave, quel que soit son âge et son statut vaccinal antigrippal (51).

Il est actuellement remboursé par la sécurité sociale pour les patients suspects et à risque de grippe grave, ou ayant une grippe jugée sévère ou compliquée d'emblée (VIDAL®). Il est efficace s'il est prescrit dans les 48h suivant le début des symptômes.

8- Points clés

- 3 types de virus grippaux, responsables d'épidémies hivernales saisonnières : A (H1N1 et H3N2) et B.
- Transmission par les gouttelettes de Pflugge
- Contagiosité ; enfant principal vecteur.
- Absence de signes cliniques spécifiques
- Guérison spontanée, mais gravité potentielle chez les sujets à risque
- Complications fréquentes, virales et bactériennes, surtout respiratoires et OMA.
- Forte morbidité chez l'enfant.
- Absence d'examens complémentaires à but diagnostique en ville
- Traitement symptomatique. Traitement antiviral pour les sujets à risque.
- Vaccination conseillée pour les sujets à risque de grippe grave.

Annexe 2 : Les antibiotiques en France

La France est un des plus gros prescripteurs européens d'antibiotiques, actuellement le quatrième, avec 29,7 DDJ/1000 hab./jour (15).

Des efforts ont été réalisés puisque dans les années 2000, la France était le premier pays européen consommateur d'antibiotiques, s'exposant à de nombreux problèmes de santé publique, dont la résistance aux antibiotiques (Le taux de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) était de l'ordre de 50%) (18,50).

Les pouvoirs publics ont mis en place depuis les années 2000 des plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (18,20).

L'objectif était de diminuer les consommations d'antibiotiques (en ville la part des PA représente 90%, et à l'hôpital 10%), afin de diminuer les résistances, et de préserver l'efficacité des antibiotiques.

Des efforts sur l'information et la formation des professionnels de santé (70% des prescriptions d'antibiotiques sont effectuées par des médecins généralistes), une mise à disposition de tests de diagnostic rapide (streptA test) et des campagnes de publicité pour le grand public ont été organisées (« les antibiotiques c'est pas automatique » (CNAMTS 2002-2005) ; « les antibiotiques utilisés à tort ils deviendront moins forts ») (53,54).

Ces efforts, et cette prise de conscience générale, ont été fructueux puisqu'entre 2000 et 2013 les consommations d'antibiotiques ont diminué de 10,7 % sur le territoire. Le taux de PSDP a été divisé par deux, (actuellement de 20-25%). Ce résultat est cependant à nuancer, puisque la baisse a été de 18,9% dans les premières années du plan national (2000-2004), et que l'on observe actuellement une tendance à l'augmentation (+ 5,9% depuis 2010) (15).

Beaucoup d'infections hivernales, d'origine virale, bénéficient d'une antibiothérapie, avec cependant une nette réduction depuis la mise en place des plans antibiotiques successifs :

- En 2000, 30 millions d'antibiotiques étaient prescrits pour des infections virales (dans 40% des rhinopharyngites, 80% des bronchites et 90% des angines (18).
- En 2009, les maladies virales représentaient 26% des PA.
- En 2013, 2% des PA concernaient les syndromes grippaux.

- Chez les moins de 15 ans, 32% des PA de médecine générale concernent des maladies virales (14,16).

Une étude a estimé à 436 millions le nombre d'antibiotiques délivrés aux enfants entre 2000 et 2010, et une baisse de 50% des prescriptions inutiles pendant cette période (21 millions en 2001, et 10,4 millions en 2010) (55).

1- Problème de santé publique

Les antibiotiques sont consommés à grande échelle, de façon partiellement inappropriée (dans les maladies virales notamment), à des doses ou pendant des durées parfois insuffisantes (60 % des prescriptions ambulatoires ne respectent pas les prescriptions des experts (32).

L'exposition aux antibiotiques génère une importante pression de sélection dans l'environnement. Cela favorise l'émergence de bactéries résistantes, mieux adaptées au milieu. Les risques inhérents sont la transmission interhumaine et inter-espèces de ces résistances (bactéries, animaux, humains) (17,56).

Sur le plan médical, le risque est l'échec et l'impasse thérapeutique, chez des patients porteurs de bactéries multi résistantes, d'autant plus que très peu de nouveaux antibiotiques ont été commercialisés ces dernières années (seulement 10 en 13 ans, alors que 31 ne sont plus commercialisés) (16–20,57).

Les molécules les plus inquiétantes actuellement sont les céphalosporines et les fluoroquinolones pour lesquelles les entérobactéries (E.Coli essentiellement) ont développé des systèmes de production de bêtalactamases et de céphalosporinases (17).

Cette problématique, qui était alors essentiellement hospitalière, commence à émerger en ville.

C'est dans cette dynamique que de nouvelles règles de bon usage des antibiotiques ont été éditées pour les professionnels en 2011 (58). Le nouveau plan d'alerte sur les antibiotiques promeut la « juste utilisation des antibiotiques » afin de diminuer de 25% les consommations en 5 ans (20).

2- Problème socio-économique

○ Généralités

Les antibiotiques représentaient en 2013 4% de l'ensemble des médicaments vendus en pharmacie en France (125 millions de boîtes).

En 2010, le chiffre d'affaires estimé pour les antibiotiques était de 637 millions d'euros en ville et 157 millions d'euros à l'hôpital (Prix fabricant) (16).

○ La grippe

L'augmentation du nombre de consultations ambulatoires dans la grippe de l'enfant a été évaluée à 10% pour les moins de 6 mois, 15% pour les 6-12 mois, et respectivement à 11%, 8% et 6 % pour les 1-3 ans, 3-5 ans et 5-15 ans (12). Il y a en moyenne 1,36 consultations par enfant grippé (11). Dans l'étude BABYGRIP, 18% des enfants avaient re-consulté à 15 jours (13).

L'excès d'hospitalisations (complications cardio-respiratoires) n'est pas négligeable, et représenterai de 4 à 104 hospitalisations /10000 enfants par an (12).

De nombreux examens complémentaires sont prescrits : bilan biologique dans 8,5% à 11,7% des cas, et radiographie thoracique dans 4,2 à 14,8% des cas (31(11,28).

Les prescriptions médicamenteuses sont représentées par les antibiotiques, mais aussi par de nombreuses autres classes médicamenteuses à but symptomatique ou thérapeutique, tels que les antipyrétiques (prescrits chez 76,4% des grippés), les antitussifs (55,4%), les corticoïdes (7,4%), les bronchodilatateurs (13,3%) (11,28).

Il y a un fort impact sur l'entourage d'un enfant grippé, puisque dans 15 à 34% des cas, au moins un membre de la famille contracte à son tour le virus. Les parents ont alors 1,34 à 2,1 jours d'absentéisme au travail pour garder leur enfant, et 0,36 jour s'ils contractent eux-mêmes la grippe (11,28).

Le coût direct d'une épidémie de grippe est ainsi évalué entre 300 000 et 800 000 millions d'euros par an, les coûts indirects (pour la société, les entreprises, les mutuelles...) non pris en compte dans ce calcul, sont loin d'être négligeables. En 2000, le coût d'un traitement a été évalué à 17 euros par personne, et jusqu'à 22 euros s'il y avait une PA (51,52).

La vaccination anti grippale, telle qu'elle est actuellement proposée par l'assurance maladie a un rapport coût/efficacité favorable, permettant à la fois de réduire le nombre de décès, mais aussi les coûts inhérents aux soins et aux hospitalisations chez les patients fragiles (47,46,51).

Annexe 3 : Les études PAAIR 1 et PAAIR 2.

Les études PAAIR (Prescription Ambulatoire des Antibiotiques dans les Infections Respiratoires) 1 et PAAIR 2 ont été réalisées entre 2002 et 2006, afin de comprendre les raisons qui poussent les médecins généralistes à prescrire des antibiotiques dans des infections respiratoires « présumées virales » en dépit des recommandations. (29,34)

- L'objectif de PAAIR 1 était de comprendre les déterminants d'une prescription d'antibiotiques, dans une situation qui ne le nécessite pas. La méthode utilisée était celle du « praticien réflexif », ou « réflexion dans l'action » : chaque jour les praticiens élaborent et utilisent des compétences, pour faire face aux situations complexes auxquelles ils sont confrontés, l'analyse et la compréhension de ces compétences permettrait de modifier les pratiques.

Les participants étaient tous des médecins généralistes, enseignants de facultés franciliennes, formés aux dernières recommandations AFSAPPS, qui rendaient compte de leurs pratiques (dans des cahiers), grâce à la technique de l'incident critique. L'incident critique était défini comme une situation clinique complexe pour laquelle la non-prescription n'était pas évidente. L'incident critique avait une issue favorable s'il n'y avait finalement pas de prescription d'antibiotiques grâce à la stratégie mise en place, et défavorable si l'issue était une prescription d'antibiotiques, par renoncement ou échec de la stratégie de non prescription (31).

11 situations à risque de prescription inappropriée d'antibiotiques ont été identifiées (Tableau 10), Les stratégies élaborées par les médecins pour ne pas prescrire sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 10 : Situations à risque de prescription inadaptée d'antibiotiques dans les infections respiratoires (données de l'étude PAAIR 1)

Liées au patient	Liées au praticien
<ul style="list-style-type: none"> - Souhaite explicitement des antibiotiques pour différentes raisons (professionnelles, familiales, voyage, examen, anxiété) - Renvoie à des expériences passées considérées comme des échecs médicaux - A déjà commencé le traitement antibiotique - Evoque des épreuves personnelles ou familiales douloureuses - Il s'agit du 2^{ème} ou 3^{ème} contact pour cet épisode - Met le médecin généraliste en concurrence avec d'autres médecins ou avec sa pratique antérieure 	<ul style="list-style-type: none"> - Perçoit que le patient est fatigué ou très fatigué - Considère que le patient est « à risque » - Doute de l'origine virale - Est opposé dans ce cas aux recommandations - Trouve que la prescription d'antibiotiques n'est pas le problème principal de la consultation.

Il est à noter que les médecins qui prescrivait in fine des antibiotiques en fin de consultation avaient un sentiment de culpabilité et se sentaient dévalorisés d'avoir échoué à ne pas prescrire.

Tableau 11 : Stratégies mises en place pour ne pas prescrire d'antibiotiques (données issues de l'étude PAAIR 1)

Ce qui fonctionnait	Ce qui ne fonctionnait pas
<ul style="list-style-type: none"> - mettre en place une stratégie de conviction - Repérer précocement l'émergence de l'incident - Décider précocement de ne pas négocier tout au long de la consultation - Effectuer un examen ritualisé et commenté (organisation inversée de la consultation orientée vers la non-prescription) - Expliquer la différence entre virus et bactéries - Expliquer le mode d'action des antibiotiques - Expliquer les effets nocifs des antibiotiques - Travailler à partir des craintes/représentations des malades - proposer une étiologie de « recharge » non infectieuse - proposer une alternative thérapeutique - proposer la mise en place d'un suivi 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de mise en place de stratégie - Explications à minima ou absence d'explications - Repérage tardif de l'incident critique - Intention de prescrire en toute fin de consultation

- PAAIR 2 a été réalisée dans l'objectif de valider quantitativement les résultats qualitatifs de PAAIR 1 (obtenus sur un petit échantillon, d'enseignants chercheurs) ainsi que de rechercher d'autres situations à risque de prescription inappropriée d'antibiotiques, dans la population globale des médecins généralistes.

Les participants étaient des médecins généralistes volontaires de la région parisienne (non impliqués dans l'enseignement). Un groupe a reçu pour moitié une formation par FMC, et pour moitié une formation par MSPR (mise en situation des pratiques réflexives) issues de PAAIR 1. L'autre groupe, témoin, n'a pas reçu de formation.

Les 11 situations à risque de prescription inappropriée d'antibiotiques identifiées dans PAAIR 1 ont été retrouvées de façon significative chez les généralistes de PAAIR 2. Les 2 situations à

risque les plus fréquentes étaient liées au patient : situations passées vécues comme des échecs, demande explicite d'antibiotiques.

D'autres situations à risques ont été identifiées, ayant trait au contexte psycho social du patient, (troubles psychologiques, patient agressif, difficultés à convaincre du fait du niveau de connaissances du patient, pression familiale ressentie par le médecin, patient de passage, suivi impossible), aux conditions d'exercice du médecin (fatigue, retard, surcharge de travail), ou à l'histoire médecin/malade (premier contact, médecin remplaçant, expériences communes passées négatives).

Les stratégies les plus fréquemment développées pour éviter de prescrire des antibiotiques étaient de commenter l'examen clinique (22%) ; de repérer précocement dans la consultation que la non prescription allait poser problème (14%), de donner des explications sur la persistance des symptômes et organiser un suivi (14%), donner des explications sur l'inefficacité des antibiotiques (11,2%) et d'utiliser des examens complémentaires (4,2%). Les médecins prescrivaient d'autant moins d'antibiotiques qu'ils développaient plusieurs de ces stratégies.

Il y avait en moyenne 2,48 situations à risque par consultation.

PAAIR 2 avait aussi pour objectif de vérifier si les méthodes de formation par FMC et MSPR permettaient de diminuer significativement et durablement les prescriptions d'antibiotiques en changeant les pratiques. Cela s'est effectivement vérifié, avec une diminution des prescriptions d'antibiotiques de 4% dans le groupe formé, vs 2% dans le groupe non formé. (PAAIR 3, publiée en 2010 a permis d'analyser qualitativement le ressenti des médecins généralistes quant à ces formations et leur impact au long terme)

PAAIR 1 et PAAIR 2 ont bien mis en évidence qu'en médecine générale, il y a de multiples facteurs provenant à la fois du médecin mais aussi du patient, qui interviennent dans la prescription, particulièrement pour les antibiotiques. Cela aboutit régulièrement à une prescription inappropriée, non conforme aux recommandations d'experts, notamment dans le cadre d'infections respiratoires d'origine virale.

Cependant, la formation des médecins et l'utilisation de stratégies pendant la consultation permettent de diminuer significativement et durablement ce risque.

Quand le médecin prend conscience de la demande d'antibiotiques au début de la consultation, il parvient à contrecarrer cette demande en faisant diversion : prescription d'une radiographie, prélèvement rhinopharyngé et attente du résultat, TROD à la recherche d'un streptocoque, etc. En revanche quand il en prend conscience trop tard, à la fin de la consultation, il lui est quasiment impossible de ne pas prescrire d'antibiotiques.

Annexe 4 : Les tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe (TROD).

Généralités.

1- Historique

Il existe de nombreux TROD à disposition des praticiens, le plus connu étant le streptA test, (généralisé lors du premier plan national de préservation des antibiotiques en 2002). Il fait actuellement partie intégrante de l'examen d'une angine, et est entièrement pris en charge par la sécurité sociale (fournit gratuitement aux médecins généralistes qui en font la demande). Son utilisation a permis de réduire significativement (de l'ordre de 50%) les prescriptions d'antibiotiques dans l'angine (étiologie virale dans 90% des cas).

Concernant la grippe, les TRODG sont utilisés depuis les années 2000 par le Réseau des GROG à but épidémiologique, et se développent de plus en plus dans toute la communauté médicale (testés par l'ANSM en 2012, autorisation au JO 15/06/2013). Ils sont actuellement disponibles pour tout médecin, hospitalier ou libéral. Il existe en France une vingtaine de distributeurs agréés (22). Les TROD ne sont, à ce jour, pas remboursés par la sécurité sociale (15).

2- Mode d'action

Pour la majorité des tests, il s'agit d'un prélèvement par écouvillonnage naso-pharyngé, qui, mélangé à un réactif, permet d'obtenir un résultat en 10 à 15 minutes, par méthode d'immunochromatographie. Ce sont des tests qualitatifs, différentiels pour la plupart (grippe A et B) (4,13,42,45,46).

3- Performances

La sensibilité des TRODG varie entre 57,9 et 73% selon les études, et selon le type de test. (Directigen Flu A 76,7%).

La spécificité est meilleure, de l'ordre de 99%.

Le rapport de vraisemblance positif est estimé à 34% et jusqu'à 45% en pleine période épidémique. Le rapport de vraisemblance négatif à 38% (8,21,22).

La sensibilité des tests est meilleure :

- Chez l'enfant (66,6% et jusqu'à 89% chez les 0-2ans) que chez l'adulte (53,9%-73% maximum); probablement du fait d'une concentration virale supérieure à celle de l'adulte dans les sécrétions naso-pharyngées
- Si le test est effectué dans les 2 premiers jours de la maladie
- Par aspiration nasale (80,4%) que par écouvillon naso-pharyngé (63,6%)
- Pour la grippe A (64,2%-73%) que pour la grippe B (30-52,2%) (21,44,45).

Sur une étude uniquement pédiatrique, la sensibilité a été évaluée à 95,6%, spécificité à 91,6%, les valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN), respectivement 88% et 97% (6).

En résumé :

Un TRODG positif (TRODG+) permet donc d'affirmer le diagnostic de grippe, il y a très peu de faux positifs, du fait d'une forte spécificité des tests.

Un TRODG négatif (TRODG-) ne permet pas d'exclure le diagnostic de grippe, par manque de sensibilité.

Il est donc recommandé d'avoir réalisé 3 TRODG négatifs dans de bonnes conditions pour écarter le diagnostic de grippe (21,42-44).

4- Points clés

- Le TRODG : nouveau moyen diagnostic au cabinet de médecine générale : test immunochromatographique, résultat qualitatif en 10-15 minutes
- Sensibilité 70%, spécificité 99%, 3 prélèvements négatifs nécessaires pour infirmer le diagnostic de grippe.
- Meilleure sensibilité dans les 2 premiers jours des symptômes, chez l'enfant de moins de 3 ans, et sur prélèvement par aspiration nasale.
- Non remboursé par la sécurité sociale.
- Diminution des PA, des examens complémentaires, et du nombre d'hospitalisations.
- Favorise les prescriptions d'oseltamivir.
- Inscrit dans le plan d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, qui vise à promouvoir les TROD en médecine générale.

Le Tableau 12 résume les caractéristiques du TRODG

Tableau 12 : Avantages-inconvénients de l'utilisation du TRODG

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Forte spécificité 99% - Forte VPP 88%, et forte VPN 97% - Utilisation facile - Résultat rapide - Détection précoce des épidémies, avancée du signal d'alerte - Aide au diagnostic de certitude - Réduction des prescriptions d'examens complémentaires : radiographie thoracique, ECBU, bilan biologiques - Réduction des hospitalisations - Réduction des prescriptions d'antibiotiques - Economies de santé 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible sensibilité 70% - pas de réduction des prescriptions d'antibiotiques au terme du syndrome grippal - nombre de consultations secondaires identique - arrêts de travail des parents identiques à terme - prescription d'examens complémentaires identiques à terme

Sources : Réseau GROG TRS, OPEN ROME

Annexe 5 : Exemple de fiche de recueil de données. GROG TRS 2009-2010

GROG TRS 2009-2010

Critères à valider **obligatoirement** avant la réalisation du test :

- ✓ Délai depuis le début des symptômes < 48h
- ✓ Début brutal
- ✓ Notion de fièvre
- ✓ Au moins 1 des 4 symptômes généraux
- ✓ Au moins 1 des 3 symptômes respiratoires principaux

Age : I _ I _ I Sexe : M F

Température maximale (°C) : I _ I _ I ° I _ I Vaccination anti-grippale saisonnière :
(à compléter obligatoirement) oui non

Vaccination anti-grippale pandémique :
oui non

Délai depuis le début des symptômes (h) : I _ I _ I

Symptômes généraux :

Cocher au moins 1 symptôme

- | | | | |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1. Frissons, sueurs | <input type="checkbox"/> | Autres symptômes : | <i>Cocher si oui</i> |
| 2. Myalgies | <input type="checkbox"/> | 1. Expectoration | <input type="checkbox"/> |
| 3. Céphalées | <input type="checkbox"/> | 2. Otite | <input type="checkbox"/> |
| 4. Asthénie, somnolence | <input type="checkbox"/> | 3. Bronchiolite | <input type="checkbox"/> |
| | | 4. Troubles digestifs | <input type="checkbox"/> |
| | | 5. Aoues | <input type="checkbox"/> |

Lesquels :

Symptômes respiratoires principaux:

Cocher au moins 1 symptôme

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1. Toux | <input type="checkbox"/> |
| 2. Pharyngite | <input type="checkbox"/> |
| 3. Rhinite, coezya | <input type="checkbox"/> |

Date du test : I _ II _ II _ I

Résultat du test : positif non typé positif A positif B négatif

Traitement : Antibiotiques	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Lequel :
Antiviral	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Lequel :
Antipyrétiques et autres	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Hospitalisation	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	

Identification du Médecin

**Merci de faxer cette fiche
LE JOUR MEME
pour chaque test réalisé
au 01.56.55.51.52
ou de saisir cette fiche sur le site
www.grog.org**

Annexe 6 : Caractéristiques des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe disponibles en France.

	Sensibilité et spécificité (%)		
	vs RT-PCR	vs culture cellulaire	Vs autre technique immunochromatographique
OnSite Grippe A/B		n=229 sensibilité 94,9%, spécificité 100%	
BD Directigen EZ Flu A+B		n=1191 Grippe A : sensibilité 83-91%, spécificité 85-99% Grippe B : sensibilité 81-89%, spécificité 91-100%	
Clearview Exact Influenza A&B	n=235 Grippe A : sensibilité 81,7%, spécificité 98,5% Grippe B : sensibilité 88,6%, spécificité 97,4%		
Alere BiorNow Influenza A&B Card		n=646 Grippe A : sensibilité 81%, spécificité 97% Grippe B : sensibilité 85%, spécificité 100%	
SD Bioline Influenza Antigen	n=421 sensibilité 91,8%, spécificité 98,9%		
SD Bioline Influenza Ag A/BIA H1N1 Pandemic	n=337 sensibilité 76,0%, spécificité 100%		
Influ A&B Respi Strip	n=113 Grippe A : sensibilité 76,6%, spécificité 100%		n=89 Grippe A : sensibilité 97%, spécificité 100% Grippe B : sensibilité 97,2%, spécificité 100%
Influ A Respi Strip	n=113 Grippe A : sensibilité 76,6%, spécificité 100%		n=89 Grippe A : sensibilité 97%, spécificité 100%
InfluA K Set	n=113 Grippe A : sensibilité 76,6%, spécificité 100%		n=89 Grippe A : sensibilité 97%, spécificité 100% Grippe B : sensibilité 97,2%, spécificité 100%
Tru FLU		n=365 Grippe A : sensibilité 87,2%, spécificité 89,3% Grippe B : sensibilité 97,2%, spécificité 100%	
Actim Influenza A & B (avec ou sans contrôles)	NC		
Remel Xpect Flu A&B		n=711 A : sensibilité 86,3-92,2%, spécificité 92,7-100% B : sensibilité 58,5-83,6%, spécificité 99,4-99,6%	
Duo Influenza A+B – Check-1	NC		
Expline Influenza A&B-N		n=715 A : sensibilité 85,3-96,6%, spécificité 97,4-100% B : sensibilité 71,6-91,2%, spécificité 99,3-100%	
NADAL Influenza A+B (Test strip)	n=124 sensibilité 91,8%, n=287 spécificité 98,9%		
NADAL Influenza A+B (Cassette)		sensibilité 76%, spécificité 92%	sensibilité 98,1%, spécificité 98,4%
QuickNavi-Flu		n=2000 A : sensibilité 84,1-89%, spécificité 96,4-97,7% B : sensibilité 92,1-95,9%, spécificité 94,3-98,6%	n=2000 A : sensibilité 97,3-100%, spécificité 98,4-97,7% B : sensibilité 93,7-100%, spécificité 98,9-98,3%
Influenza A/B Panel Test	Grippe A : sensibilité 84,4%, spécificité 94,7% Grippe B : sensibilité 84,3%, spécificité 98,5%		
BioNexia Influenza A+B	n= 72 sensibilité 98,2%, spécificité >99%		
Certest Influenza A+B Card			sensibilité >99%, spécificité >99%

Sources : ANSM

RESUME

Objectif : Le diagnostic de grippe est complexe chez l'enfant, de par la multitude et l'aspecificité des signes cliniques. Les épidémies de grippe sont d'ailleurs responsables chaque année d'une prescription non négligeable d'antibiotiques en ville. L'objectif de notre étude était d'évaluer si l'utilisation d'un Test rapide d'orientation diagnostique de la grippe (TRODG) en ville par les médecins membres du Réseau des GROG avait permis de réduire les prescriptions d'antibiotiques dans leur population pédiatrique.

Méthode : il s'agit d'une étude rétrospective, sur six saisons de recueil épidémique, entre 2008 et 2014, auprès des médecins membres du Réseau des GROG, dans huit agglomérations Françaises. La saison de surveillance s'étendait de la semaine 40 à la semaine 15. Les critères d'inclusion étaient les enfants de 0 à 15 ans, quel que soit leur statut vaccinal, avec des symptômes d'infection respiratoire aigüe d'allure grippale. L'objectif principal est d'évaluer si l'utilisation du TRODG permet de réduire les prescriptions d'antibiotiques. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les facteurs influençant ces prescriptions.

Résultats : 2300 TRODG ont été réalisés, ils étaient positifs chez 38,6% des 0-4 ans, et 47,5% des 4-15 ans. Le résultat positif du TRODG a permis de diviser par trois les prescriptions d'antibiotiques, quelle que soit la période, épidémique ou non. OR= 0,3 [0,2-0,4] $p < 0,05$. Les facteurs significativement associés à une augmentation des prescriptions d'antibiotiques étaient, quelle que soit la période de surveillance (épidémique ou non) la présence d'une otite moyenne aigüe OR= 35,0 [20,7-59,2] $p < 0,05$, et d'expectorations OR=3,0 [1,7-5,4] $p < 0,05$, à l'examen, ainsi que la toux, la rhinite et les signes cliniques autres sur toute la période de surveillance épidémique.

Conclusion : L'utilisation du TRODG par les médecins membres du réseau des GROG s'accompagne d'une réduction des prescriptions d'antibiotiques, dans la grippe, chez les enfants de moins de 15 ans, en médecine ambulatoire. La suspicion d'otite moyenne aigüe est fortement pourvoyeuse d'antibiothérapie, en améliorer le diagnostic semble nécessaire.

Mots clés : Médecine générale. Virus grippal. Antibactériens. Test rapide d'orientation diagnostique. Enfant. Otite moyenne. Surveillance sentinelle. Epidémiologie.