



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact médico-économique d'un test de diagnostic rapide de la grippe aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille

Présentée et soutenue publiquement le 31 Mars 2015 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Diariatou DIALLO

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Madame le Docteur Anny DEWILDE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur François DUBOS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ARN	Acide Ribonucléique
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP	Protéine C Réactive
GHM	Groupes Homogènes de Malades
GROG	Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
InVS	Institut de Veille Sanitaire
NFS	Numération Formule Sanguine
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NP	Nucléoprotéine
OSCOUR	Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences
RT-PCR	Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SurSaUD	Surveillance Sanitaire des Urgences et des Décès
TDR	Test de diagnostic rapide

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Poids épidémiologique et médico-économique de la grippe.....	3
II. Virus de la grippe : physiopathologie	4
III. Diagnostic clinique.....	5
IV. Facteurs de risque d'infections grippales sévères	6
V. Les outils d'aide au diagnostic.....	7
VI. Objectifs de l'étude	9
Matériels et méthodes.....	10
I. Caractéristiques générales de l'étude.....	10
A. Type d'étude.....	10
B. Lieu de l'étude	10
C. Période de l'étude	10
II. Population étudiée	11
A. Critères d'inclusion	11
B. Critère de non inclusion.....	11
III. Critères de jugement	11
IV. Déroulé de l'étude.....	11
V. Données recueillies	12
VI. Définitions.....	13
A. Classification du risque d'infection sévère et score du NICE	13
B. Présentation clinique	14
C. Altération de l'état général.....	14
D. Signes musculaires et articulaires	14
VII. Aspects réglementaires	14
VIII. Données économiques considérées	15
IX. Analyses statistiques	16
Résultats	19
I. Analyse descriptive de la population étudiée	19
A. Effectifs de l'étude	19
B. Données démographiques et anamnestiques de la population étudiée	19
C. Répartition des résultats du TDR de la grippe	22
D. Evolution épidémiologique	23
E. Données cliniques de la population étudiée	24
F. Prise en charge thérapeutique et devenir.....	26
II. Impact médico-économique.....	30
A. Impact du TDR sur la réalisation d'examens complémentaires, le temps passé aux urgences.....	30
B. Impact budgétaire du TDR de la grippe.....	31

Discussion	33
I. Résultats principaux de l'étude	33
A. Modification de la prise en charge médicale selon les résultats du TDR de la grippe	33
B. Impact budgétaire.....	35
II. Limites de l'étude.....	36
III. Perspectives	39
Conclusion.....	41
Références bibliographiques	42
Annexes	47

RESUME

Contexte : L'impact médico-économique de la grippe est majeur. De nouveaux outils de plus en plus fiables existent pour un diagnostic rapide de la grippe qui pourrait permettre une prise en charge adaptée précoce afin de réduire la transmission de la maladie et limiter les investigations et hospitalisations potentiellement inutiles. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact médico-économique du test de diagnostic rapide (TDR) de la grippe Sofia Influenza A+B FIA[®] aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille.

Méthode : Il s'agissait d'une étude de cohorte, rétrospective, observationnelle, menée au sein du service d'accueil des urgences pédiatriques du CHRU de Lille. L'étude se déroulait sur les saisons 2013-2014 puis 2014-2015 en périodes épidémiques de la grippe. Les patients consultant au service d'accueil des urgences pédiatriques du CHRU de Lille, âgés d'au moins 1 mois et de moins de 18 ans et pour lesquels un TDR de la grippe était effectué et colligé dans un registre de surveillance des TDR, étaient inclus. Les données cliniques concernant les patients inclus, leur prise en charge thérapeutique et leur orientation étaient déterminées et comparées entre les groupes TDR de la grippe positifs et négatifs. Une comparaison du nombre d'explorations complémentaires et du temps passé aux urgences entre les groupes était réalisée. Une évaluation budgétaire des coûts et des dépenses potentiellement évitées était réalisée.

Résultats : 238 tests étaient recensés au cours des deux saisons : 119 tests étaient positifs, 110 négatifs et 9 invalides. On mettait en évidence une réduction significative du nombre de bilans biologiques (24% vs 61%, $p < 10^{-7}$) et de radiographies thoraciques (27% vs 57%, $p < 10^{-5}$) au sein du groupe de patients ayant un TDR positif. La durée moyenne de séjour aux urgences était significativement moins élevée dans le groupe TDR positif : 4,0h vs 7,4h ($p < 10^{-6}$). Le nombre d'hospitalisations de courte durée était également significativement moins élevé chez les patients ayant un TDR positif (0,8% vs 9,1%, $p = 0,009$). Aucune

différence significative n'était mise en évidence concernant le nombre d'hospitalisations en service conventionnel ni concernant la durée de ces hospitalisations. L'utilisation de ces tests aurait également permis d'éviter des hospitalisations chez deux patients au cours de la 1^{ère} saison et trois patients au cours de la 2^{ème} saison. La balance entre les coûts évités et les coûts effectifs de l'appareil Sofia Influenza A+B FIA[®] et des kits diagnostiques montrait une économie évaluée à 2772 € pour la 1^{ère} saison et 3424 € pour la 2^{ème} saison.

Conclusion : Cette étude montrait l'impact médical et budgétaire significatif de l'utilisation du TDR de la grippe Sofia Influenza A+B FIA[®] aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille. Ce TDR de la grippe constitue un outil d'aide au diagnostic intéressant par ses performances diagnostiques.

INTRODUCTION

Les épidémies de grippe touchent des millions de personnes dans le monde chaque année. Les enfants, qui sont les principaux vecteurs de dissémination de la maladie, sont particulièrement concernés. L'impact médico-économique de la grippe est non négligeable, tant en terme de morbi-mortalité qu'en terme de productivité des sociétés. La prise en charge médicale de cette infection constitue donc un axe majeur de la politique de santé publique. De nouveaux outils de plus en plus fiables existent pour un diagnostic rapide qui pourrait permettre une prise en charge adaptée précoce afin de réduire la transmission de la maladie, limiter les investigations et hospitalisations potentiellement inutiles et ainsi réduire les coûts liés à la maladie.

I. Poids épidémiologique et médico-économique de la grippe

Au niveau mondial, le taux d'attaque annuel de la grippe varie de 5 à 10% chez les adultes et de 20 à 30% chez les enfants (1–4). Le virus de la grippe est responsable de 3 à 5 millions de cas graves et de 250 000 à 500 000 décès par an. Dans les pays industrialisés, la majorité des décès survient chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Chez les enfants, la mortalité due à la grippe est estimée à moins d'un cas pour 100 000 par an dans le monde avec toutefois plus de la moitié des décès survenant chez des enfants sains (4,5).

En France, on estime qu'environ 3 à 8% de la population est concernée chaque année par l'infection grippale soit entre 2 et 8 millions de personnes et on recense 1500 à 2000 décès annuels dus à la grippe (6). En ce début d'année 2015, les bulletins épidémiologiques de la surveillance sanitaire de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) rapportent une hausse de la mortalité hivernale « toutes causes » (supérieure

de 19% à la mortalité attendue sur les huit dernières années) pendant les semaines 5 à 7. L'épidémie de grippe ayant été d'une forte intensité, la contribution de la grippe à cette surmortalité a été évoquée, sans qu'il ne soit possible toutefois d'établir de lien de cause à effet actuellement (7).

Au sein de la population pédiatrique, les taux d'hospitalisation liés à la maladie sont élevés, en particulier chez les nourrissons avec des chiffres allant de 2 à 5 hospitalisations par an dues à la grippe pour 1000 enfants de moins de 2 ans selon les études (3,8).

Pour les enfants porteurs de co-morbidités, le poids médico-économique est encore plus important. Une étude américaine, s'étendant de 1973 à 1993, portant sur des enfants de moins de 15 ans, atteints d'une affection chronique, montrait que les taux d'hospitalisation liés à l'infection grippale étaient 2 à 4 fois plus importants que chez les enfants du même âge non porteurs d'affections chroniques (8).

L'impact socio-économique de la grippe est majeur : plusieurs études rapportent des niveaux d'absentéisme au travail élevés et des pertes de productivité dans les pays industrialisés pendant les épidémies (1,4,9,10). Une étude ayant pour objectif d'évaluer l'impact médico-économique de la grippe était menée par le réseau national des Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (réseau d'alerte et détection rapide des épidémies de grippe) durant la saison 2005-2006. Le coût médical direct moyen d'un cas de grippe (incluant honoraires et médicaments) était estimé entre 37 et 51 euros selon l'âge du patient. Les indemnités journalières et les pertes de production occasionnées par les arrêts de travail s'ajoutaient à ce coût : 70% des adultes infectés par la grippe ayant un emploi avaient en moyenne 4,8 jours d'arrêt de travail et on dénombrait 3 jours de congé « enfant malade » en moyenne dans un quart des cas de grippe touchant les enfants. Le coût total direct de cette épidémie grippale était évalué à 100 millions d'euros (9).

II. Virus de la grippe : physiopathologie

La grippe est une maladie infectieuse causée par des virus à ARN, nommés «Influenza», classés en trois groupes (A, B et C) et appartenant à la famille des

Orthomyxoviridae. Le génome de ces virus est constitué de 7 à 8 brins d'ARN. Le génome viral est associé à une nucléoprotéine «NP», dont les déterminants antigéniques définissent le type A, B ou C des virus. L'enveloppe des virus est formée par une couche lipidique dans laquelle sont enchâssés plusieurs types de protéines parmi lesquelles les glycoprotéines de surface nommées hémagglutinines et neuraminidases (11).

Le rôle de ces différentes protéines est désormais bien connu : dans l'espèce humaine, en cas d'infection, les virus grippaux pénètrent dans les voies aériennes supérieures et se fixent sur les cellules de l'épithélium naso-pharyngé grâce aux hémagglutinines. Les hémagglutinines virales se lient à leurs récepteurs situés à la surface des cellules humaines : les acides sialiques. Les virus ainsi fixés peuvent alors pénétrer dans la cellule hôte et s'internaliser dans un endosome. Les ARN viraux libérés dans le cytoplasme de la cellule hôte sont ensuite transportés vers le noyau de la cellule hôte où le cycle de réplication a lieu. De nouvelles protéines virales sont synthétisées et assemblées en néo-virions au sein de la cellule hôte. Ces virions bourgeonnent à la surface des cellules hôtes et restent liées à celles-ci par les acides sialiques via les hémagglutinines. Les neuraminidases, ont une activité enzymatique de lyse des acides sialiques présents à la surface de la cellule hôte. La liaison entre les hémagglutinines et les acides sialiques est alors rompue permettant aux virions nouvellement répliqués de se détacher, de quitter la cellule hôte et de se propager dans l'organisme. Les neuraminidases empêchent aussi les virions de s'agréger entre eux, maximisant leurs chances d'infecter de nouvelles cellules hôtes (11–14).

III. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique est difficile chez les enfants : les signes sont aspécifiques et le spectre clinique est étendu, pouvant associer des signes respiratoires, digestifs, neurologiques, musculaires (15–19). Le diagnostic est d'autant plus difficile que les enfants sont jeunes et que la symptomatologie peut mimer un sepsis sévère (4, 15,16). Dans une étude portant sur 372 enfants âgés de moins de 13 ans pour

lesquels la grippe avait été confirmée par culture virale, des auteurs ont montré que la fièvre était le symptôme le plus fréquent (95% des enfants étaient fébriles et la moitié d'entre eux avaient une fièvre supérieure à 39°C). La rhinite et la toux étaient fréquentes (respectivement 78 et 77% de l'effectif). Des céphalées étaient rapportées chez 39% des enfants âgés d'au moins 7 ans et 13% d'entre eux avaient des myalgies (19).

Les complications des infections grippales sont majoritairement représentées par les otites moyennes aiguës, notamment chez les moins de 2 ans, dans 25 à 75% des cas de grippe selon les études (3,4,17,18). D'autres complications sont observées telles que des surinfections bactériennes pulmonaires (18) ou des gripes malignes qui correspondent à des pneumopathies virales évoluant vers un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) et une défaillance multiviscérale. La grippe peut aussi causer, dans une moindre mesure par rapport à d'autres virus respiratoires, des bronchiolites, des laryngites et des sinusites (4,15,19).

Les complications extra-pulmonaires de la grippe comprennent les myosites, les myocardites, le syndrome de Reye, le syndrome de Guillain Barré, les encéphalites, les convulsions, les myélites aiguës, les péricardites et les myocardites (3,4,18). L'infection par le virus de la grippe semblerait aussi être un facteur de risque d'infections bactériennes invasives (20).

Enfin, il est communément admis que la maladie grippale peut être à l'origine de décompensations d'affections sous-jacentes, notamment l'asthme (8).

IV. Facteurs de risque d'infections grippales sévères

Certains groupes de population sont considérés comme étant à risque de développer une grippe sévère, compliquée du fait de leur âge, de leur co-morbidité ou d'une grossesse. Ces groupes de population font l'objet d'une recommandation vaccinale anti-grippale annuelle. La population concernée comprend les femmes enceintes, les personnes obèses, les personnes âgées de 65 ans et plus, les personnes atteintes d'affections chroniques pulmonaires (asthme, dysplasie broncho-pulmonaire...), cardiaques, rénales, hépatiques, neurologiques, métaboliques, les

personnes atteintes de mucoviscidose, de drépanocytose ou de déficit immunitaire primitif ou acquis (1,3,4,21). Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), s'appuyant sur les données d'une méta-analyse de 2012, recommande l'utilisation du traitement antiviral à visée curative chez ces personnes. En effet, cette méta-analyse suggérait que l'instauration précoce d'un traitement antiviral par Oseltamivir (inhibiteur des neuraminidases) chez les populations à risque permettait de réduire la mortalité, les taux d'hospitalisations et la durée des symptômes (22,23).

V. Les outils d'aide au diagnostic

Le diagnostic clinique n'est pas aisé, en particulier chez les enfants les plus jeunes. Une étude finlandaise de 2005 montrait que la sensibilité et la valeur prédictive positive du diagnostic clinique de grippe chez des enfants âgés de 7 mois à 13 ans n'étaient respectivement que de 45 et 41% durant la période épidémique. Dans le sous-groupe des enfants âgés de moins de 3 ans, ces taux étaient encore plus bas, n'atteignant que 21% pour la sensibilité et 16% pour la valeur prédictive positive (15). La précocité et la rapidité du diagnostic sont pourtant déterminantes dans la prise en charge de la grippe. La nécessité de confirmation virologique est donc souvent utile.

La RT-PCR (Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction) est actuellement la méthode de référence du diagnostic virologique (« gold standard »), avec des performances diagnostiques meilleures que celles de la culture cellulaire (24,25). La RT-PCR est néanmoins coûteuse et nécessite un plateau technique ainsi qu'un personnel de laboratoire qualifié. Le délai de réponse est d'au minimum 1 à 2 heures. Les méthodes de cultures cellulaires nécessitent des conditions matérielles de laboratoire identiques et ne permettent d'obtenir des résultats qu'après 48 heures dans le meilleur des cas. Elles sont actuellement utilisées à visée épidémiologique (mise au point des vaccins, émergence de nouveaux variants) (26). Enfin, les techniques d'immunofluorescence, utilisées en laboratoire, fournissent une réponse diagnostique en deux à quatre heures mais leur sensibilité n'est que de 60 à 80% (26–28).

Les tests de diagnostic rapide (TDR) constituent un outil diagnostique simple à manier mais avec une sensibilité variable d'un test à l'autre. Leur utilisation ne nécessite pas de personnel de laboratoire qualifié et le délai de réponse est court, ce qui s'intègre parfaitement dans une pratique de médecine de premier recours telle que les maisons médicales ou les urgences, notamment pédiatriques. L'autre avantage de l'utilisation de ces TDR réside dans le fait qu'en cas de résultat positif, la thérapie antivirale peut être initiée précocement, le délai de réponse étant de moins de 30 minutes. Le coût de ces TDR est comparable à celui des examens d'immunofluorescence (25).

Les TDR de la grippe sont basés sur des méthodes d'immunochromatographie qui permettent de détecter les antigènes «NP» (nucléoprotéines) des virus de type A et/ou B. Un échantillon biologique obtenu par écouvillon nasal ou naso-pharyngé ou par aspiration naso-pharyngée, est mélangé à un réactif permettant de perturber les particules virales afin d'exposer les nucléoprotéines virales internes. Le mélange est apposé sur une bandelette réactive (ou une cassette contenant une bandelette) sur laquelle sont exposés des anticorps dirigés contre les antigènes viraux « NP ». Si le mélange contient des antigènes viraux, ceux-ci se fixent aux anticorps et le complexe antigène-anticorps migre par capillarité vers une zone de la bandelette contenant un deuxième type d'anticorps permettant de capturer le complexe. Les résultats se présentent sous la forme de bandes colorées (l'une d'entre elles correspondant au témoin, l'autre correspondant au complexe anticorps- antigène viral capturé et témoignant de la positivité du test) ou sous forme électronique mentionnant le résultat en toutes lettres (test positif ou négatif et contrôle de validité). Les performances diagnostiques de ces tests sont variables. Leur spécificité dépasse généralement 90% mais leur sensibilité oscille entre 10 et 80% selon les tests (25).

Le test de diagnostic rapide Sofia Influenza A+B FIA[®] (laboratoire Quidel[®], San Diego) a pour but de détecter et différencier les virus A et B de la grippe. Les prélèvements sont analysés par une machine sur laquelle s'inscrit le résultat en toutes lettres ce qui permet de s'affranchir d'une part de subjectivité de l'opérateur. Le délai de réponse du test est de moins de 20 minutes (mise en contact de l'échantillon contenant les cellules du patient avec le réactif, extraction du mélange grâce à une pipette, incubation pendant 15 minutes, transfert du mélange incubé sur

une cassette, insertion de la cassette dans l'analyseur et inscription du résultat en une minute sur l'analyseur). Les résultats du test peuvent également être imprimés et/ou transmis à un système de laboratoire. Selon l'étude de Lewandrowski et al, la sensibilité de ce test était estimée à 94% et la spécificité à 95%, en comparaison aux méthodes de culture virale, pour le virus influenza A. La sensibilité était de 90% et la spécificité, de 96% pour le virus B. En comparaison avec la technique de RT-PCR, la sensibilité du test pour le virus A était de 78% et la spécificité de 100%. Pour le virus B, la sensibilité était de 86% et la spécificité de 98% (29). Les résultats du rapport d'évaluation des tests rapides d'orientation diagnostique des virus Influenza A et B, émis par le Centre National de Référence des virus Influenza lyonnais, plaçaient le test Sofia Influenza A+B FIA[®] comme le plus performant en terme de sensibilité parmi les 22 tests disponibles sur le marché français en 2014. Il était par ailleurs considéré comme facile à mettre en œuvre, au vu de son score de praticabilité (30).

VI. Objectifs de l'étude

Les urgences pédiatriques du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille se sont dotées du TDR de la grippe Sofia Influenza A+B FIA[®] le 22 Janvier 2014, sous la forme d'un prêt de l'analyseur. Il s'agit d'une mise à disposition d'une durée de cinq ans, au terme de laquelle les urgences pédiatriques décideront d'acquérir ou non l'appareil d'analyse.

Cet outil d'aide au diagnostic a un coût lié à l'acquisition du lecteur lui-même et à l'utilisation de chaque kit diagnostique. C'est pourquoi il était demandé aux utilisateurs autant que possible de ne proposer la réalisation du test que si le résultat positif de celui-ci pouvait modifier leur prise en charge.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact médico-économique de ce TDR.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques générales de l'étude

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte, rétrospective, observationnelle, monocentrique, portant sur l'impact médical et budgétaire d'un outil diagnostique.

B. Lieu de l'étude

L'étude était menée au sein du service d'accueil des urgences pédiatriques du CHRU de Lille.

C. Période de l'étude

L'étude se déroulait sur deux saisons correspondant aux pics épidémiques de la grippe des années 2013-2014 puis 2014-2015. Les inclusions se déroulaient du 24 Janvier au 12 Avril 2014 pour la première saison puis du 22 Décembre 2014 au 13 Mars 2015 pour la deuxième saison.

II. Population étudiée

A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients consultant au service d'accueil des urgences pédiatriques du CHRU de Lille,
- âgés d'au moins 1 mois et de moins de 18 ans,
- pour lesquels un TDR de la grippe était effectué et colligé dans le registre de surveillance des TDR réalisés.

B. Critère de non inclusion

Les enfants dont les parents refusaient a posteriori leur participation dans l'étude n'étaient pas inclus.

III. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réduction du nombre d'examens complémentaires : (bilans sanguins [hémogrammes : « numération formule sanguine » (NFS), « protéine C réactive » (CRP) et hémocultures], radiographies thoraciques) et du temps passé aux urgences en cas de résultat positif du test. Les critères de jugement secondaires étaient la réduction du nombre d'hospitalisations et de la durée moyenne d'hospitalisation en cas de résultat positif du test.

IV. Déroulé de l'étude

Les médecins travaillant aux urgences pédiatriques (internes et séniors) avaient préalablement été formés à l'utilisation du test Sofia Influenza A+B FIA®. Ils réalisaient un TDR de la grippe lorsque les patients répondaient aux critères

d'inclusion. Ils récupéraient une étiquette d'identification pour chaque patient répondant aux critères d'inclusion. Ces étiquettes étaient apposées dans un registre prévu à cet effet. Les données relevées sur ce registre étaient les suivantes : le résultat du TDR de la grippe, A ou B, la notion d'hospitalisation effective ou évitée, d'exams paracliniques et de consultations spécialisées évités en cas de résultat positif du TDR de la grippe. L'investigatrice de l'étude accédait aux dossiers médicaux de ces patients (via les logiciels de gestion des dossiers du CHRU de Lille « ResUrgences » et « Sillage ») pour vérifier et/ou compléter les données renseignées sur le registre. Les parents des enfants ayant consulté aux urgences durant la première période (saison 2013-2014) étaient contactés par téléphone pour recueillir des informations sur le devenir des patients dans les sept jours suivant la consultation aux urgences pédiatriques ou la sortie d'hospitalisation et sur la notion d'arrêt de travail pris par les parents. Ces informations n'avaient pas pu être recueillies pour la seconde saison pour des raisons de délais de recueil et d'analyse mais seront recueillies secondairement.

V. Données recueillies

Une fiche de recueil standardisée, validée en interne, était élaborée (Annexe 1). Les données recueillies étaient les suivantes :

- données démographiques : sexe, date de naissance, date et heure d'admission aux urgences pédiatriques, date de début des symptômes,
- données anamnestiques : motif d'admission, existence et type de comorbidité(s) ou d'affection(s) chronique(s), existence et type de traitement de fond habituel, notion de recommandation vaccinale anti-grippale et statut vaccinal anti-grippal pour la saison 2013-2014 ou 2014-2015 selon la date de consultation aux urgences, allergies, nombre de consultations précédentes pour le même motif, durée de séjour passé au sein des urgences pédiatriques,
- données cliniques : paramètres vitaux à l'admission aux urgences pédiatriques, durée de la fièvre avant la consultation aux urgences pédiatriques, signes de gravité de la fièvre et classification du risque d'infection sévère, présentation clinique (altération de l'état général, signes respiratoires, neurologiques, digestifs, musculaires, articulaires, autres),

- résultats et chronologie des examens paracliniques réalisés aux urgences pédiatriques : résultat du TDR de la grippe, résultats des examens de biologie, d'imagerie et des autres types d'examens complémentaires,
 - coûts : coûts des examens paracliniques, consultations spécialisées et éventuellement des hospitalisations évités,
 - orientation : retour à domicile, motif et service d'hospitalisation (hospitalisation de courte durée ou service conventionnel),
 - évolution dans les sept jours suivant la consultation aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille ou suivant la sortie d'hospitalisation: nombre de consultations aux urgences pédiatriques du CHRU ou d'un autre centre hospitalier, nombre de consultations chez le médecin traitant, hospitalisation au CHRU ou dans un autre centre hospitalier, notion d'arrêt de travail des parents et durée.

A l'issue du recueil, les données étaient anonymisées et saisies dans un logiciel EXCEL[®].

VI. Définitions

A. Classification du risque d'infection sévère et score du NICE

Les signes de gravité associés à la fièvre et la classification du risque d'infection sévère en fonction de la présentation clinique de l'enfant aux urgences étaient déterminés à l'aide du score du NICE (31) (National Institute for Health and Care Excellence, Annexe 1). Le score du NICE est un outil permettant d'évaluer le risque d'infection sévère chez les enfants âgés de quatre semaines à 59 mois et ainsi de guider la prise en charge médicale. Trois « zones » sont définies : la zone verte correspond à un risque peu élevé d'infection sévère. Le traitement ambulatoire est possible pour ces enfants et des conseils doivent être donnés aux parents sur les signes d'alerte devant faire consulter. La zone orange correspond à un risque intermédiaire d'infection sévère pour lequel il est conseillé de consulter un médecin spécialiste. La zone rouge correspond à un risque d'infection sévère élevé pour lequel une prise en charge médicale spécialisée urgente est nécessaire. Ce score

était utilisé chez les enfants de quatre semaines à 59 mois et seule la partie « évaluation » du score était utilisée.

B. Présentation clinique

La partie « présentation clinique » du questionnaire correspondait aux symptômes allégués par les parents à l'interrogatoire et aux signes cliniques objectivés à l'examen clinique.

C. Altération de l'état général

L'altération de l'état général était définie par la présence d'au moins un des signes suivants rapporté par les parents : asthénie, diminution des prises alimentaires, perte de poids, modification du comportement (irritabilité, nourrisson « grognon »...).

D. Signes musculaires et articulaires

L'existence ou non de myalgies, courbatures ou douleurs articulaires était recueillie. Pour l'étude, on considérait que seuls les enfants âgés de 3 ans et plus étaient capables de rapporter ces symptômes. L'analyse de ces symptômes ne concernait donc pas les enfants âgés de moins de 3 ans.

VII. Aspects réglementaires

Compte-tenu du caractère rétrospectif, monocentrique, non interventionnel de l'étude, seule une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) était réalisée via l'Intranet du CHRU de Lille : numéro d'enregistrement DEC14-10 (Annexe 2). Les responsables légaux étaient informés par téléphone rétrospectivement et la non opposition à l'inclusion de l'enfant dans l'étude était recueillie. La fiche de recueil standardisée utilisée pour l'étude était

anonyme, comportant les deux premières lettres du prénom, les deux premières lettres du nom et l'année de naissance.

VIII. Données économiques considérées

Compte tenu des caractéristiques de cette étude rétrospective, ce travail n'avait pas pour objet de faire une analyse médico-économique au sens propre. Il s'agissait en pratique d'une évaluation des dépenses engendrées et évitées par l'utilisation de ce test pour estimer l'impact budgétaire généré par ce nouvel outil diagnostique. Les dépenses engendrées concernaient le coût de l'appareil Sofia Influenza A+B FIA[®] (acquisition, maintenance) et le coût des consommables (kits diagnostiques). La société InGen[®], qui avait mis à disposition l'appareil et qui fournissait les consommables était contactée afin de préciser les coûts exacts d'acquisition et de maintenance de l'appareil ainsi que le prix des kits diagnostiques. Le prix de la machine s'élevait à 3 500 €. S'agissant d'une mise à disposition, la société InGen[®] n'avait pas pu définir de coût de maintenance, le contrat stipulant que la société s'engageait à échanger la machine en cas de défaillance technique. La durée de vie moyenne de l'appareil était estimée à sept ans (donnée constructeur). En considérant un amortissement linéaire (c'est-à-dire identique tout au long de la durée de vie de l'appareil), l'amortissement annuel de la machine était évalué à 500 €.

La formule de calcul utilisée était la suivante :

$$[\text{prix de l'appareil}/\text{durée d'amortissement}] + \text{coût de maintenance} = \text{coût annuel de l'appareil}$$

Une boîte de 25 kits diagnostiques (consommables) coûtait 250 € soit un coût unitaire du test s'élevant à 10 €.

En parallèle, les dépenses évitées des examens complémentaires et des hospitalisations épargnées étaient déterminées. Les coûts des examens complémentaires biologiques étaient déterminés à l'aide de la Table Nationale de codage de Biologie de l'Assurance Maladie (Annexe 3). Les examens complémentaires biologiques retenus étaient la numération formule sanguine (NFS),

la protéine C réactive (CRP) et l'hémoculture. Le coût des autres examens complémentaires évités relevés dans le registre (radiographie thoracique, échographie abdominale et paracentèse) était déterminé à l'aide de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) en tenant compte des majorations éventuelles liées à l'heure de réalisation de ces actes et à l'âge des patients (Annexe 4). Ainsi, on appliquait cette majoration aux coûts des examens évités chez les enfants âgés de moins de 5 ans et/ou consultant aux urgences un dimanche ou un jour férié ou séjournant dans le service des urgences pédiatriques entre 20 heures et minuit.

Le coût des hospitalisations épargnées était basé sur les données de l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). En utilisant les codes de la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM10) associés à la grippe (J10 et J11), on identifiait des Groupes Homogènes de Malades (GHM) (32). Le GHM associé à notre population était le GHM 04M251 : grippe de premier niveau, pour lequel l'âge moyen était de 19,8 ans et la durée moyenne de séjour de 3,01 jours. Le coût de séjour de ce GHM était de 1670 €.

IX. Analyses statistiques

Les effectifs de l'étude étaient déterminés puis les caractéristiques démographiques et les données anamnestiques concernant la population incluse étaient décrites. Les résultats des TDR de la grippe étaient détaillés. L'évolution épidémiologique des tests positifs par semaine était présentée. Puis les données cliniques concernant la population incluse, la prise en charge thérapeutique et l'orientation étaient déterminées et comparées (groupe « TDR de la grippe positif » et groupe « TDR de la grippe négatif ») par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher pour les variables discontinues et par un test de comparaison de moyennes (test-U de Mann-Withney) pour les variables continues. Une comparaison du nombre d'explorations complémentaires et du temps passé aux urgences entre les groupes était réalisée. Concernant les imageries, seul le nombre de radiographies thoraciques était comparé. Concernant les bilans biologiques sanguins, seules les analyses « NFS », « CRP » et « hémoculture » étaient retrouvées dans tous les

bilans prescrits. On choisissait donc de ne comparer que ces trois types d'analyses entre les deux groupes.

Enfin, une évaluation budgétaire était réalisée en faisant la différence entre les coûts de la machine et des consommables et les dépenses liées aux examens complémentaires et hospitalisations potentiellement évités. Pour permettre cette estimation budgétaire, il aurait fallu avoir une période pré-TDR de la grippe avec un recueil des cas de grippe estimés et prouvés. Les codages ne nous permettaient pas de retrouver de façon fiable ces patients dans cette période pré-TDR. C'est pourquoi, il n'était pris en compte pour cette évaluation budgétaire que les tests réalisés chez des patients qui n'auraient pas eu de recherche virologique de grippe (par un prélèvement envoyé au laboratoire) s'ils avaient consulté avant la mise à disposition de l'appareil Sofia Influenza A+B FIA[®] et pour qui la réalisation d'un TDR permettait de modifier la prise en charge notamment par l'arrêt des d'examens complémentaires en cas de test positif.

Les patients non considérés pour l'analyse budgétaire étaient donc :

- ceux pour qui une recherche de grippe par prélèvement nasal avait été envoyée au laboratoire de Virologie du CHRU de Lille ou aurait été envoyée en l'absence des TDR de la grippe (c'est à dire les patients de moins de 3 mois, ou avec une affection chronique et/ou justifiant d'un traitement par Oseltamivir),
- ceux pour qui une hospitalisation se justifiait, à savoir
 - o les patients atteints d'affections chroniques, les patients porteurs de co-morbidités,
 - o les patients âgés de moins de 3 mois,
 - o les patients ayant un tableau clinique jugé sévère à l'admission (état hémodynamique et/ou respiratoire précaire et/ou coloration anormale et/ou troubles de la conscience, score du NICE coté à 2 pour les patients âgés de 4 semaines à 59 mois).
- ceux pour qui le traitement antiviral par Oseltamivir était recommandé. Les patients candidats au traitement par Oseltamivir étaient définis selon les recommandations du HCSP (22) : il s'agissait des patients ciblés par les recommandations vaccinales car à risque de développer une grippe sévère.

Pour évaluer l'apport économique de la réalisation du TDR de la grippe au cours de l'étude, on ne sélectionnait donc que les patients ayant eu un TDR positif ayant permis une modification de la prise en charge médicale et n'ayant pas les critères cités ci-dessus.

RESULTATS

I. Analyse descriptive de la population étudiée

A. Effectifs de l'étude

Deux cents quarante et une étiquettes avaient été apposées sur le registre (84 durant la saison 2013-2014 et 157 durant la saison 2014-2015). Parmi celles-ci, il y avait deux erreurs d'étiquetage concernant des patients n'ayant pas eu de TDR de la grippe et trois étiquettes concernant des patients âgés de moins d'un mois. Parmi les 236 dossiers retenus, il y avait neuf tests invalides dont deux faits pour une même patiente. Au total, 238 tests avaient été réalisés chez 236 patients. Le diagramme de flux (Figure 1) présente les effectifs de l'étude.

B. Données démographiques et anamnestiques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et les données anamnestiques des patients inclus sont présentées dans le Tableau I. Au total, 119 TDR de la grippe étaient positifs, 110 étaient négatifs, neuf étaient invalides. Une patiente avait eu trois tests : deux invalides puis un positif, la somme des TDR valides n'était donc pas égale au total (Tableau I). Environ 30% des patients inclus étaient porteurs de comorbidités. L'asthme était l'affection chronique la plus représentée sur l'ensemble de l'effectif. Chaque patient consultait aux urgences pour un ou plusieurs motifs d'admission. Les principaux motifs d'admission aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille étaient la fièvre et les symptômes respiratoires. Il y avait significativement plus de patients consultant pour de la fièvre dans le groupe « TDR de la grippe positif » ($p = 0,005$). A l'inverse, il y avait significativement plus de patients consultant pour des signes respiratoires dans le groupe « TDR de la grippe négatif » ($p = 0,03$). Les données manquaient dans plus de 50% des cas concernant l'information sur le statut vaccinal anti-grippal.

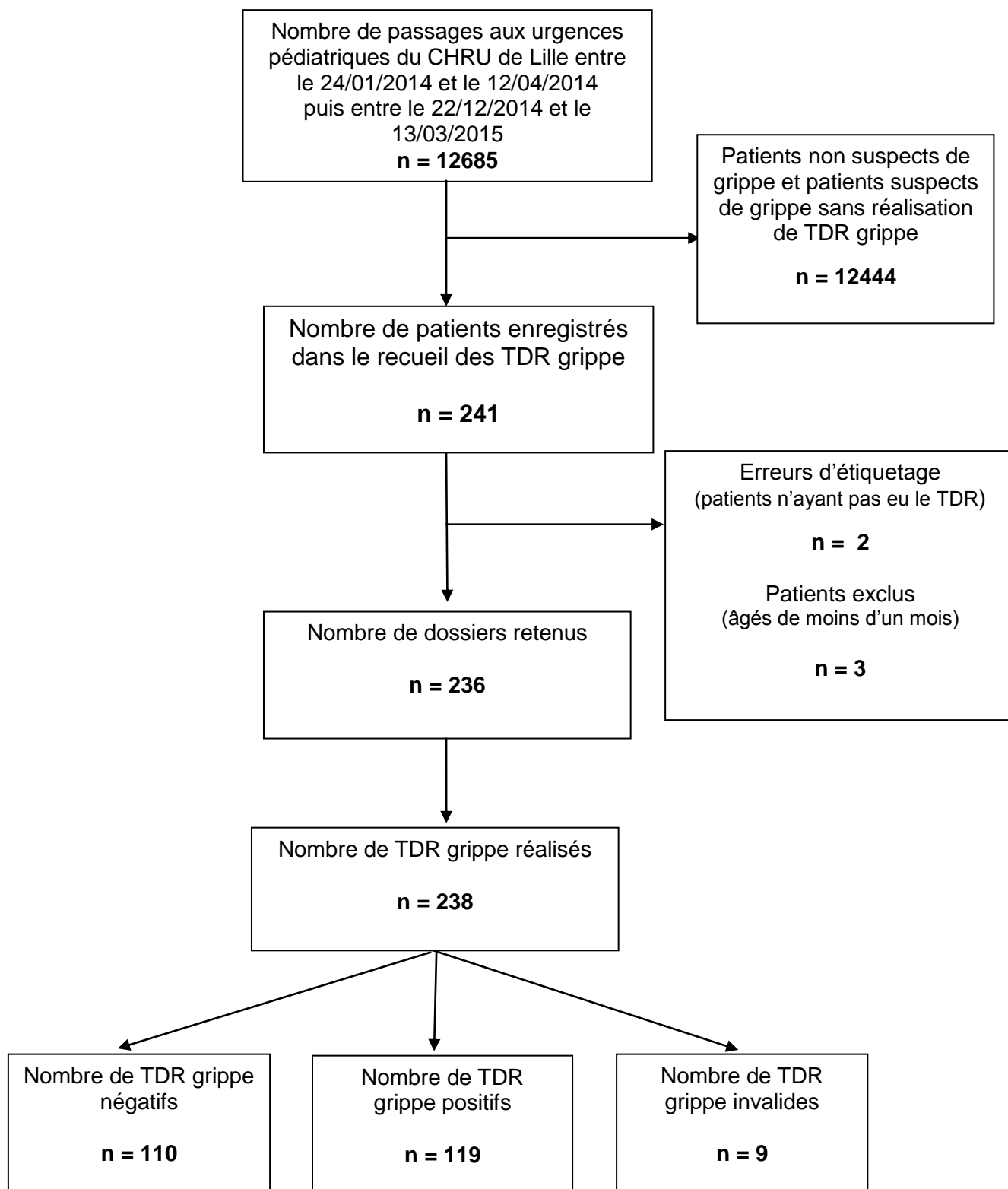


Figure 1 – Diagramme de flux de l'étude

Tableau I – Caractéristiques démographiques et anamnestiques de la population étudiée

Variables	Total (n=236)		TDR valides [§]						p
			TDR + (n=119)			TDR - (n=110)			
Variables continues	Moyenne	Extrêmes	n	Moyenne	Extrêmes	n	Moyenne	Extrêmes	
Age (mois)	37,2	(1 - 209)	119	35,8	(1 - 209)	110	38,4	(1 - 191)	0,97
Consultations préalables (n)	0,7	(0 - 4)	118*	0,7	(0 - 4)	109*	0,8	(0 - 3)	0,34
Durée des symptômes avant la consultation aux urgences (jours)	4,6	(1 - 43)	118*	5,0	(1 - 43)	110	4,1	(1 - 19)	0,46
Durée de la fièvre avant la consultation aux urgences (jours)	3,6	(1 - 32)	118*	3,8	(1 - 32)	105*	3,4	(1 - 11)	0,12
Variables discontinues	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]		n	% [IC95%]		
Sexe masculin	126	53,4% [47-60]	64	53,8% [45-63]		60	54,6% [45-64]		0,91
Co-morbidités, affections chroniques	72	30,5% [25-37]	37	31,1% [23-40]		33	30,0% [22-39]		0,86
Asthme chez les patients porteurs d'affections chroniques	22	30,6% [21-42]	12	32,4% [20-49]		10	30,3% [17-47]		0,80
Recommandation vaccinale anti-grippale chez les patients porteurs d'affections chroniques	52	72,2% [61-81]	27	73,0% [57-85]		23	69,7% [53-83]		0,74
Motifs principaux d'admission									
Fièvre	210	89,0% [84-92]	113	95,0% [89-98]		92	83,6% [76-89]		0,005
Altération de l'état général	15	6,3% [4-10]	6	5,0% [2-11]		9	8,2% [4-15]		0,34
Signes respiratoires	44	18,6% [14-24]	15	12,6% [8-20]		26	23,6% [17-32]		0,03
Signes digestifs	28	11,9% [8-17]	13	10,9% [7-18]		21	19,1% [13-27]		0,08

[§]: 9 tests invalides ; * : données manquantes ; n : nombre de patients ; TDR +/- : Test de Diagnostic Rapide de la grippe positif/négatif ; IC : Intervalle de Confiance

C. Répartition des résultats du TDR de la grippe

Au cours de la saison 2013-2014, 36 tests (43%) sur les 84 réalisés étaient positifs (24 « grippe A » et 12 « grippe B »). Au cours de la saison 2014-2015, 83 tests (53%) sur les 157 réalisés étaient positifs (62 « grippe A » et 21 « grippe B »).

Au total, sur toute la période de l'étude, 50% des TDR de la grippe étaient positifs (dont 73% à la grippe A). La répartition exacte des résultats des TDR est présentée dans la Figure 2.

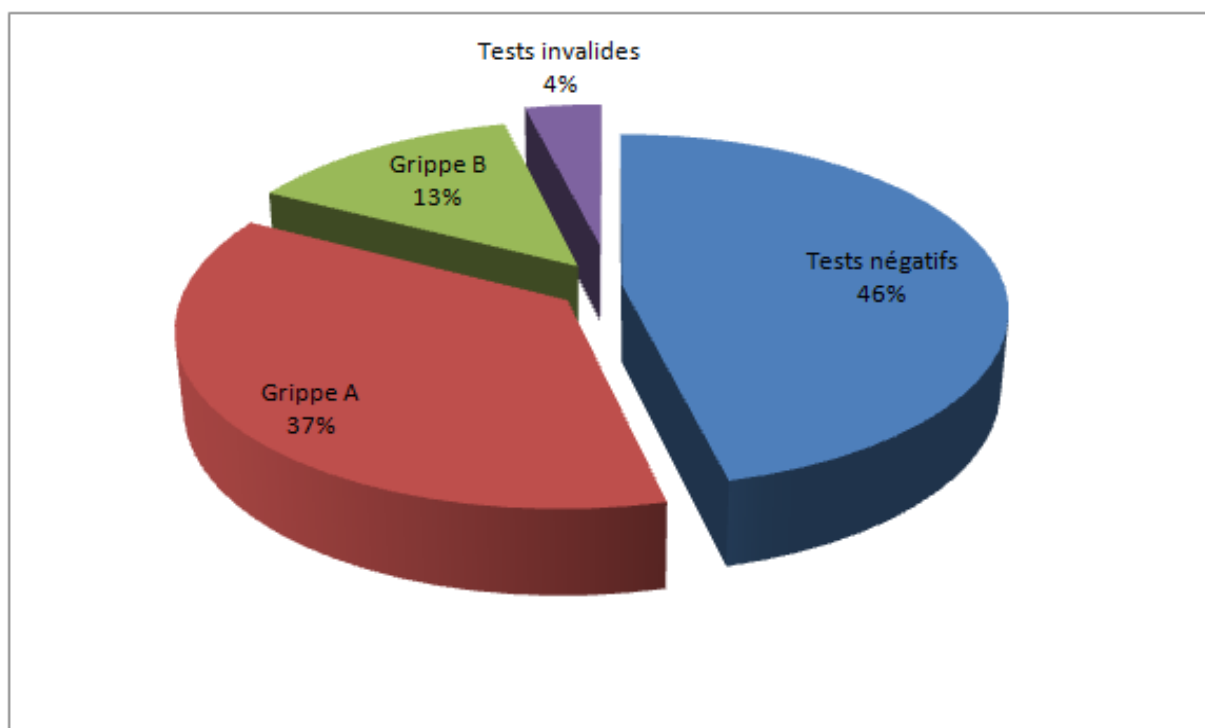


Figure 2 – Représentation des résultats des TDR de la grippe

D. Evolution épidémiologique

Au cours de la première saison, le pic épidémique de la grippe se situait entre les semaines 9 et 12 (soit du 24 Février au 23 Mars 2014). La majorité des tests positifs avaient été obtenus au cours de la semaine 9 (soit du 24 Février au 2 Mars 2014).

Au cours de la deuxième saison, le pic épidémique de la grippe survenait pendant les semaines 5 et 6 (soit du 26 Janvier au 8 Février 2015). La majorité des tests positifs avaient été obtenus au cours de la semaine 6 (soit du 2 au 8 Février 2015).

L'appareil ayant été installé le 22 Janvier 2014 et le recueil s'étant terminé le 13 Mars 2015, les graphiques n'étaient pas représentatifs de la totalité des deux saisons épidémiques. La Figure 3 représente la répartition du nombre de tests positifs en fonction du temps au cours des saisons 2013-2014 et 2014-2015.

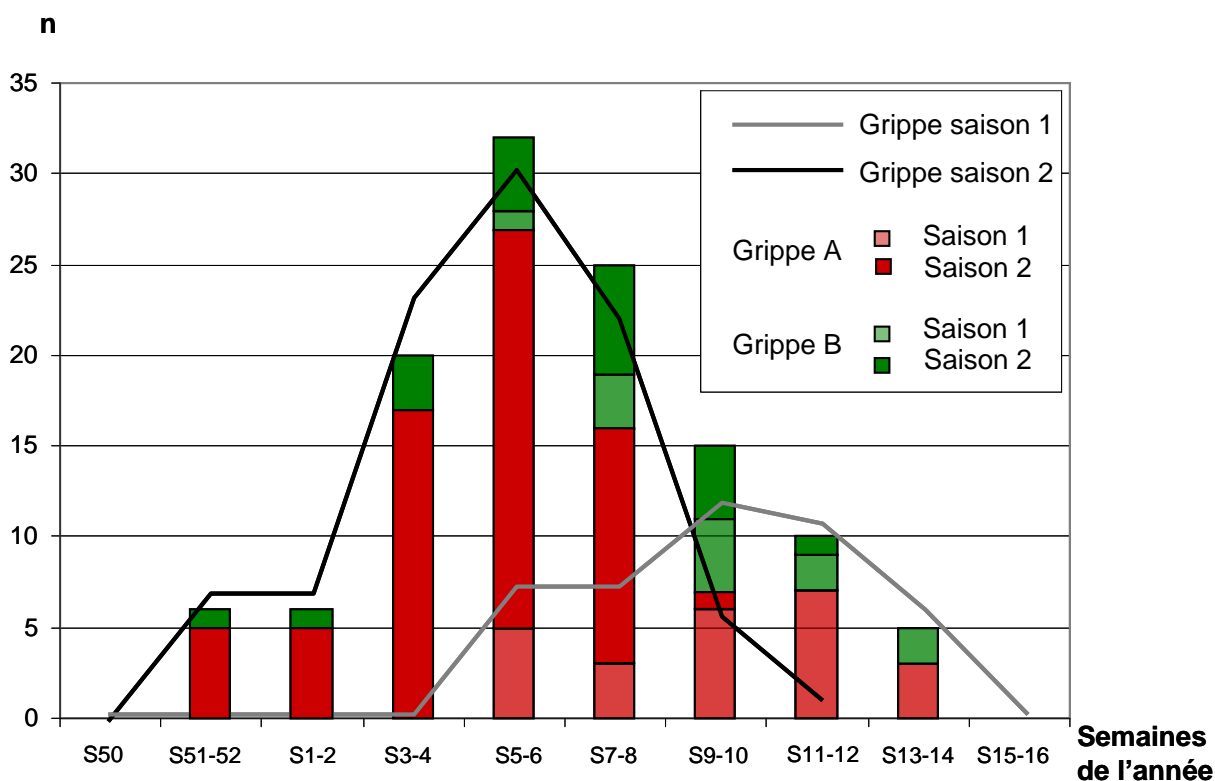


Figure 3 – Représentation du nombre de TDR de la grippe positifs en fonction du temps au cours des saisons 2013-2014 (saison 1) et 2014-2015 (saison 2)

E. Données cliniques de la population étudiée

Au total, 78% des enfants fébriles avaient moins de 5 ans et pouvaient avoir un calcul du score du NICE. Environ 50% des enfants âgés de 4 semaines à 59 mois avaient un risque intermédiaire d'infection sévère selon le score du NICE. Les enfants ayant un TDR de la grippe positif avaient plus de scores élevés du NICE (risque de gravité lié à la fièvre) que les autres, sans différence significative de score du NICE.

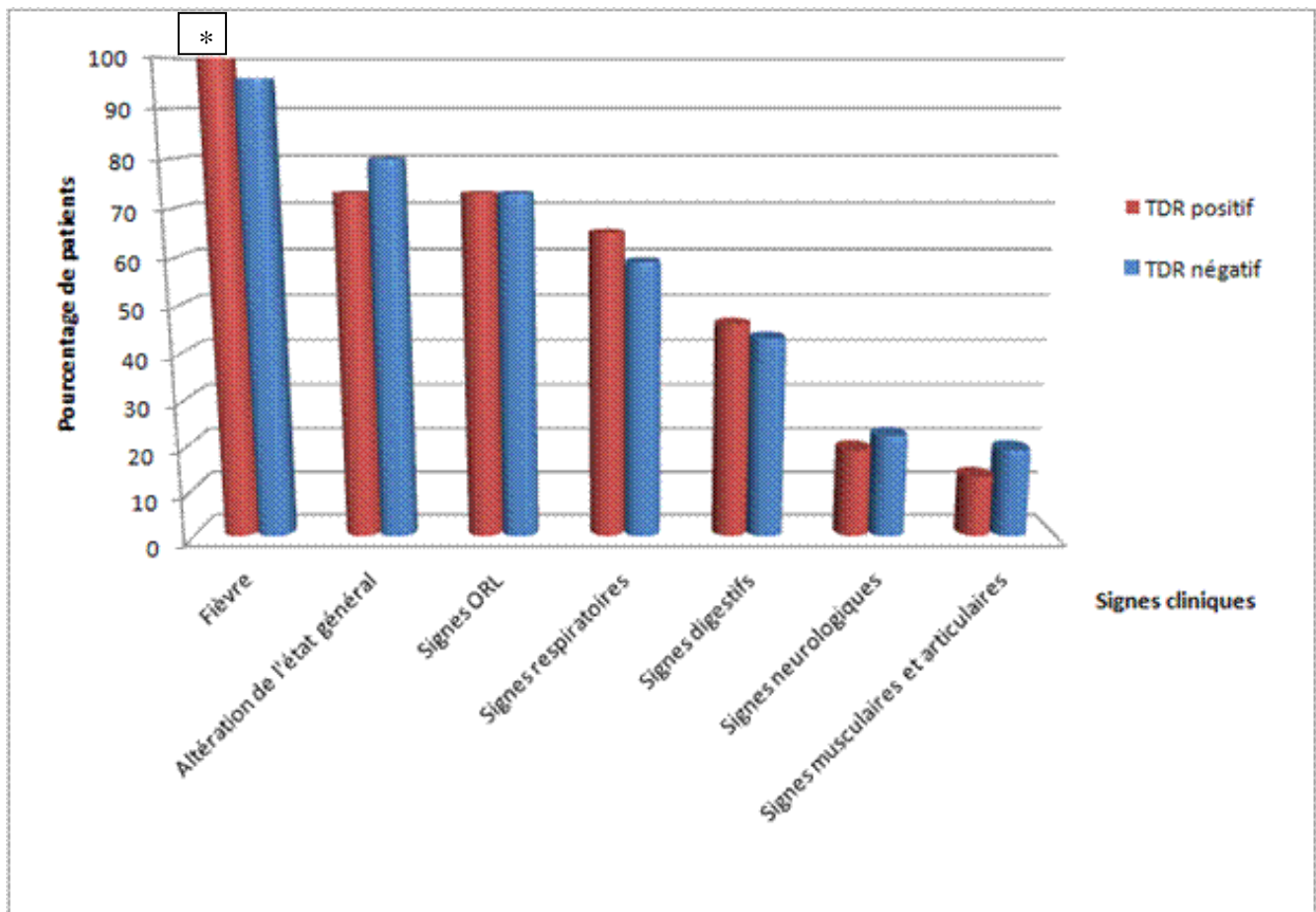
La fièvre était le symptôme le plus représenté dans les deux groupes, suivi de l'altération de l'état général, des signes ORL et des signes respiratoires. Seul l'item « fièvre » était significativement différent entre les deux groupes : 100% des patients du groupe « TDR positif » étaient fébriles contre 96% dans le groupe « TDR négatif » ($p = 0,02$).

Le Tableau II représente la répartition des scores du NICE en fonction des résultats du TDR. La Figure 4 représente la répartition des signes cliniques en fonction des résultats du TDR.

Tableau II – Répartition des scores du NICE en fonction des résultats du TDR de la grippe

Variable	Total (n=236)		TDR valides [§]				P
			TDR + (n=119)		TDR - (n=110)		
Score du NICE	n/patients concernés	% [IC95%]	n/patients concernés	% [IC95%]	n/patients concernés	% [IC95%]	
Risque faible	38/183	20,8% [16-27]	19/94	20,2% [13-29]	19/84	22,6% [15-33]	0,70
Risque intermédiaire	91/183	49,7% [43-57]	42/94	44,7% [35-55]	45/84	53,6% [43-64]	0,24
Risque élevé	54/183	29,5% [23-37]	33/94	35,1% [26-45]	20/84	23,8% [16-34]	0,10

§ : 9 tests invalides ; n : nombre de patients; TDR +/- : Test de Diagnostic rapide de la grippe positif/négatif ; NICE : National Institute for Health and Care Excellence ; IC : Intervalle de Confiance



* $p = 0,02$

Figure 4 – Répartition des signes cliniques en fonction des résultats du TDR de la grippe

F. Prise en charge thérapeutique et devenir

On notait une différence significative dans l'orientation des patients à l'issue du passage aux urgences : 9% des patients du groupe « TDR négatif » étaient hospitalisés en service conventionnel contre 0,8% dans le groupe « TDR positif » ($p = 0,009$). Le Tableau III représente l'orientation des patients à l'issue de leur prise en charge aux urgences pédiatriques. Les « consultations externes » représentaient les patients sortis à domicile, sans passage en hospitalisation de courte durée.

Tableau III – Orientation des patients à l'issue de la consultation aux urgences

Variables	Total (n=236)		TDR valides [§]				P
			TDR + (n=119)		TDR - (n=110)		
	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	n	% [IC95%]	
Consultation externe	179	75,8% [70-81]	100	84% [76-90]	76	69,1% [60-77]	0,007
Hospitalisation							
Courte durée uniquement	11	4,7% [3-8]	1	0,8% [0-5]	10	9,1% [5-16]	0,009
Service conventionnel	46†	19,5% [15-25]	18	15,1% [10-23]	24	21,8% [15-30]	0,19
Durée moyenne d'hospitalisation service conventionnel (jours)							
Moyenne	42†*	5,5 (2-16)	17**	5,1 (2-16)	21***	6,1 (2-16)	0,27

[§]: 9 tests invalides ; n : nombre de patients ; TDR +/- : Test de Diagnostic Rapide de la grippe positif/négatif ; IC : Intervalle de Confiance

†4 patients avaient un TDR de la grippe invalide

* 4 données manquantes au total sur la durée d'hospitalisation en service conventionnel

** 1 donnée manquante sur la durée d'hospitalisation en service conventionnel

*** 3 données manquantes sur la durée d'hospitalisation en service conventionnel

Au total, 11 patients sur les 18 hospitalisés (61%) ayant un TDR de la grippe positif étaient porteurs d'affections chroniques et 6 patients (33%) étaient âgés de moins de trois mois. Un seul patient sans facteur de risque de grippe sévère était hospitalisé pour une infection grippale.

Les motifs d'hospitalisation en service conventionnel en cas de TDR de la grippe positif (n = 18) étaient les suivants :

1. exacerbations d'asthme sévères viro-induites (n = 2) dont une compliquée d'une pneumopathie (n = 1),
2. infection grippale survenant dans un contexte d'insuffisance respiratoire chronique (n = 2) dont une compliquée d'une pneumopathie (n = 1),
3. infection grippale compliquée d'une pneumopathie chez une patiente atteinte de mucoviscidose (n = 1),
4. infection grippale compliquée d'une pneumopathie avec nécessité une oxygénothérapie chez un patient sans affection chronique sous-jacente (n = 1),
5. infection grippale chez une patiente porteuse d'une communication inter ventriculaire (chirurgie cardiaque repoussée du fait de l'infection grippale) (n = 1),
6. infection grippale chez une patiente ayant des antécédents de convulsions fébriles et de troubles autistiques (n = 1),
7. infection grippale chez des patients porteurs d'une encéphalopathie (n = 2),
8. infection grippale chez une patiente porteuse d'un cathéter central dans le cadre d'une nutrition parentérale et d'une maladie de Hirschsprung (n = 1),
9. infection grippale chez un patient porteur d'un syndrome d'Alagille (syndrome comportant entre autres une hépatopathie et des anomalies vasculaires cardiaques) (n = 1),
10. infection grippale chez des nourrissons âgés de moins de 3 mois (n = 6) dont un ayant une malformation pulmonaire à type de séquestration pulmonaire intra lobaire (n = 1).

Une prescription d'Oseltamivir (Tamiflu®) était initiée chez 18 patients au total au cours de l'étude dont 17 ayant un TDR de la grippe positif (soit 14% des patients avec un TDR positif et 63% des patients avec un TDR positif et ayant une recommandation pour le traitement par Oseltamivir). Parmi ces 17 patients, neuf patients étaient hospitalisés pour les motifs « 1 », « 2 », « 3 », « 5 », « 6 » et « 10 » (cités plus haut). La durée moyenne d'hospitalisation en service conventionnel était de 5,2 jours pour ces patients (extrêmes 2–16 jours). Les huit autres patients ayant un TDR de la grippe positif n'étaient pas hospitalisés. Parmi ces huit patients, six étaient porteurs d'affection chronique sous-jacente (asthme, tétralogie de Fallot, atrésie de l'œsophage et maladie peroxysomale) ; le traitement anti viral avait été prescrit dans les 48 premières heures suivant le début de la fièvre. Deux des huit patients non hospitalisés n'avaient pas d'affection chronique sous-jacente et le traitement anti viral avait également été instauré dans les 48 heures suivant le début des symptômes.

L'Oseltamivir était également initié aux urgences chez une patiente ayant un TDR invalide. Elle était hospitalisée pour une pneumopathie avec décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique dans l'hypothèse d'un faux négatif du TDR. Le début des symptômes remontait à moins de 48 heures. Un deuxième prélèvement à la recherche des virus respiratoires était envoyé au laboratoire et était négatif pour la grippe (positif à métapneumovirus).

Les parents des enfants ayant eu un TDR de la grippe au cours de la saison 2013-2014 (n=82) étaient contactés par téléphone dans le but de déterminer l'évolution dans les sept jours suivant la consultation aux urgences pédiatriques ou suivant la sortie d'hospitalisation le cas échéant : les informations étaient obtenues pour 55 dossiers (67%). Parmi les 36 patients ayant un TDR de la grippe positif, les informations étaient disponibles pour 28 patients (78%). Cinq patients consultaient à nouveau au moins une fois aux urgences du CHRU ou d'un autre centre hospitalier pour le même motif. Un nourrisson âgé d'un mois consultait le médecin traitant dans les sept jours suivant sa sortie d'hospitalisation pour surveillance du poids. Un patient avait été hospitalisé dans les sept jours suivant la consultation aux urgences pour une déshydratation dans un contexte de gastro-entérite. Une patiente avait été transférée au Centre chirurgical Marie Lannelongue pour être opérée d'une communication inter ventriculaire (intervention repoussée du fait de l'infection

grippale). Sur les 28 parents interrogés, neuf parents avaient nécessité un arrêt de travail, 18 n'avaient pas eu recours à un arrêt de travail (une donnée manquante). Sur ces 18 familles, 10 familles avaient au moins un membre en congé parental ou en congé maternité, ou ne travaillant pas. La durée moyenne des arrêts de travail était de 4,2 jours.

Au sein du groupe des 42 patients ayant eu un TDR de la grippe négatif, les informations étaient disponibles pour 25 patients (60%). Neuf patients avaient consulté aux urgences et/ou chez le médecin traitant ou le pédiatre de ville pour le même motif dans les sept jours suivant la consultation aux urgences ou la sortie d'hospitalisation. Cinq patients avaient été hospitalisés dans les sept jours suivant la consultation aux urgences ou la sortie d'hospitalisation. Dix enfants avaient eu au moins un parent en arrêt de travail au moment de son affection aigüe. La durée moyenne des arrêts de travail était de 2,9 jours. Il n'y avait pas eu d'arrêt de travail dans 13 familles (dont 6 comptant au moins un membre sans emploi, ou en congé parental ou en congé maternité). Les données concernant les arrêts de travail étaient manquantes pour deux patients sur les 25 familles interrogées.

II. Impact médico-économique

A. Impact du TDR sur la réalisation d'examens complémentaires, le temps passé aux urgences

Le nombre d'examens complémentaires (bilans sanguins et radiographies thoraciques) était significativement moins élevé dans le groupe TDR de la grippe positif ($p < 10^{-7}$ et $p < 10^{-5}$ respectivement). Le Tableau IV représente les nombres d'examens complémentaires réalisés et les durées des temps de séjour aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille en fonction des résultats du TDR.

Tableau IV – Répartition du nombre d'explorations complémentaires et du temps de séjour aux urgences en fonction des résultats du TDR

Variables	Total (n=236)		TDR valides [§]				P
			TDR + (n=119)		TDR - (n=110)		
	N	% [IC95%]	N	% [IC95%]	N	% [IC95%]	
Bilans sanguins : NFS - CRP - Hémoculture	90	38,1% [32-45]	24	20,2% [14-28]	61	55,5% [46-64]	$<10^{-7}$
Radiographie thoracique	87	36,9% [31-43]	27	22,7% [16-31]	57	51,8% [43-61]	$<10^{-5}$
Durée moyenne de séjour aux urgences (heures)		5,7		4,0		7,4	$<10^{-6}$

§ : 9 tests invalides ; n : nombre de patients ; N : nombre d'examens complémentaires ; TDR +/- : Test de Diagnostic Rapide de la grippe positif et négatif; IC : Intervalle de Confiance

B. Impact budgétaire du TDR de la grippe

Au cours de la saison 2013-2014, 19 patients (sur 36 ayant un TDR de la grippe positif), âgés de plus de trois mois, sans affection chronique sous-jacente ni recommandation officielle d'instauration de traitement par Oseltamivir et sans tableau clinique sévère à l'admission étaient retenus pour l'évaluation de l'apport économique du test. La notion d'examens complémentaires et d'hospitalisations évités était rapportée pour 15 de ces patients sur le registre.

Pour la saison 2014-2015, 33 patients (sur 83 ayant un TDR de la grippe positif) avaient les critères cités ci-dessus et étaient retenus pour l'évaluation économique du test. La notion d'examens complémentaires et d'hospitalisations évités était rapportée dans le registre pour 19 de ces 33 patients. L'équivalent d'une boîte de 25 tests était inutilisable car il manquait certains éléments des kits diagnostiques (lié à une mauvaise utilisation de ces kits). Le coût de ces tests était intégré au calcul des coûts effectifs du TDR de la grippe.

On estimait que l'utilisation du TDR de la grippe aurait permis une économie d'environ 2770 € au cours de la saison 2013-2014 et d'environ 3420 € au cours de la saison 2014-2015. Le Tableau V précise les coûts effectifs liés aux kits diagnostiques, à l'utilisation de l'analyseur Sofia Influenza A+B FIA® et les dépenses potentiellement évitées par l'obtention d'un résultat positif du TDR.

Parmi les patients ayant un TDR de la grippe positif, on avait relevé quatre interruptions de traitements antibiotiques instaurés avant la consultation aux urgences par le médecin de ville. L'impact budgétaire de ces interruptions n'était pas chiffré. Les coûts indirects liés aux prescriptions d'Oseltamivir, aux journées d'hospitalisation épargnées et d'arrêt de travail évités n'étaient pas calculés.

Tableau V – Comparaison des coûts effectifs liés à l'utilisation de l'analyseur Sofia Influenza A+B FIA® et des kits diagnostiques aux dépenses évitées selon le résultat du TDR

Estimation des coûts	Saison 2013–2014	Saison 2014–2015
Coûts effectifs (euros)		
Coûts des tests, 10€ /test (n)	840 € (n=84)	1820 € (n=157 réalisés + 25 inutilisables)
Amortissement de l'appareil	500 €	500 €
Total coûts engendrés (euros)	+1340,00 €	+ 2320,00 €
Dépenses évitées (euros)		
Bilans sanguins : NFS + CRP + Hémocultures (n)	449,82 € (n=14)	546,21 € (n=17)
Examen cyto bactériologique des urines (n)	17,55 € (n=1)	35,10 € (n=2)
Examen bactériologique du LCR (n)	/	54,00 € (n=1)
Radiographie thoracique (n)	106,40 € (n=5)	63,84 € (n=3)
Echographie abdominale (n)	56,70 € (n=1)	/
Paracentèse (n)	35,42 € (n=1)	/
Séjour hospitalier en euros (n)	3340,00 € (n=2)	5010,00 € (n=3)
Majoration*	106,21 € (n=5)	35,00 € (n=1)
Total des dépenses évitées (euros)	-4112,10 €	- 5744,15 €
Balances des dépenses	- 2 772,10 €	-3 424,15 €

N : nombre ; NFS : Numération Formule Sanguine ; CRP : Protéine C Réactive

* La majoration correspondait aux suppléments appliqués sur le coût des radiographies thoraciques dus aux âges des patients et à l'heure supposée de réalisation des examens complémentaires (modificateurs de la CCAM).

DISCUSSION

I. Résultats principaux de l'étude

Cette étude montrait un impact médico-économique significatif de l'utilisation du TDR de la grippe chez l'enfant aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille. Au sein du groupe de patients ayant un TDR de la grippe positif, il y avait une réduction significative du nombre de bilans biologiques (24% vs 61%, $p < 10^{-7}$) et de radiographies thoraciques (27% vs 57%, $p < 10^{-5}$). La durée moyenne de séjour aux urgences était significativement moins élevée dans le groupe TDR positif : 4,0 heures vs 7,4 heures dans le groupe TDR négatif ($p < 10^{-6}$). Le nombre d'hospitalisations de courte durée était également significativement moins élevé chez les patients ayant un TDR positif (0,8% vs 9,1%, $p = 0,009$). Aucune différence significative n'était mise en évidence concernant le nombre d'hospitalisations en service conventionnel ni concernant la durée de ces hospitalisations. L'utilisation de ces tests aurait également permis d'éviter des hospitalisations chez deux patients au cours de la première saison et chez trois patients au cours de la deuxième saison. La balance entre les coûts évités et les coûts effectifs de l'appareil Sofia Influenza A+B FIA® et des kits diagnostiques montrait une économie évaluée à 2772 € pour la première saison et 3424 € pour la deuxième saison.

A. Modification de la prise en charge médicale selon les résultats du TDR de la grippe

L'intérêt d'un TDR réside dans sa capacité à orienter le clinicien dans sa prise de décision, l'objectif étant de faire passer le clinicien d'une zone de probabilité incertaine avant le résultat du test à une zone décisionnelle après le résultat du test (33). On constate ici, comme dans d'autres études (15–19), que les signes cliniques

sont peu spécifiques pour le diagnostic de grippe. Ceci souligne la difficulté du diagnostic clinique de cette infection chez les enfants (15,16,19,34). Dans notre étude, l'objectif du TDR de la grippe était d'obtenir un diagnostic rapide et fiable afin de limiter les explorations complémentaires et les hospitalisations potentiellement inutiles et réduire ou interrompre les prescriptions antibiotiques et éventuellement de proposer un traitement antiviral. Pour cela, il faut effectivement que le test utilisé ait des rapports de vraisemblance positifs (RVP) et négatifs (RVN) intéressants. D'après les données de sensibilité et spécificité publiées concernant de TDR Sofia Influenza A+B FIA[®] (29), on peut estimer que le test a une utilité importante lorsqu'il est positif (RVP>>10) et modérée lorsqu'il est négatif (RVN~0,2).

Outre la réduction significative du nombre d'examens complémentaires en cas de résultat positif du TDR de la grippe, quatre antibiothérapies avaient pu être interrompues au vu du résultat positif du test. Plusieurs études corroboraient ces données (35–39). Une étude prospective menée en 2007 aux urgences pédiatriques du centre hospitalier de Nice chez 177 enfants fébriles âgés de un mois à six ans, évaluait l'intérêt du TDR de la grippe QuickVue[®] du laboratoire Quidel[®]. Ce test était moins sensible que le test utilisé dans notre étude (30). Il était montré une diminution significative du nombre d'examens complémentaires en particulier d'examens cyto bactériologiques des urines, dans le groupe « TDR positif » (35). Une étude prospective, randomisée, contrôlée, publiée en 2003, montrait que les praticiens des urgences pédiatriques ayant connaissance du résultat positif du TDR de la grippe FluOIA[®] (laboratoire Biostar[®], performances du test comparables au test Sofia Influenza A+B FIA[®]) prescrivaient significativement moins de bilans sanguins, radiographies thoraciques et d'antibiotiques que les praticiens n'ayant pas connaissance du résultat. La durée de passage aux urgences (25 minutes vs 49 minutes, $p < 0,001$) et le montant de la consultation à la charge du patient étaient également significativement moins élevés dans le groupe des praticiens ayant connaissance du diagnostic (36). Des études faites en pédiatrie de ville aboutissaient aux mêmes conclusions : les pédiatres prescrivaient significativement moins de bilans sanguins, de radiographies thoraciques et d'antibiotiques dans le groupe « TDR positif » (38,39).

Concernant le nombre d'hospitalisations, notre étude objectivait une réduction significative du nombre d'hospitalisations de courte durée mais il n'y avait pas de différence significative sur le nombre ni sur la durée des hospitalisations en secteur conventionnel. Le CHRU de Lille étant le centre de recours pour de nombreuses affections chroniques, les patients porteurs de ces affections ont un accès facilité et conseillé par leurs médecins référents vers les urgences de ce centre. Parmi les patients ayant un TDR positif, près d'un tiers était porteur d'une affection sous-jacente. On dénombrait 18 patients hospitalisés dans le groupe TDR positif dont 11 porteurs d'affections chroniques (61%). Plusieurs auteurs rapportent des taux et des durées d'hospitalisations plus élevées chez les patients porteurs d'affections chroniques (5,8). Ces éléments expliquent probablement en partie le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative concernant les hospitalisations conventionnelles entre les deux groupes.

Un traitement par Oseltamivir avait été prescrit chez 18 patients au total dont 17 ayant un test positif (soit 14% des patients du groupe TDR positif). Il s'agissait majoritairement de patients ayant une affection chronique sous-jacente ($n = 15$). La prescription du traitement chez ces patients était conforme aux recommandations du HCSP (22). Trois enfants, indemnes de terrain chronique sous-jacent et dont les symptômes avaient débuté depuis moins de 48 heures, avaient reçu le traitement par Oseltamivir. Ces prescriptions paraissaient justifiées à la lecture des résultats de la méta analyse de la Cochrane Database de 2014 qui concluaient que l'Oseltamivir permettait de réduire la durée des symptômes de la maladie de 29 heures en moyenne chez les enfants en bonne santé [IC95%, 12–47 ; $p = 0,001$] (40).

B. Impact budgétaire

Les conséquences médicales et donc financières de la grippe ont largement été décrites notamment chez l'enfant. Une revue systématique publiée en 2012 reprenait l'impact de la grippe dans la population pédiatrique d'Europe de l'Ouest (41). La mortalité étant limitée dans cette population, il était mis en avant les complications de la grippe, les prescriptions antibiotiques justifiées ou non et le coût des consultations et hospitalisations. Il était estimé par exemple que la grippe chez les enfants de moins de 3 ans en Allemagne coûtait 7,5 millions d'euros par an, avec un coût des

consultations externes de 223 € et des prises en charges hospitalières de 2585 € (42). On peut penser que l'utilisation d'un TDR de la grippe performant devrait permettre de limiter ces coûts en prévenant des consultations itératives pour fièvre, des prescriptions antibiotiques inutiles, voire des complications et des hospitalisations en cas de traitement antiviral adapté précoce. Peu d'études ont cherché à évaluer l'impact économique chiffré de l'utilisation d'un TDR de la grippe aux urgences. L'étude de Diomandé et coll. concluait à une économie financière par enfant et par hospitalisation évitée dans le groupe « TDR positif » de 200 à 300 € pour les parents et de 900 à 1400 € pour l'assurance maladie (43).

II. Limites de l'étude

Une des principales limites de ce travail résidait dans les caractères monocentrique et rétrospectif de cette étude. Certaines informations, concernant en particulier le statut vaccinal anti-grippal, étaient manquantes mais il ne s'agissait pas de données majeures par rapport à l'objectif principal de l'étude. Les informations étaient parfois incomplètes : la mention « bilan sanguin » était notée sur le registre, dans la colonne des examens évités mais le bilan précis n'était parfois pas détaillé. En cas de mention de bilan évité, qu'il soit détaillé ou non, il a été pris en compte uniquement les hémogrammes, CRP et hémocultures, bilan usuel en cas de fièvre. Les ionogrammes sanguins, dosages de procalcitonines ou autres données du bilan précisées n'ont pas été considérés (coûts minimales ou indications rares).

Le caractère déclaratif pouvait également constituer un biais. On peut supposer que si les médecins étaient désireux de conserver cet appareil, les examens et hospitalisations potentiellement évités, reportés dans le registre, pouvaient être surestimés. Cependant, on constatait par exemple que le nombre d'hospitalisations notées dans le registre n'était pas élevé. Ainsi, parmi les patients pris en compte pour l'analyse de l'impact budgétaire, cinq hospitalisations auraient été évitées, ce qui paraît cohérent si on tient compte de l'effectif des patients inclus, de la bénignité habituelle de la grippe et de la fréquence des affections chroniques pour un tiers des patients admis aux urgences pendant la période de l'étude.

L'analyseur Sofia Influenza A+B FIA[®] ayant été mis à disposition le 22 Janvier 2014 et le recueil s'étant terminé le 13 Mars 2015, les évolutions épidémiologiques n'étaient pas exhaustives. Cependant, notre pic épidémique peu intense et tardif de la saison 2013–2014 était concordant aux données nationales de l'Institut de Veille Sanitaire, qui décrivait une épidémie de courte durée, de faible intensité avec un démarrage tardif (fin janvier) et un pic atteint en semaine 7 (44). Le bulletin épidémiologique du réseau OSCOUR régional (Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences), chargé de la surveillance hospitalière de l'infection grippale, mettait comme nous en évidence une fréquentation maximale des urgences pour syndromes grippaux et infections grippales confirmées pendant la deuxième moitié du mois de février (45,46). Au cours de la saison 2014–2015, le pic épidémique de la grippe était atteint pendant la semaine 6 (2 au 8 Février 2015). Ces données concordent avec les bulletins du réseau OSCOUR régional qui situaient le début de l'épidémie vers la semaine 4 avec un pic pendant les semaines 5 à 7 (Figure 5).

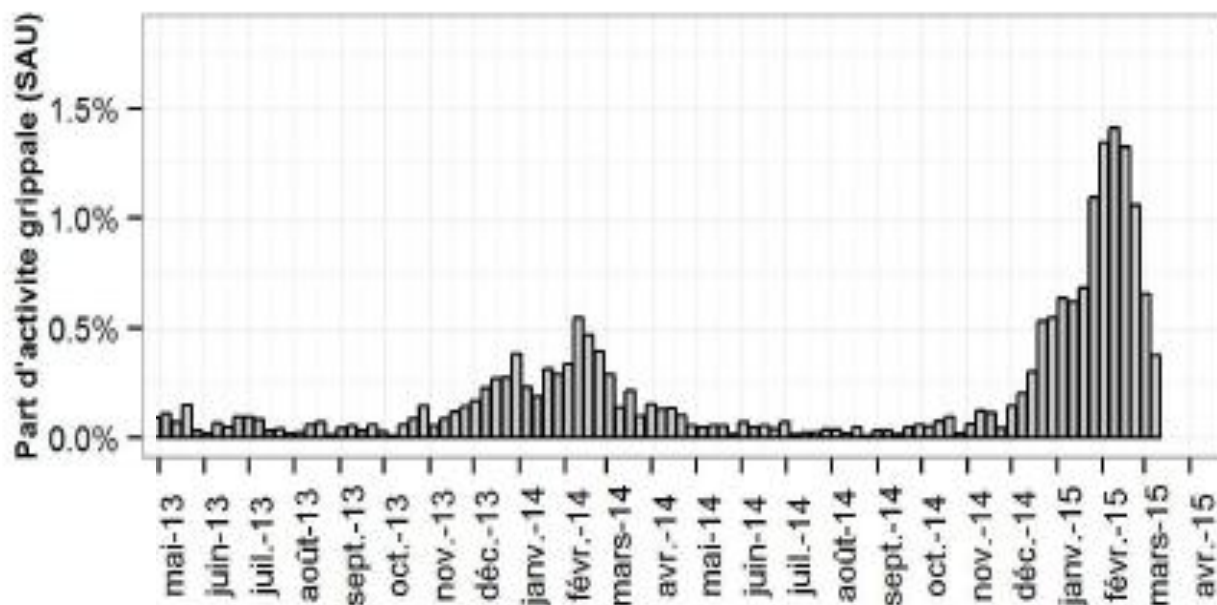


Figure 5 - Evolution de l'épidémie de grippe dans les services d'accueil des urgences de la région Nord-Pas-de-Calais en 2013-2014 et 2014-2015

(surveillance sanitaire en Nord- Pas- de- Calais – Picardie, point épidémiologique de la semaine 10-2015)

La durée des symptômes avant la consultation aux urgences était de 4,6 jours en moyenne et plus particulièrement de 3,6 jours en moyenne pour la fièvre. Les performances diagnostiques des TDR étant influencées par le délai d'apparition des symptômes et les taux d'excrétion virale, on peut raisonnablement s'interroger sur les performances de notre TDR chez ceux testés tardivement après le début des symptômes. L'excrétion virale étant prolongée et plus intense chez les enfants, on peut supposer que la sensibilité de notre test restait dans des valeurs correctes (25).

L'obtention d'un résultat négatif devait être considérée avec discernement et n'était pas synonyme d'absence de grippe. Si le clinicien avait une forte présomption de grippe, que la confirmation du diagnostic paraissait importante au vu des antécédents du patients par exemple et que le test était négatif, une confirmation virologique devait être obtenue par une autre technique. A l'inverse, le résultat positif du test ne devait pas faire méconnaître un diagnostic associé, telle qu'une infection bactérienne invasive (47–49). L'étude originale de Dawood et coll. montrait que deux pourcents des enfants « grippés » hospitalisés entre 2003 et 2010 aux Etats-Unis avaient des infections bactériennes sévères associées telles que des pneumonies, des abcès pulmonaires ou des bactériémies. Les pathogènes les plus représentés étaient *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (49). Aucune co-infection bactérienne n'avait été relevée chez les patients avec un TDR de la grippe positif.

Seuls les parents des enfants ayant consulté aux urgences pendant la première saison étaient contactés par téléphone pour recueillir des informations sur l'évolution de la maladie et la notion d'arrêt de travail. On constatait bien évidemment un biais de mémorisation. Les analyses statistiques n'avaient pas été réalisées du fait des petits effectifs. Les parents des enfants ayant consulté la deuxième saison n'avaient pu être contactés pour des raisons de délai.

Enfin, il ne s'agissait pas d'une étude médico-économique au sens propre du terme. Pour cela, il aurait fallu aussi étudier la prise en charge des infections

grippales suspectées et prouvées de la saison hivernale précédant la mise à disposition de l'appareil. Ceci n'était pas possible de façon rétrospective compte tenu de l'importance et l'hétérogénéité des codages possibles (grippe [J10, J11], mais aussi, infection virale [B34], rhinopharyngite [J00], bronchite aiguë [J20]...). Cette diversité ne nous permettait pas de retrouver toutes les suspicions d'infections grippales ni même les infections confirmées.

III. Perspectives

L'évaluation budgétaire faite ici n'a pas pris en compte certains coûts directs anecdotiques. Le bénéfice lié à l'arrêt des traitements antibiotiques pour quatre patients n'avait pas été intégré aux dépenses évitées. De même, le traitement par Oseltamivir n'avait pas été pris en compte dans le calcul des coûts effectifs dus à l'utilisation du TDR de la grippe. Ces coûts étaient très peu élevés, d'autant plus qu'une seule dose d'Oseltamivir avait été administrée aux urgences, la plupart des patients ayant été hospitalisés. Les coûts indirects n'ont également pas été considérés. L'oseltamivir entraînant une réduction de la durée d'hospitalisation de 29h, il doit pouvoir induire un bénéfice indirect lié aux journées d'hospitalisation épargnées. Même s'il est limité ici, il est probablement estimable à l'échelle régionale ou nationale. Les jours d'arrêt de travail évités, « reconsultations » médicales évitées et de prescriptions antibiotiques évitées par une identification de la grippe et parfois un traitement précoce n'ont pas été calculés. A l'avenir, il serait intéressant de concevoir une évaluation médico-économique prospective, éventuellement randomisée, à l'échelle de plusieurs centres ou d'une région, au cours de laquelle les stratégies de prise en charge médicale découlant des résultats négatifs ou positifs des TDR et les coûts engendrés et évités dans chaque bras seraient évalués.

Pour avoir le plus grand bénéfice de ce TDR de la grippe, il faut que les indications d'utilisation soient posées de façon réfléchie, comme pour tout examen complémentaire. Par exemple 5% des enfants ayant eu un TDR négatif n'avaient pas de fièvre et n'auraient pas dû être testés. Au total, malgré les consignes données, seuls 50% des TDR de la grippe étaient positifs dans notre étude. Les études portant

sur la réalisation de TDR de la grippe au sein des urgences pédiatriques ou en cabinet de ville objectivaient des chiffres comparables avec des TDR parfois moins performants : 52% de TDR positifs dans l'étude de Bonner et coll. (36), 42% dans les études de Pierron et coll. et de La Rocque et coll. (35,38). Les performances du test utilisé dans notre étude étant classées parmi les meilleures des tests disponibles sur le marché français (30), on peut s'interroger sur la qualité des critères de choix des patients bénéficiant du TDR. L'indication ciblée aurait dû nous permettre d'identifier une différence significative du score du NICE entre les deux groupes, ce qui n'était pas le cas. Des études futures pourraient être menées afin de construire un score de décision clinique permettant de mieux cibler les indications du TDR.

Comme évoqué plus haut, les performances du TDR de la grippe utilisé dans notre étude étaient tout à fait acceptables (30). Néanmoins, la sensibilité de ce test demeure moins élevée que celle de la technique « gold standard » qu'est la RT-PCR (25,29). L'un des enjeux actuels des laboratoires de dispositifs médicaux est la conception de TDR encore plus sensibles : un TDR de troisième génération (AlereTMi Influenza A&B), utilisant une technique d'amplification nucléique, proche de la RT-PCR est en cours d'évaluation et semble donner des résultats prometteurs (50,51). La sensibilité et la spécificité comparées à la technique de RT-PCR seraient respectivement de 99 et 98% pour le virus A et de 97 et 100% pour le virus B (51).

Le problème de la résistance aux antiviraux de dernière génération que sont les inhibiteurs des neuraminidases mérite également une attention particulière (48). Même si son niveau actuel reste bas (<5%), il pourrait augmenter en cas d'utilisation plus systématique de ces antiviraux. Les TDR aident au diagnostic de l'infection grippale mais ne fournissent pas de renseignements sur la sensibilité de la souche testée aux antiviraux. Un laboratoire américain (Cellex[®]) a développé un test de détection rapide de la grippe (délai de réponse de 15 minutes) couplé à une détermination de la sensibilité de la souche à l'Oseltamivir. Ce test serait utilisable dans les laboratoires mais aussi de façon délocalisée. Ce test n'est utilisé qu'en recherche actuellement mais on peut raisonnablement penser que c'est vers ce genre de technologies que la recherche s'orientera dans les années à venir (50,52).

CONCLUSION

Cette étude montrait l'impact médical et budgétaire significatif de l'utilisation d'un TDR de la grippe aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille avec une réduction du nombre d'examens complémentaires et du temps de passage aux urgences pédiatriques en cas de résultat positif et une balance budgétaire en faveur de son utilisation dans le cadre d'une indication pouvant changer la décision pour l'enfant en cas de résultat positif. Les résultats de cette étude confirmaient la difficulté d'établir un diagnostic clinique. Le TDR de la grippe constitue donc un outil d'aide au diagnostic intéressant tant par ses performances diagnostiques que par son impact budgétaire. La généralisation de ce type de tests aux urgences est souhaitable. Néanmoins, ces outils sont de la biologie délocalisés et doivent être validés et revalidés par les biologistes. Les résultats de ces tests doivent toujours être interprétés avec prudence et doivent s'intégrer dans une démarche médicale cohérente dans laquelle l'expertise clinique prime.

L'élaboration d'un score de décision clinique pourrait permettre à l'avenir de cibler encore mieux les indications du TDR de la grippe et d'améliorer ainsi la prise en charge médicale des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS | Grippe (saisonnrière) [Internet]. WHO. [cited 2015 Mar 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>
2. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Foy HM. Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979. I. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *Am J Epidemiol*. 1982 Aug;116(2):212–27.
3. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of Interpandemic Influenza in Children Younger than 5 Years: A 25-Year Prospective Study. *J Infect Dis*. 2002 Jan 15;185(2):147–52.
4. Fraaij PLA, Heikkinen T. Seasonal influenza: The burden of disease in children. *Vaccine*. 2011 Oct 6;29(43):7524–8.
5. Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr*. 2013 May 10;173(3):265–76.
6. Epidémiologie de la grippe saisonnière. Institut Pasteur. [Internet]. Institut Pasteur. [cited 2015 Mar 24]. Available from: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/grippe>
7. Surveillance sanitaire Nord Pas de Calais - Picardie, bulletin du 12 Mars 2015 [Internet]. [cited 2015 Mar 23]. Available from: http://www.invs.sante.fr/fr/content/download/104513/376114/version/92/file/pe_npdc_picardie_120315.pdf
8. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel Jr EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr*. 2000 Dec;137(6):856–64.
9. Ecogrippe.pdf [Internet]. [cited 2015 Mar 11]. Available from: http://www.grog.org/documents/jour_2007/Ecogrippe.pdf
10. Esposito S, Gasparini R, Bosis S, Marchisio P, Tagliabue C, Tosi S, et al. Clinical and socio-economic impact of influenza and respiratory syncytial virus infection on healthy children and their households. *ClinMicrobiol Infect Off PublEurSocClinMicrobiol Infect Dis*. 2005 Nov;11(11):933–6.
11. Ferraris O, Escuret V, Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Morfin F. Intérêts des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prise en charge des infections dues aux virus influenza. *PatholBiol*. 2010 Apr;58(2):e69–78.
12. Colman PM. Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors. *ProteinSciPublProtein Soc*. 1994 Oct;3(10):1687–96.

13. Amiel C. Virus de la grippe et barrière d'espèce. *RevFrancoph Lab.* 2010;2010(423):55–62.
14. *cartevirus.pdf* [Internet]. [cited 2015 Mar 11]. Available from: <http://www.grog.org/documents/cartevirus.pdf>
15. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H, Heikkinen T. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1198–200.
16. Dagan R, Hall CB. Influenza A virus infection imitating bacterial sepsis in early infancy. *Pediatr Infect Dis.* 1984 Jun;3(3):218–21.
17. Heikkinen T. The role of respiratory viruses in otitis media. *Vaccine.* 2000 Dec;19, Supplement 1:S51–5.
18. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B Virus Infections in Children. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 1;36(3):299–305.
19. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 May;28(5):372–5.
20. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe Pneumococcal Pneumonia in Previously Healthy Children: The Role of Preceding Influenza Infection. *Clin Infect Dis.* 2000 May 1;30(5):784–9.
21. Calendrier vaccinal 2014, Ministère français de la Santé et des Affaires Sociales [Internet]. [cited 2015 Mar 24]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf
22. Avis du Haut Conseil de Sécurité Publique sur l'utilisation des antiviraux en extra-hospitalier en période de grippe saisonnière [Internet]. [cited 2015 Mar 24]. Available from: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20121109_antivirauxextrahospgrippe.pdf
23. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for Treatment of Influenza A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med.* 2012 Apr;156(7):512–24.
24. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, Walker FJ, Griffin MR, et al. Superiority of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction to Conventional Viral Culture in the Diagnosis of Acute Respiratory Tract Infections in Children. *J Infect Dis.* 2004 Feb 15;189(4):706–10.
25. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests A Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Apr;156(7):500–11.
26. Kim D-K, Poudel B. Tools to Detect Influenza Virus. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):560.

27. Woźniak-Kosek A, Kempieńska-Mirośławska B, Hoser G. Detection of the influenza virus yesterday and now. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(3):465–70.
28. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie en 2005. Texte long. *Medecine Mal Infect.* 2005 Nov;35:S245–73.
29. Lewandrowski K, Tamerius J, Menegus M, Olivo PD, Lollar R, Lee-Lewandrowski E. Detection of influenza A and B viruses with the Sofia analyzer: a novel, rapid immunofluorescence-based in vitro diagnostic device. *Am J Clin Pathol.* 2013 May;139(5):684–9.
30. Rapport final d'évaluation des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe TROD des virus Influenza A et B -CNR [Internet]. [cited 2015 Mar 11]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_TROD_grippe_CNR.pdf
31. Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2013 May 22;346:f2866.
32. Manuel des Groupes Homogènes de Malades - Ministère de la Santé et des Affaires Sociales [Internet]. [cited 2015 Mar 24]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140005_0003_p000.pdf
33. Martinot A, Pruvost I, Dubos F. Indications et interprétation d'un test de diagnostic rapide chez l'enfant. [cited 2015 Mar 17]; Available from: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Indication_et_interpretation_d_un_test_de_diagnostic_rapide_chez_l_enfant.pdf
34. Schnepf N, Resche-Rigon M, Chaillon A, Scemla A, Gras G, Semoun O, et al. High Burden of Non-Influenza Viruses in Influenza-Like Illness in the Early Weeks of H1N1v Epidemic in France. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Aug 17 [cited 2015 Mar 22];6(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157400/>
35. Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini 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 Pédiatr.* 2008 août;15(8):1283–8.
36. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision-Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial. *Pediatrics.* 2003 Aug 1;112(2):363–7.
37. Esposito S, Marchisio P, Morelli P, Crovari P, Principi N. Effect of a rapid influenza diagnosis. *Arch Dis Child.* 2003 Jun;88(6):525–6.
38. De La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F, et al. Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe dans la prise en charge des enfants en période d'épidémie en pédiatrie de ville. *Arch Pédiatrie.* 2009 Mar;16(3):288–93.
39. Cohen R, Thollot F, Lécuyer A, Koskas M, Touitou R, Boucherat M, et al. Impact des tests de diagnostic rapide en ville dans la prise en charge des enfants en période de grippe. *Arch Pédiatr.* 2007 juillet;14(7):926–31.

40. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1996 [cited 2015 Mar 11]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/abstract>
41. Antonova EN, Rycroft CE, Ambrose CS, Heikkinen T, Principi N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012 Nov 12;12(1):968.
42. Ehlken B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, et al. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr*. 2005 Jun 18;164(10):607–15.
43. Diomandé D, Bellavoine V, Gilles I, Gehanno B, Checoury A, Pascal C. Bénéfice de l'utilisation saisonnière d'un test de diagnostic rapide (TDR) de la grippe aux urgences pédiatriques. *ArchPédiatr*. 2006;13(11):1463–5.
44. Surveillance virologique et épidémiologique de la grippe en France métropolitaine au cours de la saison 2013-2014 [Internet]. [cited 2015 Mar 22]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/28/pdf/2014_28_1.pdf
45. Institut de veille sanitaire (France), Société francophone de médecine d'urgence. Surveillance des urgences: réseau OSCOUR, Organisation de la surveillance coordonnée des urgences: résultats nationaux 2004-2011. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011.
46. Surveillance syndromique SurSaUD, bulletin national du réseau OSCOUR, semaine du 2 au 8 mars 2015 [Internet]. [cited 2015 Mar 22]. Available from: http://www.invs.sante.fr/fr/content/download/104250/375574/version/176/file/bulletin_national_informations_oscour_519_100315.pdf
47. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis*. 2012 Oct;16(10):e714–23.
48. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, et al. Streptococcus pneumoniae Coinfection Is Correlated with the Severity of H1N1 Pandemic Influenza. *PLoS ONE* [Internet]. 2009 Dec 31 [cited 2015 Mar 22];4(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795195/>
49. Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, Reingold A, Meek J, Farley MM, et al. Complications and Associated Bacterial Coinfections Among Children Hospitalized With Seasonal or Pandemic Influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2014 Mar 1;209(5):686–94.
50. Bouscambert M, Valette M, Lina B. Rapid bedside tests for diagnosis, management, and prevention of nosocomial influenza. *J Hosp Infect* [Internet]. [cited 2015 Mar 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019567011500047X>

51. Bell J, Bonner A, Cohen DM, Birkhahn R, Yogev R, Triner W, et al. Multicenter clinical evaluation of the novel AlereTMI Influenza A&B isothermal nucleic acid amplification test. *J Clin Virol.* 2014 Sep;61(1):81–6.
52. Marjuki H, Mishin VP, Sleeman K, Okomo-Adhiambo M, Sheu TG, Guo L, et al. Bioluminescence-Based Neuraminidase Inhibition Assay for Monitoring Influenza Virus Drug Susceptibility in Clinical Specimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov;57(11):5209–15.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil standardisée et score d'évaluation des patients fébriles âgés de 4 semaines à 59 mois (score du NICE)

Annexe 2 : Déclaration CNIL (échange de courriels)

Annexe 3 : Table Nationale de Biologie (capture d'écran)

Annexe 4 : Classification Commune des Actes Médicaux (capture d'écran)

UTILITE DU TDR GRIPPE AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHRU DE LILLE

CRITERES D'INCLUSION :

- Patient admis aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille
- Age \leq 18 ans
- Patient pour lequel un TDR grippe a été réalisé

CODE D'INCLUSION* :

DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

- Sexe : M F
- Date de naissance (jj/mm/aaaa) :
- Date d'admission :
- Date de début des symptômes :

DONNEES ANAMNESTIQUES :

- Motif d'admission :
- Co-morbidité(s) ou affection(s) chronique(s) : O N
Si OUI, laquelle (lesquelles) :

- Traitement de fond habituel : O N
Si OUI, lequel :

- Recommandation vaccinale anti-grippale [1] : O N
Si OUI, statut vaccinal anti-grippal 2013/2014 à jour : O N Si OUI, date vaccin :
- Allergies :
- Nombre de consultations précédentes pour le même motif :

DONNEES CLINIQUES :

- Paramètres vitaux à l'admission : FC _____ FR _____ TA _____ SpO2 _____ T° _____
- Durée de la fièvre avant la consultation (heures) :
- Signes de gravité de la fièvre et risque d'infection sévère [NICE, 2] :
Bas risque Risque intermédiaire Haut risque
- Signes cliniques :
 - Respiratoires : toux dyspnée signes de lutte polypnée
autres , préciser :
 - Neurologiques : céphalées convulsions encéphalite
autres , préciser :
 - Digestifs : nausées/vomissements douleurs abdominales diarrhées
autres , préciser :
 - Musculaires : myalgies/courbatures myosite
 - Autres :

EXAMENS PARACLINIQUES AUX URGENCES (résultats, chronologie vis-à-vis du TDR grippe) :

- Résultat TDR grippe : grippe A grippe B négatif invalide
- Biologie :
- Imagerie :
- Autres :

COÛTS

- Coûts effectifs :

- Examens et autres coûts évités :

MODE DE SORTIE :

- Domicile Hospitalisation conventionnelle HCD Transfert autre CH
- Motif d'hospitalisation (conventionnelle ou HCD) :
- Si hospitalisation CHRU, service :

EVOLUTION DANS LES 7 JOURS SUIVANT LA CONSULTATION AU SAU DU CHRU :

- Consultation aux urgences pédiatriques du CHRU , urgences d'un autre CH , nombre :
 - Consultation chez le MT , nombre :
 - Hospitalisation CHRU autre CH
 - Arrêt de travail des parents : O N
- Si OUI, somme totale des arrêts de travail (jours) :

* Code d'inclusion : deux premières lettres du prénom, deux premières lettres du nom et année de naissance (4 chiffres)

[1] Calendrier vaccinal 2014, Ministère français des Affaires Sociales et de la Santé

[2] Evaluation clinique du risque d'infection sévère chez les enfants fébriles âgés d'un mois à 5 ans, d'après le Guide de pratique clinique du « National Institute for Health and Care Excellence », 2013

- 1 seul des critères de la zone rouge : haut risque d'infection sévère
- 1 seul des critères de la zone orange et aucun de la zone rouge : risque intermédiaire d'infection sévère
- Aucun critère de la zone rouge et de la zone orange : bas risque d'infection sévère

	Green—Low risk	Amber—Intermediate risk	Red—High risk
Colour (of skin, lips, or tongue)	Normal colour	Pallor reported by parent or carer	Pale, mottled, ashen, or blue
Activity	Responds normally to social cues Content or smiles Stays awake or awakens quickly Strong normal cry or not crying	Not responding normally to social cues No smile Wakes only with prolonged stimulation Decreased activity	No response to social cues Appears ill to a healthcare professional (see box of definitions of terms) Does not wake, or if roused does not stay awake Weak, high-pitched, or continuous cry
Respiratory		Nasal flaring Tachypnoea: Respiratory rate (RR) >50 breaths/min at ages 6–12 months RR >40 breaths/min at ages >12 months Oxygen saturation ≤95% in air Crackles in the chest	Grunting Tachypnoea: RR > 60 breaths/min Moderate or severe chest indrawing
Circulation and hydration	Normal skin and eyes Moist mucous membranes	Tachycardia: >160 beats/min at age <12 months >150 beats/min at age 12–24 months >140 beats/min at age 2–5 years Capillary refill time ≥3 seconds Dry mucous membranes Poor feeding in infants Reduced urine output	Reduced skin turgor
Other	None of the amber or red symptoms or signs	Temperature ≥39°C at ages 3–6 months Fever for ≥5 days Rigors (see definitions box) Swelling of a limb or joint Non-weight bearing limb or not using an extremity	Temperature ≥38°C at ages <3 months Non-blanching rash Bulging fontanelle Neck stiffness Status epilepticus Focal neurological signs Focal seizures

Annexe 2**TR: Dossier de déclaration CNIL**

De : securite-si@chru-lille.fr [mailto:securite-si@chru-lille.fr]

Envoyé : jeudi 18 décembre 2014 17:13

À : DUBOS Francois

Cc : SECURITE SI

Objet : Dossier de déclaration CNIL

Madame, Monsieur,

Pour faire suite au formulaire de déclaration CNIL, nous vous confirmons que votre déclaration du : 18-12-2014 à 16:13 a bien été prise en compte sous la référence de dossier DEC14-10

Votre dossier sera examiné par le CIL et reviendra vers vous dans un délai de 5 jours.

Nous vous remercions pour votre implication et le respect des démarches liées à la protection des données à caractère personnel

Pour un complément d'informations, veuillez consulter [l'espace intranet dédié](#) ou nous écrire en cliquant [ici](#).

Nous restons à votre entière disposition.

Cordialement,
Equipe Sécurité SI

RE: Dossier de déclaration CNIL DEC14-10

LOUCHET Yves (Yves.LOUCHE@CHRU-LILLE.FR)

09/02/2015

À : DUBOS Francois, 'Diariatou DIALLO' Cc : SECURITE SI

Bonjour,

Je vous confirme l'enregistrement de votre déclaration dans le registre du cil sous la référence DEC14-10.

Annexe 3

The screenshot shows a web browser window with the URL www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index.php?p_site=AMELI. The page title is "TNB : Recherche par code". The header includes the logo for "SÉCURITÉ SOCIALE L'Assurance Maladie" and the word "Nomenclatures". The main content area is titled "Table Nationale de codage de Biologie" and "Recherche par code". It prompts the user to "Veuillez saisir un code acte et/ou sa désignation" and provides input fields for "Code acte" and "Désignation : NFS". A button labeled "Abréviations Techniques" is also visible. A sidebar on the left contains navigation links for "TNB" and "Présentation", "Recherche par code", "Recherche par chapitre", "Recherche sur autres critères", and "Téléchargement". The date "MAJ : 01/09/2014" is shown at the bottom of the sidebar.

The screenshot shows a web browser window with the URL www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=1104&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI. The page title is "TNB : Fiche". The main content area is titled "Fiche" and displays details for code 1104. The "Désignation" is "HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS , NFP)". A date range selector is set to "23/03/2014 - 24/02/2014" with a "Rechercher sur ces dates" button. Below this, a list of metadata is shown: "Date création : 01/01/1996", "Date effet : 13/04/2014", "Entente préalable : NON", "Bulletin d'information : NON", "Remboursable à 100% : NON", "Nombre maximum de codes : 1", "Indications médicales : NON", "Acte réservé ou autorisé : NON", "Initiative du biologiste : NON", "R.M.O. : OUI", and "Examen sanguin : OUI". The "Chapitres" section lists "ARBORESCENCE NABM", "HEMATOLOGIE", and "CYTOLOGIE - CHIMIE - DIVERS". The "Cotations" section shows "29 B". A sidebar on the left contains navigation links for "TNB", "Présentation", "Recherche par code", "Recherche par chapitre", "Recherche sur autres critères", and "Téléchargement". The date "MAJ : 01/09/2014" is shown at the bottom of the sidebar. Below the sidebar, there are sections for "BdM_IT" and "LPP" with their respective navigation links and update dates.

B = 0,27 €

Exemple : Prix de l'hémogramme : $29 \times B = 29 \times 0,27 = 7,83$ €

Annexe 4

Fiche d'acte détaillée

[> Voir la fiche abrégée](#)

[Imprimer](#) | [Exporter](#) | [Mémoriser](#)

CODE : ZBQK002
LIBELLE : Radiographie du thorax
Libellé court : Rx thor.
Code regroupement : ADI - Acte d imagerie

Date d'effet : 01/01/2015

Activité : **Phase :**

Convention PS:

Notes et description	Prise en charge	Tarification	Associations	Historique	Actes voisins
--------------------------------------	---------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------------	-------------------------------

Tarification

Prix de l'acte : 21,28 euros
Suppléments de charges en cabinet : 0,0 euros

Modificateurs

Code	Libellé	Montant
B	Radio. au bloc operatoire, unite de rea. ou lit du patient intransportable	+49%
D	Controle radio. segment squelette immobilisé par contention rigide	+24%
E	Radiologie conventionnelle ou scanographie patient < 5 ans	+49%
F	Actes en urgence dimanche ou jour ferie	19.06 euros
P	Acte réalisé en urgence par les pédiatres et médecins généralistes de 20h à 00h	35.0 euros
S	Urgence nuit 00h-08h pediатres et med. gen. ou autres med. pr acte thérapeutique sous anesthésie	40.0 euros
U	Urgence hors pediатres et omnipraticiens nuit 20 h - 8 h	25.15 euros
Y	Radiographie realisee par pneumologue ou rhumatologue	+15.8%
Z	Radiographie realisee par radiologue	+21.8%

AUTEUR : Nom : DIALLO

Prénom : Diariatou

Date de Soutenance : 31 Mars 2015

Titre de la Thèse : Impact médico-économique d'un test de diagnostic rapide aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : grippe, test de diagnostic rapide, impact médico-économique

Contexte : L'impact médico-économique de la grippe est majeur. De nouveaux outils de plus en plus fiables existent pour un diagnostic rapide de la grippe qui pourrait permettre une prise en charge adaptée précoce afin de réduire la transmission de la maladie et limiter les investigations et hospitalisations potentiellement inutiles. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact médico-économique du test de diagnostic rapide (TDR) de la grippe Sofia Influenza A+B FIA[®] aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille.

Méthode : Il s'agissait d'une étude de cohorte, rétrospective, observationnelle, menée au sein du service d'accueil des urgences pédiatriques du CHRU de Lille. L'étude se déroulait sur les saisons 2013-2014 puis 2014-2015 en périodes épidémiques de la grippe. Les patients consultant au service d'accueil des urgences pédiatriques du CHRU de Lille, âgés d'au moins 1 mois et de moins de 18 ans et pour lesquels un TDR de la grippe était effectué et colligé dans un registre de surveillance des TDR étaient inclus. Les données cliniques concernant la population incluse, la prise en charge thérapeutique et l'orientation étaient déterminées et comparées entre les groupes TDR de la grippe positifs et négatifs. Une comparaison du nombre d'explorations complémentaires et du temps passé aux urgences entre les groupes était réalisée. Une évaluation budgétaire des coûts et des dépenses potentiellement évitées était réalisée.

Résultats : 238 tests étaient recensés au cours des deux saisons : 119 tests étaient positifs, 110 négatifs et 9 invalides. On mettait en évidence une réduction significative du nombre de bilans biologiques (24% vs 61%, $p < 10^{-7}$) et de radiographies thoraciques (27% vs 57%, $p < 10^{-5}$) au sein du groupe de patients ayant un TDR positif. La durée moyenne de séjour aux urgences était significativement moins élevée dans le groupe TDR positif : 4,0h vs 7,4h ($p < 10^{-6}$). Le nombre d'hospitalisations de courte durée était également significativement moins élevé chez les patients ayant un TDR positif (0,8% vs 9,1%, $p = 0,009$). Aucune différence significative n'était mise en évidence concernant le nombre d'hospitalisations en service conventionnel ni concernant la durée de ces hospitalisations. L'utilisation de ces tests aurait également permis d'éviter des hospitalisations chez deux patients au cours de la 1^{ère} saison et trois patients au cours de la 2^{ème} saison. La balance entre les coûts évités et les coûts effectifs de l'appareil Sofia Influenza A+B FIA[®] et des kits diagnostiques montrait une économie évaluée à 2772 € pour la 1^{ère} saison et 3424 € pour la 2^{ème} saison.

Conclusion : Cette étude montrait l'impact médical et budgétaire significatif de l'utilisation du TDR de la grippe Sofia Influenza A+B FIA[®] aux urgences pédiatriques du CHRU de Lille. Ce TDR de la grippe constitue un outil d'aide au diagnostic intéressant par ses performances diagnostiques.

Composition du Jury :

Président : Mr le Professeur Alain MARTINOT

Asseseurs : Mr le Professeur Stéphane LETEURTRE

Mme le Docteur Anny DEWILDE

Mr le Docteur François DUBOS