

En période hivernale, l'évolution des rhinopharyngites infantiles est-elle annonciatrice des épidémies de grippe ?

Laurent Toubiana^{1,2,3} (laurent.toubiana@inserm.fr), Maud Pousset^{1,3}, Claude Messiaen^{1,3}, Paul Landais^{1,3}

1/ Unité de recherche EA 4067 « NAMADES », Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Paris, France

2/ Inserm, ScepId « Systèmes complexes et épidémiologie », Paris, France

3/ Service de Biostatistique et d'Informatique médicale, AP-HP, Groupe hospitalier Necker-Enfants Malades, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – La surveillance épidémiologique de maladies transmissibles en France, par la mise en place d'observatoires ou de réseaux de médecins, permet d'étudier à grande échelle la concomitance de certains épisodes épidémiques comme les syndromes grippaux et les rhinopharyngites infantiles.

Méthodes – Nous proposons une méthode d'estimation du délai entre l'apparition d'une élévation d'incidence des rhinopharyngites et celle des syndromes grippaux en période hivernale. Les données utilisées sont celles recueillies par l'observatoire Hivern@le-KhiObs[®] et le réseau Sentinelles[®] au cours des saisons 2005-2006, 2006-2007 et 2007-2008. Nous avons estimé ces délais en France métropolitaine, aux niveaux global et régional.

Résultats – Pour ces trois saisons consécutives, l'élévation d'incidence des rhinopharyngites précédait l'arrivée de l'épidémie de grippe avec un délai compris entre 4 et 10 jours.

Conclusion – L'étude de l'évolution de l'incidence des rhinopharyngites pourrait être considérée comme un indicateur complémentaire, confirmant l'arrivée imminente d'une épidémie de grippe.

During winter, might childhood rhinopharyngitis be a proxy of influenza-like illnesses?

Background – The epidemiological surveillance of communicable diseases in France, enables studying concomitance between influenza-like illness (ILI) and rhinopharyngitis (Rhi) weekly incidences.

Methods – We propose a method dedicated to estimate the delay of occurrence between ILI and Rhi. The data were collected by the observatory Hivern@le-KhiObs and the "Sentinelles" network during three consecutive winter seasons from 2005 to 2008 at national and regional levels.

Results – Considering these three winter seasons, we found that rhinopharyngitis preceded every ILI epidemic episode with a delay of 4 to 10 days.

Conclusion – Studying the growing incidence of rhinopharyngitis during winter may be considered as an indicator, among others, confirming the imminent occurrence of an ILI epidemic.

Mots clés / Key words

Maladies transmissibles, affection ORL aiguë de l'enfant, systèmes d'information multi-sources, réseaux de santé, méthodes informatiques pour la santé publique / Communicable diseases, acute ENT diseases in children, multi-source information system, health networks, computer methods for public health

Introduction

Nombre de praticiens indiquent que l'augmentation de la fréquence des rhinopharyngites est un signe précurseur de l'arrivée d'épidémies de syndromes grippaux. Pourtant, aucune publication spécifique n'est présente sur ce sujet dans la littérature. Les surveillances systématiques de maladies transmissibles permettent d'obtenir des données sur des incidences de pathologies hivernales telles que celles des syndromes grippaux. Depuis la mise en place de l'observatoire Hivern@le-KhiObs[®], nous disposons de données colligées sur les pathologies ORL de l'enfant qui permettent d'étudier à grande échelle dans quelle mesure les épisodes épidémiques d'origine virale sont concomitants.

Depuis 2005, l'observatoire Hivern@le-KhiObs[®] permet d'estimer l'incidence hebdomadaire des consultations de médecine ambulatoire pour des épisodes infectieux aigus de la sphère ORL chez l'enfant en France métropolitaine pendant la saison hivernale [1]. Cet observatoire a confirmé l'importance du nombre des consultations pour les épisodes aigus de cinq pathologies ORL de l'enfant : angine, laryngite, otite moyenne aiguë, sinusite, rhinopharyngite. Il a permis d'estimer qu'en période hivernale, chaque semaine en moyenne, près de 12% de la population d'enfants de moins de quinze ans consultaient pour ces pathologies. Alors que ces pathologies peuvent être considérées comme relativement bénignes, leurs implications sont multiples à la fois d'un point de vue individuel mais aussi économique et social. En se fondant uniquement

sur les coûts directs, nous avons estimé que la charge des affections ORL représenterait plus de 1 milliard d'euros par saison. Ces affections sont une source d'absentéisme scolaire, mais aussi d'arrêts de travail pour les parents afin d'assurer la garde de leurs enfants.

Lors de sa mise en place, l'objectif de l'observatoire était une étude quantitative à une échelle nationale et départementale. Le recueil des cas en temps réel a permis d'établir des séries temporelles précises dans le temps et dans l'espace. Ceci donne accès à l'étude de la dynamique de ces pathologies.

Nous avons comparé l'évolution temporelle des incidences hebdomadaires des rhinopharyngites et celles des syndromes grippaux à une échelle nationale et à une échelle régionale en France métropolitaine. Ce travail a été effectué sur trois saisons hivernales de 2005 à 2008, avec pour objectif d'estimer le délai entre l'apparition d'une élévation d'incidence des rhinopharyngites et celle des syndromes grippaux en période hivernale.

Méthodes

Les données des rhinopharyngites sont issues de l'observatoire Hivern@le-KhiObs[®] pour les maladies ORL de l'enfant entre 2005 et 2008 [2]. Cet observatoire met en place chaque année depuis 2005 une étude observationnelle descriptive nationale s'appuyant sur un échantillon d'environ 1000 médecins généralistes, pédiatres et ORL, réalisée par sondage en grappe à un degré, au niveau départemental. La surveillance correspond aux saisons hivernales.

L'étude concerne les populations d'enfants des deux sexes âgés de 6 mois à 15 ans résidant en France métropolitaine au moment de l'étude. Pour chaque saison, nous disposons des valeurs des taux d'incidences hebdomadaires de consultations couvrant la période hivernale du 2 décembre au 26 mars à l'échelle nationale et au niveau des 22 régions françaises.

Les données concernant les syndromes grippaux pour les mêmes périodes sont disponibles sur le site du réseau Sentinelles[®] [3].

Méthode pour l'estimation du délai

L'existence d'un délai entre les séries temporelles des incidences hebdomadaires de ces deux pathologies, reproductibles dans le temps et dans l'espace, est un argument très fort pour la validation de l'hypothèse selon laquelle les rhinopharyngites chez les enfants, dont l'origine est essentiellement virale, pourraient être annonciatrices du pic d'activité grippale.

À notre connaissance, il n'existe pas de méthode de référence permettant l'évaluation d'un délai entre deux événements non ponctuels. Nous proposons ci-dessous une approche pour estimer la valeur d'un tel délai.

La figure 1 montre la courbe de l'évolution temporelle des incidences de syndromes grippaux (en trait pointillés), disponible sur le site du réseau Sentinelles[®], sur laquelle a été superposée, à titre illustratif (en trait plein), l'évolution des incidences de rhinopharyngites de l'observatoire Hivern@le-KhiObs

Figure 1 Courbe de l'évolution temporelle des incidences de syndromes grippaux (en pointillé) sur laquelle a été superposée à titre illustratif et à une échelle différente, l'évolution des incidences de rhinopharyngites infantiles pour les trois saisons de l'étude entre 2005 et 2008 / *Figure 1* Temporal trends curve of influenza-like illness (ILI) (dotted curve) and childhood rhinopharyngitis weekly incidences (at a different scale) for the three seasons of the study between 2005 and 2008

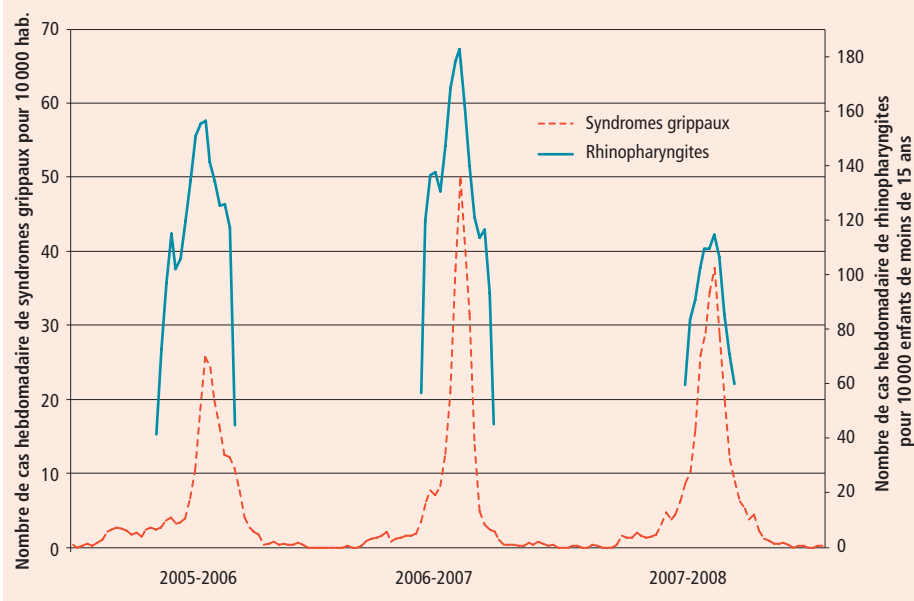
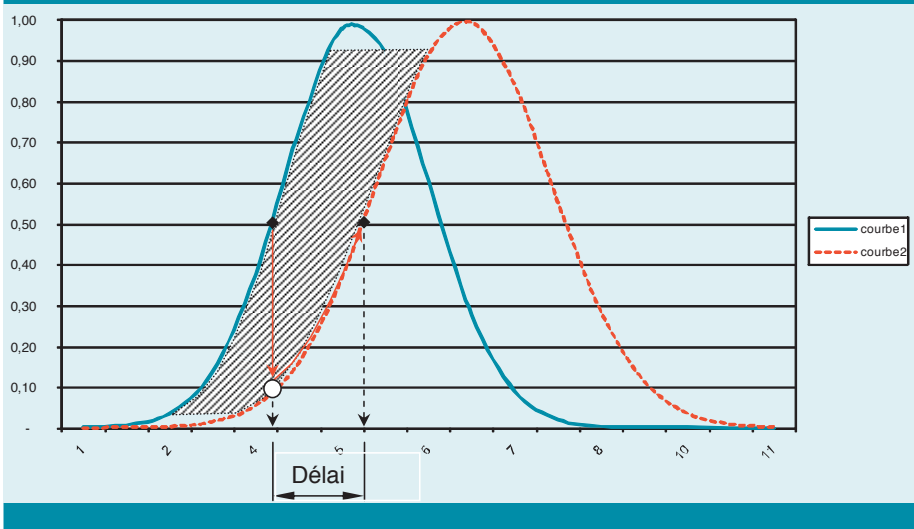


Figure 2 Estimation du délai entre les courbes d'incidence de deux pathologies au cours d'une période épidémique / *Figure 2* Method for evaluation of the delay between the occurrence of two epidemic episodes



(sans respect de l'échelle) pour les trois saisons de l'étude entre 2005 et 2008. Chaque année en période hivernale, on observe une brutale augmentation de la valeur des incidences hebdomadaires qui correspond au « pics épidémiques ». Les trois épidémies apparaissent de manière évidente sur les courbes.

Nous proposons une méthode qui permet d'estimer le « décalage » entre deux séries temporelles présentant la même dynamique notamment dans sa première phase, à savoir une augmentation rapide de sa valeur pour atteindre une valeur maximum puis une décroissance presque aussi rapide pour atteindre une valeur basse équivalente à celle d'origine. Seule la phase ascendante nous intéresse car elle correspond au processus de diffusion épidémique.

Après avoir « normalisé » les deux séries d'incidence par rapport à l'amplitude de leur évolution

au cours d'une fenêtre temporelle qui couvre la période d'observation hivernale de l'observatoire Hivern@le-KhiObs®, pour tout point de la première série dans sa phase ascendante nous estimons le temps nécessaire pour trouver un point d'une valeur supérieure ou égale sur la deuxième série, elle aussi dans sa phase ascendante. La phase ascendante est généralement très brève (autour de 3 semaines pour les épidémies de grippe). Afin d'augmenter le nombre de points de calcul, nous effectuons une interpolation linéaire entre chaque point des phases ascendantes des deux séries temporelles ce qui permet d'évaluer l'aire séparant les deux courbes (figure 2). Une estimation du délai moyen entre les deux séries est déduite de cette aire par dérivation. Dans son principe la méthode est simple, mais sa mise au point s'avère délicate sur les séries réelles sensiblement différentes du cas idéal représenté en figure 2.

Analyse à l'échelle régionale

Pour cette étude, nous ne disposons que de trois saisons soit un nombre d'évènements relativement faible pour évaluer la reproductibilité du phénomène. Afin de mettre en évidence une reproductibilité géographique de ces résultats et d'augmenter le nombre d'évènements, nous avons envisagé d'évaluer le décalage entre les deux épidémies pour des espaces plus petits (régions françaises). En effet, il n'est pas plus arbitraire de considérer le phénomène sur un espace géographique tel que l'une des 22 régions françaises que sur le territoire de la France métropolitaine dans son ensemble. Celui-ci étant lui-même un échantillon d'un espace beaucoup plus vaste pour lequel le phénomène étudié est, d'un certain point de vue, peu sensible aux frontières administratives [4].

Résultats

France métropolitaine

Les délais observés entre les épidémies de rhinopharyngites et celle des syndromes grippaux pour les données d'incidences agrégées sur la France entière sont :

- 10,2 jours pour la saison 2005-2006 ;
- 4,0 jours pour la saison 2006-2007 ;
- 8,7 jours pour la saison 2007-2008.

La figure 3 regroupe les courbes superposées des incidences normalisées pour les trois saisons de l'étude pour les rhinopharyngites et pour les syndromes grippaux. Sur les trois graphiques, il apparaît que la courbe des rhinopharyngites (en trait plein) est en « avance » sur celle des syndromes grippaux (trait pointillé).

Analyse à l'échelle régionale

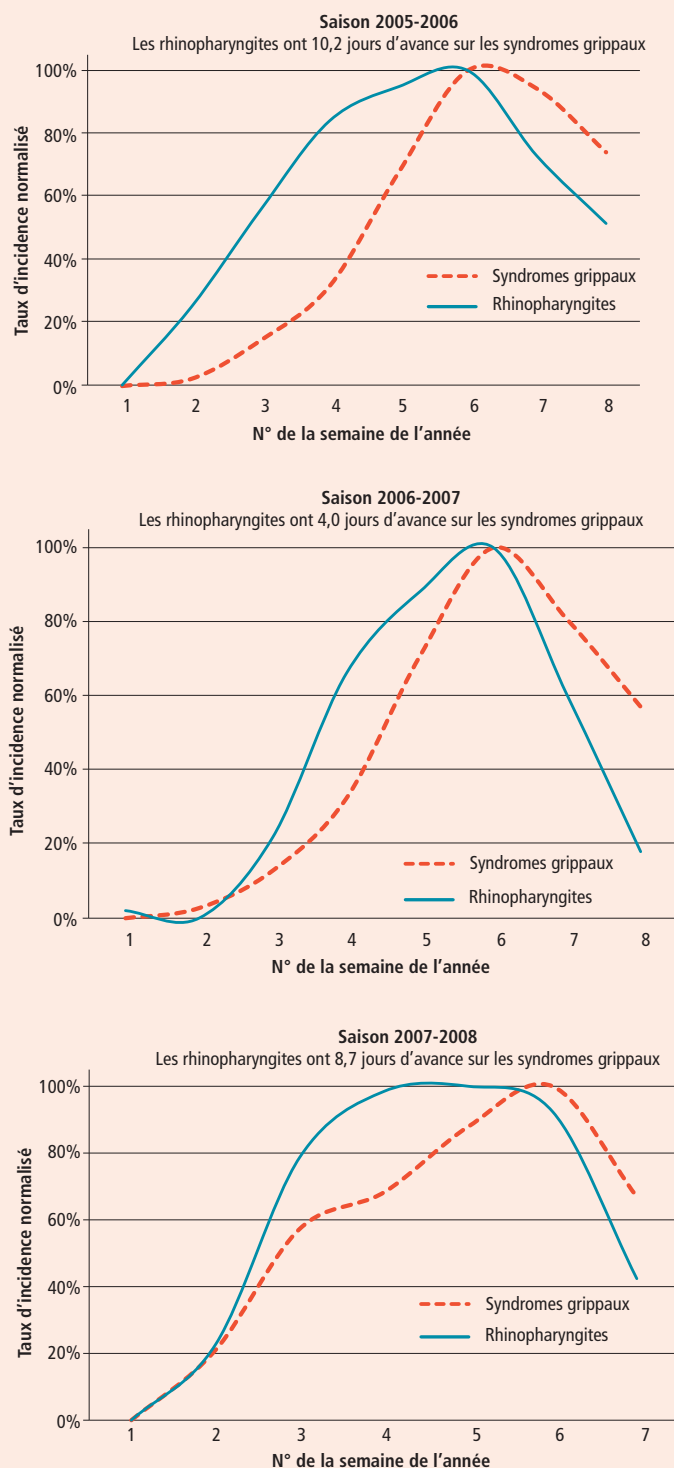
Les valeurs du délai par région en nombre de jours entre l'épidémie de rhinopharyngites et celle des syndromes grippaux sont données en tableau 1. Les valeurs négatives représentent les régions pour lesquelles l'épidémie de syndromes grippaux est en avance sur celle des rhinopharyngites. Les figures représentent les distributions de ces délais selon les régions pour chaque saison. Pour la saison 2007-2008, faute de données suffisantes, les délais n'ont pas pu être estimés pour toutes les régions. Le test de Wilcoxon ayant pour hypothèse nulle que la distribution des délais est symétrique autour de zéro confirme que le délai d'arrivée selon les régions des rhinopharyngites sur les syndromes grippaux est statistiquement significatif ($p < 10^{-5}$) pour les trois saisons.

Discussion

Au cours des saisons 2005-2006, 2006-2007 et 2007-2008, nous avons observé une synchronisation entre une élévation des incidences des rhinopharyngites chez l'enfant et l'arrivée d'un épisode d'épidémie de grippe. Pour ces trois saisons consécutives, cette élévation d'incidence des rhinopharyngites précède l'arrivée de l'épidémie de grippe avec un délai compris entre 4 et 10 jours. Ce délai n'est pas négligeable au regard de la durée totale d'un épisode épidémique de grippe qui est de l'ordre d'une cinquantaine de jours [5].

Plusieurs méthodes ont été proposées pour détecter le début des épidémies de grippe, parmi lesquelles la méthode dite « Serfling », modèle de régression harmonique utilisé pour la déclaration de l'état épidémique des syndromes grippaux depuis 1985, fondée sur le dépassement d'un seuil [6]. Pour

Figure 3 Graphes des trois saisons hivernales de l'étude (2005-2006, 2006-2007 et 2007-2008) représentant les courbes superposées des incidences normalisées de rhinopharyngites infantiles et de syndromes grippaux en France métropolitaine. / **Figure 3** Graphs of the three winter seasons studied (2005-2006, 2006-2007 and 2007-2008.) These graphs represent the standardized curves of influenza-like illness (dotted) and childhood rhinopharyngitis (plain) weekly incidence in Metropolitan France



Au moins deux éléments peuvent aider à comprendre ce phénomène. Le premier est que l'âge joue un rôle majeur dans la diffusion des épidémies ; c'est ainsi que lors de la pandémie de grippe de 1957 [7], il a été démontré que les enfants ont été en majorité les premiers touchés par l'épidémie. D'autres études sur la diffusion de la grippe aux États-Unis dans les années 1970 confirment bien que les enfants sont les principaux « introducteurs » du virus dans les foyers lors d'événements épidémiques [8-10]. Selon une hypothèse étiopathologique, les enfants semblent jouer un rôle déclencheur pour les dynamiques de maladies transmissibles telles que les syndromes grippaux et il a été montré depuis de nombreuses années que ceux-ci sont à la fois réservoirs et vecteurs de ces pathologies [11]. Dans une étude de concordance, P. Mook [12] montre que l'absentéisme scolaire pour maladie au cours de l'hiver 2006-2007 en Angleterre pouvait être utilisé comme signe précurseur d'une épidémie de grippe. Même si des résultats identiques n'ont pas été obtenus sur les rhinopharyngites, il semble probable que les enfants présentent les mêmes caractéristiques de déclencheurs d'épidémies.

Le deuxième aspect repose sur le diagnostic lui-même. La très grande majorité des diagnostics de rhinopharyngite ou de grippe ne sont jamais reliés à aucun test biologique. Chez les enfants, la grippe déterminée par enquêtes sérologiques [13] est souvent paucisymptomatique, ce qui la rend difficile à différencier des rhinopharyngites [5]. M. Aymard *et al.* [13] ont montré qu'un nombre important de gripes sont légères ou atypiques chez l'enfant. Dans la même étude, les symptômes respiratoires les plus souvent rencontrés chez les enfants dont la maladie était causée par une grippe étaient pour 83% des rhinites claires ; 60% présentait des pharyngites et 57% des toux ; il apparaissait ainsi qu'une part importante des cas de rhinopharyngites enregistrés étaient en réalité d'authentiques cas de grippe.

Les données de rhinopharyngites de l'observatoire Hivern@le-KhiObs® sont exclusivement infantiles. De plus, il est probable qu'une part des rhinopharyngites enregistrées soit en réalité des cas de grippe. Les résultats que nous présentons dans cet article, à savoir une élévation d'incidence des rhinopharyngites infantiles précédant l'arrivée de l'épidémie de grippe, sont cohérents avec les deux aspects développés ci-dessus.

Conclusion

Nous avons pu confirmer pour la première fois, expérimentalement et à grande échelle, que les incidences hebdomadaires de rhinopharyngites infantiles augmentaient quasi systématiquement avant l'arrivée d'une épidémie de syndromes grippaux. Nombre de médecins constatent ce fait dans leur pratique, cependant à notre connaissance ce résultat n'est pas publié à ce jour.

Nos résultats révèlent un délai de l'ordre d'une semaine entre le début des épidémies de rhinopharyngites et celui des syndromes grippaux. L'estimation de ce délai sur des données réelles a un intérêt en termes de modèle explicatif pour la compréhension de la dynamique des épidémies de maladies transmissibles d'origine virale.

Depuis quelques années, de nombreuses approches ont été proposées pour la détection précoce des épidémies de maladies transmissibles émergentes

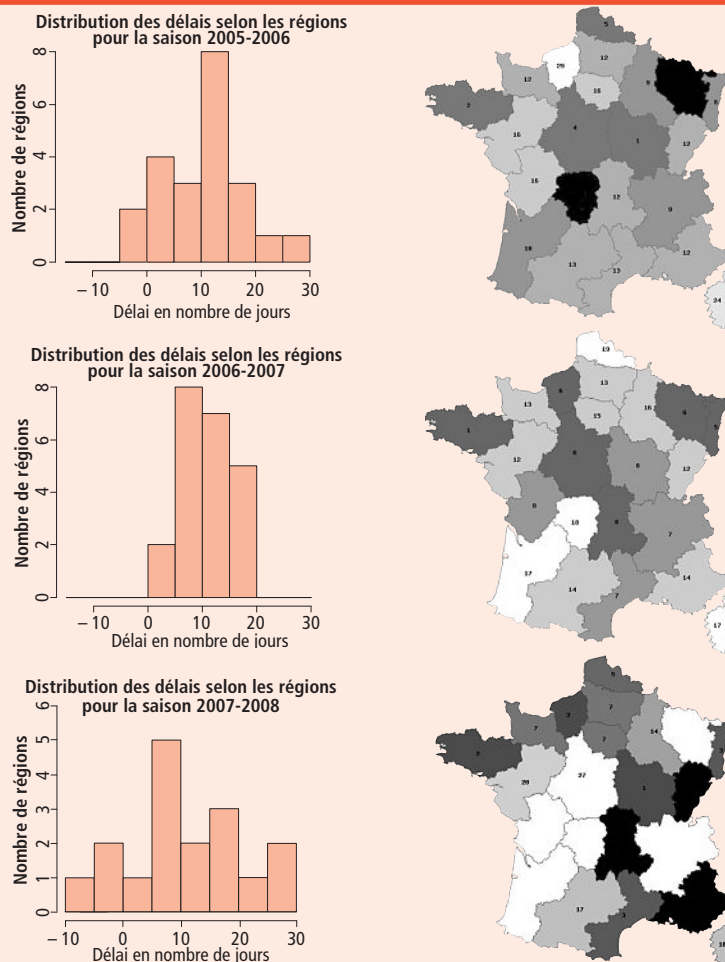
estimer un délai de survenue entre les deux événements, il eut été possible par exemple de calculer le nombre de jours séparant le dépassement d'un seuil de Serfling pour les deux séries temporelles à comparer. Toutefois, cette méthode nécessite des séries relativement longues pour ajuster les paramètres du modèle de régression harmonique. Nous ne disposons que des données de rhinopharyngites centrées sur les trois saisons hivernales, cette méthode n'était donc pas applicable. Pour estimer ce délai, nous avons développé un algorithme spécifique présenté dans la partie méthode.

Les trois saisons de l'étude au niveau de la France entière ont produit des résultats concordants. Cependant, cette analyse nous est apparue peu probante quant à la reproductibilité du phénomène. C'est pourquoi, nous avons reproduit l'étude au niveau des 22 régions françaises, lorsque cela était possible en fonction de la qualité des données disponibles. Cette analyse donne, quant à elle, de bons résultats et apporte un argument supplémentaire. En effet, sur 61 événements, l'élévation de l'incidence des rhinopharyngites est arrivée 56 fois en avance par rapport à celle des syndromes grippaux.

Tableau 1 Délai (en jours) entre l'épidémie de rhinopharyngites et l'épidémie de syndromes grippaux selon les régions, France métropolitaine, pour les trois saisons de l'étude entre 2005 et 2008 / **Table 1** Delay (in days) between the outbreak of rhinopharyngitis and the outbreak of influenza-like illness by region, France, for the three seasons of the study between 2005 and 2008

Région	Saison 2005-2006	Saison 2006-2007	Saison 2007-2008
Alsace	6,00	4,83	2,50
Aquitaine	10,00	17,40	
Auvergne	11,67	6,00	-6,25
Basse-Normandie	11,80	12,50	7,00
Bourgogne	1,33	8,00	1,33
Bretagne	1,60	1,00	2,20
Centre	3,80	6,33	27,00
Champagne -Ardenne	9,20	15,75	14,00
Corse	24,40	17,00	18,00
Franche-Comté	12,00	12,00	-0,75
Haute-Normandie	28,50	5,50	2,00
Languedoc-Roussillon	13,25	7,25	3,33
Limousin	-1,67	17,67	
Lorraine	-2,67	6,33	
Midi-Pyrénées	12,50	14,40	17,00
Nord-Pas-de-Calais	4,80	19,00	5,00
Pays-de-la-Loire	16,00	12,20	20,00
Picardie	12,40	12,50	7,00
Poitou-Charentes	16,00	8,20	
Provence-Alpes-Côte d'Azur	12,33	13,50	-3,33
Île-de-France	15,50	14,60	7,00
Rhône-Alpes	8,80	6,50	

Figure 4 Graphiques pour chacune des trois saisons hivernales de l'étude respectivement 2005-2006, 2006-2007 et 2007-2008 représentant d'une part l'histogramme de la distribution des délais estimés au niveau des régions françaises entre l'épidémie de syndromes grippaux et l'augmentation d'incidence des rhinopharyngites infantiles et d'autre part la carte de France au niveau régional montrant la répartition spatiale de ces délais / **Figure 4** Graphs for each of the three winter seasons of the study: 2005-2006, 2006-2007 and 2007-2008, respectively. It shows the histogram of the delays at the French district level between influenza-like illness and childhood rhinopharyngitis weekly incidences (left panel) and the map of France at the district level showing the spatial distribution of these delays (right panel)



parfois innovantes, comme celle fondée sur une analyse spatio-temporelle [14] ou plus récemment l'utilisation des requêtes sur Internet [15]. L'étude de l'évolution de la valeur de l'incidence des rhinopharyngites pourrait être considérée comme un indicateur parmi d'autres, confirmant l'arrivée imminente d'une épidémie de grippe. L'observatoire Hivern@le-KhiObs®, dont l'objectif est de diffuser une information sur ces pathologies viendrait ainsi apporter une contribution aux systèmes de détection déjà existants.

Remerciements

Ce travail a été mené dans le cadre du partenariat N° 05193A10 et 05193A20 entre l'Inserm et Sanofi-Aventis France. Il a été soutenu par le groupe Sceptid de l'Inserm et de l'université René Descartes Paris 5. Nous remercions le Dr. M. Behar, le Dr. M. Mahe, le Dr. C. Bailleau, le Dr. C. Janus et toute l'équipe de Sanofi-Aventis. Nous remercions les étudiants des Universités technologique de Compiègne (UTC) et de Troyes (UTT) pour leur aide. Enfin, nous remercions les 1 500 médecins qui ont participé au recueil de l'observatoire Hivern@le.

Références

- [1] Toubiana L, Clarisse T, N'Guyen T, Landais P. Observatoire Hivern@le - KhiObs : surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant en France. Bull Epidemiol Hebd. 2009;(1):1-5.
- [2] Toubiana L, Clarisse T, Colin F, Alexandre H, Landais P, eds. Plateforme pour la surveillance épidémiologique et l'aide à la décision en Santé. Hivern@le - KhiObs : Surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant. Informatique et santé. 2009;17:299-312.
- [3] Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. Stat Methods Med Res. 2006;15(5):413-21.
- [4] Bonabeau E, Toubiana L, Flahault A. Evidence for global mixing in real influenza epidemics. J. Phys. A 1998;31:1-364.
- [5] Fleming DM, Elliot A J. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination in children. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(11 Suppl):S154-8.
- [6] Quenel P, Dab W. Influenza A and B epidemic criteria based on time-series analysis of health services surveillance data. Eur J Epidemiol. 1998;14(3):275-85.
- [7] Woodall J, Rowson KE, McDonald JC. Age and Asian influenza, 1957. Br Med J. 1958 Nov 29;2(5108):1316-8.
- [8] Foy HM, Cooney MK, Allan I. Longitudinal studies of types A and B influenza among Seattle schoolchildren and families, 1968-74. J Infect Dis. 1976;134(4):362-9.
- [9] Longini IM, Jr, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. Am J Epidemiol. 1982;115(5):736-51.
- [10] Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979. II. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. Am J Epidemiol. 1982; 116(2):228-42.
- [11] Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, and Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(10 Suppl): S207-10.
- [12] Mook P, Joseph C, Gates P, Phin N. Pilot scheme for monitoring sickness absence in schools during the 2006/07 winter in England: can these data be used as a proxy for influenza activity? Euro Surveill 2007;12(12):E11-2.
- [13] Aymard M, Valette M, Luciani J. Burden of influenza in children: preliminary data from a pilot survey network on community diseases. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(10 Suppl):S211-4.
- [14] Toubiana L, Flahault A. A space-time criterion for early detection of epidemics of influenza-like-illness. Eur J Epidemiol. 1998;14(5):465-70.
- [15] Pelat C, Turbelin C, Hen A B, Flahault A, Valleron A. More diseases tracked by using Google trends. Emerg Infect Dis. 2009;15(8):1327-8.