
2

Mesures épidémiologiques

Morbidité

Deux sources importantes de variations interviennent pour l'évaluation de la morbidité grippale : l'existence d'une confirmation biologique (sérologique et/ou isolement virologique) et le choix des critères cliniques pour l'affection symptomatique. Il n'existe pas de consensus et, à l'évidence, ces définitions sont dépendantes du système de surveillance qui varie d'un pays à l'autre.

- La variabilité liée à la confirmation biologique est due à la diversité des agents responsables de maladies respiratoires de même expression pathogénique que le virus grippal : au cours d'un "screening" systématique de tout sujet âgé hospitalisé pour maladies respiratoires "hautes" et non bactériennes, une étiologie par prélèvement nasal ou de gorge et/ou par sérologie n'est retrouvée que dans 23% des cas (42 sur 179). Les pathogènes identifiés sont principalement le virus respiratoire syncytial (VRS), le coronavirus, le rhinovirus et, à un moindre degré, influenza et adénovirus (Nicholson et coll., 1990). Une autre étude menée en ambulatoire (Monto et coll., 1993) montre également que le nombre de prélèvements positifs en cas de maladie respiratoire (bactérienne et virale) est de 22% (492 sur 2 227) sur une période de cinq ans, dont environ 20% de virus grippal A ou B, ce qui ramène le diagnostic confirmé de grippe face à une infection respiratoire à moins de 5% ! Chez l'enfant, une étiologie est retrouvée dans près de 50% des cas dont 30% d'origine grippale, mais la période étudiée dans cet article couvrait une année fortement épidémique de grippe (Glezen et coll., 1980). Ces taux sont plus élevés au cours des périodes épidémiques où l'on retrouve une séroconversion au virus grippal en cas de maladie respiratoire dans 10 à 20% des cas avec de grandes variabilités liées à l'âge (Monto et coll., 1993 ; Glezen, 1980) (5 fois plus fréquente chez le sujet de moins de 20 ans que chez le sujet de plus de 20 ans). Il est probable cependant que la présence d'anticorps préalable à l'infection chez le sujet plus âgé

explique en partie cette disparité dans une étude reposant sur l'existence de séroconversion en tant que critère d'infection au virus grippal. Signalons qu'en termes d'agents pathogènes de symptomatologie proche de la grippe on retiendra : les rhinovirus, le VRS, parainfluenzae 1 et 2, parainfluenzae 3, adénovirus, coronavirus (Nicholson et coll., 1990 - Monto et coll., 1993 - Glezen et coll., 1980 - Glezen, 1982) et agents bactériens.

- La variabilité liée à la définition du diagnostic clinique : à titre d'exemple, plusieurs travaux anglo-saxons conduits au *Royal College of General Practitioner* ont rapporté les définitions suivantes (Fleming, 1989 - Fleming et coll., 1988) : la grippe est définie par l'association de fièvre, de symptômes systémiques (particulièrement myalgies, frissons, malaise général, céphalées) survenant en période épidémique (mais non confirmée par examen de laboratoire). Les signes respiratoires présents sont caractérisés par une toux sèche sans catarrhe. Le syndrome grippal comporte l'association de symptômes respiratoires importants mais en dehors d'un contexte épidémique évident. Enfin, le "coup de froid" (*common-cold*) relève de l'association d'une rhinorrhée, de céphalées frontales éventuelles (sinusite), d'éternuements et comporte une fièvre peu marquée. En France, le diagnostic préconisé par le RNTMT est celui de l'association d'une fièvre supérieure à 39°C à des signes respiratoires et des myalgies. Enfin, on notera que le CDC utilise comme définition l'association d'une fièvre supérieure à 38°3 avec toux et coryza.

- La variabilité liée aux signes diagnostiques, sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive : le maître symptôme de la grippe est la fièvre. Ce signe à lui seul apparaît prépondérant pour les sensibilités et spécificités du diagnostic. Sur des infections confirmées par sérologie chez des personnes âgées en maison de retraite, et en ne considérant comme seul autre signe diagnostique que la présence d'une toux, la sensibilité du diagnostic varie de 78% pour un critère "fébrile" de 37°8, 70% pour 38°3 et chute à 26% pour une température supérieure à 38°9 (Taylor et coll., 1992). Autrement dit, avec un tel critère, le diagnostic de grippe face à une infection respiratoire par le virus grippal n'est pas porté dans 3/4 des cas. Les spécificités pour les mêmes valeurs sont respectivement de 73%, 86%, 93%. En se fondant sur les valeurs prédictives positives, les auteurs concluent que la limite de 38°3 (101°F) est la meilleure, avec une valeur prédictive positive (VPP) de 73%. Dans d'autres études, la sensibilité du diagnostic clinique associé au critère "fièvre supérieure à 37°8" varie de 50 à 85%, principalement en fonction de l'âge des sujets (Treanor et coll., 1992 - Gruber et coll., 1990 - Fox et coll., 1982). Ceci est d'autant plus important que la vaccination diminue significativement les formes fébriles de la maladie sans en atténuer les autres signes - respiratoires supérieurs, myalgies, céphalées (Gruber et coll., 1990).

24 Cette liste n'est pas limitative, et il reste une part importante de variabilité liée à l'agent viral circulant (et donc l'année épidémique concernée),

aux méthodes de références diagnostiques utilisées, au type et à la structure de la population étudiée et même à l'utilisation et l'efficacité du vaccin.

Mortalité

La plupart des études reposent sur l'examen des statistiques de mortalité. Néanmoins, la définition de la mortalité par grippe pose là encore des problèmes. Il peut s'agir de mortalité par grippe "enregistrée" comme telle (CIM9 487), de mortalité par pneumonie et grippe (CIM9 480-487) ou "d'excès de mortalité" en rapport avec la grippe dans une tranche donnée de la population.

Il reste un problème important, si on s'intéresse à la grippe en termes de mortalité : il faut tenir compte des décès liés à la grippe qui peuvent être déclarés sous une autre cause. Particulièrement chez le sujet âgé, la grippe peut entraîner le décès soit directement, soit par la décompensation d'une maladie chronique sous-jacente. Par ailleurs, la grippe ne fait pas l'objet de prélèvement virologique et reste souvent méconnue au moment du décès. C'est pourquoi, fréquemment, la présence d'une maladie sous-jacente peut induire une erreur de classification de la part du médecin qui remplit le certificat, notifiant sous une autre cause (infarctus ou pneumonie, par exemple) un décès réellement attribuable à la grippe (et qui aurait dû être déclaré comme tel).

Impact de la grippe

Morbidité

On entend par pathogénicité la proportion d'individus qui, infectés par le virus grippal (Influenza A ou B), vont développer la maladie. Celle-ci n'est pas totale et nombre d'infections peuvent passer inaperçues. Les principales études publiées sur le sujet sont issues d'une cohorte épidémiologique (Tecumseh dans le Michigan) suivie pendant onze ans. Au moins 1 000 individus issus de foyers familiaux étaient suivis en permanence : le rapport entre le taux de maladie respiratoire avec infection confirmée par culture et le taux de séroconversion virologique (2 prélèvements avec multiplication par 4 du taux d'anticorps) est de 61 à 73%, ce qui signifie (en supposant une sensibilité équivalente pour les deux méthodes - culture et sérologie) que la pathogénicité du virus grippal A est d'environ 70% (Monto et coll., 1993). Ce résultat confirme celui d'une étude préalablement menée dans laquelle le nombre d'infections grippales confirmées et asymptomatiques était d'environ 25% (Fox et coll., 1982).

Au cours d'un autre travail, des sujets infectés expérimentalement avec un virus sauvage de type B ne développeraient des signes cliniques que dans 42% des cas après une contamination prouvée (Clements et coll., 1990).

Le taux d'attaque des maladies fébriles respiratoires est d'environ 2,5 en moyenne par sujet et par an (Monto et coll., 1993) avec une évidente prédominance pour les sujets de moins de 5 ans (4,6/an) et une décroissance progressive avec l'âge (en moyenne 1,6/an chez les plus de 40 ans). Ce taux ne tient pas compte des périodes épidémiques. Le taux d'attaque par infection sérologique à virus Influenza au cours d'épidémie varie entre 5 et 20% de la population "tout venant" (Monto et coll., 1993 - Sullivan et coll., 1993 - Gleze, 1982 - Fox et coll., 1982 - Monto et coll., 1985 - Glezen et coll., 1991) avec des variations importantes en fonction de l'âge (plus important chez le jeune) et le type de virus (A/H3N2 > A/H1 N1 > B). Il est par ailleurs connu que ce taux peut être beaucoup plus important dans les communautés et particulièrement chez les sujets les plus vulnérables (crèches, maisons de retraite).

Au cours des épidémies observées par le RNTMT en France, l'incidence hebdomadaire de syndrome grippal (non confirmé) varie de 5/1 000 en cas de petite épidémie à 20/1 000 en cas d'épidémie importante. L'incidence au cours de l'épidémie de 1989-1990 fut respectivement de 86/1 000 chez les moins de 5 ans, de 77/1 000 dans la tranche d'âge des 5-64 ans et de 18/1 000 chez les plus de 65 ans (RNTMT). Aux Pays-Bas, les incidences annuelles de morbidité observées chez les sujets de plus de 60 ans varient de 15 à 90 pour 1 000 sujets (Sprenger et coll., 1991).

Complications

Très peu de travaux ont été publiés sur le sujet. Dans l'étude de Perrotta (Perrotta et coll., 1985), les taux d'hospitalisation pour "pneumonie et grippe" sur trois épidémies successives atteignent de 9 à 14 pour 10 000, avec d'importantes variations liées à l'âge : les taux de complication sont beaucoup plus importants chez les "très jeunes" (<1 an : 50-70/10 000) et les sujets âgés (>65 ans : 30-60/10 000), résultats confirmés par Glezen (Glezen, 1982). Dans l'enquête de Fedson (Fedson et coll., 1992), l'incidence annuelle d'hospitalisation en 1982-83 atteint jusqu'à 700/10 000 individus chez le sujet de plus de 75 ans, porteur d'une maladie chronique à risque et précédemment hospitalisé durant l'année.

Mortalité

Peu de travaux sont réalisés sur la population totale et la plupart des études sont limitées à la tranche des sujets âgés.

Les sujets porteurs de maladies respiratoires chroniques, d'affections cardiaques ou rénales, ainsi que les sujets diabétiques ou atteints d'autres

troubles endocriniens sont classiquement considérés comme étant “à risque élevé” de décès par grippe (Nicholson, 1990). Dans une étude reprenant les aspects cliniques des décès par grippe et pneumonie survenant durant deux épidémies de grippe A, les taux de mortalité annuels chez les sujets de plus de 65 ans varient de 9 pour 100 000 dans le groupe sans maladie chronique à 797 pour 100 000 dans le groupe de ceux atteints de plus d’une maladie chronique (Barker et coll., 1982).

Par ailleurs, il a été montré au cours de plusieurs études épidémiologiques de mortalité, que des décès par grippe pouvaient être enregistrés comme décès dus aux maladies chroniques sous-jacentes, et particulièrement en cas de maladies respiratoires chroniques ou maladies cardio-vasculaires (Sprenger et coll., 1993 - Curwen et coll., 1990 - Tillet et coll., 1983 - Alling et coll., 1981) ; on parle alors de mortalité attribuable à la grippe.

Aux États-Unis, la plupart des méthodes utilisées pour estimer un “excès de mortalité lié à la grippe” sont basées sur la détermination d’un nombre de décès toutes causes confondues, observé au-dessus d’un niveau de base saisonnier et coïncidant avec les périodes épidémiques d’isolement de virus. Dans ces études, les taux de mortalité chez les sujets de plus de 65 ans sont de 20/100 000 jusqu’à 180/100 000 durant les périodes épidémiques (Alling et coll., 1981 - Stroup et coll., 1988 - Lui et coll., 1987).

Le taux de mortalité annuel attribuable à la grippe dans les causes de décès respiratoires et cardiovasculaires est de 140/100 000 en moyenne chez les sujets de plus de 70 ans aux Pays-Bas entre 1967 et 1982 (Sprenger et coll., 1989). En Angleterre et Pays de Galles, durant l’hiver 1989-1990, le nombre de décès attribuables à la grippe était 9 fois supérieur au nombre de décès enregistrés, produisant 20 000 décès par grippe au total chez les sujets de plus de 75 ans (Curwen et coll., 1990). La même année, aux Pays-Bas (sujets de plus de 70 ans), le nombre de décès non enregistrés mais attribuables à la grippe était 3 fois supérieur au nombre de décès enregistrés et le taux de mortalité global par grippe était égal à 235/100 000 (Sprenger et coll., 1993). Par ailleurs, 45% de ces décès attribuables étaient retrouvés dans les causes de mortalité cardiovasculaires, 25% dans les causes pulmonaires et 30% dans les autres causes.

Enfin, en France, une étude réalisée entre 1980 et 1990 a montré que les taux de mortalité déclarée comme grippe chez les plus de 75 ans (de 11 à 80/100 000) représentaient 90% de l’ensemble des décès par grippe. Ces taux sont plus élevés en prenant en compte la mortalité attribuable à la grippe (de 35 à 480/100 000, 350/100 000 en 1989).

BIBLIOGRAPHIE

- ALLING DW, BLACKWELDER WC, STUART-HARRIS CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol*, 1981. **113**. 30-43.
- BARKER WH, MULLOOLY JP. Impact of epidemic type A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol*, 1980. **112**. 798-811.
- BARKER WH, MULLOOLY JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics. Implications for prevention. *Arch Intern Med*. 1982. **142**. 85-89.
- CLEMENTS ML, SNYDER MH, SEARS SD, MAASSAB HF, MURPHY BR. Evaluation of the infectivity, immunogenicity, and efficacy of live cold-adapted influenza B/Ann Arbor/1/86 reassortant virus vaccine in adult volunteers. *J Inf Diseases*. 1990. **161**. 869-877.
- CURWEN M, DUNNELL K, ASHLEY J. Hidden influenza deaths : 1989-1990. *Popul Trends*. 1990. **61**. 31-33.
- FEDSON DS, WAJDA A, NICOL P, ROOS LL. Disparity between influenza vaccination rates and risks for influenza-associated hospital discharge and death in Manitoba in 1982-1983. *Ann Intern Med*. 1992. **116**. 550-555.
- FLEMING DM, AYRES JG. Diagnosis and patterns of incidence of influenza, influenza like-illness and the common cold in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1988. **38**. 159-162.
- FLEMING DM. Influenza, influenza-like illness and the common cold. *J R Coll Gen Pract*, Reference book, London Sabercrow Publishing, 1989
- FOX JP, HALL CE, COONEY MK, FOY HM. Influenza virus infection in Seattle families, 1975-1979, I. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *Am J Epidemiol*. 1982. **116**. 212-27.
- GLEZEN WP, PAREDES A, TABER LH. Influenza in children. Relationship to other respiratory agents. *JAMA*. 1980. **243**. 1345-1349.
- GLEZEN WP. Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. *Epidemiol Rev* 1982. **4**. 25-44.
- GLEZEN WP, KEITEL WA, TABER LH, PIEDRA PA, CLOVER RD, COUCH RB. Age distribution of patients with medically-attended illnesses caused by sequential variants of influenza A/H1N1 : comparison to age-specific infection rates, 1978-1989. *Am J Epidemiol*. 1991. **133**. 296-304.
- GRUBER WC, TABER LH, GLEZEN WP, CLOVER RD, ABELL TD, DEMMLER RW, COUCH RB. Live attenuated and inactivated influenza vaccine in school-age children. *Am J Dis Child*. 1990. **144**. 595-600.
- LUI KJ, KENDAL AP. Impact of influenza epidemics on mortality in the United States from October 1972 to May 1985. *Am J Public Health*. 1987. **77**. 712-716.
- MONTO AS, KOOPMAN JS, LONGINI IM. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976-1981. *Am J Epidemiol*. 1985. **121**. 811 -822.
- MONTO AS. Influenza : quantifying morbidity and mortality. 1987. *Am J Med*. **82**. 20-25.
- MONTO AS, SULLIVAN KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect*. 1993. **110**. 145-160.

- NICHOLSON KG. Influenza vaccination and the elderly. *BMJ*. 1990. **301**. 617-618.
- NICHOLSON KG, BAKER DJ, FARQUHAR A, HURD D, KENT J, SMITH SH. Acute upper respiratory tract viral illness and influenza immunization in homes for the elderly. *Epidemiol Infect*. 1990. **105**. 609-618.
- PERROTTA DM, DECKER M, GLEZEN WP. Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol*. 1985. **122**. 468-76.
- SPRENGER MJW, VAN NAELTEN MAMG, MULDER PGH, MASUREL N. Influenza mortality and excess deaths in the elderly, 1967-1982. *Epidemiol Inf*. 1989. **103**. 633-641.
- SPRENGER MJW, MULDER PGH, BEYER WEP, MASUREL N. Influenza : relation of mortality to morbidity parameters- Netherlands. 1970-1989. *Int J Epidemiol*. 1991. **20**. 1118-1124,.
- SPRENGER MJW, MULDER PGH, BEYER WEP, VAN STRIK R, MASUREL N. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967-1989. *Int J Epidemiol*. 1993. **22**. 334-340.
- STROUP DF, THACKER SB, HERNDON JL. Application of multiple time series analysis to the estimation of pneumonia and influenza mortality by age 1962-1983. *Stat Med*. 1988. **7**. 1045-1059.
- SULLIVAN KM, MONTO AS, LONGINI IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Public Health*. 1993. **83**. 1712-1716.
- TAYLOR JL, DWYER DM, COFFMAN T, GROVES C, PATEL J, ISRAEL E. Nursing home outbreak of influenza A (H3N2): evaluation of vaccine efficacy and influenza case definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992. **13**. 93-97.
- TILLET HE, SMITH JWG, GOOCH CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales : age at death and certified cause. *Int J Epidemiol*. 1983. **12**. 344-352.
- TREANOR JJ, MATTISON HR, DUMYATI G, YINNON A, ERB S, O'BRIEN D, DOLIN R, BETTS R. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann Intern Med*. 1992. **117**. 625-633.