



Estimation des hospitalisations attribuables à l'influenza selon différentes méthodes

RAPPORT DE RECHERCHE

AUTEURS

Rodica Gilca
Monique Douville-Fradet
Rachid Amini
Gaston De Serres
Nicole Boulianne

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Marie-France Richard
Isabelle Petillot

Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

L'étude a été soutenue financièrement par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 1^{er} TRIMESTRE 2016
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-74971-4 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2016)

Table des matières

Liste des tableaux	II
Liste des figures	II
Liste des sigles et acronymes	III
Résumé	1
1 Introduction.....	3
2 Objectif de l'étude	3
3 Méthodologie.....	3
3.1 Sources de données.....	3
3.1.1 Données administratives : fichier des hospitalisations MED-ÉCHO	3
3.1.2 Données de l'étude prospective	4
3.1.3 Données de surveillance des virus respiratoires : fichier du LSPQ	4
3.2 Méthodes statistiques.....	6
3.2.1 Calcul des taux de référence	6
3.2.2 Méthodes indirectes.....	6
4 Résultats	7
4.1 Description des données-source.....	7
4.1.1 Hospitalisations MED-ÉCHO	7
4.1.2 Étude prospective et les 3 saisons influenza de référence	8
4.2 Comparaison des méthodes.....	9
4.2.1 Comparaison des résultats de l'étude prospective avec les diagnostics IP et les diagnostics respiratoires selon MED-ÉCHO	9
4.2.2 Calcul des taux de référence à partir des résultats de l'étude prospective	9
4.2.3 Comparaison des résultats de l'étude prospective avec les valeurs estimées obtenues en utilisant les méthodes indirectes.....	12
5 Discussion.....	14
6 Conclusion	15
7 Recommandations	15
Références.....	17

Liste des tableaux

Tableau 1	Nombre moyen hebdomadaire sur une base annuelle et taux par 100 000 des hospitalisations pour IP et pour différentes conditions respiratoires dans les CH de soins aigus au Québec, MED-ÉCHO 2000-2014	7
Tableau 2	Proportion de détection de l'influenza et d'autres virus respiratoires parmi les patients de l'étude prospective par strate d'âge	8
Tableau 3	Nombre de diagnostics IP et respiratoires, MED-ÉCHO et étude prospective, sur l'exemple de la saison 2012-2013	10
Tableau 4	Exemple du calcul des hospitalisations attribuables à l'influenza à partir de l'étude prospective, pic de la saison influenza 2012-2013	11
Tableau 5	Taux d'hospitalisations par 100 000/population attribuables à l'influenza pendant les pics des saisons influenza, étude prospective et valeurs estimées des modèles statistiques.....	12

Liste des figures

Figure 1	Hospitalisations pour influenza/pneumonie (IP), hospitalisations pour diagnostics respiratoires (MED-ÉCHO) et nombre de tests positifs pour influenza et VRS (laboratoires sentinelles) par semaine CDC.....	5
Figure 2	Hospitalisations respiratoires (MED-ÉCHO) et nombre de tests positifs pour influenza et VRS (laboratoires sentinelles) par strate d'âge et périodes de l'étude prospective (zones grises).....	6
Figure 3	Taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza dans l'étude prospective et estimés à partir des modèles statistiques, pic des saisons influenza	13

Liste des sigles et acronymes

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CH	Centre hospitalier
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation – <i>Canadian Immunisation Monitoring Program, Active</i>
IC	Intervalle de confiance
IP	Influenza/pneumonie
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MPOC	Maladies pulmonaires obstructives chroniques
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PCIRN	Public Health Agency of Canada/Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network
RQSUCH	Relevé quotidien de la situation à l'urgence et au centre hospitalier
SAG	Syndrome d'allure grippale
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
VRS	Virus respiratoire syncytial

Résumé

L'impact de la circulation du virus influenza sur la morbidité hospitalière et la mortalité est mesuré traditionnellement par l'analyse des cas d'influenza et de pneumonies (IP), des cas de maladie respiratoire et des cas de décès recensés à l'aide des fichiers administratifs d'hospitalisations, de mortalité et des données de laboratoire de circulation de l'influenza. On estime, à partir de ces chiffres, les cas en excès pendant les épidémies saisonnières du virus par rapport au nombre de cas en période de non-circulation du virus. Cependant, on ne sait pas dans quelle mesure l'utilisation de ces méthodes indirectes est une bonne estimation du fardeau de l'influenza. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'estimer l'excès d'hospitalisations et de décès dus à l'influenza selon la meilleure méthode disponible, afin de permettre une mesure plus réaliste de l'impact annuel de l'influenza au Québec.

La première étape de l'approche adoptée a été la conduite d'une étude prospective menée sur plusieurs saisons, afin de mesurer directement la morbidité et la mortalité attribuables à l'influenza. À ce jour, l'étude a été menée pendant les pics de quatre saisons d'influenza. Les rapports pour les trois premières saisons sont disponibles sur le site de l'INSPQ.

La deuxième étape consiste dans une comparaison de la morbidité estimée dans les études prospectives périodiques avec les valeurs estimées obtenues en utilisant des méthodes statistiques indirectes. Cette comparaison, basée sur les données disponibles à ce jour, fait l'objet de ce rapport.

Les résultats de l'étude prospective pour les saisons 2011-2012, 2012-2013 et 2013-2014 ajustés pour l'échantillonnage ont été la référence pour les taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza. Des régressions de Poisson selon les méthodes utilisées par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont été appliquées aux données de circulation provinciale de l'influenza du LSPQ et des hospitalisations pour un diagnostic respiratoire extraites de la banque administrative MED-ÉCHO, afin d'obtenir des valeurs estimées indirectes des hospitalisations attribuables à l'influenza.

De manière générale, les deux méthodes suivaient les différences entre les groupes d'âge examinés et les variations d'une saison à l'autre. Cependant, leurs valeurs estimées étaient souvent différentes de ce qui a été observé dans l'étude prospective, sans qu'il soit possible de détecter de tendance claire à la baisse ou à la hausse. Les deux méthodes utilisées ont fourni des valeurs estimées comparables, mais la valeur estimée selon le modèle employé par l'ASPC avait tendance à être plus élevée que celle calculée selon le modèle utilisé par les CDC. La plus grande surestimation par les deux méthodes a été observée parmi les personnes de ≥ 75 ans en 2011-2012 et en 2013-2014, avec des surestimations allant jusqu'à plus de 3 fois que ce qui a été observé dans l'étude prospective.

En conclusion, les méthodes statistiques indirectes utilisées ont la capacité d'identifier les changements relatifs dans les hospitalisations attribuables à l'influenza par strate d'âge et par saison. Cependant, les valeurs estimées ponctuelles spécifiques par groupe d'âge et par saison peuvent ne pas correspondre aux données mesurées dans les études prospectives; des surestimations étant observées le plus souvent, mais des sous-estimations aussi étant possibles. En absence d'autres sources de données, les méthodes statistiques indirectes pourraient être utilisées pour évaluer les tendances historiques des hospitalisations attribuables à l'influenza. Cependant, elles ne sont pas appropriées pour quantifier la morbidité attribuable à l'influenza dans des sous-populations spécifiques pendant des saisons particulières. Étant donné la non-disponibilité en temps réel des banques de données administratives, les méthodes statistiques indirectes ne peuvent pas être utilisées pour la vigie. Une étude ou une surveillance prospective avec confirmation de laboratoire en utilisant des tests pour l'influenza hautement sensibles et spécifiques est essentielle, afin de répondre aux objectifs de surveillance et de vigie.

À la suite de cette analyse, nous recommandons :

- L'évaluation de la performance de méthodes statistiques améliorées par rapport aux modèles traditionnellement utilisés par les CDC et l'ASPC;
- L'élargissement de la surveillance à un nombre plus grand de centres hospitaliers (CH), afin d'améliorer la représentativité notamment des complications dues à l'influenza. La possibilité d'utiliser des plateformes informatiques existantes pourrait être explorée;

- La poursuite des études prospectives, afin de pouvoir calculer plus précisément les taux de référence pour la validation des méthodes indirectes sur plusieurs saisons.

1 Introduction

L'impact de la circulation du virus influenza sur la morbidité hospitalière et la mortalité est mesuré traditionnellement par l'analyse des cas d'influenza et de pneumonies (IP), des cas de maladie respiratoire et des cas de décès recensés à l'aide des fichiers administratifs d'hospitalisations, de mortalité et des données de laboratoire de circulation d'influenza^[1-6]. On estime, à partir de ces chiffres, les cas en excès pendant les épidémies saisonnières de l'influenza par rapport au nombre de cas en période de non-circulation du virus. Ces méthodes indirectes, qui analysent des banques de données administratives en appliquant diverses méthodes statistiques, sont utilisées pour estimer la morbidité attribuable à l'influenza, notamment par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis^[5, 6] et par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)^[7-9]. Cependant, plusieurs hypothèses à la base des méthodes statistiques utilisées ne sont pas toujours respectées. Les conclusions tirées à partir de l'exercice de comparaison de ces valeurs estimées avec les données des études prospectives analysant les patients avec une infection influenza confirmée (mesures directes) sont contradictoires^[10, 11]. Ainsi, on ne sait pas encore dans quelle mesure l'utilisation des méthodes indirectes est une bonne estimation du fardeau de l'influenza.

Le suivi de la morbidité et la mortalité attribuables à l'influenza est essentiel pour un ajustement des mesures de prévention et contrôle, une gestion optimale de ressources, ainsi que pour l'évaluation de l'impact du programme de vaccination contre l'influenza. Au Québec, différentes sources de données sont disponibles (données administratives (MED-ÉCHO, fichier de mortalité), RQSUCH, IMPACT, PCIRN). Cependant, une mesure du fardeau annuel de l'influenza, spécifique et représentative de la population en général et des différentes strates de population à risque pour des complications n'a pas encore été documentée. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc demandé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'estimer l'excès d'hospitalisations et de décès dus à l'influenza selon la meilleure méthode disponible, afin de permettre une

mesure plus réaliste de l'impact annuel de l'influenza au Québec¹.

La première étape de l'approche adoptée a été la conduite d'une étude prospective menée sur plusieurs saisons, afin de mesurer directement la morbidité et la mortalité attribuables à l'influenza. À ce jour, l'étude a été menée pendant les pics de quatre saisons d'influenza. Les rapports pour les trois premières saisons ont été soumis au MSSS et sont disponibles sur le site de l'INSPQ^[12-14].

La deuxième étape consiste dans une comparaison de la morbidité estimée dans les études prospectives périodiques avec les valeurs estimées obtenues en utilisant des méthodes statistiques indirectes. Cette comparaison, basée sur les données disponibles à ce jour, fait l'objet de ce rapport.

2 Objectif de l'étude

Comparer les hospitalisations attribuables à l'influenza mesurées dans l'étude prospective menée de 2010 à 2014 avec la valeur estimée indirecte calculée à partir des données des fichiers des hospitalisations MED-ÉCHO et des résultats de la surveillance influenza par les laboratoires sentinelles (données du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) en appliquant des méthodes statistiques indirectes utilisées par les CDC et l'ASPC.

3 Méthodologie

3.1 Sources de données

3.1.1 DONNÉES ADMINISTRATIVES : FICHIER DES HOSPITALISATIONS MED-ÉCHO

La base administrative de données MED-ÉCHO a été utilisée pour extraire les hospitalisations pour le diagnostic principal en utilisant les codes diagnostics utilisés par les CDC et l'ASPC : 1) influenza/pneumonie (IP) (CIM-9 : 4800-4879 ou CIM-10 : J09-J189); 2) codes diagnostiques respiratoires (CIM-9 : 4600-5199 ou CIM-10 : J00-J99). Des extractions ont été

¹ Protocole d'étude « Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza ». Gilca R et collab. Unité de recherche en santé publique, CHUL-CHUQ, Institut national de santé publique du Québec et Centres hospitaliers participants soumis au MSSS 12 octobre 2011. 16 p.

faites 1) pour tous les centres hospitaliers (CH) de soins aigus du Québec (niveau provincial); 2) pour des strates d'âge spécifiques; 3) pour chaque centre hospitalier participant à l'étude. Les données ont été agrégées par semaine CDC de 2000-2001 à 2013-2014 (semaine CDC 35 d'une année à la semaine CDC 34 de l'année suivante). Les années 2008-2009 et 2009-2010 ont été supprimées de la modélisation, étant donné la prédominance pendant ces saisons du virus de l'influenza pandémique et la survenue des épidémies en dehors des saisons habituelles de l'influenza. Au moment de la dernière extraction, les données étaient disponibles jusqu'à la semaine CDC 28 de la saison influenza 2013-2014. Un exemple de série chronologique (observations par semaine) des hospitalisations pour IP et pour maladie respiratoire chez les enfants (< 18 ans) et chez les personnes âgées de 65 ans et plus est présenté à la figure 1.

3.1.2 DONNÉES DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE

Dans les 4 hôpitaux participant à l'étude (représentant près de 10 % des cas hospitalisés pour diagnostics respiratoires de la province), les patients présentant des symptômes respiratoires avaient automatiquement un prélèvement nasal qui était analysé par le laboratoire de l'hôpital, conformément aux politiques de préventions des infections. Dans le cadre de l'étude prospective, les patients présentant un syndrome d'allure grippal (SAG) hospitalisés 24 heures ou plus à l'étage ou en attente d'hospitalisation à l'urgence, dans un des 4 centres hospitaliers de soins aigus participant à l'étude au cours des semaines les plus actives de la saison influenza étaient admissibles à l'étude. Les spécimens de ces patients obtenus par prélèvement nasal lors du dépistage systématique étaient acheminés au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) où un test d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) en multiplex était utilisé. Ces patients étaient approchés par l'infirmière de recherche pour obtenir leur consentement à participer à l'étude. Le consentement permettait le couplage de données de laboratoire avec les données cliniques des questionnaires standardisés

obtenues auprès du patient et du dossier médical. Le SAG en 2011-2012 était défini comme une fièvre objectivée ou non et toux; en 2012-2013 et 2013-2014, la définition utilisée était une fièvre objectivée ou non sans autre cause évidente, ou toux, ou mal de gorge. En 2011-2012, seulement des patients adultes (âge ≥ 18 ans) ont participé à l'étude; en 2012-2013 et 2013-2014, les patients de tout âge ont été inclus dans l'étude.

L'étude prospective a été menée pendant la période d'activité influenza intense définie comme celle où le seuil de 15 % spécimens positifs pour influenza a été atteint par les laboratoires hospitaliers du Québec participant à la surveillance provinciale (figure 2). Les périodes suivantes ont été incluses :

- 2011-2012 : 10 semaines, du 8 février au 28 avril 2012 (semaines CDC 8-17);
- 2012-2013 : 8 semaines, du 9 décembre 2012 au 2 février 2013 (semaines CDC 50-05);
- 2013-2014 : 10 semaines, du 8 janvier au 15 mars 2014 (semaines CDC 02-11).

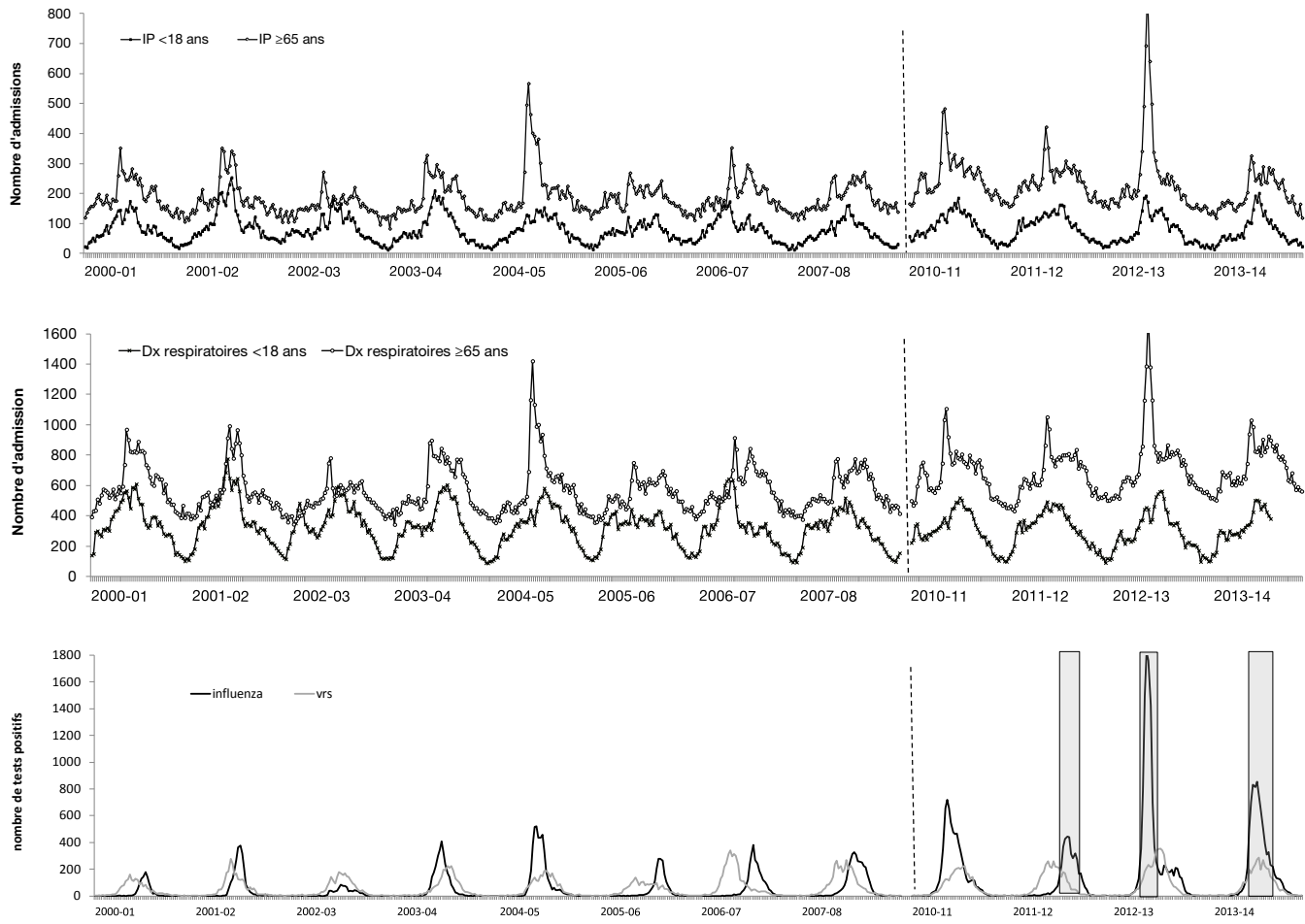
Ces périodes correspondent à > 70 % des tests influenza positifs mis en évidence par les laboratoires sentinelles de la province pendant la période de circulation de l'influenza annuelle.

Les détails sont décrits dans les rapports publiés sur le site de l'INSPQ^[12-14].

3.1.3 DONNÉES DE SURVEILLANCE DES VIRUS RESPIRATOIRES : FICHIER DU LSPQ

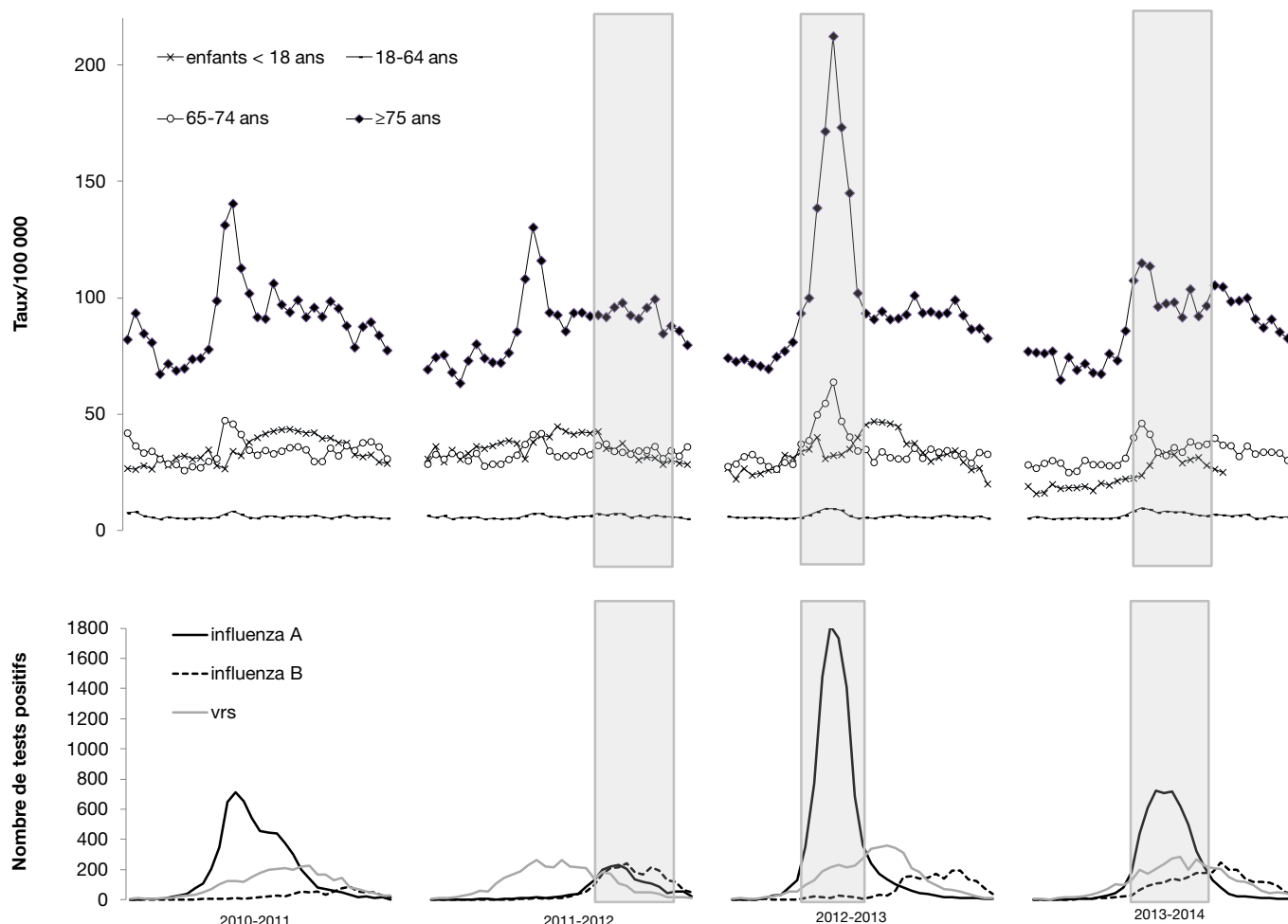
Le LSPQ dénombre chaque semaine le nombre de tests effectués et le nombre de tests positifs pour influenza, virus respiratoire syncytial (VRS), et d'autres virus respiratoires à partir des données des laboratoires sentinelles. Pour l'analyse, les données hebdomadaires (nombre de tests positifs par semaine CDC) de l'influenza A et B, ainsi que du VRS, ont été utilisées (figures 1 et 2).

Figure 1 Hospitalisations pour influenza/pneumonie (IP), hospitalisations pour diagnostics respiratoires (MED-ÉCHO) et nombre de tests positifs pour influenza et VRS (laboratoires sentinelles) par semaine CDC



Zones hachurées en gris : périodes de l'étude prospective.

Figure 2 Hospitalisations respiratoires (MED-ÉCHO) et nombre de tests positifs pour influenza et VRS (laboratoires sentinelles) par strate d'âge et périodes de l'étude prospective (zones grises)



Note : Les semaines CDC 40 à 20 sont présentées.

3.2 Méthodes statistiques

3.2.1 CALCUL DES TAUX DE RÉFÉRENCE

Les résultats de l'étude prospective ajustés pour l'échantillonnage ont été la référence pour les taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza estimés à partir des méthodes indirectes. Nous avons calculé les taux d'hospitalisation attribuable à l'influenza par strate d'âge en extrapolant la proportion de confirmation influenza parmi les patients hospitalisés avec un SAG dans l'étude prospective à la totalité des hospitalisations pour une condition respiratoire dans les hôpitaux de soins aigus au Québec, en tenant compte de l'échantillonnage par strate d'âge et de la proportion de confirmation influenza par strate d'âge. L'exemple

du pic de la saison 2012-2013 est utilisé pour présenter la démarche utilisée au point 4.2.2.

3.2.2 MÉTHODES INDIRECTES

Des régressions ont été appliquées aux données de circulation provinciale de l'influenza A et B du LSPQ (série explicative, indépendante) et aux données des hospitalisations pour un diagnostic respiratoire (série expliquée ou dépendante). Ces données ont été extraites de la banque administrative MED-ÉCHO et agrégées par semaine CDC (semaine CDC 35 2000-2001 à la semaine 28 2013-2014). Des modèles séparés par strate d'âge (enfants (< 18 ans) et adultes : 18-64 ans, 65-74 ans, 75 ans et plus) ont été construits. Étant donné que les modèles dans les strates d'âge des enfants étaient trop instables, nous présentons

seulement le modèle global pour les enfants. La série VRS, des fonctions périodiques et des termes indicateurs pour la tendance et les vacances de Noël et le début de l'année ont été retenus dans les modèles, afin de tenir compte de la saisonnalité, de la circulation concomitante du VRS et d'autres facteurs confondants, tel que décrit dans la littérature^[5-9]. Les 2 approches utilisées sont :

- 1) Une régression de Poisson avec un lien identité (modèle additif), utilisée par l'ASPC^[7-9];
- 2) Une régression de Poisson avec un lien log (modèle multiplicatif), utilisée par les CDC^[5, 6].

La valeur estimée globale pour influenza était la somme des deux valeurs estimées séparées pour l'influenza A et l'influenza B. Les valeurs estimées séparées par type de virus influenza ne sont pas présentées étant donné que la période à l'étude (correspondant à plus de 15 % de spécimens positifs par semaine pour influenza au niveau du LSPQ) incluait le plus souvent la circulation de l'influenza A seulement. Pour des fins de comparaison avec les données obtenues dans l'étude prospective, les valeurs estimées ont été calculées à partir des modèles sur les périodes correspondantes aux périodes de l'étude prospective (pic de la saison influenza) et exprimées en taux/100 000 personnes. Les données populationnelles pour les dénominateurs proviennent du service du développement de l'information du MSSS (estimations et projections de

population comparables (1996-2036), Service du développement de l'information, ministère de la Santé et des Services sociaux).

4 Résultats

4.1 Description des données-source

4.1.1 HOSPITALISATIONS MED-ÉCHO

Parmi les enfants, on observe une moyenne de 79 hospitalisations pour IP par semaine, correspondant à un taux global de 5,1/100 000 (tableau 1). Le taux le plus élevé est observé parmi les enfants de 6-23 mois (23,6/100 000). Par rapport aux IP, les hospitalisations pour différentes conditions respiratoires sont 4 fois plus fréquentes (21/100 000), avec un maximum observé chez les enfants de 0-5 mois (151/100 000).

Parmi les adultes, on constate une moyenne de 280 hospitalisations pour IP par semaine, correspondant à un taux de 4,5/100 000. Le taux le plus élevé est noté parmi les personnes de 75 ans et plus (29/100 000); le plus bas parmi ceux de 18-64 ans (1,6/100 000). Les hospitalisations pour différentes conditions respiratoires présentent un taux global de 14,4/100 000 variant de 5,5/100 000 chez les 18-64 ans à 80,1/100 000 chez les ≥ 75 ans et sont globalement 3 fois plus fréquentes que les hospitalisations IP.

Tableau 1 Nombre moyen hebdomadaire sur une base annuelle et taux par 100 000 des hospitalisations pour IP et pour différentes conditions respiratoires dans les CH de soins aigus au Québec, MED-ÉCHO 2000-2014

Catégorie d'âge	Influenza-pneumonie [§]		Conditions respiratoires [‡]	
	N (min.-max.)	Taux (min.-max.)	N (min.-max.)	Taux (min.-max.)
0-5 mois	7,7 (1-50)	19,1 (2,5-124,4)	60,6 (3-257)	150,7 (7,5-639,4)
6-23 mois	28,4 (2-96)	23,6 (1,7-80,0)	109,9 (20-286)	91,5 (16,7-238,2)
2-4 ans	24,7 (3-87)	10,3 (1,3-36,3)	80,0 (20-173)	33,4 (8,4-72,3)
5-17ans	18,4 (1-51)	1,6 (0,1-4,4)	69,3 (13-196)	6,0 (1,1-17,1)
Total enfants	78,9 (12-252)	5,1 (0,8-16,3)	319,7 (89-776)	20,7 (5,8-50,2)
18-64ans	80,1 (35-229)	1,6 (0,7-4,5)	279,1 (154-506)	5,5 (3,0-10,0)
65-74ans	57,6 (26-210)	9,4 (4,2-34,2)	210,8 (115-490)	34,3 (18,7-79,8)
75 ans +	142,2 (50-673)	28,8 (10,1-136,5)	394,9 (201-1249)	80,1 (40,8-253,3)
Total adultes	279,9 (134-1103)	4,5 (2,1-17,9)	884,8 (510-2230)	14,4 (8,3-36,2)

[§] Codes CIM utilisés : J09 - J189.

[‡] Codes CIM utilisés : J00 - J99.

4.1.2 ÉTUDE PROSPECTIVE ET LES 3 SAISONS INFLUENZA DE RÉFÉRENCE

Les trois saisons influenza incluses dans l'étude prospective ont présenté des différences importantes. Le pic des saisons tel que défini dans l'étude correspondait essentiellement à des pics de circulation de l'influenza de type A. L'influenza de type B a circulé en même temps que l'influenza A en 2011-2012, alors que pendant les pics des deux saisons suivantes, la détection de l'influenza B était minimale (figure 2). Au niveau des sous-types de l'influenza A, en 2011-2012 les deux sous-types A(H3N2) et A(H1N1)pdm2009 étaient identifiés dans des proportions à peu près égales. En 2012-2013, le sous-type A(H3N2) était prédominant, alors que la saison 2013-2014 a été caractérisée par une prédominance des virus de sous-type pandémique A(H1N1)pdm2009.

En 2011-2012, un virus influenza a été identifié chez 23 % des patients adultes avec un SAG; la proportion de détection de l'influenza diminuait avec l'âge

(tableau 2). En 2012-2013, un virus influenza a été détecté chez 46 % des adultes et 22 % des enfants; parmi les adultes, les personnes les plus âgées ont été le plus touchées par l'influenza. En 2013-2014, l'influenza a été identifiée chez 34 % des adultes et 19 % des enfants; parmi les adultes, les patients plus jeunes ont été plus touchés par l'influenza.

Il est à noter que pendant tous les pics des saisons influenza, une proportion importante des SAG était attribuable à des virus respiratoires autres que l'influenza. Cette proportion était plus grande que celle de l'influenza chez les personnes âgées de ≥ 75 ans en 2011-2012 et chez les enfants en 2012-2013 (seule année où les données pour les autres virus parmi les enfants étaient disponibles) (tableau 2).

Pour plus de détails, les rapports disponibles en ligne peuvent être consultés^[12-14].

Tableau 2 Proportion de détection de l'influenza et d'autres virus respiratoires parmi les patients² de l'étude prospective par strate d'âge

Saison	Enfants, %		Adultes, %							
			18-64		65-74		≥ 75		Total	
	Infl.	AVR	Infl.	AVR	Infl.	AVR	Infl.	AVR	Infl.	AVR
2011-2012	ND	ND	30	19	25	22	15	32	23	25
2012-2013	25	61	42	19	38	17	54	12	45	12
2013-2014	19	ND	50	ND	30	ND	21	ND	34	ND

ND : non disponible; Infl : influenza; AVR : autres virus respiratoires.

² Parmi les patients avec un SAG qui ont eu un prélèvement.

4.2 Comparaison des méthodes

4.2.1 COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE AVEC LES DIAGNOSTICS IP ET LES DIAGNOSTICS RESPIRATOIRES SELON MED-ÉCHO

Selon les données MED-ÉCHO, les 4 CH participant à l'étude représentent par rapport à l'ensemble des CH de la province environ 8 % des hospitalisations IP (13 % parmi les enfants, 8 % parmi les adultes) et 9 % des hospitalisations respiratoires (10 % parmi les enfants, 9 % parmi les adultes) (tableau 3). Le nombre des cas ayant eu un prélèvement dans le cadre de l'étude et avec un diagnostic de sortie IP³ constituait 86 % des cas d'IP répertoriés sur MED-ÉCHO dans les 4 CH de l'étude (70 % parmi les enfants, 93 % parmi les adultes) (tableau 3). Par rapport au nombre de patients avec un diagnostic de condition respiratoire répertoriés sur MED-ÉCHO dans les 4 CH de l'étude, 72 % (71 % parmi les enfants, 72 % parmi les adultes) ont été rapportés comme présentant un SAG et ont eu un prélèvement dans le cadre de l'étude.

L'influenza était plus souvent détectée parmi les patients avec un diagnostic IP (54 %) que parmi ceux avec un diagnostic respiratoire (43 %). Cependant, étant donné que le nombre d'hospitalisations respiratoires est beaucoup plus important que celui des IP (tableau 1), l'utilisation des codes diagnostics IP pour comptabiliser la morbidité attribuable à l'influenza aurait eu comme conséquence une sous-estimation importante du fardeau influenza (environ 2 fois). Afin d'avoir un portrait exhaustif de la morbidité hospitalière attribuable à l'influenza, nous avons utilisé les codes respiratoires pour les calculs subséquents.

4.2.2 CALCUL DES TAUX DE RÉFÉRENCE À PARTIR DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE

Les taux d'hospitalisation attribuable à l'influenza par strate d'âge ont été calculés en appliquant à la totalité des hospitalisations pour une condition respiratoire dans les hôpitaux de soins aigus du Québec les observations de l'étude prospective (la proportion de SAG parmi les patients avec un diagnostic respiratoire et la confirmation influenza parmi les patients avec un SAG). La démarche utilisée pour le calcul des taux de référence est présentée plus bas (tableau 4) sur l'exemple du pic de la saison 2012-2013. Afin d'évaluer le maximum possible des hospitalisations attribuables à l'influenza, nous avons appliqué à tous les diagnostics respiratoires recensés sur MED-ÉCHO la proportion de détection influenza parmi les patients avec un SAG observée dans l'étude prospective (les deux dernières lignes du tableau 4). Les taux obtenus en appliquant cette approche d'estimation maximale sont plus hauts que les taux de référence d'environ 1/5-1/3. Les taux de référence calculés pour les 3 saisons influenza sont présentés au tableau 5.

³ Le nombre de IP à la sortie parmi les patients inclus dans l'étude a été extrapolé au nombre total de patients présentant un SAG qui ont eu un prélèvement dans les 4 CH de l'étude.

Tableau 3 Nombre de diagnostics IP et respiratoires, MED-ÉCHO et étude prospective, sur l'exemple de la saison 2012-2013

Sources des données	Enfants					Adultes				Total
	0-5 mois	6-23 mois	24-59 mois	5-17 ans	Total	18-64 ans	65-74 ans	≥ 75 ans	Total	
Influenza/Pneumonie (IP[§])										
MED-ÉCHO										
Dx IP [§] dans tous les CH du Québec, n	215	415	357	204	1 191	1 175	967	3 222	5 364	6 555
Dx IP [§] dans les 4 CH de l'étude, n (% = Dx IP dans les 4 CH de l'étude/Dx IP dans tous les CH)	37 (17)	54 (13)	43 (12)	23 (11)	157 (13)	93 (8)	62 (6)	242 (8)	397 (7)	554 (8)
Étude prospective										
Dx de sortie IP**, n (% = Dx de sortie IP** dans l'étude/Dx IP MED-ÉCHO dans les 4 CH de l'étude)	28 (76)	48 (89)	23 (54)	10 (43)	109 (70)	75 (80)	63 (102)	231 (95)	368 (93)	477 (86)
Influenza confirmée parmi les IP** de l'étude, n(%)	17 (59)	8 (17)	10 (43)	3 (33)	38 (35)	42 (56)	33 (53)	143 (62)	218 (59)	256 (54)
Diagnostics respiratoires (Dx Resp[†])										
MED-ÉCHO										
Dx Resp [†] dans tous les CH du Québec, n	1 091	1 103	747	494	3 435	3 108	2 727	6 579	12 414	15 849
Dx Resp [†] dans les 4 CH de l'étude, n (% = Dx Resp dans les 4 CH de l'étude/Dx Resp dans tous les CH)	112 (10)	114 (10)	82 (11)	49 (10)	357 (10)	282 (9)	225 (8)	552 (8)	1 059 (9)	1 416 (9)
Étude prospective										
Dx de SAG, n (% = Dx de SAG dans l'étude/Dx Resp MED-ÉCHO dans les 4 CH)	106 (95)	95 (83)	36 (44)	15 (31)	252 (71)	174 (62)	144 (64)	443 (80)	761 (72)	1 013 (72)
Influenza confirmée parmi les SAG de l'étude, n(%)	27 (26)	19 (21)	14 (37)	4 (26)	64 (25)	74 (43)	54 (38)	240 (54)	368 (48)	432 (43)

** Le nombre de IP à la sortie parmi les patients inclus dans l'étude a été extrapolé au nombre total de patients présentant un SAG qui ont eu un prélèvement dans les 4 CH de l'étude.

§ Codes CIM utilisés : J09 - J189.

† Codes CIM utilisés : J00 - J99.

Tableau 4 Exemple du calcul des hospitalisations attribuables à l'influenza à partir de l'étude prospective, pic de la saison influenza 2012-2013

Source des données	Enfants < 18 ans	adultes			Total adultes	Total
		18-64 ans	65-74 ans	≥ 75 ans		
MED-ECHO						
Dx Resp dans tous les CH du Québec, n	3 435	3 108	2 727	6 579	12 414	15 849
Dx Resp dans les 4 CH de l'étude, n (% = Dx Resp dans les 4 CH de l'étude/Dx Resp dans tous les CH)	357 (10)	282 (9)	225 (8)	552 (8)	1 059 (9)	1 416 (9)
Étude prospective						
Dx SAG, n (% = Dx SAG dans l'étude /Dx Resp dans MED-ECHO pour les 4 CH de l'étude)	252 (71)	174 (62)	144 (64)	443 (80)	761 (72)	1 013 (72)
Influenza confirmée parmi les SAG de l'étude, n (%)	64 (25)	74 (43)	54 (38)	240 (54)	368 (48)	432 (43)
Hospitalisations attribuables à l'influenza au niveau provincial* (taux de référence)						
Nombre	616	816	654	2 860	4 314	4 835
Taux (par 100 000)	40,5	15,5	89,3	498,3	65,7	59,8
Estimation maximale** des hospitalisations attribuables à l'influenza au niveau provincial						
Nombre	872	1 322	1 023	3 564	6 003	6 759
Taux (par 100 000)	57,4	25,1	139,5	620,9	91,4	83,6

§ Dx Resp : diagnostics respiratoire, codes CIM utilisés : J09 - J189.

‡ Codes CIM utilisés : J00 - J99.

* Extrapolation au niveau provincial en ajustant pour la proportion de SAG parmi les patients avec un Dx Resp et la confirmation influenza parmi les patients avec un SAG.

** Extrapolation au niveau provincial en assumant que la proportion de détection influenza parmi tous les diagnostics respiratoires est la même que parmi les patients avec un SAG.

4.2.3 COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE AVEC LES VALEURS ESTIMÉES OBTENUES EN UTILISANT LES MÉTHODES INDIRECTES

Les valeurs estimées obtenues en utilisant les deux méthodes statistiques, en comparaison avec les taux calculés à partir des résultats de l'étude prospective, pendant les pics de 3 saisons influenza, sont présentés dans le tableau 5 et la figure 3.

De manière générale, les deux méthodes suivaient les différences entre les groupes d'âge examinés et les variations d'une saison à l'autre. Cependant, leurs valeurs estimées étaient souvent différentes de ce qui a été observé dans l'étude prospective, sans qu'il soit possible de détecter des tendances claires à la baisse ou à la hausse.

Parmi les 11 comparaisons possibles (2 saisons pour les enfants et 3 saisons pour les strates d'âge adulte 18-64, 65-74 et ≥ 75 ans), la méthode utilisée par l'ASPC a surestimé les hospitalisations attribuables à l'influenza dans 3 cas, a produit des valeurs estimées comparables dans 5 cas et les a sous-estimées dans 3 cas. La méthode appliquée par les CDC a surestimé les hospitalisations attribuables à l'influenza dans 6 cas, a produit des valeurs estimées comparables dans 3 cas et les a sous-estimées dans 2 cas. En général, les deux méthodes utilisées ont fourni des valeurs estimées comparables, mais la valeur estimée de l'ASPC avait tendance à être plus élevée que celle des CDC. La plus grande surestimation par les 2 méthodes a été observée parmi les personnes de ≥ 75 ans en 2011-2012 et en 2013-2014, avec des surestimations allant jusqu'à plus de 3 fois que ce qui a été observé dans l'étude prospective.

Tableau 5 Taux d'hospitalisations par 100 000/population attribuables à l'influenza pendant les pics des saisons influenza, étude prospective et valeurs estimées des modèles statistiques

	Groupes d'âge				
	< 18 ans	18-64 ans	65-74 ans	≥ 75 ans	Total adultes
2011-2012					
Étude prospective	ND	10,4	35,4	54,9	16,9
Modèle statistique*					
ACSP (Schanzer) [‡]	ND	15,6 (12,3-19,0)	57,0 (34,8-79,2)	185,5 (133,7-237,2)	34,3 (25,7-42,8)
CDC (Thompson) [¶]	ND	15,4 (12,3-18,3)	55,9 (36,8-79,2)	109,3 (57,3-172,2)	29,1 (17,5-37,7)
2012-13					
Étude prospective	40,5	15,5	89,3	498,3	65,7
Modèle statistique*					
ACSP (Schanzer) [‡]	1,4 (0,0-2,9)	17,5 (13,9-21,0)	104,2 (82,3-126,1)	406,5 (352,2-460,9)	61,0 (52,1-69,9)
CDC (Thompson) [¶]	3,6 (1,8-5,4)	19,3 (13,8-19,6)	110,2 (108,-138,8)	425,2 (419,1-504,1)	71,5 (56,6-72,5)
2013-14					
Étude prospective	36,0	20,8	52,4	100,6	32,4
Modèle statistique*					
ACSP (Schanzer) [‡]	15,6 (0,6-30,6)	17,7 (14,0-21,5)	73,31 (50,9-95,7)	269,9 (214,4-325,6)	46,1 (36,7-55,5)
CDC (Thompson) [¶]	41,5 (21,6-59,9)	18,9 (14,5-19,5)	76,19 (60,9-104,0)	225,1 (177,5-308,7)	47,7 (32,5-55,4)

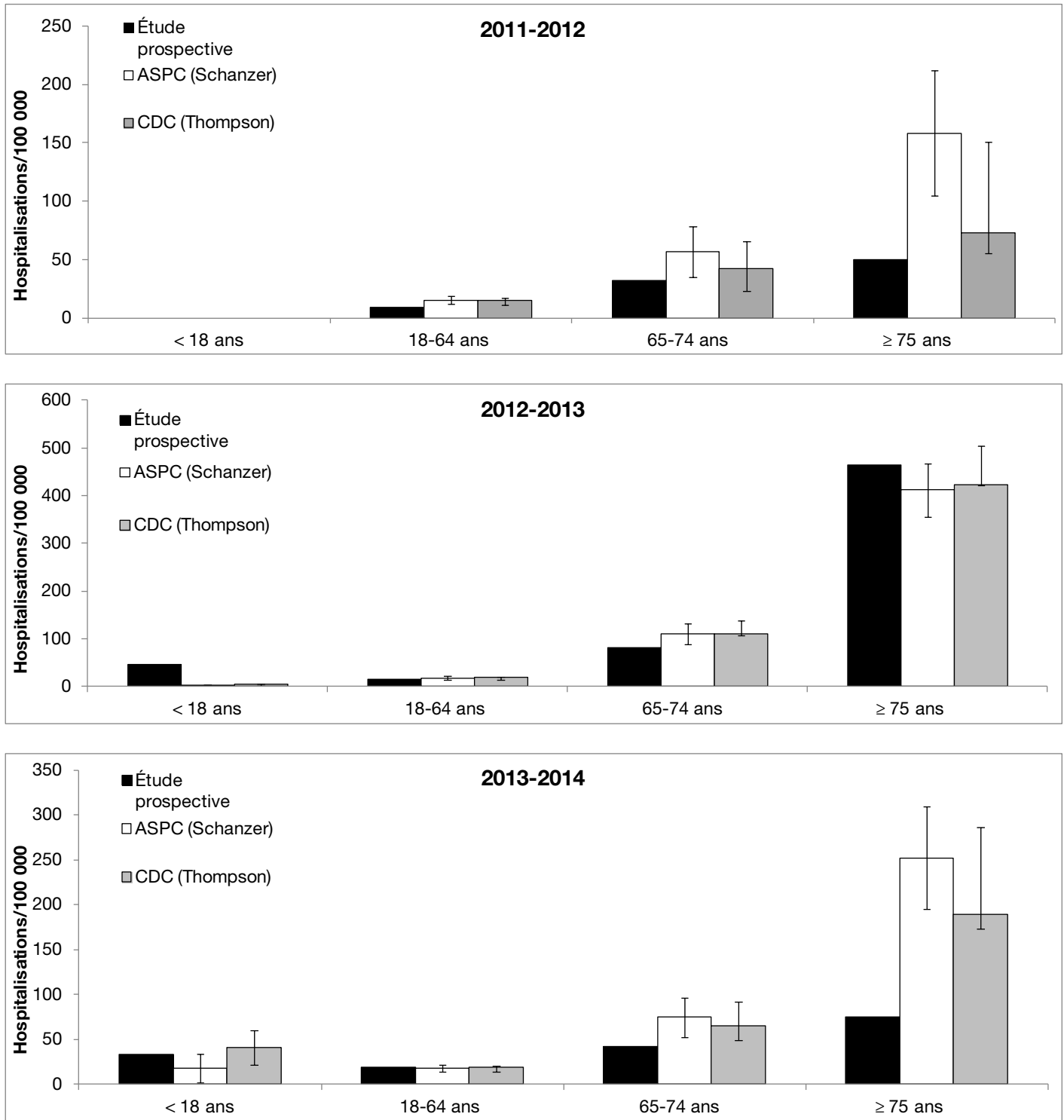
* Taux estimé (IC à 95 %).

‡ Le modèle statistique est une régression de Poisson avec lien d'identité ajustant pour le VRS, la tendance et les vacances de Noël et début de l'année.

¶ Le modèle statistique est une régression de Poisson avec lien log ajustant pour le VRS et la tendance.

En gras, significativement différent de l'étude prospective.

Figure 3 Taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza dans l'étude prospective et estimés à partir des modèles statistiques, pic des saisons influenza



5 Discussion

Le développement des approches indirectes d'estimation de la morbidité attribuable à l'influenza a été basé sur le manque de données prospectives où on aurait testé de façon systématique tous les patients avec une infection influenza potentielle en utilisant un test de laboratoire ayant une sensibilité et une spécificité acceptables. L'étude prospective a été menée dans des hôpitaux où tous les patients présentant des symptômes respiratoires sont testés de façon systématique pendant les épidémies saisonnières influenza grâce à des mécanismes mis en place par les équipes en prévention des infections. De plus, ces hôpitaux desservent un bassin de population bien délimité. Nous avons utilisé un test TAAN ayant une sensibilité et une spécificité qui se comparent avantageusement avec les tests utilisés plus couramment. Afin d'obtenir une valeur estimée la plus exhaustive possible de la morbidité attribuable à l'influenza dans les hôpitaux participants, nous avons tenu compte des patients qui auraient pu être manqués par les infirmières de recherche pour des considérations opérationnelles en vérifiant dans le fichier MED-ÉCHO le nombre d'hospitalisations pour différents codes respiratoires pendant les périodes de l'étude prospective.

Un des résultats de l'expérience des 3 saisons de l'étude prospective est que l'utilisation du diagnostic IP n'est pas appropriée pour la mesure de la morbidité attribuable à l'influenza puisqu'il la sous-estime d'environ 50 % en n'incluant pas les patients avec d'autres diagnostics respiratoires parmi lesquels une proportion importante peuvent avoir de l'influenza^[12-14]. Ainsi, pour mieux répondre aux objectifs d'une estimation la plus complète de la morbidité attribuable à l'influenza, nous nous sommes basés sur les codes pour différentes conditions respiratoires, au lieu d'utiliser les IP. Nous croyons que le taux d'hospitalisations attribuables à l'influenza fourni par la méthodologie utilisée, basée sur les observations de l'étude prospective, est une des mesures les plus exhaustives de la véritable morbidité due à l'influenza et une référence valide pour les valeurs estimées obtenues en utilisant des méthodes statistiques indirectes.

Les valeurs estimées obtenues à partir des modèles statistiques indirectes utilisés suivaient les tendances générales d'une saison à l'autre et parmi les différents groupes d'âge. Cependant, ces valeurs estimées présentaient une grande variabilité par rapport aux taux de référence obtenus à partir de l'étude prospective. Des surestimations ont été notées le plus souvent, surtout avec la méthode utilisée par les CDC, mais une sous-estimation a aussi été observée parmi les enfants pendant la saison 2012-2013 qui a été une saison avec prédominance du sous-type A(H3N2). Parmi les personnes âgées, les valeurs estimées indirectes étaient plus proches des taux de référence pendant la saison 2012-2013, alors qu'une surestimation importante était observée pendant les 2 saisons avec circulation du sous-type A(H1N1) (2011-2012 et 2013-2014). Deux saisons de validation des deux méthodes indirectes chez les enfants, et trois saisons dans les différentes strates d'âge des adultes ne nous permettent pas de détecter un type de comportement qui pourrait être généralisé. Ces résultats suggèrent que l'utilisation des deux méthodes évaluées pour la prédiction de la morbidité attribuable à l'influenza n'est pas appropriée.

Plusieurs causes auraient pu contribuer à cette discordance, la principale raison étant le fait que les méthodes indirectes d'estimation utilisant les banques administratives sont des études écologiques basées sur la corrélation statistique entre le nombre d'hospitalisations et les données de circulation des virus de l'influenza au niveau populationnel qui ne reflètent pas nécessairement ce qui est observé au niveau individuel. Plus précisément, certains des facteurs qui auraient pu contribuer aux différences entre les résultats de l'étude prospective et les estimations obtenues en utilisant les méthodes statistiques indirectes sont : la violation de certaines hypothèses à la base des modèles utilisés; la qualité des données-sources utilisées (par exemple, l'utilisation de données de circulation du virus de l'influenza agrégées pour tous les groupes d'âge au lieu de données par groupe d'âge), ainsi que le manque d'ajustement pour d'autres facteurs pouvant expliquer l'augmentation de la morbidité respiratoire pendant l'hiver (température, autres virus respiratoires).

Parmi les limites de cette étude, il faut mentionner le fait que les taux de références ont été calculés en se basant sur seulement 4 CH. Même si la population

desservie par ces hôpitaux représente environ 10 % de la population québécoise et que les patients hospitalisés avec des diagnostics respiratoires dans ces hôpitaux représentent 9 %-10 % de tous les patients du Québec hospitalisés pour ces diagnostics, il se peut que la clientèle soit différente de celle des autres CH selon certaines caractéristiques (âge, maladies sous-jacentes, fragilité, couverture vaccinale). De plus, on aurait pu manquer certains patients pour des raisons opérationnelles et logistiques. Cependant, en assumant la même proportion de confirmation influenza que celle obtenue dans l'étude à tous les patients avec des diagnostics respiratoires recensés sur MED-ÉCHO, l'estimation maximale de la morbidité hospitalière attribuable à l'influenza, a eu comme conséquence une augmentation de tout au plus 1/3 des taux de référence. Cela ne change pas les discordances importantes de l'ordre de 2-3 fois entre les valeurs estimées indirectes et celles de l'étude prospective observées parmi les patients les plus âgés pendant 2 des 3 saisons examinées.

Finalement, le nombre de complications parmi les patients avec influenza hospitalisés dans les 4 CH pendant le pic de la saison influenza est réduit, limitant ainsi les possibilités d'extrapolation d'événements plus rares.

Dans les dernières années, plusieurs ajustements statistiques ont été apportés aux méthodes indirectes utilisées pour estimer la morbidité attribuable à l'influenza à partir des banques de données administratives. Cependant, on ne sait pas si un meilleur ajustement des modèles obtenus garantit une meilleure mesure du fardeau influenza. Des études de validation sur plusieurs saisons sont nécessaires, afin de pouvoir obtenir des données plus fiables.

6 Conclusion

- Les méthodes statistiques indirectes utilisées ont la capacité d'identifier les changements relatifs dans les hospitalisations attribuables à l'influenza par strate d'âge et par saison. Cependant, les valeurs estimées ponctuelles spécifiques par groupe d'âge et par saison peuvent ne pas correspondre aux données mesurées dans les études prospectives; les causes de ces discordances sont difficiles à cerner.

- En absence d'autres sources de données, les méthodes statistiques indirectes pourraient être utilisées pour évaluer les tendances historiques des hospitalisations attribuables à l'influenza. Cependant, elles ne sont pas appropriées pour quantifier la morbidité attribuable à l'influenza dans des sous-populations spécifiques pendant des saisons particulières.
- Étant donné la non-disponibilité en temps réel des banques de données administratives, les méthodes statistiques indirectes ne peuvent pas être utilisées pour la vigie. Une étude ou une surveillance prospective avec confirmation de laboratoire influenza en utilisant des tests hautement sensibles et spécifiques est essentielle, afin de répondre aux objectifs de surveillance et de vigie.
- Des études additionnelles sont nécessaires, afin de valider les nouvelles méthodes statistiques sur plusieurs saisons influenza.

7 Recommandations

- Des améliorations aux modèles utilisés par les CDC et l'ASPC devraient être évaluées :
 - En utilisant des données de circulation virale par strate d'âge spécifique;
 - En ajoutant d'autres ajustements tels que le contrôle de l'autocorrélation et des facteurs environnementaux; des termes périodiques mobiles, des méthodes bayésiennes, etc.;
- L'élargissement de la surveillance à un nombre plus grand de CH est nécessaire, afin d'améliorer la représentativité des complications dues à l'influenza chez les cas hospitalisés lorsqu'elles sont estimées au niveau provincial. La possibilité d'utiliser des plateformes informatiques existantes pourrait être explorée;
- La poursuite des études prospectives est nécessaire, afin de pouvoir calculer des taux de référence pour la validation des méthodes indirectes sur plusieurs saisons.

Références

1. Serfling, R.E. (1963) Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-Influenza deaths. *Public Health Rep*, 78(6), 494-506.
2. Neuzil, K.M., Mellen, B.G., Wright, P.F., et collab. (2000) The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*, 342(4), 225-231.
3. Izurieta, H.S., Thompson, W.W., Kramarz, P., et collab. (2000) Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*, 342(4), 232-239.
4. Simonsen, L., Clarke, M.J., Williamson, G.D., et collab. (1997) The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health*, 87(12), 1944-50.
5. Thompson, W.W., Shay, D.K., Weintraub, E., et collab. (2003) Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 289(2), 179-186.
6. Thompson, W.W., Shay, D.K., Weintraub, E., et collab. (2004) Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*, 292(11), 1333-40.
7. Schanzer, D.L., Langley, J.M. et Tam, T.W. (2006) Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J*, 25(9), 795-800.
8. Schanzer, D.L., Langley, J.M. et Tam, T.W. (2008) Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza Other Respir Viruses*, 2(1), 1-8.
9. Schanzer, D.L., Sevenhuysen, C., Winchester, B., et collab. (2013) Estimating influenza deaths in Canada, 1992-2009. *PloS One*, 8(11), e80481.
10. Gilca, R., De Serres, G., Skowronski, D., et collab. (2009) The need for validation of statistical methods for estimating respiratory virus-attributable hospitalization. *Am J Epidemiol*, 170(7), 925-36.
11. Yang, L., Chiu, S.S., Chan, K.P., et collab. (2011) Validation of statistical models for estimating hospitalization associated with influenza and other respiratory viruses. *PloS One*, 6(3), e17882.
12. Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., et collab. (2013) *Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2011-2012*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 48 p.
13. Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., et collab. (2014) *Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2012-2013*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 60 p.
14. Gilca, R., Douville Fradet, M., Amini, R., et collab. (2015) *Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2013-2014*, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 19 p.

