

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Epidémiologie des patients ayant présenté une grippe diagnostiquée par
PCR aux urgences du CHU de Lille sur l'hiver 2018-2019**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 1^{er} Avril 2021 à 18h au Pôle
Recherche

par Quentin DEVEY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Docteur Jamal Eddine JABRAN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sophie PANAGET

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

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AIT : Accident Ischémique Transitoire

BGN : Bacille Gram Négatif

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} Génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CRP : Protéine C Réactive

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

ECCO2R: Extracorporeal CO2 Removal

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

ERS : European Respiratory Society

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PBPG : Pneumopathie Bactérienne Post Grippale

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SASM : Staphylococcus Aureus Sensible à la Méthicilline

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

Table des matières

I) Introduction.....	6
1) Généralités sur la grippe.....	6
2) Physiopathologie.....	6
3) Clinique.....	7
4) Examens complémentaires	8
a) Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).....	9
b) Tests PCR.....	9
5) Complications	10
a) Complications respiratoires	10
b) Complications extra pulmonaires	11
6) Traitements.....	12
7) Prévention.....	14
8) Réseaux de surveillance	15
9) Prise en charge aux urgences	16
10) Objectifs de l'étude	17
II) Matériels et méthodes.....	19
1) Présentation de l'étude.....	19
2) Recueil de données.....	19
3) Statistiques.....	24
III) Résultats.....	25
1) Caractéristiques épidémiologiques	25
2) Examen clinique aux urgences.....	31
3) Examens complémentaires	34
4) Complications de la grippe.....	36
5) Prise en charge de la grippe.....	37
6) Devenir des patients	39
7) Comparaison entre les patients présentant une PBPG de ceux ne présentant pas de PBPG.....	41
IV) Discussion.....	43
1) Critiques des résultats	43
2) Biais de l'étude.....	53
3) Perspectives	54
V) Conclusion	55
Bibliographie.....	56

I) Introduction

1) Généralités sur la grippe

La grippe saisonnière est une infection respiratoire fréquente et très contagieuse.

La circulation du virus peut se retrouver sous 3 formes :

- Sporadique, avec quelques cas dans la population
- Epidémique, avec des cas plus nombreux, qui s'étendent rapidement et qui se propagent dans une région
- Pandémique.

Une pandémie de grippe survient lorsqu'un nouveau virus grippal apparaît et se propage dans le monde (1). Les pandémies de grippe surviennent tous les 10 à 50 ans, de manière imprévisible (2). Depuis 1510, il y a eu 14 pandémies, dont la grippe espagnole de 1918, considérée comme la plus grave car responsable d'environ 50 millions de décès. Dans le monde, l'épidémie de grippe est responsable de 290 000 à 650 000 décès par an. La plupart de ces décès surviennent chez les personnes âgées de plus de 65 ans (3).

2) Physiopathologie

Le virus de la grippe, appelé *Myxovirus influenzae*, appartient à la famille des *Orthomyxoviridae*. Il se divise en 3 types : A, B et C.

Les virus influenza A sont classés en sous types, selon la nature des glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine et la neuraminidase (4). Il est actuellement décrit 18

hémagglutinines et 11 neuraminidases différentes, mais seuls les sous types H1N1 et H3N2 circulent chez l'Homme. Le virus influenza B est strictement humain. Il circule actuellement deux lignages de virus B différents : B-Yamagata et B- Victoria (5).

Le virus évolue par glissements antigéniques. Les glissements antigéniques résultent du taux important d'erreurs de l'ARN polymérase viral au cours de la réplication du génome, à l'origine de modifications de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Ils permettent ainsi au virus d'échapper au système immunitaire (6). Le virus évolue également par cassures antigéniques, responsables de pandémies.

La transmission est strictement interhumaine. Elle est soit directe, par l'intermédiaire des gouttelettes, soit indirecte, par manuportage. La transmission peut se faire avant le début des signes cliniques et jusqu'à 6 jours après le début des symptômes. La transmission est marquée au tout début de la maladie, avec un pic d'excrétion virale au 2ème jour (7). La durée d'incubation d'un virus est le temps écoulé entre l'infection et l'apparition des premiers symptômes. L'incubation du virus de la grippe est de 1 à 3 jours (4).

3) Clinique

Les manifestations cliniques de la grippe sont nombreuses, ce qui rend le diagnostic difficile. Le début de la symptomatologie est brutal et se manifeste par un malaise général fébrile : frissons, fièvre élevée, myalgies, céphalées. Lors de la phase d'état, l'intensité des signes généraux et fonctionnels est importante, contrastant avec des signes physiques pauvres. La phase d'état est variable, et peut associer : fièvre élevée, tachycardie, frissons, asthénie, anorexie, abattement, rhinorrhée, douleurs

pharyngo-laryngées, dysphagie, dysphonie, brûlures rétro-sternales, toux, céphalées frontales et rétro orbitaires, photophobie (8). Il peut persister une asthénie et une toux résiduelle lors de la guérison pouvant durer plusieurs semaines (4).

4) Examens complémentaires

Le diagnostic de syndrome grippal est clinique, mais on ne peut pas confirmer avec certitude une grippe cliniquement, car les autres virus respiratoires peuvent être eux-mêmes responsables de syndromes grippaux (2). Lorsque le patient présente une grippe saisonnière non compliquée, il n'y a pas d'indication à effectuer des examens microbiologiques. Les prélèvements sont indiqués chez les patients hospitalisés dans le cadre d'une complication respiratoire ou extra-respiratoire de la grippe, afin de guider les précautions complémentaires d'hygiène et le traitement (4) (9).

La réplication du virus de la grippe se fait essentiellement au niveau des voies aériennes supérieures. Les méthodes de prélèvements de choix sont l'écouvillonnage du nez, l'écouvillonnage nasopharyngé ou le lavage nasal. La détection du virus ne peut se faire que pendant sa période de multiplication, dans les voies aériennes du patient. En moyenne, le virus est présent 4 à 5 jours chez l'adulte, 7 à 10 jours chez l'enfant, 3 à 5 jours chez la personne âgée, et plusieurs semaines chez un patient immunodéprimé (5). Les examens complémentaires sont donc à réaliser dans les 3 premiers jours de la maladie, au moment où la charge virale est la plus élevée (2).

a) Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

Les TROD grippe reposent sur le principe d'une immunochromatographie sur membrane. Ce sont des tests de détection antigéniques très rapides, donnant un résultat en moins de 30 minutes, qui peuvent être réalisés au lit du patient. Ils sont spécifiques mais peu sensibles. Ils ont une excellente valeur prédictive positive mais une très mauvaise valeur prédictive négative. Un TROD positif permet donc de diagnostiquer une grippe, mais un TROD négatif ne peut pas exclure le diagnostic de grippe (5).

b) Tests PCR

Les tests « Polymerase Chain Reaction » (PCR) sont le gold standard. Ils sont rapides, fiables, sensibles et spécifiques. Ils font un diagnostic simple, positif ou négatif. Il existe des tests PCR dit « en temps réel » qui donnent une valeur permettant d'estimer la charge virale dans l'échantillon testé. Le temps de réponse d'une PCR en temps réel est de 2 à 3 heures (5). Ce test peut être incorporé dans des tests multiplex, où d'autres virus respiratoires sont recherchés. Certaines PCR multiplex vont par exemple détecter une dizaine de virus et 4 bactéries : adénovirus, coronavirus HKU1/NL63/229E/OC43, métapneumovirus hMPV, enterovirus/rhinovirus, grippe A/B, virus parainfluenza 1-4, virus respiratoire syncytial VRS, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, +/- *Legionella pneumophila*, +/- MERS-coronavirus (10).

5) Complications

Il existe des complications respiratoires et des complications extra respiratoires de la grippe.

a) Complications respiratoires

Les pneumopathies font parties des complications les plus graves de la grippe. La plupart des décès liés à la grippe sont dues aux infections bactériennes secondaires. Lors de la pandémie grippale de 1918, alors que le virus influenza n'avait pas encore été identifié, les bactéries *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* étaient retrouvés dans les poumons des patients décédés. Le Dr Louis Cruveilhier de l'Institut Pasteur a dit en 1919 « Si la grippe condamne, les infections secondaires exécutent ». La bactérie la plus fréquemment identifiée est le *Streptococcus pneumoniae*, devant le *Staphylococcus aureus*, l'*Haemophilus influenzae* qui est actuellement en forte régression, les autres streptocoques de type hémolytique, et des bactéries à gram négatifs. La Pneumopathie Bactérienne Post Grippale, que nous appellerons PBPG pour la suite de l'exposé, se manifeste initialement par un syndrome grippal, puis est suivi vers le 7^{ème} jour des symptômes d'une pneumopathie. Les symptômes sont la fièvre, la dyspnée et la toux. On retrouve aussi une opacité alvéolaire radiographique (2).

Les PBPG à *Chlamydia pneumoniae*, à *Mycoplasma pneumoniae* et à *Legionella pneumophila* sont beaucoup plus rares.

Les pneumopathies virales primaires se manifestent par un tableau de SDRA survenant 2 à 3 jours après le début des symptômes de la grippe et rapidement

résolutif. Elles sont parfois associées à des tableaux de défaillance multiviscérale et à des embolies pulmonaires (2). Bien que les pneumopathies virales primaires soient souvent décrites comme une complication de la grippe lors des pandémies de grippe, elles sont rares lors des épidémies de grippe saisonnière. (11)

Lors de la pandémie H1N1 de 2009, des gripes compliquées d'aspergilloses pulmonaires ou trachéobronchiques invasives ont été décrites. Le facteur favorisant lors de ces infections est la corticothérapie. Mais certains cas sont survenus chez des patients immunocompétents, faisant suspecter le rôle propre de l'immunodépression induite par l'infection virale (2).

Les virus influenza sont également responsables de tableaux d'otite moyenne aiguë, de sinusite, de trachéite, de bronchite.

b) Complications extra pulmonaires

Il existe également des complications extra pulmonaires de la grippe (12). (Annexe 1). Les deux complications extra pulmonaires de la grippe les plus fréquentes sont les myocardites virales et les encéphalites virales.

Concernant les atteintes cardiaques, les études épidémiologiques montrent une augmentation de la mortalité cardio vasculaire pendant les épidémies de grippe. Une myocardite a été diagnostiquée chez 0,4% à 13% des patients hospitalisés pour une grippe. Il y aurait une association significative entre les infections respiratoires, dont la grippe, et l'infarctus du myocarde chez la personne âgée (13). Le risque de survenue d'un premier infarctus du myocarde est plus élevé durant les 3 à 7 premiers jours d'une infection respiratoire aiguë, et notamment de la grippe (2). Ceci serait lié à

l'environnement thrombogène créé par les infections, avec une activation des plaquettes et un dysfonctionnement endothélial.

De nombreux cas de Syndrome de Guillain Barré représentent une réponse auto-immune déclenchée par un agent infectieux, 2 à 6 semaines après l'infection initiale, et causés majoritairement par *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, ou l'EBV. Dans les pays occidentaux, 60 à 70% des cas de syndrome de Guillain Barré n'ont pas d'étiologie identifiée, et le virus influenza pourrait être un agent infectieux en cause dans ce syndrome (12).

La grippe peut aussi provoquer des décompensations d'organe. On peut retrouver une décompensation de bronchopathie, comme un asthme, une bronchite chronique ou une mucoviscidose. Elle peut faire décompenser un diabète, ou provoquer une insuffisance cardiaque aiguë chez un patient insuffisant cardiaque chronique. (2)

6) Traitements

Le traitement de la grippe comprend des antalgiques ainsi que des antipyrétiques si la fièvre est mal tolérée. Il repose principalement sur du repos au domicile, avec un arrêt de travail pour éviter la transmission si le patient travaille en groupe. L'hydratation et de la nutrition doivent être contrôlés. Les anti inflammatoires, les corticoïdes, les antitussifs et les fluidifiants bronchiques ne sont pas indiqués dans le traitement de la grippe (4).

L'explication des mesures d'hygiène est indispensable afin de limiter au maximum la propagation du virus. Elles comprennent notamment le port d'un masque chirurgical,

le lavage régulier des mains avec une solution hydro alcoolique et le renouvellement régulier de l'air de la chambre (5).

Le traitement antigrippal spécifique repose sur l'utilisation d'inhibiteur de la neuraminidase. Le seul traitement antiviral disponible en France actuellement est l'oseltamivir. (5)

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande l'utilisation de l'oseltamivir, quel que soit le statut vaccinal du patient, dans plusieurs situations:

- En curatif : pour les personnes symptomatiques, jugées à risque de complications (annexe 2), quel que soit l'âge, pour les personnes présentant une grippe grave d'emblée, ou dont l'état clinique s'aggrave, et pour les personnes dont l'état justifie une hospitalisation.
- En traitement préemptif, chez les personnes asymptomatiques, et jugées à risque très élevé de complications liées à la grippe, quel que soit leur âge, et en contact étroit avec un cas typique de grippe.
- En traitement prophylactique en post exposition, chez les personnes jugées à risque de complications (annexe 2), âgées de 1an et plus, après un contact étroit datant de moins de 48h avec un cas typique de grippe, et dans une collectivité de personnes à risque (14).

Le traitement par oseltamivir est à débiter dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Chez l'adulte, le traitement curatif est administré par voie orale, à la posologie de 75mg 2/jour et pour une durée de 5 jours. Le traitement préemptif est administré à la même posologie et pour la même durée. Le traitement antiviral en

prophylaxie est l'oseltamivir, par voie orale, à la posologie de 75mg/jour et pour une durée de 10 jours (14). (Annexe 3).

La revue Cochrane, publiée en 2014, reprend les données de 46 essais cliniques et met en évidence, chez les adultes présentant une grippe et traités par oseltamivir :

- Une diminution de la durée des symptômes de 16,9 heures
- Une diminution de 1% du nombre de pneumopathies
- Une faible réduction des hospitalisations (14).

De plus, cette étude met en évidence que l'oseltamivir utilisé en traitement prophylactique entraîne :

- Une diminution de 3,05% des cas de grippe confirmées symptomatiques
- Une diminution de 13,6% des cas de grippe confirmées symptomatiques au sein des foyers (14).

7) Prévention

Pour éviter la transmission du virus, les mesures d'hygiène et les mesures barrières simples sont utiles : port d'un masque chirurgical, renouvellement régulier de l'air de la chambre, lavage régulier des mains avec une solution hydro-alcoolique. (5)

En plus de ces règles d'hygiène, le deuxième outil de prévention est la vaccination. Le vaccin contre la grippe est un vaccin viral inactivé, réalisé en injection intramusculaire. Le choix des souches vaccinales pour l'année suivante est déterminé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en février ou en mars pour l'hémisphère nord, et en octobre pour l'hémisphère sud (15).

Pour l'année 2018-2019, il y avait 4 vaccins antigrippaux disponibles en France (15) :

- Influvac, trivalent
- FluarixTetra
- Vaxigrip tetra
- Influvac tetra

La vaccination antigrippale est recommandée chez les adultes de plus de 65ans, chez les professionnels de santé, chez les personnes en contact régulier et étroit avec des personnes à risque de grippe sévère, chez le personnel navigant des bateaux de croisière, des avions, et chez le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (4).

Le vaccin est recommandé dans les populations à risque (16). (Annexe 2).

8) Réseaux de surveillance

Différents réseaux nationaux surveillent les cas de grippe. Santé Publique France fait une synthèse des données internationales et publie des données nationales de consultation aux urgences pour syndrome grippal. Les cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE) publient des données régionales (4). Le Réseau Sentinelles est un réseau de recherche et de veille en soins de premiers recours, créé en 1984. Il est constitué d'environ 1300 médecins généralistes libéraux et de pédiatres libéraux. Il permet un suivi épidémiologique des cas de grippe (17). A l'hôpital, le réseau « Oscour » permet un suivi du nombre de passages et d'hospitalisations pour grippe (18).

9) Prise en charge aux urgences

Aux urgences, devant une suspicion de grippe, les précautions standards et complémentaires de type « gouttelettes » doivent être mis en place. Le patient doit porter un masque chirurgical et doit pratiquer une hygiène des mains par frictions hydro alcooliques. Pour le soignant, les précautions complémentaires de type « gouttelettes » s'appliquent : stricte application des précautions standards et port d'un masque chirurgical. Lors des manœuvres dites « invasives » (telles que la fibroscopie, l'aspiration bronchique, la kinésithérapie respiratoire...), le soignant doit porter un masque FFP2 à usage unique. De plus, un isolement relatif avec conseils de mesures d'éloignement physique est souhaitable (8).

Après la mise en place de ces précautions, il convient d'évaluer la gravité, puis de rechercher et de traiter des complications.

En fonction de la situation, un traitement sera entrepris : soit uniquement symptomatique, soit avec un antiviral associé (14). (Annexe 3). Une confirmation microbiologique est indiquée chez les patients hospitalisés dans le cadre d'une complication respiratoire ou extra-respiratoire de la grippe. (8). (Annexe 4). En fonction de la situation clinique, un retour à domicile ou une hospitalisation est indiquée. L'hospitalisation doit se faire en chambre individuelle avec l'application de précautions standards, associées aux précautions complémentaires de type gouttelettes (8).

10) Objectifs de l'étude

Les Hauts de France sont la 3^{ème} région la plus peuplée de France, avec 6 003 815 habitants en 2019. Le Nord est le département le plus peuplé de France et la ville de Lille est au cœur d'une métropole de plus de 2,6 millions d'habitants (19). Le CHRU de Lille est l'un des plus grand campus santé du Nord de l'Europe, il prend en charge près de 1,4 millions de patients par an. Il est donc confronté chaque année aux problématiques de la grippe (20). La grippe est une pathologie fréquente et potentiellement mortelle. Les médecins urgentistes et les médecins généralistes, en tant que professionnels de santé de premier recours, y sont particulièrement confrontés chaque hiver. Il est donc intéressant de décrire la population atteinte d'une grippe et ayant consulté aux urgences, afin d'en obtenir une meilleure vision et d'optimiser leur prise en charge. L'objectif principal de cette étude est de décrire la population ayant consulté aux urgences du CHRU de Lille pour une grippe confirmée par PCR durant l'hiver 2018-2019.

La PBPG est une complication fréquente et potentiellement grave de la grippe. L'objectif secondaire de cette étude est de chercher à mettre en évidence des facteurs de risque de PBPG. Il est intéressant de comparer ces deux populations, afin de tenter de soulever une hypothèse étiologique, c'est-à-dire de tenter d'identifier des facteurs de risque de PBPG compliquant une grippe. Trouver des facteurs de risque de PBPG permettrait de renforcer la surveillance des patients présentant ces facteurs de risque, d'établir une surveillance plus accrue et peut-être d'envisager une consultation chez le médecin traitant pour une réévaluation.

Aucune étude n'a montré le bénéfice d'une antibiothérapie chez les patients atteints d'une grippe en l'absence de signes d'infection bactérienne. De plus, une antibiothérapie d'emblée dans le cadre d'une grippe n'est pas envisageable, la résistance aux antibiotiques constituant à ce jour l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Cette résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel mais le mauvais usage des antibiotiques accélère le processus. Elle entraîne une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité (21).

II) Matériels et méthodes

1) Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, de 196 patients. La période d'inclusion s'étend de novembre 2018 à avril 2019. Nous avons inclus les patients adultes se présentant aux urgences du CHRU de Lille, et qui ont eu une grippe confirmée par PCR. Les enfants de moins de 16 ans n'ont pas été inclus dans l'étude. L'automate utilisé pour le test de diagnostic de grippe au CHRU de Lille est une PCR multiplex en temps réel : Xpert Flu/VRS/cepheid.

2) Recueil de données

Les informations ont été recueillies dans les dossiers médicaux informatiques du CHRU de Lille. Pour chaque patient, nous avons recueilli, à l'aide du compte rendu des urgences et du compte rendu des éventuelles hospitalisations :

<ul style="list-style-type: none"> • Les caractéristiques générales :
Age Sexe Date du passage dans le service d'urgence Présence ou absence d'une vaccination antigrippale ou antipneumococcique Profession, classée selon l'INSEE (22) Tabagisme*
<ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs de risque de complication de la grippe :
Respiratoires Cardiaques Neurologiques Rénales Hépatiques Diabète avec hémoglobine glyquée récente (de moins de 3 mois) Déficit immunitaire, primitif ou acquis (hors diabète et néoplasie active) Néoplasie active Grossesse Institution Surpoids ou obésité
<ul style="list-style-type: none"> • Les traitements au long cours et les traitements récents (corticoïdes, anti inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques, immunosuppresseurs, antiviraux, chimiothérapie)**
<ul style="list-style-type: none"> • La notion d'un contage infectieux
<ul style="list-style-type: none"> • Le parcours de soins :
Arrivée avec un moyen personnel Arrivée avec une ambulance Arrivée avec le SAMU ou le SMUR Arrivée avec les pompiers Adressé ou non par un professionnel de santé
<ul style="list-style-type: none"> • Les paramètres vitaux du patient lors de son arrivée aux urgences :
Tension artérielle systolique et diastolique Fréquence cardiaque Température Saturation, en air ambiant ou sous oxygène

<ul style="list-style-type: none"> • L'existence ou non de signes de gravité :
Dyspnée Signe de détresse respiratoire Confusion Signe de choc
<ul style="list-style-type: none"> • La présence de signes de syndrome grippaux : (5)
Asthénie Frissons Céphalées Myalgies Toux Rhinorrhée Expectoration Mal de gorge Vomissements Douleurs abdominales Diarrhées Douleurs thoraciques
<ul style="list-style-type: none"> • Le début de la symptomatologie
<ul style="list-style-type: none"> • La présence de co-infections pulmonaires***
<ul style="list-style-type: none"> • L'auscultation pulmonaire :
Crépitants Ronchi Sibilants
<ul style="list-style-type: none"> • La biologie :
Leucocytes Polynucléaires neutrophiles CRP Hémocultures ECBC Antigénurie pneumocoque et légionnelle Gaz du sang****
<ul style="list-style-type: none"> • L'imagerie :
Radio de thorax avec la présence ou non d'un foyer radiologique Scanner thoracique ou abdomino pelvien avec une visibilité sur le thorax

<ul style="list-style-type: none"> • La présence d'une complication de la grippe : (2)
Infection des voies aériennes supérieures Bronchite Pneumopathie (PBPG)***** Aspergillose Cardiaque Neurologique Oculaire Hématologique Décompensation d'une comorbidité sous-jacente ou décompensation d'organe
<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement mis en place :
Symptomatique Oseltamivir Antibiotique Corticoïdes Ventilation non invasive ECMO / ECCO2R
<ul style="list-style-type: none"> • Le devenir :
Retour à domicile Hospitalisation ou non Lieu d'hospitalisation, durée d'hospitalisation Passage en réanimation ou non Décès

* On parle de tabagisme sevré lorsque le patient n'a plus de consommation tabagique au-delà de 1 an (23).

** On parle de « traitements récents » lorsque qu'il est mentionné dans l'histoire de la maladie, dans le dossier des urgences.

*** Une co-infection est définie comme la mise en évidence d'un deuxième pathogène dans les prélèvements microbiologiques, en plus d'une PCR grippe positive.

**** Une hypoxémie est définie comme une diminution de la pression artérielle en oxygène (PaO2) lors de la mesure des gaz du sang. La limite inférieure de la PaO2 est

de 85mmHg à 20ans, et de 73mmHg à 70ans (24). Nous avons choisi de manière arbitraire de définir une hypoxémie comme une $PaO_2 < 80\text{mmHg}$.

***** Pour poser le diagnostic de PBPG, nous avons utilisé la définition de l'European Respiratory Society (ERS) : (25)

- Présence d'un foyer radiologique
- Présence d'une toux avec au moins un autre élément :
 - Fièvre > 4 jours
 - Dyspnée ou tachypnée
 - Foyer auscultatoire
- Pas d'autres causes évidentes

Le foyer auscultatoire a été validé sur la présence de crépitants n'ayant pas une autre origine probable (cardiaque, fibrose pulmonaire...)

Nous avons choisi de comparer le groupe de patients atteint d'une PBPG et le groupe de patients sans PBPG sur 7 critères :

- L'âge
- Le sexe
- Le tabac
- Les traitements immunosuppresseurs et apparentés
- Le diabète
- La présence de facteurs de risque respiratoires
- La présence de facteurs de risque cardiovasculaires

3) Statistiques

Le traitement des données a été réalisé à l'aide des logiciels R et Excel (Microsoft*)

Il comprend :

- La réalisation d'analyses descriptives :
 - Les variables quantitatives sont décrites au moyen des moyennes et écart-types en cas de distribution normale, ou au moyen des médianes et intervalles interquartiles en cas de distribution non normale.
 - Les variables qualitatives sont décrites au moyen d'effectifs et de pourcentages.

- La réalisation d'analyses bivariées :
 - Les moyennes sont comparées à l'aide d'un test paramétrique de Student (lorsque les groupes sont supérieurs ou égale à 30 individus par groupe), ou à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon (lorsque les groupes sont inférieurs à 30 individus par groupe)
 - Les proportions sont comparées à l'aide d'un test paramétrique de khi2 (lorsque les groupes sont supérieurs ou égale à 30 individus par groupe) ou à l'aide d'un test non paramétrique de Fisher (lorsque les groupes sont inférieurs à 30 individus par groupe)
 - Les résultats sont significatifs lorsque « p » est inférieur à 0,05.

III) Résultats

1) Caractéristiques épidémiologiques

196 patients ont été inclus dans l'étude. On dénombrait 100 hommes et 96 femmes.

L'âge moyen des patients était de 62,2 ans. 104 patients soit 53% avaient 65 ans ou plus. Tous les cas de grippe étaient des gripes de type A. Il n'y avait aucun cas de grippe B. La majorité des patients avait consulté aux urgences en février 2019 : 109 patients soit 55,6%. Parmi les 72 patients pour lesquels le statut vaccinal antigrippal était renseigné, 37 soit 18,9% étaient vaccinés. Parmi les 14 patients pour lesquels le statut vaccinal antipneumococcique était renseigné, 5 soit 2,6% étaient vaccinés contre le pneumocoque. 29 patients soit 14,8% présentaient un tabagisme actif, et 23 patients soit 11,7% un tabagisme sévère. 144 patients ne fumaient pas. Un contact infectieux était retrouvé chez 27 patients soit 13,8%. Concernant les traitements récents, 49 patients avaient débuté une antibiothérapie avant leur passage aux urgences, 17 patients une corticothérapie, et 3 patients une chimiothérapie.

La majorité des patients chez qui la profession était mentionnée dans le dossier était retraités (Tableau 1).

Profession, n (%)	
Artisan	7 (3.6)
Cadre	2 (1.0)
Employé	16 (8.2)
Ouvrier	2 (1.0)
Profession intermédiaire	7 (3.6)
Retraité	34 (17.3)
Sans emploi	3 (1.5)
Non renseigné	125 (63.8)

Tableau 1 : les professions

118 patients, soit 60,2%, présentaient des facteurs de risque de complications.

Plusieurs facteurs de risque pouvaient être présents chez un même patient.

Parmi les 93 patients ayant moins de 65 ans, 35 patients soit 37,6% avaient des facteurs de risque de complications.

La figure 1 présente la prévalence des facteurs de risque de complications de la grippe.

Les facteurs de risque respiratoires, le diabète et les facteurs de risque cardiaques sont les plus fréquemment retrouvés.

Prévalence des facteurs de risque de complications de la grippe

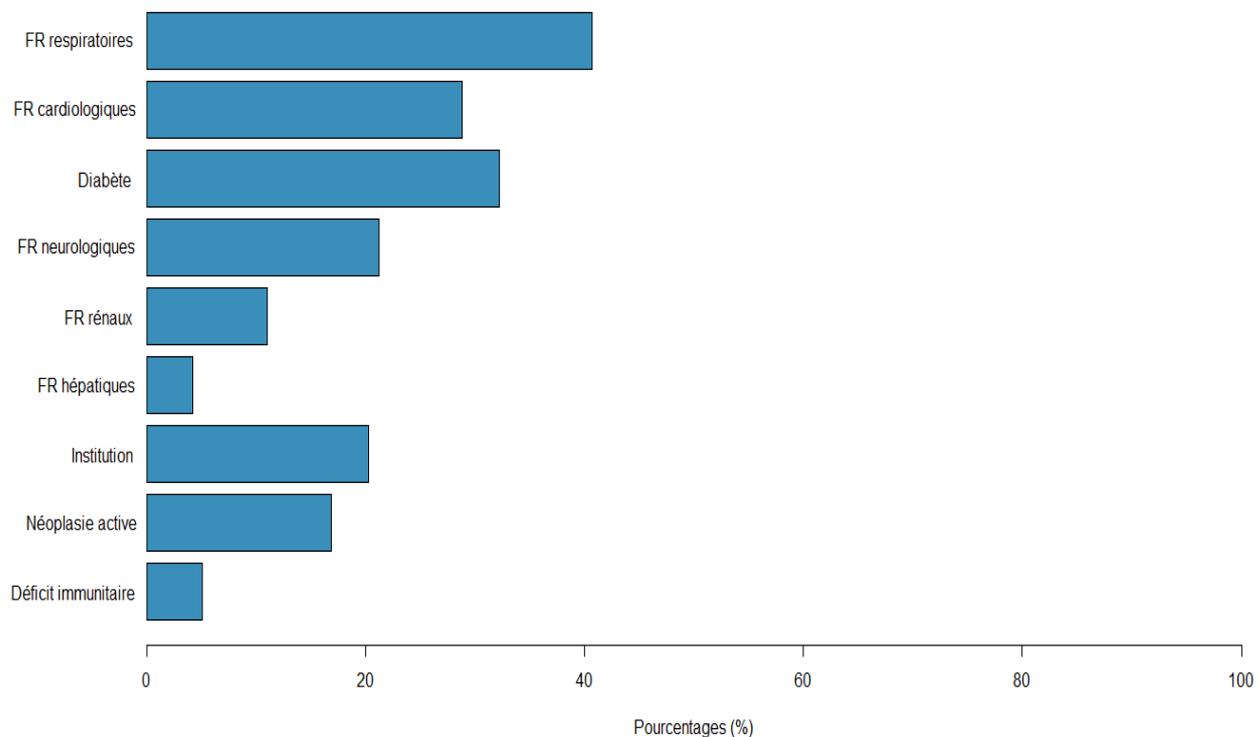


Figure 1 : les facteurs de risque (FR) de complications de la grippe

Concernant les facteurs de risque respiratoires se trouvant dans le tableau 2, parmi les patients avec des risques de complications, 48 patients, soit 40,7%, présentaient des facteurs de risque respiratoires. 15 patients avaient pour antécédent un asthme, 23 patients une BPCO, 5 patients étaient insuffisant respiratoire chronique et 5 patients étaient atteints d'une pneumopathie interstitielle.

Parmi les 93 patients âgés de moins de 65 ans, 17 patients présentaient des facteurs de risque respiratoires.

Facteurs de risque respiratoires, n (%) <i>(parmi les 118 patients concernés)</i>	
Oui	48 (40.7)
Non	70 (59.3)
Asthme, n (%) <i>(parmi les 48 patients concernés)</i>	15 (31.3)
BPCO, n (%) <i>(parmi les 48 patients concernés)</i>	23 (47.9)
Insuffisance respiratoire chronique, n (%) <i>(parmi les 48 patients concernés)</i>	5 (10.4)
Pneumopathie interstitielle, n (%) <i>(parmi les 48 patients concernés)</i>	5 (10.4)

Tableau 2 : les facteurs de risque respiratoires

Parmi les 118 patients avec des facteurs de risque, 38 patients soit 32,2% étaient diabétiques. Une hémoglobine glyquée datant de moins de 3 mois était renseignée chez 20 patients diabétiques. L'hémoglobine glyquée moyenne était de 7,7%.

Parmi les 93 patients âgés de moins de 65ans, 8 patients étaient diabétiques.

Concernant les facteurs de risque cardiaques, ils concernaient 34 patients, soit 28,8% des patients à risque de complications. 25 patients avaient un trouble du rythme, 3 patients étaient atteints d'une insuffisance cardiaque et 4 patients avaient une valvulopathie (tableau 3).

Parmi les 93 patients de moins de 65 ans, 6 patients présentaient des facteurs de risque cardiaques.

Facteurs de risque cardiaques, n (%) <i>(parmi les 118 patients concernés)</i>	
Oui	34 (28.8)
Non	84 (71.2)
Troubles du rythme, n (%) <i>(parmi les 34 patients concernés)</i>	25 (73.5)
Insuffisance cardiaque, n (%) <i>(parmi les 34 patients concernés)</i>	3 (8.8)
Valvulopathie, n (%) <i>(parmi les 34 patients concernés)</i>	4 (11.8)
Autres, n (%) <i>(parmi les 34 patients concernés)</i>	4 (11.8)

Tableau 3 : les facteurs de risque cardiaques

Concernant les facteurs de risque neurologiques, présentés dans le tableau 4, ils concernaient 25 patients, dont près de la moitié avaient des antécédents d'AVC (13 patients). 4 patients avaient un antécédent d'AIT et 5 patients étaient atteints d'épilepsie.

Parmi les 93 patients de moins de 65 ans, 5 patients présentaient des facteurs de risque neurologiques.

Facteurs de risque neurologiques, n (%) <i>(parmi les 118 patients concernés)</i>	
Oui	25 (21.2)
Non	93 (78.8)
AVC, n (%) <i>(parmi les 25 patients concernés)</i>	13 (52.0)
AIT, n (%) <i>(parmi les 25 patients concernés)</i>	4 (16.0)
Épilepsie, n (%) <i>(parmi les 25 patients concernés)</i>	5 (20.0)
Autres, n (%) <i>(parmi les 25 patients concernés)</i>	4 (16.0)

Tableau 4 : les facteurs de risque neurologiques

Concernant les autres facteurs de risque de complication : 20 patients soit 16,9% des patients à risque de complications, étaient atteints d'une néoplasie active. 13 patients soit 11% des patients à risque de complications, présentaient une pathologie rénale. 6 patients avaient pour antécédent un déficit immunitaire primitif et 5 patients présentaient une maladie hépatique.

Parmi les 68 patients pour lesquels l'indice de masse corporelle (IMC) était renseigné, l'IMC moyen est de 26 kg/m². 34 patients avaient un IMC normal. 32 patients étaient en surpoids ou obèses (tableau 5).

IMC, m (sd)	26.0 (5.6)
Catégories IMC, n (%)	
Insuffisance pondérale	2 (1.0)
Normal	34 (17.3)
Surpoids	16 (8.2)
Obésité stade 1	9 (4.6)
Obésité stade 2	6 (3.1)
Obésité stade 3	1 (0.5)
Non renseigné	128 (65.3)

Tableau 5 : L'indice de masse corporelle (IMC)

172 patients vivaient à domicile (87,8%), et 24 patients vivaient en institution (12,2%).

97 patients, soit quasiment la moitié des patients, étaient arrivés aux urgences par ambulance. 75 patients étaient venus par moyens personnels, 18 avec les pompiers, 4 par SAMU ou SMUR, 1 en taxi. 22 patients étaient adressés par un médecin traitant, 27 patients par le SAMU, et 4 patients par SOS médecins (tableau 6).

Arrivée aux urgences	
Transport, n (%)	
Ambulance	97 (49.5)
Moyens personnels	75 (38.3)
Pompiers	18 (9.2)
SAMU/SMUR	4 (2.0)
Taxi	1 (0.5)
Non renseigné	1 (0.5)
Adressé par le médecin traitant, n (%)	
Oui	22 (11.2)
Non	174 (88.8)
Adressé par le SAMU, n (%)	
Oui	27 (13.8)
Non	169 (86.2)
Adressé par SOS Médecin, n (%)	
Oui	4 (2.0)
Non	192 (98.0)

Tableau 6 : Les moyens de transport

2) Examen clinique aux urgences

Concernant l'examen clinique aux urgences : la saturation moyenne était de 95,6%. 55 patients soit 28,1% avaient une saturation égale ou inférieure à 94%. 68 patients soit 34,7% présentaient une hypertension artérielle à l'arrivée aux urgences. 39 patients soit 19,9% étaient hypotendus. 109 patients avaient de la fièvre à l'entrée aux urgences (Tableau 7).

Constantes aux urgences	
Saturation (%) m (sd)	95.6 (3.3)
Catégories saturation, n (%)	
≥ 95%	140 (71.4)
≤ 94%	55 (28.1)
Non renseigné	1 (0.5)
Conditions de prise de saturation, n (%)	
Air ambiant	151 (77.0)
Sous oxygénothérapie	44 (22.4)
Non renseigné	1 (0.5)
Pression artérielle systolique (mmHg) m (sd)	133.0 (25.1)
Pression artérielle diastolique (mmHg) m (sd)	73.2 (16.8)
Catégories tension artérielle, n (%)	
Hypertension artérielle	68 (34.7)
Hypotension artérielle	39 (19.9)
Tension artérielle normale	88 (44.9)
Non renseigné	1 (0.5)
Fréquence cardiaque (battements par minute) m (sd)	97.8 (19.7)
Température (en°), m (sd)	38.0 (1.2)
Fièvre, n (%)	
Oui	109 (55.6)
Non	87 (44.4)

Tableau 7 : les constantes à l'arrivée aux urgences

Concernant les symptômes grippaux, les 3 symptômes les plus retrouvés étaient : la toux, présente chez 161 patients soit 82,1%, les myalgies présentes chez 53 patients soit 27% et l'asthénie présente chez 50 patients soit 26,5% (Tableau 8).

Symptômes, n (%)	
Asthénie	52 (26.5)
Frissons	30 (15.3)
Céphalées	44 (22.4)
Myalgies	53 (27.0)
Toux	161 (82.1)
Rhinorrhée	13 (6.6)
Expectorations	44 (22.4)
Maux de gorge	11 (5.6)
Vomissements	37 (18.9)
Douleurs abdominales	15 (7.7)
Diarrhées	9 (4.6)
Douleurs thoraciques	10 (5.1)

Tableau 8 : les symptômes grippaux

Pour 166 patients soit 84,7%, les symptômes étaient apparus moins de 7 jours avant.

8 patients présentaient des symptômes depuis 7 à 14 jours et 9 patients avaient des symptômes depuis plus de 14 jours.

70 patients soit 35,7% présentaient des signes de gravité à l'entrée : 36 patients souffraient d'une dyspnée, 28 patients étaient en détresse respiratoire, 7 patients présentaient une confusion.

110 patients soit 56,1% avaient une auscultation pulmonaire pathologique. 52 patients présentaient des crépitants, 53 patients des ronchi, et 49 patients des sibilants.

3) Examens complémentaires

Concernant les examens complémentaires, on retrouvait une hyperleucocytose chez 43 patients (21,9%), et une leucopénie chez 21 patients (10,7%) (tableau 9).

Leucocytes, n (%)	
Leucopénie (< 4000)	21 (10.7)
Normaux	126 (64.3)
Hyperleucocytose (> 10 000)	43 (21.9)
Non réalisés	6 (3.1)
PNN, n (%)	
Neutropénie (< 2000)	8 (4.1)
Normaux	18 (9.2)
Polynucléose (> 7500)	12 (6.1)
Non réalisés	158 (80.6)
CRP, n (%)	
≤ 5	10 (5.1)
] 5 - 10]	11 (5.6)
] 10 - 15]	14 (7.1)
] 15 - 30]	38 (19.4)
] 30 - 60]	51 (26.0)
] 60 - 100]	27 (13.8)
] 100 - 200]	25 (12.8)
> 200	16 (8.2)
Non réalisé	4 (2.0)

Tableau 9 : Bilan biologique à l'entrée aux urgences

Des hémocultures avaient été réalisées chez 115 patients, 4 étaient positives.

Hémocultures, n (%)	
Négative	111 (56.6)
Non réalisées	81 (41.3)
Positive	4 (2.0)
Germe présent à l'hémoculture, n (%) (<i>parmi les 4 patients concernés</i>)	
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (25.0)
SASM (cathéter)	1 (25.0)
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (25.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (25.0)

Tableau 10 : les hémocultures

Des ECBC ont été réalisés chez 29 patients, 10 étaient positifs, dont 3 au germe *Pseudomonas aeruginosa* (tableau 11).

ECBC, n (%)	
Négatif	19 (9.7)
Non réalisé	167 (85.2)
Positif	10 (5.1)
Germes présents à l'ECBC, n (%) (<i>parmi les 10 patients concernés</i>)	
<i>Candida albicans</i>	1 (10.0)
<i>Candida glabrata</i>	1 (10.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (10.0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (10.0)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (10.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (30.0)
SASM	1 (10.0)
ECBC plurimicrobiens	1 (10.0)

Tableau 11 : les ECBC

15 patients (7,7%) présentait une co-infection pulmonaire, le germe le plus retrouvé était le pneumocoque (présent chez 4 patients) (Tableau 12).

Co-infections, n (%)	
Non	181 (92.3)
<i>Candida albicans</i>	1 (0.5)
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.5)
<i>Haemophilus influenza</i>	1 (0.5)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0.5)
Pneumocoque	4 (2.0)
Pneumocoque + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida albicans</i>	1 (0.5)
SASM	2 (1.0)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0.5)

Tableau 12 : les co-infections (hémocultures et ECBC)

Des gaz du sang avaient été réalisés chez 89 patients (45,4%). Une hypoxémie était retrouvée chez 55 patients.

Sur les 171 radiographies de thorax réalisées, 70 étaient anormales. Parmi ces radiographies de thorax anormales, la moitié montrait un foyer. Un scanner thoracique avait été réalisé chez 17 patients. Un foyer infectieux pulmonaire était retrouvé chez 9 patients. La radiographie de thorax de ces 9 patients montrait également un foyer infectieux.

4) Complications de la grippe

96 patients soit 49% étaient atteints d'une grippe compliquée. Il y avait 29 cas de PBPG, soit 30,2% des complications. La grippe s'était compliquée d'une bronchite chez 43 patients soit 44,8% des complications, d'une complication cardiaque chez 8 patients soit 8,3% des complications. 47 patients avaient présenté une décompensation d'une comorbidité soit 49% des complications (figure 2).

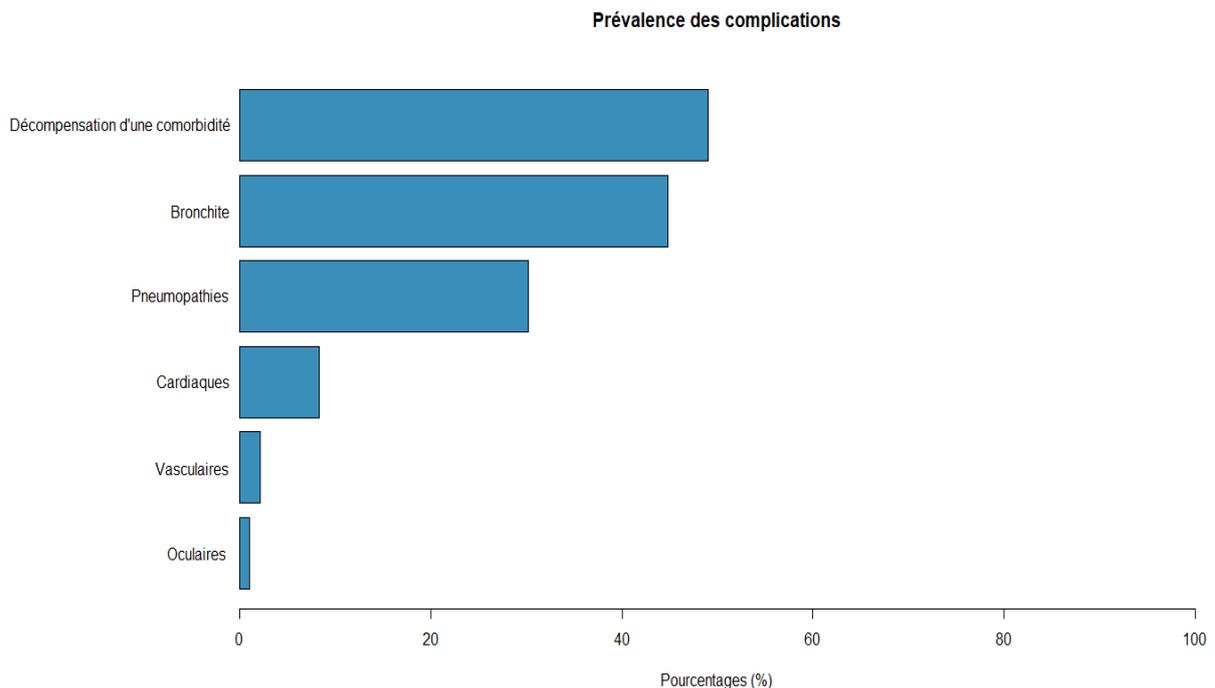


Figure 2 : les complications de la grippe

5) Prise en charge de la grippe

59 patients avaient bénéficié d'un traitement symptomatique.

89 patients soit 45,4% avaient bénéficié d'un traitement par oseltamivir.

110 patients soit plus de la moitié des patients (56,1%), avaient reçu un traitement antibiotique. L'antibiotique le plus utilisé était l'amoxicilline/acide clavulanique : 64 patients avaient bénéficié de cet antibiotique. 39 patients soit 35,5% avaient bénéficié d'un traitement par céphalosporines de 3^{ème} génération (Tableau 13).

Parmi les 29 patients présentant une PBPG : 18 avaient bénéficié d'un traitement antibiotique par amoxicilline-acide clavulanique, 9 d'un traitement par céphalosporine de 3^{ème} génération, 7 par macrolides, 6 par fluoroquinolones, 4 par tazocilline.

Antibiotique, n (%)	
Oui	110 (56.1)
Non	86 (43.9)
Antibiotique dans le cadre d'une infection respiratoire, n (%) <i>(parmi les 110 patients concernés)</i>	
Oui	108 (98.2)
Non	2 (1.8)
Antibiotique pour une autre infection, n (%) <i>(parmi les 110 patients concernés)</i>	
Oui	9 (8.2)
Non	101 (91.8)
Type d'antibiotique, n (%) <i>(parmi les 110 patients concernés)</i>	
Amoxicilline	8 (7.3)
Amoxicilline/acide clavulanique	64 (58.2)
Pristinamycine	4 (3.6)
C3G	39 (35.5)
Fluoroquinolone	8 (7.3)
Pipéracilline et Tazobactam	16 (14.5)
C1G	2 (1.8)
Gentamicine	3 (2.7)
Amikacine	2 (1.8)
Macrolides	15 (13.6)
Nitroimidazole	5 (4.5)
Vancomycine	1 (0.9)
Carbapénème	2 (1.8)
Linezolide	2 (1.8)
Aztreonam	1 (0.9)

Tableau 13 : les antibiotiques

20 patients, soit 10,2 % des patients, avaient reçu une corticothérapie.

80 patients (soit 40,8%) avaient nécessité une oxygénothérapie.

La ventilation non invasive (VNI) était nécessaire chez 7 patients, soit dans 3,6% des cas.

6) Devenir des patients

Concernant le devenir des patients :

118 patients soit 60,2% avaient été hospitalisés. 31 patients avaient été hospitalisé en médecine polyvalente (26,3%), 29 patients en gériatrie (24,6%), 22 patients en pneumologie (18,6%). 11 patients (9,3 %) avaient dû être hospitalisé en réanimation (Tableau 14).

8 patients étaient décédés de la grippe, soit 4,1% des patients. Parmi les 8 patients décédés, 1 patient était atteint de PBPG selon les critères de l'European Respiratory Society. Cependant, selon les courriers médicaux, 4 patients parmi ces 8 patients étaient atteints d'une pneumopathie bactérienne.

Parmi les 118 patients hospitalisés, 37 patients avaient moins de 65 ans.

Sur ces 37 patients, 21 patients présentaient des facteurs de risque de complications : 11 patients avaient des facteurs de risque respiratoires, 4 patients avaient des facteurs de risque cardiaques, 4 patients étaient diabétiques, et 2 patients avaient des facteurs de risque neurologiques.

Hospitalisation, n (%)	
Oui	118 (60.2)
Non	78 (39.8)
Service d'hospitalisation, n (%) <i>(parmi les 118 patients concernés)</i>	
Gériatrie	29 (24.6)
Pneumologie	22 (18.6)
Médecine polyvalente	31 (26.3)
Autres	36 (30,5)
Passage en UHCD, n (%) <i>(parmi les 118 patients concernés)</i>	
Oui	64 (32.7)
Non	54 (27.6)
Passage en réanimation, n (%) <i>(parmi les 118 patients concernés)</i>	
Oui	11 (9.3)
Non	107 (90.7)
Durée d'hospitalisation (jours) m (sd)	
	9.9 (7.2)

Tableau 14 : le devenir des patients

7) Comparaison entre les patients présentant une PBPG de ceux ne présentant pas de PBPG

		Grippe non compliquée de PBPG	Grippe compliquée d'une PBPG	<i>p</i>
N		167	29	
Moyenne d'âge (ans)		61	68,9	0.18
Sexe				0.09
	Hommes	81 (48.5)	19 (65.5)	
	Femmes	86 (51.5)	10 (34.5)	
Tabac				0.06
	Non	127 (76.0)	17 (58.6)	
	Actif	24 (14.4)	5 (17.2)	
	Sevré	16 (9.6)	7 (24.1)	
Traitements immunosuppresseurs et apparentés				0.27
	Oui	17 (10.2)	5 (17.2)	
	Non	150 (89.8)	24 (82.8)	
Diabète				0.75
	Oui	33 (19.8)	5 (17.2)	
	Non	134 (80.2)	24 (82.8)	
Présence de facteurs de risque respiratoires				0.37
	Oui	39 (23.4)	9 (31.0)	
	Non	128 (76.6)	20 (69.0)	
Présence de facteurs de risque cardiovasculaires				0.30
	Oui	27 (16.2)	7 (24.1)	
	Non	140 (83.8)	22 (75.9)	

Tableau 15 : Comparaison entre les patients atteints d'une PBPG de ceux présentant pas de PBPG

29 patients présentaient une PBPG.

Sur les 29 patients atteints d'une PBPG, 19 (soit 65,5%) étaient des hommes, 10 (soit 34,5%) étaient des femmes.

Sur les 167 patients atteints d'une grippe sans PBPG, 81 patients (soit 48,5%) étaient des hommes, 86 patients (soit 51,5%) étaient des femmes.

Les PBPG sont plus fréquemment retrouvées chez les hommes, mais les résultats ne sont pas significatifs ($p=0,09$).

Sur les 29 patients atteints d'une PBPG, 5 patients présentaient un tabagisme actif (soit 17,2%), 7 patients présentaient un tabagisme sévère, et 17 patients ne fumaient pas.

Sur les 167 patients non atteints d'une PBPG, 24 patients (soit 14,4%) présentaient un tabagisme actif, 16 patients présentaient un tabagisme sévère, et 127 patients ne fumaient pas.

Il y a plus de fumeurs, actifs ou sévères, que de non-fumeurs ayant présenté une PBPG, mais les résultats ne sont pas significatifs ($p=0,06$).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative en ce qui concerne l'âge, les traitements immunosuppresseurs et apparentés, le diabète, la présence de facteurs de risque respiratoires, et la présence de facteurs de risque cardiovasculaires (Tableau 15).

IV) Discussion

1) Critiques des résultats

L'objectif principal de cette étude était de décrire la population ayant consulté aux urgences du CHRU de Lille pour une grippe diagnostiquée par PCR durant l'hiver 2018-2019.

La PBPG est une complication possible et potentiellement grave de la grippe. L'objectif secondaire était de comparer la population atteinte d'une grippe compliquée d'une pneumopathie bactérienne et celle ne l'étant pas, afin de tenter d'identifier les facteurs de risque de cette complication. On a cherché des facteurs de risque de développer une pneumopathie bactérienne pour anticiper une évolution défavorable de la grippe, ce qui permettrait d'établir une surveillance plus accrue. Cependant, le modeste effectif de ce travail n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs de risque de PBPG, mais pourrait donner quelques pistes à d'éventuels futurs travaux.

Toutes les gripes étaient des gripes A. Il n'y avait aucun cas de grippe B, ce qui concorde avec les données de Santé Publique France. En effet, en France, lors de l'hiver 2018-2019, il y avait une circulation quasi exclusive des virus de grippe de type A, avec une co-circulation des virus A (H3N2) et A(H1N1)pdm09. A l'hôpital en France, durant l'hiver 2018-2019, il y avait 99% de grippe A, dont 65% de virus A(H3N2), 34% de virus A(H1N1)pdm09, et 1% de virus A non sous-typés, et 1% de grippe B (26). L'hiver précédent, à l'hôpital, il y avait 52% de grippe A et 48% de grippe B (27). La proportion de grippe A et de grippe B est variable selon les années.

En France, l'épidémie de grippe 2018-2019 était de courte durée, allant de la semaine 2 à la semaine 9 de l'année 2019, soit 8 semaines d'épidémie (26). Dans notre étude, la majorité des patients avait consulté aux urgences en février 2019, donc pendant l'épidémie.

Sur les 196 patients, 37 patients soit 19% étaient vaccinés contre la grippe et 35 soit 18% ne l'étaient pas. Le statut vaccinal concernant la grippe n'était cependant pas renseigné chez 124 patients. Concernant la vaccination anti-pneumococcique, 5 patients étaient vaccinés contre le pneumocoque, 9 ne l'étaient pas et le statut n'était pas renseigné chez les 182 patients restants. Ce manque de données ne nous permet pas d'interpréter avec fiabilité ces résultats.

L'efficacité vaccinale directe correspond à la réduction de probabilité de développer une maladie. L'efficacité vaccinale indirecte est l'effet du vaccin d'une population partiellement vaccinée sur des personnes non vaccinées. L'efficacité vaccinale totale est la combinaison des effets directs et indirects. Les résultats du Réseau Sentinelles montraient une efficacité vaccinale du vaccin antigrippal chez l'ensemble des personnes à risque de 47% tous virus de la grippe confondus, 69% contre le virus A (H1N1)pdm09, et 33% contre le virus A (H3N2), lors de l'hiver 2018-2019. Sur le plan européen, les résultats de l'étude I-Move, comprenant des données de 9 pays dont la France, montraient une efficacité vaccinale chez les personnes à risque de 59%, tous virus confondus (26).

L'efficacité vaccinale est variable selon les années, selon les régions du monde, et selon les sous-types de virus de la grippe. Par exemple, de mai à septembre 2015, le virus influenza B était prédominant en Europe, alors qu'en Amérique centrale le virus influenza A(H1N1)pdm09 circulait majoritairement (28).

L'efficacité vaccinale est variable également selon l'âge. La vaccination antigrippale semble moins efficace chez la personne âgée de plus de 65 ans (29).

La vaccination antigrippale est essentielle car elle permet de réduire la survenue des complications et de réduire la contagiosité (4). Une étude réalisée en France a estimé une moyenne annuelle de 2000 décès évités grâce à la vaccination (30).

En 2013, une équipe cherchait à évaluer l'impact de la vaccination sur les événements cardiovasculaires, plus particulièrement sur le syndrome coronarien. Ce travail a mis en évidence une protection de la vaccination sur la mortalité cardiovasculaire, la survenue de syndrome coronarien aigu, d'insuffisance cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux. (31)

La couverture vaccinale correspond à la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné. Elle est un des indicateurs permettant de suivre et d'évaluer l'impact d'un programme de vaccination. La couverture vaccinale antigrippale en France lors de la saison 2018-2019 était de 46,8% (48,9% pour la région Haut de France). Pour les plus de 65 ans, elle était à 51% (54% pour la région Haut de France), soit une augmentation de 1,3 point par rapport à la saison 2017-2018. Pour les moins de 65 ans à risque, elle était de 29,2% (33,3% pour la région Haut de France), soit une augmentation de 0,3 points par rapport à la saison précédente (32). En ce qui concerne les patients à risque de complications, la couverture vaccinale était estimée à 47,2% (33).

Dans notre étude, plus de la moitié des patients (118 patients, soit 60,2%), présentaient des facteurs de risque de complication :

- 48 patients (40,7%) présentaient des facteurs de risque respiratoires.
- 38 patients (32,2%) étaient diabétiques.
- 34 patients (28,8%) présentaient des facteurs de risque cardiaques.
- 25 patients (21,2%) présentaient des facteurs de risque neurologiques.
- 24 patients (12,2%) vivaient en institution.
- 20 patients (16,9%) étaient atteints d'une néoplasie active.
- 13 patients (11%) présentaient une pathologie rénale.
- 6 patients (5,1%) avaient un déficit immunitaire primitif.
- 5 patients (4,2%) présentaient une maladie hépatique.

L'étude FLUVAC était une étude réalisée lors de l'épidémie de grippe 2016-2017. Elle décrivait les caractéristiques des patients adultes hospitalisés pour un syndrome grippal, durant l'épidémie. Cette étude avait retrouvé une forte activité de la grippe chez les patients âgés ou présentant des comorbidités. Chez les moins de 65 ans, 68% avaient des comorbidités, dont 34% avaient une maladie respiratoire chronique, 17% une cardiopathie, 12% une néphropathie, 12% une maladie neurologique, et 10% un diabète (34). Dans notre étude, chez les patients de moins de 65 ans hospitalisés pour une grippe, 56,7% avaient des comorbidités, dont 52,4% avaient une maladie respiratoire chronique, 19% avaient une cardiopathie, 19% étaient diabétiques, et 9% avaient une maladie neurologique. Il y a donc une part importante de patients présentant des comorbidités chez les patients hospitalisés pour une grippe.

70 patients soit 35,7% présentaient au moins un signe de gravité. Néanmoins, dans notre étude, nous n'avons pas pris en compte les entrées au déchocage et en réanimation.

109 patients (soit 55,6%) avaient de la fièvre à l'entrée aux urgences. La prise d'antipyrétiques dans les heures précédant la venue aux urgences est une donnée qui n'a pas pu être recueillie, ceci ayant peut être sous-estimé le nombre de patients qui avaient de la fièvre.

La toux (82,1% des patients), les myalgies (27%) et l'asthénie (26,%) étaient les 3 symptômes les plus retrouvés dans le cadre du syndrome grippal. Dans la littérature, l'asthénie et la fièvre sont présentes dans environ 85% des cas, la toux dans 80% des cas, les frissons dans 70% des cas, les céphalées dans 65% des cas, la rhinorrhée et les myalgies dans 60% des cas, l'odynophagie dans 55% des cas, des expectorations dans 45% des cas, des vomissements dans 10% des cas, des douleurs abdominales et des diarrhées dans 5% des cas (5). Une étude réalisée en France au cours des épidémies 2013 et 2014 a montré que les gripes A et B présentaient des manifestations cliniques et biologiques similaires (35).

15 patients (7,7%) présentaient une co-infection bactérienne, dont 4 étaient atteints par le pneumocoque, et 2 étaient atteints par le SASM. Ceci est en accord avec une étude réalisée aux États-Unis, dans laquelle le *Streptococcus pneumoniae* et le *Staphylococcus aureus* étaient les 2 co-infections les plus fréquentes dans le cadre d'une grippe (36).

Près de la moitié des patients (96 patients) avait présenté des complications de la grippe :

- 47 patients avaient décompensé une comorbidité

- 43 patients avaient une bronchite
- 29 patients étaient atteints d'une PBPG. Aucun patient ne présentait de signes cliniques faisant suspecter une pneumopathie virale.
- 8 patients présentaient une complication cardiaque
- 2 patients présentaient une complication vasculaire
- 1 patient présentait une complication oculaire

Il s'agit ici des complications précoces de la grippe. Cependant, il existe également des complications qui arrivent plus tardivement, comme des complications neurologiques, ce qui sous-estime probablement la prévalence des complications. En outre, une étude réalisée en 2018, a mis en évidence dans un travail rétrospectif de 2000 à 2009 un sur risque de 13% de fracture du col fémoral au décours d'une infection respiratoire aiguë, ce qui est une complication indirecte de la grippe. (37)

Un traitement par oseltamivir a été initié chez 89 patients soit 45,4%. Un traitement antibiotique a été initié chez 110 patients soit 56,1% : 108 dans le cadre d'une infection respiratoire, 9 dans le cadre d'une autre infection. Cette large prescription d'antibiotiques pourrait laisser penser que les patients inclus dans notre étude ont présenté un nombre important d'infections bactériennes liées ou non à la grippe. Il y avait peu de documentation microbiologique chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie. Ces infections bactériennes étaient peut être sous-estimé dans notre étude, par manque de données. L'utilisation de la définition de l'ERS, très précise pour le diagnostic de la pneumopathie, a pu contribuer à une sous-estimation du diagnostic de pneumopathie. En effet, en pratique, le diagnostic de pneumopathie est fait à l'aide d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Dans une étude réalisée à partir

des données du réseau de surveillance sentinelle suisse pendant la saison de grippe 2012–2013, les 3 facteurs associés à la prescription d'antibiotiques sont : l'âge plus élevé, la présence de comorbidités, et la présence de signes cliniques d'une pneumopathie (38). Dans notre étude, l'âge plutôt élevé (62,2 ans de moyenne) et la proportion importante de patients ayant au moins un facteur de risque de complication (environ 60%) avaient peut-être contribué à cette large prescription d'antibiotiques.

L'amoxicilline-acide clavulanique était l'antibiotique le plus prescrit (chez 64 patients). Parmi les patients ayant eu une grippe compliquée d'une pneumopathie, les antibiotiques les plus prescrits étaient l'amoxicilline-acide clavulanique (18 sur les 29 patients), et les céphalosporines de 3^{ème} génération (9 sur les 29 patients), ce qui est en accord avec les recommandations. En effet, en cas de pneumopathie grippale, l'antibiothérapie est adaptée selon la situation clinique (Annexe 5). (8)

Pendant l'épidémie, le réseau Oscour avait rapporté 65 622 passages aux urgences dans le cadre d'un syndrome grippal, dont 10 723 avaient conduit à une hospitalisation. Donc 16% des personnes ayant consulté aux urgences pour une grippe ont été hospitalisés. La proportion d'hospitalisation était supérieure à celle observée lors des épidémies de 2017-2018 (13%), et 2014–2015 (10%), alors que l'épidémie était de courte durée, ce qui montre qu'il y avait eu une proportion importante de formes sévères de grippe (27). Dans notre étude, 118 patients soit 60,2% ayant consulté aux urgences avait été hospitalisés. A noter que les données du réseau Oscour concernaient le passage aux urgences dans le cadre d'un syndrome grippal, le diagnostic de grippe n'étant pas confirmé par PCR. Dans une étude réalisée en France entre 2012 et 2017, qui décrivait les caractéristiques des séjours avec un diagnostic

de grippe, la proportion de séjours avec passage en réanimation était de 10%, et était plus élevée dans la tranche d'âge intermédiaire des 40-79 ans (39).

Dans notre étude, le diagnostic de grippe était confirmé par PCR multiplex. Les test PCR sont le gold standard pour le diagnostic de grippe. Les avantages de la PCR multiplex sont nombreux : (10) (40)

- La PCR assure un diagnostic rapide et fiable, permettant d'adapter le traitement (prescription plus précoce d'antiviraux, meilleure gestion de l'antibiothérapie)
- Elle permet l'identification des patients à risque potentiel de contamination, et donc d'adapter les mesures de protection contre la contamination nosocomiale
- Elle améliore le management hospitalier des flux de patients (avec notamment une diminution du recours à d'autres examens de biologie ou de radiologie)
- Elle est sensible (80 à 100%), et spécifique (99%)

Mais la PCR multiplex présente quelques inconvénients :

- Elle peut s'avérer moins sensible pour détecter les charges virales faibles
- Elle peut détecter le virus de la grippe chez des sujets asymptomatiques

11 patients (soit 9,3%) avaient nécessité un passage en réanimation. En France, lors de cet hiver 2018-2019, 1877 patients avaient été hospitalisés en réanimation, selon les données de Santé Publique France.

Dans notre étude, il y avait eu 8 décès causés par la grippe, aux urgences, en réanimation, ou lors de l'hospitalisation. Le nombre de décès est probablement sous-estimé, car les patients rentrés à leur domicile n'ont pas été suivis dans ce travail. En

France, 9900 décès avaient été attribués à la grippe lors de l'hiver 2018-2019. Il y avait eu moins de décès que lors des années précédentes (13 000 décès lors de l'épidémie 2017-2018, 14 400 décès lors de l'épidémie 2016-2017), mais la mortalité restait importante compte tenu de la courte durée de l'épidémie (8 semaines) (41).

29 patients étaient atteints d'une grippe compliquée d'une pneumopathie avec des arguments pour une pneumonie bactérienne. Nous avons comparé les patients atteints d'une pneumopathie post grippale et les patients atteints d'une grippe non compliquée d'une pneumopathie bactérienne sur 7 critères :

- L'âge
- Le sexe
- Le tabac
- Les traitements immunosuppresseurs et apparentés
- Le diabète
- La présence de facteurs de risque respiratoires
- La présence de facteurs de risque cardiovasculaires

Nous avons choisi ces critères car ils nous semblaient être potentiellement discriminants dans le risque de développer une complication de la grippe de type pneumopathie bactérienne.

Le diagnostic de pneumopathie bactérienne associée à la grippe est difficile et repose souvent sur la combinaison de preuves cliniques, biologiques et radiographiques. Pour poser le diagnostic de pneumopathie, nous avons utilisé la définition de l'European Respiratory Society (ERS). L'utilisation de cette définition a probablement sous-estimé le nombre de diagnostics de grippe compliquée d'une pneumopathie. De plus, la prise

d'une antibiothérapie avant l'arrivée aux urgences a pu engendrer un biais de classement, et donc de minimiser le nombre de PBPG.

La PBPG survient typiquement après une amélioration clinique de la grippe initiale. Ainsi, elle peut survenir 4 à 14 jours après le début des premiers symptômes de grippe. (2) Ce délai entre la résolution du syndrome grippal et la dégradation de l'état clinique aurait pu être un critère supplémentaire pour notre diagnostic de PBPG. Notre étude étant rétrospective, nous ne pouvions retrouver ce délai.

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les 2 groupes. Donc nous n'avons pas retrouvé de facteur de risque de pneumopathie bactérienne. L'étude manquait de puissance, le groupe de patients atteints d'une PBPG étant trop petit.

Dans la littérature, la lymphocytopénie serait un facteur de risque de PBPG (42).

Il a été montré que la vaccination anti-pneumococcique entraînait une diminution significative des cas de pneumopathie associée à une infection virale (43).

Chez l'adulte, cette vaccination est recommandée chez les patients à risque élevé d'infection à pneumocoque (44). (Annexe 6). Chez les adultes non vaccinés antérieurement, la vaccination consiste en l'injection d'une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent 8 semaines après. Le vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent est à refaire 5 ans après. Des études sont en cours pour préciser la suite du schéma.

2) Biais de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, certaines données étaient manquantes, non mentionnées dans le dossier des urgences ou dans le courrier d'hospitalisation. Les statuts vaccinaux pour la grippe et le pneumocoque étaient très peu mentionnés dans les dossiers, tout comme l'IMC.

Certaines notions ont été laissées à notre interprétation, comme l'interprétation des radiographies de thorax, ce qui a pu induire un biais de classement. La dyspnée est une expérience subjective d'inconfort respiratoire. Elle est considérée comme un signe de gravité, ce qui a pu également induire un biais de classement.

L'ensemble des données cliniques et paracliniques ont été recueilli à l'arrivée aux urgences. Une modification des données cliniques et paracliniques au cours d'une éventuelle hospitalisation n'a pas été prise en compte dans l'étude.

Les patients inclus dans l'étude sont des patients qui se sont rendus aux urgences, ils ne reflètent évidemment pas la population générale. La proportion des complications est donc augmentée par rapport à la population générale.

De plus, il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, ce n'est donc pas une étude qui a été établie statistiquement pour la mise en évidence de facteurs de risque.

3) Perspectives

Cette étude a permis de caractériser les patients ayant consulté aux urgences du CHU de Lille lors de l'hiver 2018-2019, pour une grippe confirmée par PCR.

Près de la moitié des gripes étaient compliquées, dont 29 patients qui étaient atteints d'une pneumopathie bactérienne, pathologie grevée d'une forte mortalité.

Une surveillance plus accrue menée par une consultation de contrôle en médecine générale à 48 heures pourrait être envisagée chez les patients atteints d'une grippe et à risque de complications, afin de dépister précocement une mauvaise évolution.

Une étude pourrait être menée en ce sens, avec un plus grand nombre de patients, et dédiée spécifiquement à la mise en évidence de facteur de risque de pneumopathie bactérienne compliquant une grippe. Cependant, il est évident que ce travail ne pourrait pas être reproduit à l'identique du fait du contexte actuel pandémique. L'hiver 2019-2020 a été marqué par la coexistence du virus de la grippe et du SARS-CoV-2. En date du 24 février 2021, les données de l'hiver montrent une absence de circulation active de la grippe sur le territoire français, avec seulement 21 virus grippaux détectés en France métropolitaine (45).

V) Conclusion

La population étudiée est plutôt âgée, avec une moyenne d'âge de 62,2 ans. Environ 60% des patients présentaient au moins un facteur de risque de complication. Toutes les gripes diagnostiquées dans cette étude étaient des gripes A. La fièvre était présente dans 55,6% des cas. 35,7% des patients présentaient des signes de gravité à leur arrivée aux urgences. Près de la moitié des patients avait présenté une complication de la grippe et 30% de ces complications étaient des pneumopathies. 60% des patients avaient été hospitalisé, dont 9,3% en réanimation. La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,9 jours. 8 patients soit 4,1% sont décédés.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur de risque de PBPG. Le tabagisme actif est à la limite de la significativité. Des travaux supplémentaires seraient nécessaires pour identifier une population qui nécessiterait un suivi plus étroit (par exemple une consultation avec le médecin traitant à 48 heures du passage aux urgences). Cette stratégie permettrait une optimisation du suivi du patient et du lien ville-hôpital.

Bibliographie

1. OMS | Qu'est-ce qu'une pandémie ? [Internet]. WHO. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/fr/
2. Blot M, Chavanet P, Piroth L. La grippe : mise au point pour les cliniciens. //www.em-premium.com/data/revues/02488663/unassign/S0248866318312190/ [Internet]. 11 janv 2019 [cité 4 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1268619/resultatrecherche/46>
3. Grippe saisonnière [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
4. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
5. Lina B. Grippe. //www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-74412/ [Internet]. 7 oct 2016 [cité 4 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1084246/resultatrecherche/4>
6. Gault E, Rameix-Welti M-A, Goffic RL. Virus influenza. //www.em-premium.com/data/traites/bio/emb-61320/ [Internet]. 13 août 2015 [cité 7 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/994096/resultatrecherche/3>
7. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies. *Am J Epidemiol*. 1 avr 2008;167(7):775-85.
8. [proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf](https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf) [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>
9. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : co-circulation du SARS-CoV-2 et des virus hivernaux [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 sept [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=921>
10. Controverse : pour ou contre la PCR multiplexe dans les infections respiratoires. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2018;39:A19-22.
11. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, Mushtaq A, Soubani AO. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. *Postgraduate Medicine*. 4 juill 2019;131(5):299-308.
12. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of

influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2017;11(5):372-93.

13. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004–2015. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2018;67(1):8-17.

14. HCSP. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mars [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>

15. Grippe saisonnière [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Grippe-saisonniere>

16. HCSP. Actualisation de la liste des sujets éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 déc [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=179>

17. Réseau Sentinelles > France > Le réseau Sentinelles [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=presentation>

18. grippenet.fr: La surveillance en France [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.grippenet.fr/fr/la-grippe/la-surveillance-en-france/>

19. Chiffres clés de la région Hauts-de-France | La préfecture et les services de l'État en région Hauts-de-France [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.prefectures-regions.gouv.fr/hauts-de-france/Region-et-institutions/Portrait-de-la-region/Chiffres-cles/Chiffres-cles-de-la-region-Hauts-de-France>

20. CHU LILLE - Centre Hospitalier Universitaire de Lille [Internet]. CHU Lille. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-lille.fr/>

21. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

22. pcs2003-1-Agriculteurs exploitants | Insee [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/pcs2003/categorieSocioprofessionnelleAgregree/1?champRecherche=true>

23. item-73_Tabac_2018.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: http://cep.spif.fr/wp-content/uploads/2018/09/item-73_Tabac_2018.pdf

24. tm-72703_plus.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/showarticlefile/1055451/tm-72703_plus.pdf

25. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Summary. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2011;17:1-24.
26. santé publique france [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-saison-2018-2019>
27. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN FRANCE, SAISON 2017-2018 / INFLUENZA ACTIVITY IN FRANCE, SEASON 2017-2018. :11.
28. Sternal J, Hammond A, Fitzner J, Besselaar T, Jackson S, Zhang W. influenza season in the southern hemisphere. 2015;(48):16.
29. Rolfes MA, Flannery B, Chung JR, O'Halloran A, Garg S, Belongia EA, et al. Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2017–2018 Influenza Season. *Clinical Infectious Diseases*. 13 nov 2019;69(11):1845-53.
30. Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000–2009 period. *Vaccine*. févr 2015;33(9):1099-101.
31. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 23 oct 2013;310(16):1711-20.
32. Données régionales de couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: [/determinants-de-sante/vaccination/donnees-regionales-de-couverture-vaccinale-grippe-par-saison-et-dans-chaque-groupe-d-age](#)
33. Bertholom C. Données épidémiologiques et virologiques de la grippe saison 2018-2019. *Option/Bio*. mars 2020;31(611-612):21.
34. Canouï E, Lenzi N, Laine F, Galtier F, Duval X, Lesieur Z, et al. Description des patients adultes hospitalisés pour une grippe au cours de l'épidémie 2016–2017 : étude prospective multicentrique FLUVAC. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplement):S124-5.
35. Chagvardieff A, Persico N, Marmillot C, Badiaga S, Charrel R, Roch A. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 mai 2018;48(3):180-7.
36. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y-H, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016;10(5):394-403.
37. McConeghy KW, Lee Y, Zullo AR, Banerjee G, Daiello L, Dosa D, et al.

Influenza Illness and Hip Fracture Hospitalizations in Nursing Home Residents: Are They Related? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 10 nov 2018;73(12):1638-42.

38. Hoefler F, Boillat-blanc N. Facteurs associés à la prescription antibiotique et impact potentiel d'un test rapide de diagnostic moléculaire de grippe chez les patients atteints d'une infection respiratoire aiguë en soins primaires dans un réseau de surveillance sentinelle de médecins. //www.em-premium.com/data/revues/0399077X/v48i4sS/S0399077X18303639/ [Internet]. 29 mai 2018 [cité 4 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1217481/resultatrecherche/21>

39. Pivette M, Lauzun V de, Nicolay N, Scanff A, Hubert B. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France, 2012–2017. //www.em-premium.com/data/revues/0399077X/v49i4sS/S0399077X19303853/ [Internet]. 9 mai 2019 [cité 4 juill 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1291577/resultatrecherche/46>

40. Information on Rapid Molecular Assays, RT-PCR, and other Molecular Assays for Diagnosis of Influenza Virus Infection | CDC [Internet]. 2019 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/molecular-assays.htm>

41. SPF. Bulletin semaine 15 [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-semaine-15>

42. Bellelli V, d'Ettorre G, Celani L, Borrazzo C, Ceccarelli G, Venditti M. Clinical significance of lymphocytopenia in patients hospitalized with pneumonia caused by influenza virus. *Crit Care* [Internet]. 29 oct 2019 [cité 11 févr 2020];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819578/>

43. Leclercq I, Manuguerra J-C. Grippe. //www.em-premium.com/data/traites/mc/08-53782/ [Internet]. 22 juill 2013 [cité 23 févr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/821838/resultatrecherche/14>

44. Delphine C. Haute Autorité de santé. 2017;15.

45. SPF. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 7. Saison 2020-2021. [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-7.-saison-2020-2021>

Annexe 1 : les complications extra pulmonaires de la grippe

Organ system	MeSH search terms used
Cardiac	Arrhythmia, cardiac ischemia, cardiac tamponade, cardiomegaly, cardiomyopathy, coronary artery disease, endocarditis, myocarditis, myocardial infarction, heart arrest, heart failure, heart valve disease, pericardial effusion, pericarditis, pulmonary heart disease
Neurologic	Cerebrovascular accident, encephalopathy, encephalitis, encephalomyelitis, Guillain Barre syndrome, meningitis, Reye syndrome, seizure, stroke, transverse myelitis
Ocular	Conjunctivitis, optic neuritis, retinopathy, uveal effusion
Renal	Acute kidney injury, acute tubular necrosis, glomerulonephritis, Goodpasture, hemolytic uremic syndrome, myoglobinuria, rhabdomyolysis
Musculoskeletal	Myopathy, myolysis, myositis
Hepatic	Hepatitis, hepatic vein thrombus, liver disease, portal vein thrombus, transaminitis
Hematologic	Leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, embolism, thrombosis, clot, hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemophagocytic syndrome
Endocrine	Diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma

Source : Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2017;11(5):372-93.

Annexe 2 : Avis relatif à l'actualisation de la liste des sujets éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière

Le Haut Conseil de la santé publique, après avis du Comité technique des vaccinations, recommande la vaccination contre la grippe saisonnière pour les catégories suivantes :

- Les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes atteintes des pathologies suivantes :

- o Affections broncho pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO)

- o Insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique

- o Maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper réactivité bronchique

- o Dysplasie broncho-pulmonaire¹

- o Mucoviscidose

- o Cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque

- o Insuffisances cardiaques graves
 - o Valvulopathies graves
 - o Troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours
 - o Maladies des coronaires
 - o Antécédents d'accident vasculaire cérébral
 - o Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot)
 - o Paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique
 - o Néphropathies chroniques graves
 - o Syndromes néphrotiques
 - o Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose
 - o Diabète de type 1 et de type 2
 - o Déficit immunitaire primitif ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines. Sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique.
- Entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie¹ et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.

Source : HCSP. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mars [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>

Annexe 3 : Inhibiteurs de la neuraminidase (INA) : mode d'administration et posologies usuelles

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Osetamivir^a	<i>Voie orale</i> pendant 5 jours 75 mg x 2/jour	<i>Voie orale</i> pendant 10 jours 75 mg/jour	<i>Voie orale</i> pendant 5 jours 13 ans et plus : 75 mg x 2/jour 1-12 ans : 10 à 15 kg : 30 mg x 2/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 2/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 2/j > 40 kg : 75 mg x 2/j Nourrissons de 0 à 12 mois: pendant 5 jours 3mg/kg x 2/j	<i>Voie orale</i> pendant 10 jours 13 ans et plus : 75 mg x 1/jour 1-12 ans : 10 à 15 kg : 30 mg x 1/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 1/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 1/j > 40 kg : 75 mg x 1/j
Zanamivir^b	<i>Voie inhalée</i> pendant 5 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour	<i>Voie inhalée</i> pendant 10 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour	<i>Voie inhalée</i> pendant 5 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour	<i>Voie inhalée</i> pendant 10 jours A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour

a Les posologies indiquées pour l'oseltamivir sont celles pour des patients sans insuffisance rénale. Se référer au RCP pour connaître la posologie en cas d'insuffisance rénale.

b Zanamivir par voie inhalée (Relenza® 5mg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose) n'est plus commercialisé en France depuis le 31 juillet 2009

NB : Le traitement préemptif est administré à la posologie du traitement curatif, pendant cinq jours.

Source : HCSP. Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mars [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>

Annexe 4 : les indications de la confirmation microbiologique de la grippe

- Chez un patient présentant un signe de gravité
- Chez un patient à risque de complications, notamment s'il est adressé en milieu hospitalier
- En pédiatrie en particulier aux urgences pédiatriques, du fait de la difficulté diagnostique clinique évoquée plus haut, d'autant plus chez les très jeunes enfants, et du fait de la meilleure sensibilité des TD grippe chez l'enfant par rapport à l'adulte (charge virale plus élevée)
- Pour explorer des patients grippés dans les collectivités de personnes à risque (maison de retraite, EHPAD, institutions handicaps, etc...)
- Chez un patient dont un membre de l'entourage proche est à risque de complications

Source : proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2020].
Disponible sur:
<https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>

Annexe 5 : Antibiothérapie dans le cadre d'une grippe compliquée d'une pneumopathie bactérienne

- amoxicilline seule, si *S. pneumoniae* fortement suspecté
- amoxicilline / acide clavulanique, pour prise en compte d'autres pyogènes, *Staphylococcus sp.*, *Haemophilus sp.*, autres BGN
- C3G (céfotaxime) ± macrolide IV ou fluoroquinolones antipneumococcique (lévofloxacine), pour les patients hospitalisés en unité de soins intensifs.

Source : proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2020].
Disponible sur:
<https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>

Annexe 6 : Les personnes à risque élevé d'infection à pneumocoque

- Immunodéprimés :

- aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures)
- atteints de déficits immunitaires héréditaires
- infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique
- sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne
- transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide
- greffés de cellules souches hématopoïétiques
- traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique
- atteints de syndrome néphrotique

- Non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP ou de pneumonie :

- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
- insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème
- asthme sévère sous traitement continu
- insuffisance rénale
- hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non
- diabète non équilibré par le simple régime

- patients présentant une brèche ostéo-méningée ou candidats à une implantation cochléaire.

Source : Delphine C. Haute Autorité de santé. 2017;15.

AUTEUR : Nom : Devey

Prénom : Quentin

Date de soutenance : 1^{er} Avril 2021

Titre de la thèse : Epidémiologie des patients ayant présenté une grippe diagnostiquée par PCR aux urgences du CHU de Lille sur l'hiver 2018-2019.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Maladies infectieuses

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Grippe, pneumopathie bactérienne post grippale.

Résumé :

Contexte : La grippe saisonnière est une infection respiratoire fréquente et très contagieuse.

La pneumopathie bactérienne post grippale est une complication fréquente et potentiellement grave de la grippe.

Objectifs : L'objectif principal de cette étude est de décrire la population ayant consulté aux urgences du CHRU de Lille pour une grippe diagnostiquée par PCR durant l'hiver 2018-2019.

L'objectif secondaire est de retrouver des facteurs de risques de pneumopathie bactérienne post grippale.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, de 196 patients. La période d'inclusion s'étend de novembre 2018 à avril 2019. Nous avons inclus les patients adultes se présentant aux urgences du CHRU de Lille, et qui ont eu une grippe confirmée par PCR.

Résultats : La population étudiée est assez âgée, avec une moyenne d'âge de 62,2 ans. Environ 60% des patients présentent au moins un facteur de risque de complication. Toutes les gripes diagnostiquées dans cette étude sont des gripes A. La fièvre est présente dans 55,6%

des cas. 35,7% des patients présentent des signes de gravité à leur arrivée aux urgences. Près de la moitié des patients présentent une complication de la grippe et 30% de ces complications sont des pneumopathies. Concernant la prise en charge, plus de la moitié des patients atteints d'une grippe ont bénéficié d'une antibiothérapie. L'antibiotique le plus utilisé est l'amoxicilline-acide clavulanique. 60% des patients sont hospitalisés, dont 9,3% en réanimation. La durée moyenne d'hospitalisation est de 9,9 jours. 8 patients soit 4,1% sont décédés. Nous n'avons pas retrouvé de facteur de risque de pneumopathie bactérienne post grippale.

Conclusion : L'hiver 2018-2019 a été marqué par la circulation quasi exclusive de la grippe A. Il y a eu une proportion importante de formes sévères de grippe.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric Wiel

Assesseurs : Pr Karine Faure, Pr Denis Deleplanque, Dr Jamal Eddine Jabran

Directeur de thèse : Dr Sophie Panaget