

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

n° _____

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

ANTONIOL-POSTIC Stéphanie

Née le 12 Mai 1986 à Paris XV^e

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2016

**DEPISTAGE DU VIRUS DE LA GRIPPE EN PERIODE
EPIDEMIQUE, DANS LES SYNDROMES RESPIRATOIRES
AIGUS DE L'ADULTE AUX URGENCES**

Président de thèse : **Professeur CASALINO Enrique**

Directeur de thèse : Docteur CHOQUET Christophe

DES de Médecine Générale

Abréviations

ADNc	Acide DésoxiboNucléique complémentaire
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens
APHP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
ARN	Acide RiboNucléique
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CIRE	Cellules Interrégionales d'épidémiologies
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNR	Centres Nationaux de Référence
CMR	Centres Mondiaux de Référence
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
GROG	Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe
HA	Hémagglutinine
HCSP	Haut Comité de Santé Publique
INA	Inhibiteur de Neuraminidase
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NA	Neuraminidase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OSCOUR	Organisation de la Surveillance Coordonnées des Urgences
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RT-PCR	<i>Real Time - Polymerase Chain Reaction</i>
SAU	Service d'Accueil des Urgences
UHU	Unité d'Hospitalisation
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Remerciements

Au Professeur Enrique Casalino. Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre investissement à mon égard tout au long de mon cursus.

Au Professeur Claire Fieschi qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Au professeur Agathe Raynaud-Simon. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Au docteur Christophe Choquet pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté dans l'élaboration de ce travail de thèse. Il m'a toujours soutenue et a fait preuve d'une très grande disponibilité et d'une écoute rare. Cela a été extrêmement enrichissant de travailler à ses côtés ainsi qu'au sein du service d'accueil des urgences de l'hôpital Bichat.

Au Professeur Alain Mercier. Je te remercie de m'avoir fait découvrir ta vision de la médecine mais surtout du patient. Je tâcherai de m'en souvenir tout au long de mon exercice.

Au Docteur Virginie Fossey-Diaz qui m'a fait découvrir et aimer la gériatrie. Je te remercie pour ton dynamisme et ton implication.

Au Docteur Françoise Escourolle qui m'a fait découvrir les soins palliatifs et qui a toujours su être une oreille attentive.

A tous les chefs de clinique et qui m'ont transmis leur savoir tout au long de l'internat et dont la liste n'est pas exhaustive : Abi, Anne, Aurélie, Bogdan, Brice, Camille, Claire, Elise, Enora, Fabien, Franck, Georgeta, Jean-François, Laurent, Mada, Mouna, Parvine, Pascal, Romain, Sébastien, Sylvain, Vincent ...

A Madame Nathalie Vincendon, sans qui cette thèse ne serait pas finie.

A mes parents qui m'ont soutenue durant ces longues années d'études et qui ont toujours cru en moi. Je n'y serais jamais arrivée sans leur soutien.

A Nanou, mon frère à qui je pense souvent.

A tout le reste de ma famille qui m'a encouragée durant toutes ces années.

A mon parrain, qui m'a poussée dans cette voie malgré lui.

A Laurence et Dominique qui ont été présents pendant ces quelques années.

A tous mes cointernes rendant moins pénibles les stages et les cours grâce à leur bonne humeur : Baptiste, Catherine, Christophe, Colombine, Gabriela, Judith, Jules, Léa, Pauline, Sandie, Yousra.

A tous mes amis pour leur présence et leur fidélité : Alexis, Alexandre, Alice, Bénédicte, Benjamin, Blicher, Christelle, Daphné, les Dove, France, Guillaume, Jamel, Jessica, Jonathan, Julia, Mada, Marc et Marc, Marie-Laure, Nathalie, Noëlle, Phanou, Sarah, Rémy, Romain.

A Frédéric pour sa présence et son soutien inestimables....

Table des matières

1	Introduction.....	8
2	La grippe : généralités	9
2.1	Virus.....	9
2.2	Diagnostic	10
2.2.1	Diagnostic clinique.....	10
2.2.2	Diagnostic Biologique	11
2.3	Complications	12
2.3.1	Complications respiratoires.....	12
2.3.2	Complications extra respiratoires	13
2.4	Prévention	13
2.4.1	Prévention vaccinale	13
2.4.2	Prévention non vaccinale	14
2.5	Traitement.....	15
2.6	Surveillance du virus.....	17
2.6.1	L’Institut nationale de veille sanitaire	17
2.6.1	Les Groupes Régionaux d’Observation de la Grippe	17
2.6.2	Le réseau Sentinelles.....	18
2.6.3	Les centres nationaux de recherches	18
2.7	Epidémie saisonnière	18
2.7.1	Epidémie 2012-2013.....	18
2.7.2	Epidémie 2013-2014.....	19
2.7.3	Epidémie 2014-2015.....	19
3	Matériels et Méthodes.....	21
3.1	Objectifs.....	21
3.2	Population d’étude	21
3.3	Lieu d’étude.....	21
3.4	Type d’étude.....	21
3.5	Période d’étude	22
3.6	Variables étudiées	22

3.7	Analyse statistique	23
4	Résultats	24
4.1	Comparaison des patients inclus et non inclus	26
4.2	Description de la population avec suspicion de grippe.....	28
4.3	Résultats virologiques	33
4.4	Couverture vaccinale.....	43
5	Discussion	45
6	Conclusion	50
7	Bibliographie.....	51
8	Annexes	53
	Résumé.....	56

Table des illustrations

Figure 1.	Diagramme de flux	24
Figure 2.	Description des patients inclus et non inclus selon les groupes et les périodes.....	25
Figure 3.	Description des symptômes des Autres inclus.....	25
Figure 4.	Répartition de la couverture vaccinale selon les périodes.....	43
Figure 5.	Couverture vaccinale selon l'âge.....	44
Tableau 1.	Comparaison des patients non inclus et inclus	27
Tableau 2.	Caractéristiques des patients inclus en fonction de la catégorie d'inclusion	30
Tableau 3.	Antécédents et terrain à risque des patients inclus.....	31
Tableau 4.	Caractéristiques cliniques des patients inclus en fonction de la catégorie d'inclusion	32
Tableau 5.	Description des critères de prélèvements des patients.....	33
Tableau 6.	Résultats virologiques en fonction des périodes d'étude	35
Tableau 7.	Facteurs prédictifs de grippe prouvée virologiquement.....	38
Tableau 8.	Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A prouvée virologiquement.	39
Tableau 9.	Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus B prouvée virologiquement.	40
Tableau 10.	Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus H1N1 prouvée virologiquement.....	41
Tableau 11.	Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A autres que H1N1 prouvée virologiquement.....	42

1 Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les épidémies annuelles de grippe seraient responsables de 3 à 5 millions de cas grave et de 250 à 500 000 morts par an dans le monde. (1)

La grippe se manifeste le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières dans les pays tempérés. En France métropolitaine, sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, le réseau Sentinelles estime, qu'entre 788 000 et 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal lors d'une épidémie de grippe.

L'épidémie survient entre les mois de novembre et mars et dure en moyenne 10 semaines. La grippe peut entraîner des complications graves chez les sujets à risque (personnes âgées ou fragilisées par une pathologie chronique sous-jacente). Des complications sévères sont retrouvées chez les personnes à risque et ainsi plus de 90 % des décès imputables à la grippe surviennent chez les plus de 65 ans. En France, la grippe saisonnière tue chaque année entre 1500 et 2000 personnes. Les données du réseau Sentinelles de l'INSERM montrent que 3,4 % des consultations de médecine générale sont en rapport avec la prise en charge d'un syndrome grippal.

Cette pathologie infectieuse est donc un problème majeur de santé publique.

Ainsi, la grippe est la cible d'une étroite surveillance épidémiologique par de nombreux laboratoires et organismes privés et publiques.

D'un point de vue économique, la grippe serait responsable en France, selon l'intensité de l'épidémie, d'un absentéisme estimé entre 2 et 12 millions de jours de travail. Ce coût de la grippe en médecine ambulatoire (hors hospitalisations et pertes de production) varie entre 230 et 840 millions d'euros.

Des plans de lutte contre la grippe ont été mis en place notamment par la vaccination antigrippale afin de diminuer la morbi-mortalité de cette pathologie infectieuse.

Notre étude a pour objectif de décrire la population adulte suspecte de grippe se présentant au sein d'un Service d'Accueil des Urgences (SAU). Il s'agit également d'identifier les facteurs prédictifs de grippe prouvée par méthode virologique et enfin d'évaluer la couverture vaccinale de la population suspecte de grippe

2 La grippe : généralités

2.1 Virus

La grippe est une infection respiratoire aiguë due au virus influenza touchant l'arbre trachéobronchique. Les virus grippaux sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, dont le génome est constitué d'acide ribonucléique (ARN) segmenté. Ils appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Il en existe trois types nommés *influenzavirus A*, B et C d'importance décroissante. Les virus A et B sont composés de 8 segments d'ARN et de 7 segments pour le virus C.

L'enveloppe est formée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées deux glycoprotéines virales :

- L'hémagglutinine (HA) portant les déterminants antigéniques permettant de différencier les sous-types de H1 à H16. Seuls les sous-types H1, H2 et H3 sont pathogènes chez l'homme.
- La neuraminidase (NA) portant les déterminants antigéniques permettant de différencier les sous-types N1 à N9. Seuls les sous-types N1 et N2 sont pathogènes chez l'homme

La réaction immunitaire de l'hôte permet la production d'anticorps neutralisant contre la neuraminidase et l'hémagglutinine. Ces anticorps sont donc spécifiques de chaque variant de sous-type de virus. La population est donc immunisée à long terme et pour survivre le virus est obligé de s'adapter et donc de muter.

Ces mutations comportent deux degrés:

- Les modifications radicales dites cassures (*drift*) des protéines de surface NA ou HA des virus de type A. La mutation du génome est un réassortiment antigénique. Il s'agit alors de nouveaux virus contre lesquels la population n'est pas immunisée. Ces mutations sont à l'origine des pandémies.
- Les glissements antigéniques (*shift*) résultent de l'apparition de mutations ponctuelles et sont à l'origine des épidémies saisonnières. Ce type de mutation concerne les virus influenza A et B et se produit au moment de la synthèse de l'ARN viral. Les mutations peuvent être bénéfiques pour le virus si elles affectent un site antigénique car elles peuvent alors contribuer à l'échappement à l'immunité humorale antigrippale. Les

mutations s'accumulent et aboutissent à l'émergence progressive et continue de nouvelles lignées de virus.

Compte tenu des modifications fréquentes du virus influenzae, l'OMS a créé une nomenclature internationale afin de classer les différents virus:

- Type
- Espèce où il a été isolé (non présente si chez l'Homme)
- Lieu d'isolement de la souche virale
- Numéro d'ordre de la souche attribué par le laboratoire ayant isolé le virus
- Année d'isolement (sous-types)

2.2 Diagnostic

2.2.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose sur une association de signes appelée syndrome grippal sans qu'il existe de définition consensuelle internationale de ce terme.

Ainsi, le CDC (*Center for Disease Control*) américain définit le syndrome grippal comme: la survenue brutale de signes généraux et respiratoires avec une fièvre supérieure à 37,8°C, des myalgies, une asthénie, une rhinite, une toux sèche, une angine. (2)

La transmission se fait par voie respiratoire par l'intermédiaire de gouttelettes riches en virus. Elle est favorisée par les lieux confinés et les fortes concentrations de population. La période d'incubation dure de un à quatre jours avec une moyenne de 1,4 jour (IC 95 % [1,3 – 1,5]) (3). La période de contagiosité débute 24 heures avant le début de la symptomatologie et perdure pendant 4,8 jours (IC 95 % [3,31 – 5,29]). (4)

Dans la plupart des études (5), le diagnostic de grippe est envisagé, en période épidémique, en présence d'une fièvre et au moins deux des symptômes suivants, apparaissant de façon brutale, céphalées, myalgie, toux, maux de gorge. Cette première phase de symptômes est appelée phase d'invasion.

La seconde phase est dite d'état correspondant à la guérison qui se fait en 4 à 7 jours avec une chute de la fièvre aussi brutale que son apparition.

L'évolution clinique est brève : la température décroît en deux à quatre jours et les autres signes disparaissent parallèlement sauf l'asthénie et la toux qui peuvent persister jusqu'à

deux semaines. Il existe parfois un V grippal correspondant à une ré-ascension passagère de la température.

2.2.2 Diagnostic Biologique

Le diagnostic de certitude de l'infection grippale repose sur les examens de laboratoire.

Plus le prélèvement est réalisé précocement dans la maladie plus la probabilité d'obtenir un résultat positif est élevé. L'idéal se situe dans les trois premiers jours suivant le début des symptômes. Les échantillons peuvent être obtenus de différentes façons : écouvillon naso-pharyngé, lavage broncho-alvéolaire ou aspiration trachéale chez les patients intubés.

Il existe différents types de détection du virus *influenza* :

- La détection antigénique ;
- La détection du génome des virus grippaux par amplification génique en chaîne et séquençage ;
- La culture sur cellule ou sur œuf embryonné de poule et identification.
- Le diagnostic sérologique

2.2.2.1 La détection antigénique

Il s'agit de la mise en évidence directe d'antigènes viraux dans les prélèvements avec ou sans amplification par passage sur culture cellulaire pour accroître la sensibilité.

L'immunofluorescence directe ou indirecte met en évidence les antigènes viraux grâce à des anticorps spécifiques.

La méthode ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) est une technique immuno-enzymatique qui permet la mise en évidence des antigènes viraux, elle permet le typage du virus et lorsqu'elle est développée spécifiquement pour un type particulier, elle peut déterminer le sous type.

Les tests de détection rapide ont une sensibilité de 85 %. En revanche leur spécificité est élevée, environ 95 %. Cette spécificité, alliée à la rapidité d'obtention des résultats, de l'ordre de 30 minutes, font de ces tests un outil intéressant.

2.2.2.2 La détection du génome par séquençage et amplification

La RT-PCR (*Real Time - Polymerase Chain Reaction*) est la technique la plus sensible mais nécessite du matériel lourd et des conditions de conservation du virus optimales. Après extraction de l'ARN viral à partir des prélèvements, celui-ci est rétro-transcrit en ADN (Acide DésoxybNucléique) complémentaire (ADNc) grâce à l'action d'une transcriptase inverse puis l'ADNc obtenu est amplifié par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Il est possible de faire une détection simultanée de plusieurs virus avec une RT-PCR multiplex.

2.2.2.3 La culture

La technique de référence est la culture du virus sur œuf de poule embryonné ou sur des lignées cellulaires. Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés et est essentielle pour détecter la circulation de nouveaux variants.

2.2.2.4 Le diagnostic sérologique

Les examens sérologiques ne présentent qu'un intérêt limité pour le diagnostic clinique dans la mesure où la sérologie n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif. Toutefois, ils peuvent être utilisés pour déterminer l'immunité post-vaccinale, ou pour faire un diagnostic indirect tardif chez un patient dans le cadre d'une enquête épidémiologique ou non.

2.3 Complications

2.3.1 Complications respiratoires

La bronchite aiguë est la complication respiratoire la plus fréquente. Une étude cas-témoins de Meier (6) montre un risque relatif (RR de 6,1 IC 95 % [5,5 - 6,9]).

Un syndrome de détresse respiratoire aigu caractérisé par œdème pulmonaire lésionnel non cardiogénique d'instauration rapide avec un risque de surinfection bactérienne. Ce syndrome de détresse respiratoire aigu est anciennement appelé « grippe maligne ».

La pneumopathie compliquant la grippe peut être d'origine virale, bactérienne ou mixte.

La pneumopathie virale primaire survient au deuxième ou troisième jour et est principalement due au virus de type A. Elle est principalement associée à une insuffisance cardiaque congestive ou à un œdème pulmonaire lésionnel.

La pneumopathie bactérienne secondaire est la complication la plus fréquente (RR 19,6 IC 95 % [13,2 - 28,2]) conduisant à une hospitalisation. La fréquence des pneumopathies secondaires varie selon les études (7) (8) (9) entre 1,8 % et 2,5 % chez les patients à risque ayant un diagnostic de grippe prouvé biologiquement. Les agents infectieux identifiés sont le *Staphylococcus aureus*, l'*Haemophilus influenzae*, le *Streptococcus pneumoniae*. Des bacilles à Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) voire des anaérobies peuvent être en cause chez le sujet âgé hospitalisé ou vivant en institution (10). La pneumopathie secondaire bactérienne survient selon les différentes études à partir du cinquième jour de la maladie grippale. Ainsi, deux phases cliniques se succèdent : la première caractérisée par l'évolution naturelle de la grippe précédant une amélioration, la seconde phase est caractérisée par une détérioration clinique en rapport avec la survenue de la pneumopathie.

Ainsi, l'âge, les comorbidités du sujet atteint ainsi que l'agent bactérien en cause sont des facteurs prédictifs de l'évolution des gripes compliquées.

2.3.2 Complications extra respiratoires

Ces atteintes sont rares mais d'une grande morbi-mortalité notamment chez les sujets jeunes. Des atteintes cardiaques à type de péricardites et de myocardites ont été associées à la grippe (11). Des myosites ont également été rapportées notamment après une infection par le virus B. Des méningo-encéphalites ainsi que des syndromes de Guillain-Barré ont été décrits. Enfin un syndrome de Reye peut survenir chez l'enfant notamment en cas de traitement par acide acétylsalicylique (12).

2.4 Prévention

2.4.1 Prévention vaccinale

La prévention vaccinale repose actuellement sur l'utilisation du vaccin inactivé de la grippe. Ces vaccins sont produits sur œuf embryonné, inactivés, purifiés et dissociés par des détergents. La composition du vaccin est réactualisée chaque année en fonction des données virologiques recueillies à travers le monde et collectées par les quatre centres de référence mondiaux (CMR) de la grippe sous l'égide de l'OMS. Ainsi le vaccin inactivé est trivalent contenant trois sous-types de virus : AH1, AH3 et B.

La vaccination doit être réalisée au mieux en octobre ou en novembre pour la population de l'hémisphère nord et peut être poursuivie au-delà en fonction de la durée de la saison grippale. Le schéma vaccinal pour les adultes à risque est constitué d'une dose unique de 0,50 mL en intra-musculaire. Les contre-indications de la vaccination sont les allergies aux protéines de l'œuf ou à un des excipients du vaccin.

L'objectif de la vaccination antigrippale est d'une part de protéger les personnes fragiles, susceptibles de développer des formes compliquées, et d'autre part de promouvoir la vaccination du personnel de soins susceptible de transmettre le virus aux patients. Ce double objectif permet un bénéfice individuel ainsi qu'un bénéfice collectif prépondérant.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (13) recommande la vaccination antigrippale saisonnière pour les groupes à risque:

- Les personnes âgées de 65 ans et plus
- Les affections broncho-pulmonaire chroniques dont l'asthme, la mucoviscidose, la dysplasie pulmonaire
- Les insuffisances cardiaques ou valvulopathies graves
- Les néphropathies chroniques
- Les diabètes insulino-dépendant ou non insulino-dépendant
- Les déficits de l'immunité cellulaire dont le VIH
- Les drépanocytoses
- Les grossesses (deuxième et troisième trimestres) pendant la période grippale
- Les professionnels de santé en contact régulier avec les sujets à risque
- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.

2.4.2 Prévention non vaccinale

La prévention non vaccinale repose sur les mesures d'isolement et sur l'utilisation des antiviraux.

La transmission par gouttelettes est le mode habituel de transmission de la grippe. Ainsi, l'isolement gouttelette d'un patient suspect de grippe est à réaliser avec port d'un masque

chirurgical simple pour le personnel soignant et les visiteurs associé à un lavage des mains par solution hydro-alcoolique.

L'utilisation des antiviraux en prophylaxie se fait après une exposition à un sujet contact permettant une réduction de l'incidence de la grippe symptomatique chez les sujets en contact avec un cas de grippe confirmée de 89 % (IC 95 % [67-97]). (14)

2.5 Traitement

Le traitement symptomatique de la grippe consiste en une hydratation suffisante, du repos, ainsi que des antipyrétiques en cas de fièvre mal tolérée. L'utilisation d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou corticoïdes n'est pas recommandée.

Deux classes thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de la grippe : les adamantanes et les inhibiteurs de la neuraminidase (INA).

D'une part, les inhibiteurs de la protéine M2 constituant le traitement historique de la grippe et représentés par l'amantadine (Mantadix®). Leur efficacité chez les adultes immunocompétents ne semblait pas différente de celle du placebo dans une méta-analyse de Jefferson (15). Compte tenu d'effets indésirables neurologiques sévères des adamantanes ainsi que de la prévalence élevée de résistance, il est préférable d'utiliser l'autre classe d'antiviraux, les inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

D'autre part, les inhibiteurs de la neuraminidase sont des analogues de l'acide sialique. Ils inhibent la NA des virus de la grippe qui est une enzyme de surface des virus A et B.

Le traitement par INA est recommandé dès lors qu'une personne, âgée de plus d'un an, est suspecte de grippe en période de circulation virale, quel que soit son statut vaccinal, dans les 48 heures suivant le début des symptômes pour les patients présentant un risque de grippe compliquée.

Le zanamivir est indiqué dans le traitement de la grippe de l'adulte et de l'adolescent présentant des symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.

L'oseltamivir (Tamiflu®) est indiqué dans le traitement de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant de plus d'un an. La posologie recommandée chez l'adulte est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

Chez l'adulte sain, plusieurs études ont montré une réduction significative des complications respiratoires requérant des antibiotiques. De plus, les INA diminuent l'intensité et la durée de l'épisode grippal d'un à deux jours. (16)

2.6 Surveillance du virus

En France, la surveillance de la grippe s'articule autour de plusieurs réseaux afin de recueillir les données épidémiologiques du virus de la grippe dans le but d'analyser les épidémies saisonnières et ainsi de limiter le risque sanitaire.

2.6.1 L'Institut nationale de veille sanitaire

L'institut de veille sanitaire (InVS) est un établissement public administratif sous tutelle du ministère chargé de la Santé. Ses missions incluent la surveillance et l'observation permanente de l'état de santé de la population. Cette surveillance se fait par l'intermédiaire des cellules interrégionales d'épidémiologies (CIRE) réparties sur l'ensemble du territoire ainsi que par l'analyse quotidienne des statistiques provenant des services d'urgences du réseau OSCOUR. Ce dernier couvre environ 200 établissements qui représentent 10 % des passages aux urgences en France.

2.6.1 Les Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

Les GROG ont pour mission principale la détection précoce des virus grippaux circulants, la surveillance de leurs caractéristiques antigéniques et l'observation de l'évolution des épidémies. Le principe de surveillance de la grippe par le réseau GROG repose sur la confrontation hebdomadaire d'indicateurs d'activité sanitaire (nombre d'infection respiratoire aiguë, nombre d'actes, d'arrêt maladie, de visites à domicile) et des données virologiques provenant des centres nationaux de référence (CNR) des virus influenzae et de plusieurs laboratoires hospitaliers. Ces indicateurs sanitaires émanent d'un réseau de plus de 1700 acteurs de soins primaires. Les données virologiques des CNR et du réseau proviennent de prélèvements rhino-pharyngés effectués par les médecins du GROG chez les patients présentant un syndrome grippal. Une pré-alerte est donnée aux acteurs du réseau dès lors que les premiers virus influenzae sont détectés sur le territoire. L'alerte est alors donnée quand le seuil épidémique défini par le réseau est atteint. La semaine est dite épidémique lorsque :

- plusieurs virus grippaux similaires sont retrouvés dans des zones différentes d'une même région
- deux indicateurs d'activité sanitaire sont majorés de plus de 20 %.

2.6.2 Le réseau Sentinelles

Le réseau Sentinelles dépendant de l'unité Inserm 707 regroupe environ 1300 médecins de soins primaires (soit 2,2 % des praticiens libéraux) ainsi que la fédération de soins primaires qui transmettent leurs informations cliniques concernant plusieurs pathologies infectieuses dont la grippe.

2.6.3 Les centres nationaux de recherches

Il existe deux CNR des virus influenzae : un CNR de la zone nord, situé à Paris à l'Institut Pasteur, et le CNR de la zone sud situé à Lyon. Par ailleurs, plusieurs laboratoires hospitaliers du réseau national des laboratoires (RENAL) envoient leurs prélèvements aux CNR des virus influenzae.

2.7 Epidémie saisonnière

2.7.1 Epidémie 2012-2013

La saison 2012-2013 a été caractérisée en France métropolitaine par une épidémie grippale plus intense dans la communauté que celles des trois saisons précédentes, et d'une durée de 13 semaines, la plus longue parmi les 29 épidémies saisonnières suivies depuis 1984. L'épidémie a démarré fin décembre pour atteindre un pic deux mois après, supérieur au pic de la pandémie de 2009 et des saisons suivantes. Les virus grippaux A(H1N1), A(H3N2) et de type B ont circulé selon les proportions suivantes :

- 45% étaient des virus grippaux de type A
 - 21 % de virus A(H1N1)
 - 18 % de virus A(H3N2)
 - 6 % de virus A non sous-typés
- 55 % étaient des virus de type B.

Le nombre de consultations pour grippe aux urgences a augmenté par rapport aux deux saisons grippales précédentes parmi ces patients, 6,8 % ont été hospitalisés. Au total, 818 cas graves ont été admis en réanimation. Ces cas graves, ont principalement été infectés par le virus A(H1N1). La létalité des cas graves est restée comparable à celle observée au cours des saisons antérieures (17).

2.7.2 Epidémie 2013-2014

L'épidémie saisonnière 2013-2014 a démarré tardivement dans la communauté, fin janvier, pour atteindre un pic en semaine 07/2014, et s'est terminée fin février, soit au total cinq semaines d'épidémie. L'épidémie de grippe 2013-2014 a été caractérisée, en France métropolitaine, par une faible intensité et une courte durée comparée aux épidémies suivies depuis 1984.

La proportion de positivité des prélèvements de médecine ambulatoire a été de 34 %. En soins primaires, 3764 prélèvements ont été réalisés et 61 024 pour les prélèvements hospitaliers. Parmi les 1 302 virus grippaux détectés :

- 99 % étaient des virus de type A
 - 50 % de virus A(H1N1),
 - 42 % de virus A(H3N2),
 - 7 % de virus A non sous-typés,
- 1 % étaient des virus de type B

Les virus grippaux A(H1N1) et A(H3N2) ont co-circulé majoritairement durant toute l'épidémie. Les virus de type B sont restés sporadiques. L'impact des infections respiratoires aiguës (IRA), et notamment de la grippe, dans les collectivités de personnes âgées est resté limité. Parmi les patients chez qui une grippe a été diagnostiquée aux urgences, 8,6 % ont été hospitalisés. Au total, 661 cas graves ont été admis en réanimation. Ces cas graves, d'un âge moyen de 55 ans, ont principalement été infectés par le virus A(H1N1). La létalité des cas graves est restée comparable à celle observée lors des saisons précédentes. (18)

2.7.3 Epidémie 2014-2015

L'épidémie saisonnière 2014-2015 a démarré mi-janvier et s'est étendue sur 9 semaines avec une estimation de près de 2,9 millions de consultations pour syndromes grippaux en soins primaires. L'intensité a été forte et l'impact de la grippe a été particulièrement sévère chez les personnes âgées. Ainsi le réseau OSCOUR® a rapporté près de 30 000 passages aux urgences pour grippe tout âge confondu dont 3133 ont donné lieu à une hospitalisation avec 1597 admissions en réanimation. Cette saison, le risque d'hospitalisation en rapport avec la grippe a été multiplié par 2 pour les 65-84 ans et par 6 pour les 84 ans et plus. L'excès

de mortalité toutes causes a été supérieur à ceux observés depuis 2006-2007, principalement chez les sujets de 65 ans et plus.

Les virus grippaux A(H1N1), A(H3N2) et de type B ont circulé selon les proportions suivantes :

- 53 % de virus A(H3N2) dont une partie n'était pas couverte par le vaccin,
 - 19 % de virus A(H1N1) ;
 - 3 % de virus A non sous-typés
- 25 % de virus B

L'estimation de la surmortalité extrapolée à l'échelle nationale est estimée à 18 300 décès sur cette période épidémique. Cet excès de mortalité a également été observé dans la plupart des 15 pays européens participant au projet européen de surveillance de la mortalité. (19)

3 Matériels et Méthodes

3.1 Objectifs

Notre étude a pour objectif de décrire la population adulte suspecte de grippe se présentant au sein d'un Service d'Accueil des Urgences (SAU). Il s'agit également d'identifier les facteurs prédictifs de grippe prouvée par méthode virologique et enfin d'évaluer la couverture vaccinale de la population suspecte de grippe.

3.2 Population d'étude

Tous les patients se présentant au Service d'Accueil des Urgences du Groupe Hospitalier Bichat - Claude Bernard, dont le motif de recours aux soins était relatif à un syndrome grippal ou pseudo-grippal et/ou à un syndrome respiratoire aigu (dyspnée, asthme aigu, pneumopathie, décompensation cardiaque...). Concernant les patients présentant une suspicion clinique de grippe, le médecin remplissait un formulaire intégré au dossier informatisé de la base de données URQUAL® (Annexe 1) consignait les données cliniques et ses antécédents. Un algorithme décisionnel (Annexe 2) permettait de traiter, en fonction des données renseignées, par antiviral de type INA.

3.3 Lieu d'étude

Le Service d'Accueil des Urgences (SAU) du Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard a reçu 74 284 passages en 2012.

Le SAU du Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard est situé dans le 18ème arrondissement de Paris. Il couvre un bassin de population étendu, regroupant les 17ème et 18ème arrondissements de Paris, une partie du département de la Seine Saint-Denis (93), et du département des Hauts de Seine (92). Ce SAU est parmi les premiers sites de l'AP-HP, de par son influence, dans la prise en charge des urgences adultes générales.

3.4 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle mono-centrique, analytique et descriptive, avec recueil prospectif des données.

3.5 Période d'étude

La période d'étude s'étend du 1^{er} décembre 2012 au 30 mars 2015 puis restreinte aux périodes épidémiques des saisons grippales 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015, définies par le franchissement du seuil épidémique de l'InVS, du 17 décembre 2012 au 17 mars 2013, du 27 janvier au 2 mars 2014 et du 12 janvier au 15 mars 2015.

3.6 Variables étudiées

Les données ont été recueillies à partir de la base de données du système d'exploitation médical informatisé URQUAL[®] du SAU, des logiciels Stare[®] concernant les résultats biologiques et PACS[®] concernant les examens radiographiques réalisés :

- variables démographiques : âge et sexe du patient ;
- date et heure de de la consultation au SAU quel que soit le motif de recours ;
- mode d'arrivée des patients : valide, ambulance, SMUR
- date de début des symptômes et leur détail : fièvre, toux, myalgie, asthme, début brutal, dyspnée, frissons, asthénie, rhinorrhée, pharyngite, diarrhée, vomissement ;
- critères de gravité clinique : foyer pulmonaire, cyanose, marbrures, hypotension, polypnée, cyanose, malaise, trouble de la vigilance, saturation capillaire en oxygène (SpO₂), oligurie ;
- terrain à risque : âge > 65 ans, antécédent d'asthme, dysplasie pulmonaire, mucoviscidose, d'insuffisance cardiaque, de valvulopathie, de cardiopathie congénitale, d'insuffisance rénale, de syndrome néphrotique, d'une drépanocytose, corticothérapie, de la prise d'immunosuppresseurs, d'une hémopathie maligne, d'un cancer solide, d'un antécédent de VIH, obésité, d'une grossesse, d'une maladie cardiovasculaire, d'une insuffisance hépatique, de la prise d'antiagrégant plaquettaire
- interprétation de la radiographie thoracique (normale, syndrome interstitiel, syndrome alvéolaire)
- orientation des patients : sortie, hospitalisation, transfert
- temps de passage au SAU

3.7 Analyse statistique

Le logiciel Excel® a été utilisé pour la collecte des données. Le logiciel STATISTICA® a été utilisé pour la réalisation de l'analyse comparative univariée et multivariée:

- χ^2 de Pearson ou test exact de Fischer bilatéral pour les variables qualitatives et catégorielles.
- Test de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon ou de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives en fonction des contraintes.
- Analyse multivariée de régression logistique utilisant le modèle Logit $P = \frac{\exp(aX + b)}{1 + \exp(aX + b)}$
- Méthode descendante pour la régression logistique

4 Résultats

Pendant les 3 années d'étude, 42 364 visites ont été enregistrées pendant les périodes épidémiques grippales définies par l'InVS.

Ainsi 2074 patients ont présenté des syndromes pseudo grippaux (4,9 %) et 495 des pneumopathies (1,2 %) (Figure 1).

Parmi les patients sans syndromes grippaux ni pneumopathie, 999 patients (soit 2.5 % de notre population d'étude) ont été inclus en raison d'une détresse respiratoire, détresse hémodynamique ou suspicion de sepsis dans 85 % des cas. Parmi les détresses respiratoires, insuffisance cardiaques et autres grandes catégories diagnostiques du groupe Autres, ont été inclus entre 1,6 et 30 % des patients (figure 3).

La figure 1 présente la répartition des inclusions.

La figure 2 détaille les inclusions pendant les périodes d'étude.

Figure 1. Diagramme de flux

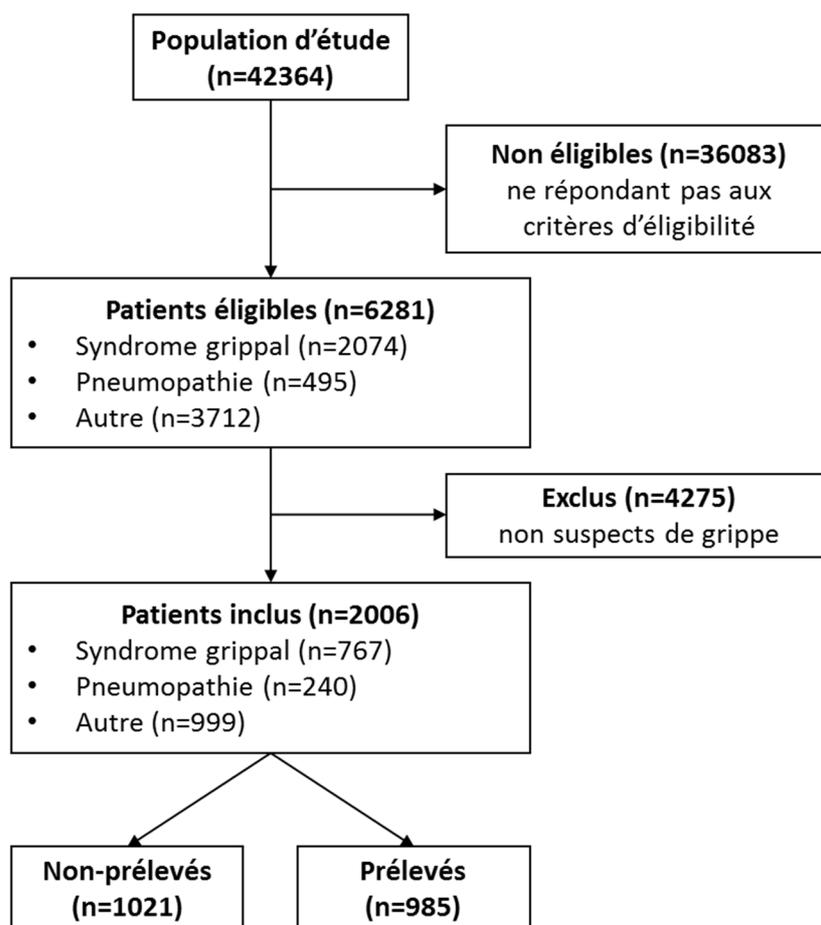


Figure 2. Description des patients inclus et non inclus selon les groupes et les périodes

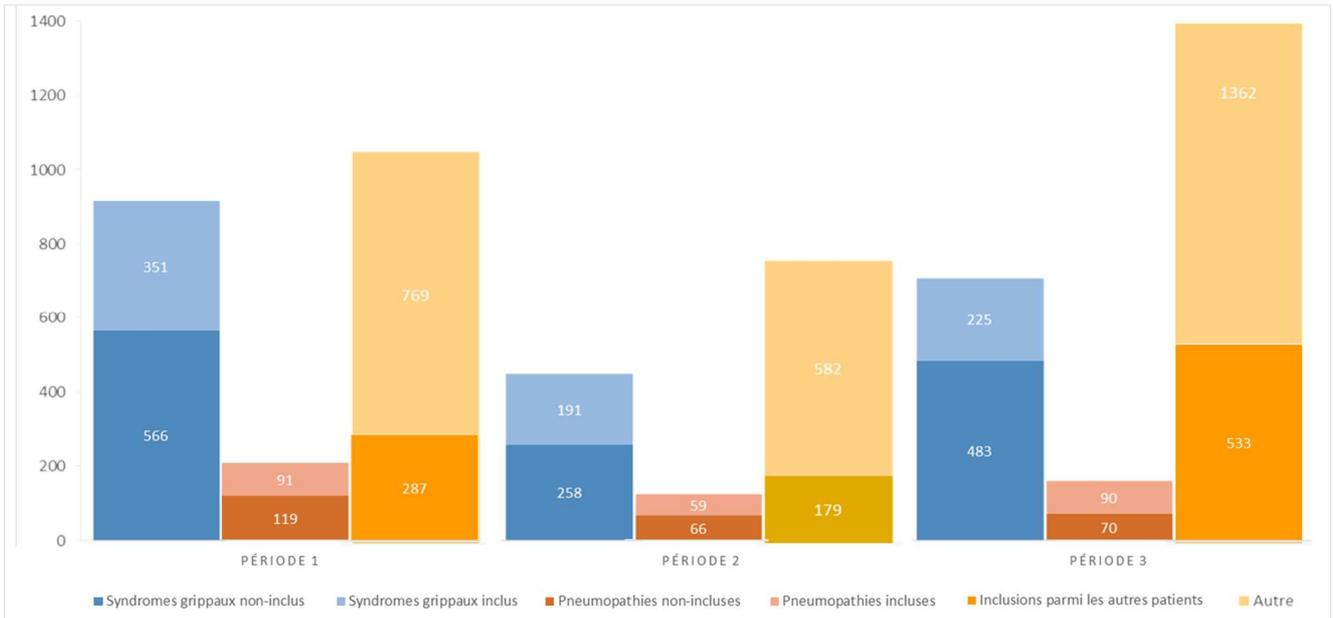
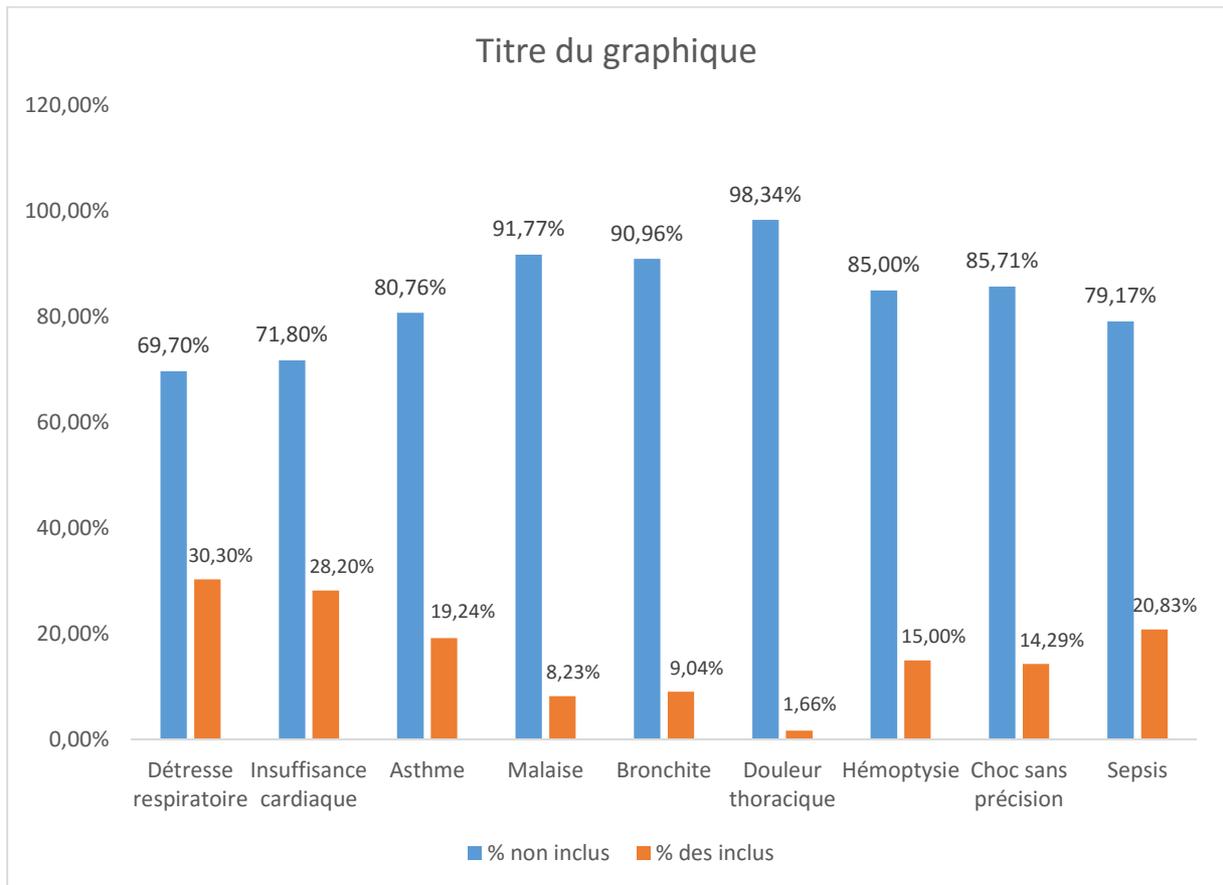


Figure 3. Description des symptômes du groupe Autre inclus



4.1 Comparaison des patients inclus et non inclus

Les résultats de la comparaison entre les patients inclus et les non inclus sont présentés dans le tableau 1.

Les patients inclus sont significativement plus âgés (en moyenne 57,6 ans \pm 22,4 ans *versus* 45,1 \pm 20,4 ans $p=0,001$). De même, ils ont de façon significative :

- été amenés le plus souvent avec des ambulances et des SMUR
- été plus souvent dans les catégories 1 à 4 du triage
- bénéficié d'un nombre plus important d'actes réalisés au SAU
- été plus souvent hospitalisés en unité d'hospitalisation des urgences (UHU) (46 % *versus* 13,41 % $p=0,00001$), transférés (4,33 % *versus* 2,57 % $p=0,00001$) ou admis sur site (7,05 % *versus* 3,80 % $p=0,00001$)
- un temps de passage aux urgences plus long (762 \pm 999 min *versus* 256 \pm 466 min $p=0,0001$)

Tableau 1. Comparaison des patients non inclus et inclus

	Non Inclus		Inclus		p
	moy±DS		moy±DS		
	n	%	n	%	
Age (ans)	45,1±20.4		57,6±22.4		0.001
Age-Catégories					0.00001
<50	25913	64,21%	802	39,98%	
50-<65	7102	17,60%	360	17,95%	
65-<75	2861	7,09%	281	14,01%	
>75	4480	11,10%	563	28,07%	
Temps de séjour au SAU (min)	256±466		762±999		0.0001
Triage	3.2±1.2		3.8±1.1		0.001
Catégories triage					0.00001
1	605	1,57%	141	8,42%	
2	5723	14,86%	368	21,97%	
3	7970	20,70%	575	34,33%	
4	12451	32,34%	261	15,58%	
5	11755	30,53%	330	19,70%	
Mode d'arrivée					0.00001
Valide	22056	54,65%	731	43,33%	
Ambulance	4010	9,94%	403	23,89%	
Pompiers	8206	20,33%	301	17,84%	
SMUR	168	0,42%	35	2,07%	
Décision SAU					0.00001
non admis	32371	80,21%	719	42,62%	
UHU	5413	13,41%	776	46,00%	
Transfert	1037	2,57%	73	4,33%	
Admis sur site	1535	3,80%	119	7,05%	
Décès	2	0,00%	0	0,00%	
Actes réalisés au SAU					
Biochimie (non)	29152	72,23%	450	26,67%	0.00001
Hématologie (non)	31232	77,39%	488	28,93%	0.00001
Bacterio/parasito (non)	35327	87,53%	663	39,30%	0.00001
Avis spécialisé (non)	35444	87,82%	1515	89,80%	0.04
Aérosols (non)	39825	98,68%	1294	76,70%	0.00001
Radiographie (non)	29700	73,59%	459	27,21%	0.00001
Scan/IRM/Echographie (non)	34965	86,64%	1382	81,92%	0.001
Principaux diagnostics					
Détresse respiratoire	377	69,7%	164	30,3%	
Insuffisance cardiaque	298	71,8%	117	28,2%	
Asthme	235	80,76%	56	19,24%	
Malaise	613	91,77%	55	8,23%	
Bronchite	332	90,96%	33	9,04%	
Douleur thoracique	1304	98,34%	22	1,66%	
Hémoptysie	34	85,00%	6	15,00%	
Choc sans précision	36	85,71%	6	14,29%	
Sepsis	19	79,17%	5	20,83%	

4.2 Description de la population avec suspicion de grippe

Au total, 2006 patients (4.7 %) ont été inclus et sont analysables.

La distribution entre les 3 groupes d'inclusion (Syndromes grippaux : 767 patients (38,2 %) ; Pneumopathie : 240 patients (12 %) ; Autres : 999 patients (49,8 %) et les principales caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 2.

Nous constatons, au cours des trois périodes d'étude, que la part des patients du groupe Autre a augmenté.

Aussi, les patients inclus pour des syndromes pseudo-grippaux sont moins complexes que les groupes Pneumopathie et Autre et sont :

- moins fréquemment dans les triages 1 à 3,
- un âge moyen inférieur (44.5 ± 18.9 ans $p=0,001$) et moins de patients de plus de 75 ans (9 % versus 43,75 % et 38,94 % respectivement pour les groupes Pneumopathie et Autres $p=0,00001$),
- arrivés le plus souvent de façon valide au SAU (67,08 % versus 28,44 % et 31,99 % respectivement pour les groupes Pneumopathie et Autres $p=0,00001$),
- moins hospitalisés,
- moins explorés par des examens complémentaires.

Le tableau 3 présente les antécédents des patients et les terrains à risque en fonction des groupes d'inclusion. Nous constatons que les patients inclus des groupes Pneumopathies et Autres sont plus âgés et présentent de façon significative plus d'antécédent respiratoires (asthme, mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique), d'insuffisance cardiaque, de diabète ou d'hémopathie maligne.

Le tableau 4 présente les données cliniques des patients en fonction des groupes d'inclusion. Nous constatons que les patients inclus dans le groupe Syndrome Grippal présentent plus de :

- fièvre avant le SAU
- myalgies
- asthénie
- frissons

- symptômes des voies aériennes supérieures (maux de gorge, rhinorrhée)
- de signes digestifs (diarrhées, vomissements).

Les patients du groupe Pneumopathie présentent plus de fièvre constatée au SAU, de toux, de dyspnée avec des symptômes évoluant en moyenne plus longtemps ($3,7 \pm 3,3$ jours *versus* $3 \pm 2,6$ jours). Cliniquement il existe plus de foyer pulmonaire clinique, de polypnée, de troubles de la vigilance et plus de désaturation.

Le groupe Autre présente plus de cyanose, de sibilants et de marbrures de manière significative.

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus en fonction de la catégorie d'inclusion

	Syndromes grippaux		Pneumopathies		Autre		p
	moy±DS		moy±DS		moy±DS		
	n	%	n	%	n	%	
Période d'étude							
Période 1	351	45,76%	91	37,92%	287	28,73%	0.00001
Période 2	191	24,90%	59	24,58%	179	17,92%	
Période 3	225	29,34%	90	37,50%	533	53,35%	
Age (ans)	44,5±18,9		68,5±18,7		65,1±20,8		0.001
Age-Catégories							0.00001
<50	513	66,88%	48	20,00%	241	24,12%	
50-<65	134	17,47%	39	16,25%	187	18,72%	
65-<75	51	6,65%	48	20,00%	182	18,22%	
>75	69	9%	105	43,75%	389	38,94%	
Durée de séjour SAU (min)	345±533		1033±1037		960±1120		0.001
Triage	4,1±1		2,7±0,9		2,7±1,1		0.0001
Catégories triage							0.00001
1	7	1,23%	23	10,22%	111	12,57%	
2	35	6,17%	58	25,78%	275	31,14%	
3	136	23,99%	117	52,00%	322	36,47%	
4	119	20,99%	22	9,78%	120	13,59%	
5	270	47,62%	5	2,22%	55	6,23%	
Mode d'arrivée							0.00001
Valide	381	67,08%	64	28,44%	286	31,99%	
Ambulance	74	13,03%	81	36,00%	248	27,74%	
Pompiers	59	10,39%	45	20,00%	197	22,04%	
SMUR	2	0,35%	6	2,67%	27	3,02%	
Décision SAU							0.00001
non admis	446	78,52%	38	16,89%	235	26,29%	
UHU	97	17,08%	161	71,56%	518	57,94%	
Transfert	6	1,06%	6	2,67%	61	6,82%	
Admis sur site	19	3,35%	20	8,89%	80	8,95%	
Actes au SAU							
Biochimie (non)	307	54,05%	11	4,89%	132	14,77%	0.00001
Hématologie (non)	322	56,69%	11	4,89%	155	17,34%	0.00001
Bactériologie/parasitologie	327	57,57%	38	16,89%	298	33,33%	0.0001
Avis spécialisé	558	98,24%	200	88,89%	757	84,68%	0.0001
Aérosols	523	92,08%	178	79,11%	593	66,33%	0.00001
Radiographie	299	52,64%	11	4,89%	149	16,67%	0.0001
Scan/IRM/Echographie	528	92,96%	184	81,78%	670	74,94%	0.00001

Tableau 3. Antécédents et terrain à risque des patients inclus

	Synd grippaux		Pneumopathies		Autre		p
	moy±DS		moy±DS		moy±DS		
	n	%	n	%	n	%	
Age ≥65 ans	190	25,23%	118	50,21%	476	48,62%	0.00001
Asthme	104	13,81%	44	18,72%	297	30,40%	0.000001
Dysplasie pulmonaire	8	1,06%	5	2,13%	21	2,15%	0.2
Mucoviscidose	6	0,80%	23	9,79%	47	4,82%	0.000001
Insuffisance cardiaque	76	10,09%	27	11,49%	146	14,99%	0.0008
Valvulopathie	19	2,52%	9	3,83%	35	3,59%	0.4
Cardiopathie congénitale	13	1,73%	3	1,28%	18	1,85%	0.8
Insuffisance rénale	48	6,37%	21	8,94%	87	8,93%	0.1
Syndrome néphrotique	1	0,13%	1	0,43%	5	0,51%	0.4
Drépanocytose	0	0,00%	0	0,00%	4	0,41%	0.1
Diabète	82	10,89%	37	15,74%	166	17,01%	0.001
Corticothérapie	35	4,65%	14	5,98%	61	6,26%	0.3
Leucémie/Lymphome	4	0,53%	6	2,55%	7	0,72%	0.01
Immunodépression	39	5,18%	14	5,96%	42	4,31%	0.5
Infection VIH	35	4,65%	10	4,27%	25	2,56%	0.06
Lymphocytes CD4	71.7±197		196.3±347		75.2±132		0.9
Obésité	25	3,32%	11	4,70%	53	5,44%	0.1
Traitement aspirine long cours	39	5,18%	12	5,11%	51	5,21%	0.9
Grossesse	11	1,46%	1	0,43%	10	1,02%	0.4
Cancer	25	3,32%	11	4,68%	42	4,31%	0.5
Insuffisance hépatique	2	0,27%	1	0,43%	3	0,31%	0.9
Insuffisance respiratoire chronique	24	3,19%	19	8,09%	104	10,67%	0.000001
Maladie cardiovasculaire	30	3,98%	14	5,96%	67	6,88%	0.03

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des patients inclus en fonction de la catégorie d'inclusion

	Syndrome grippaux n=767 (36,98 %)		Pneumopathies n= 240 (48,48 %)		Autre n=999 (2,51 %)		p
	moy±DS		moy±DS		moy±DS		
	n	%	n	%	n	%	
Symptômes cliniques							
Durée des symptômes	3±2.6		3.7±3.3		3.1±3		0.0001
Fièvre avant le SAU (oui)	479	62,45%	133	55,42%	309	30,93%	0.00001
Fièvre au SAU (oui)	54	7,04%	23	9,58%	35	3,50%	0.00009
Toux (oui)	560	73,01%	200	83,33%	594	59,46%	0.00001
Myalgies (oui)	551	71,84%	93	38,75%	485	48,55%	0.00001
Asthénie (oui)	429	55,93%	122	50,83%	365	36,54%	0.00001
Début brutal (oui)	314	40,94%	77	32,08%	296	29,63%	0.000001
Dyspnée (oui)	272	35,46%	171	71,25%	601	60,16%	0.00001
Frissons (oui)	287	37,42%	59	24,58%	160	16,02%	0.00001
Mal à la gorge (oui)	287	37,42%	23	9,58%	100	10,01%	0.00001
Rhinorrhées (oui)	315	41,07%	37	15,42%	153	15,32%	0.00001
Diarrhées (oui)	110	14,34%	16	6,67%	80	8,01%	0.00001
Vomissement (oui)	82	10,69%	16	6,67%	51	5,11%	0.00005
Pneumopathie suspectée (oui)	100	13,04%	135	56,25%	186	18,62%	0.00001
Signes de gravité							
Cyanose	6	0,78%	5	2,08%	28	2,80%	0.009
Saturation <95%	146	19,04%	108	45,00%	416	41,64%	0.00001
Tachycardie	120	15,65%	35	14,58%	120	12,01%	0.08
Hypotension artérielle	32	4,17%	17	7,08%	45	4,50%	0.2
Polypnée	43	5,61%	34	14,17%	124	12,41%	0.000001
Foyer pulmonaire clinique	83	10,82%	118	49,17%	167	16,72%	0.00001
Sibilants	103	13,43%	52	21,67%	259	25,93%	0.000001
Marbrures	16	2,09%	9	3,75%	42	4,20%	0.05
Malaise	32	4,17%	10	4,17%	39	3,90%	0.9
Troubles de la conscience	9	1,17%	12	5,00%	37	3,70%	0.0008
Oligurie	10	1,30%	2	0,83%	5	0,50%	0.2

4.3 Résultats virologiques

Au total, 985 patients (49,1 % des patients inclus) ont eu des prélèvements virologiques respiratoires répartis de la façon suivante :

- Période 1 : 278 (38,1 % des patients inclus sur la période 1) ;
- Période 2 : 170 (39,6 % des patients inclus sur la période 2) ;
- Période 3 : 537 (63,3 % des patients inclus sur la période 3) ($p < 0.001$).

Le tableau 5 présente les taux de prélèvements en fonction des principales caractéristiques de la population.

Nous constatons que la décision de prélèvements virologiques a été fortement associée :

- au groupe d'inclusion, avec plus de prélèvements dans les groupes Pneumopathie et Autre (respectivement 73,75 % et 60,76 % versus 26,21 %)
- à la présence d'au moins un signe de gravité
- à la présence d'au moins un terrain à risque de grippe
- à une hospitalisation en UHU, sur site ou transfert

Tableau 5. Description des critères de prélèvements des patients

	Non prélevés		Prélevés		p
	moy±DS		moy±DS		
	n	%	n	%	
Groupe d'inclusion					0.00001
Syndrome grippal	566	73,79%	201	26,21 %	
Pneumopathie	63	26,25%	177	73,75 %	
Autre	392	39,24%	607	60,76%	
Symptômes grippaux					0.5
Aucun	17	56,67%	13	43,33%	
Au moins 1	1004	50,81%	972	49,19%	
Critères de gravité					0.00001
Aucun	617	65,29%	328	34,71%	
Au moins 1	404	38,08%	657	61,92%	
Terrain à risque					0.00001
Aucun	474	70,54%	198	29,46%	
Au moins 1	516	39,85%	779	60,15%	
Décision finale d'orientation					0.00001
Non admis	478	66,48%	241	33,52%	
UHU	179	23,07%	597	76,93%	
Transféré	19	26,03%	54	73,97%	
Admis sur site	26	21,85%	93	78,15%	

Parmi les patients prélevés, 320 patients ont eu des résultats positifs, soit 32,5 % des patients prélevés et 15,6 % de la population suspecte de grippe.

Le détail a été le suivant :

- Influenza A 213 patients (66,6 % des positifs et 21,6 % de la population prélevée),
- Influenza A autre que H1N1 151 patients (47,2 % des positifs et 15,3 % de la population prélevée),
- Influenza B 107 patients (33,4 % des positifs et 10,9 % de la population prélevée),
- Influenza A(H1N1) 62 patients (19,4 % des positifs et 6,3 % de la population prélevée)

Nous constatons une augmentation significative du nombre de prélèvements lors de la période 3 correspondant à la saison grippale 2014-2015 : 63,33 % des patients inclus prélevés en période 3 versus 38,13 % et 39,63 % respectivement pour les périodes 1 et 2 ($p=0,00001$).

Les résultats virologiques en fonction des périodes d'étude retrouvent :

- Une augmentation significative de la positivité des prélèvements virologiques notamment au cours de la période 3 (37,06 % des patients inclus prélevés en période 3 *versus* 30,94 % et 20,59 % respectivement pour les périodes 1 et 2 ($p=0,0003$)).
- L'absence de différence significative sur les 3 périodes concernant la présence de virus influenza A ($p=0,4$).
- L'augmentation des virus A autres que H1N1 sur la période 3 (18,81 % des résultats positifs en période 3 *versus* 10,07 % et 12,94 % respectivement pour les périodes 1 et 2 ($p=0,003$)).
- L'absence de circulation du virus B en période 2 (0,59 % des prélèvements positifs *versus* 15,11 % et 11,92 % respectivement pour les périodes 1 et 3 ($p=0,00001$)).

Tableau 6. Résultats virologiques en fonction des périodes d'étude

	Période 1		Période 2		Période 3		p
	moy±DS		moy±DS		moy±DS		
	n	%	n	%	n	%	
Patients prélevés	278	38,13%	170	39,63%	537	63,33%	0.00001
Patients avec résultat positif	86	30,94%	35	20,59%	199	37,06%	0.0003
Patients avec Influenza A	44	15,83%	34	20,00%	135	25,14%	0.4
Patients avec Influenza A autre que H1N1	28	10,07%	22	12,94%	101	18,81%	0.003
Patients avec Influenza A H1N1	16	5,76%	12	7,06%	34	6,33%	0.9
Patients avec Influenza B	42	15,11%	1	0,59%	64	11,92%	0.00001

Les tableaux 7 à 11 présentent les principales caractéristiques associées aux prélèvements positifs en fonction du type viral.

Nous constatons, en analyse multivariée, que les facteurs prédictifs de grippe prouvée virologiquement sont :

- La fièvre (OR 1,55 IC 95 % [1,44-2,09] p=0,004),
- La toux (OR 1,93 IC 95 % [1,37-2,7] p= 0,0001),
- L'oligurie (OR 7,2 IC 95 % [1,23-42,2] p=0,03).

En analyse multivariée, nos résultats montrent que les facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A prouvée virologiquement sont :

- La présence d'un syndrome grippal (OR 2,26 IC 95 % [1,56-3,29] p= 0,0000001),
- La présence de fièvre (OR 1,7 IC 95 % [1,19-2,44] p=0,004),
- La présence de toux (OR 1,82 IC 95 % [1,2-2,76] p=0,005).

En analyse multivariée, nos résultats montrent que les facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus B prouvée virologiquement sont :

- La présence d'un syndrome grippal (OR 2,26 IC 95 % [1,56-3,29] p= 0,0000001),
- La présence de fièvre (OR 1,62 IC 95 % [1,06-2,49] p=0,03),
- La présence de toux (OR 1,81 IC 95 % [1,08-3,04] p=0,02),
- La présence de myalgies (OR 1,57 IC 95 % [1,03-2,39] p=0,03),

Nous constatons également l'absence de critère de gravité (p=0,03) chez les patients présentant une grippe B biologiquement prouvée.

En analyse multivariée, nos résultats montrent que les facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A H1N1 prouvée virologiquement sont :

- L'âge < 75 ans (p= 0,04),
- Les frissons (OR 2,04 IC 95 % [1,19-3,53] p=0,01)

Nous constatons également que, en analyse multivariée, nos résultats montrent que les facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A non H1N1 prouvée virologiquement sont :

- La période d'étude
- L'âge > 75 ans (OR 1,85 IC 95 % [1,26-2,74] p=0,002)
- La fièvre (OR 1,69 IC 95 % [1,14-2,5] p=0,009)

- La toux (OR 1,75 IC 95 % [1,11-2,78] p=0,02)
- La rhinorrhée (OR 1,71 IC 95 % [1,11-2,65] p=0,02)

Tableau 7. Facteurs prédictifs de grippe prouvée virologiquement.

	Régression logistique univariée		Régression logistique multivariée	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Période		0.02		0.007
Période 1	1		1	
Période 2	1,43 (1,05-1,96)		1,59 (1,14-2,21)	
Période 3	2.11 (1.45-3.28)		3.48 (2.65-4.84)	
Groupes d'inclusion				
Pneumopathie		0.3		
Syndrome grippal	3,05 (2,22-4,2)	0.000001	2,52 (1,8-3,54)	0.0000001
Autre	0,5 (0,38-0,65)	0.000005		
Symptômes cliniques				
Age (<75, ≥75 ans)		0.2		
Durée des symptômes (<3, ≥3 jours)		0.9		
Fièvre avant le SAU (oui)	2,15 (1,64-2,82)	<0.00000001	1,55 (1,44-2,09)	0.004
Fièvre au SAU (oui)		0.33		
Toux (oui)	2,35 (1,71-3,22)	<0.000001	1,93 (1,37-2,7)	0.0001
Myalgies (oui)		0.2		
Asthénie (oui)	1,6 (1,21-2,1)	0.001		
Début brutal (oui)	1,6 (1,2-2,1)	0.001		
Dyspnée (oui)		0.7		
Frissons (oui)	1,92 (1,41-2,64)	0.00004		
Mal à la gorge (oui)	2,23 (1,54-3,15)	0.00005		
Rhinorrhées (oui)	2,22 (1,57-2,98)	0.000005		
Diarrhées (oui)	1,63 (1,03-2,51)	0.04		
Vomissement (oui)		0.4		
Pneumopathie suspectée (oui)		0.1		
Au moins 1 symptôme grippal (oui)		0.5		
Signes de gravité				
Cyanose		0.3		
Saturation <95%		0.2		
Tachycardie		0.3		
Hypotension artérielle		0.4		
Polypnée		0.9		
Foyer pulmonaire clinique		0.2		
Sibilants		0.8		
Marbrures		0.8		
Malaise		0.3		
Troubles de la conscience		0.4		
Oligurie	5,34 (1,01-27,3)	0.03	7,2 (1,23-42.2)	0.03
Présence d'au moins 1 critère de gravité		0.4		
Terrain à risque				
Age >65	0,73 (0,61-0,97)	0.03		
Asthme		0.06		
Dysplasie pulmonaire		0.7		
Mucoviscidose		0.3		
Insuffisance respiratoire chronique	0,59 (0,36-0,99)	0.04		
Insuffisance cardiaque		0.1		
Valvulopathie		0.4		
Cardiopathie congénitale		0.6		
Maladie vasculaire		0.6		
Insuffisance rénale		0.7		
Syndrome néphrotique		1		
Insuffisance hépatique		0.08		
Drépanocytose		0.6		
Diabète		0.1		
Corticothérapie		0.3		
Cancer	0,4 (0,18-0,86)	0.01	0,41 (0,18-0,91)	0.03
Leucémie/Lymphome		0.3		
Immunodépression		0.6		
Infection VIH		0.4		
Obésité		0.5		
Aspirine au long cours		0.2		
Grossesse		0.9		
Présence d'au moins 1 terrain à risque		0.4		
Vaccination			1,06 (0,75-1,5)	0.7

Tableau 8. Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A prouvée virologiquement.

	Régression logistique univariée		Régression logistique multivariée	
	OR (IC 95 %)	P	OR (IC 95 %)	P
Période		0.31		
Période 1				
Période 2				
Période 3				
Groupes d'inclusion		0.1		
Pneumopathie		<0.0000001	2,26 (1,56-3,29)	0.00002
Syndrome grippal	2,87 (2,01-4,1)	0.0002		
Autre	0,54 (0,39-0,75)			
Symptômes cliniques		0.5		
Age (<75, ≥75 ans)		0.9		
Durée des symptômes (<3, ≥3 jours)		0.0000002	1,7 (1,19-2,44)	0.004
Fièvre avant le SAU (oui)	2,38 (1,71-3,32)	0.6		
Fièvre au SAU (oui)		0.00002	1,82 (1,2-2,76)	0.005
Toux (oui)	2,29 (1,53-3,42)	0.9		
Myalgies (oui)		0.01		
Asthénie (oui)	1,5 (1,09-2,08)	0.007		
Début brutal (oui)	1,6 (1,14-2,23)	0.3		
Dyspnée (oui)		0.006		
Frissons (oui)	1,67 (1,16-2,39)	0.007		
Mal à la gorge (oui)	1,82 (1,2-2,79)	0.0007		
Rhinorrhées (oui)	1,94 (1,33-2,83)	0.2		
Diarrhées (oui)		0.9		
Vomissement (oui)		0.3		
Pneumopathie suspectée (oui)		0.3		
Au moins 1 symptôme grippal (oui)		0.3		
Signes de gravité		0.8		
Cyanose		0.8		
Saturation <95%		0.95		
Tachycardie		0.3		
Hypotension artérielle		0.6		
Polypnée		0.06		
Foyer pulmonaire clinique		0.5		
Sibilants		0.3		
Marbrures		0.2		
Malaise		0.9		
Troubles de la conscience		0.1		
Oligurie		0.9		
Présence d'au moins 1 critère de gravité		0.9		
Terrain à risque		0.6		
Age >65		0.5		
Asthme		0.9		
Dysplasie pulmonaire		0.8		
Mucoviscidose		0.09		
Insuffisance respiratoire chronique		0.4		
Insuffisance cardiaque		0.5		
Valvulopathie		1		
Cardiopathie congénitale		0.1		
Maladie vasculaire		0.5		
Insuffisance rénale		0.1		
Syndrome néphrotique		0.2		
Insuffisance hépatique		0.4		
Drépanocytose		0.1		
Diabète		0.7		
Corticothérapie		0.01		
Cancer	0,28 (0,09-0,93)	0.1		
Leucémie/Lymphome		0.2		
Immunodépression		0.4		
Infection VIH		0.5		
Obésité		0.3		
Aspirine au long cours		0.4		
Grossesse		0.5		
Présence d'au moins 1 terrain à risque			1,26 (0,85-1,9)	0.3
Vaccination				

Tableau 9. Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus B prouvée virologiquement.

	Régression logistique univariée		Régression logistique multivariée	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Période		0.4		
Période 1				
Période 2				
Période 3				
Groupes d'inclusion		0.5		
Pneumopathie				
Syndrome grippal	0,45 (0,28-0,71)	0.0009	2,26 (1,56-3,29)	0.00002
Autre	0,53 (0,35-0,79)	0.002		
Symptômes cliniques				
Age (<75, ≥75 ans)		0.06		
Durée des symptômes (<3, ≥3 jours)		0.4		
Fièvre avant le SAU (oui)	1,89 (1,26-2,85)	0.002	1,62 (1,06-2,49)	0.03
Fièvre au SAU (oui)		0.4		
Toux (oui)	1,93 (1,18-3,14)	0.006	1,81 (1,08-3,04)	0.02
Myalgies (oui)	1,58 (1,05-2,39)	0.003	1,57 (1,03-2,39)	0.03
Asthénie (oui)		0.1		
Début brutal (oui)		0.5		
Dyspnée (oui)		0.1		
Frissons (oui)	1,78 (1,15-2,76)	0.01		
Mal à la gorge (oui)	1,79 (1,07-2,98)	0.03		
Rhinorrhées (oui)	1,85 (1,17-2,92)	0.01		
Diarrhées (oui)		0.3		
Vomissement (oui)		0.8		
Pneumopathie suspectée (oui)		0.8		
Au moins 1 symptôme grippal (oui)		0.7		
Signes de gravité				
Cyanose		0.2		
Saturation <95%	0,61 (0,4-0,93)	0.02		
Tachycardie		0.5		
Hypotension artérielle		0.7		
Polypnée		1		
Foyer pulmonaire clinique	1,06 (1,01-1,16)	0.04		
Sibilants		0.7		
Marbrures		0.4		
Malaise		0.7		
Troubles de la conscience		1		
Oligurie		0.8		
Présence d'au moins 1 critère de gravité	0,63 (0,42-0,94)	0.03	0,63 (0,42-0,96)	0.03
Terrain à risque				
Age >65	0,67 (0,45-0,99)	0.05		
Asthme		0.1		
Dysplasie pulmonaire		0.4		
Mucoviscidose		0.1		
Insuffisance respiratoire chronique		0.8		
Insuffisance cardiaque		0.06		
Valvulopathie		0.6		
Cardiopathie congénitale		0.3		
Maladie vasculaire		0.6		
Insuffisance rénale		0.8		
Syndrome néphrotique		0.1		
Insuffisance hépatique		0.3		
Drépanocytose		0.2		
Diabète		0.5		
Corticothérapie		0.6		
Cancer		0.09		
Leucémie/Lymphome		0.8		
Immunodépression		0.2		
Infection VIH		0.3		
Obésité		0.6		
Aspirine au long cours		0.7		
Grossesse		0.1		
Présence d'au moins 1 terrain à risque		0.04		
Vaccination			0,89 (0,53-1,54)	0.7

Tableau 10. Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus H1N1 prouvée virologiquement.

	Régression logistique univariée		Régression logistique multivariée	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Période		0.8		
Période 1				
Période 2				
Période 3				
Groupes d'inclusion				
Pneumopathie		0.5		
Syndrome grippal	1,95 (1,12-3,41)	0.02		
Autre		0.2		
Symptômes cliniques				
Age (<75, ≥75 ans)	0,48 (0,26-0,85)	0.009	0,54 (0,3-0,98)	0.04
Durée des symptômes (<3, ≥3 jours)		0.8		
Fièvre avant le SAU (oui)		0.6		
Fièvre au SAU (oui)		0.3		
Toux (oui)		0.2		
Myalgies (oui)		0.9		
Asthénie (oui)		0.3		
Début brutal (oui)		0.2		
Dyspnée (oui)		0.2		
Frissons (oui)	2,3 (1,35-3,92)	0.003	2,04 (1,19-3,53)	0.01
Mal à la gorge (oui)		0.09		
Rhinorrhées (oui)		0.4		
Diarrhées (oui)		0.2		
Vomissement (oui)	2,49 (1,17-5,29)	0.03		
Pneumopathie suspectée (oui)	0,48 (0,23-0,99)	0.03		
Au moins 1 symptôme grippal (oui)		0.2		
Signes de gravité				
Cyanose		0.7		
Saturation <95%		0.8		
Tachycardie		0.9		
Hypotension artérielle		0.8		
Polypnée		0.5		
Foyer pulmonaire clinique		0.3		
Sibilants		0.3		
Marbrures		0.7		
Malaise		0.9		
Troubles de la conscience		0.09		
Oligurie		0.4		
Présence d'au moins 1 critère de gravité		0.5		
Terrain à risque				
Age >65	0,37 (0,21-0,63)	0.0002		
Asthme		0.6		
Dysplasie pulmonaire		0.9		
Mucoviscidose		0.4		
Insuffisance respiratoire chronique		0.06		
Insuffisance cardiaque		0.03		
Valvulopathie		0.9		
Cardiopathie congénitale		0.7		
Maladie vasculaire	2,51 (1,18-5,34)	0.03		
Insuffisance rénale		0.1		
Syndrome néphrotique		0.4		
Insuffisance hépatique		0.5		
Drépanocytose		0.6		
Diabète		0.2		
Corticothérapie		0.5		
Cancer		1		
Leucémie/Lymphome		0.7		
Immunodépression		0.3		
Infection VIH		0.1		
Obésité		0.4		
Aspirine au long cours		0.1		
Grossesse		0.7		
Présence d'au moins 1 terrain à risque		0.09		
Vaccination			1,27 (0,84-1,89)	0.2

Tableau 11. Facteurs prédictifs de grippe à Influenza virus A autres que H1N1 prouvée virologiquement.

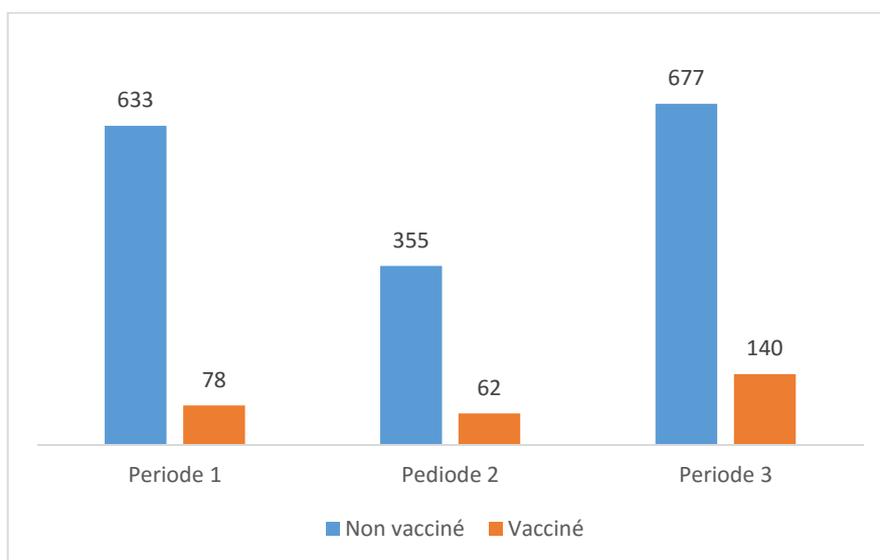
	Régression logistique univariée		Régression logistique multivariée	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Période		0.0005		0.001
Période 1	1		1	
Période 2	1,45 (1,17-1,81)		2,15 (1,35-3,4)	
Période 3	2,41 (2,08-4,1)		3,88 (3,1-5,1)	
Groupes d'inclusion				
Pneumopathie		0.1		
Syndrome grippal	2,51 (1,72-3,66)	0.000004	2,09 (1,37-3,21)	0.0007
Autre	0,6 (0,42-0,85)	0.004		
Symptômes cliniques				
Age (<75, ≥75 ans)		0.08	1,85 (1,26-2,74)	0.002
Durée des symptômes (<3, ≥3 jours)		0.4		
Fièvre avant le SAU (oui)	2,1 (1,47-2,99)	0.00003	1,69 (1,14-2,5)	0.009
Fièvre au SAU (oui)		0.8		
Toux (oui)	2,29 (1,48-3,54)	0.00007	1,75 (1,11-2,78)	0.02
Myalgies (oui)		0.8		
Asthénie (oui)	1,43 (1,01-2,03)	0.04		
Début brutal (oui)	1,66 (1,16-2,37)	0.006		
Dyspnée (oui)		0.3		
Frissons (oui)		0.3		
Mal à la gorge (oui)	1,67 (1,06-2,63)	0.03		
Rhinorrhées (oui)	2,32 (1,57-3,43)	0.00005	1,71 (1,11-2,65)	0.02
Diarrhées (oui)		0.4		
Vomissement (oui)		0.4		
Pneumopathie suspectée (oui)		0.8		
Au moins 1 symptôme grippal (oui)		0.06		
Signes de gravité				
Cyanose		0.6		
Saturation <95%		0.6		
Tachycardie		0.4		
Hypotension artérielle		0.6		
Polypnée		0.8		
Foyer pulmonaire clinique		0.4		
Sibilants		1		
Marbrures		0.3		
Malaise		0.2		
Troubles de la conscience		0.8		
Oligurie		0.08		
Présence d'au moins 1 critère de gravité		0.8		
Terrain à risque				
Age >65		0.3		
Asthme		0.5		
Dysplasie pulmonaire		0.9		
Mucoviscidose		0.6		
Insuffisance respiratoire chronique		0.2		
Insuffisance cardiaque		0.8		
Valvulopathie		0.5		
Cardiopathie congénitale		0.7		
Maladie vasculaire		0.06		
Insuffisance rénale		0.9		
Syndrome néphrotique		0.2		
Insuffisance hépatique		0.2		
Drépanocytose		0.4		
Diabète		0.08		
Corticothérapie		0.7		
Cancer		0.06		
Leucémie/Lymphome		0.06		
Immunodépression		0.3		
Infection VIH		0.2		
Obésité		0.3		
Aspirine au long cours		0.6		
Grossesse		0.7		
Présence d'au moins 1 terrain à risque	1,67 (1,02-2,73)	0.03		
Vaccination			1,38 (0,91-2,11)	0.1

4.4 Couverture vaccinale

La figure 4 montre la répartition de la couverture vaccinale selon les périodes étudiées.

Nos résultats montrent une différence significative des patients ayant une couverture vaccinale. En effet, au cours de la période 3, correspondant à la saison grippale 2014-2015, la proportion des patients vaccinés est la plus élevée (17,14 % versus 10,97 % et 14,87 % respectivement pour les périodes 1 et 2 $p=0,003$)

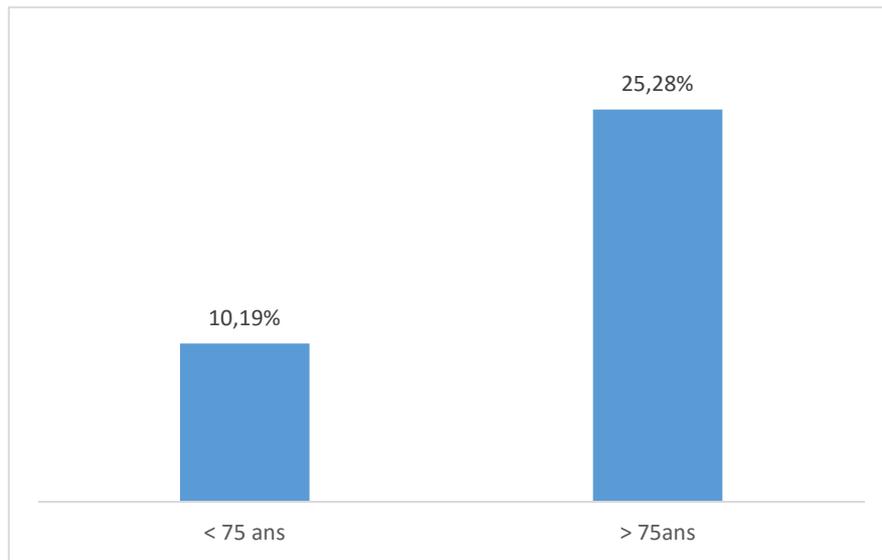
Figure 4. Répartition de la couverture vaccinale selon les périodes



La figure 5 montre la proportion des patients ayant une couverture vaccinale antigrippale sur l'ensemble des périodes étudiées :

- 10,19 % des patients de moins de 75 ans sont vaccinés ($p<0,00001$)
- 25,28 % des plus de 75 ans sont vaccinés ($p<0,00001$)

Figure 5. Couverture vaccinale selon l'âge



Les tableaux 7 à 11 ne montrent pas de différence significative de la vaccination chez les patients présentant une grippe biologiquement prouvées ou en fonction des types de virus.

5 Discussion

Parmi les 42 364 passages enregistrés au SAU, durant notre période d'étude, près de 5% des patients ont été inclus dans notre étude. Parmi les patients inclus, suspects de grippe, 985 patients ont été prélevés. Les prélèvements viraux réalisés étaient positifs pour 320 patients avec la répartition suivante : 86 patients en période 1, 35 en période 2 et 199 en période 3. Concernant le type viral, les résultats montraient :

- en période 1 : 28 prélèvements positifs pour le virus influenza A autre que H1N1, 16 prélèvements avec un virus influenza A H1N1, 42 prélèvements avec un virus influenza B ;
- en période 2 : 22 prélèvements positifs pour le virus influenza A autre que H1N1, 12 prélèvements avec un virus influenza A H1N1, 1 prélèvement avec un virus influenza B ;
- en période 3 : 1001 prélèvements positifs pour le virus influenza A autre que H1N1, 34 prélèvements avec un virus influenza A H1N1, 64 prélèvements avec un virus influenza B.

Parmi les patients inclus, la couverture vaccinale était de 10,97 % en période 1, 14,87 % en période 2 et 17,14 % en période 3. Par ailleurs, près d'un quart des patients de plus de 75 ans de notre étude était vacciné.

Les patients inclus dans notre étude sont significativement plus âgés et ont de façon significative bénéficié d'un nombre plus important d'actes réalisés au SAU, été plus souvent hospitalisés avec un temps de passage, aux urgences, plus long. Ces données traduisent une complexité et une sévérité clinique plus importante des patients inclus.

En dépit du caractère monocentrique de notre étude avec un faible échantillon de population, nous observons des résultats en accord avec les diverses études antérieures sur la grippe.

L'étude de Monto (5), présentant la fréquence des différents symptômes retrouvés au cours de l'inoculation du virus A ou B chez des sujets sains, retrouve la fièvre comme facteur prédictif de grippe biologiquement prouvée associée à au moins deux symptômes suivants : céphalées, myalgies, toux, maux de gorge.

Plusieurs enseignements peuvent être tirés, en prenant compte les biais (population sélectionnée, souches virales utilisées, patients sous surveillance médicale) :

- Un tiers des infections est asymptomatique (66,9 % de patients symptomatiques IC 95 % [58,3-74,5]),
- Seuls 35 % des patients infectés sont fébriles (IC 95 % [26,7-44,2])

Notre étude rejoint les mêmes conclusions que la méta-analyse de Carat (20): en période de circulation grippale, les facteurs prédictifs de grippe confirmée biologiquement sont la fièvre et la toux. Selon les études, la présence simultanée des deux signes a une valeur prédictive positive allant de 79 à 87 %, une valeur prédictive négative de 40 à 49 %, une sensibilité de 64 à 77 % et une spécificité de 55 à 57 %. (21)

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de survenue de grippe dans les antécédents probablement en rapport avec la faible puissance statistique de notre étude. Néanmoins, il apparaît que le cancer est un facteur protecteur de grippe biologiquement prouvée, probablement en rapport avec une vaccination grippale réalisée par les services hospitaliers. Notre faible part de patients immunodéprimés et notamment de transplantés pulmonaires aux urgences s'explique par les hospitalisations de ces patients directement dans les services spécialisés de notre hôpital. De plus, une part importante des patients suspects de grippe, présentant notamment un syndrome grippal, était en tri 5 correspondant à des pathologies relevant des soins primaires. Ainsi, nos résultats pourraient être extrapolés à la prise en charge de patients en soins primaires.

Nos résultats tendent à penser que la symptomatologie de la grippe varie en fonction du type viral. En effet, le virus B semble toucher la population jeune avec l'apparition d'un syndrome grippal associant fièvre et myalgies sans apparition de critère de gravité. Concernant les gripes A(H1N1), les résultats de notre étude sont similaires à la cohorte d'Echevarría *et al.* qui retrouve comme facteurs prédictifs d'infection à H1N1 biologiquement prouvée : l'âge (âge médian de 26 ans) et la sensation fébrile (OR 4,35 IC 95 % [3,89–4,87]). (22) Le virus H1N1 retrouvé sur les 3 périodes de notre étude est le virus influenza A (H1N1) de la pandémie 2009 (A(H1N1)pdm09). Aussi, notre population infectée par le virus A(H1N1)pdm09 est semblable à celle décrite par Wiramus : population jeune sans terrain à risque. (23)

De même, le virus A autre que H1N1 ayant circulé lors de la saison 2014-2015 semble toucher principalement les sujets de plus de 75 ans et présentant de la fièvre associée à de la toux et une rhinorrhée. Cette symptomatologie clinique en fonction du type viral diffère par rapport à des études des sous-types viraux, réalisées en soins primaires. (24)

Notre étude montre que même si le syndrome grippal classique peut être observé chez le sujet âgé, certains symptômes comme les myalgies et les frissons sont moins fréquents que chez l'adulte jeune alors que d'autres symptômes comme la dyspnée sont plus présents. Nos résultats semblent être similaires à ceux de Cox (25). D'autres manifestations cliniques peuvent être présentes : confusion, déshydratation, asthénie, chutes ou des troubles digestifs.

Aussi, notre étude tend à montrer que la suspicion d'infection grippale, en période épidémique, ne se limite pas à la présence d'un syndrome grippal mais également à la présence d'un syndrome respiratoire aigu ou d'une décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente, notamment chez les sujets âgés.

Nos résultats montrent de façon significative une augmentation des inclusions et des prélèvements ainsi que de l'augmentation significative des résultats positifs lors de la période 3. Ces données tendent à montrer que l'épidémie saisonnière 2014-2015 a été particulièrement virulente dans notre population d'étude. Ces résultats sont en accord avec les constatations des différents réseaux de surveillance de la grippe. En effet, d'après les données de l'InVS, la surveillance virologique a mis en évidence que la saison 2014-2015 a été caractérisée par une circulation importante de virus grippaux A(H3N2), avec une part non négligeable de variants antigéniques partiellement couverts par le vaccin. Cette constatation explique donc l'absence de protection malgré une vaccination. Dans le reste de l'Europe et aux États-Unis, la circulation de virus grippaux A(H3N2) variants a également été constatée. Lors des saisons précédentes de 2012-2013 et 2013-2014, les virus A(H3N2) ont co-circulé avec les virus A(H1N1) de façon concomitante ou précédant la circulation des virus de type B. Toutefois, contrairement à la saison 2014-2015, il n'avait pas été noté de variation antigénique notable des virus A(H3N2) par rapport aux souches vaccinales. Nous pouvons supposer que cette circulation du variant A(H3N2) est la cause de cette virulence et que ce sous-type viral est en rapport avec l'augmentation du groupe Autre caractérisée

par la survenue de détresse respiratoire ou de décompensation. Nous supposons également que le sous-type viral a principalement touché les sujets âgés expliquant cette symptomatologie. (19)

Nous constatons également que la proportion des virus circulants au cours des 3 épidémies saisonnières est similaire aux données de l'InVS. (17) (18) (19)

Notre population d'étude présente un faible taux de vaccination antigrippale chez les patients à risque (25 % des plus de 75 ans). Ce faible taux peut s'expliquer par deux facteurs : l'absence de vaccination et l'absence de notion de vaccination de la part des patients interrogés. De même, nous n'avons pas de données concernant la vaccination des personnels de santé ayant consulté au SAU pendant ces périodes épidémiques.

Les estimations de couverture vaccinale, calculées à partir des données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sont de 47 % pour la population à risque, en baisse par rapport à la saison grippale 2013-2014 (49 %). Cette baisse affecte surtout les personnes de 65 ans et plus (48 % *versus* 52 % en 2013-2014) alors qu'elle se maintient à 38 % pour les populations à risque de moins de 65 ans. Dans les collectivités de personnes âgées, la couverture vaccinale des résidents était de 83 %, valeur comparable à celles observées depuis 2010. Cette valeur élevée peut expliquer que les proportions de malades, d'hospitalisés et de décès parmi les résidents soient comparables à celles observées les années précédentes. La mise en place de mesures préventives non vaccinales (renforcement des mesures d'hygiène, isolement des malades, limitation des visites) a pu également contribuer à cette protection. Enfin, la couverture vaccinale du personnel des collectivités de personnes âgées reste faible (23 %), stable par rapport aux années précédentes. (26)

Les études médico-économiques de la vaccination antigrippale se montrent en faveur de la vaccination compte tenu de la balance coût/efficacité dans la population âgée. En particulier, les coûts médicaux évités par la vaccination sont supérieurs au coût de la vaccination annuelle dans la population âgée à risque. La vaccination antigrippale dans cette population est donc une stratégie dite dominante, à savoir qu'elle permet des économies au système de soins tout en améliorant l'état sanitaire. Concernant le financement, cette

politique vaccinale occupe en France un poste important des dépenses en prévention identifiées dans les comptes nationaux de la santé, soit 63 millions d'euros en 2002. (27)

6 Conclusion

Notre étude relative à l'épidémiologie de la population adulte suspecte de grippe au sein d'un SAU parisien a permis, d'une part de confirmer les enseignements tirés des précédentes études et d'autre part de mettre en perspective certaines problématiques.

En effet, le diagnostic de grippe n'est pas aisé et la confirmation biologique peut s'avérer fastidieuse. Le diagnostic doit être suspecté, en période épidémique, par la présence d'une fièvre et/ou d'une toux quel que soit le statut vaccinal. Chez les sujets âgés, la grippe doit être suspectée devant toute dégradation clinique. Cette grande hétérogénéité clinique peut s'expliquer par la présence de différents virus co-circulant en période épidémique. L'utilisation de tests de diagnostic rapide peut être envisagée aussi bien dans un service d'urgence qu'en soins primaires afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients à risque de grippe compliquée.

Par ailleurs, notre étude tend à confirmer la régression de la couverture vaccinale chez les sujets à risque. Or, la vaccination est l'axe dominant de la prévention grippale. Il est donc nécessaire de recentrer la prévention anti-grippale autour du médecin traitant véritable pivot de la vaccination de la population en France.

Concernant la prise en charge de la grippe, la prescription d'antiviraux en soins primaires chez un sujet à risque, atteint de grippe, est à envisager. Une uniformisation des protocoles thérapeutiques, l'utilisation d'un score de gravité associé au diagnostic rapide de grippe permettrait d'optimiser la prise en charge de la grippe saisonnière. Il s'agirait également d'évaluer en soins primaires la balance coût/efficacité de ces mesures.

7 Bibliographie

1. WHO. Global influenza surveillance network, Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza Part 2. E: Identification of the haemagglutinin. [Internet] Geneva: World Health Organization et Dis, 2011 ;p.43-57. [cité 26 juill 2016]. Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf
2. Centres for Disease Control and Prevention:Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008 ;57(RR-7):1-59.
3. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009 ;9(5):291-300.
4. Bell DM. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. Emerging Infect. Dis. 2006 janv ;12(1):88-94.
5. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch. Intern. Med. 2000 nov 27 ;160(21):3243-3247.
6. Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 ;19(11):834-842.
7. Nicholson KG. Managing Influenza in Primary Care. Blackwell Science ed. 2004.
8. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003 ;163(14):1667-1672.
9. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. Arch Intern Med 2000 ;160(21):3234-3240.
10. Sethi S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease. Geriatrics. 2002 ;57(3):56-61.
11. Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N, Shibata Y, Kashiwagi T, Ayabe T et al. Clinical manifestations of influenza a myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999. J Cardiol 2001;37(6):315-323.
12. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med 1999;340(18):1377-1382.
13. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale grippe saison 2011-2012. [Internet]. 28 juillet 2011. [cité 26 juin 2016]. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=216>.

14. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ;285(6):748-754.
15. Jefferson, T., Demicheli, V., Di Pietrantonj, C. & Rivetti, D. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2002: CD001169.
16. Groupe de travail. Taking care of influenza in a context of pandemic in 2005. Full text. *Med Mal Infect.* 2005 ;(35):Suppl.4:S245-73.
17. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France, saison 2012-2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2013 ;(32):394-401.
18. Equipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France métropolitaine. Saison 2013-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014 ;(28):460-5.
19. Centre national de référence des virus influenzae. Surveillance virologique de la grippe : saison 2014-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015 ;(32-33):599-603.
20. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître 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.* 2008 avr 1 ;167(7):775-785.
21. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000 ;31(5):1166-1169.
22. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet.* 2009 déc 19 ;374(9707):2072-2079.
23. Wiramus S, Martin C. Réanimation et grippe grave: pandémie grippale A (H1N1). *EMC-Anesthésie-Réanimation* 2013 ;10(1):1-9.
24. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, Bedouret B, Agius G, van der Werf S, Lina B, Cohen JM, GROG network. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS ONE.* 2015 10(9): e0136186.doi:10.137.
25. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999 et 354(9186):1277-1282.
26. Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France, de novembre 2000 à avril 2009. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015 ;(32-33):612-6.
27. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med.* 2000 ;343(24):1778-1787.

8 Annexes

Annexe 1 : Algorithme décisionnel de prélèvement grippal.

Histoire de la Maladie / Definition du cas de Grippe Probable			
Duree des symptomes (jours) 0= aujourd'hui / 1= hier 2= avant hier/ ...	<input type="text"/>	Debut brutal	<input type="checkbox"/>
		Pneumopathie	<input type="checkbox"/>
Notion de fièvre avant le SAU	<input type="checkbox"/>	Myalgies, courbatures	<input type="checkbox"/>
Toux	<input type="checkbox"/>	Asthénie intense	<input type="checkbox"/>
Dyspnée	<input type="checkbox"/>	Frissons	<input type="checkbox"/>
Mal de gorge	<input type="checkbox"/>	Douleurs abdominales, diarrhées	<input type="checkbox"/>
Rhinothée	<input type="checkbox"/>	Vomissements	<input type="checkbox"/>
Remplissage rapide: presence d'un des symptomes ci-dessus			
<input type="checkbox"/>			
Definition du cas - obligatoire			
Vaccination anterieure			
Vaccination grippe saisonniere	<input type="checkbox"/>	preciser la date	<input type="text"/>
Vaccination Pneumocoque	<input type="checkbox"/>	preciser la date	<input type="text"/>
Preciser, si situation particuliere			
Situation particuliere	<input type="text"/>		
Preciser, terrain a risque			
Age > 65 ans	<input type="checkbox"/>	Grossesse	<input type="checkbox"/>
Age < 18 ans sous aspirine	<input type="checkbox"/>		
Asthme, BPCO	<input type="checkbox"/>	Insuff Respiratoire Chronique	<input type="checkbox"/>
Dysplasie Pulmonaire	<input type="checkbox"/>	Affections pulmonaires chroniques (mucoviscidose, fibrose pulmonaire, ...)	<input type="checkbox"/>
Diabete (insulinorequerent ou non insulinorequerent)	<input type="checkbox"/>	Insuff Hepatique	<input type="checkbox"/>
Syndromes nephrotiques	<input type="checkbox"/>	Insuff Renale	<input type="checkbox"/>
Cardiopathies congenitales mal tolerees	<input type="checkbox"/>	Insuff cardiaque grave	<input type="checkbox"/>
Valvulopathie grave	<input type="checkbox"/>	Maladie cerebrovasculaires, AVC, pathologie neurologie chronique	<input type="checkbox"/>
Drepanocytose homozygote et double heterozygote SC, thalassemies	<input type="checkbox"/>		
Leucemie, Lymphome	<input type="checkbox"/>	Cancer, Neoplasie evolutive	<input type="checkbox"/>
Corticotherapie au long cours	<input type="checkbox"/>	Traitement immunosuppresseur	<input type="checkbox"/>
Infection VIH	<input type="checkbox"/>	Preciser les derniers CD4 connus	<input type="text"/>
Obesite	<input type="checkbox"/>	Preciser Poids: <input type="text"/> Taille: <input type="text"/>	IMC <input type="text"/>
Remplissage rapide= Presence d'une situation clinique definissant un terrain a risque			
<input type="checkbox"/>			
Definition terrain a risque - obligatoire			

Evaluation des signes de gravite			
Frequence respiratoire (mvts/min)	<input type="text"/>	Polypnee > 29 mvts/min	<input type="checkbox"/>
Saturation < 95%	<input type="checkbox"/>	Cyanose	<input type="checkbox"/>
Foyer pulmonaire auscultatoire	<input type="checkbox"/>	Sibilants	<input type="checkbox"/>
Temperature <35°C ou >39.9°C	<input type="checkbox"/>	Frequence cardiaque >124 (/min)	<input type="checkbox"/>
		Hypotension arterielle (<90 mmHg)	<input type="checkbox"/>
Troubles de la conscience	<input type="checkbox"/>	Marbrures	<input type="checkbox"/>
Malaise, Perte de connaissance	<input type="checkbox"/>	Oligoanurie	<input type="checkbox"/>
Remplissage rapide des variables= Presence de signes cliniques de gravite			
<input type="checkbox"/>			
Presence de signes de gravite - obligatoire			
POURSUIVRE PRISE EN CHARGE CAS SUSPECT DE GRIPPE			

Annexe 2 : Algorithme décisionnel de prescription d'INA

Sexe : F
Ne(e) le : 26/06/1959

Attention signes de gravité, débiter Tamiflu au SAU

Ok

Rappel des donnees			
	(02) CAS PROBABLE	Presence de situation particuliere	(01) ABSENCE DE SITUATION PARTICULIERE
Presence de signes de gravite	(02) PRESENCE DE SIGNES DE GRAVITE	Presence de terrain a risque	(02) PRESENCE DE TERRAIN A RISQUE

Aide a la prescription en secteur Accueil des Urgences

Pour les patients presents au SAU-secteur accueil des urgences

Aide a la prescription decison

Prescription des examens

NFS TP TCA GdS O2 GdS AA Lactates Iono sang Gly BHC CK LDH BU ECBU HC

Radiographie Pulmonaire Dosage Procalcitonine Prescription ECG

Hematologie Biochimie Bacteriologie

Prescription prelevement grippe

sting des protocole
 Evaluation clinique
 Prescriptions
 n clinique
 écialisés
 sion médicale/Orie
 issions Médicales
 Consultation
 ical UHCD
 UHCD
 ge sociale

du dossier
 ur le séjour

54

PERMIS D'IMPRIMER

Professeur Enrique CASALINO

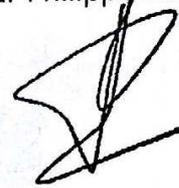
Chef du département des Urgences
SAU-BCH-BJN-SMUR Bjn
VUGHU Bichat Claude Bernard
40, rue Henri Huchard
75018 PARIS
Secrétariat 01 40 25 77 61

Le Président de thèse
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Enrique CASALINO

Date 24/08/2016

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Université Paris Diderot - Paris 7
Professeur Philippe RUSZNIEWSKI



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen



Philippe RUSZNIEWSKI

Résumé

Objectifs : Décrire la population adulte suspecte de grippe se présentant au sein d'un Service d'Accueil des Urgences (SAU). Identifier les facteurs prédictifs de grippe prouvée par méthode virologique. Evaluer la couverture vaccinale de la population suspecte de grippe.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle, monocentrique, analytique et descriptive avec recueil prospectif des données de la population adulte se présentant au SAU de l'Hôpital Bichat pour un motif de recours aux soins relatif à un syndrome grippal, à une pneumopathie ou à un syndrome respiratoire aigu (dyspnée, asthme aigu, décompensation cardiaque...) du 1er décembre 2012 au 30 mars 2015. Les sujets à risque ou présentant des signes cliniques ou radiologiques de gravité ou de pneumopathie ont été écouvillonnés afin de confirmer le diagnostic de grippe.

Résultats : Au total 2006 patients ont été inclus : 985 patients (49,1%) ont eu des prélèvements virologiques dont 320 étaient positifs (32,6 % des prélevés et 15,6 % de la population suspecte de grippe). Les patients inclus de notre étude sont plus âgés et plus complexes à prendre en charge. Les symptômes prédictifs d'une grippe virologiquement prouvée sont la présence d'une fièvre (OR 1,55 IC 95% [1,44-2,09] p=0,004) ou d'une toux (OR 1,93 IC 95% [1,37-2,7] p=0,001). Au cours de la 3^e période, la part de virus influenza A non H1N1 a augmenté de façon significative (66,89 %) touchant essentiellement les sujets âgés. Les patients présentant une infection à H1N1 sont significativement plus jeune avec des frissons comme facteur prédictif de grippe H1N1. Le virus B semble lié à une symptomatologie en rapport avec un syndrome pseudo grippal (fièvre, toux, myalgies).

Conclusion : De notre étude, il en ressort que le diagnostic clinique de la grippe n'est pas aisé en l'absence de définition consensuelle. Le développement de test de diagnostic rapide serait à envisager pour mieux appréhender la prise en charge des patients à risque. Il est nécessaire de promouvoir la promotion vaccinale saisonnière en lien avec les soins primaires.

Mots clés : grippe, épidémiologie, symptômes, syndrome respiratoire aigu, vaccination, parcours de soins