

**Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N° 3143 .

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2018

Par Jérémie SALLE

Né(e) le 19 juin 1990 à Tulle.

**Facteurs prédictifs d'aggravation chez les patients infectés par le virus de la grippe, au service d'accueil des urgences.**

Thèse dirigée par Sébastien HANTZ

Examineurs :

M. le Professeur Jean-François FAUCHER

Président

M<sup>me</sup> le Professeur Sophie ALAIN

Juge

M. le Docteur Sébastien HANTZ

Directeur

M<sup>me</sup> le Docteur Christine VALLEJO

Juge

M. le Docteur Nicolas PICHON

Juge

M. le Docteur Thomas LAFON

Membre invité







**Faculté de Médecine**

Année 2018

Thèse N° 3143

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 septembre 2018

Par Jérémie SALLE

Né(e) le 19 juin 1990 à Tulle

**Facteurs prédictifs d'aggravation chez les patients infectés par le  
virus de la grippe, au service d'accueil des urgences.**

Thèse dirigée par Sébastien HANTZ

Examineurs :

M. le Professeur Jean-François FAUCHER

Président

M<sup>me</sup> le Professeur Sophie ALAIN

Juge

M. le Docteur Sébastien HANTZ

Directeur

M<sup>me</sup> le Docteur Christine VALLEJO

Juge

M. le Docteur Nicolas PICHON

Juge

M. le Docteur Thomas LAFON

Membre invité



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

<b>ABOYANS Victor</b>	<b>CARDIOLOGIE</b>
<b>ACHARD Jean-Michel</b>	<b>PHYSIOLOGIE</b>
<b>ALAIN Sophie</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE</b>
<b>ARCHAMBEAUD Françoise</b>	<b>MEDECINE INTERNE</b> (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD Yves</b>	<b>GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE</b>
<b>AUBRY Karine</b>	<b>O.R.L.</b>
<b>BEDANE Christophe</b>	<b>DERMATO-VENEREOLOGIE</b>
<b>BERTIN Philippe</b>	<b>THERAPEUTIQUE</b>
<b>BESSEDE Jean-Pierre</b>	<b>O.R.L.</b> (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>BORDESSOULE Dominique</b>	<b>HEMATOLOGIE</b> (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>CAIRE François</b>	<b>NEUROCHIRURGIE</b>
<b>CHARISSOUX Jean-Louis</b>	<b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et</b> <b>TRAUMATOLOGIQUE</b>
<b>CLAVERE Pierre</b>	<b>RADIODTHERAPIE</b>
<b>CLEMENT Jean-Pierre</b>	<b>PSYCHIATRIE d'ADULTES</b>
<b>COGNE Michel</b>	<b>IMMUNOLOGIE</b>
<b>CORNU Elisabeth</b>	<b>CHIRURGIE THORACIQUE et</b> <b>CARDIOVASCULAIRE</b>
<b>COURATIER Philippe</b>	<b>NEUROLOGIE</b>
<b>DANTOINE Thierry</b>	<b>GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT</b>
<b>DARDE Marie-Laure</b>	<b>PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE</b>
<b>DAVIET Jean-Christophe</b>	<b>MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION</b>
<b>DESCAZEAUD Aurélien</b>	<b>UROLOGIE</b>

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M.</b> Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

<b>MATHONNET Muriel</b>	<b>CHIRURGIE DIGESTIVE</b>
<b>MELLONI Boris</b>	<b>PNEUMOLOGIE</b>
<b>MOHTY Dania</b>	<b>CARDIOLOGIE</b>
<b>MONTEIL Jacques</b>	<b>BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE</b>
<b>MOREAU Jean-Jacques</b>	<b>NEUROCHIRURGIE</b>
<b>MOUNAYER Charbel</b>	<b>RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE</b>
<b>NATHAN-DENIZOT Nathalie</b>	<b>ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION</b>
<b>NUBUKPO Philippe</b>	<b>ADDICTOLOGIE</b>
<b>PARAF François</b>	<b>MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE</b>
<b>PLOY Marie-Cécile</b>	<b>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE</b>
<b>PREUX Pierre-Marie</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION</b>
<b>ROBERT Pierre-Yves</b>	<b>OPHTALMOLOGIE</b>
<b>SALLE Jean-Yves</b>	<b>MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION</b>
<b>SAUTEREAU Denis</b>	<b>GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE</b>
<b>STURTZ Franck</b>	<b>BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>
<b>TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre</b>	<b>ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES</b>
<b>TREVES Richard</b>	<b>RHUMATOLOGIE</b>
<b>TUBIANA-MATHIEU Nicole</b>	<b>CANCEROLOGIE</b>
<b>VALLEIX Denis</b>	<b>ANATOMIE</b>
<b>VERGNENEGRE Alain</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION</b>
<b>VERGNE-SALLE Pascale</b>	<b>THERAPEUTIQUE</b>
<b>VIGNON Philippe</b>	<b>REANIMATION</b>
<b>VINCENT François</b>	<b>PHYSIOLOGIE</b>
<b>WEINBRECK Pierre</b>	<b>MALADIES INFECTIEUSES</b>
<b>YARDIN Catherine</b>	<b>CYTOLOGIE et HISTOLOGIE</b>

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES  
MEDICALES**

**BRIE Joël** CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET  
STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG Daniel** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BARRAUD Olivier** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU Sylvie** CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE Bernard** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE Hélène** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE  
(Retraite au 31-07-2018)

**DURAND Karine** BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE Françoise** BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ Sébastien** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES Jérémie** GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS Pierre** NUTRITION

**LE GUYADER Alexandre** CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA Anne-Sophie** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MURAT Jean-Benjamin** PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**QUELVEN-BERTIN Isabelle** BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO David** HEMATOLOGIE

**TCHALLA Achille** GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

**TERRO Faraj** BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD Jean-Baptiste** PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER Sylvie** ANGLAIS

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>BUCHON Daniel</b>	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
<b>DUMOITIER Nathalie</b>	(Responsable du département de Médecine Générale)

## **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>MENARD Dominique</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 12 janvier 2018)
<b>PREVOST Martine</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD Gaëtan</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)
<b>LAUCHET Nadège</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

## **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS Jean-Paul</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>ALDIGIER Jean-Claude</b>	du 01.09.2016 au 31.08.2018
<b>BONNAUD François</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DE LUMLEY WOODYEAR Lionel</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DENIS François</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>GAINANT Alain</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MERLE Louis</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOULIES Dominique</b>	du 01.09.2015 au 31.08.2018
<b>VALLAT Jean-Michel</b>	du 01.09.2014 au 31.08.2018
<b>VIROT Patrice</b>	du 01.09.2016 au 31.08.2018

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2017

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BASTIEN Frédéric</b>	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>BAUDRIER Fabien</b>	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX Aurélie</b>	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>CHARPENTIER Mathieu</b>	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE Mathilde</b>	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE Pierre-Antoine</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAUTHIER François</b>	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG Mélody</b>	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LARRADET Matthieu</b>	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2018)
<b>LEGRAS Claire</b>	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 <sup>er</sup> novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
<b>MARQUET Valentine</b>	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>AZAÏS Julie</b>	MEDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET Romain</b>	OPHTALMOLOGIE
<b>BIDAUT-GARNIER Mélanie</b>	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
<b>BLOSSIER Jean-David</b>	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI Anaïs</b>	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUKEFFA Nejma</b>	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BOUSQUET Pauline</b>	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

<b>CHAMPIGNY Marie-Alexandrine</b>	<b>PEDIATRIE</b>
<b>CHRISTOU Niki</b>	<b>CHIRURGIE DIGESTIVE</b>
<b>COLOMBIÉ Stéphanie</b>	<b>MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)</b>
<b>COMPAGNAT Maxence</b>	<b>MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION</b>
<b>CROSSE Julien</b>	<b>PEDIATRIE</b>
<b>DANTHU Clément</b>	<b>NEPHROLOGIE</b>
<b>DARNIS Natacha</b>	<b>PEDOPSYCHIATRIE</b>
<b>DELUCHE Elise</b>	<b>CANCEROLOGIE</b>
<b>DE POUILLY-LACHATRE Anaïs</b>	<b>RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)</b>
<b>DIDOT Valérian</b>	<b>CARDIOLOGIE</b>
<b>DUSSAULT-JARLAN Lucile</b>	<b>CARDIOLOGIE</b>
<b>EVRARD Bruno</b>	<b>REANIMATION</b>
<b>FAURE Bertrand</b>	<b>PSYCHIATRIE d'ADULTES</b>
<b>FAYEMENDY Charlotte</b>	<b>RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE</b>
<b>GARDIC Solène</b>	<b>UROLOGIE</b>
<b>GORDIENCO Alen</b>	<b>CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE</b>
<b>GOUDELIN Marine</b>	<b>REANIMATION</b>
<b>HARDY Jérémy</b>	<b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE</b>
<b>KRETZSCHMAR Tristan</b>	<b>PSYCHIATRE d'ADULTES</b>
<b>LACHATRE Denis</b>	<b>RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE</b>
<b>LACOSTE Marie</b>	<b>MALADIES INFECTIEUSES</b>
<b>GSCHWIND Marion</b>	<b>MEDECINE INTERNE B</b>
<b>LAFON Thomas</b>	<b>MEDECINE d'URGENCE</b>
<b>LAHMADI Sanae</b>	<b>NEUROLOGIE</b>

<b>LATHIERE</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE
<b>LEHMAN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>LEPETIT</b> Hugo	GASTROENTEROLOGIE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
<b>RAMIN</b> Lionel	ORL
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
<b>ROUSSELLET</b> Olivier	NEUROLOGIE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SANGLIER</b> Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	ANATOMIE
<b>USSEGLIO-GROSSO</b> Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
<b>VAYSSE VIC</b> Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>VITAL</b> Pauline	MEDECINE INTERNE B
<b>VITALE</b> Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**DOIN** Corinne

**RUDELLE** Karen

**SEVE** Léa

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin

CHIRURGIE INFANTILE  
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS Jérôme**

**ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION**  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

**LERAT Justine**

**O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)**

**MATHIEU Pierre-Alain**

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et**  
**TRAUMATOLOGIQUE**  
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

*A ma mémé, Fernande,  
tu étais et tu resteras une femme incroyable,  
j'espérais secrètement te voir assise là devant moi en ce jour si important,  
partir quelques mois trop tôt je ne cesse de penser à toi...  
Prends soin de pépé comme tu l'as toujours fait.*

*Là où la volonté est grande, les difficultés diminuent.*

**Machiavel**

## Remerciements

---

A notre maitre, Président du jury.

**Monsieur le Professeur Jean-François FAUCHER,**  
Professeur des universités en Maladies Infectieuses, Praticien Hospitalier,  
Chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Limoges.

Vous me faites l'honneur de présider et juger ce travail de thèse et je vous en remercie.

Pour votre investissement au service de votre spécialité et de la médecine.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maitre,  
**Madame le Professeur Sophie ALAIN,**  
Professeur des universités en Bactériologie et Virologie, Praticien Hospitalier au CHU  
de Limoges.

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et je vous en remercie.

Soyez assuré de la reconnaissance que je porte à votre travail et à votre investissement au service de la science.

**Au Docteur Sébastien HANTZ,**

Maitre de conférence des universités en Bactériologie et Virologie.

Vous avez immédiatement montré un intérêt certain pour le sujet de ce travail et y avez apporté votre rigueur.

J'ai apprécié le partage de vos connaissances ainsi que vos conseils.

Je vous remercie sincèrement pour votre dynamisme et votre bonne humeur qui m'ont permis de ne pas baisser les bras au cours de la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Au Docteur Christine VALLEJO,**  
Médecin urgentiste, Praticien Hospitalier et ancien chef de service des Urgences, au  
CHU de Limoges.

Vous avez immédiatement accepté de juger mon travail et c'est un immense plaisir  
pour moi.

Je souhaite vous exprimer à quel point j'ai apprécié profiter de votre expérience lors  
de mon 1<sup>er</sup> semestre aux Urgences.

Avec toute l'estime que je vous porte, recevez ma sincère reconnaissance pour votre  
investissement dans notre spécialité.

Nous pouvons désormais dire que la boucle est bouclée grâce à nos racines  
communes corniloises !

**Au Docteur Nicolas PICHON,**

Médecin réanimateur, Praticien Hospitalier et chef de service de Réanimation, au CH de Brive-la-Gaillarde.

C'est avec le sourire que vous avez accepté de juger mon travail, ce sourire qui a rempli nos journées durant tout mon semestre dans votre service et je vous en remercie.

Vous avez fait preuve d'une pédagogie hors-pair, toujours avec rigueur, surtout avec bonne humeur et m'avez permis de découvrir une spécialité que j'estime désormais plus que tout.

Je n'oublierai jamais ces 6 mois passés à vos côtés, vos précieux conseils et encouragements mais aussi vos taquineries, tous ces moments de rires, toutes ces pizzas devant la télévision et vos pas de danse encore trop approximatifs pour me défier.

Une nouvelle fois, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, au plaisir de travailler à nouveau avec vous.

**Au Docteur Thomas LAFON,**

Médecin urgentiste, Chef de clinique au Centre d'investigation clinique du CHU de Limoges.

Je ne te remercierai jamais assez pour tout l'aide que tu m'as apporté, tu es celui qui m'a donné goût à la médecine d'urgence, tu m'as transmis ton savoir et toujours su m'encourager. En plus de trouver un chef à la hauteur, c'est un ami que j'ai rencontré.

Malgré notre souhait partagé d'élever quelques chèvres et de nous déplacer en tracteur au fond d'une campagne, j'espère encore partager de longues gardes avec toi avant la reconversion agricole. Merci pour tout, vraiment... et particulièrement pour le carrelage de la cuisine !

**A mes parents**, je ne saurais jamais assez vous remercier pour votre générosité, j'ai tant appris de votre force de vie. Je suis ici aujourd'hui grâce à vous car vos sacrifices de tous les jours m'ont ouvert le chemin de ce métier, qui n'était qu'un rêve il y a 10 ans. J'en profite pour me faire pardonner pour mes nombreuses coiffures catastrophiques de l'adolescence, les histoires de mobylette, les soirées trop arrosées et les voyages trop lointains et dangereux... Promis j'arrête les extravagances capillaires, mais pas le reste ! Je vous aime.

**A Marie**, ta bienveillance et ton amour ne cessent de me reconforter chaque jour qui passe. Tu es entrée dans ma vie alors que je faisais mes premiers pas d'étudiant et tu as toujours été là pour m'aider, m'encourager, me faire rire. Merci pour tout ce que tu fais, merci de me supporter, je pourrais trouver mille raisons de te remercier... N'espère même plus te débarrasser de moi, je t'aime.

**A la famille HUMMEL**, merci pour votre accueil chaleureux, vous êtes géniaux... **Cathie et Patrice**, merci pour la culture alsacienne presque aussi bonne que la corrézienne, **Vincent** pour les recettes pompettes, **Tiphaine** d'être un zouave, **Alex** pour tes accessoires indispensables, **Laure** on va l'avoir ce radeau.

**Aux copains de fac, les « big black cock »**, pour tous ces bons moments, les partiels ratés, les vacances et weekends réussis et c'est pas fini... Je ne peux pas tout dire au risque d'être plus long que ma thèse ! Mais merci **Alban dit la mace** pour l'ensemble de ton œuvre depuis le début, **Romain dit chanchan** pour tes talents d'orientation « vive le 4L Trophy », **Martin dit la caille** pour nos voyages inoubliables « chanmé », **Julien dit caillou** pour ces litres de cabernet, Kaamelott et toutes ces soirées sur ton canapé, **Nanard dit papy** essentiellement pour les matchs à Amédée, achète-le ce camion-pizza, **Hugo dit hug'** bascule j'te dis, **Bastien dit boubak** je n'en peux plus de toi mais merci pour les weekends à Pissac et reviens vite à Limoges, **Maximilien dit Maaax** pour les soirées dans le grenier et ta culture musicale, **Pierre-François dit PFC** « je crache pas, je respire », **Victor dit bourdache** pour notre team textile, ton ptosis au gin et tes skis dans ma chambre, **Marine dit Champo** pour toutes ces folies, **Jérémy M. dit Malawoui** pour tes pec', **Antoine dit la merckxounette** pour l'intégralité de ta connerie, **Paul-Henri dit PHL** pour ta belle godille, **Agathe** d'être revenue et de supporter Marie, **Mathou et Méloche** pour ces parties de ciseaux. Merci à toutes vos chéries, clairement les gars on est tous en surchope !

**A Cam et Alex**, on a commencé ensemble et on finira ensemble, merci pour ces années d'internat où l'on ne s'est jamais quitté, tous ces moments partagés, pourvu que ça dure la belle aventure...

**A toute la Constellation**, merci de m'avoir accueilli dans votre famille, la Chabroulie nous manque déjà à tous... Merci à **Barthé** de m'avoir introduit, « bah ouais t'as vu » et **Marie** continues de le faire pédaler ; à **Ramin** de nous laver le pare-brise gratuitement et à **Juliette** d'accepter de se marier avec un loup pareil, bravo à vous ; à **Victor** pour tous ces moments mythiques ne change rien et à **Lulu** qui a la force d'affronter ça ; à **Flo** de me montrer le chemin vers l'obésité et **Hélène** de nous fasciner un peu plus tous les jours ; à **la crampe** malgré tous ces verres échappés tu restes mon partenaire hygiène dans cette coloc et au **Strudel** d'avoir toléré mon hélicoptère maison ; au **Py** mon acolyte du café de lendemain de garde, continue de

te titiller la fossette et à **Mathou** (courage...) ; à **Antoine** mon futur prof de voile, grand seigneur du bassin ; à **Dudu** pour ta voix si suave au réveil et à **Aurélié** nos premiers parents de la bande, félicitations à vous deux ; à **Arthur** pour les livraisons de fast-food et ton savoir-faire Excel ; à tous les autres **Astug, le roux, Manu, Pierre, François, David**.

**A tous les Limougeauds, Antoine et Claire, Jack et Manon** on va élever vos filles au mojito ; **Lolo** crois moi ce n'est pas en allant à Paris que tu vas te débarrasser de nous, **Auriane et Nedjma** les déserteuses, ne vous réjouissez pas non plus, vous pouvez préparer le canapé ; à **Pierre**, le doc' mon 1<sup>er</sup> interne, c'est toujours un plaisir de te revoir ; à **Seb et Céline** vivement une nouvelle danse en caleçon ; à **Elie**, beau-gosse de la cardiologie ; à **Claire** merci pour tes talents de surfeuse ; à **Pierre et Julie** de me tolérer sur votre bateau ; à **Guigui et Béné, Julien et Sonia**, mes bordelais préférés.

**A Polo, Vincent et Fred J.** des urgences, merci pour votre bonne humeur, votre soutien, vos conseils avisés ; autant de bons moments passés avec vous entre les murs de cet hôpital qu'autour d'un bon apéro, continuons comme ça ! Et à **Anna** de nous préparer une terre d'accueil au pays basque.

**A toute l'équipe des urgences et du samu 87**, merci pour tout ce que vous faites au quotidien, **Fred, Yannick, Vincent B., Marc, Clément, Mathilde, Lucie, Alex, Jérôme, Louis, Thomas B.**, les **Emilie, Jean-François, Mélanie, Hani, Doc Samu, Christine, Gilles, Sarah, Alain, Julie...** vous êtes des chefs en or ; les **Romain, Benoit, Lisa, Robin, les Marie, Arnaud, Seb, Christelle, Camille, Agathe, Mag, les Sophie, Adeline, Noël, Laurent, Julien, Agnès**, avec vous rien ne peut m'arriver ! **Mathou et Claire**, merci pour votre folie ; mes pilotes préférés, **Patou, Rémi, Matthieu, Max, Bruno, Steph, David, Yanis** pour tous ces moments de rigolades, de belote, de casse-croûte... à croire que l'on ne travaille pas !

**A toute l'équipe de réanimation, urgences pédiatrique et polyclinique**, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre patience et tous ces moments passés avec vous.

**A mes co-internes, Eline** arrête au moins de chanter s'il te plait, **Phil et Pierre-Loïc** en avant la molinette ; **Raph et Albert** vous êtes au top ; **Marion, Délia, Marine, Blanche Maud** pour votre touche féminine.

**A tous mes tontons**, 8 frères, ça devait être quelquechose... Vous êtes géniaux, ne changez rien, et **Albert**, prend soin de toi la-haut, à toutes vos femmes et à **mes cousins et cousines**, merci pour tous vos encouragements depuis tout petit.

**A ma 2<sup>ème</sup> famille, Patrice et Betty, Philippe et Nathalie, Thierry et Fabienne, la famille Glémet**, vos marques d'attention pendant toutes mes études m'ont beaucoup encouragé, merci à vous pour tous ces moments de partages et de réconfort depuis toujours.

**A mon gang Tulliste, François, Axel, Hugo, Alan, Ben, Flo et Raffy**, même aux 4 coins du monde je pense à vous. Merci pour ces années lycées, nos moments de complicité, nos conneries et vive les LFC.

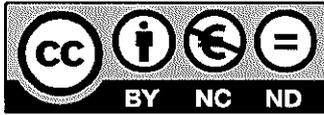
## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

<b>Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers .....</b>	<b>4</b>
<b>Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique .....</b>	<b>9</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>15</b>
<b>Droits d’auteurs .....</b>	<b>23</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>24</b>
<b>Table des illustrations .....</b>	<b>26</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>27</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>28</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>29</b>
I.1. Généralités .....	29
I.2. Le virus de la grippe.....	31
I.3. Transmission .....	33
I.4. Pouvoir pathogène .....	33
I.5. Epidémiologie .....	34
I.6. Physiopathologie.....	35
I.7. Le virus H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> 2009.....	36
I.8. La détection du virus.....	37
I.9. Les traitements .....	38
I.10. La vaccination.....	39
<b>II. Matériel et méthodes .....</b>	<b>42</b>
II.1. Type d’étude.....	42
II.2. Critères d’éligibilité .....	42
II.2.1. Critères d’inclusion.....	42
II.2.2. Critères d’exclusion.....	42
II.3. Objectifs .....	43
II.3.1. Objectif principal.....	43
II.3.2. Objectifs secondaires.....	43
II.4. Critères d’évaluation .....	43
II.4.1. Critères d’évaluation principaux .....	43
II.4.2. Critères d’évaluation secondaires .....	44
II.5. Plan expérimental.....	44
II.6. Définitions .....	44
II.7. Statistiques .....	46
II.8. Ethique.....	46
<b>III. Résultats.....</b>	<b>47</b>
III.1. Caractéristiques de la population .....	47
III.2. Identification microbiologique .....	49

III.3. Comparaison des critères cliniques et biologiques entre les groupes « guérison » et « aggravation » .....	50
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>52</b>
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>56</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>57</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>60</b>
Annexe 1. Mode d'apparition du virus triple réassortant .....	61
Annexe 2. Score SOFA.....	62
Annexe 3. Test diagnostic Biofire FilmArray RP (bioMérieux).....	63
Annexe 4. Description des cas graves de grippe admis en réanimation depuis 2009, selon le HCSP .....	64
Annexe 5. Caractéristiques des cas graves décédés de grippe, depuis 2009 .....	65
<b>Serment d'Hippocrate.....</b>	<b>66</b>

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Histoire de la grippe.....	31
Figure 2 : Structure du virus de la grippe.....	32
Figure 3 : Test immunochromatographique <i>in vitro</i> de détection qualitative des antigènes de la grippe de type A et B (ex : carte-test de dépistage Alere BinaxNOW®).....	37
Figure 4 : Flow-chart.....	47

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population.....	48
Tableau 2 : Analyse virologique et bactériologique .....	49
Tableau 3 : Comparaison groupe « guérison » / « aggravation ».....	50

## Liste des abréviations

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ARN : Acide Ribonucléique  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNR : Centre National de Référence  
CRP : C-Reactive Protein  
DMC : Dossier Médical Commun  
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe  
HA : Hémagglutinine  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut Conseil de Santé Publique  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INSERM : Institut National de la Santé et Recherche Médicale  
NA : Neuraminidase  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PaCO<sub>2</sub> : Pression Artérielle en Dioxyde de Carbone  
PaO<sub>2</sub> : Pression Artérielle en Oxygène  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
qSOFA : Quick Sequential Organ Failure Assessment  
SAU : Service d'Accueil des Urgences  
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue  
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment  
USC : Unité de Soins Continus

# I. Introduction

---

## I.1. Généralités

La grippe, également appelée influenza, est une maladie infectieuse respiratoire aiguë qui sévit chaque année, habituellement entre novembre et avril dans l'hémisphère nord. Elle survient suite à une infection par les virus grippaux A, B et C, généralement de façon saisonnière. Il s'agit souvent d'une affection perçue comme banale, assimilée à un « rhume », mais dont la dangerosité réside en sa contagiosité, représentant un réel problème de santé publique à l'échelle planétaire avec une morbidité élevée et des formes compliquées pouvant conduire au décès.

La maladie clinique suit une courte période d'incubation et sa présentation varie d'asymptomatique à fulminante, et ce en fonction des caractéristiques du virus et de l'hôte. Les différents virus de la grippe ne présentent pas le même type d'évolution. Il est classiquement admis que le virus de la grippe C est responsable d'infections peu symptomatiques et localisées tandis que les virus des gripes A et B sont responsables des épidémies annuelles. En outre, le virus de la grippe A peut également se propager dans le monde entier sous la forme de pandémies, lorsque de nouvelles souches émergent dans la population humaine depuis un hôte animal.

La première référence à une épidémie de grippe remonte à Hippocrate, il y a 2400 ans, où il décrit une épidémie de toux, suivie de pneumonies dans le nord de la Grèce. A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, sous l'impulsion de Louis Pasteur et Robert Koch, l'allemand Richard Pfeiffer identifie un bacille dans les sécrétions et liquides biologiques des malades suspects de grippe ; il s'agira en fait de *Haemophilus influenzae*, retrouvé dans d'autres infections hors

épidémie (sinusites, otites, méningites) d'où le nom donné à l'infection par le virus de la grippe : « influenza ». Ce n'est qu'en 1931 que l'agent responsable de la grippe est isolé par Richard Shope chez le porc, en établissant la responsabilité d'un virus et non d'une bactérie comme recherchée auparavant. Puis, en 1933, une équipe de recherche de Londres isole le virus de la grippe humaine. Dès cette découverte, un des premiers objectifs des chercheurs est de mettre au point un vaccin, et c'est le virologue Thomas Francis qui inoculera le premier, en 1936, à des volontaires sains, des virus vivants cultivés en observant l'apparition d'anticorps protecteurs en 2 semaines et persistants pendant 6 mois.

Trois importantes pandémies sont apparues au XX<sup>ème</sup> siècle, toutes d'origine aviaire : en 1918, avant même la découverte du virus, la grippe espagnole fait plus de victimes que la 1<sup>ère</sup> Guerre Mondiale avec 40 millions de morts, le virus H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> étant identifié comme responsable ; en 1957, la grippe asiatique dite « asian-flu », par le virus H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, fait 2 millions de morts dont 100 000 en France soit 20 à 30 fois plus que la grippe saisonnière ; en 1968 le virus H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> remplace H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> et fait 1 million de victimes dans le monde avec 31000 décès en France en 2 mois, soit 2 fois plus que la canicule de 2003. (cf. Figure 1)

- 412 avt JC	Hippocrate: épidémies d'allure grippale
1918	<b>Grippe espagnole (H1N1)</b> (pandémie la plus sévère)
1931-33	Isolement 1 <sup>er</sup> virus grippal porcine et humain (H1N1)
1957-58	Pandémie de <b>grippe asiatique (H2N2)</b> «asian-flu»
1968	Pandémie de <b>grippe de Hong-Kong (H3N2)</b>
1977	Epidémie grippe russe: réémergence <b>H1N1</b>
Depuis 1977	Co-circulent deux sous-types A chez l'homme : H1N1 et H3N2
1996	Grippe aviaire (oie en Chine) <b>H5N1</b> : «grippe du poulet»
1997	Extension grippe aviaire à Hong-Kong et 1 <sup>er</sup> cas humain
1999	<b>H9N2</b> grippe poulet → cas humains en Chine
2003	<b>H7N7</b> mouettes → cas humains Pays-Bas (conjonctivites et grippe)
2003-2004	H5N1 de nouveau (Vietnam) → extension mondiale
2005	1 <sup>er</sup> cas humain de transmission virus <b>porcine H1N1</b>
2009	Pandémie avec le nouveau variant <b>A(H1N1)v</b>

Figure 1 : Histoire de la grippe

## I.2. Le virus de la grippe

Les virus influenza A et B sont les agents habituels de la grippe saisonnière, le virus influenza C est quant à lui beaucoup plus rare. Le virus, de la famille des *Orthomyxoviridae*, est un virus enveloppé, mesurant 80 à 120 nanomètres, dont le génome est constitué d'acide ribonucléique (ARN) segmenté en sept ou huit fragments.(1) Son principal réservoir est aviaire, il atteint les mammifères marins et terrestres, le porc étant un acteur important du franchissement de la barrière d'espèce. Le type influenza A est divisé en sous-types sérologiques HxNy en fonction de la nature des glycoprotéines, neuraminidase (NA) et hémagglutinine (HA), se trouvant à sa surface, par exemple H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> ou H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>. La variabilité étant due aux mutations que subissent ces glycoprotéines par modifications antigéniques, les mutations mineures (ou glissements) sont à l'origine des épidémies alors que les majeures (appelées «cassures» ou «sauts antigéniques») entraînent les épisodes pandémiques.

La dérive antigénique est un processus continu qui a lieu sur les virus de type A et B et est entraînée par une pression sélective médiée par les anticorps, développés par les hôtes, et un taux élevé de mutation virale. Elle permet ainsi au virus d'échapper à l'immunité induite par une exposition ou une vaccination antérieure et entrainera donc les épidémies saisonnières.(2) Le virus influenza A infecte les humains, les oiseaux, les porcs, les chevaux et parfois d'autres animaux, tandis que les virus B et C infectent presque exclusivement les humains.

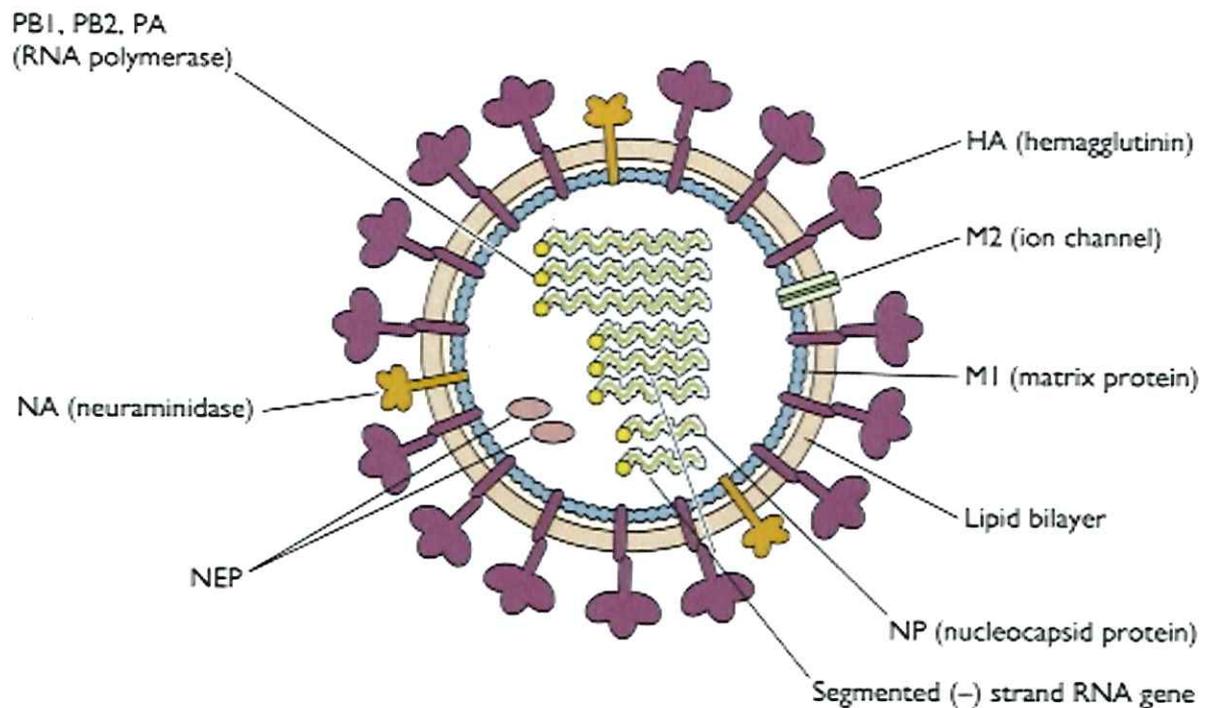


Figure 2 : Structure du virus de la grippe  
source : <http://www.virology.ws/2009/04/30/structure-of-influenza-virus>

La nomenclature du virus est codifiée de façon internationale, et comporte les éléments suivants : le type, l'origine (réservoir animal ou lieu géographique d'origine si virus humain), l'année d'isolement, et le sous-type sérologique HxNy. Par exemple : A / Brisbane / 2007 H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>.

### **I.3. Transmission**

Le mode de transmission, lors des épidémies communes européennes, est interhumain direct par voie aérienne, et ce par des gouttelettes de moins de 5 micromètres expulsées dans l'air par la toux, l'éternuement ou les postillons. Cette excrétion virale a été mise en évidence chez 90% des infectés. Le taux d'attaque sera d'autant plus élevé que les contacts seront proches et répétés et la transmission surviendra donc plus aisément dans les collectivités et familles. La contamination par des objets souillés est quant à elle beaucoup plus rare, la persistance du virus sur les mains atteignant 5 à 30 minutes, et pouvant aller jusqu'à plusieurs heures sur les surfaces inertes voire même plusieurs jours dans les selles.

La période de contagiosité commence avant le début des signes cliniques et s'étend jusqu'à 6 jours après le début des symptômes (3). Elle peut être raccourcie lors de la prise d'un traitement antiviral ou bien prolongée chez les enfants, les immunodéprimés et en cas de gravité clinique. Le pic d'excrétion se situe à 48 heures de la contamination et le nombre de patients contaminés serait, à partir d'un patient atteint du virus de la grippe, de moins de 2.

### **I.4. Pouvoir pathogène**

La maladie grippale se caractérise par l'apparition de symptômes à mesure des différentes étapes de conflit entre l'hôte et le virus et se compose de 3 phases. La première, dite d'invasion, est marquée par l'apparition brutale de symptômes généraux à type de malaise, fièvre, céphalées, arthralgies et myalgies ; elle définit le classique syndrome grippal. Vient ensuite la phase d'état, marquée par des signes généraux et fonctionnels importants (congestion nasale, rhinorrhée, dysphagie, dysphonie, toux sèche) d'intensité inversement proportionnelle aux signes physiques (évanthème pharyngé, râles sous-crépitaux). La 3<sup>ème</sup> phase est celle dite de guérison, qui survient

généralement en 7 à 10 jours, cependant une asthénie et une toux résiduelles sont fréquentes pendant plusieurs semaines.

La gravité de la grippe est souvent liée à son risque de complication, ainsi les individus à risque de complications sont ceux ciblés par les recommandations vaccinales (cf. paragraphe vaccination), la forme grave étant définie par la survenue d'une défaillance d'organe. Les complications, virales ou bactériennes, des voies aériennes sont les plus fréquentes : otites, sinusites, laryngites, bronchites et surtout pneumopathies. Elles atteignent plus rarement d'autres organes comme le cœur ou le système nerveux. La forme dite « maligne » est une atteinte diffuse du parenchyme pulmonaire se compliquant d'un œdème pulmonaire lésionnel, responsable d'une insuffisance respiratoire aiguë.

Les principaux signes de gravité cliniques sont : les signes de détresse respiratoire aiguë (polypnée, cyanose, désaturation en air ambiant) et les signes de défaillance cardio-circulatoire (hypotension artérielle, tachycardie, oligo-anurie).

## **1.5. Epidémiologie**

En France métropolitaine, sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, les réseaux de surveillance de la grippe estiment qu'entre 788 000 et 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal lors d'une épidémie. Le virus serait alors responsable de 1 500 à 2 000 décès chaque année après avoir fait environ 2,5 millions de victimes. Ces dernières années, la part du virus B est en moyenne de 24% et la corrélation entre l'augmentation du nombre de virus B et celle du nombre de consultations pour syndrome grippal semble faible alors qu'elle paraît plus élevée pour le virus A, d'après une synthèse de la Haute Autorité de Santé (HAS). Au niveau mondial, le virus atteint 10% de la population avec une

infection de 5% des adultes et 20% des enfants, ce qui explique que la population pédiatrique joue un rôle majeur dans la dissémination d'une épidémie.

Selon le réseau Sentinelles, qui est un groupe de surveillance communautaire composé de médecins libéraux volontaires et animé par l'INSERM (institut national de la santé et recherche médicale), l'épidémie de grippe 2017/2018 a été modérée, longue de 13 semaines, du 11 décembre 2017 au 11 mars 2018, soit une durée supérieure à la moyenne historique de 9 semaines. Un peu plus de 2,2 millions de personnes auraient consulté pour un syndrome grippal sur l'ensemble du territoire métropolitain. Le taux d'incidence cumulé de 3 381 cas pour 100 000 habitants est modéré au regard de celui des épidémies passées. Le pic a été franchi après 3 semaines d'épidémie, avec un taux d'incidence hebdomadaire estimé à 459 cas pour 100 000 habitants et toutes les régions de France métropolitaine ont été touchées. Pendant la période épidémique, les virus A type H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009 et B lignage Yamagata ont co-circulé, avec une prédominance du virus A type H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> jusqu'à début février suivie de la prédominance du virus B lignage Yamagata jusqu'à la fin de l'épidémie. Parmi la population atteinte, 92,2% n'avaient pas de co-morbidités (cf. annexe) et 95% n'étaient pas vaccinés. La classe d'âge la plus touchée était celle des 15-44 ans, représentant 31% des cas dont 51% d'homme (<https://www.sentiweb.fr/document.php?doc=4263>).

## **I.6. Physiopathologie**

Le virus, inhalé au niveau des sinus nasaux, se fixe sur les cellules épithéliales respiratoires grâce aux glycoprotéines HA permettant la pénétration intra-cellulaire et la réplication. Interviennent ensuite les glycoprotéines NA, qui vont engager la dissémination virale par libération de nouveaux virions à l'hôte, tout en envahissant sa cible anatomique qu'est

l'arbre trachéo-bronchique. Ces neuraminidases sont également responsables de la lyse cellulaire locale, sur les cellules ciliées et productrices de mucus, l'objectif étant de détruire les barrières mécaniques de défense contre les agressions de l'arbre respiratoire.

Cette agression locale entraîne les rhinorrhées et pharyngolaryngites à l'étage ORL, et la toux sèche irritative à l'étage trachéo-bronchique. S'en suit un passage systémique viral responsable du syndrome algique diffus et la fièvre.

Les muqueuses étant localement endommagées par exposition de la matrice extra-cellulaire, le terrain est alors propice à la fixation et la multiplication de bactéries commensales des voies aériennes supérieures ou d'entérobactéries (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) qui seront responsables des surinfections bactériennes de la grippe.

## **I.7. Le virus H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009**

Après les épisodes pandémiques qui ont marqué l'histoire comme la grippe Espagnole en 1918, Asiatique en 1957 et la grippe de Hong Kong en 1968, la plus récente dans les esprits est la grippe H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> de 2009, initialement appelée dans les médias « grippe porcine ». D'abord découverte au Mexique, elle s'étendra ensuite en moins d'un mois à l'Europe puis l'Asie, une vitesse jusque-là jamais décrite due à l'extrême mobilité humaine grâce aux nouveaux moyens de transport. Il s'agissait d'un virus dit « triple-réassortant » (cf. annexe 1) des virus de la grippe porcine, aviaire et humaine qui n'avait jusqu'alors jamais circulé chez l'Homme (4). Ainsi, le 11 juin 2009, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare l'état de pandémie et une campagne de vaccination est mise en place.

A la différence des épidémies saisonnières, la plupart des formes graves et des décès liés à la grippe H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> 2009 sont observés chez des sujets de moins de 60 ans, de plus sans comorbidité associée et chez les femmes

enceintes (5,6). Ce virus circule encore aujourd'hui, à l'origine d'épidémies saisonnières comme cet hiver 2017-2018 où il fut le plus représenté dans notre région.

## I.8. La détection du virus

Les symptômes cliniques de la grippe (syndrome grippal) ne sont pas suffisamment spécifiques pour permettre un diagnostic de certitude sans examen virologique. Les premières méthodes de détection reposaient sur la culture virale sur cellules embryonnaires ou lignées mais nécessitaient plusieurs jours voire semaines.

Différentes techniques immunologiques peuvent être utilisées pour la détection rapide des virus grippaux. Les méthodes d'immunofluorescence ou d'immunochromatographie (cf Figure 3), simples et rapides permettent le typage des virus grippaux par détection des antigènes conservés, tels que les protéines NP ou M1 à l'aide d'anticorps monoclonaux. La sensibilité des techniques de détection varie selon les tests et les études de 50 à 100 % par rapport à l'isolement en culture cellulaire.

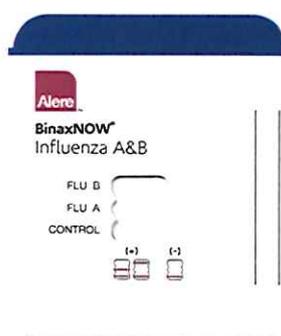


Figure 3 : Test immunochromatographique *in vitro* de détection qualitative des antigènes de la grippe de type A et B (ex : carte-test de dépistage Alere BinaxNOW®).  
<https://www.alere.com/fr/home/product-details/binaxnow-influenza-a-and-b.html>

Les techniques de biologie moléculaire par amplification d'ARN ont ensuite permis d'améliorer la sensibilité de détection et de discriminer les virus selon le type A, B ou C avec des amorces ciblant les segments génomiques conservés (NP, M, NS). Dans le cas des virus de type A, elles déterminent également le sous-type à l'aide d'amorces ciblant les segments de l'HA et de la NA. Progressivement se sont développées des techniques de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) multiplex permettant de détecter plusieurs agents infectieux sur un même test, la symptomatologie clinique seule ne permettant pas cette distinction (7).

A ce jour, l'examen complémentaire de référence pour la détection des virus respiratoires, notamment de la grippe, est la PCR dite multiplex réalisée sur un prélèvement naso-pharyngé par écouvillonnage. Elle détecte un panel d'agents pathogènes responsables d'infections respiratoires fréquentes ou graves. Ce test répond aux problèmes de terrain, jusqu'alors contraignants, que sont la rapidité, la sensibilité et spécificité, sur un panel respiratoire aussi exhaustif que possible. L'outil diagnostique FilmArray RP (bioMérieux), réalisé au CHU de Limoges, cible 20 agents pathogènes (17 virus : adénovirus, coronavirus HKU1, NL63, 229E, OC43, métapneumovirus humain, rhinovirus humain/entérovirus, virus de la grippe A, A/H<sub>1</sub>, A/H<sub>3</sub>, A/H<sub>1</sub>-2009, grippe B, virus parainfluenza 1, 2, 3 et 4, virus respiratoire syncytial et 3 bactéries : *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Il est effectué avec une manipulation minimale des échantillons et dispose d'un flux échantillon-réponse entièrement automatisé d'un délai d'exécution d'environ une heure (8). Ainsi il permet d'accélérer un traitement étiologique documenté, d'éviter les traitements empiriques inutiles ou de multiplier les examens complémentaires (9).

## **I.9. Les traitements**

Le traitement spécifique de la grippe est un inhibiteur de la neuraminidase, dont le principe a été découvert par le chercheur Australien,

Graeme Laver, en 1993 (10). A ce jour, deux molécules disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) : l'oseltamivir par voie orale et le zanamivir par voie inhalée. Lorsqu'il est débuté dans les 48h suivant l'apparition des premiers signes cliniques, son rôle est de réduire l'excrétion du virus et donc sa contagiosité, de diminuer la durée des symptômes, ainsi que le risque de complications et de formes graves. Selon les recommandations de 2015 du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), il peut être proposé de façon curative chez les patients présentant une grippe d'emblée grave ou d'aggravation rapide et chez les patients à risque de complications, ciblés par la vaccination ; mais aussi à visée prophylactique chez les personnes asymptomatiques à risque de complication, notamment si elles vivent en collectivité, qui ont été en contact rapproché avec un patient infecté par le virus de la grippe. Cependant, de nombreuses études mettent en doute le réel bénéfice de ces traitements spécifiques (11,12).

Le traitement général repose sur des mesures symptomatiques : antalgiques, antipyrétiques, hydratation, repos, éviction communautaire. Il faut préconiser des mesures simples pour limiter la contagion : lavage de main, se couvrir la bouche en cas de toux et le nez lors des éternuements, utilisation de mouchoirs à usage unique, éviter les contacts rapprochés avec les enfants et personnes âgées. Les antibiotiques sont quant à eux réservés aux complications bactériennes avérées.

## **I.10. La vaccination**

La stratégie de vaccination française consiste à protéger du décès ou des complications graves, les populations les plus à risques définies par la Haute Autorité de Santé :

- personnes âgées de 65 ans et plus,
- présence d'une maladie sous-jacente chronique, à partir de l'âge de 6 mois
- femmes enceintes, quel que soit le trimestre,

- IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>,
- séjour dans un établissement de soins de suite ou médico-social d'hébergement,
- entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe sévère (prématurité, pathologie pulmonaire, cardiaque, neurologique et neuromusculaire, déficit immunitaire congénital)
- professionnels de santé, personnel navigant des bateaux de croisière et avion et personnel de l'industrie du voyage.

Elle est recommandée chaque année lors de la période automnale, et actuellement 3 vaccins injectables, désormais quadrivalents, ont l'AMM en France pour la saison à venir : FLUARIX TETRA et VAXIGRIP TETRA disponibles à partir de l'âge de 6 mois, et INFLUVAC TETRA indiqué uniquement chez l'adulte. Il s'agit de vaccins inactivés avec quatre souches de virus grippal : 2 de type A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> et H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) et 2 de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria). Un quatrième vaccin, FLUENZ TETRA, également quadrivalent mais de type vivant atténué, est disponible à partir de l'âge de 24 mois et sous forme de suspension nasale. L'HAS souligne la nécessité de disposer de vaccins quadrivalents, ayant l'AMM ; cependant la saison passée, les laboratoires n'ont pu fournir ces formes et la majorité de la population vaccinée n'a bénéficié que du vaccin trivalent.

Il faut cependant noter la variabilité d'efficacité de ces vaccins, en fonction des saisons et donc des virus circulants, ainsi que des taux de séroconversion et séroprotection attribué à chacun d'eux, variant de 30 à 70% (13). Depuis 1985, 2 lignées du virus B circulent concomitamment ou alternativement, de ce fait le vaccin trivalent incluant une seule souche de virus grippal de type B peut ne pas être en adéquation avec la souche circulante. L'OMS a donc reconnu l'intérêt de disposer de vaccins quadrivalents contenant 2 souches vaccinales de type B mais n'a pour le moment émis aucune recommandation d'utilisation préférentielle.

Au cours de cette introduction, nous pouvons aisément comprendre l'importance du virus de la grippe tant au point de vue historique que géographique avec un potentiel évolutif majeur, ce qui en fait un véritable problème de santé publique. La dernière pandémie de 2009 a mis en évidence l'atteinte d'une population jusque-là plutôt épargnée par la maladie, en effet il est notifié une proportion plus importante de jeunes adultes, sans comorbidité, touchés. Ainsi, les critères de gravité jusqu'à présent utilisés ne nous semblaient plus suffisants adaptés pour évaluer la gravité d'atteinte par le virus et nous avons souhaité rechercher de nouveaux facteurs prédictifs d'aggravation permettant d'évaluer aussi bien les populations à risque connues mais aussi cette nouvelle population de sujets sans comorbidité afin d'en améliorer la prise en charge immédiate.

## **II. Matériel et méthodes**

---

### **II.1. Type d'étude**

Ce travail relève d'une étude cas-témoin, rétrospective observationnelle, du 1<sup>er</sup> Décembre 2017 au 30 Avril 2018, monocentrique au Service d'Accueil des Urgences (SAU) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges.

### **II.2. Critères d'éligibilité**

#### **II.2.1. Critères d'inclusion**

Les patients étaient inclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Age > 18 ans
- Diagnostic de grippe positif sur un prélèvement naso-pharyngé analysé par PCR-multiplex à l'aide de l'outil Biofire FilmArray RP (bioMérieux).

#### **II.2.2. Critères d'exclusion**

Les patients étaient exclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Patients mineurs
- Prélèvements effectués en dehors du SAU

## **II.3. Objectifs**

### **II.3.1. Objectif principal**

L'objectif principal est de déterminer les critères cliniques et biologiques au SAU prédictifs de l'aggravation des patients infecté par le virus de la grippe.

### **II.3.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient de déterminer:

- incidence de la surinfection bactérienne pulmonaire chez les patients atteints initialement de la grippe,
- incidence de la lymphopénie profonde,
- la mortalité à 28 jours,

## **II.4. Critères d'évaluation**

### **II.4.1. Critères d'évaluation principaux**

Comparaison des critères cliniques et biologiques des patients présentant une aggravation (« groupe aggravation ») avec ceux des patients évoluant favorablement (« groupe guérison »). L'aggravation est définie selon les critères suivants : hospitalisation en Unité de Soins Continus (USC) ou en réanimation dans les 72h, et/ou décès à 28 jours imputables à l'infection initiale.

## II.4.2. Critères d'évaluation secondaires

- Proportion de patients présentant une surinfection pulmonaire définit sur des critères radiologiques ou microbiologiques
- Proportion de patient présentant une lymphopénie sévère précoce (<500/mm<sup>3</sup>)
- Proportion de patients décédés à 28 jours

## II.5. Plan expérimental

L'étude a été menée sur la période épidémique hivernale 2017-2018. Les patients ont été inclus à partir des résultats microbiologiques du laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du CHU. Ainsi tous les patients avec un diagnostic de grippe ont été identifiés afin de garantir l'exhaustivité de notre cohorte. Seuls les patients dont le prélèvement a été effectué au SAU ont été analysés. Les patients étaient classés en 2 groupes afin de répondre au critère principal de jugement : groupe « aggravation » et groupe « guérison » tel que définit précédemment. Le recueil de données cliniques a été réalisé à partir du dossier médical commun (DMC) et les valeurs biologiques à partir du logiciel de diffusion des résultats du laboratoire central Cyberlab®. L'analyse des dossiers a été réalisée jusqu'à 28 jours après l'admission au SAU, date à laquelle était relevée la mortalité.

## II.6. Définitions

Pour chaque patient, les critères suivants étaient recueillis :

- caractéristiques démographiques (âge, sexe),
- orientation post-SAU (retour à domicile, hospitalisation conventionnelle, hospitalisation USC/Réanimation)
- mortalité à 28 jours

- type du virus grippal en cause, détecté par PCR-multiplex à l'aide de l'outil Biofire FilmArray RP (bioMérieux) sur un écouvillonnage nasopharyngé réalisé par le personnel infirmier, après prescription par le médecin en charge du patient.
- présence de comorbidités : diabète, insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine habituelle inférieure à 30mL/min/m<sup>2</sup>, insuffisance respiratoire chronique (définie par la nécessité d'une oxygénothérapie au long cours), insuffisance cardiaque définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 50%, antécédents vasculaires comprenant la survenue d'un accident vasculaire cérébral et/ou d'un infarctus du myocarde et/ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, immunodépression (traitement par corticoïdes, AINS ou immunosuppresseurs au long cours), exogénose chronique, présence de troubles cognitifs et l'obésité,
- critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) : fréquence cardiaque supérieure  $\geq 90$ /min, saturation en oxygène inférieure à 95% et température supérieure à 38,3°C ou inférieure à 36°C,
- score qSOFA (« Quick Sequential Organ Failure Assessment ») (10) : considéré comme positif lorsqu'au moins 2 des critères suivants sont présents : fréquence respiratoire  $\geq 22$ /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow  $< 15$ ) et pression artérielle systolique  $\leq 100$ mmHg,
- identification d'une surinfection bactérienne respiratoire par prélèvement microbiologique local (antigénurie, mise en culture de lavage broncho-alvéolaire) ou critères radiologiques et cliniques,
- critères biologiques: nombres de leucocytes, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes, taux de plaquettes, dosage de la protéine C-réactive (CRP), lactatémie et valeurs gazométriques de pression artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) et CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>).

## **II.7. Statistiques**

Les résultats sont présentés sous forme d'effectifs, de proportions, de moyenne avec déviation standard. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student et les proportions par le test du Chi<sup>2</sup>. Le diagnostic de grippe était confirmé par PCR-multiplex à l'aide de l'outil Biofire FilmArray RP (bioMérieux), qui présente une sensibilité et une spécificité de 90% et 99,8% respectivement pour le virus A et 100% chacune pour le virus B.

## **II.8. Ethique**

Les données ont été recueillies a posteriori sur dossier médical sans impact sur la prise en charge du patient, cette étude est classée en recherche non interventionnelle de catégorie 3 selon la loi Jardé.

### III. Résultats

#### III.1. Caractéristiques de la population

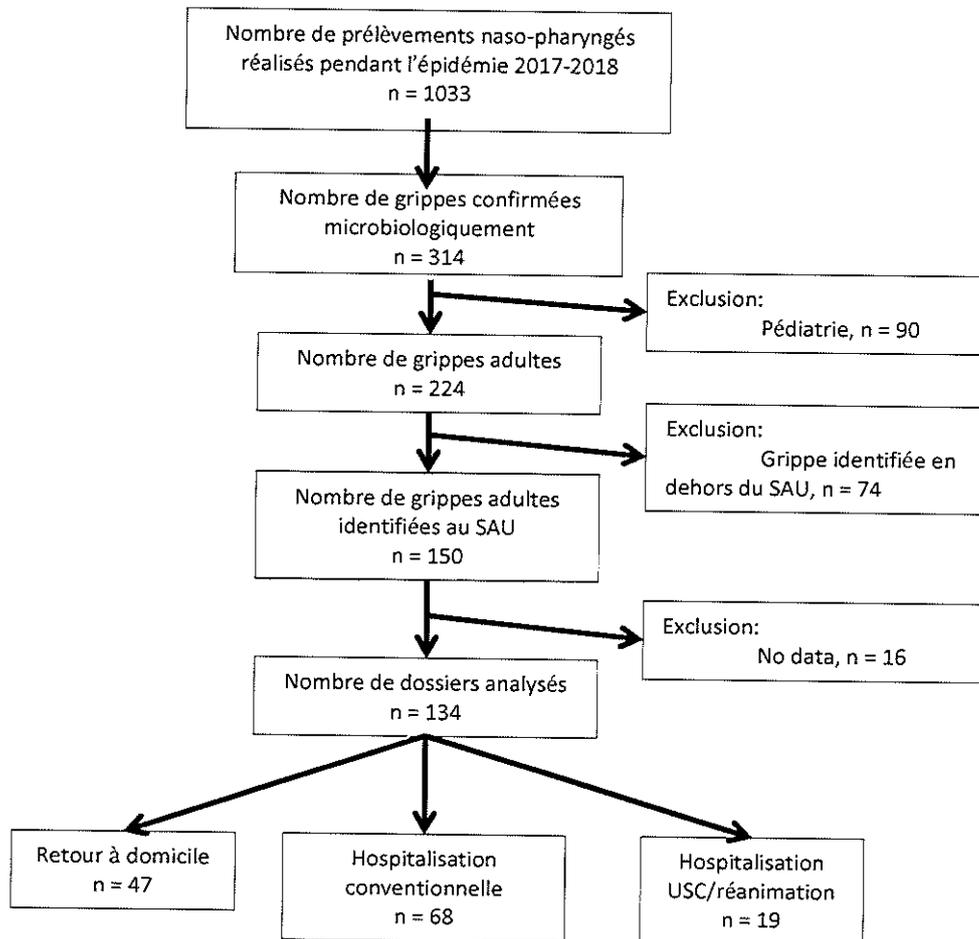


Figure 4 : Flow-chart

Sur la période d'étude, parmi les 1033 prélèvements naso-pharyngés analysés au laboratoire de Virologie du CHU de Limoges, 314 patients avaient un résultat positif pour la grippe (224 adultes et 90 enfants). Le nombre de prélèvement réalisé au SAU était de 150 et l'analyse a été effectuée sur 134 patients. Dans cette population, 47 patients ont été traités à domicile, 68 ont été hospitalisés dans un service de médecine conventionnelle et 19 ont été admis dans un service de soins continus ou de réanimation.

L'âge moyen de la population était de  $61 \pm 18$  ans (homme,  $n = 65$  soit 49%). Les principales co-morbidités étaient le diabète (17%), l'immunodépression (11%) et les pathologies vasculaires périphériques (11%). Seulement 3 patients étaient atteints d'une insuffisance respiratoire chronique. Le score qSOFA était positif à l'admission pour 20 patients (15%) et la prévalence de la tachypnée était la plus élevée (36%) (Tableau 1).

	<b>Total n= 134 (%)</b>
Age moyen (années)	61 ± 18
Homme	65 (49)
Co-morbidités	
Diabète	23 (17)
Insuffisance rénale chronique	7 (5)
Insuffisance respiratoire chronique	3 (2)
Insuffisance cardiaque chronique	6 (4)
Pathologies vasculaires (IDM, AVC, maladie périphérique)	15 (11)
Inmunodépression	15 (11)
Ethyisme chronique	9 (7)
Démence	12 (9)
Obésité	12 (9)
Score qSOFA positif	20 (15)
Confusion	31
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg	11
Fréquence respiratoire ≥ 22	48
Evolution	
Guérison	109 (81)
Aggravation	25 (19)
Orientation	
Domicile	47 (35)
Hospitalisation conventionnelle	68 (51)
Réanimation / USC	19 (14)
Mortalité à 28 jours	11 (8)

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Au plan évolutif, 109 patients (81%) ont été classés dans le groupe « guérison » et 25 patients (19%) dans le groupe « aggravation ». La mortalité

à 28 jours était de 8% tout stade confondu. L'orientation des patients était de 51% en service conventionnel, 14% en réanimation et 35% à domicile.

### III.2. Identification microbiologique

		<b>Total n= 134 (%)</b>
<b>Grippe</b>		
<b>Type A</b>		105 (78)
	H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> 2009	95 (71)
	H <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	10 (7)
<b>Type B</b>		29 (22)
<b>Pneumopathie bactérienne</b>		25 (19)
<b>Identification microbiologique</b>		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1
	Autres	2
<b>Pas d'identification microbiologique</b>		
Arguments cliniques ou radiologiques		10

Tableau 2 : Analyse virologique et bactériologique

Parmi les 134 patients, 105 étaient atteints d'un virus grippal de type A (78%) dont 95 cas de H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, 10 cas de H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> et 29 de type B (22%).

Concernant les surinfections bactériennes (19% des cas), l'identification microbiologique était positive pour 15 patients (hémocultures n = 3, antigénurie n = 7, ECBC n = 2, LBA n = 3). Les germes identifiés étaient *Streptococcus pneumoniae* (n = 10), *Staphylococcus Aureus* (n = 1), *Klebsielle pneumoniae* (n=1) et *Haemophilus influenzae* (n=1).

### III.3. Comparaison des critères cliniques et biologiques entre les groupes « guérison » et « aggravation »

	Patient classés en guérison n = 109 (%)	Patients classés en aggravation n = 25 (%)	p-value
Age moyen (années)	60 ± 19	65 ± 13	0,1213
Homme	49 (45)	16 (64)	<b>0,0089</b>
Co-morbidités			
Diabète	14 (13)	9 (36)	<b>0,0117</b>
Insuffisance rénale chronique	4 (3)	3 (12)	0,1430
Insuffisance respiratoire chronique	0 (0)	3 (12)	<b>0,0059</b>
Insuffisance cardiaque chronique	4 (3)	2 (8)	0,3895
Pathologies vasculaires	12 (11)	3 (12)	0,8557
Immunodépression	14 (13)	1 (4)	0,2209
Ethyliste chronique	5 (4)	4 (16)	0,0737
Démence	12 (11)	0 (0)	0,0744
Obésité	8 (7)	4 (16)	0,2092
Score qSOFA positif	7 (6)	13 (52)	<b>&lt;0,0001</b>
Clinique			
Fréquence cardiaque ≥ 90/mn	53 (48)	19 (76)	<b>0,0133</b>
Saturation en oxygène < 95%	53 (48)	22 (88)	<b>0,0003</b>
Fièvre > 38,3° ou < 36°	55 (50)	15 (60)	0,3453
Surinfection bactérienne	13 (12)	12 (48)	<b>0,0002</b>
Biologie			
Leucocytes (G/L)	7,2 ± 4,1	6,9 ± 4,2	<b>0,0369</b>
Neutrophiles (G/L)	5,5 ± 3,1	5,9 ± 3,5	0,5711
Lymphocytes (G/L)	1,2 ± 3,4	0,75 ± 0,71	0,2075
Lymphopénie sévère	24 (22)	13 (52)	<b>0,0025</b>
Plaquettes (103/μL)	197 ± 76	174 ± 84	0,1832
Lactates (mmol/L)	1,4 ± 0,6	2,8 ± 1,9	<b>&lt;0,0001</b>
CRP	68 ± 94	209 ± 182	<b>0,0008</b>
PaO <sub>2</sub>	86 ± 27	84 ± 50	<b>&lt;0,0001</b>
PaCO <sub>2</sub>	36 ± 10	43 ± 17	0,0574

Tableau 3 : Comparaison groupe « guérison » / « aggravation »

Au point de vue démographique, le sexe masculin semblait être un facteur d'aggravation car 64% des patients s'aggravant étaient des hommes (64% vs. 45% ; p = 0,0089), les âges étant quant à eux comparables. Parmi les comorbidités, seulement 2 avaient une valeur significative : le diabète

(36% vs. 13% ;  $p = 0,0117$ ) et l'insuffisance respiratoire chronique (12% vs. 0% ;  $p = 0,0059$ ).

En ce qui concerne les critères cliniques, le score qSOFA était positif chez 52% des patients du groupe « aggravation » (52% vs. 6% ;  $p < 0,0001$ ). La tachycardie (76% vs. 48% ;  $p = 0,0133$ ) et la désaturation (88% vs. 48% ;  $p = 0,0003$ ) mettaient en évidence une différence de gravité. La fièvre, quant à elle, n'était pas une variable significative.

Au plan biologique, l'hyperlactatémie (2,8 vs. 1,4 ;  $p < 0,0001$ ) et une hypoxémie ( $84 \pm 50$  vs.  $86 \pm 27$  ;  $p < 0,0001$ ) présentaient une différence significative. Une valeur de CRP très augmentée (209 vs 68 ;  $p = 0,0008$ ) était également retrouvée dans le groupe « aggravation ». Les taux de globules blancs ainsi que la formule leucocytaire, ne mettaient pas en évidence de différence. Cependant, lorsque nous utilisons le seuil de lymphopénie « sévère », celle-ci décrit une différence de gravité (52% vs. 22% ;  $p = 0,0025$ ). D'autre part, la surinfection bactérienne était significative dans le groupe témoin (48% vs. 12% ;  $p = 0,0002$ ).

## IV. Discussion

---

Notre étude décrit une cohorte de patients inclus au SAU avec un diagnostic de grippe et souligne l'importance de l'identification précoce de critères prédictifs d'aggravation. En effet, sur une population de 134 patients, 19% se sont aggravés après le passage au SAU et les principaux critères précoces identifiés étaient un score qSOFA positif, une hyperlactatémie, l'hypoxémie gazométrique et la désaturation clinique en oxygène. L'insuffisance respiratoire chronique, décrite comme telle, pouvait selon les statistiques être un facteur d'aggravation, cependant nous n'avons relevé que 3 sujets avec cet antécédent. La définition étant peut-être trop strict, il serait envisageable d'élargir le critère aux atteintes respiratoires chroniques telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Nos résultats concordent avec les publications du HCSP, étudiant les cas graves admis en réanimation ou décédés, avec une proportion majoritaire du virus type H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>, de patients de moins de 65 ans et n'ayant pas de comorbidité appartenant aux critères de gravité connus (cf. annexe 4).

La méthode de dépistage de la grippe utilisée dans cette étude, Biofire FilmArray RP (bioMérieux), est un des derniers outils de référence (8) pour diagnostiquer les infections respiratoires hautes. Elle appartient aux techniques de PCR multiplex qui font suite aux tests de diagnostic rapide par immunochromatographie mais l'amélioration des performances s'accompagnent d'une augmentation de coût : environ 150 euros contre 10 à 20 euros pour un simple test rapide immunochromatographique. Comme nous avons pu l'objectiver dans notre analyse de flux, parmi les 1033 demandes, environ un tiers sont positives à la grippe. Nous pouvons donc nous poser la question de la pertinence de ces tests, certes très pratiques, mais au rapport coût/efficacité à ce jour peu démontré (14,15). La réalisation de ce test dans un service d'urgences ne risque-t-il pas d'entraîner une surconsommation

dans l'objectif d'obtenir un diagnostic plus sûr alors que le traitement au décours reste majoritairement symptomatique, donc identique quel que soit le virus identifié. De nombreuses études ont émis une variabilité coût-efficacité en fonction de la population concernée (prévalence de la grippe, âge) mais à ce jour, aucune ne permet de comparer directement les coûts engendrés en fonction des différents tests.

En 2016, le groupe « SEPSIS-3 », composé de la « Society of Critical Care Medicine » et de l'« European Society of Intensive Care Medicine », abandonne les termes de SIRS et sepsis sévère au profit du terme « sepsis » défini comme une infection sévère avec un score SOFA  $\geq 2$  (cf. annexe 2), sur la base de données rétrospectives (16). Rapidement repris par la Surviving Sepsis Campaign (17), en 2017, qui l'applique aux recommandations de prise en charge du choc septique, ce score nécessitait tout de même d'être validé par des études prospectives. L'étude SCREEN (18) est l'une des premières à valider et promouvoir la supériorité du score qSOFA, score simplifié du SOFA, par rapport aux anciennes définitions. D'autres études appliquant ce score aux urgences (19) confirmeront ensuite les résultats de Freund et al. (18). Dans notre étude, nous retrouvons cette capacité du score qSOFA à pronostiquer une aggravation, avec une prévalence importante de la tachypnée en probable lien avec l'affection respiratoire. Cependant, certains groupes de recherches remettent en cause le caractère trop spécifique du score SOFA et proposent des méthodes de prédiction d'aggravation à la fois sensible et spécifique dans les services d'urgence (20).

Comme précédemment décrit, la variabilité du virus de la grippe en fait son importance et sa gravité car chaque virus réapparaît avec des modifications antigéniques à mesure des épidémies et ainsi échappe à la vaccination. Pour la société en général, le vaccin se doit d'être parfaitement efficace mais en réalité, son pourcentage d'efficacité varie d'une année sur l'autre et la méfiance engendrée contribue à la baisse de couverture vaccinale ces

dernières années (65% en 2009, 46% en 2014). En l'occurrence, une étude française multicentrique a mesuré l'efficacité du vaccin contre la grippe à 44% sur l'épidémie 2017-2018 (21), valeur que nous n'avons pu mesurer dans notre étude car le statut vaccinal n'était que très rarement répertorié dans les dossiers médicaux. Peu aidé par la croyance des professionnels de santé, qui estiment, selon les différentes études, à environ 50% l'utilité de la vaccination, les campagnes de promotion doivent être convaincantes car la vaccination reste le moyen le plus efficace de prévention (13). La population la plus ciblée jusqu'à présent par les organismes de veille sanitaire était celle des âges extrêmes (enfants et plus de 75 ans), cependant la circulation du virus de type H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> a fait apparaître un nombre important d'atteintes graves chez des sujets de moins de 65 ans, et qui plus est, sans comorbidité majeure. Il est décrit avec une mortalité moindre mais une morbidité plus importante (4). Comme nous l'avons relevé dans notre étude, avec 70% des cas atteints par ce type de virus, il a été responsable de la majorité des cas de cette dernière épidémie, tendance déjà observée depuis plus de 10 ans avec le virus de type A par les réseaux Sentinelles, GROG et CNR. Le virus H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> fait donc preuve de nouveauté dans l'histoire de la grippe et laisse craindre de nouvelles pandémies pour les années à venir, d'autant plus que des cas de résistance aux antiviraux ont été notifiés dans le monde entier (4,22). Pour la saison hivernale à venir, l'HAS préconise la vaccination quadrivalente contenant 2 souches de type B. Cependant si l'épidémie suit les précédentes observées, l'efficacité du vaccin risque de ne pas être améliorée devant la prédominance du virus de type A.

Malgré le fait que notre analyse du taux de lymphocytes ne soit pas significative au premier abord, lorsque nous fixons un seuil défini comme « lymphopénie sévère » dans la littérature, celui-ci devient significatif pour prédire une aggravation. Certes peu étudié, il s'agit probablement d'un critère à envisager dans la gravité de l'infection. Une récente étude décrit, après analyse en cytométrie de flux, une corrélation entre l'aggravation clinique des

patients et la profondeur de la lymphopénie associée à une augmentation des immunoglobulines circulantes en phase précoce (23). L'utilisation de cette nouvelle approche pourrait aider les cliniciens à mieux cibler les patients à risque d'aggravation.

Notre étude présente par ailleurs des limites par le fait qu'elle soit rétrospective et monocentrique, avec une faible cohorte de patients. Le critère de décès à 28 jours n'était évalué qu'en hospitalier et donc nous n'avons pu recueillir cette mortalité chez les patients retournés à domicile après diagnostic. De plus, l'obésité, récemment décrite comme facteur de gravité, n'est pas significative dans notre travail ; nous n'avons que très peu de données à ce sujet dans les dossiers médicaux, où l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et/ou le poids était très rarement renseignés. Enfin, plus que la valeur de PaO<sub>2</sub>, le critère de Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) aurait pu être relevé car il fait figure de référence dans les atteintes respiratoires aiguës en réanimation mais les données recueillies dans nos urgences ne permettaient pas de connaître le mode d'oxygénation lors du prélèvements des gaz du sang.

## V. Conclusion

---

Notre travail permet désormais de ne pas méconnaître l'importance de critères cliniques et biologiques pouvant prédire l'aggravation des patients atteints par le virus de la grippe, dans le but d'améliorer notre prise en charge au quotidien. Ainsi, la positivité du score qSOFA, une hyperlactatémie et l'hypoxémie pourraient être des facteurs nous permettant de mieux orienter nos patients atteints de grippe, aux urgences, vers un service de soins intensifs ou de réanimation afin de réduire le risque d'aggravation et sa morbidité. Les comorbidités, connues jusqu'alors comme facteurs de gravité, n'ont quant à elles pas été significatives dans notre observation du fait de très nombreuses données manquantes.

Comme décrit dans de nombreuses études, nous avons également pu observer l'importance d'une nouvelle population touchée par la grippe. En effet, une forte proportion de grippe à caractère grave est représentée par les adultes jeunes et sans comorbidité, et ce depuis l'apparition du virus triple-réassortant de type H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> à l'origine d'une pandémie en 2009. Ceci nous laisse alors sous-entendre l'importance des campagnes vaccinales annuelles, dont l'objectif pourrait à présent se porter sur toutes les classes d'âges afin de ne pas affronter à nouveau les catastrophes humaines des pandémies du XIX<sup>ème</sup> siècle.

## Références bibliographiques

---

1. Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al. La grippe saisonnière. *Pathol Biol.* 2010 Apr;58(2):e51–7.
2. Paules C, Subbarao K. Influenza. *The Lancet.* 2017 Aug;390(10095):697–708.
3. 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 Apr 1;167(7):775–85.
4. Mahassin F, Jauréguiberry S, Monsel G, Caumes E, Bricaire F. Grippe A (H1N1) 2009. *Revue générale. Antibiotiques.* 2010 Dec;12(4):235–42.
5. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011 Jul;8(7):e1001053.
6. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. Grippe A (H1N1) et SDRA : caractéristiques des patients admis en réanimation et prise en charge. *Revue de la littérature. Ann Fr Anesth Réanimation.* 2010 Feb;29(2):117–25.
7. Woźniak-Kosek A, Kempieńska-Mirośławska B, Hoser G. Detection of the influenza virus yesterday and now. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(3):465–70.
8. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013 Nov;13(8):779–88.
9. Huang H-S, Tsai C-L, Chang J, Hsu T-C, Lin S, Lee C-C. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Dec. S1198-743X(17)30649-3.
10. von Itzstein M, Wu W-Y, Kok GB, Pegg MS, Dyason JC, Jin B, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature.* 1993 Jun;363(6428):418–23.
11. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10;(4):CD008965.

12. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. Cochrane Database Syst Rev 2012 Apr 18;(4):CD002744.
13. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jan;12(1):36–44.
14. Lee BY, McGlone SM, Bailey RR, Wiringa AE, Zimmer SM, Smith KJ, et al. To test or to treat? An analysis of influenza testing and antiviral treatment strategies using economic computer modeling. *PloS One.* 2010 Jun 23;5(6):e11284.
15. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2014 May;18(36):1–274, vii – viii.
16. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304–77.
18. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017 Jan 17;317(3):301.
19. Lafon T, Vallejo C, Organista A, Baisse A, Zmiri C, Coroller L, et al. Validation du score qSOFA au Service d'Accueil des Urgences : étude prospective monocentrique. *Ann Fr Médecine D'urgence.* 2018 Juin 8;3 : 165-171.
20. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017 Jun 9;25(1):56.
21. Launay O, Lenzi N, Galtier F, Lainé F, Lesieur Z, Loulergue P, et al. Efficacité de la vaccination antigrippale saisonnière 2017–2018 chez l'adulte hospitalisé. *Médecine Mal Infect.* 2018 Jun;48(4):S26.

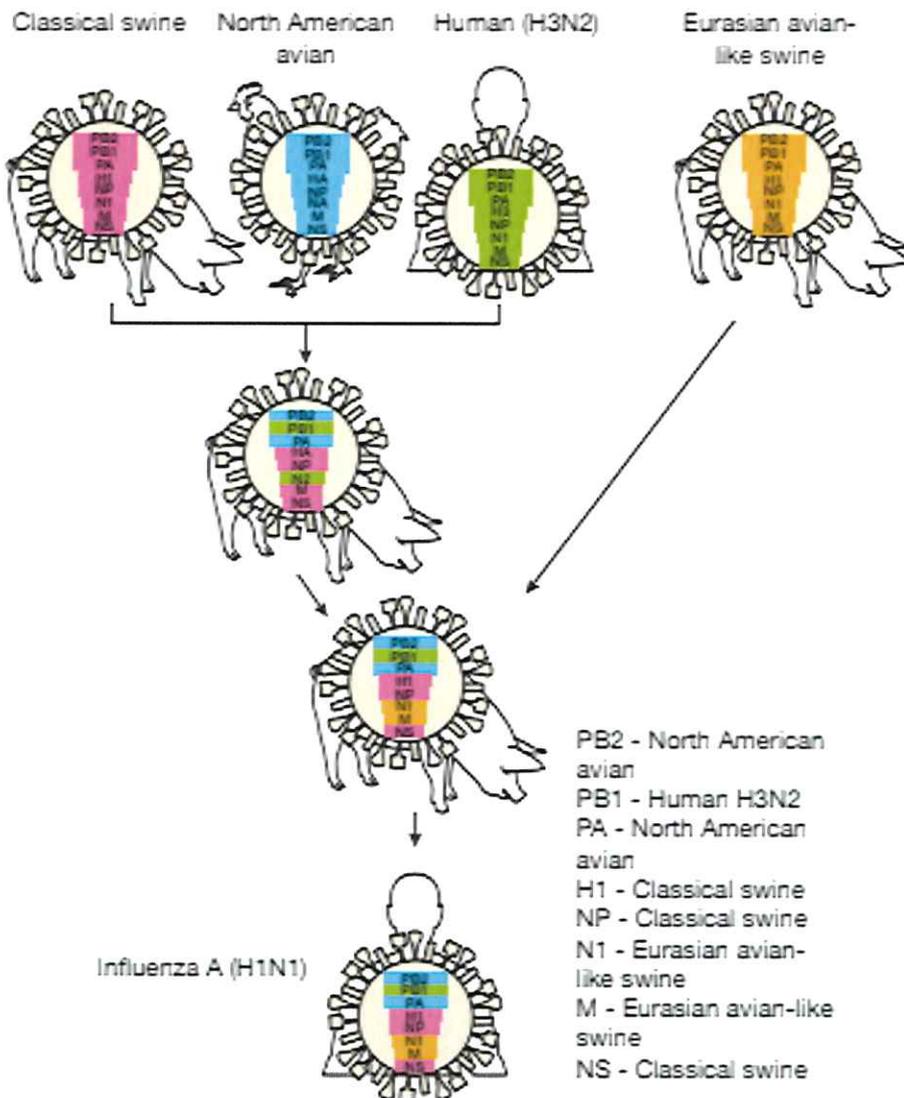
22. Marmier E, Llavador V, Malato L, Roncin L, Fleury HJ. La résistance du virus de la grippe aux antiviraux : méthodes d'identification. Rev Francoph Lab. 2010 May;2010(422):63–8.
23. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Hérault O, et al. Multicentric Standardized Flow Cytometry Routine Assessment of Patients With Sepsis to Predict Clinical Worsening. Chest 2018 Apr 26. pii: S0012-3692(18)30647-0.

## Annexes

---

Annexe 1. Mode d'apparition du virus triple réassortant .....	61
Annexe 2. Score SOFA .....	62
Annexe 3. Test diagnostic Biofire FilmArray RP (bioMérieux).....	63
Annexe 4. Description des cas graves de grippe admis en réanimation depuis 2009, selon le HCSP .....	64
Annexe 5. Caractéristiques des cas graves décédés de grippe, depuis 2009 .....	65

## Annexe 1. Mode d'apparition du virus triple réassortant



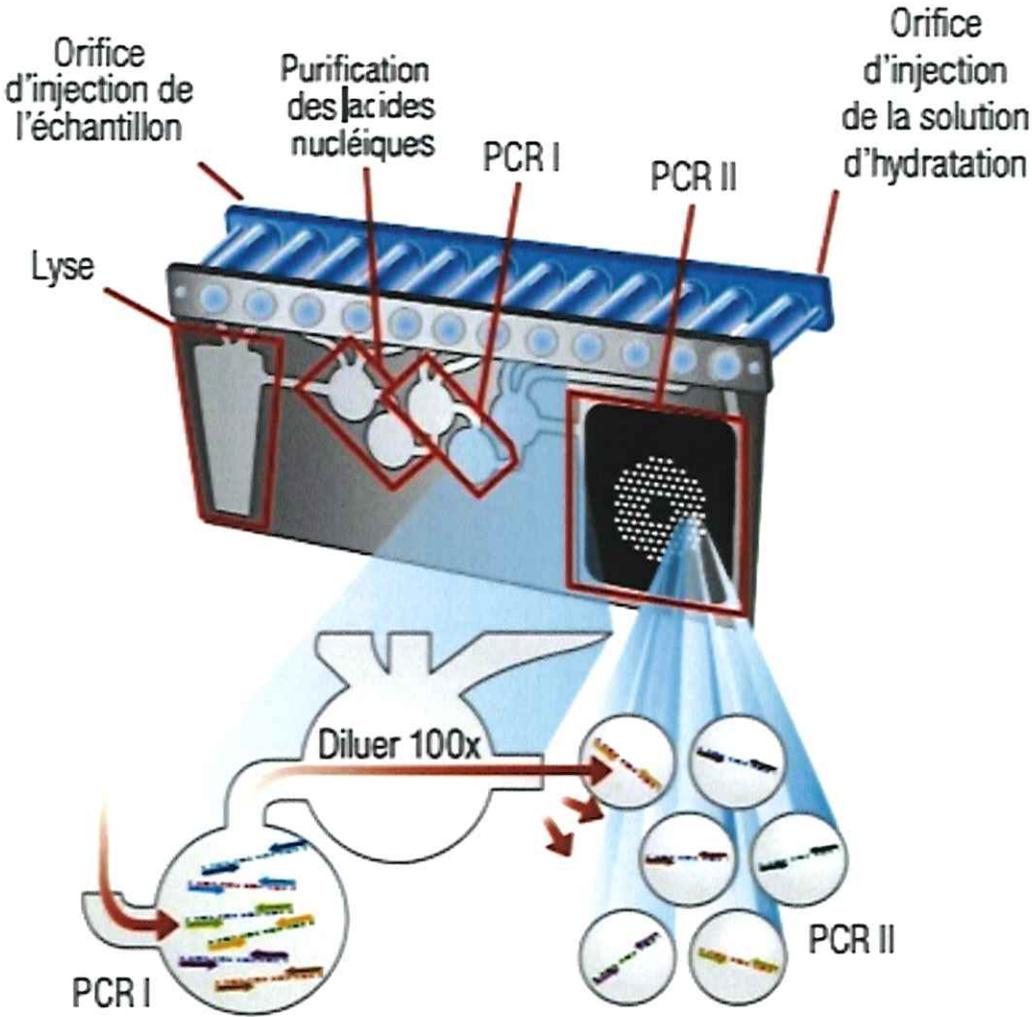
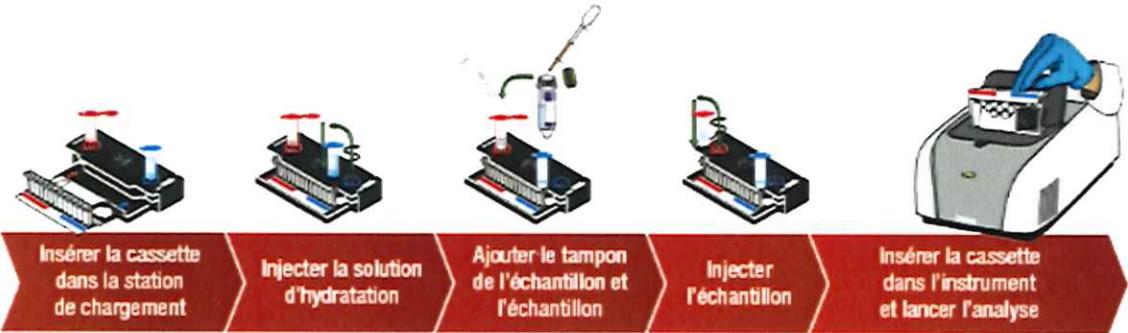
## Annexe 2. Score SOFA

SOFA score	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg) or SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	<400	<300	<220	<100
Platelets x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Hypotension	MAP <70*	dopamine ≤5 or any dobutamine†	dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	dopamine >15 or norepinephrine >0.1
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Creatine (mg/dL) or Urine output (mL/day)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

\*MAP = mean arterial pressure (mmHg)

†Vasoactive agents administered for at least 1 hour (doses given are in micrograms/kg/minute)

Annexe 3. Test diagnostic Biofire FilmArray RP (bioMérieux)



Annexe 4. Description des cas graves de grippe admis en réanimation depuis 2009, selon le HCSP

Cas graves admis en réanimation depuis 2009	B	A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	A(H3N2)
<b>Nombre de cas</b>	<b>342</b>	<b>1 802</b>	<b>234</b>
<b>Classe d'âge</b>			
0 an	4%	3%	6%
1-4 ans	6%	4%	6%
5-14 ans	10%	5%	4%
15-64 ans	47%	75%	32%
65 ans et plus	33%	13%	51%
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	52%	54%	53%
<b>Facteurs de risque de complication</b>			
Aucun	30%	29%	18%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	3%	1%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	4%	9%	2%
Autres cibles de la vaccination	66%	59%	79%
<b>Statut vaccinal, 2009-10 exclu</b>			
Vacciné	10%	8%	18%
<b>Gravité</b>			
SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)	44%	55%	44%
Ecmo (Oxygénation par membrane extracorporelle)	7%	9%	1%
Ventilation mécanique	62%	64%	63%
Décès	16%	22%	19%

## Annexe 5. Caractéristiques des cas graves décédés de grippe, depuis 2009

Cas graves décédés	B	A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	A(H3N2)
<b>Nombre de décès</b>	<b>56</b>	<b>357</b>	<b>44</b>
<b>Classe d'âge</b>			
0 an	0%	2%	0%
1-4 ans	5%	2%	2%
5-14 ans	12%	3%	2%
15-64 ans	52%	74%	27%
65 ans et plus	30%	20%	68%
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	53%	57%	48%
<b>Facteurs de risque de complication</b>			
Aucun	23%	20%	5%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	2%	0%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	5%	6%	2%
Autres cibles de la vaccination	71%	72%	93%
<b>Statut vaccinal, 2009-10 exclu</b>			
Vacciné	9%	9%	21%
<b>Gravité</b>			
SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)	84%	81%	68%
Ecmo (Oxygénation par membrane extracorporelle)	18%	19%	0%
Ventilation mécanique	91%	89%	73%



## **Facteurs prédictifs d'aggravation chez les patients infectés par le virus de la grippe, au service d'accueil des urgences.**

Introduction. La grippe est une maladie infectieuse respiratoire aiguë d'origine virale, qui sévit chaque année, habituellement entre novembre et avril dans l'hémisphère nord. Elle a été responsable, depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, de plusieurs pandémies faisant des millions de morts. Depuis l'apparition du virus type H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> en 2009, il a été remarqué une atteinte croissante des adultes de moins de 65 ans et sans comorbidité, population jusqu'alors non concernée par les campagnes vaccinales.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude cas-témoin observationnelle, rétrospective au CHU de Limoges, du 1<sup>er</sup> Décembre 2017 au 30 Avril 2018, à la recherche de facteurs prédictifs d'aggravation, cliniques ou biologiques, chez les patients atteints de grippe dont le diagnostic était confirmé par un test PCR multiplex après prélèvement nasopharyngé aux urgences. 134 malades ont donc été inclus et répartis en 2 groupes, les patients traités à domicile ou en hospitalisation conventionnelle appartenaient au groupe « guérison » et ceux nécessitant une prise en charge en soins intensifs ou réanimation ou décédés à 28 jours constituaient le groupe « aggravation ».

Résultats. 19% des patients se sont aggravés après le passage au SAU et les principaux critères précoces identifiés étaient un score qSOFA positif, une hyperlactatémie, l'hypoxémie gazométrique et la désaturation clinique en oxygène.

Conclusion. Notre étude a permis de mettre évidence des facteurs clinico-biologiques prédictifs d'aggravation significatifs. Leur suivi lors des prochaines épidémies pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients atteints par cette maladie et en diminuer sa morbidité.

Mots-clés : grippe, aggravation, urgences, qSOFA

## **Predictive factors of worsening in patients infected with the influenza virus at emergency department.**

Introduction. Influenza is an acute respiratory viral infectious disease that occurs every year, usually between November and April in the northern hemisphere. Since the beginning of the 20th century, it has been responsible for several pandemics, killing millions of people. Since the emergence of the H1N1-type virus in 2009, there has been a growing incidence of infected adults under 65 years of age and without comorbidity, a population previously unaffected by vaccination campaigns.

Material and methods. We carried out an observational case-control study, retrospective at Limoges University Hospital, from December 1st, 2017 to April 30th, 2018, searching for clinical or biological worsening factors, in flu patients whose diagnosis was confirmed by a multiplex PCR test after nasopharyngeal uptake. 134 patients were included and divided into 2 groups, patients treated at home or in conventional hospitalization belonged to the group "cure" and those requiring an intensive care unit or died 28 days later were the group "aggravation".

Results. 19% of patients worsened and the primary early outcomes identified were positive qSOFA score, hyperlactatemia, hypoxemia, and low saturation of oxygen.

Conclusion. Our study has shown significant clinical and biological factors predictive of aggravation. Their follow-up during the next epidemics could improve the management of patients suffering from this disease and reduce its morbidity

Keywords : influenza, worsening, emergency department, qSOFA

