Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2020

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 6 mars 2020 à Poitiers

par May-Line SAM-YIN-YANG

Pronostic à 3 mois des patients avec syndrome respiratoire viral hospitalisés en gériatrie au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers : Hiver 2016-2017.

Composition du Jury

Président : **Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE**

Membres :
- Madame le Docteur Isabelle GABORIAU
- Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT
- Monsieur le Professeur Marc PACCALIN
- Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie **(absente jusque début mars 2020)**
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en détachement)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc PACCALIN, qui m'a fait découvrir et aimer la gériatrie. Merci pour votre confiance, votre disponibilité et l'enseignement dont j'ai pu bénéficier pendant toutes ces années d'étude.

A Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE. Vous me faites l'honneur de présider ce jury de soutenance de thèse. Recevez toute ma gratitude et l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur France ROBLOT-CAZENAVE. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Isabelle GABORIAU. Merci pour votre gentillesse, votre confiance et pour tout ce que vous m'avez appris. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec vous.

A Mesdames le Docteur Marie-Noelle BERNIT, le Docteur Aurélie PETARD et le Docteur Amélie JAMET. Un grand merci pour votre aide et vos conseils. Cela a été enrichissant de travailler à vos côtés.

A Madame le Docteur Evelyne LIU. Merci pour ton aide précieuse.

A tous les professeurs et professionnels de santé (médecins, infirmières, aides - soignantes, kinésithérapeutes, psychologues, secrétaires médicales…) que j'ai eu la chance de rencontrer, merci pour vos leçons d'humanité et la transmission de votre savoir.

Aux patients qui m'ont accordé leur confiance et qui m'ont tellement appris.

A mes parents, à mes frères et Rui. Merci pour votre amour, votre disponibilité, votre soutien sans faille dans tous mes projets. Je vous aime.

A Yann. Merci pour ton aide précieuse au cours de ce travail. Profite à fond de ces belles années d'études, qu'elles t'apportent beaucoup de bonheur.

A Arnaud, merci pour ta patience, ton amour et le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Je tamponne !

A ma famille, popo, mémé et pépé, merci pour votre amour et votre soutien durant toutes ces années. A ma cousine Shona, merci pour tout !

A Yolaine, Rémy, Hervé, Emilie, Raphäel et Olivia, merci !

A ma famille de Poitiers : Loan, Sophie, Mérédith, Hugo, Loïc (mon égal pour toujours), Kévin, Thomas, Renaud. Sans oublier Christelle, Alison, Vanessa, Christophe, Christopher, Jeremy, Nicolas, Maria, Guillaume. Merci, merci, merci ! Je ne sais pas ce que je ferais sans vous.

A mes amis de toujours et pour la vie: Uri, Val, Mathieu A. (merci mille fois !) Thibault, John, Lucile, Fox, Mathieu R., Latchimy, Julie, Férid, Daewook.

A Héléna, Gab, Arnaud, Jonathan, merci de faire partie de ma vie.

A Margot, Jonathan, Mélanie, Cécilia, Ronan, Claire, Rita, Raphaël, Clotilde, Olympe, Aurélien, Gaëlle et Olivier. Vous faites partie de mes plus belles rencontres au cours de ces années d'études.

A marraine. Merci pour ton amour et ton soutien.

A la famille Delmotte. Merci de tout mon coeur.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 8
LISTE DES TABLEAUX 10
LISTE DES FIGURES 11
LISTE DES ANNEXES 12
I. INTRODUCTION 13
II. GENERALITES 14
Le virus de la grippe 14
Epidémiologie de la grippe saisonnière 14
Le virus et les différentes protéines codées 15
Cycle de réplication du virus de la grippe 17
Conséquences de l'infection 19
Transmission du virus 19
Manifestations cliniques 21
Complications 22
Diagnostic de la grippe 23
Prise en charge thérapeutique 26
Prévention de la grippe 28
Surveillance de la grippe 30
Virus respiratoires non grippaux (VRNG) 33
Virus parainfluenza (PIV) 33
Virus respiratoire syncytial (VRS) 34
Rhinovirus (RV) 36
Métapneumovirus humain (hMPV) 37

Coronavirus humain (CoV) 38
Bocavirus humain (BoV) 39
Adénovirus (ADV) 40
III. OBJECTIF 41
IV. PATIENTS ET METHODES 41
Schéma de l'étude 41
Sélection des patients et recueil de données 41
Variables recueillies 41
Critères de jugement 43
Analyse statistique 44
V. RESULTATS 45
Population étudiée 45
Diagramme de flux 45
Description de la population 47
Pronostic 53
Paramètres associés à la mortalité à J90, critère de jugement principal 55
Analyse univariée 55
Analyse multivariée 58
Paramètres associés à la mortalité par sous-groupes, «grippe» et «VRNG» 58
VI. DISCUSSION 63
VII. CONCLUSION 77
ANNEXES 78
BIBLIOGRAPHIE 84
SERMENT 98
RESUME 99

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADV : ADénoVirus

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ARN : Acide RiboNucléique

ARNc : Acide RiboNucléique complémentaire

ARNm : Acide RiboNucléique messager

ARNv : Acide RiboNucléique viral

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BoV : BocaVirus

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

CoV : CoronaVirus humain

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

FA : Fibrillation Atriale

FL : Foyer Logement

hMPV : human MetaPneumoVirus (métapneumovirus humain)

INA : Inhibiteur de la NeurAminidase

HA : HémAgglutinine

HAD : Hospitalisation A Domicile

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HEF : *Hemagglutinin Esterase Fusion*

HTA : HyperTension Artérielle

M1 : *Matrix protein 1* (protéine matricielle)

M2 : *Matrix protein 2* (protéine canal)

NA : NeurAminidase

NP : NucléoProtéine

NS1 : *Non Structural protein 1*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P3 : *Polymerase 3*

PA : *Polymerase Acid* (protéine acide)

PB1 : *Polymerase Basic 1* (protéine basique 1)

PB1-F2 : *Polymerase Basic 1-Frame 2*

PB2 : *Polymerase Basic 2* (protéine basique 2)

PCR : *Polymerase Chain Reaction* (réaction en chaîne par polymérase)

PIV : Virus *ParaInfluenza*

RNPv : RiboNucléoProtéine virale

RS : Résidence Service

RT-PCR : *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

RV : RhinoVirus

RV/EV : RhinoVirus/EntéroVirus

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

VRNG : Virus Respiratoires Non Grippaux

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Protéines codées par le génome du virus grippal A..... 16
Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques comparatives des patients 47
Tableau 3 : Comorbidités des patients inclus 52
Tableau 4 : Devenir des patients inclus..... 54
Tableau 5 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour la population totale (analyse univariée)..... 56
Tableau 6 : Paramètres du score de Charlson associés à la mortalité à J90 pour la population totale (analyse univariée) 57
Tableau 7 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour la population totale (analyse multivariée)..... 58
Tableau 8 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour le groupe "grippe" (analyse univariée)..... 59
Tableau 9 : Paramètres du score de Charlson associés à la mortalité à J90 pour le groupe "grippe" (analyse univariée)..... 60
Tableau 10 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour le groupe "VRNG" (analyse univariée)..... 61
Tableau 11 : Paramètres du score de Charlson associés à la mortalité à J90 pour le groupe "VRNG" (analyse univariée) 62

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structures des virus grippaux A, B et C 15
Figure 2 : Représentation schématique de RNPv pour les virus grippaux A et B 16
Figure 3 : Cycle de réplication du virus grippal 18
Figure 4 : Mécanismes de variabilité génétique du virus de la grippe 20
Figure 5 : Diagramme de flux 46
Figure 6 : Distribution des virus dans la population totale 49
Figure 7 : Distribution des virus parmi les cas nosocomiaux 50
Figure 8 : Distribution des virus parmi les patients vivant en EHPAD/USLD 51
Figure 9 : Survie cumulée en fonction du temps en jours selon les virus 55

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Utilisation des TROD et prescription d'un antiviral en EHPAD 78
Annexe 2 : Indications des INA..... 79
Annexe 3 : Traitement par INA : modes d'administration et posologies..... 80
Annexe 4 : Recommandations pour le vaccin contre la grippe..... 81
Annexe 5 : Schéma vaccinal de la grippe..... 82
Annexe 6 : Score de co-morbidité de Charlson 83

I. INTRODUCTION

Les infections respiratoires, dont les syndromes grippaux sont les maladies les plus fréquentes chez l'homme. Elles sont une cause importante de mortalité et de morbidité (1), notamment chez les personnes âgées. A l'échelle mondiale, ces infections ont des conséquences économiques importantes (perte de productivité, coût des soins, perte d'autonomie…), tout en étant responsables, en 2016, de plus d'un million de décès chez les patients de 70 ans et plus (2).

Le virus grippal est fréquemment impliqué. Les personnes âgées ont été particulièrement touchées lors de l'épidémie de grippe saisonnière de 2016-2017, par rapport aux autres saisons (3). Toutefois, ces résultats reposent souvent sur des données cliniques, sans confirmation virologique. Avec l'amélioration des techniques de diagnostic, la contribution des autres virus respiratoires dans ces infections est de plus en plus reconnue, comme par exemple le rhinovirus (RV), le virus respiratoire syncytial (VRS) ou le coronavirus (CoV) (4–7).

Au cours de l'hiver 2016-2017 dans le Pôle de gériatrie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Poitiers, de nombreux patients ont eu un prélèvement virologique en raison d'un syndrome grippal. L'objectif principal était de déterminer le taux de mortalité à trois mois des patients qui ont présenté un syndrome grippal, avec un prélèvement positif aux *Myxovirus influenzae* ou à un virus respiratoire non grippal (VRNG). Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs associés à la mortalité, à la réhospitalisation non programmée et à l'institutionnalisation à trois mois.

II. GENERALITES

Le virus de la grippe

Epidémiologie de la grippe saisonnière

La grippe saisonnière est responsable chaque année d'une mortalité et d'une morbidité importantes, notamment chez les personnes âgées ou ayant des conditions médicales à risque, cardiovasculaires ou pulmonaires (8). Les données rapportent 20 000 à 650 000 décès, notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans les pays industrialisés (9). En France, selon les GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe), entre deux et huit millions de personnes de tout âge sont touchées chaque année avec 1 500 à 2 000 morts, essentiellement chez les patients de plus de 65 ans (10).

La grippe a un impact socio-économique majeur. Elle est associée à un absentéisme évalué à 2 millions de journées de travail pour les épidémies de faible intensité, et jusqu'à 12 millions de journées pour les épidémies plus intenses. En médecine ambulatoire, elle coûte, selon l'intensité de l'épidémie, entre 230 et 840 millions d'euros (hors hospitalisations et pertes de production) selon le Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe (GEIG) (11). Les Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG) ont estimé, pour l'épidémie de grippe de 2005-2006 considérée d'intensité modérée, un « coût moyen direct » (honoraires médicaux et médicaments) de 37 à 51 euros par patient, avec un coût direct total de l'épidémie d'environ 103 millions d'euros (12).

Malgré les recommandations, la couverture vaccinale contre la grippe en France est insuffisante au sein des populations ciblées. Elle a nettement décliné depuis 2010. Lors des saisons 2008-2009 et 2009-2010, elle était estimée à 58,7% et 60,2% respectivement, puis elle était de 51,8% en 2010-2011 et 48,3% en 2015-2016 (13). Au niveau européen, la couverture vaccinale médiane était estimée à 45,5% chez les personnes âgées pour les saisons 2013-2014 et 2014-2015, allant de 1,1% à 76,3% (14).

Le virus et les différentes protéines codées

La grippe est une pathologie infectieuse, due au *Myxovirus Influenza* de la famille des *Orthomyxoviridae*. Les *Myxovirus Influenza* comprennent quatre genres : les virus grippaux A, B, C et D (15).

Les virus de la grippe A, B et C sont des virus enveloppés à ARN (Acide RiboNucléique). Ils peuvent exister sous des formes sphériques ou filamenteuses allongées (8).

L'enveloppe consiste en une bicouche lipidique, sur laquelle sont insérées des glycoprotéines de surface : la neuraminidase (NA), l'hémagglutinine (HA) pour le virus A ou B, et la HEF (*hemagglutinin esterase fusion*) pour le virus C. La face interne de l'enveloppe virale comporte une couche de protéines matricielles M1. Les segments génomiques du virus grippal sont situés à l'intérieur de la particule virale. Les génomes du virus A et B sont divisés en huit segments d'ARN simple-brin de polarité négative. Quant aux virus C et D, ils ont sept segments d'ARN (Figure 1).

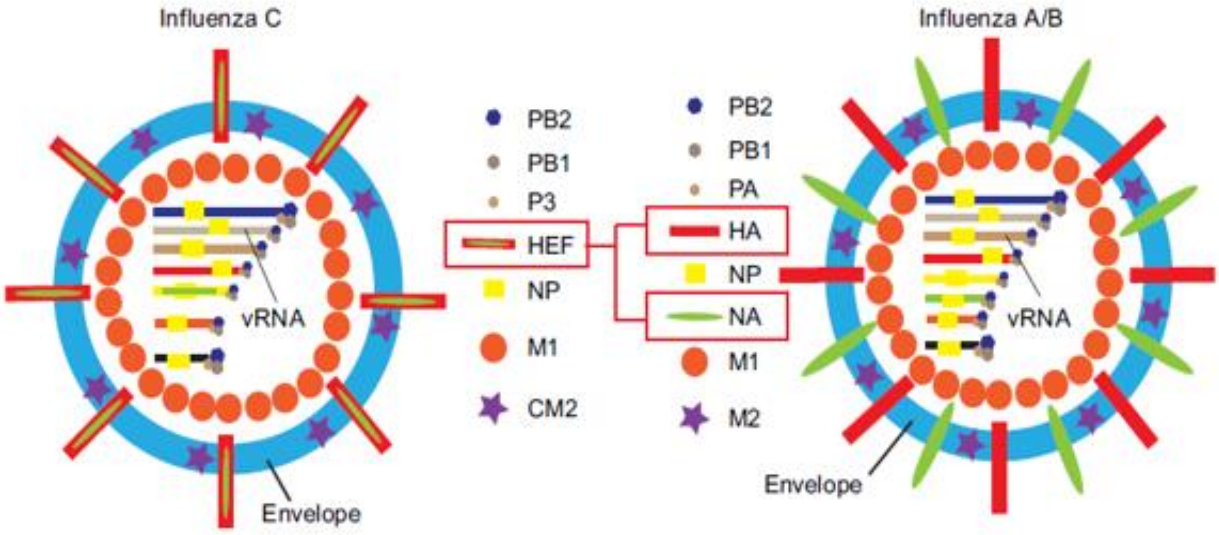


Figure 1 : Structures des virus grippaux A, B et C (15)

Pour les virus A, B et C, l'ARN viral (ARNv) est entièrement recouverte de nucléoprotéines (NP). L'ARNv et NP se lient aux protéines matricielles M1 et assurent ainsi la cohésion de la particule virale (16). Les extrémités 5' et 3' de l'ARNv se

rejoignent pour former une structure pseudo hélicoïdale (Figure 2). Le complexe polymérasique viral, constitué de PA-PB1-PB2 (*polymerase acid* et *polymerase basic 1* et *2*), se fixe à la jointure. Pour le virus grippal C, P3 (polymérase 3) remplace PA. La ribonucléoprotéine virale (RNPv) est formée de ce complexe polymérasique, de l'ARNv et de NP(17).

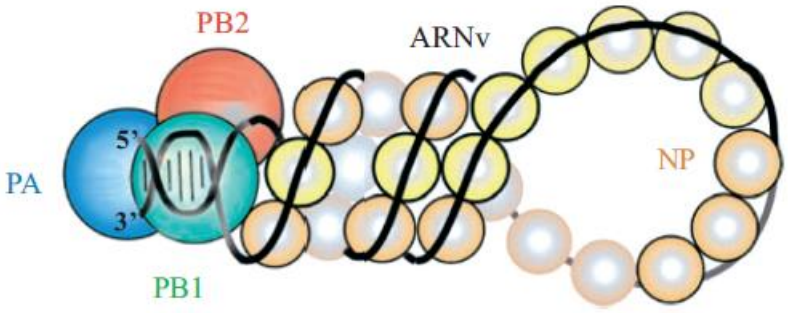


Figure 2 : Représentation schématique de RNPv pour les virus grippaux A et B. Pour le C, PA est remplacé par P3 (18).

Dans les années 1980, il a été mis en évidence que le génome des virus A et B codent pour dix protéines virales majeures.

Tableau 1 : Protéines codées par le génome du virus grippal A

Segment d'ARN	Protéine codée
Segment 1	Sous-unité PB2 de la polymérase
Segment 2	Sous-unité PB1 de la polymérase
Segment 3	Sous-unité PA de la polymérase
Segment 4	L'hémagglutinine HA
Segment 5	La nucléoprotéine NP
Segment 6	La neuraminidase NA
Segment 7	Protéine matricielle M1 Protéine canal M2
Segment 8	Protéine non structurale NS1 Protéine d'export nucléaire NEP

Ces protéines participent au cycle de réplication du virus de la grippe. De plus, la segmentation du génome du virus grippal favorise la synthèse d'autres protéines, par des mécanismes variés de traduction. De nouvelles protéines ont ainsi été découvertes pour le virus de la grippe A, comme par exemple PB1-F2 (*polymerase basic 1-frame 2)*, PA-X, PA-N155, PA-N182 et la protéine non structurale NS3 (19)**.** Leurs rôles ne sont pas bien compris. Comme pour la protéine NS1 (20), certaines (PB1-F2, PA-X) pourraient participer à la virulence du virus. D'autres comme NS3 agiraient au niveau du franchissement de la barrière d'espèces (19).

Pour le virus B, la protéine M2 est remplacée par la protéine BM2 (21). Il possède également une autre protéine membranaire, qui lui est propre, NB, qui est codée par le segment 6. Sa fonction n'est pas encore connue (22).

Pour le virus C, P3 et HEF sont codées respectivement par le 3ème segment et le 4ème segment du génome. Le 6ème segment code à la fois, pour la protéine de matrice M1 et la protéine canal CM2, qui remplace M2 des virus A et B (15).

Peu d'informations sur la structure du virus D sont disponibles actuellement

Cycle de réplication du virus de la grippe

Le virus de la grippe a pour cible les cellules épithéliales du système respiratoire. L'hémagglutinine (HA) est responsable de la reconnaissance et de la fixation du virus aux récepteurs situés sur la membrane de la cellule cible (8). Ces récepteurs sont porteurs d'acide sialique (étape 1 de la figure 3). HA va ensuite permettre la fusion de la membrane cellulaire avec l'enveloppe virale. Pour le virus de la grippe C, HEF va remplacer HA. Une fois attaché, le virus pénètre dans la cellule hôte par endocytose (étape 2 de la figure 3). Il s'agit d'un mécanisme d'internalisation dans la cellule, avec invagination de sa membrane plasmique. Une vésicule de transport ou endosome, renfermant la particule virale est ensuite libérée dans le cytoplasme. Plusieurs phénomènes d'acidification, via notamment les protéines M2, vont permettre la libération des RNPv dans le cytoplasme de la cellule infectée (étape 3 de la figure 3). Les RNPv sont alors acheminées dans le noyau pour y être transcrites et répliquées. Les phases de transcription correspondent à la synthèse d'ARN messagers (ARNm) et d'ARN complémentaires (ARNc) (étape 4 de la figure 3). Le complexe polymérasique viral (PA-PB1-PB2) et NP sont indispensables pour cette étape.

La traduction, via les ARNm viraux, correspond à la synthèse des protéines virales et la réplication, via les ARNc, va permettre la formation de nouvelles RNPv (étapes 5 et 6 de la figure 3). Ces dernières sont exportées du noyau et dirigées vers la membrane cellulaire. Au niveau des radeaux lipidiques de la membrane cellulaire, elles sont assemblées avec les différentes protéines de membrane (HA, NA, M2 et M1) pour former de nouveaux virions. Ces derniers sont libérés grâce aux NA (virus grippaux A et B), qui vont alors couper les liaisons entre HA et les acides sialiques, et permettre leur propagation (étape 7 de la figure 3). Pour le virus C, HEF va avoir le même rôle que NA (15).

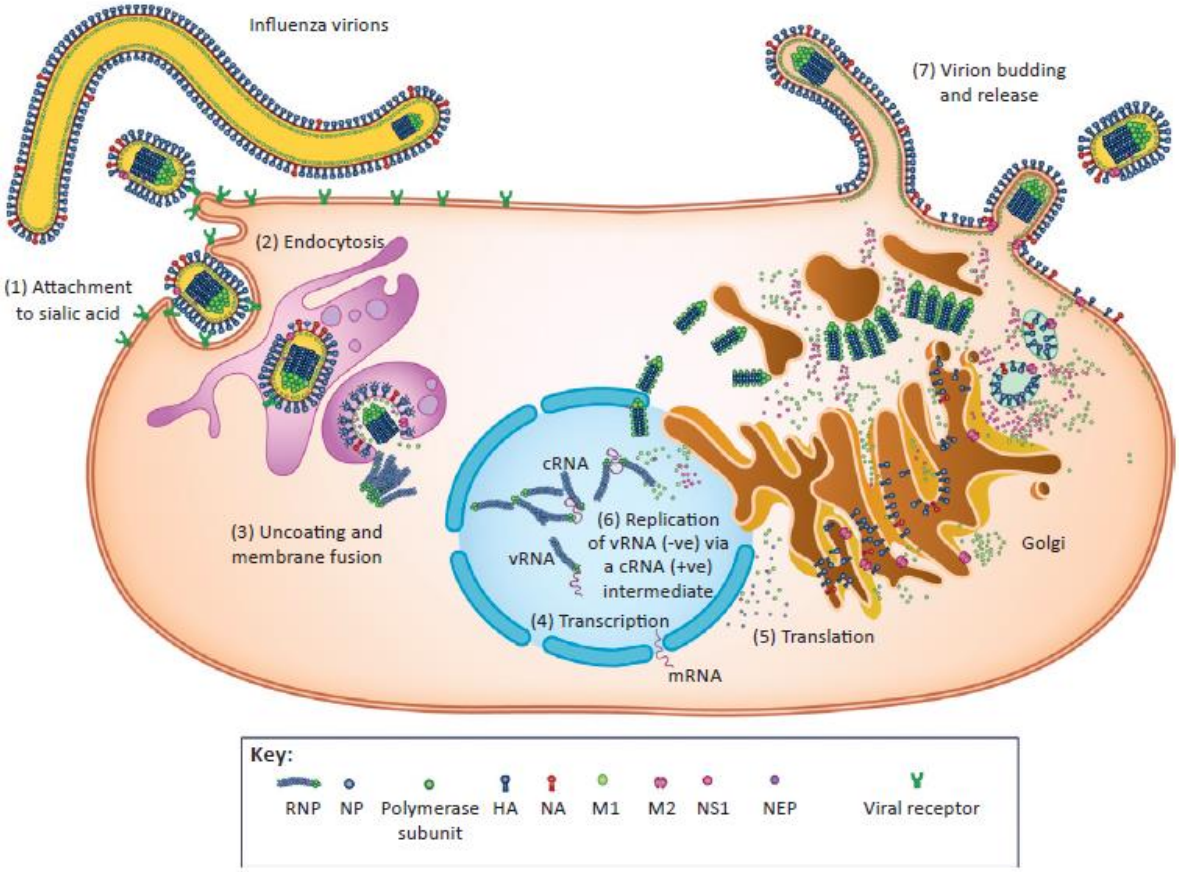


Figure 3 : Cycle de réplication du virus grippal (23)

Conséquences de l'infection

Le virus de la grippe se multiplie dans les cellules ciliées et à mucus de l'épithélium des voies respiratoires. Cette infection conduit à :
-une apoptose cellulaire,
-une intense réaction inflammatoire au niveau de la sous-muqueuse, avec la libération de cytokines pro-inflammatoires,
-des anomalies du système immunitaire (inhibition de la phagocytose, apoptose des polynucléaires neutrophiles…), favorisant le risque de surinfection bactérienne (8).

Transmission du virus

La transmission se fait par les voies respiratoires. Les adultes excrètent le virus, la veille du jour de l'apparition des symptômes et ce durant environ cinq à dix jours (8).
Il y a trois mécanismes de transmission (24) : via les gouttelettes de Pflügge (≥ 5 µm de diamètre), via le manuportage, et via des aérosols en suspension dans l'air.
La grippe peut fonctionner selon trois modes (20) : sporadique, épidémique saisonnière et pandémique. Les épidémies ont lieu en période hivernale dans les régions tempérées des deux hémisphères (octobre à avril pour l'hémisphère nord et mai à septembre pour l'hémisphère sud) (8). Le début de l'épidémie est imprévisible et son intensité varie selon les années. La fin de l'épidémie est caractérisée par un pic bref de cas, dû à une nouvelle souche. Ces épidémies limitées, appelées « *Herald wave* » peuvent aider à prédire la souche dominante pour la prochaine saison grippale (25).
Actuellement, les virus A/H1N1pdm09, A/H3N2, B (dont deux lignées différentes : Victoria et Yamagata) et C co-circulent (26). Deux souches différentes d'un même sous-type peuvent circuler en même temps.
Contrairement à une épidémie, une pandémie est un phénomène sévère avec une progression rapide, qui peut inclure toutes les régions du monde. Elle est associée à l'émergence d'un nouveau virus, pour lequel la population n'a aucune immunité. L'intervalle de temps entre des pandémies est variable et imprévisible.

Des mutations génétiques avec des mécanismes différents vont être à l'origine d'épidémies ou de pandémies (Figure 4).

Figure 4 : Mécanismes de variabilité génétique du virus de la grippe (17)

Les glissements antigéniques sont des mutations qui en s'accumulant, vont donner des variants du virus. Ils sont dus aux erreurs de recopiage de l'ARN polymérase virale, à la pression de sélection du système immunitaire de l'hôte et aux conditions environnementales. Ces mutations concernent l'ensemble des segments viraux, mais surtout les gènes de l'HA et de la NA. Elles expliquent les épidémies saisonnières de grippe (17).

Les cassures antigéniques correspondent à un échange total d'un ou de plusieurs segments d'ARN viral, par réassortiment génétique (17,20). Beaucoup moins fréquentes, elles aboutissent à l'apparition soudaine d'un nouveau virus, responsable de pandémies. Seul le virus de type A est concerné.

Devant les modifications génétiques fréquentes du virus de la grippe, l'OMS a créé une nomenclature internationale afin de les classer (26). Les souches sont dénommées selon :

-leur type antigénique
-l'espèce où elle a été isolée (information non spécifiée, si isolée chez l'homme)
-leur lieu d'isolement
-le numéro de la souche
-l'année d'isolement
-pour les souches A, la nature des antigènes (HA et NA)

Concernant le virus grippal A, dans l'espèce aviaire, il y a actuellement 16 HA et 9 NA (27). Chez la chauve-souris, deux autres sous-types ont été retrouvés H17N10 et H18N11 (28). Ceux spécifiques à l'homme sont actuellement H1, H2 et H3 pour l'HA et N1, N2 pour la NA. Cependant, les dernières épidémies de grippe aviaire en Asie ont montré que certains nouveaux sous-types peuvent infecter l'homme (H5, H7, H9, N7), même si une transmission interhumaine n'est pas encore établie.

Manifestations cliniques

La présentation clinique est variable. Elle peut aller d'une infection asymptomatique à une pathologie d'évolution rapide, pouvant mener au décès. L'évolution clinique peut être modifiée ou influencée par un certain nombre de facteurs dépendant du virus (sa virulence) et de l'hôte (l'âge, la présence ou non de comorbidités, la grossesse, le tabagisme etc.) (29,30).

La grippe typique non compliquée apparaît brutalement, après une période d'incubation de 1 à 3 jours (8). Les signes physiques sont pauvres, comparés aux signes généraux et fonctionnels. Initialement, les symptômes systémiques prédominent : fièvre, frissons, céphalées frontales ou rétro-orbitaires, douleurs diffuses (arthralgies, myalgies des membres et du dos), sensation de malaise, anorexie et une prostration dans les formes plus sévères. Il peut y avoir des signes ophtalmologiques comme des larmoiements, une photophobie et des brûlures oculaires (8).

La température peut augmenter rapidement à un pic de 38 à 40°C, pouvant même dépasser 40°C dans un quart des cas. La fièvre dure 3 jours généralement, mais peut durer jusqu'à 8 jours. Elle est le plus souvent continue. Parfois, on observe une température en courbe biphasique, qui présente un second pic de fièvre 24 heures après une décroissance au bout du 2ème et 3ème jour (« V grippal » ou « fièvre en V ») (26).

Les symptômes respiratoires : toux sèche, douleur pharyngée, obstruction nasale ou écoulement nasal sont également présents à l'apparition de la maladie. Dans environ 25 % des cas, des ronchi ou des râles à l'auscultation pulmonaire sont possibles. Les symptômes digestifs sont plus rares, avec de la diarrhée, des vomissements, associés rarement à des douleurs abdominales. Une rougeur diffuse du pharynx, une langue

saburrale peuvent être retrouvées. La guérison peut être obtenue en 5 à 7 jours. Une toux et une asthénie peuvent persister plus de deux semaines (26).
Chez les personnes âgées, la dyspnée est habituelle, mais le patient peut aussi présenter uniquement des signes digestifs, un syndrome confusionnel ou une déshydratation, sans aucune manifestation respiratoire. Les myalgies et la fièvre sont peu fréquentes (31,32).
Dans la grippe B, la maladie tend à survenir plutôt chez des sujets plus jeunes. Les grippes A et B sont indistinguables. Concernant la grippe C, il y a peu d'éléments spécifiques. Un tableau de rhume simple sans fièvre est plus souvent observé. Les symptômes de la grippe B et C sont généralement d'intensité plus modérée que ceux de la grippe A (8,30,33).

Complications

-<u>Les complications respiratoires</u> :
La bronchite aiguë est la complication respiratoire la plus fréquente : 10 à 30% chez l'adulte. La grippe entraîne aussi des décompensations chez les patients avec une pathologie respiratoire sous-jacente (asthme (34), BPCO ou mucoviscidose). La pneumopathie est la complication conduisant le plus souvent à une hospitalisation. Louria et al. (35) ont individualisé trois formes de pneumopathies : les pneumopathies virales primitives, les bactériennes secondaires et les mixtes qui sont à la fois bactérienne et virale.
La pneumopathie virale primitive ou grippe maligne est rare. Il s'agit d'un œdème pulmonaire lésionnel, entraînant une insuffisance respiratoire aiguë, d'apparition brutale en 24 à 72 heures et d'évolution souvent fatale. Une sécrétion inappropriée de cytokines est responsable de ce tableau (17).
La pneumopathie bactérienne secondaire touche 13 à 27% des personnes âgées en institution (26). Les bactéries en cause sont principalement *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et plus rarement les bacilles Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), voire des anaérobies chez les sujets âgés fragilisés hospitalisés ou en institution.

Quant à la pneumopathie mixte, à la fois bactérienne et virale, elle survient à un stade plus précoce que la pneumonie bactérienne secondaire. Elle peut être également à l'origine d'un syndrome de détresse respiratoire, au pronostic sombre.

-Les complications cardiovasculaires :

Il a été observé des cas rares de péricardite, de myocardite (8), avec des troubles de conduction, des blocs complets. Certaines études ont montré une association de la grippe avec un infarctus du myocarde (36).

-Les complications neurologiques :

Des encéphalites, des crises convulsives, des myélites, des syndromes polynévritiques de type Guillain Barré et des troubles psychiques parfois graves ont été décrits. Lors des épidémies de grippe A, il a été rapporté une plus grande fréquence de méningites bactériennes et d'accidents vasculaires (30).

-Autres complications :

Une sinusite (26), des anomalies hématologiques comme des coagulopathies ou des syndromes d'hémophagocytoses (30), des myosites, des rhabdomyolyses peuvent être observés (37,38). Des complications de la sphère digestive sont possibles comme par exemple des hémorragies digestives sur gastrite ou ulcères gastro-duodénaux, mais aussi des parotidites, des hépatites et des atteintes rétiniennes ont été décrites.

Diagnostic de la grippe

Eléments cliniques

D'autres virus respiratoires peuvent donner des manifestations cliniques identiques et conduire à des diagnostics erronés (39). Une définition composée d'une association de symptômes, appelée syndrome grippal a été mise en place, pour la surveillance de la grippe et aider au diagnostic clinique. Cependant, la définition varie selon les différents pays du monde et à l'intérieur d'un même pays. Ce manque d'uniformisation rend difficile la surveillance du virus de la grippe (40).

En France, pour le réseau Sentinelles, une personne présente un syndrome grippal si elle a une fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires. SOS médecins, qui comme le réseau Sentinelles contribue à la surveillance de la grippe en ambulatoire, utilise la même définition, hormis une variation au niveau du seuil de température (température supérieure à 38,5°C) (3). Sur le site GrippeNet.fr (41), la définition retenue est la définition du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control) (42). Elle correspond à une combinaison de symptômes de survenue soudaine : au moins un de ces quatre symptômes systémiques : fièvre (ou frissons), fatigue, céphalées, myalgies et au moins un de ces trois symptômes respiratoires : toux, douleur pharyngée, essoufflement. La définition utilisée par l'OMS d'un syndrome grippal est une infection respiratoire aiguë avec une température supérieure ou égale à 38°C et une toux, apparue dans les dix derniers jours (43). Toutefois, l'OMS rappelle que cette définition a un but épidémiologique et non diagnostique ou thérapeutique.

Devant la diversité des définitions, un diagnostic basé uniquement sur la clinique est difficile et peut être source d'erreur. Une vérification virologique est souvent nécessaire devant les formes graves. Cependant, en période épidémique, le diagnostic de grippe est correctement fait dans plus de 60% des cas en médecine ambulatoire devant un syndrome respiratoire aigu fébrile (26). Monto et al. (44) ont montré qu'en période de circulation du virus grippal, une toux associée à de la fièvre oriente fortement vers un diagnostic de grippe. Lorsque les patients sont gravement malades ou à risque de développer des complications, le diagnostic de grippe est plus facilement posé (45). Chez les adultes en bonne santé, la sensibilité du diagnostic clinique varie de 29% à 80% (29). La spécificité et la sensibilité du diagnostic clinique sont donc influencées par les définitions utilisées, les caractéristiques de l'hôte et la prévalence de la grippe dans la communauté.

Eléments paracliniques

Le diagnostic de certitude de l'infection grippale repose sur un examen virologique. Les autres examens complémentaires sont d'un intérêt limité : l'hémogramme est

habituellement normal. Il peut parfois présenter une neutropénie ou au contraire, une hyperleucocytose avec polynucléose. La radiographie du thorax peut être normale ou montre des images parahilaires, des infiltrats limités ou micronodulaires, des opacités en bandes, voire des images systématisées (26).

L'examen virologique repose sur des techniques indirectes (la sérologie) et directes (la culture virale, les tests immunologiques de diagnostic et les méthodes de virologie moléculaire) :

-La culture : sur des œufs de poule embryonnés ou sur des cellules de mammifères cultivées in vitro. La détection de nouveaux variants dans la circulation n'est possible que par cette technique (29).

-Les techniques immunologiques de diagnostic : mise en évidence d'antigènes viraux dans les prélèvements. Les laboratoires non spécialisés peuvent aisément l'utiliser. Les tests par immunofluorescence ou les tests immuno-enzymatiques (ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) permettent de détecter les antigènes viraux à l'aide d'anticorps spécifiques. Les résultats sont obtenus en 1 à 4 heures. La sensiblité de la technique varie autour de 70-90% (29). Il existe aussi les tests immunochromatographiques comme les tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe (TROD). Ils détectent le type du virus grippal, mais pas le sous-type. Ils donnent un résultat en 10 à 30 minutes. La sensibilité de ce test varie de 59 à 93% (29) et sa spécificité est élevée, proche de 100%. Son utilisation n'est pas recommandée, en dehors des périodes de circulation virale intense. Elle est intéressante dans les collectivités notamment de personnes âgées pour détecter une épidémie grippale débutante (Annexe 1).

-Les techniques de virologie moléculaire RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction)*, technique utilisée au CHU : sensibilité proche de 100% (29). Le principe repose sur l'amplification d'une séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN), obtenue via l'ARN viral (20). Avec les RT-PCR multiplexes, la détection simultanée de plusieurs virus est possible.

-La sérologie : étant rétrospective, elle est d'un intérêt limité. Elle est utile pour déterminer l'immunité post-vaccinale ou pour faire un diagnostic tardif chez un patient, dans le cadre d'une enquête épidémiologique (29).

Les méthodes de diagnostic direct dépendent en grande partie de la qualité du prélèvement et des conditions de transport et de conservation. Les prélèvements doivent être effectués lorsque l'excrétion virale est à son maximum, c'est-à-dire en début de la maladie (< 72 heures), mais pas trop tôt (> 12 heures) (46). L'examen virologique peut se faire sur : écouvillon nasopharyngé, lavage broncho-alvéolaire ou aspiration endotrachéale. Le liquide céphalo-rachidien ou le sang peuvent aussi être étudiés, notamment devant des formes cliniques sévères (26).

Prise en charge thérapeutique

Traitements symptomatiques

Le traitement de la grippe repose principalement sur des mesures symptomatiques : du repos, une hydratation suffisante et l'adaptation du traitement de fond d'une maladie chronique.
Contrairement aux antitussifs et aux fluidifiants bronchiques, les antalgiques et les antipyrétiques sont utiles.
En cas d'infections pulmonaires basses déclarées, avec incertitude étiologique, même dans un contexte épidémique de grippe, la prescription d'une antibiothérapie empirique active sur *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* est envisageable (47). La combinaison amoxicilline-acide clavulanique pendant sept jours est alors utilisée en première intention.

Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) et les adamantanes

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont des analogues de l'acide sialique. En se fixant sur les sites actifs de la NA, ils limitent donc la propagation des virus grippaux A et B.
En France, deux molécules ont une autorisation de mise sur le marché :
-l'oseltamivir (voie orale), indiqué chez les adultes et les enfants en curatif et chez les patients à partir d'un an, en prévention de la grippe ;
-le zanamivir (voie inhalée) qui n'est plus commercialisé en France.
Des études ont montré qu'elles permettaient une diminution du risque d'hospitalisation (48) et de faire une infection respiratoire basse (48,49), ainsi qu'une réduction de la

mortalité (49,50). Un traitement par INA instauré dans les 48 heures serait associé à un meilleur pronostic. Les INA diminueraient de 0,5 à 1 jour la durée des symptômes chez les adultes (48,50,51). Concernant les personnes âgées ou à risque, les études sont peu nombreuses ou ont une puissance faible, avec de nombreux biais (52).
Les INA ont des effets indésirables. Pour l'oseltamivir, ils sont principalement de type digestif (nausées, vomissements) (48,51). Enfin, la forme inhalée du zanamivir ne doit pas être utilisée chez les patients asthmatiques, qui peuvent développer un bronchospasme (53).
Le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique) a émis des recommandations, concernant les indications des INA en curatif (52). Elles sont présentées dans l'annexe 2, les posologies et les modes d'administration dans l'annexe 3.

Les adamantanes (amantadine et rimantadine) bloquent le canal à proton M2 des virus grippaux A, ce qui empêche la décapsidation des ribonucléoprotéines virales (RNPv) et leur passage dans le noyau de la cellule infectée. Les effets indésirables sont fréquents (vertiges, insomnie, nervosité ou de type digestif : nausées, vomissements), avec l'apparition de résistance chez un tiers des patients traités (53). A l'heure actuelle, compte tenu de leur spectre restreint (actives uniquement sur le virus grippal A) ainsi que de la prévalence élevée de résistances, leur utilisation n'est pas recommandée. Il est préférable d'utiliser plutôt les INA (52). En France, la rimantadine n'a pas d'autorisation de mise sur le marché.

Alternatives thérapeutiques

Il existe des formes intraveineuses de l'oseltamivir et du zanamivir, elles sont en cours d'évaluation pour les cas de grippe grave. Seul le zanamivir fait l'objet d'ATU ce jour (54,55). Les résultats des essais cliniques pour le laninamivir sont prometteurs, notamment en cas de résistance (53). La voie des adamantanes n'est pas totalement abandonnée, mais avec actuellement peu de résultats (56).
Les controverses sur l'efficacité des INA et les cas de résistance aux traitements nécessitent de développer de nouvelles possibilités thérapeutiques : soit en utilisant d'autres molécules, soit en combinant plusieurs agents antiviraux (29,57). Des

associations de ces différentes molécules sont en cours d'évaluation, comme l'association « oseltamivir-amantadine » (malgré une résistance virale à l'amantadine). Le duo « oseltamivir-zanamivir » bien qu'agissant sur la même cible, a montré un intérêt pharmacologique in vivo, du fait de voies d'administrations différentes. Les statines et les macrolides, avec leur activité immunomodulatrice, seraient une autre alternative thérapeutique, en association avec des antiviraux. L'utilisation de combinaisons contenant du plasma hyperimmun provenant de patients vaccinés ou convalescents pourrait aussi être un moyen de traitement (57).

Prévention de la grippe

Il est essentiel que des moyens soient mis en œuvre pour prévenir la grippe, à une échelle individuelle et collective, notamment via la campagne nationale de vaccination ou l'utilisation appropriée des antiviraux dans les populations particulières.

Prévention non vaccinale

Il y a des règles d'hygiène à respecter : se couvrir la bouche, le nez lors de la toux et des éternuements, mouchoirs à usage unique dans des poubelles fermées et le lavage des mains (26). La personne infectée doit porter un masque antiprojection de type « chirurgical », afin de protéger son entourage. Chez les patients en ambulatoire, il est important d'avoir recours à des arrêts de travail et de limiter ses déplacements (repos à domicile).

En milieu hospitalier, chez les soignants notamment, des précautions complémentaires sont nécessaires comme le port de masque de protection respiratoire ou de gants à usage unique. Le masque de type FFP2 (Filtering facepiece particles 2) est préconisé pour les personnels de soins et pour les personnes à risque majeur d'exposition (proximité de moins d'un mètre d'une personne malade) (58). Les patients hospitalisés sont, si possible, dans des chambres individuelles ou regroupés dans une partie de l'hôpital ou dans des services dédiés. Les portes des chambres sont maintenues fermées en permanence. Les déchets contaminés sont éliminés par la filière de « déchet d'activité de soins à risque infectieux » (DASRI). Enfin, dans

certaines situations, un traitement prophylactique ou préemptif par INA peut être mis en place (Annexes 1, 2 et 3). Le traitement doit être initié le plus précocement possible, sans attendre la confirmation virologique du patient ou du contact étroit.

Vaccination

Malgré l'existence des antiviraux, la vaccination est le moyen le plus efficace pour la prévention et le contrôle de l'infection grippale. Son but est de réduire les complications et la contagiosité. La composition du vaccin est fixée par l'OMS, en fonction des données épidémiologiques recueillies à travers le monde (9). La vaccination doit être répétée tous les ans, avant les périodes hivernales.

En France, seuls les vaccins viraux inactivés sont recommandés. Il existe trois types : à virus entier, à virus fragmenté (Vaxigrip Tetra® et Fluarix Tetra®) et à base de sous-unités à antigène de surface (Influvac® et Influvac Tetra®). Les vaccins trivalents contiennent trois sous-types virus : A/H1N1, A/H3N2 et B. Les vaccins tétravalents possèdent en plus, une autre souche du virus grippal B. Ils sont produits à partir d'œufs embryonnés de poules et ne contiennent pas d'adjuvant. L'immunité apparaît après 10 à 15 jours et dure 9 à 12 mois. Les populations ciblées par la vaccination selon les recommandations du calendrier vaccinal 2019 (59) sont citées dans l'annexe 4. Le schéma vaccinal de la grippe est présenté dans l'annexe 5. Les contre-indications sont les allergies aux protéines de l'œuf ou à un des excipients. La tolérance est bonne (réaction locale : 10% des cas, courbatures fébriles du 5ème jour : 5% des cas) (26). Chez les personnes âgées, du fait de l'immunosénescence, le vaccin est moins efficace, mais permettrait une grippe moins sévère (60), avec moins d'hospitalisation et de décès (61–63).

Il existe d'autres vaccins, autorisés dans d'autres pays, comme le vaccin vivant atténué (Fluenztetra® (64) ou FluMist Quadrivalent® (65)). Utilisé en application intranasale, FluMist Quadrivalent ® est utilisé en Amérique du Nord chez les patients âgés de 2 à 49 ans.

Les mutations fréquentes du virus avec l'émergence de résistance, la découverte de virus hautement pathogènes, notamment vis-à-vis des œufs nécessaires à la production des vaccins, les problèmes d'immunosénescence ou du manque d'immunogénicité, un temps de production des vaccins inapte à répondre en urgence en cas de pandémie rendent indispensables le développement de nouveaux vaccins, avec idéalement la création d'un vaccin grippal universel. Des vaccins, indépendants de la culture sur oeufs embryonnés ont été mis au point : Flucelvax® (66) fabriqué sur cellules rénales canines Madin Darby (MDCK), des vaccins recombinés avec des protéines HA à partir de cultures sur cellules d'insectes (Flublok Quadrivalent®) (67). Pour lutter contre le manque d'immunogénicité (personnes âgées, enfants), des vaccins « high dose »**,** ou de nouveaux vaccins vivants atténués (par exemple possédant une mutation au niveau de NS1 (68)) sont en cours d'étude. Il y a aussi le développement d'adjuvants ou de vaccins intradermiques (69). Afin d'augmenter l'immunisation contre plusieurs souches du virus grippal, plusieurs approches travaillant sur le gènome grippal sont en cours d'étude : utilisation d'une séquence d'HA conçue par ordinateur comme le COBRA HA (computationally optimized broadly reactive antigen HA) (70), l'immunogénicité contre les tiges proximales de l'HA (71) ou des cHA (des HA chimériques) (72), l'immunisation avec d'autres protéines du virus grippal (NP, M1, M2) qui ciblent les réponses des lymphocytes T (73).

Surveillance de la grippe

L'OMS a mis en place un programme mondial d'étude et de contrôle appelé GIP (Global Influenza Programme), à partir d'un réseau de centres, les *Collaborating Centers for Reference and Research on Influenza* (WHO CCs), qui se focalise sur la compréhension de l'activité de la maladie et les caractéristiques des virus (74). Il y a également le Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS : *Global Influenza Surveillance and Response System*), qui travaille sur la standardisation des procédures diagnostiques, ainsi que sur la sélection et l'évaluation des souches virales pour les vaccins (75). En 1997, l'OMS a lancé FluNet en collaboration avec l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) : les laboratoires peuvent maintenant directement entrer leurs données en

ligne pour un partage en temps réel des informations, avec les autres laboratoires dans le monde et l'OMS.

Au niveau européen, la grippe fait l'objet d'une étroite surveillance épidémiologique avec le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). Ce dernier coordonne le réseau de surveillance de la grippe européenne EISN (*European Influenza Surveillance Network*), qui aide à la gestion des épidémies et à limiter le risque sanitaire (76) (flunewseurope.org).

En France, trois organismes coordonnent la surveillance nationale du virus grippal :
-Santé publique France : Il s'agit d'un établissement public administratif sous tutelle du ministre chargé de la santé. Parmi ses missions, il y a l'observation épidémiologique, la surveillance de l'état de santé des populations et des risques sanitaires les menaçant. Il participe aussi à la préparation de la réponse aux menaces, aux alertes et aux crises sanitaires (77). Cette surveillance se fait par l'intermédiaire des cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE), réparties sur l'ensemble du territoire, ainsi que par l'analyse quotidienne des statistiques, provenant des services d'urgences du réseau OSCOUR® (activité des services d'urgences en France), du réseau SOS médecins et d'autres données épidémiologiques comme la mortalité via l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).
-Le réseau Sentinelles : Il s'agit d'une collaboration entre médecins généralistes, pédiatres et chercheurs. Ce système permet le recueil, l'analyse, la prévision et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques, issues de l'activité des médecins généralistes et des pédiatres libéraux.
-Les CNR (Centres Nationaux de Référence) : Les deux CNR sont l'Institut Pasteur à Paris et le CHU de Lyon. Plusieurs laboratoires hospitaliers du réseau national des laboratoires (RENAL) envoient leurs prélèvements virologiques aux CNR. Ils ont pour but de participer à la surveillance de la circulation des virus grippaux et des autres virus respiratoires en France. Une autre de ses missions est d'assurer l'identification et la caractérisation génétique des virus grippaux responsables des épidémies annuelles, notamment pour évaluer l'adéquation de la composition vaccinale et l'évolution des résistances naturelles ou acquises. Enfin, dans un contexte de risque

pandémique lié à la survenue de cas d'infections zoonotiques par des virus grippaux d'origine animale, comme A/H5N1 ou A/H7N9, les CNR effectuent l'analyse virologique des prélèvements suspects (78).

Virus respiratoires non grippaux (VRNG)

Virus parainfluenza (PIV)

Ce virus, décrit dans les années 1950, appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, sous-famille des *Paramyxovirinae*. Il se compose de cinq sérotypes majeurs (PIV 1, 2, 3, 4a et 4b). PIV 1 et 3 sont du genre *Respirovirus* et PIV 2 et 4 du genre *Rubulavirus*. Ce virus enveloppé a un ARN simple négatif, non segmenté (6).

PIV 1 et 2 apparaissent surtout en automne et en hiver, tandis que PIV 3 est présent principalement au printemps et en été. Quant à la saisonnalité de PIV 4, elle n'est pas caractérisée (79). PIV 1, 2, et 3 ont une répartition mondiale. Le sérotype 4 avec les sous groupes 4a et 4b se rencontre essentiellement sur le continent américain (80).

Les moyens de transmission sont semblables à ceux de la grippe (81). La période d'incubation est de 2 à 7 jours, avec une excrétion virale qui dure une semaine. Les réinfections sont fréquentes (82).

L'infection est généralement asymptomatique ou modérée, indistinguable de celles dues aux autres virus respiratoires, chez les patients immunocompétents. Elle concerne principalement les voies aériennes supérieures et inférieures. Les formes sévères, pouvant conduire au décès, se retrouvent principalement chez les personnes âgées ou immunodéprimées (81).

Le diagnostic se fait par PCR (*polymerase chain reaction)*, par détection des antigènes viraux par immunofluorescence sur culture cellulaire ou par sérologie.

Le traitement est principalement symptomatique. La ribavirine a une activité antivirale in vitro sur PIV. Cependant, une étude réalisée chez des patients immunodéprimés n'a pas montré de différence de survie entre les patients traités par ribavirine et les patients non traités (83).

Les mesures de prévention reposent sur des règles d'hygiène (84,85).

Virus respiratoire syncytial (VRS)

Découvert chez le chimpanzé en 1956, le VRS appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, sous-famille des *Pneumovirinae*. Il définit le genre *Pneumovirus*. Il se compose de deux groupes antigéniques A et B qui se divisent chacun en neuf génotypes (86). Il s'agit d' un virus enveloppé à ARN négatif, non segmenté, simple (6).

Les VRS A et B co-circulent chaque année, sous forme épidémique, avec un sous-groupe dominant. En France métropolitaine, l'épidémie a lieu durant l'hiver.

La transmission se fait soit directement via les sécrétions respiratoires contaminées (gouttelettes), soit indirectement par les mains ou du matériel souillé. La période d'incubation est de 4 à 5 jours en moyenne. Son excrétion chez les adultes jeunes, en bonne santé varie de 1 à 12 jours. Chez les personnes âgées, elle est supposée être basse et de courte durée, devant une culture virale difficile (un virus détectable dans moins de 50% des cas). L'enfant joue un rôle important dans la contamination des adultes et des personnes âgées (85). Peu immunisantes, les réinfections sont possibles, à tous les âges.

Les symptômes cliniques peuvent aller d'un simple rhume à une bronchite ou une pneumonie. Le VRS peut aussi causer des décompensations de pathologies chroniques. Des manifestations neurologiques ont été décrites (87). Les signes cliniques ne permettent pas de différencier le VRS du virus de la grippe. Les personnes âgées et les personnes porteuses de comorbidités sont à haut risque de maladie sévère à VRS (allant de la pneumonie à un syndrome de détresse respiratoire aiguë) (88–91).

Le diagnostic biologique se fait par détection qualitative ou quantitative d'ARN viral sur RT-PCR (sécrétions respiratoires) ou via la détection d'antigènes viraux par immunofluorescence.

La prise en charge thérapeutique est principalement symptomatique. Les corticoïdes sont inefficaces (92). Dans les cas sévères notamment chez les patients immunodéprimés ou en post greffe de cellules souches hématopoïétiques, deux molécules peuvent être utilisées, seule ou en combinaison: la ribavirine et des anticorps humains spécifiques anti-VRS, le palivizumab. Des cas de résistance ont été rapportés pour le palivizumab (93).

La prévention repose sur des règles d'hygiène (lavage des mains, décontamination des objets et des surfaces). Un essai avec des vaccins inactivés au formol a échoué : certains enfants ont présenté une infection sévère et deux sont décédés (85). Le palivizumab est recommandé en prophylaxie, chez les enfants prématurés à risque ou porteurs de dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale (86).

Rhinovirus (RV)

Connus depuis 1956, les rhinovirus appartiennent à la famille des *Picornaviridae*. Ce sont des virus à ARN positif, non enveloppés (86). Il a été décrit 160 sérotypes dont 3 espèces principales : RV-A, RV-B et RV-C.

Ce virus est présent dans le monde entier. Les infections sont possibles toute l'année, avec des pics en automne et au printemps. La transmission se fait directement par inhalation de gouttelettes en suspension dans l'air ou indirectement, par les mains contaminées et les objets souillés. La période d'incubation est de 2 à 5 jours. L'excrétion virale dure en moyenne 10 à 14 jours chez les sujets en bonne santé. Les patients immunodéprimés peuvent avoir des portages chroniques de 4 à 12 mois. Devant le nombre important de sérotypes sans immunité croisée entre eux, les réinfections sont fréquentes. Des pathologies respiratoires chroniques (comme l'asthme ou la BPCO) favoriseraient les réinfections (94).

L'infection peut être asymptomatique (virus détecté chez 10 à 35% des patients asymptomatiques), surtout chez les jeunes adultes. Les personnes âgées, les jeunes enfants et les patients immudéprimés ont tendance à développer une maladie plus sévère. Chez les patients immunocompétents, les symptômes sont ceux d'un rhume simple (rhinorrhée, toux, douleur pharyngée), de résolution spontanée en 2 à 3 semaines. Il y a peu ou pas de fièvre (86). Des complications pulmonaires avec des surinfections bactériennes et des crises convulsives ont été rapportées (95), ainsi que des décompensations de pathologies chroniques (34,95).

Le diagnostic biologique repose sur la culture virale ou la RT-PCR.

La prise en charge est principalement symptomatique. Le premier antiviral dirigé contre le rhinovirus, pleconaril (Picovir®), est une molécule qui agit sur l'interaction entre le virus et le récepteur de la cellule hôte (96). Son utilisation n'a pas été autorisée en raison d'interférences avec les contraceptifs oraux. D'autres traitements sont en cours de développement actuellement, comme le WIN56921, qui a le même mécanisme d'action que le pleconaril. Comme pour le VRS, des pools d'immunoglobulines pourraient être envisagés, en cas d'infection sévère.

Il n'y a pas de vaccin disponible actuellement.

Métapneumovirus humain (hMPV)

Découvert en 2001 aux Pays-Bas, hMPV appartient à la famille des *Paramyxoviridae* et de la sous-famille des *Pneumovirinae*, comme le VRS. Il est divisé en deux génotypes A et B, qui incluent plusieurs sous-types A1-A2 et B1-B2 (6). C'est un virus à ARN négatif.

Présent dans le monde entier, hMPV évolue sur un mode épidémique, de la période hivernale jusqu'au printemps. Le génotype dominant varie chaque année. Le mode de transmission est actuellement inconnu (86). La période d'incubation est de 3 à 5 jours. Son excrétion dure 1 à 2 semaines.

Il est détecté chez 4 à 16% des adultes avec une infection respiratoire (97). Les personnes âgées et les patients immunodéprimés sont à risque d'infection grave (86,98). Il y a une immunité croisée entre les différents sous-groupes, d'efficacité variable. Les réinfections ont lieu tout au long de la vie (99). La présentation clinique varie de l'infection asymptomatique à des formes plus graves, comme des infections respiratoires basses (pneumonie, bronchiolite). Il a été rapporté également des atteintes neurologiques avec des encéphalopathies ou des convulsions (87). Les symptômes sont indistinguables de ceux du VRS (86). Le virus hMPV peut aussi causer des décompensations de maladies chroniques comme l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Les techniques de biologie moléculaire et la mise en culture sont utilisées pour le diagnostic (86).

La prise en charge est principalement symptomatique. Il n'y a pas de traitement curatif spécifique, ni préventif disponible. Il a été rapporté une efficacité de la combinaison ribavirine et immunoglobulines sur des pneumonies à hMPV (92). Comme pour le palivizumab pour le VRS, des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de fusion (F) du virus pourraient être utilisés comme traitement curatif, mais aussi en prophylaxie (97).

Coronavirus humain (CoV)

Décrit pour la première fois en 1965, ce virus appartient à la famille des *Coronaviridae* (86). Il se compose de plusieurs sérotypes avec les CoV « classiques » (CoV-OC43 et -229E) et les « nouveaux » (CoV-NL63 et -HKU1). Découverts respectivement en 2003 et en 2012, les CoV émergents sont associés à des pathologies respiratoires plus sévères : le SARS-CoV (Coronavirus responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) et le MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient). Il s'agit d'un virus sphérique enveloppé à ARN positif, non segmenté.

Ces virus ont une répartition mondiale. Ils s'attaquent à tous les groupes d'âge (92) et sont présents principalement en hiver ou au printemps dans les régions tempérées (6). Le sérotype circulant dominant est variable d'année en année, avec une variation cyclique tous les deux à trois ans des différents CoV. La transmission virale d'homme à homme se fait via des gouttelettes respiratoires ou via des objets contaminés. L'incubation dure de 2 à 5 jours (100). L'immunité est de courte durée et les réinfections sont possibles (80).

Au niveau des manifestations cliniques, elles sont peu spécifiques et similaires à ceux des autres virus respiratoires. Les jeunes enfants, les personnes âgées, les patients immunodéprimés ou avec des pathologies chroniques sous-jacentes sont plus à risque d'avoir une infection sévère (pneumonie), voire mortelle (101). Des manifestations extra-respiratoires ont été décrites (de type digestif (102) ou neurologique (87)).

Le diagnostic se fait sur des prélèvements respiratoires par RT-PCR. La culture virale est difficile (101).

Il n'y a ni traitement spécifique, ni vaccin. La prise en charge est principalement symptomatique.

Bocavirus humain (BoV)

Décrit en Suède pour la première fois en 2005, ce virus appartient à la famille des *Parvoviridae*, sous-famille des *Parvovirinae* et définit le genre *Bocavirus*. Il y a quatre sérotypes décrits : BoV 1, 2, 3 et 4 (7).

Présent dans le monde entier, il aurait une saisonnalité hivernale probable. Son mode de transmission est actuellement inconnu. Selon les études, BoV est présent dans 1,5 à 19% des infections respiratoires, notamment chez les nourrissons et les enfants (86). Il est souvent retrouvé dans les co-infections virales, notamment avec le VRS (103).

Au niveau clinique, l'infection peut être asymptomatique (86) ou au contraire, occasionner une infection respiratoire haute (rhinite) ou basse (penumonie, bronchite, bronchiolite). Sa présentation clinique peut parfois faire penser à une infection à VRS. Le virus a aussi été retrouvé dans des selles au cours de gastroentérites, mais son rôle dans la symptomatologie n'est pas certain (104).

La prise en charge est symptomatique. Il n'y a ni traitement antiviral spécifique, ni traitement préventif.

Adénovirus (ADV)

Les ADV sont des membres de la famille des *Adenoviridae*, découverts pour la première fois en 1953. Ce sont des virus à ADN, non enveloppés. Il y a sept espèces d'adénovirus (A-G) qui se composent chacunes de plusieurs sérotypes (7,86).

Les infections à ADV sont fréquentes, notamment pendant l'enfance, et de répartition mondiale sous forme sporadique ou épidémique. Certains sérotypes ont une saisonnalité. La transmission se fait directement via des sécrétions respiratoires contaminées ou indirectement via du matériel souillé ou les mains. La contamination par voie orofécale est aussi possible (105). La durée d'incubation varie de 2 à 14 jours. Les enfants sont les principales victimes de ce virus. Les patients transplantés (organes solides ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou immunodéprimés sont à haut risque, avec une létalité élevée.

Les symptômes de l'infection sont divers (infections respiratoires hautes ou basses, gastroentérites ou atteintes ophtalmiques : conjonctivites, kératites) (80,105). L'expression clinique de l'infection dépend du sérotype et des facteurs de risque du patient. Des cas asymptomatiques sont fréquents (86).

Le diagnostic de certitude n'a d'intérêt que dans les formes sévères, notamment chez les patients transplantés. Il peut se faire par PCR sur un prélèvement sanguin, un frottis des conjonctives ou des sécrétions respiratoires. Il est possible aussi de rechercher l'antigène dans les selles.

La prise en charge est principalement symptomatique. En cas d'atteinte oculaire, un traitement antibiotique est indiqué pour prévenir une surinfection bactérienne (80). Plusieurs traitements antiviraux sont en cours d'étude. Du fait de leurs effets secondaires (toxicité rénale notamment) et d'une efficacité clinique à prouver, ces traitements ne sont indiqués qu'en préemptif ou en curatif pour des infections disséminées chez les patients immunodéprimés (7).

III. OBJECTIF

Notre travail avait pour objectif de déterminer le pronostic à trois mois des patients gériatriques avec syndrome grippal, hospitalisés durant l'hiver 2016-2017.

IV. PATIENTS ET METHODES

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, réalisée au CHU de Poitiers.

Sélection des patients et recueil de données

Les critères d'inclusion étaient tous les patients hospitalisés et résidents des unités de gériatrie du CHU de Poitiers dont le site de Lusignan, ayant eu un prélèvement positif à la grippe A, B ou C ou à un autre virus respiratoire, durant la période allant du 01/12/16 au 30/04/17. Les unités de gériatrie comprenaient les unités de court séjour, les soins de suite et de réadaptation (SSR), les unités de soins de longue durée (USLD) et l'EHPAD.
Les critères de non-inclusion étaient :
-les patients dont le statut vital n'était pas connu à J90 de la date du diagnostic biologique,
-les patients ayant eu plusieurs virus sur un même prélèvement,
-les patients ayant eu plusieurs prélèvements retrouvant soit le même virus, soit des virus différents durant un intervalle supérieur ou égal à quinze jours.
Les patients ont été suivis pendant 90 jours, à partir du jour de leur diagnostic biologique (PCR positive à un virus grippal ou à un autre virus respiratoire).

Variables recueillies

Les données ont été recueillies par un investigateur unique, à partir du dossier médical du patient, sur une fiche de recueil anonymisée. Les données étaient collectées via les logiciels TELEMAQUE® et RESURGENCES ® pour les informations cliniques et CYBERLAB® pour les données biologiques, virologiques. Les virus recherchés via la

technique du RT PCR multiplexe étaient : les virus grippaux A et B et les VRNG : le virus *parainfluenza* (PIV), le virus respiratoire syncytial (VRS), le rhinovirus/entérovirus (RV/EV), le métapneumovirus humain (hMPV), le coronavirus humain (CoV), le bocavirus humain (BoV) et l'adénovirus (ADV). La recherche se faisait sur un écouvillonnage nasopharyngé.

Lorsque les informations n'ont pas pu être récupérées dans le dossier médical (notamment la vaccination et le devenir à 90 jours), le médecin traitant était contacté en premier. En cas de non-réponse de la part du médecin (données inconnues ou médecin non joignable ou refusant de répondre), des recherches quant à un éventuel décès ont été faites sur des sites d'avis de décès en ligne (*dans nos cœurs, libra mémoria*).

Le recueil des données s'est basé sur l'enquête PUGG 2017 : grippe chez le sujet âgé de la SFGG (Société Française de Gériatrie et de Gérontologie) (106).

Les variables comprises étaient :

-L'âge au moment du diagnostic, le sexe, le lieu de vie (domicile/Foyer Logement/Résidence Service vs EHPAD/USLD), l'hospitalisation en SSR ou en unité de court séjour,

-Le statut vaccinal pour la grippe et le pneumocoque,

-Une admission en rapport ou non avec un syndrome grippal. Cette variable a été définie par la présence d'au moins un de ces symptômes : toux et/ou fièvre et/ou dyspnée à l'admission,

-Le caractère nosocomial ou non du syndrome grippal : une symptomatologie avec un prélèvement réalisé au moins trois jours après l'admission en SSR ou en unité de court séjour, était considérée comme une infection nosocomiale,

-Les types de virus,

-Les comorbidités avec calcul du score de Charlson, adapté au questionnaire de l'enquête PUGG (106,107) (Annexe 6) : infarctus du myocarde, artériopathie périphérique, accident ischémique transitoire (AIT) ou accident vasculaire cérébral (AVC) sans déficit ou déficit léger, hémiplégie d'étiologie diverse, démence, maladie pulmonaire chronique (BPCO, asthme, emphysème pulmonaire), maladie ulcéreuse gastroduodénale (dont endobrachyoesophage), hépatopathie légère (dont les hépatites chroniques), hépatopathie modérée à sévère (cirrhose, varices

œsophagiennes, hypertension portale), diabète non compliqué (sans atteinte d'organe) ou compliqué, insuffisance rénale modérée à sévère (créatinine > 177 µmol/L), connectivite, tumeur sans métastase si thérapie initiale ≤ 5 dernières années (les cancers cutanés, hors mélanomes, et les carcinomes in situ du col utérin ne sont pas inclus), leucémie aiguë ou chronique, lymphome ou myélome, cancer métastasé et SIDA,

-Autres antécédents : dépression, antécédent d'au moins deux chutes dans l'année, insuffisance rénale modérée à sévère (selon Cockcroft, clairance < 60 mL/min), rétrécissement aortique serré non opéré, HTA, fibrillation atriale (FA), ostéoporose,

-Un traitement par oseltamivir ou antibiothérapie et le nombre de jours de traitement,

-La présence ou non d'une complication : confusion, décompensation cardiaque, rénale, pulmonaire (dont oxygénorequérance, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pleurésie, embolie pulmonaire), AVC ou AIT. La décompensation rénale était définie selon la classification AKIN (*Acute Kidney Injury*) : augmentation d'au moins 25,6 µmol/L pour la créatininémie sur deux valeurs mesurées dans les 48 heures ou une augmentation de la créatinine de 1,5 fois une valeur prise au maximum sept jours avant,

-La survenue d'un décès toutes causes confondues dans les 30, 60 et 90 jours après identification virale,

-Une réhospitalisation non programmée dans les 90 jours,

-Une institutionnalisation dans les 90 jours.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité dans les 90 jours suivant la date du diagnostic biologique, identifiant le virus de la grippe ou un VRNG.

Les critères de jugement secondaires étaient :

-la survenue d'une réhospitalisation dans les 90 jours suivant la date du diagnostic biologique

-l'institutionnalisation dans les 90 jours suivant la date du diagnostic biologique

-comparaison du pronostic à 90 jours du groupe « grippe » par rapport au groupe « VRNG » en termes de mortalité, réhospitalisation non programmée et institutionnalisation.

Analyse statistique

Les données ont été recueillies et enregistrées via le logiciel Excel® et les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Statview® version 5.0.
Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et en pourcentages. Les variables quantitatives ont été présentées en moyennes et en écart-types.
En analyse univariée, les tests utilisés sont celui du Chi2 pour les variables qualitatives et le test t de Student pour les variables quantitatives.
Pour l'analyse multivariée, seules les variables qui présentaient une association significative en analyse univariée ont été reprises. Un modèle de régression logistique a été utilisé. Le seuil de significativité a été établi pour $p < 0,05$.
Les analyses de survie ont été faites selon la méthode de Cox, représentées par une courbe de survie de Kaplan Meier et comparées par le test de Log Rank.

V. RESULTATS

Population étudiée

Diagramme de flux

Entre le 1er décembre 2016 et le 30 avril 2017, il y a eu 437 prélèvements faits pour la recherche d'un virus respiratoire dans les services de gériatrie du CHU de Poitiers, ce qui correspondait à 367 patients prélevés ; 157 patients (43%) ont eu des prélèvements qui sont revenus positifs à au moins un virus respiratoire.

Parmi ces patients, 12 n'ont pas été inclus (Figure 5).

Au total, 145 patients ont été inclus : 63 (43%) avec un prélèvement positif pour la grippe et 82 (57%) avec un prélèvement positif à un VRNG.

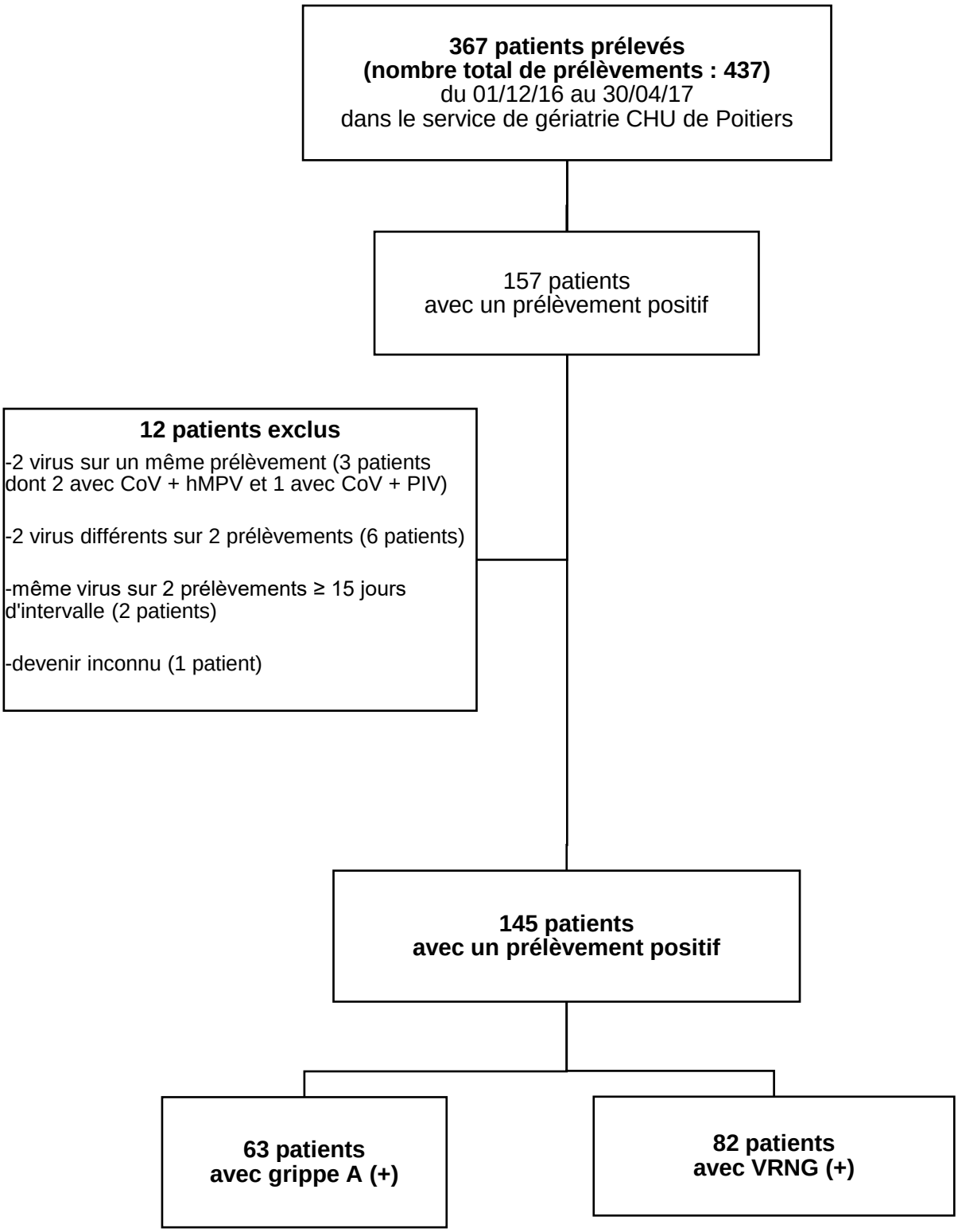


Figure 5 : Diagramme de flux

Description de la population

Les caractéristiques socio-démographiques de la population totale, de celle ayant eu la grippe et de celle ayant eu un VRNG, sont répertoriées dans le tableau 2.
Dans la population totale (N = 145), l'âge moyen était de 87,0 +/- 7,3 ans [64-104] . Les femmes étaient majoritaires, avec un sex ratio homme/femme de 0,71 (85 femmes pour 60 hommes) et 53 patients (37%) étaient institutionnalisés (EHPAD/USLD).

Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques comparatives des patients

	Total	**Grippe**	**VRNG**	**p**
	N = 145	**N = 63**	**N = 82**	
Age lors du diagnostic (moyenne en années)	87,0 +/- 7,3	87,1 +/- 7,4	86,9 +/- 7,4	0,90
Lieu de vie (domicile/FL/RS) n (%)	92 (63)	40 (63)	52 (63)	0,99
Hospitalisation en SSR/unité de court séjour n (%)	118 (81)	50 (79)	68 (83)	0,59
Sexe masculin n (%)	60 (41)	28 (44)	32 (39)	0,51
Vacciné pour la grippe n (%)	37 (26)	19 (30)	18 (22)	0,14
Vacciné pour le pneumocoque n (%)	16 (11)	9 (14)	7 (9)	0,17

FL : foyer logement, RS : résidence service, HAD : hospitalisation à domicile, SSR : soins de suite et de réadaptation

Concernant la vaccination, 26% des patients inclus étaient vaccinés contre la grippe et 11% contre le pneumocoque. Que ce soit pour la grippe ou le pneumocoque, le statut vaccinal de la population totale était inconnu pour respectivement 63% (n = 91/145) et 84% (n = 122/145) d'entre eux.
Chez les patients institutionnalisés (n = 53), 21 patients (40%) étaient vaccinés contre la grippe et 15 patients (28%) contre le pneumocoque. L'absence d'information sur le statut vaccinal concernait respectivement 51% (n = 27) et 66% (n = 35) des résidents pour la grippe et le pneumocoque.

Sur la population totale, la grippe A et les VRNG concernaient respectivement 43% (n = 63) et 57% des patients (n = 82) (Tableau 2).

Une infection à virus respiratoire d'origine nosocomiale concernait 50% des patients inclus (n = 72), 44% pour la grippe (n = 28/63) et 54% pour les VRNG (n = 44/82) (p = 0,55). L'infection nosocomiale survenait en moyenne après 16,3 +/- 15,6 jours [3-74] d'hospitalisation. Pour 9 patients, nous n'avions pas le délai exact entre l'entrée en hospitalisation et la date du prélèvement.

Dans les infections classées communautaires, 83% des patients (n = 38/46) ont été hospitalisés pour syndrome grippal (toux et/ou fièvre et/ou dyspnée), dont 77% dans le groupe « grippe » (n = 17/22) et 88% dans le groupe « VRNG » (n = 21/24) (p = 0,57).

Les distributions des virus pour l'ensemble de la population étudiée, chez les cas nosocomiaux et selon les lieux de vie sont rapportées sur les figures 6, 7, et 8. Parmi les VRNG, nous retrouvions majoritairement le coronavirus à 22% (n = 32/145), le VRS à 16% (n = 23/145) et les rhinovirus/entérovirus à 10% (n = 15/145). Aucun prélèvement n'était revenu positif au virus grippal B, à l'adénovirus et au bocavirus.

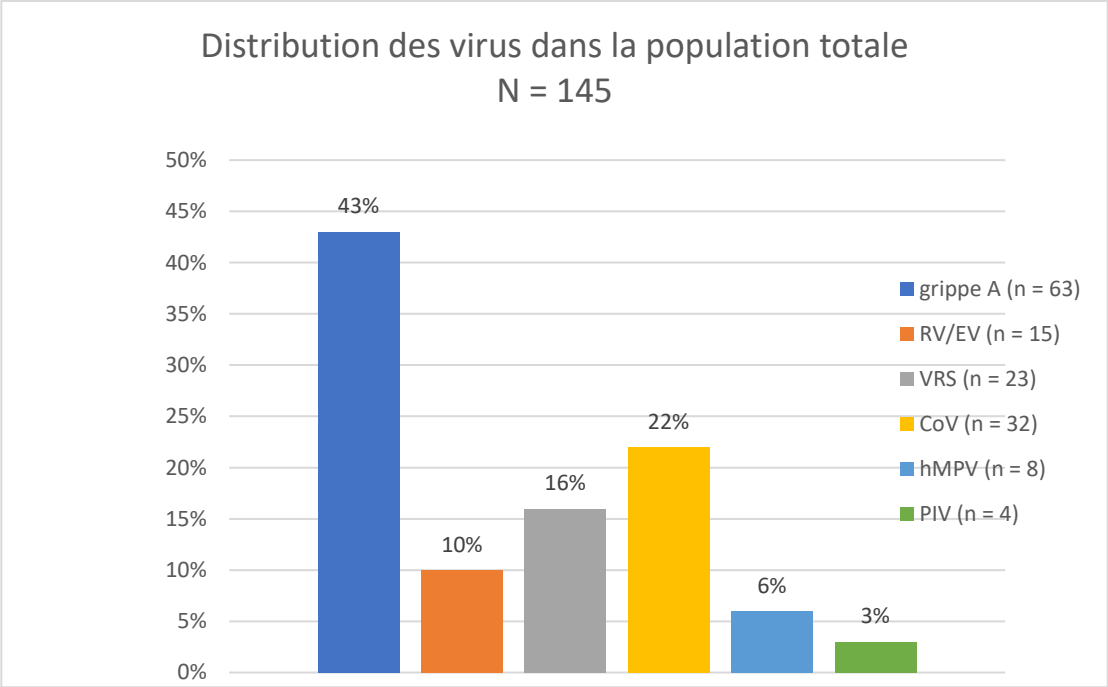


Figure 6 : Distribution des virus dans la population totale

RV/EV : rhinovirus/entérovirus ; VRS : virus respiratoire syncytial ; CoV : coronavirus ; hMPV : métapneumovirus humain ; PIV : virus parainfluenza

Au sein des cas nosocomiaux et selon les lieux de vie, la distribution des virus était similaire à celle de la population totale. Il n'y avait pas de différence significative entre les cas nosocomiaux et non nosocomiaux (p = 0,16) et selon les lieux de vie (p = 0,76).

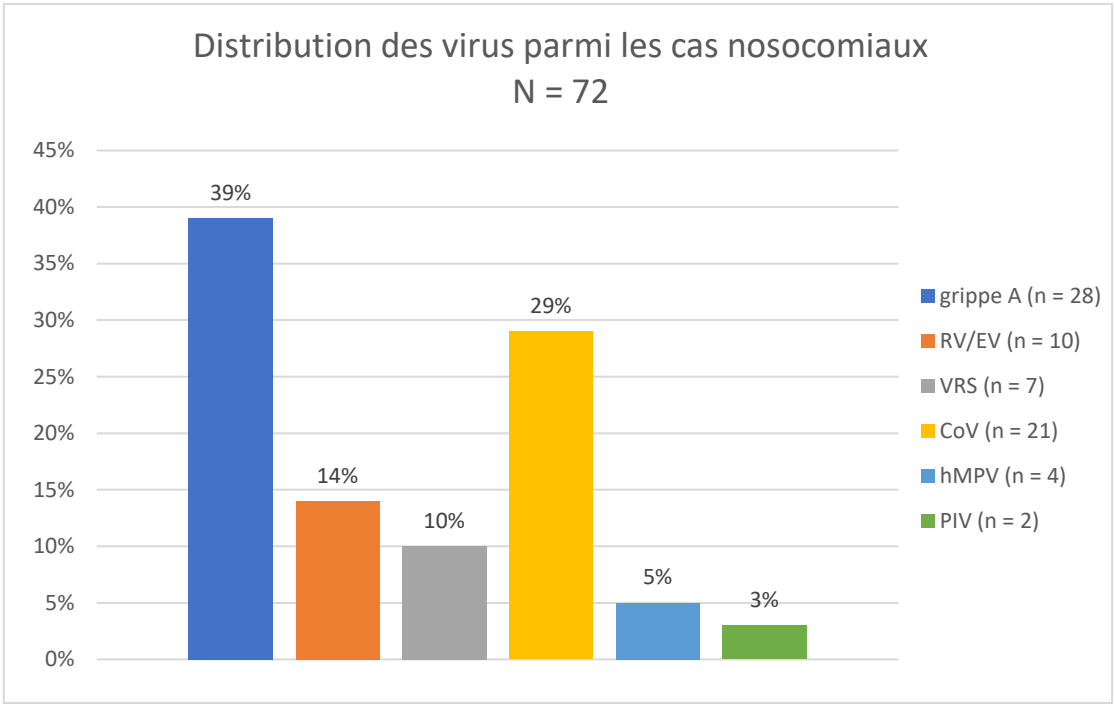


Figure 7 : Distribution des virus parmi les cas nosocomiaux

RV/EV : rhinovirus/entérovirus ; VRS : virus respiratoire syncytial ; CoV : coronavirus ; hMPV : métapneumovirus humain ; PIV : virus parainfluenza

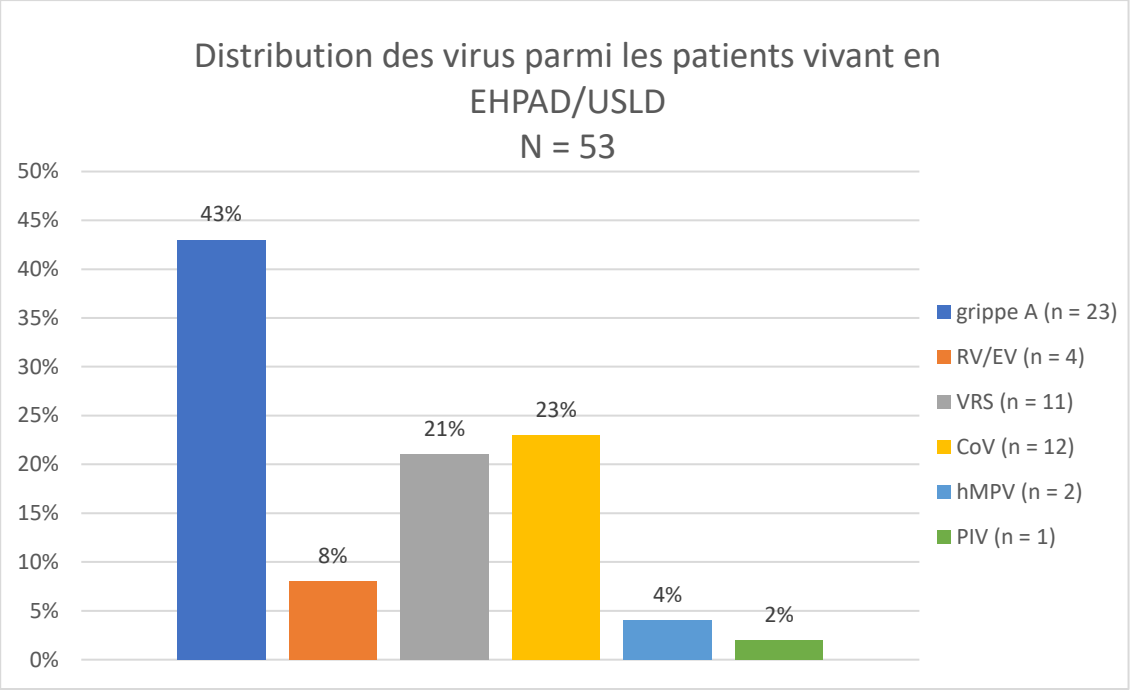


Figure 8 : Distribution des virus parmi les patients vivant en EHPAD/USLD

RV/EV : rhinovirus/entérovirus ; VRS : virus respiratoire syncytial ; CoV : coronavirus ; hMPV : métapneumovirus humain ; PIV : virus parainfluenza

Les comorbidités des patients sont décrites dans le tableau 3 ; 128 patients (88%) avaient au moins une comorbidité, respectivement 87% des grippés (n = 55/63) et 89% (n = 73/82) pour le groupe « VRNG ».

Tableau 3 : Comorbidités des patients inclus

	Total	Grippe	VRNG	p
	N = 145	N = 63	N = 82	
Dépression n (%)	56 (39)	27 (43)	29 (35)	0,36
Chute n (%)	22 (15)	12 (19)	10 (12)	0,25
Ins. rénale modérée à sévère (Cl Cockcroft < 60) n (%)	81 (56)	39 (62)	42 (51)	0,20
RAo serré n (%)	8 (6)	2 (3)	6 (7)	0,28
HTA n (%)	100 (69)	46 (73)	54 (66)	0,36
FA n (%)	51 (35)	21 (33)	30 (37)	0,68
Ostéoporose n (%)	16 (11)	5 (8)	11 (13)	0,30
Score moyen de Charlson +/- écart-type	2,7 +/- 2,1	2,6 +/- 2,1	2,9 +/- 2,1	0,30
IDM n (%)	28 (19)	9 (14)	19 (23)	0,18
Artériopathie périphérique n (%)	29 (20)	8 (13)	21 (26)	0,05
AIT/AVC sans déficit ou déficit léger n (%)	28 (19)	14 (22)	14 (17)	0,44
Hémiplégie n (%)	7 (5)	1 (2)	6 (7)	0,11
Démence n (%)	82 (57)	36 (57)	46 (56)	0,90
Maladie pulmonaire chronique n (%)	37 (26)	16 (25)	21 (26)	0,98
Maladie ulcéreuse gastroduodénale n (%)	14 (10)	4 (6)	10 (12)	0,24
Hépatopathie légère n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0,38
Hépatopathie modérée à sévère n (%)	4 (3)	2 (3)	2 (2)	0,79
Diabète non compliqué n (%)	5 (3)	2 (3)	3 (4)	0,87
Diabète compliqué n (%)	23 (16)	13 (21)	10 (12)	0,17
Insuffisance rénale modérée à sévère n (%)	6 (4)	2 (3)	4 (5)	0,61
Connectivite n (%)	2 (1)	1 (2)	1 (1)	0,85
Tumeur sans métastase n (%)	16 (11)	6 (10)	10 (12)	0,61
Leucémie aiguë ou chronique n (%)	4 (3)	3 (5)	1 (1)	0,20
Lymphome ou myélome n (%)	5 (3)	2 (3)	3 (4)	0,87
Cancer métastasé n (%)	7 (5)	2 (3)	5 (6)	0,42
SIDA n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Ins. : insuffisance, RAo : rétrécissement aortique, HTA : hypertension artérielle, FA : fibrillation atriale, IDM : infarctus du myocarde, AIT : accident ischémique transitoire, AVC : accident vasculaire cérébral

Sur les 145 patients inclus, 70 (48%) ont fait au moins une complication (décompensation cardiaque, rénale, complication pulmonaire, confusion ou AVC), dont 44% (n = 28) des patients « grippe » et 51% (n = 42) des patients « VRNG » (p = 0,42) (Tableau 4).

Aucun patient n'a été hospitalisé en soins intensifs.

Au final, 63% (n = 91) de la population étudiée avaient reçu un traitement par antibiothérapie sur une durée moyenne de 8,5 +/- 4,6 jours [1-23] ; 75% des patients (n = 47) avec la grippe et 54% des patients (n = 44) avec un VRNG (p = 0,01) avaient reçu des antibiotiques, avec une durée moyenne légèrement plus courte pour ceux qui ont eu la grippe (8,3 +/- 4,2 jours [1-19] vs 8,8 +/- 4,9 jours [1-23]) (p = 0,59).

Concernant un traitement par un antiviral (oseltamivir), 10% de la population totale en ont reçus (n = 14) avec une durée moyenne de traitement de 5,6 +/- 4,1 jours [5-12] ; 19% des patients du groupe « grippe » (n = 12/63) et 2 patients (2%) du groupe « VRNG » (p = 0,001), avec des durées moyennes respectivement de 5,2 +/- 0,4 jours [5-6] et de 8,5 +/- 5,0 jours [5-12] (p = 0,01).

La durée moyenne d'hospitalisation était de 27,6 +/- 19,4 jours [3-115].

Pronostic

La mortalité au cours de l'hospitalisation était de 17% pour l'ensemble des patients inclus (n = 25) ; respectivement de 21% (n = 13/63) et 15% (n = 12/82) (p = 0,34) dans les groupes « grippe » et « VRNG ».

Au décours de l'hospitalisation, 48% (n = 70) des patients ont été institutionnalisés, taux similaire dans les groupes : 31 patients (49%) dans le groupe « grippe » et 39 patients (48%) dans le groupe « VRNG » (p = 0,62).
A 3 mois du diagnostic biologique, 77 patients (53%) vivaient en institution, dont 36 patients (57%) du groupe « grippe » et 41 patients (50%) du groupe « VRNG » (p = 0,45). Pour 5 patients, nous n'avons pas pu savoir où ils vivaient à 90 jours.

Les taux de réhospitalisation non programmée à 90 jours du diagnostic biologique étaient respectivement de 16% pour la population totale, 21% (n = 13) des grippés et 12% (n = 10) des patients avec VRNG (p = 0,31).

Au cours du suivi, nous avons répertorié 28 décès (19%) à J30, 37 (26%) à J60 et 39 (27%) à J90, sans différence significative de mortalité entre les 2 groupes.

Tableau 4 : Devenir des patients inclus

	Total	**Grippe**	**VRNG**	**p**
	N = 145	**N = 63**	**N = 82**	
Complication n (%)	70 (48)	28 (44)	42 (51)	0,42
Confusion n (%)	16 (11)	9 (14)	7 (9)	0,27
Décompensation cardiaque n (%)	46 (32)	18 (29)	28 (34)	0,48
Décompensation rénale selon AKIN n (%)	13 (9)	6 (10)	7 (9)	0,84
Complication pulmonaire n (%)	24 (17)	7 (11)	17 (21)	0,12
AVC n (%)	2 (1)	1 (2)	1 (1)	0,85
Décès au bout de 30 jours n (%)	28 (19)	15 (24)	13 (16)	0,23
Décès au bout de 60 jours n (%)	37 (26)	19 (30)	18 (22)	0,26
Décès au bout de 90 jours n (%)	39 (27)	19 (30)	20 (24)	0,44
Réhospitalisation non programmée dans les 90 jours n (%)	23 (16)	13 (21)	10 (12)	0,31
Patient institutionnalisé à 90 jours (EHPAD/USLD) n (%)	77 (53)	36 (57)	41 (50)	0,45

AVC : accident vasculaire cérébral, EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, USLD : unité de soins de longue durée

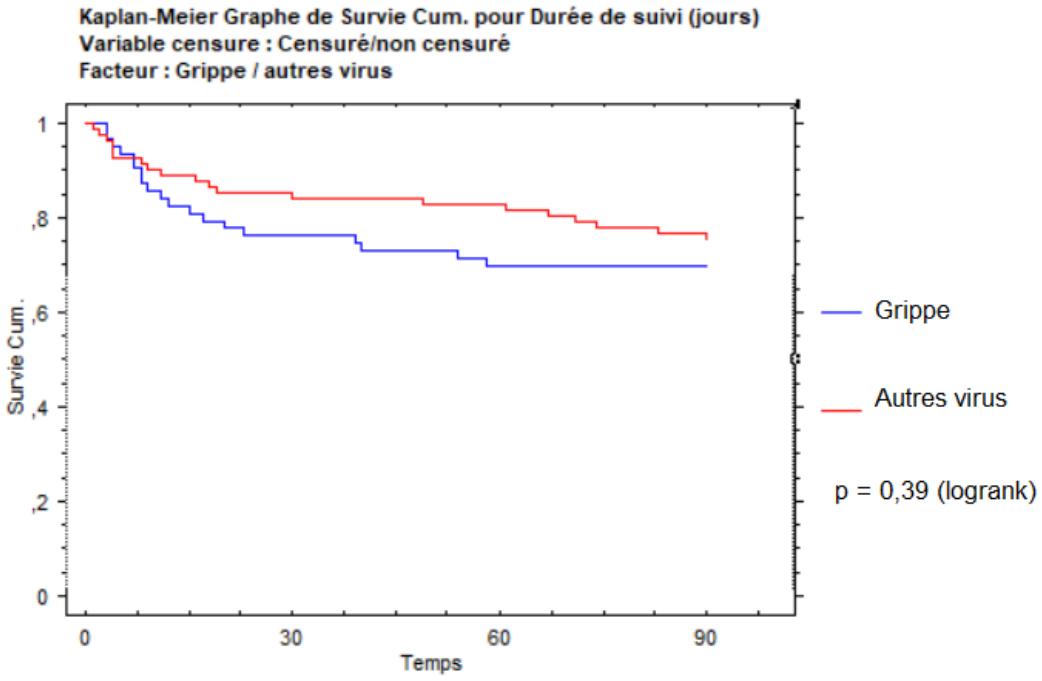


Figure 9 : Survie cumulée en fonction du temps en jours selon les virus (Kaplan Meier)

En ordonnée : survie cumulée, en abscisse : temps après le diagnostic biologique (en jours)

Parmi les 39 patients décédés à J90, plus de la moitié étaient des cas nosocomiaux (56% avec n = 22/39) (p = 0,04).

Parmi l'ensemble des patients décédés à J90, 56% (n = 22/39) vivaient à domicile/FL/RS et 44% (n = 17) vivaient en EHPAD/USLD avant l'hospitalisation (p = 0,29).

Paramètres associés à la mortalité à J90, critère de jugement principal

Analyse univariée

Les tableaux 5 et 6 montrent les résultats de l'analyse univariée pour la mortalité à J90 pour l'ensemble des patients.

Tableau 5 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour la population totale (analyse univariée)

TOTAL	Vivant 90 J	Décès 90 J	p
	N = 106	N = 39	
Age lors du diagnostic (moyenne en années)	86,2 +/- 7,6	89,1 +/- 6,2	**0,04**
Lieu de vie (domicile/FL/RS) n (%)	70 (66)	22 (56)	0,29
Hospitalisation en SSR/unité de court séjour n (%)	81 (76)	37 (95)	**0,01**
Sexe masculin n (%)	41 (39)	19 (49)	0,28
Vacciné pour la grippe n (%)	29 (27)	8 (21)	0,38
Vacciné pour le pneumocoque n (%)	15 (14)	1 (3)	0,09
Oseltamivir n (%)	13 (12)	1 (3)	0,08
Nombre de jours Oseltamivir (moyenne en jours)	5,7 +/- 1,9	5,0	
Antibiotiques n (%)	62 (59)	29 (74)	0,08
Nombre de jours ATB (moyenne en jours)	8,7 +/- 4,1	8,1 +/- 5,5	0,56
Complication n (%)	46 (43)	24 (62)	0,05
Confusion n (%)	10 (9)	6 (15)	0,31
Décompensation cardiaque n (%)	31 (29)	15 (38)	0,29
Décompensation rénale selon AKIN n (%)	8 (8)	5 (13)	0,32
Complication pulmonaire n (%)	19 (18)	5 (13)	0,46
AVC n (%)	1 (1)	1 (3)	0,46
Antécédents de :			
Dépression n (%)	37 (35)	19 (49)	0,13
Chute n (%)	15 (14)	7 (18)	0,57
Ins. rénale modérée à sévère (Cl Cockcroft < 60) n (%)	53 (50)	28 (72)	**0,02**
RAo serré n (%)	4 (4)	4 (10)	0,13
HTA n (%)	74 (70)	26 (67)	0,72
FA n (%)	34 (32)	17 (44)	0,20
Ostéoporose n (%)	11 (10)	5 (13)	0,68
Score moyen de Charlson +/- écart-type	2,5 +/- 1,8	3,5 +/- 2,7	**0,01**

FL : foyer logement, RS : résidence service, HAD : hospitalisation à domicile, ATB : antibiotiques, AVC : accident vasculaire cérébral, Ins. : insuffisance, Cl. : clairance, RAo : rétrécissement aortique, HTA : hypertension artérielle, FA : fibrillation atriale

Tableau 6 : Paramètres du score de Charlson associés à la mortalité à J90 pour la population totale (analyse univariée)

TOTAL	Vivant 90 J	Décès 90 J	p
	N = 106	N = 39	
IDM n (%)	21 (20)	7 (18)	0,80
Artériopathie périphérique n (%)	19 (18)	10 (26)	0,30
AIT/AVC sans déficit ou déficit léger n (%)	21 (20)	7 (18)	0,80
Hémiplégie n (%)	5 (5)	2 (5)	0,92
Démence n (%)	63 (59)	19 (49)	0,25
Maladie pulmonaire chronique n (%)	25 (24)	12 (31)	0,38
Maladie ulcéreuse gastroduodénale n (%)	11 (10)	3 (8)	0,63
Hépatopathie légère n (%)	1 (1)	0 (0)	0,54
Hépatopathie modérée à sévère n (%)	3 (3)	1 (3)	0,93
Diabète non compliqué n (%)	4 (4)	1 (3)	0,72
Diabète compliqué n (%)	15 (14)	8 (21)	0,35
Insuffisance rénale modérée à sévère n (%)	4 (4)	2 (5)	0,72
Connectivite n (%)	1 (1)	1 (3)	0,46
Tumeur sans métastase n (%)	8 (8)	8 (21)	**0,03**
Leucémie aiguë ou chronique n (%)	3 (3)	1 (3)	0,93
Lymphome ou myélome n (%)	4 (4)	1 (3)	0,72
Cancer métastasé n (%)	2 (2)	5 (13)	**0,01**
SIDA n (%)	0 (0)	0 (0)	

IDM : infarctus du myocarde, AIT : accident vasculaire ischémique, AVC : accident vasculaire cérébral

Les facteurs significativement associés à la mortalité à J90 étaient : un âge plus élevé, une hospitalisation en unité sanitaire (court séjour et SSR), la présence d'une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance selon Cockcroft < 60mL /min), un score de Charlson plus élevé et la présence d'une tumeur sans ou avec métastase(s).

Il n'y avait pas d'association significative entre la mortalité totale à J90 et un traitement par des antiviraux ou par des antibiotiques (p = 0,08).

Analyse multivariée

En reprenant les critères significatifs de l'analyse univariée, on note une association indépendante de la mortalité à J90, avec l'hospitalisation en unité de court séjour/SSR et la présence d'un processus tumoral (Tableau 7).

Tableau 7 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour la population totale (analyse multivariée)

	OR	IC 95%	p
Décès à J 90			
Tumeur sans métastase	6,95	1,64 - 29,50	0,01
Hospitalisation en SSR/unité de court séjour	17,48	1,92 - 158,87	0,01
Cancer métastasé	35,36	2,14 - 585,42	0,01

SSR : Soins de suite et de réadaptation

Paramètres associés à la mortalité par sous-groupes, «grippe» et «VRNG»

En analyse univariée, la mortalité à J90 dans le groupe « grippe » (Tableaux 8 et 9) était associée de manière significative à la présence d'une FA et d'une tumeur sans métastase (critère de Charlson). Un traitement par un antiviral ou par une antibiothérapie n'était pas des paramètres associés à la mortalité à J90 dans le groupe « grippe », avec des p respectifs à 0,07 et 0,60.

Tableau 8 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour le groupe "grippe" (analyse univariée)

GRIPPE (N = 63)	Vivant 90 J	Décès 90 J	p
	N = 44	N = 19	
Age lors du diagnostic (moyenne en années)	86,2 +/- 8,0	89,1 +/- 5,4	0,15
Lieu de vie (domicile/FL/RS/HAD) n (%)	28 (64)	12 (63)	0,97
Hospitalisation en SSR/unité de court séjour n (%)	32 (73)	18 (95)	0,05
Sexe masculin n (%)	20 (45)	8 (42)	0,81
Vacciné pour la grippe n (%)	14 (32)	5 (26)	0,90
Vacciné pour le pneumocoque n (%)	8 (18)	1 (5)	0,31
Oseltamivir n (%)	11 (25)	1 (5)	0,07
Nombre de jours Oseltamivir (moyenne en jours)	5,2 +/- 0,4	5,0	
Antibiotiques n (%)	32 (73)	15 (79)	0,60
Nombre de jours ATB (moyenne en jours)	9,0 +/- 4,2	6,7 +/- 4,0	0,07
Complication n (%)	18 (41)	10 (53)	0,39
Confusion n (%)	5 (11)	4 (21)	0,31
Décompensation cardiaque n (%)	11 (25)	7 (37)	0,34
Décompensation rénale selon AKIN n (%)	4 (9)	2 (11)	0,86
Complication pulmonaire n (%)	7 (16)	0 (0)	0,07
AVC n (%)	1 (2)	0 (0)	0,51
Antécédents de :			
Dépression n (%)	17 (39)	10 (53)	0,30
Chute n (%)	7 (16)	5 (26)	0,33
Ins. rénale modérée à sévère (Cl Cockcroft < 60) n (%)	24 (55)	15 (79)	0,07
RAo serré n (%)	1 (2)	1 (5)	0,53
HTA n (%)	32 (73)	14 (74)	0,94
FA n (%)	9 (20)	12 (63)	**0,001**
Ostéoporose n (%)	3 (7)	2 (11)	0,62
Score moyen de Charlson +/- écart-type	2,4 +/- 2,0	3,0 +/- 2,3	0,27

FL : foyer logement, RS : résidence service, HAD : hospitalisation à domicile, ATB : antibiotiques, AVC : accident vasculaire cérébral, Ins. : insuffisance, Cl. : clairance, RAo : rétrecissement aortique, HTA : hypertension artérielle, FA : fibrillation atriale

Tableau 9 : Paramètres du score de Charlson associés à la mortalité à J90 pour le groupe "grippe" (analyse univariée)

GRIPPE (N = 63)	Vivant 90 J	Décès 90 J	p
	N = 44	N = 19	
IDM n (%)	7 (16)	2 (11)	0,58
Artériopathie périphérique n (%)	5 (11)	3 (16)	0,63
AIT/AVC sans déficit ou déficit léger n (%)	11 (25)	3 (16)	0,42
Hémiplégie n (%)	1 (2)	0 (0)	0,51
Démence n (%)	27 (61)	9 (47)	0,30
Maladie pulmonaire chronique n (%)	11 (25)	5 (26)	0,91
Maladie ulcéreuse gastroduodénale n (%)	2 (5)	2 (11)	0,37
Hépatopathie légère n (%)	0 (0)	0 (0)	
Hépatopathie modérée à sévère n (%)	1 (2)	1 (5)	0,53
Diabète non compliqué n (%)	2 (5)	0 (0)	0,34
Diabète compliqué n (%)	7 (16)	6 (32)	0,16
Insuffisance rénale modérée à sévère n (%)	1 (2)	1 (5)	0,53
Connectivite n (%)	0 (0)	1 (5)	0,13
Tumeur sans métastase n (%)	2 (5)	4 (21)	**0,04**
Leucémie aiguë ou chronique n (%)	3 (7)	0 (0)	0,24
Lymphome ou myélome n (%)	1 (2)	1 (5)	0,53
Cancer métastasé n (%)	1 (2)	1 (5)	0,53
SIDA n (%)	0 (0)	0 (0)	

IDM : infarctus du myocarde, AIT : accident vasculaire ischémique, AVC : accident vasculaire cérébral

Pour le groupe « VRNG », le score de Charlson et la présence d'un cancer métastasé étaient, en univarié, associés à la mortalité à J90. Nous n'avons pas observé d'association significative avec un traitement par oseltamivir ou antibiothérapie, avec des p respectifs à 0,42 et 0,09 (Tableaux 10 et 11).

Tableau 10 : Paramètres associés à la mortalité à J90 pour le groupe "VRNG" (analyse univariée)

VRNG (N = 82)	Vivant 90 J	Décès 90 J	p
	N = 62	N = 20	
Age lors du diagnostic (moyenne en années)	86,3 +/- 7,4	89,0 +/- 7,1	0,15
Lieu de vie (domicile/FL/RS/HAD) n (%)	42 (68)	10 (50)	0,15
Hospitalisation en SSR/unité de court séjour n (%)	49 (79)	19 (95)	0,10
Sexe masculin n (%)	21 (34)	11 (55)	0,09
Vacciné pour la grippe n (%)	15 (24)	3 (15)	0,15
Vacciné pour le pneumocoque n (%)	7 (11)	0 (0)	0,24
Oseltamivir n (%)	2 (3)	0 (0)	0,42
Nombre de jours Oseltamivir (moyenne en jours)	8,5 +/- 5,0	0,0	
Antibiotiques n (%)	30 (48)	14 (70)	0,09
Nombre de jours ATB (moyenne en jours)	8,4 +/- 4,0	9,7 +/- 6,5	0,41
Complication n (%)	27 (44)	13 (65)	0,10
Confusion n (%)	5 (8)	2 (10)	0,79
Décompensation cardiaque n (%)	20 (32)	8 (40)	0,53
Décompensation rénale selon AKIN n (%)	4 (6)	3 (15)	0,23
Complication pulmonaire n (%)	10 (16)	6 (30)	0,17
AVC n (%)	0 (0)	1 (5)	0,08
Antécédents de :			
Dépression n (%)	20 (35)	9 (45)	0,30
Chute n (%)	8 (13)	2 (10)	0,73
Ins. rénale modérée à sévère (Cl Cockcroft < 60) n (%)	29 (47)	13 (65)	0,16
RAo serré n (%)	3 (5)	3 (15)	0,13
HTA n (%)	42 (68)	12 (60)	0,53
FA n (%)	25 (40)	5 (25)	0,22
Ostéoporose n (%)	8 (13)	3 (15)	0,81
Score moyen de Charlson +/- écart-type	2,6 +/- 1,7	4,0 +/- 3,0	**0,01**

FL : foyer logement, RS : résidence service, HAD : hospitalisation à domicile, ATB : antibiotiques, AVC : accident vasculaire cérébral, Ins. : insuffisance, Cl. : clairance, RAo : rétrécissement aortique, HTA : hypertension artérielle, FA : fibrillation atriale

Tableau 11 : Paramètres du score de Charlson associés à la mortalité à J90 pour le groupe "VRNG" (analyse univariée)

VRNG (N = 82)	Vivant 90 J	Décès 90 J	p
	N = 62	N = 20	
IDM n (%)	14 (23)	5 (25)	0,82
Artériopathie périphérique n (%)	14 (23)	7 (35)	0,27
AIT/AVC sans déficit ou déficit léger n (%)	10 (16)	4 (20)	0,69
Hémiplégie n (%)	4 (6)	2 (10)	0,60
Démence n (%)	36 (58)	10 (50)	0,53
Maladie pulmonaire chronique n (%)	14 (23)	7 (35)	0,27
Maladie ulcéreuse gastroduodénale n (%)	9 (15)	1 (5)	0,26
Hépatopathie légère n (%)	1 (2)	0 (0)	0,57
Hépatopathie modérée à sévère n (%)	2 (3)	0 (0)	0,42
Diabète non compliqué n (%)	2 (3)	1 (5)	0,71
Diabète compliqué n (%)	8 (13)	2 (10)	0,73
Insuffisance rénale modérée à sévère n (%)	3 (5)	1 (5)	0,98
Connectivite n (%)	1 (2)	0 (0)	0,57
Tumeur sans métastase n (%)	6 (10)	4 (20)	0,22
Leucémie aiguë ou chronique n (%)	0 (0)	1 (5)	0,08
Lymphome ou myélome n (%)	3 (5)	0 (0)	0,32
Cancer métastasé n (%)	1 (2)	4 (20)	**0,003**
SIDA n (%)	0 (0)	0 (0)	

IDM : infarctus du myocarde, AIT : accident vasculaire ischémique, AVC : accident vasculaire cérébral

En analyse multivariée, en prenant uniquement les valeurs significatives en analyse univariée, pour le groupe « grippe », la présence d'une fibrillation atriale était un facteur pronostique de la mortalité à J90 (OR 5,87 ; IC 95% [1,75-19,69], p = 0,004). Quant au groupe « VRNG », aucun des facteurs n'était associé significativement à la mortalité à J90.

VI. DISCUSSION

Notre travail unicentrique montre un pronostic comparable à 3 mois que les patients et résidents aient été infectés par un Myxovirus ou par un VRNG, avec une mortalité élevée (27% à J90). Avoir un cancer et recours à une hospitalisation en unité sanitaire (court séjour et SSR) étaient des paramètres associés à la mortalité globale. Une fibrillation atriale était par ailleurs associée au décès chez les patients grippés.

-Prévalence de recherche virale positive : dans notre travail, 43% des patients prélevés ont eu un résultat positif à au moins un virus respiratoire. Ce taux varie selon les études. Notre résultat est similaire à celui de Tramuto et al. (4) qui ont retrouvé un taux à 45% pour l'ensemble des patients inclus ou Visseaux et al. (108) qui avaient un taux à 41% chez les 80 ans et plus. Dans les autres études réalisées dans différentes régions du monde, les taux variaient de 23% à 82% (88,109–116).

-Prévalence grippe et virus non grippaux : parmi les 145 patients inclus dans notre étude, la grippe était détectée à 43% et les VRNG à 57%, avec majoritairement le coronavirus (22%), VRS (16%) et le rhinovirus/entérovirus (10%). Il n'y avait pas de bocavirus, ni d'adénovirus, ni de grippe B. La distribution était similaire chez les patients vivants en EHPAD/USLD. Plusieurs études ont retrouvé ces quatre virus en majorité : dans l'étude de Bénézit et al. (109) menée en France sur trois saisons grippales consécutives de 2012 à 2015, il a également été mis en évidence majoritairement le virus de la grippe, le rhinovirus/entérovirus, le VRS et le coronavirus, tout comme dans l'étude de Falsey et al. (88) ou Visseaux et al. (108).
Cependant, dans ces travaux, le coronavirus était retrouvé à des taux plus faibles que les autres virus, ce qui les différencie de notre population où le coronavirus était le second virus le plus retrouvé après la grippe. Dans une autre étude faite au Japon sur 3 ans par Katsurada et al.**,** parmi le groupe âgé de plus de 85 ans (113), le coronavirus était très faiblement détecté avec un taux à 0,3%. De même dans l'étude de Civljak et al. dans une population adulte d'un âge moyen de 66 ans (114), le coronavirus était peu retrouvé. Quant à Qu et al. (116), ils n'ont retrouvé aucun coronavirus ou VRS dans le groupe de 65 ans et plus. Les techniques diagnostiques dans d'autres études comme celle de Ramaekers et al. (115) n'ont pas recherché de coronavirus.

-Comorbidités : nous n'avons pas trouvé de différence au niveau des comorbidités entre les groupes « grippe » et « VRNG ». Bénézit et al. (109) ont trouvé que les patients « VRNG » étaient plus âgés que les patients « grippe ». Ils avaient tendance à avoir une pathologie respiratoire chronique, un cancer solide ou un traitement immunosuppresseur, mais moins de diabète.

Il est rare de trouver des études comparant les VRNG à la grippe. La plupart des comparaisons se font avec uniquement avec le VRS ou le rhinovirus. Nos résultats se rapprochent de ceux de Falsey et al. (117) qui n'ont pas trouvé de différence en termes de comorbidité entre les patients « grippe » et « VRS ». Mais, plusieurs études avaient des résultats différents : les patients avec infection à VRS étaient plus âgés (118,119), avaient plus tendance à avoir un traitement immunosuppresseur ou un cancer (120). Pour Cohen et al. (118) et Malosh et al. (91), les résultats ont mis en avant que le VRS comparé au virus grippal était retrouvé chez les patients avec plus de comorbidités. Dans l'étude de Katsurada et al. (113), le VRS était plus fréquemment identifié chez les patients avec des pathologies respiratoires chroniques.

D'autres études se sont focalisées sur le rhinovirus. Dans une étude réalisée par Hung et al. (121) en 2014-2015 chez 1 946 patients hospitalisés d'âge moyen 73 ans, le rhinovirus était plus fréquemment retrouvé chez les patients âgés institutionnalisés et présentant une affection pulmonaire chronique. Des antécédents d'AVC étaient plus souvent retrouvés chez les patients infectés par la grippe, comparés aux patients ayant un rhinovirus. Il n'y avait pas de différence dans le score de Charlson. Dans l'étude de Choi et al. (122), les patients avec une pneumonie sévère associée à rhinovirus avaient plus tendance à être immunodéprimés que les patients avec une pneumonie grippale.

-Traitement antibiotique : 63% de notre population avaient reçu une antibiothérapie pour une durée moyenne de traitement de 8,5 jours et 10% avaient eu un traitement par oseltamivir durant une durée moyenne de 5,6 jours. Les patients avec la grippe avaient reçu de manière significative plus souvent une antibiothérapie et un antiviral que les patients avec un VRNG. Malgré le résultat positif de la PCR, les antibiotiques ont été fréquemment utilisés, sur une durée supérieure aux recommandations qui sont de 7 jours (123). L'instauration d'une antibiothérapie, notamment pendant une période

plus longue que les recommandations, pourrait s'expliquer par une présentation clinique atypique (17% des motifs d'hospitalisation ne sont pas en rapport avec un syndrome grippal) ou grave comme une surinfection pulmonaire, dans cette population âgée avec des comorbidités (88% ont au moins une comorbidité) et dont 48% ont fait une complication. De plus, une atteinte bactériologique peut être difficile à déterminer pour des raisons techniques et d'interprétation. L'utilisation de marqueurs seuls ou en couplage comme la procalcitonine ou sTREM-1 *(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1)* pourrait être alors envisagée (124–126). Ces biomarqueurs associés à des scores pronostiques comme dans ces études (127,128) où ils utilisent le score MEDS *(Mortality in Emergency Department Sepsis score)* (129,130) avec la procalcitonine, pourraient guider la prise en charge, notamment l'emploi d'une antibiothérapie.

Quant aux différences significatives entre le groupe « grippe » et « VRNG » concernant l'antibiothérapie, elles pourraient s'expliquer par une présentation clinique plus grave de la grippe par rapport aux autres virus respiratoires dans notre population. Dans notre étude rétrospective, nous n'avons cependant pas recueilli les symptômes cliniques des patients, ni leur niveau de sévérité. Dans certaines études (109,118,121), les patients infectés par un rhinovirus ou un VRS présentaient moins de fièvre que les patients du groupe « grippe ». Pour Cohen et al. (118), les patients « VRS » avaient significativement eu plus d'antibiothérapie que les patients du groupe « grippe », mais ces derniers étaient moins âgés et avaient moins de comorbidités. Civljak et al. (114) ne montraient pas de différence significative concernant les symptômes ou la thérapeutique (antibiotiques et antiviraux) selon les virus respiratoires impliqués.

-Concernant les complications : il n'y avait pas de différence entre les groupes «VRNG » et « grippe » dans notre étude, tout comme Bénézit et al. (109). Aucun de nos patients n'a été hospitalisé en soins intensifs, mais l'âge élevé a probablement été un facteur limitant. Falsey et al. (117), dans un travail mené pendant quatre hivers consécutifs à New York, ont retrouvé des taux semblables pour l'hospitalisation en soins intensifs et des durées d'hospitalisation similaires chez les patients « VRS » ou

« grippe A ». Concernant les patients en ambulatoire âgés en bonne santé, une infection à VRS était moins associée à des visites au cabinet médical que le virus grippal, en revanche l'utilisation des services de soin chez les adultes à haut risque étaient similaires dans les deux groupes. Pour Cohen et al. (118), les complications étaient plus grandes chez les patients du groupe « VRS » que chez ceux du groupe « grippe » (pneumonie, surinfections bactériennes, décompensations cardiaques, respiratoires) et ils recevaient plus souvent une antibiothérapie que les patients du groupe « grippe ». Dans l'étude de Loubet et al. (120), les pneumonies étaient plus fréquentes chez les patients ayant une infection à VRS.
Hung et al. (121) ont trouvé que les patients atteints d'infection à rhinovirus faisaient plus de pneumonie, tandis que les patients avec virus grippal faisaient plus de complications cardiovasculaires.

-Données de la littérature : cependant, les différentes études sont difficilement comparables avec notre travail, les patients inclus n'étant pas similaires.
Notre population était plus âgée avec un âge moyen de 87,0 +/- 7,3 ans par rapport à d'autres études, comme celle de Ramaekers et al. (115) qui incluait également une population pédiatrique. Peu d'études ont été faites chez des patients aussi âgés. De plus, notre travail n'a été réalisé que sur une partie de l'année et dans un seul centre. Or plusieurs études (108,114,115) ont montré que la distribution des virus variait selon l'année, les pays, les saisons ou climats. Les proportions des virus étaient différentes aussi selon l'âge. Les patients âgés et les enfants ne sont pas la cible des mêmes virus. Li et al. (131) ont montré que sur une population chinoise présentant une infection respiratoire aiguë, le coronavirus était plus détecté chez les adultes et les personnes âgées. Dans cette étude menée au Vietnam, de 2008 à 2013 chez des patients en ambulatoire, le rhinovirus était responsable de syndromes grippaux dans tous les groupes d'âges, tandis que le coronavirus était plus incriminé chez les plus de 60 ans (132). Ramaekers et al. (115) ont trouvé que VRS, hMPV, ADV et PIV touchaient surtout les enfants de moins de 6 ans et la grippe A les adultes de 65 ans et plus. Dans notre population, les femmes étaient majoritaires avec un sex ratio H/F à 0,71. Cela s'expliquerait par une espérance de vie plus longue chez la femme (85,2 ans) par rapport à l'homme (79,4 ans) en France (133). Les autres études ont inclus

majoritairement plus d'hommes que de femmes (4,108,109,112,113,116). Un tiers (37%) de notre population était institutionalisé. Notre travail a été fait sur une population hospitalisée, mais pas en réanimation. Au contraire, pour Tramuto et al. (4), les patients étaient hospitalisés dans une unité de soins intensifs. Bénézit et al. (109) ont fait leur étude sur une population non institutionnalisée et Falsey et al. (88) ont inclus des personnes âgées principalement indépendantes. Les patients alités de manière chronique étaient exclus.

-Taux de vaccination : ils étaient bas que ce soit pour la grippe (26% de vaccinés) ou pour le pneumocoque (11% de vaccinés).
La vaccination pour la grippe était en dessous des chiffres nationaux (50%) pour la saison grippale 2016-2017 chez les 65 ans et plus (134) et des objectifs de l'OMS, c'est-à-dire une couverture vaccinale d'au moins 75% chez les personnes âgées chaque année (135).

Concernant la vaccination contre le pneumocoque, le calendrier vaccinal de 2019 (59) et le HCSP (136) recommandent la vaccination des patients à partir de l'âge de 2 ans immunodéprimés, ou porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infections à pneumocoque, notamment une insuffisance respiratoire chronique, une bronchopneumopathie obstructive ou un diabète non équilibré par un simple régime. Nous avions 19% des patients inclus qui étaient diabétiques. Ainsi, en ne tenant compte que du diabète, nous notons une couverture vaccinale antipneumococcique insuffisante.

Nous avions cependant un taux d'inconnus important, à plus de 50% concernant les vaccinations. Les médecins traitants ou les infirmiers des centres d'hébergement ont été interrogés. Ils ne pouvaient pas certifier si les patients avaient bien reçu la vaccination. Ces derniers étaient souvent suivis par plusieurs personnes : le médecin traitant, l'infirmier, le médecin coordinateur d'EHPAD, avec un risque d'oublier la vaccination, en pensant qu'un autre professionnel l'avait déjà faite. Un dossier médical commun partagé aurait un intérêt, notamment chez les personnes âgées, avec des troubles cognitifs.

-Mortalité à J90 : dans notre étude, la mortalité toutes causes confondues dans les suites d'une infection à un virus respiratoire n'était pas négligeable avec un taux à 27% à J90. Peu d'études ont été faites sur la mortalité et infections respiratoires à tous virus confondus. D'autres études (4,109,110,112,113) ont pris en compte la mortalité au cours de l'hospitalisation. Leurs chiffres variaient de 4% à 48%. Nous avions une mortalité au cours de l'hospitalisation à 17% pour l'ensemble des patients. Cependant, les populations de ces différentes études ne sont pas comparables.

Nous n'avons pas observé de différence significative de mortalité entre le groupe « grippe » et le groupe « VRNG » au cours de l'hospitalisation, à J30, J60 et J90. Ce résultat est similaire à plusieurs études qui ne montraient pas de différence significative concernant la mortalité au cours de l'hospitalisation dans les groupes « VRNG » ou « grippe » (109,110,120). Dans des études se focalisant sur la comparaison de la mortalité entre le virus de la grippe et le VRS, à des termes différents (au cours de l'hospitalisation, à 28 J et jusqu'à 60 J), il n'était pas non plus montré de différence entre les deux groupes (90,117,122,137).
A l'inverse, d'autres études ont mis en évidence une mortalité plus importante à la suite d'une infection par un VRNG. Dans l'étude de Hung et al. (121), les mortalités à J30, J90 et à un an étaient significativement plus élevées dans le groupe « rhinovirus » que dans le groupe « grippe ». L'équipe de Cohen (118) a retrouvé une mortalité cumulée à 21 jours plus élevée chez les patients infectés à VRS, par rapport à ceux avec un virus grippal, résultat proche de l'étude de Kestler et al. (119) sur la mortalité au cours de l'hospitalisation entre VRS et grippe.
Malgré des différences parmi toutes ces études au niveau des chiffres, la grippe et les VRNG sont responsables d'une mortalité significative, chez les personnes âgées.

Dans notre population, les facteurs de risque de mortalité à J90 à la suite d'une infection respiratoire virale étaient un âge plus élevé, une hospitalisation en unité sanitaire (court séjour et SSR), une insuffisance rénale modérée à sévère (Clr < 60), un score de Charlson plus élevé et la présence d'une tumeur avec ou sans métastase.

En analyse multivariée, uniquement l'hospitalisation en unité sanitaire et la présence d'une tumeur sans ou avec métastase étaient associées avec la mortalité à J90.
L'âge est connu pour être un facteur de risque de mortalité dans les infections virales respiratoires. Il existe de nombreuses études sur la grippe : plusieurs équipes (118,138–145) ont montré que l'âge au-dessus de 65 ans était un facteur de risque de mortalité et de complications.
D'autres travaux ont été faits au cours de la pandémie grippale de 2009, comme Gutiérrez et al. (146) qui ont montré que dans ce contexte particulier, il existait une association entre le décès au cours de l'hospitalisation et deux facteurs : l'âge de plus de 65 ans et les cancers solides.
Concernant la présence d'une insuffisance rénale modérée à sévère (Clr <60), le score de Charlson, les tumeurs avec ou sans métastase, nos résultats sont semblables à ceux obtenus dans d'autres études. Cohen et al. (118) ont mis en évidence en analyse univariée que notamment en plus de l'âge, l'insuffisance rénale chronique, le score de Charlson et une maladie maligne active étaient des facteurs de risque de mortalité au cours d'une infection virale à VRS et aux virus grippaux A ou B. Parmi ces facteurs, en analyse multivariée, il ne restait que l'âge. Dans l'étude de Martinez et al. (145) réalisée dans 12 hôpitaux catalans de 2010 à 2016 sur 1 726 patients, d'âge moyen 64 ans, la comorbidité la plus associée à la mortalité au cours d'une infection grippale était l'immunodéficience. Quant aux patients avec une maladie rénale chronique, ils étaient plus à risque de décéder, tout particulièrement au cours d'une infection grippale B. Plusieurs autres études qui se sont focalisées sur la grippe ont montré un lien entre immunodéficience et mortalité (141,142,144,147).
Les résultats en analyses univariée et multivariée retrouvant le séjour en SSR/unité de court séjour comme facteur de risque de mortalité sembleraient cohérents : les patients ayant une présentation clinique plus grave sont souvent hospitalisés.

Pour le virus grippal, le seul facteur associé à la mortalité à J90 de manière indépendante était la présence d'une fibrillation atriale.
La fibrillation atriale est fréquente chez le sujet âgé, avec une prévalence qui augmente avec l'âge (148). Ses complications principales sont secondaires à un thrombus de l'oreillette : l'AVC et plus rarement l'IDM (149–152). Mais, seulement 50% des AVC au

cours de la fibrillation atriale seraient d'origine cardioembolique probable. Les autres étiologies non cardioemboliques évoquées étaient notamment d'origine lacunaire ou athérothrombotique (150). De même, pour l'IDM, hormis de rares cas d'origine cardioembolique (153), les explications physiopathologiques pourraient être autres et seraient intriquées entre-elles (une inflammation systémique, avec des lésions endothéliales et/ou des besoins accrus du myocarde en oxygène (151,154). Il existerait un lien entre thrombogénèse liée à la fibrillation atriale et terrain inflammatoire (155–157). Une interaction potentialisatrice entre l'inflammation due à la grippe et l'inflammation au cours de la fibrillation atriale serait possible, ce qui pourrait alors augmenter les complications connues de la fibrillation atriale (d'origine cardioembolique ou autre), et a fortiori la mortalité. Une étude récente a montré l'association significative de la FA avec un décès à J90 chez des patients grippés (OR 3,1 [1,36-7,05], p < 0,001) (158).
Parallèlement, des études ont montré qu'un contexte inflammatoire grippal, indépendamment de la fibrillation atriale, favoriserait la survenue d'un IDM ou d'un AVC (36,159–161), ce qui supporterait l'hypothèse précédente. Dans l'étude de Smeeth et al. (162), le risque d'IDM ou d'AVC était supérieur après une infection respiratoire dont grippale, avec un risque plus élevé les 3 premiers jours. Le risque diminuait progressivement, mais restait significatif jusqu'à 3 mois.

Pour la population totale, les groupes « grippe » et « VRNG », un traitement par oseltamivir ou antibiotiques n'a pas montré d'association significative avec la mortalité à J90. Dans la review de Michiels et al. (163), il n'y avait pas de bénéfice des INA sur la mortalité ou l'hospitalisation chez les personnes âgées. Ghazi et al. (164) n'ont pas trouvé de différence en termes de mortalité à la sortie d'hospitalisation, entre trois groupes : « traités par antibiothérapie pendant une durée appropriée », « traités par antibiothérapie pendant une durée inappropriée » et « non traités par une antibiothérapie » au cours d'une infection grippale.

-Réhospitalisation et institutionnalisation à J90 : à J90, 16% des patients avaient une réhospitalisation non programmée et 53% étaient en institution (37% initialement).

Entre les groupes « grippe » et « VRNG », il n'y avait pas de différence significative concernant la réhospitalisation ou l'institutionnalisation à J90.

Ces chiffres ne sont pas négligeables. Les infections respiratoires virales chez les personnes âgées sont responsables d'une morbidité et d'un déclin fonctionnel, tant pour la grippe que pour les VRNG. Des études ont montré que la grippe pouvait entraîner une perte d'autonomie chez les sujets fragiles. Mais, peu d'études ont été faites avec les VRNG.

Une étude thaïlandaise menée pendant 18 mois (165) a voulu montré l'impact des infections respiratoires sur l'autonomie en utilisant le score VES-13 (Vulnerable Elders Survey-13). Il s'agit d'un questionnaire pour déterminer parmi les patients de 65 ans et plus, ceux qui sont à risque de décès ou de déclin fonctionnel (âge, limitations dans les fonctions physiques et les incapacités fonctionnelles). Au final, il n'a pas été démontré de déclin majoré après une infection par rapport à des sujets contrôles, mais peu d'infections sévères avaient été répertoriées et peu de sujets avaient une infection virale confirmée.

Barker et al. (166) ont montré que chez des personnes âgées vivant en maison de retraite, la grippe était responsable d'une baisse dans les capacités fonctionnelles majeures, chez plus de 9% des survivants. Trois à quatre mois après l'épisode infectieux chez des patients, il existait un déclin significatif concernant des capacités à faire la toilette, à s'habiller et à se mobiliser. L'étude de Gozalo et al. retrouvait également un effet négatif de la grippe sur le statut fonctionnel des patients en maison de retraite (167). Pour Falsey et al. (117), à la suite d'une hospitalisation pour une infection grippale ou à VRS, les patients présentaient une perte d'autonomie.

-Cas nosocomiaux : nos résultats ont montré un taux d'infection virale nosocomiale élevé (50%) sans différence significative entre la grippe et les VRNG. Parmi les infections nosocomiales, les virus retrouvés principalement étaient le coronavirus, le virus grippal A, le VRS et le rhinovirus/entérovirus. Hormis le coronavirus, ces virus ont été aussi retrouvés dans une étude coréenne qui mettait l'accent sur la fréquence relativement élevée des virus (23%) dans les pneumonies nosocomiales sévères, dans une population adulte (âge moyen 59 ans) (168). Contrairement à nos résultats,

une étude de Kestler et al. (119) avait conclu que les infections à VRS étaient plus d'origine nosocomiale que les infections grippales.

Les conséquences sont majeures puisque 56% des patients décédés à J90, avaient contracté l'infection lors du séjour. L'équipe de Chow et al. (169) a trouvé que les infections nosocomiales respiratoires d'origine virale étaient une cause sous-estimée de morbidité et de mortalité chez les adultes et les enfants, avec le rhinovirus et/ou l'entérovirus en virus prédominants.

L'importance de la part nosocomiale (au regard de la définition) et le faible taux (*a priori*) de vaccination dans notre étude soulignent la nécessité d'une amélioration de la couverture vaccinale anti-grippale chez les patients âgés, en particulier polypathologiques, mais aussi chez les soignants. Un avis du HCSP a rappelé que les infections grippales nosocomiales, avec des conséquences pouvant être graves, avaient souvent pour origine les soignants (170). Dans l'étude de Amodio et al. (171), une augmentation de la couverture vaccinale chez les soignants pourrait réduire le risque de syndrome grippal nosocomial chez les patients hospitalisés. De plus, d'autres travaux ont montré qu'il existait une couverture vaccinale sous-optimale chez les soignants en France (172), que ce soit chez les étudiants en santé (173) ou les soignants en EHPAD (174), malgré les campagnes de sensibilisation et la facilité d'accès à la vaccination.

Nous nous questionnons également sur l'intérêt qu'il y aurait à développer d'autres vaccins contre les autres virus respiratoires, comme le VRS ou le rhinovirus.

En parallèle de la promotion de la vaccination, l'éducation pour le respect des règles d'hygiène, l'information et la sensibilisation des visiteurs et des soignants au lavage des mains, au port de masque, au report des visites restent essentiels.

-Co-infections : dans notre population, le taux de co-infection était très faible 1,9% (3/157) et incriminait à chaque fois un coronavirus. Les chiffres sont variables selon les études. Pour l'équipe de Katsurada et al. (113), les co-infections virales

correspondaient à 1,2%. Gilca et al. (110) ont retrouvé 2,3% de co-infections sur deux années, dans une population majoritairement âgée de 65 ans et plus. Pour Zhan et al. (111), les co-infections bactérie-virus ou deux virus étaient retrouvées dans 3% à 15% des cas, selon qu'il y ait une pneumonie ou un syndrome pseudo-grippal. Les principaux virus impliqués étaient le virus grippal et le virus *parainfluenza*. Falsey et al. (88) ont retrouvé 3,4% de co-infections virales dont beaucoup de rhinovirus et entérovirus. Contrairement à l'étude de Tramuto et al. (4) où la grippe était souvent détectée en co-infection avec d'autres virus, aucun de nos patients co-infectés n'avait de virus grippal.

Concernant la mortalité à J90 parmi les patients co-infectés, il y a eu 2 décès sur 3 ; mais au regard du faible nombre de cas, cela est difficile à interpréter. La notion d'augmentation de la mortalité au cours des co-infections virales est sujet à controverse. Dans la méta-analyse de Goka et al. (175), l'influence des co-infections sur l'apparition d'une maladie respiratoire virale sévère nécessitant une entrée en soins intensifs, sur l'apparition d'une bronchiolite ou d'une pneumonie n'était pas claire. De même, Asner et al. (176) ne montraient pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation ou la mortalité chez les sujets avec une co-infection virale comparée à ceux avec une infection virale sans co-infection avérée. Mais, ces deux méta analyses reprenaient essentiellement des études portant sur des populations pédiatriques. Par ailleurs, les mécanismes d'interactions entre plusieurs virus pouvant expliquer leurs virulences ne sont pas clairement élucidés (177).

-Limites : notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'un travail monocentrique qui a lieu sur une seule saison hivernale. Les chiffres de prévalence qui diffèrent d'une étude à une autre, peuvent être expliqués par une variabilité des virus selon les saisons, les années ou les régions du monde avec notamment des cultures différentes (structures familiales différentes par exemple). Gilca et al. (110) ont montré que sur deux saisons grippales, les taux des VRNG et de la grippe variaient.

De plus, nous nous sommes basés uniquement sur les données des comptes-rendus d'hospitalisation ou les informations dans les dossiers médicaux, récupérés *a posteriori*.

Il y a également un biais de sélection. Notre étude a inclu uniquement les patients hospitalisés, dans un seul centre en France. Concernant les personnes incluses qui vivaient en EHPAD ou en USLD, elles n'étaient pas représentatives de l'ensemble des patients institutionnalisés. Elles vivaient, pour certaines d'entre elles, dans des centres médicalisés, en étroite relation avec le CHU. Leur prise en charge, notamment la décision d'hospitaliser a pu être différente de celle d'un sujet vivant dans une institution non médicalisée, avec moindre effectif et surveillance nocturne.

Chez les personnes âgées, la présentation clinique d'une infection grippale ou à un VRNG peut être atypique. Loubet et al. (138) ont montré qu'un âge plus avancé est associé à des symptômes moins intenses lors d'un épisode grippal. La fièvre, les céphalées et les myalgies étaient moins fréquentes chez les patients de 65 ans et plus. Dans notre population, les symptômes conduisant à un prélèvement n'étaient pas bien définis. Ils étaient variés, pas uniquement respiratoires et pouvaient se retrouver seuls ou en combinaison : fièvre, confusion, altération de l'état général... Il y aurait donc pu avoir des patients avec des symptômes atypiques ou moins sévères, qui auraient pu être considérés comme ayant un syndrome grippal, sans pour autant avoir eu de prélèvements pour identification virale.

Parmi les cas non nosocomiaux inclus, 83% présentaient un syndrome grippal à leur entrée. Cependant, notre définition du syndrome grippal basée sur la présence d'une toux et/ou d'une fièvre et/ou d'une dyspnée ne correspondait pas aux autres définitions (OMS, ECDC, réseau Sentinelles ou SOS médecins). Il n'existe pas de définition consensuelle d'un syndrome grippal (40).

La méthode diagnostique utilisée, la RT-PCR multiplexe peut avoir des sensibilités différentes pour les virus et leurs différents sérotypes. Une possibilité concernant les prélèvements revenus négatifs serait qu'ils contenaient un virus non identifiable par la

méthode diagnostique du CHU ou que le prélèvement était réalisé trop tardivement, quand la clairance virale était devenue négative. Les prélèvements d'origine nasopharyngée peuvent aussi avoir des qualités différentes selon l'opérateur et la localisation du prélèvement.

A partir des résultats de notre étude, nous ne pouvons faire que des associations et non établir un lien de causalité, étant donnée la faiblesse de notre échantillon et nos connaissances limitées concernant la pathogénicité des virus. La corrélation entre excrétion virale et manifestation clinique n'est pas systématique (178). La pathogénicité de certains virus comme le bocavirus, le coronavirus et le rhinovirus est incertaine, puisque parfois découverts chez des patients asymptomatiques. Une sensibilité augmentée des techniques moléculaires pourrait expliquer leurs détections plus fréquentes. Nous aurions pu faire une comparaison avec les patients, ayant une PCR négative.

Dans l'étude de Hong et al. (168), 8% des patients avaient une co-infection bactérie-virus. *Staphylococcus aureus* était la bactérie la plus souvent retrouvée dans ces cas de co-infections. Katsurada et al. (113) ont retrouvé, chez les 85 ans et plus, 8,8% de co-infections bactérie-virus. Il existe un synergisme potentiel entre virus et bactérie, qui pourrait conduire à une augmentation de la mortalité et de la sévérité de la maladie. Certaines bactéries, comme *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Mycoplasma pneumoniae*, peuvent favoriser la réplication virale. Elles sécrètent des protéases, qui sont capables de dégrader les acides sialiques présents dans le mucus respiratoire. Le virus grippal peut donc plus facilement atteindre la cellule cible (179). *Staphylococcus aureus* et le virus grippal coopèrent également, avec une potentialisation de l'effet superantigène de l'entérotoxine B du staphylocoque au cours de l'infection par le virus grippal (180). L'effet superantigène active les lymphocytes T qui produisent alors massivement des cytokines. De plus, la vaccination contre le pneumocoque a montré une prévention d'un tiers des pneumonies virales dans une étude en Afrique du Sud, probablement par une action préventive contre les co-infections virus-bactérie (92).

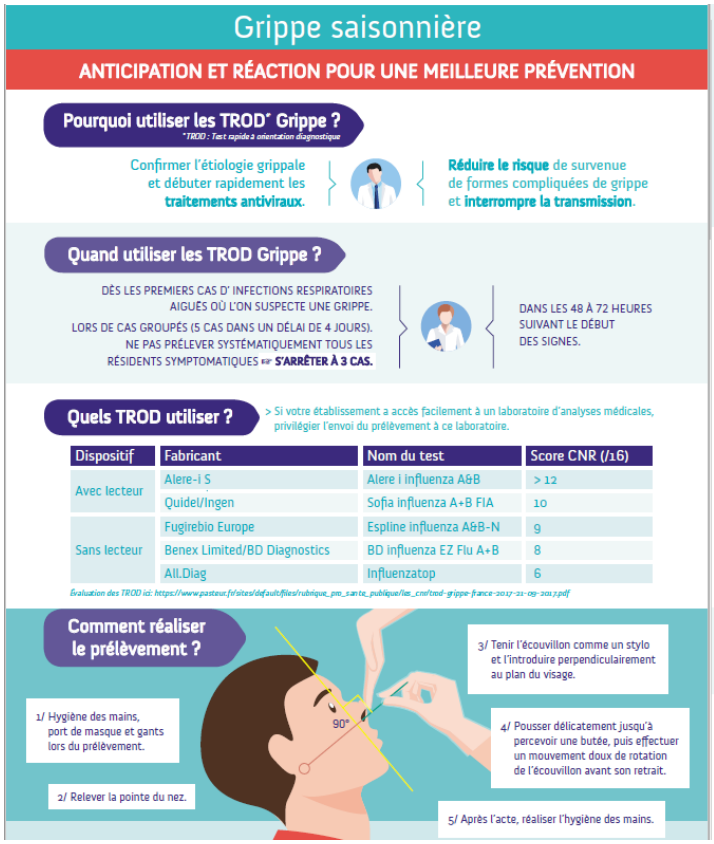
Une autre limite est l’absence de notion de la cause exacte de la mortalité dans notre population. Elle est souvent difficile à définir, surtout chez des patients polypathologiques.

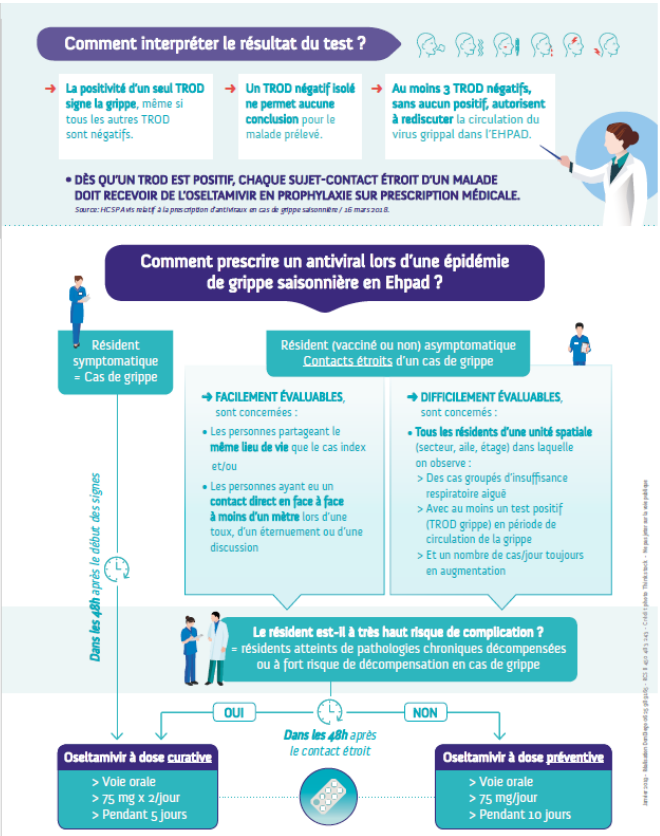
VII. CONCLUSION

Les infections virales respiratoires ont des conséquences sévères chez les personnes âgées. Cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique incluant 145 patients âgés hospitalisés ayant eu une PCR positive à un virus respiratoire durant l'hiver 2017 a montré une morbidité et une mortalité non négligeables, en particulier au sein des cas nosocomiaux, sans différence entre les groupes « grippe » et « VRNG ». L'usage des antibiotiques était élevé. Il est important de continuer à promouvoir la vaccination anti-grippale chez les personnes âgées, notamment porteurs d'une fibrillation atriale, mais aussi chez les soignants. Il est essentiel également que les professionnels de santé, comme les patients et la population appliquent les règles d'hygiène (port de masque, lavage des mains, limitation des déplacements…).

ANNEXES

Annexe 1 : Utilisation des TROD et prescription d'un antiviral en EHPAD (181)





Annexe 2 : Indications des INA (52)

Le traitement doit être initié le plus précocement possible sans attendre la confirmation virologique du cas ou du contact étroit		
Traitement curatif de personnes symptomatiques	**Traitement préemptif = contact étroit avéré + pas de symptômes + haut risque de complications (doses curatives)**	**Traitement prophylactique post-exposition**
-personnes jugées à risque de complications, quel que soit l'âge, y compris les femmes enceintes -personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état général s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes -personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe	Quel que soit l'âge : -patients avec comorbidité(s) -immunodéprimés	-uniquement chez les personnes jugées à risque de complications âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe -en collectivités de personnes à risques (par ex : collectivités de personnes âgées)

Annexe 3 : Traitement par INA : modes d'administration et posologies (52)

	Chez l'adulte		*Chez l'enfant*	
	Curatif	**Prophylaxie**	**Curatif**	**Prophylaxie**
Oseltamivir[a]	*Voie orale* pendant 5 jours 75 mg x 2/jour	*Voie orale* pendant 10 jours 75 mg/jour	*Voie orale* pendant 5 jours *13 ans et plus* :75 mg x 2/jour *1-12 ans* : 10 à 15 kg : 30 mg x 2/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 2/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 2/j > 40 kg : 75 mg x 2/j Nourrissons de 0 à 12 mois: pendant 5 jours3mg/kg x 2/j	*Voie orale* pendant 10 jours *13 ans et plus* :75 mg x 1/jour *1-12 ans* : 10 à 15 kg : 30 mg x 1/j > 15 à 23 kg : 45 mg x 1/j > 23 à 40 kg : 60 mg x 1/j > 40 kg : 75 mg x 1/j
Zanamivir [b]	*Voie inhalée* pendant 5 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour	*Voie inhalée* pendant 10 jours 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour	*Voie inhalée* pendant 5 jours **A partir de 5 ans** 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour	*Voie inhalée* pendant 10 jours **A partir de 5 ans** 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour

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

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

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

Annexe 4 : Recommandations pour le vaccin contre la grippe (59)

Recommandations générales

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

Recommandations particulières

La vaccination est recommandée chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
  - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
  - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
  - dysplasies broncho-pulmonaires[13] ;
  - mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
  - insuffisances cardiaques graves ;
  - valvulopathies graves ;
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
  - maladies des coronaires ;
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
  - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
  - néphropathies chroniques graves ;
  - syndromes néphrotiques ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
  - diabètes de type 1 et de type 2 ;
  - déficits immunitaires primitifs ou acquis (à l'exception des personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines) :
    - pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires,
    - maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur,
    - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ; (cf. tableaux 4.5.2)
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;

- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m2, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage[14] des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée (cf. supra) ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées[15].

Recommandations pour les professionnels

Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.

Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Annexe 5 : Schéma vaccinal de la grippe (59)

Vaccins trivalents administrés par voie intramusculaire (préférentiellement) ou sous cutanée profonde :

Vaccin trivalent Influvac®

Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 mL	1 ou 2*
De 3 ans à 8 ans	0,5 mL	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 mL	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

Vaccins tétravalents Fluarix Tetra® et Vaxigrip Tetra®

Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,5 mL**	1 ou 2*
De 3 ans à 8 ans	0,5 mL	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 mL	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

**La vaccination avec les vaccins grippaux tétravalents est effectuée avec une dose entière dès l'âge de 6 mois

Vaccin tétravalent : Influvac Tetra®

Ce vaccin dispose d'une AMM à partir de l'âge de **3 ans**

Âge	Dose	Nombre de doses
A partir de 3 ans	0,5 mL**	1 ou 2*
A partir de 9 ans	0,5 mL	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

**La vaccination avec les vaccins grippaux tétravalents est effectuée avec une dose entière dès l'âge de 6 mois

Annexe 6 : Score de co-morbidité de Charlson (106,107)

Score de comorbidité CHARLSON		
Catégorie	**Score**	**Critères**
Infarctus du myocarde	1	
Artériopathie périphérique	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrysme non traité > 6 cm
AIT/AVC sans déficit ou déficit léger	1	dont aphasie séquellaire
Démence	1	Déficit cognitif chronique, maladie d'Alzheimer, troubles cognitifs non étiquettés, MMS ≤ 24/30, syndrome de Korsakoff
Maladie pulmonaire chronique	1	BPCO, asthme, emphysème pulmonaire
Maladie ulcéreuse gastroduodénale	1	ulcère nécessitant un traitement, endobrachyoesophage ou dès qu'un patient a un traitement par IPP à dose curative
Hépatopathie légère	1	hépatite chronique
Connectivite	1	LED, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR modérée à sévère
Diabète non compliqué	1	pas d'atteinte d'organe et tant que traité (antidiabétiques oraux ou insulinothérapie)
Diabète compliqué	2	avec atteinte d'organe (rétino-, neuro-, néphro-pathie)
Hémiplégie	2	d'origine diverse, dont locked-in syndrome
Maladie rénale modérée à sévère	2	créatinine > 177 µmol/L ou > 20 mg/L
Tumeur sans métastase	2	si thérapie initiale ≤ 5 dernières années; les cancers cutanés hors mélanomes et les carcinomes in situ du col utérin ne sont pas inclus
Leucémie aiguë ou chronique	2	Leucémie myéloïde ou lymphoïde chronique, Leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, PV
Lymphome ou myélome	2	dont lymphosarcome, maladie de Waldenstrom / MGUS non pris en compte
Maladie hépatique modérée ou sévère	3	cirrhose, varices oesophagiennes, hypertension portale
Cancer métastasé	6	
SIDA	6	
Score total	**36**	

MMS : mini-mental state, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, IPP : inhibiteur de la pompe à proton, LED : lupus érythémateux disséminé, PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique, PR : polyarthrite rhumatoïde, PV : polyglobulie de Vaquez, MGUS : gammapathie monoclonale de signification indéterminée

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Research needs for the Battle against Respiratory Viruses (BRaVe). 2013 p. 42.

2. Troeger C, Blacker B, Khalil IA. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018;18:1191-210.

3. Equipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017. Bull Epidemiol Hebd. 2017;22:466-75.

4. Tramuto F, Maida CM, Napoli G, Mammina C, Casuccio A, Cala C, et al. Burden and viral aetiology of influenza-like illness and acute respiratory infection in intensive care units. Microbes Infect. 2016;18:270-6.

5. Jain A, Prakash S, Jain B. Contribution of non- influenza respiratory viruses in causation of Influenza like Illness (ILI) during influenza epidemic: A laboratory based study. Clin Epidemiol Glob Health. 2017;5:173-5.

6. Kodama F, Nace DA, Jump RLP. Respiratory Syncytial Virus and Other Noninfluenza Respiratory Viruses in Older Adults. Infect Dis Clin North Am. 2017;31:767-90.

7. Dunn JJ, Miller MB. Emerging Respiratory Viruses Other than Influenza. Clin Lab Med. 2014;34:409-30.

8. Treanor JJ. Chapitre 153 Orthomyxoviridae : Influenza Virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5ème.

9. Influenza (Seasonal) [Internet]. World Health Organization. [consulté le 22 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)

10. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. [consulté le 22 oct 2018]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe

11. GEIG - La Grippe - Impact économique [Internet]. [consulté le 22 oct 2018]. Disponible sur: http://www.grippe-geig.com/impact-economique.html

12. Mosnier A, Cohen JM, Daviaud I, Grog I. Estimation GROG du coût direct de l'épidémie de grippe 2005/2006. [consulté le 30 mai 2019]; Disponible sur: www.grog.org

13. Grippe/Données/Couverture vaccinale /Maladies à prévention vaccinale/Maladies infectieuses/ Dossiers thématiques/Accueil [Internet]. [consulté le 4 avr 2019]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-

thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe

14. Mereckiene J. Seasonal influenza vaccination in Europe overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2013–14 and 2014–15 influenza seasons. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [consulté le 14 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-europe-vaccination-recommendations-and-coverage-0

15. Wang M, Veit M. Hemagglutinin-esterase-fusion (HEF) protein of influenza C virus. Protein Cell. 2016;7:28-45.

16. Portela A, Digard P. The influenza virus nucleoprotein: a multifunctional RNA-binding protein pivotal to virus replication. J Gen Virol. 2002;83:723-34.

17. Amiel C. Virus de la grippe et barrière d'espèce. Rev Francoph Lab. 2010;(423):55-62.

18. Naffakh N, Tomoiu A, Rameix-Welti M-A, van der Werf S. Host Restriction of Avian Influenza Viruses at the Level of the Ribonucleoproteins. Annu Rev Microbiol. 2008;62:403-24.

19. Vasin AV, Temkina OA, Egorov VV, Klotchenko SA, Plotnikova MA, Kiselev OI. Molecular mechanisms enhancing the proteome of influenza A viruses: An overview of recently discovered proteins. Virus Res. 2014;185:53-63.

20. Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. Med Mal Infect. 2003;33:134-42.

21. Pinto LH, Lamb RA. The M2 Proton Channels of Influenza A and B Viruses. J Biol Chem. 2006;281:8997-9000.

22. Elderfield RA, Koutsakos M, Frise R, Bradley K, Ashcroft J, Miah S, et al. NB protein does not affect influenza B virus replication in vitro and is not required for replication in or transmission between ferrets. J Gen Virol. 2016;97:593-601.

23. Hutchinson EC. Influenza Virus. Trends in Microbiology. sept 2018;26(9):809-10.

24. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis. 2007;7:256-65.

25. Glezen WP, Couch RB, Six HR. The Influenza Herald Wave. Am J Epidemiol. 1982;116:589-98.

26. Chidiac C, Valour F, Ader F. Grippe saisonnière. In: E PILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 26ème. CMIT Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales; 2018. p. 467-73.

27. Russell CJ, Hu M, Okda FA. Influenza Hemagglutinin Protein Stability, Activation, and Pandemic Risk. Trends Microbiol. 2018;26:841-53.

28. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses. PLoS Pathog. 2013;9:e1003657.

29. Paules C, Subbarao K. Influenza. Lancet. 2017;390:697-708.

30. Veyssier P. Aspects cliniques de la grippe et facteurs de risque. In: La grippe : aspects actuels Groupe ECRIR. Médecine-Sciences FLAMMARION. p. 24-31.

31. Elliot A, Fleming D. Influenza and respiratory syncytial virus in the elderly.pdf. Expert Rev Vaccines. 2008;7:249-58.

32. Groupe de travail. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. Med Mal Infect. 2005;35:S237-44.

33. Bricaire F, Zeller V. La clinique de la grippe et son diagnostic. Infections virales respiratoires. :43-8.

34. Lee SW, Lee S, Sheen YH, Ha EK, Choi SH, Yang M-S, et al. Seasonal Cycle and Relationship of Seasonal Rhino- and Influenza Virus Epidemics With Episodes of Asthma Exacerbation in Different Age Groups. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9:517-25.

35. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest. 1959;38:213-65.

36. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018;378:345-53.

37. Hu J-J, Kao C-L, Lee P-I, Chen C-M, Lee C-Y, Lu C-Y, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. J Microbiol Immunol Infect. 2004;37:95-8.

38. Dworschak A, Wiebe B, Pohlmann U, Ehlen M, Scholer-Everts R, Bartmann P. Influenza A-associated Rhabdomyolysis with Acute Renal Failure. Klin Padiatr. 2008;220:266-7.

39. Freymuth F, Vabret A, Gouarin S. Diagnostic des infections à virus influenza. In: La grippe : aspects actuels Groupe ECRIR. Médecine-Sciences FLAMMARION. p. 15-21.

40. Manuguerra J, Mosnier A. Surveillance of influenza in Europe from October 1999 to February 2000. Euro Surveill. 2000;5:63-8.

41. grippenet.fr: Définitions [Internet]. [consulté le 29 nov 2018]. Disponible sur: https://www.grippenet.fr/fr/resultats/definitions/

42. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/ 945 - of 22 June 2018 - on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Official Journal of the European Union. 2018;74.

43. WHO. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [Internet]. 2013 [consulté le 29 nov 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf?ua=1

44. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection. Arch Intern Med. 2000;160:5.

45. Miller MR, Peters TR, Suerken CK, Snively BM, Poehling KA. Predictors of Influenza Diagnosis Among Patients With Laboratory-Confirmed Influenza. J Infect Dis. 2015;212:1604-12.

46. Peaper DR, Landry ML. Rapid Diagnosis of Influenza. Clin Lab Med. 2014;34:365-85.

47. Gaillat J, Piccoli S. Prescription antibiotique au cours de la grippe. In: La grippe : aspects actuels Groupe ECRIR. Médecine-Sciences Flammarion. p. 56-9.

48. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2015;385:1729-37.

49. Boikos C, Caya C, Doll MK, Kraicer-Melamed H, Dolph M, Delisle G, et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors in situations of pandemic and/or novel/variant influenza: a systematic review of the literature, 2009–15. J Antimicrob Chemother. 2017;72:1556-73.

50. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother. 2017;72:2990-3007.

51. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Mar CBD, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD008965.

52. HCSP. Avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière [Internet]. 2018 [consulté le 19 déc 2018] p. 30. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/

53. Escuret V, Frobert E, Lina B. Grippe et antiviraux. Réanimation. 2011;20:169-77.

54. Afssaps. Protocole d'utilisation therapeutique et de recueil d'informations Zanamivir [Internet]. 2011 [consulté le 8 mars 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr

55. Afssaps. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - Oseltamivir [Internet]. 2010 [consulté le 8 mars 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr

56. Król E, Rychłowska M, Szewczyk B. Antivirals — current trends in fighting influenza. ACTA Biochim Pol. 2014;61:495-504.

57. Dunning J, Baillie J, Cao B, Hayden F. Antiviral combinations for severe influenza. Lancet Infect Dis. 2014;14:1259-70.

58. Ministère chargée de la santé. Fiche mémo : les différents types de masques [Internet]. 2009 [consulté le 9 nov 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Masques.pdf

59. Ministère chargée de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 [Internet]. 2019 [consulté le 14 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf

60. Mosnier A, Daviaud I, Caini S, Berche H, Mansuy J, van der Werf S, et al. Does seasonal vaccination affect the clinical presentation of influenza among the elderly? A cross-sectional analysis in the outpatient setting in France, 2003–2014. Vaccine. 2017;35:2076-83.

61. Chiu P-J, Chen C-H, Chih Y-C. Effectiveness of the influenza vaccination program for the elderly in Taiwan. Vaccine. 2013;31:632-8.

62. Chan T-C, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu L-W, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of Influenza Vaccination in Institutionalized Older Adults: A Systematic Review. J Am Med Dir Assoc. 2014;15:226.e1-226.e6.

63. Lee W-J, Chen L-K, Tang G-J, Lan T-Y. The Impact of Influenza Vaccination on Hospitalizations and Mortality Among Frail Older People. J Am Med Dir Assoc. 2014;15:256-60.

64. FLUENZ TETRA - MesVaccins.net [Internet]. [consulté le 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/521-fluenz-tetra#vaccin_classe

65. FluMist Quadrivalent - MesVaccins.net [Internet]. [consulté le 22 oct 2019]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/636-flumist-quadrivalent

66. Flucelvax Tetra - MesVaccins.net [Internet]. [consulté le 24 oct 2019]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/595-flucelvax-tetra

67. Recombinant Influenza (Flu) Vaccine | CDC [Internet]. [consulté le 4 avr 2019]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_flublok-vaccine.htm

68. Zhou B, Li Y, Belser JA, Pearce MB, Schmolke M, Subba AX, et al. NS-based live attenuated H1N1 pandemic vaccines protect mice and ferrets. Vaccine. 2010;28:8015-25.

69. Camilloni B, Basileo M, Valente S, Nunzi E, Iorio AM. Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: A literature review. Hum Vaccin Immunother. 2015;11:553-63.

70. Giles BM, Ross TM. A computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) based H5N1 VLP vaccine elicits broadly reactive antibodies in mice and ferrets. Vaccine. 2011;29:3043-54.

71. Krammer F. Emerging influenza viruses and the prospect of a universal influenza virus vaccine. Biotechnol J. 2015;10:690-701.

72. Hai R, Krammer F, Tan GS, Pica N, Eggink D, Maamary J, et al. Influenza Viruses Expressing Chimeric Hemagglutinins: Globular Head and Stalk Domains Derived from Different Subtypes. J Virol. 2012;86:5774-81.

73. Houser K, Subbarao K. Influenza Vaccines: Challenges and Solutions. Cell Host Microbe. 2015;17:295-300.

74. Into the history of influenza control... [Internet]. WHO. [consulté le 12 juin 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/influenza/gip-anniversary/en/

75. OMS. GISRS Système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte. 2018.

76. European Influenza Surveillance Network (EISN) [Internet]. ECDC. [consulté le 5 avr 2019]. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn

77. Qui sommes nous ? [Internet]. Santé Publique France. [consulté le 24 oct 2019]. Disponible sur: /a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous

78. Missions du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) [Internet]. Institut Pasteur. [consulté le 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-reference/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe/missions-du-cnr-virus-infections-respiratoires-dont-grippe

79. Human Parainfluenza Viruses | HPIV Seasons [Internet]. CDC. [consulté le 18 mai 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parainfluenza/seasons.html

80. Kayser F, Böttger E, Zinkernagel R. Manuel de poche de Microbiologie médicale.

81. Branche A, Falsey A. Parainfluenza Virus Infection. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37:538-54.

82. Human Parainfluenza Viruses | Symptoms and HPIV Illnesses [Internet]. CDC. [consulté le 5 avr 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parainfluenza/about/symptoms.html

83. Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan MC, Balfour HHJ, Hertz MI. Parainfluenza Virus Respiratory Infection after Bone Marrow Transplantation. N Engl J Med. 1992;326:921-6.

84. Human Parainfluenza Viruses | HPIV Prevention and Treatment [Internet]. CDC. [consulté le 19 avr 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parainfluenza/about/prevention-treatment.html

85. Freymuth F. Infections à virus respiratoire syncytial et virus para-influenza : prévention et traitement. EMC - Pédiatrie. 2004;1:28-32.

86. Ader F. Virus pneumotropes communautaires hors grippe. In: E PILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. 26ème. CMIT Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales; 2018. p. 474-7.

87. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. Front Cell Neurosci. 2018;12:1-15.

88. Falsey AR, McElhaney JE, Beran J, van Essen GA, Duval X, Esen M, et al. Respiratory Syncytial Virus and Other Respiratory Viral Infections in Older Adults With Moderate to Severe Influenza-like Illness. J Infect Dis. 2014;209:1873-81.

89. Anderson N, Binnicker M. Morbidity and mortality among patients with respiratory syncytial virus infection: a 2-year retrospective review. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2016;85:367-71.

90. Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High Morbidity and Mortality in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. Clin Infect Dis. 2013;57:1069-77.

91. Malosh RE, Martin ET, Callear AP, Petrie JG, Lauring AS, Lamerato L, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization in middle-aged and older adults. J Clin Virol. 2017;96:37-43.

92. Ruuskanen O. Viral pneumonia. Lancet. 2011;377:1264-75.

93. Tang JW, Lam TT, Zaraket H, Lipkin WI, Drews SJ, Hatchette TF, et al. Global epidemiology of non-influenza RNA respiratory viruses: data gaps and a growing need for surveillance. Lancet Infect Dis. 2017;17:e320-6.

94. Zlateva K, De Vries J. Prolonged shedding of rhinovirus and re-infection in adults with respiratory tract illness. Eur Respir J. 2014;44:169-77.

95. To K, Lau S, Chan K-H, Mok K-Y, Luk H, Yip C, et al. Pulmonary and extrapulmonary complications of human rhinovirus infection in critically ill patients. J Clin Virol. 2016;77:85-91.

96. To K, Yip C, Yuen K-Y. Rhinovirus From bench to bedside. J Formos Med Assoc. 2017;116:496-504.

97. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. Int J Infect Dis. 2014;25:45-52.

98. Boivin G, Serres GD, Hamelin M-E, Cote S, Argouin M, Tremblay G, et al. An Outbreak of Severe Respiratory Tract Infection Due to Human Metapneumovirus in a Long-Term Care Facility. Clin Infect Dis. 2007;44:1152-8.

99. Schuster JE, Williams JV. Human Metapneumovirus. Microbiol Spectr. 2014;2.

100. 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;9:291-300.

101. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. Rev Francoph Lab. 2016;(487):25-33.

102. Bouvier M, Chen W-J, Arnold JC, Fairchok MP, Danaher PJ, Lalani T, et al. Species-specific clinical characteristics of human coronavirus infection among otherwise healthy adolescents and adults. Influenza Other Respir Viruses. 2018;12:299-303.

103. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. World J Gastroenterol. 2016;22:8684-97.

104. Ong DSY, Schuurman R, Heikens E. Human bocavirus in stool: A true pathogen or an innocent bystander? J Clin Virol. 2016;74:45-9.

105. Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. Clin Microbiol Rev. 2014;27:441-62.

106. SFGG. Enquête PUGG 2017 : Grippe chez le sujet âgé [Internet]. 2017 [consulté le 30 mai 2018]. Disponible sur: https://sfgg.org/professionnels/enquetes-pugg-pratiques-et-usages-en-geriatrie-et-en-gerontologie/

107. Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.

108. Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, Lescure F-X, Chougar T, Brugière O, et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. PLoS One. 2017;12:e0180888.

109. Bénézit F. Mortalité et facteurs de risque d'infection respiratoires virales non grippales chez les adultes hospitalisés : une étude prospective multicentrique. Rennes 1; 2016.

110. Gilca R, Amini R, Douville-Fradet M, Charest H, Dubuque J, Boulianne N, et al. Other Respiratory Viruses Are Important Contributors to Adult Respiratory Hospitalizations and Mortality Even During Peak Weeks of the Influenza Season. Open Forum Infect Dis. 2014;1:ofu086.

111. Zhan Y, Yang Z, Chen R, Wang Y, Guan W, Zhao S. Respiratory virus is a real pathogen in immunocompetent community-acquired pneumonia: comparing to influenza like illness and volunteer controls. BMC Pulmonary Medicine. 2014;14(144).

112. Kwak HJ, Park DW, Kim JE, Park MK, Koo GW, Park TS, et al. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Viral Infections in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tohoku J Exp Med. 2016;240:131-9.

113. Katsurada N, Suzuki M, Aoshima M. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. BMC Infect Dis. 2017;17:755.

114. Civljak R, Tot T, Falsey AR, Huljev E, Vranes J, Ljubin-Sternak S. Viral pathogens associated with acute respiratory illness in hospitalized adults and elderly from Zagreb, Croatia, 2016 to 2018. J Med Virol. 2019;91:1202-9.

115. Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, Borremans A, Beuselinck K, Lagrou K, et al. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. J Clin Virol. 2017;94:72-8.

116. Qu J, Gu L, Pu Z. Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity. BMC Infect Dis. 2015;15:89.

117. Falsey A, Hennessey P, Formica M, Walsh E. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. N Engl J Med. 2005;352:11.

118. Cohen R, Babushkin F, Geller K, Finn T. Characteristics of hospitalized adult patients with laboratory documented Influenza A, B and Respiratory Syncytial Virus – A single center retrospective observational study. PLoS One. 2019;14:e0214517.

119. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, Adrados D, Bouza E. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. J Hosp Infect. 2018;100:463-8.

120. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, et al. Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. Clin Microbiol Infect. 2017;23:253-9.

121. Hung I, Zhang A, To K, Chan J, Zhu S, Zhang R, et al. Unexpectedly Higher Morbidity and Mortality of Hospitalized Elderly Patients Associated with Rhinovirus Compared with Influenza Virus Respiratory Tract Infection. Int J Mol Sci. 2017;18.

122. Choi S-H, Huh JW, Hong S-B, Lee JY, Kim S-H, Sung H, et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: Comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. J Clin Virol. 2015;62:41-7.

123. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Med Mal Infect. 2011;41:221-8.

124. Gómez-Cerquera JM, Daroca-Pérez R, Baeza-Trinidad R, Casañas-Martinez M, Mosquera-Lozano JD, Ramalle-Gómara E. Validity of procalcitonin for the diagnosis of bacterial infection in elderly patients. Enferm Infecc Microbio Clin. 2015;33:521-4.

125. Aksaray S, Alagoz P, Inan A, Cevan S, Ozgultekin A. Diagnostic value of sTREM-1 and procalcitonin levels in the early diagnosis of sepsis. North Clin Istanb. 2017;3:175-82.

126. Su L, Liu D, Chai W, Liu D, Long Y. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016;6:e010314.

127. Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. Am J Emerg Med. juill 2013;31:1086-91.

128. Teng F, Wan T-T, Guo S-B, Liu X, Cai J-F, Qi X, et al. Outcome prediction using the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin for influenza patients. Med Clin (Barc). 2019;

129. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. Crit Care Med. 2003;31:670-5.

130. Medicalcul - Score MEDS Infectiologie [Internet]. [consulté le 24 sept 2019]. Disponible sur: http://medicalcul.free.fr/meds.html

131. Li X, Li J, Meng L, Zhu W, Liu X, Yang M, et al. Viral etiologies and epidemiology of patients with acute respiratory infections based on sentinel hospitals in Gansu Province, Northwest China, 2011-2015. J Med Virol. 2018;90:828-35.

132. Nguyen DNT, Mai LQ, Bryant JE, Hang NLK, Hoa LNM, Nadjm B, et al. Epidemiology and etiology of influenza-like-illness in households in Vietnam; it's not all about the kids! J Clin Virol. 2016;82:126-32.

133. Espérance de vie à divers âges en 2018 | Insee [Internet]. [consulté le 25 sept 2019]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631

134. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [Internet]. Santé Publique France. [consulté le 30 mai 2019]. Disponible sur: /determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age

135. Promouvoir la vaccination contre la grippe auprès des seniors [Internet]. OMS. 2017 [consulté le 17 sept 2018]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2017/10/giving-influenza-vaccination-a-boost-among-older-people

136. HCSP. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes [Internet]. 2017 [consulté le 9 mars 2018] p. 13. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/

137. Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, Kouides RW, Yuen JB, Menegus M, et al. Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Infections in the Hospitalized Elderly. J Infect Dis. 1995;172:389-94.

138. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, Duval X, et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study. J Clin Virol. 2016;79:68-73.

139. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Co-morbidities associated with influenza-attributed mortality, 1994–2000, Canada. Vaccine. 2008;26:4697-703.

140. Freitas ARR, Donalisio MR. Excess of Mortality in Adults and Elderly and Circulation of Subtypes of Influenza Virus in Southern Brazil. Front Immunol. 2018;8.

141. Álvarez-Lerma F, Marín-Corral J, Vilà C, Masclans JR, Loeches IM, Barbadillo S, et al. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. J Hosp Infect. 2017;95:200-6.

142. Lynfield R, Davey R, Dwyer DE, Losso MH, Wentworth D, Cozzi-Lepri A, et al. Outcomes of Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Infection: Results from Two International Cohort Studies. PLoS One. 2014;9:e101785.

143. Lee N, Choi KW, Chan PKS, Hui DSC, Lui GCY, Wong BCK, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. Thorax. 2010;65:510-5.

144. Garg S, Jain S, Dawood FS, Jhung M, Pérez A, D'Mello T, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection—United States, 2005–2008. BMC Infect Dis. 2015;15:369.

145. Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. PLoS One. 2019;14:e0210353.

146. Gutiérrez-Cuadra M, González-Fernández JL, Rodríguez-Cundin P, Fariñas-Álvarez C, San Juan MV, Parra JA, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with pandemic 2009 Influenza A(H1N1)v virus infection admitted to hospitals with different levels of health-care. Rev Esp Quimioter. 2012;25:56-64.

147. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Márquez JA, Zaragoza R, Granada R, Ruiz-Santana S, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Prognosis of Elderly Adults with Severe Forms of Influenza A (H1N1). J Am Geriatr Soc. 2013;61:350-6.

148. Collège national des enseignants de cardiologie et de la Société française de cardiologie. Cardiologie. 2ème édition. Elsevier Masson;

149. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, Incidence, Prognosis, and Predisposing Conditions for Atrial Fibrillation: Population-Based Estimates. Am J Cardiol. 1998;82:2N-9N.

150. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, et al. Cardioembolic vs. Noncardioembolic Strokes in Atrial Fibrillation: Frequency and Effect of Antithrombotic Agents in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Studies. Cerebrovasc Dis. 2000;10:39-43.

151. Börschel CS, Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure - A cause for concern. Int J Cardiol. 2019;287:162-73.

152. O'Neal WT, Sangal K, Zhang Z-M, Soliman EZ. Atrial Fibrillation and Incident Myocardial Infarction in the Elderly. Clin Cardiol. 2014;37:750-5.

153. Gully C, Baron O, Nguyen Khak O, Ridard C, Lipp D, Zeninari B, et al. Infarctus du myocarde par embolie coronaire : pas si rare que cela ? Revue de la littérature à propos de cinq observations de patients en arythmie complète par fibrillation auriculaire. Ann Cardiol Angeiol. 2008;57:290-4.

154. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang Z-M, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment Elevation versus Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2015;131:1843-50.

155. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2263-70.

156. Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis N. Update on the Association of Inflammation and Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21:1064-70.

157. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. Circ J. 2015;79:495-502.

158. Pawelka E, Karolyi M, Daller S, Kaczmarek C, Laferl H, Niculescu I, et al. Influenza virus infection: an approach to identify predictors for in-hospital and 90-day mortality from patients in Vienna during the season 2017/18. Infection. 2019;

159. Toschke AM, Heuschmann PU, Wood O, Wolfe CDA. Temporal relationship between influenza infections and subsequent first-ever stroke incidence. Age and Ageing. 2008;38:100-3.

160. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case–control studies. Heart. 2015;101:1738-47.

161. Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2017;48:103-10.

162. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med. 2004;351:2611-8.

163. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The Value of Neuraminidase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Seasonal Influenza: A Systematic Review of Systematic Reviews. PLoS One. 2013;8:e60348.

164. Ghazi IM, Nicolau DP, Nailor MD, Aslanzadeh J, Ross JW, Kuti JL. Antibiotic Utilization and Opportunities for Stewardship Among Hospitalized Patients With Influenza Respiratory Tract Infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37:583-9.

165. Hughes MM, Praphasiri P, Dawood FS, Sornwong K, Ditsungnoen D, Mott JA, et al. Effect of acute respiratory illness on short-term frailty status of older adults in Nakhon Phanom, Thailand—June 2015 to June 2016: A prospective matched cohort study. Influenza Other Respir Viruses. 2019;13:391-7.

166. Barker WH, Borisute H, Cox C. A Study of the Impact of Influenza on the Functional Status of Frail Older People. Arch Intern Med. 1998;158:645-50.

167. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. The impact of influenza on functional decline. J Am Geriatr Soc. 2012;60:1260-7.

168. Hong H-L, Hong S-B, Ko G-B, Huh JW, Sung H, Do K-H, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. PLoS One. 2014;9:e95865.

169. Chow EJ, Mermel LA. Hospital-Acquired Respiratory Viral Infections: Incidence, Morbidity, and Mortality in Pediatric and Adult Patients. Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx006.

170. HCSP. Efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé [Internet]. 2014 [consulté le 19 déc 2018] p. 11. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/

171. Amodio E, Restivo V, Firenze A, Mammina C, Tramuto F, Vitale F. Can influenza vaccination coverage among healthcare workers influence the risk of nosocomial influenza-like illness in hospitalized patients? J Hosp Infect. 2014;86:182-7.

172. Guthmann J-P, Fonteneau L, Ciotti C. Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(35-36):371-6.

173. Loulergue P, Fonteneau L, Armengaud J-B. Couverture vaccinale des étudiants en santé en stage dans les hôpitaux de l'Assistance Publique -Hôpitaux de Paris en 2009. Enquête STUDYVAX. Bull Epidemiol Hebd. 2011;376-8.

174. Elias C, Fournier A, Vasiliu A, Beix N, Demillac R, Tillaut H, et al. Seasonal influenza vaccination coverage and its determinants among nursing homes personnel in western France. BMC Public Health. 2017;17:634.

175. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: A systematic review. Paediatr Respir Rev. 2014;15:363-70.

176. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical Disease Severity of Respiratory Viral Co-Infection versus Single Viral Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2014;9:e99392.

177. DaPalma T, Doonan BP, Trager NM, Kasman LM. A systematic approach to virus–virus interactions. Virus Res. 2010;149:1-9.

178. Graat J, Schouten E, Heijnen M, Kok F, Pallast E, de Greeff S, et al. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. J Clin Epidemiol. 2003;56:1218-23.

179. Lina B. Interactions bactéries et virus grippal. In: La grippe : aspects actuels Groupe ECRIR. Médecine-Sciences Flammarion. p. 52-5.

180. Zhang WJ, Sarawar S, Nguyen P, Daly K, Rehg JE, Doherty PC, et al. Lethal synergism between influenza infection and staphylococcal enterotoxin B in mice. J Immunol. 1996;157:5049-60.

181. CPIAS. Grippe saisonnière - Anticipation et réaction pour une meilleure prévention [Internet]. 2018 [consulté le 19 déc 2018]. Disponible sur: www.cpias-pdl.com/

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

RESUME

Introduction. Les infections respiratoires virales sont une cause importante de mortalité et de morbidité chez les personnes âgées. L'objectif de cette étude était de déterminer le pronostic à 3 mois des patients gériatriques hospitalisés ayant une infection respiratoire virale à l'admission ou au cours du séjour hospitalier.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective qui a inclus des patients hospitalisés et les résidents du pôle de gériatrie du CHU de Poitiers avec une recherche PCR positive à un virus respiratoire, de décembre 2016 à avril 2017. Plusieurs variables étaient recueillies notamment les données sociodémographiques et médicales des patients, les complications observées et le pronostic dans les 90 jours qui suivaient la date du diagnostic biologique. Le critère de jugement principal était la mortalité dans les 90 jours, après diagnostic biologique. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'une réhospitalisation et d'une institutionnalisation dans les 90 jours suivant la date du diagnostic biologique. Le pronostic des syndromes grippaux dus aux virus de la grippe a été comparé ensuite avec celui des virus respiratoires non grippaux (VRNG).

Résultats. 145 personnes ont été incluses, d'âge moyen 87,0 +/- 7,3 ans, avec un sex ratio H/F de 0,71 et dont 88% (128/145) avaient au moins une comorbidité ; 50% des patients avaient une infection d'origine nosocomiale. A 3 mois, dans la population totale, les taux de mortalité toutes causes confondues, de réhospitalisation non programmée et d'institutionnalisation étaient respectivement de 27% (39/145), 16% (23/145) et 53% (77/145) des patients. En analyse multivariée, pour l'ensemble des syndromes grippaux, un séjour en unité de court séjour ou en Soins de suite et Réadaptation (OR 17,48 [1,92 - 158,87] p = 0,01), la présence d'une tumeur sans métastase (OR 6,95 [1,64 - 29,50] p = 0,01) ou avec métastase (OR 35,36 [2,14 - 585,42] p = 0,01) étaient des facteurs de risque associés à la mortalité à 3 mois. A J90, dans le groupe « grippe » et dans le groupe « VRNG », les taux de mortalité toutes causes confondues étaient respectivement de 30% (19/63) et de 24% (20/82). Il n'y avait pas de différence significative pour le pronostic à J90 entre les deux groupes, tant sur le plan mortalité que les critères secondaires (p respectivement à

0,44, 0,31 et 0,45). La présence d'une fibrillation atriale était un facteur de risque indépendant, associée à la mortalité à J90 en cas d'infection grippale (OR 5,87 [1,75-19,69] p = 0,004).

Conclusion. Les infections respiratoires virales sont fréquentes chez les personnes âgées hospitalisées et responsables d'une mortalité élevée (27% à 3 mois), quel que soit le virus respiratoire incriminé. La promotion de la vaccination anti-grippale, ainsi que l'éducation aux règles d'hygiène sont essentielles pour diminuer le risque d'infection virale, notamment chez les patients atteints d'une fibrillation atriale.

Mots clés : grippe, virus respiratoires, mortalité, gériatrie