



À propos des cas de grippe grave hospitalisés en réanimation à La Réunion en 2014

Xavier Hoarau

► To cite this version:

Xavier Hoarau. À propos des cas de grippe grave hospitalisés en réanimation à La Réunion en 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01247982

HAL Id: dumas-01247982

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01247982>

Submitted on 23 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux – Collège Sciences de la santé

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2015

Thèse n°147

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Spécialité MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement le 9 novembre 2015

Par Xavier David HOARAU

Né le 16 mai 1988 à Saint Pierre (La Réunion)

**À PROPOS DES CAS DE GRIPPE GRAVE HOSPITALISÉS
EN RÉANIMATION À LA RÉUNION EN 2014**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Bernard-Alex GAÛZÈRE

Rapporteur et Membre du jury

Monsieur le Professeur Pierre AUBRY

Membres du jury

Monsieur le Professeur Denis MALVY	Président
Monsieur le Professeur Pierre AUBRY	Jury
Monsieur le Docteur Bernard-Alex GAÛZÈRE	Jury
Monsieur le Docteur Jean-Marc FRANCO	Jury
Monsieur le Docteur Philippe GOMARD	Jury

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Denis MALVY,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier à Bordeaux
Maladies infectieuses et médecine tropicale

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Merci pour l'enseignement de médecine tropicale que vous m'avez prodigué durant mes années d'études de médecine à Bordeaux. C'est de vous que me vient mon goût pour la médecine tropicale.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Pierre AUBRY,
Ancien Professeur de médecine tropicale du Service de Santé des Armées
Professeur visiteur de l'Université de Bordeaux

Merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse et de faire partie de ce jury.

Merci d'avoir pris le temps de lire et de juger mon travail.

Merci aussi pour votre enseignement de médecine tropicale et votre exemple de médecin voyageur que j'espère suivre prochainement.

À Monsieur le Docteur Bernard-Alex GAUZERE,
Praticien Hospitalier en réanimation à Saint Denis de La Réunion
Professeur visiteur de l'Université de Bordeaux

Je souhaiterais vous faire part de ma reconnaissance pour m'avoir proposé de réaliser ce travail de thèse avec vous. C'est un honneur.

Merci d'avoir été disponible et patient ainsi que pour vos bons conseils tout au long de ce travail de longue haleine.

Merci pour l'enseignement de médecine tropicale que vous m'avez prodigué et pour le goût que vous véhiculez en faveur la médecine humanitaire.

À Monsieur le Dr Jean-Marc FRANCO,
Médecin généraliste à Saint Philippe de La Réunion
Professeur associé de médecine générale

Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de mon jury.

Merci pour votre enseignement durant ce troisième cycle d'études médicales.

Vous représentez la médecine générale que j'ai choisie et que j'apprends à aimer de plus en plus chaque jour.

À Monsieur le Docteur Philippe GOMARD,
Médecin généraliste à Saint Louis de La Réunion

Je te remercie de me faire l'honneur de participer à la soutenance de ma thèse.

Merci de m'avoir ouvert ton univers professionnel, d'avoir partagé avec moi ton cabinet et ta patientèle dont tu prends tant soin, aussi bien en tant que stagiaire que remplaçant.

Merci de m'avoir fait rêver en m'ayant fait part de tes expériences dans l'humanitaire.

Merci à Elise BROTTET de la CIRE Océan Indien et à Clément Filisetti interne à l'unité de soutien méthodologique du CHU de La Réunion pour l'aide qu'ils m'ont apportée durant ce travail.

À mes très chers parents, qui m'ont permis de faire ces longues études, loin du foyer familial réunionnais. Merci pour votre amour, votre patience et votre soutien. J'espère que vous êtes fier de votre deuxième fils.

Merci papa pour ton goût du voyage et de la convivialité. Merci maman pour le respect de soi et de la santé.

À Roger pour son grand cœur.

À mon frère, qui est lui aussi dans le soin, même si nos approches sont différentes, elles sont complémentaires. Que la liberté, le goût du voyage et celui pour l'Afrique qui nous animent, guident nos destins. Je te souhaite d'être heureux.

À Stella, dont je partage la vie depuis plus de cinq ans maintenant. Merci pour ton aide et ton soutien. Je suis heureux que nos destins aient la même direction, celle de l'amour et du respect de notre prochain et de notre belle planète, de l'aide aux plus démunis dans les pays en voie de développement, ainsi que ce goût pour l'Afrique que tu as découvert avec moi. J'espère qu'il s'agit là de l'annonce d'une belle vie et d'une belle carrière ensemble, sous les tropiques.

À mes six grands-parents : à mamie Paulette, papi Jeannot et papi Zalan qui nous ont quittés mais à qui je pense très fort ; à mamie Mery que j'admire et que je soutiens ; à ma grand-mère malgache Dadé à qui je pense fort malgré la distance, et à mon papi adoptif Aimé pour qui j'ai énormément d'affection.

À ma grande famille, j'espère vous faire honneur en étant le premier médecin de la famille.

À ma belle-famille de la région bordelaise, merci pour l'accueil que vous m'avez réservé durant mes années à Bordeaux. Je pense à vous malgré la distance.

À Bruno, Damien et Doudou à qui je dois beaucoup.

À tous mes amis dont j'ai croisé le chemin durant ces 27 années de vie.

Je pense particulièrement à la « team tan salé et zavirons ». Dix ans cette année qu'on s'était donné rendez-vous après s'être quitté au lycée. Fred, Hugo, Antoine AN, Antoine L, Mumu, Séb, Ricken, Vlody, Raf, Mamou, Elsa, Pauline, Thomas, Rob, Cez et bien d'autres...

À mes amis réunionnais de médecine avec qui on a fait un long parcours de la P1 jusque dans « la fré » à Bordeaux où on s'est bien soutenu jusqu'au bout. Soyons fiers ! Mati, Alex, Mei, Elsa, Quentin, Bisson, Lisa, Jasmine, Catherine, Julie, Marimoutou, Cécile, Azzo, Crockett, Charlie, etc.

À mes amis bordelais pour les souvenirs de malades qu'on a partagé et pour leur accueil : Vincent, Cadier, Daudée, Olivia, Margaux, Inès, Philou, Lamazou et Athé.

À mes amis internes réunionnais et mahorais pour ces dernières années de folie. Séb, Erica, Ronan, Clem, Séb Poinçonet, Kali, Eléna, Cyril, Mélo, Dr Collet, ma cousine des îles Poapi, crazy Nono, Armellou, Bako, Lolo, Amber, Lucas, Séb Nguyen, Martin, Marie-Laure, Marjo...

À tous les professionnels de santé dont j'ai croisé la route et qui m'ont fait grandir en tant que médecin, ainsi que pour l'enseignement qu'ils m'ont dispensé (services de gynécologie, de pédiatrie et des urgences de Saint Denis, Pascal Méliani, Dan Lu, Philippe Gomard, Jean-Yves Cosnefroy, Cyril Charlin, Gwénaelle Runavot, Patrice Tournebize, les urgentistes durant les gardes et bien d'autres). Une pensée particulière pour mon semestre à Mayotte où j'ai adoré pratiquer une médecine de qualité dans un contexte d'endémies tropicales.

À mon Île de La Réunion. À Madagascar, si belle, si fragile.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	10
CONTEXTE.....	12
I. NOTIONS SUR LA RÉUNION	12
1) <i>Climatologie.....</i>	<i>12</i>
2) <i>État de santé des Réunionnais</i>	<i>13</i>
II. GÉNÉRALITÉS SUR LA GRIPPE.....	16
1) <i>Épidémiologie générale.....</i>	<i>16</i>
2) <i>Agent causal</i>	<i>17</i>
3) <i>Physiopathologie.....</i>	<i>22</i>
4) <i>Présentations cliniques.....</i>	<i>24</i>
5) <i>Examens paracliniques.....</i>	<i>26</i>
6) <i>Traitements de la grippe saisonnière</i>	<i>28</i>
7) <i>Prévention</i>	<i>31</i>
III. LES PANDÉMIES GRIPPALES AU COURS DE L'HISTOIRE.....	36
IV. LA GRIPPE À LA RÉUNION	40
1) <i>Surveillance de la grippe à La Réunion.....</i>	<i>40</i>
2) <i>La vaccination antigrippale à La Réunion</i>	<i>42</i>
PATIENTS ET MÉTHODES.....	43
I. SÉLECTION DES PATIENTS	43
II. OBSERVATION, RECUEIL DE DONNÉES.....	44
III. LOGICIEL DE TRAITEMENT DE DONNÉES.....	46
RÉSULTATS.....	47
I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CAS DE GRIPPE GRAVE..	47
1) <i>Description des séjours.....</i>	<i>47</i>
2) <i>Indicateurs de la gravité des cas.....</i>	<i>48</i>
3) <i>Caractéristiques démographiques</i>	<i>49</i>
4) <i>Antécédents des patients</i>	<i>51</i>
5) <i>Caractéristiques des patients sans facteurs de risque de grippe grave</i>	<i>54</i>
6) <i>Statut vaccinal pour la grippe</i>	<i>54</i>
7) <i>Caractéristiques des patients décédés.....</i>	<i>55</i>
II. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES.....	57
III. CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	57

DISCUSSION	62
I. UNE ÉPIDÉMIE DE GRIPPE INTENSE ET GRAVE	63
II. DES FORMES SÉVÈRES CHEZ DES PATIENTS À RISQUE	67
III. DES FORMES SÉVÈRES À VIRUS B	71
IV. DÉFAUT DE VACCINATION DANS LES POPULATIONS À RISQUE ?	74
1) <i>Une couverture vaccinale insuffisante</i>	<i>74</i>
2) <i>Pourquoi la couverture vaccinale est-elle si faible ?</i>	<i>76</i>
3) <i>Comment améliorer la protection vaccinale des personnes à risque ?</i>	<i>80</i>
V. SOUS-UTILISATION DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX	86
1) <i>Les recommandations concernant l'utilisation des antiviraux</i>	<i>86</i>
2) <i>Une sous-utilisation des antiviraux</i>	<i>86</i>
3) <i>Quels freins à la prescription des antiviraux ?</i>	<i>87</i>
4) <i>Comment augmenter la prescription des antiviraux ?</i>	<i>89</i>
VI. LIMITES DE L'ÉTUDE	91
CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE	94
ANNEXES	102
SERMENT MÉDICAL D'HIPPOCRATE	105

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : TEMPERATURES MOYENNES MINIMALES ET MAXIMALES A SAINT DENIS (AU NIVEAU DE LA MER) ET A LA PLAINE DES CAFRES (1 300M D'ALTITUDE).....	12
FIGURE 2 : REPARTITION DES ETABLISSEMENTS HOSPITALIERS PUBLICS ET PRIVES A LA REUNION EN 2014	14
FIGURE 3 : CARTES DE LA DENSITE DE MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX A LA REUNION AU 1ER JANVIER 2011.....	15
FIGURE 4 : SCHEMA D'UNE PARTICULE VIRALE INFLUENZA.....	18
FIGURE 5 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES MODIFICATIONS ANTIGENIQUES DES VIRUS INFLUENZA.....	20
FIGURE 6 : ORIGINE DES NOUVEAUX SOUS-TYPES DE VIRUS A INFECTANT L'HOMME	21
FIGURE 7 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA REPLICATION DES VIRUS GRIPPAUX DANS LA CELLULE RESPIRATOIRE	23
FIGURE 8 : FRISE CHRONOLOGIQUE DE L'HISTORIQUE DES DERNIERES PANDEMIES GRIPPALES	36
FIGURE 9 : PHOTO DE SOLDATS ATTEINTS DE LA GRIPPE ESPAGNOLE EN 1918 AU CAMP FUNSTON (KANSAS), <i>NATIONAL MUSEUM OF HEALTH AND MEDICINE, AFIP (WASHINGTON, D.C.)</i>	37
FIGURE 10 : SCHEMA DES SYSTEMES DE SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN FRANCE (SOURCE INVS FRANCE).....	40
FIGURE 11 : REPARTITION DANS LE TEMPS DES ADMISSIONS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014 (N=31).....	47
FIGURE 12 : FREQUENCES DES DIFFERENTS MOTIFS D'ADMISSION EN REANIMATION DES CAS DE GRIPPE GRAVE EN 2014 (N=31).....	48
FIGURE 13 : PREVALENCE DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014 REPARTIS PAR TRANCHES D'AGES (N=31).....	49
FIGURE 14 : DIAGRAMME DE REPARTITION EN POURCENTAGE CUMULE DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014 EN FONCTION DU NOMBRE DE FACTEURS DE RISQUE (N=31)	53
FIGURE 15 : PREVALENCES DES VIRUS GRIPPAUX DANS LES CAS D'INFECTIONS GRIPPALES SEVERES HOSPITALISEES EN REANIMATION EN 2014 (N=31).....	57
FIGURE 16 : FREQUENCE DES DIVERSES COMPLICATIONS ET/OU LEURS TRAITEMENTS DES CAS DE GRIPPE GRAVE EN REANIMATION EN 2014 (N=31).....	58
FIGURE 17 : ESTIMATION HEBDOMADAIRE DU NOMBRE DE CONSULTATIONS POUR SYNDROME GRIPPAL ET NOMBRE DE PRELEVEMENTS POSITIFS POUR GRIPPE A LA REUNION EN 2014 (SOURCE BVS – CIRE OCEAN INDIEN)	64
FIGURE 18 : POURCENTAGE DE CONSULTATIONS POUR SYNDROME GRIPPAL DECLARE ET NOMBRE DE VIRUS GRIPPAUX ISOLES PAR LE RESEAU DE MEDECINS SENTINELLES DE LA REUNION DE 2009 A 2013 (SOURCE BVS – CIRE OCEAN INDIEN)	71
FIGURE 19 : CARTE MONTRANT LA REPARTITION DES SOUS-TYPES VIRAUX DE MAI A OCTOBRE 2014 DANS LE MONDE PAR ZONE GEOGRAPHIQUE.....	72
FIGURE 20 : CONFIANCE DES MEDECINS GENERALISTES SELON LES SOURCES POUR OBTENIR DES INFORMATIONS FIABLES SUR LES BENEFICES ET LES RISQUES DES VACCINS	84

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU I : MODES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIES USUELLES DES ANTIVIRAUX INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE.	30
TABLEAU II : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE 65 ANS ET PLUS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014	50
TABLEAU III : CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014	51
TABLEAU IV : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014 N'AYANT PAS DE FACTEUR DE RISQUE DE GRIPPE GRAVE	54
TABLEAU V : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DECEDES EN REANIMATION EN 2014 POUR GRIPPE GRAVE.	55
TABLEAU VI : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES CAS DE GRIPPE GRAVE EN FONCTION DU TYPE VIRAL (N=31)	57
TABLEAU VII : TABLEAUX RECAPITULATIFS DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014 (1/2)	60
TABLEAU VIII : TABLEAUX RECAPITULATIFS DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ADMIS EN REANIMATION POUR GRIPPE GRAVE EN 2014 (2/2)	61
TABLEAU IX : INDICATEURS DE LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE DE 2010 A 2014 A LA REUNION (SOURCE BVS - CIRE OCEAN INDIEN)	63
TABLEAU X : HOSPITALISATIONS POUR GRIPPE GRAVE EN REANIMATION DE 2009 A 2014 A LA REUNION (SOURCE CIRE OCEAN INDIEN)	65
TABLEAU XI : CARACTERISTIQUES DES CAS SEVERES DE GRIPPE HOSPITALISES EN REANIMATION DE 2009 A 2014 (SOURCE BVS – CIRE OCEAN INDIEN N°22 ET N°27)	68
TABLEAU XII : COUVERTURE VACCINALE ANTIGRIPPALE DES POPULATIONS A RISQUE PAR CLASSE D'AGE A LA REUNION DE 2009 A 2013, POUR LES RESSORTISSANTS DES REGIMES GENERAL ET AGRICOLE, HORS SECTIONS LOCALES (SOURCE INVS – CIRE OCEAN INDIEN).	75
TABLEAU XIII : COUVERTURE VACCINALE POUR LA GRIPPE PAR SAISON ET DANS CHAQUE GROUPE D'AGE EN METROPOLE (SOURCE : CNAMTS, REGIME GENERAL) (51).	75
TABLEAU XIV : VARIABILITE DES ESTIMATIONS DE L'EFFICACITE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX POUR LA GRIPPE SAISONNIERE AUX ETATS-UNIS DE 2005 A 2015 (SOURCE CDC (60)).	78

INTRODUCTION

La grippe représente un problème de santé publique en raison de la morbi-mortalité importante et de l'impact socioéconomique (absentéisme au travail, surconsommation médicale, etc.) qu'elle occasionne.

Il s'agit d'une pathologie cosmopolite fréquente, présente partout dans le monde et qui touche toutes les tranches d'âge. Très contagieuse, elle évolue sous forme d'épidémies hivernales (grippe saisonnière), mais aussi sous forme pandémique avec une périodicité de plusieurs années.

Bien que les formes bénignes soient de loin les plus fréquentes, chaque année des formes sévères mènent à une hospitalisation, voire à une hospitalisation en réanimation et même parfois au décès, principalement chez les personnes âgées et celles présentant un état pathologique ou physiologique de fragilité. Ces complications sont principalement représentées par les formes respiratoires graves que sont la pneumonie grippale et la surinfection bactérienne, ainsi que les décompensations de tares. Actuellement, le moyen le plus efficace de prévenir la grippe est la vaccination notamment chez ces sujets à risque. La lutte contre les formes sévères de grippe repose sur l'utilisation précoce d'un traitement antiviral (inhibiteur de la neuraminidase) et la mise en œuvre de lourds moyens de réanimation.

La pandémie de grippe à virus A(H1N1) de 2009 a représenté un tournant dans la prise en charge de la grippe. Bien que d'intensité et de gravité inférieures à celles attendues pour une pandémie, son évolution, l'incidence élevée de cas graves et l'atteinte d'une proportion importante de patients jeunes sans comorbidité a fait peur au monde entier, ranimant le spectre de la grippe espagnole de 1918-1919 et nous a montré que nous n'étions pas préparés à répondre à une épidémie de grande ampleur.

Cette sensibilisation a permis d'améliorer d'une part la prise en charge réanimatoire des formes sévères de grippe (modalités de ventilation mécanique, utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase, recours précoces à l'assistance respiratoire extracorporelle, collaboration inter-services, collaboration avec les instances de surveillance épidémiologique de la grippe) et d'autre part les systèmes de surveillance de la grippe tant au niveau national que local.

À La Réunion, la surveillance épidémiologique de la grippe est gérée par la CIRE Océan Indien (Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en RÉgion) et se base sur des

données cliniques et virologiques relevées en ambulatoire par le réseau des médecins sentinelles, en collectivité de personnes âgées et en milieu hospitalier par les réseaux OSCOUR et la surveillance faite dans les services de réanimation à partir des PCR grippe positives. Ces données permettent de suivre en temps réel, l'évolution des épidémies de grippe sur le territoire et ainsi d'adapter les interventions pour enrayer l'épidémie.

En 2014 à La Réunion, l'épidémie de grippe saisonnière qui a démarré à la fin du mois de mai a été la plus intense et la plus grave depuis la pandémie à virus A(H1N1) de 2009. En tant qu'interne de médecine générale, j'ai été interpellé par l'ampleur de cette épidémie de grippe avec un nombre si important de patients pris en charge en réanimation et de décès liés à la grippe.

J'ai donc souhaité comprendre pourquoi la grippe pouvait présenter une morbi-mortalité aussi importante cette année-là. Ce travail s'inscrit dans la continuité de publications faites à la fois par le service de réanimation du CHU Hôpital Félix Guyon de Saint-Denis ainsi que de la CIRE Océan Indien chaque année depuis 2009.

Pourquoi y a-t-il toujours autant de cas de grippe grave chaque année ? Ces formes graves et ces décès liés à la grippe étaient-ils évitables ?

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, virologiques, thérapeutiques et préventives des cas de grippe grave admis en réanimation à La Réunion en 2014 afin d'obtenir des éléments de réponses à la compréhension des formes graves de grippe et ainsi de contribuer à améliorer la prise en charge notamment préventive des formes graves de grippe. Enfin, il s'agit également de rappeler aux médecins traitants et à la population, l'importance de la vaccination annuelle contre les grippes.

CONTEXTE

I. NOTIONS SUR LA RÉUNION

1) Climatologie (1)

L'île de La Réunion est un département d'Outre-Mer Français situé dans le sud-ouest de l'Océan Indien.

Elle possède un climat tropical humide avec deux saisons : une saison pluvieuse et chaude allant de novembre à mars et une saison sèche et fraîche d'avril à octobre qui est également la saison des alizés.

L'île se singularise par un climat qui est extrêmement variable en raison de sa géographie avec des influences de la mer de par son insularité, et de son relief montagneux. Il n'existe donc pas un climat mais des climats à La Réunion.

Par exemple, la côte est se trouve être plus pluvieuse que la côte ouest, et les températures varient de 17 à 28°C en moyenne au niveau de la mer alors qu'à 1 000 m d'altitude, elles oscillent de 8 à 21°C en saison fraîche.

Il peut même neiger au-delà de 2 000m d'altitude aux mois de juillet et août. La **figure 1** illustre les variations de températures minimales et maximales au cours de l'année à Saint Denis et à La Plaine des Cafres.

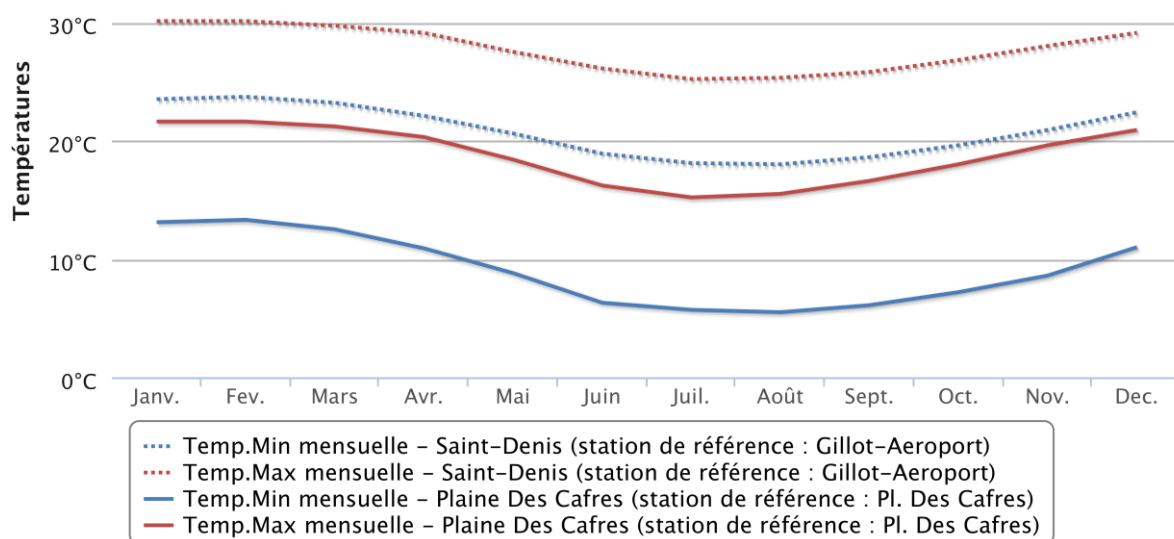


Figure 1 : Températures moyennes minimales et maximales à Saint Denis (au niveau de la mer) et à La Plaine des cafres (1 300m d'altitude)

Il existe une chute des températures d'environ 10°C pour un même lieu lors de la saison fraîche. Cette saisonnalité fait le lit de la grippe saisonnière qui sévit tous les ans en période hivernale australe, du mois de mai au mois de septembre.

2) État de santé des Réunionnais (2)(3)(4)(5)

Environ 840 000 habitants vivent à La Réunion.

La population y est globalement jeune, avec une croissance démographique positive. La natalité y est plus élevée qu'en métropole et la mortalité plus précoce.

En 2009, les personnes âgées étaient deux fois moins nombreuses à la Réunion qu'en métropole (respectivement 8% et 16% pour les plus de 65 ans ; 3,2% et 8,4% pour les plus de 75 ans). L'espérance de vie en 2013 était de 83,5 ans pour les femmes et de 77 ans pour les hommes versus 85 et 78,7 ans respectivement pour la métropole.

D'un point de vue morbidité, les pathologies les plus fréquemment admises en Affection de Longue Durée (ALD) à la Réunion en 2012 étaient le diabète - avec en moyenne 31% des admissions annuelles - suivi par les maladies cardiovasculaires (24%) et les cancers (14%). La prévalence du diabète à La Réunion est la plus élevée du territoire français, elle est près de deux fois supérieure à celle de la métropole (9.8% versus 4,6% de la population en 2012). Les diabétiques traités étaient environ 58 000 à La Réunion en 2012 dont 40 000 bénéficiaires de l'ALD 8. La maladie est à l'origine d'une importante morbi-mortalité en lien avec le développement des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Ces trois grands cadres nosologiques prépondérants à La Réunion font partie des pathologies dites « à risque » pour la grippe, ce qui rend la population réunionnaise particulièrement susceptible aux complications de la grippe.

En 2011, le taux de mortalité était de 7,7 pour mille à La Réunion versus 3,5 pour mille en métropole. À La Réunion, la première cause de mortalité prématurée était liée aux pathologies tumorales (27%) et la deuxième aux maladies cardiovasculaires (25%). Les pathologies respiratoires viennent en 4^e position (6,7%) après les causes externes de décès (traumatiques et empoisonnement, 10%) et avant les pathologies digestives.

L'alcool est un fléau particulièrement important. L'île détient le record des départements français en termes de décès en lien avec l'alcool et est à l'origine de 13% des décès prématurés. Il est également à l'origine de nombreuses pathologies neuropsychiatriques et hépatiques chroniques.

On compte 10 établissements hospitaliers publics dont un Centre Hospitalo-Universitaire réparti sur plusieurs sites, et 46 établissements privés.

En soins primaires, avec un total de 784 médecins généralistes libéraux au 1^{er} janvier 2013, la densité était de 95 pour 100 000 habitants. En y incluant les médecins généralistes salariés, on comptait 136 médecins pour 100 000 habitants au 1^{er} janvier 2014, versus 156 pour 100 000 habitants en métropole.

Du côté des spécialistes libéraux, l'offre de soins est inférieure à celle de la métropole avec, en 2011, 452 médecins, soit 55 pour 100 000 habitants versus 90 en métropole.

Au total, il y avait plus de 1 200 médecins libéraux au 1^{er} janvier 2013 à La Réunion, soit une densité de 147 médecins libéraux pour 100 000 habitants.

Les **figures 2 et 3** représentent l'offre de soins disponible à La Réunion respectivement au niveau hospitalier et en soins primaires.

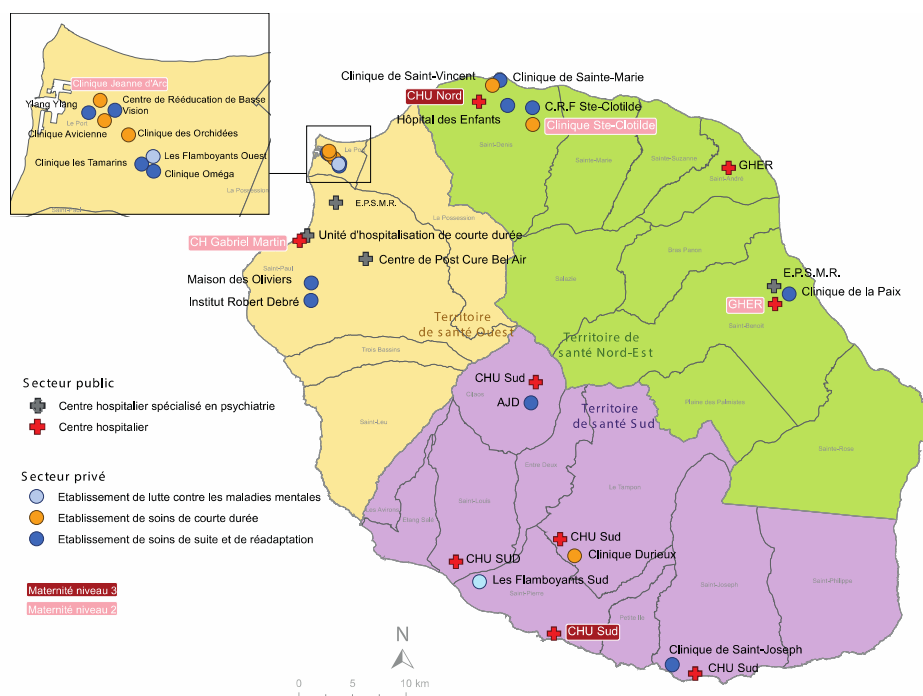


Figure 2 : Répartition des établissements hospitaliers publics et privés à La Réunion en 2014

Densité de médecins généralistes libéraux pour 100 000 habitants

Situation au 1er janvier 2011

Sources : INSEE - ADELI ARS-OI --- Réalisation : ARS-OI / DSP / COABS / 2011

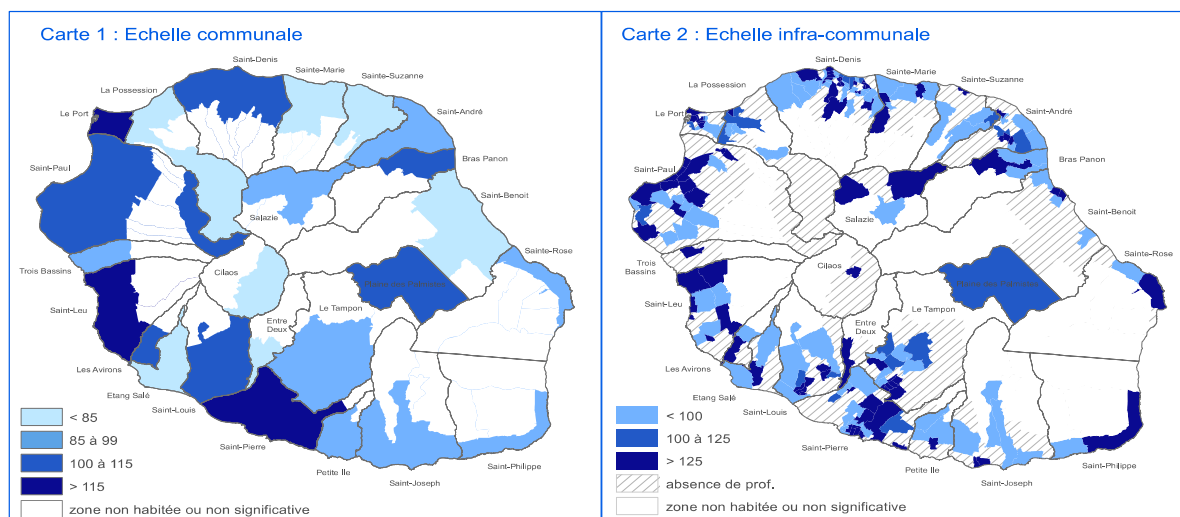


Figure 3 : Cartes de la densité de médecins généralistes libéraux à La Réunion au 1er janvier 2011

La répartition des médecins est inégale sur le territoire particulièrement aux dépens des « Hauts ».

La précarité et le chômage sont importants à La Réunion. En 2014, 100 500 personnes bénéficiaient d'allocations pour une aide au logement, soit 36% des ménages, et 94 200 personnes étaient au chômage, soit 26,8 % de la population active. Les Réunionnais sont deux fois plus touchés par le sous-emploi que la France métropolitaine.

Concernant l'accès aux soins, au 1^{er} janvier 2013, il y avait plus de 132 100 bénéficiaires de la CMU (Couverture Médicale Universelle) de base (16% de la population), plus de 282 500 bénéficiaires de la CMU complémentaire (34% de la population) et plus de 59 800 bénéficiaires de l'Aide Complémentaire Santé (ACS) (7% de la population).

Pour résumer, la population réunionnaise est une population plus jeune mais plus fragile qu'en métropole, même si les caractéristiques démographiques s'en rapprochent progressivement. L'accès aux soins et l'offre de soins sont bons mais toujours inférieurs à ceux de la métropole.

II. GÉNÉRALITÉS SUR LA GRIPPE (6)(7)(8)

1) Épidémiologie générale

La grippe est une maladie virale aiguë très contagieuse des voies respiratoires.

Elle est présente partout dans le monde et évolue sous forme d'épidémies en période hivernale dans les pays tempérés (de novembre à février dans l'hémisphère nord et de mai à septembre dans l'hémisphère sud), avec une saisonnalité moins marquée dans les pays en zone équatoriale où une recrudescence est possible en saison des pluies. Ces épidémies sont généralement soudaines, brèves, d'évolution imprévisible et d'intensité variables.

La grippe peut occasionnellement évoluer sur un mode pandémique avec une expansion possible à la totalité du globe.

Elle touche toutes les tranches d'âge mais est plus fréquente chez les enfants (1/10^e des adultes pour 1/3 des enfants) qui jouent un rôle important dans la transmission du virus.

Les formes graves pouvant parfois mener au décès, sont plus fréquentes chez les personnes âgées de plus de 65 ans, les enfants de moins de 2 ans, les femmes enceintes, les personnes obèses et chez les personnes porteuses de certaines pathologies chroniques.

La grippe est responsable chaque année d'une surconsommation médicale, d'un fort absentéisme et d'une désorganisation avec un impact socio-économique important. En hiver 2005-2006, les données collectées par les médecins GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe) avaient évalué le coût direct de l'épidémie de grippe B à environ 50 millions d'euros par million de cas de grippe. Les indemnités journalières correspondant aux arrêts de travail constituent une masse financière au moins égale aux coûts directs (9).

➤ Dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (10)

En termes de morbidité, la grippe saisonnière touche chaque année 5 à 10% des adultes et 20 à 30% des enfants, avec des formes sévères chez 3 à 5 millions de personnes.

La mortalité est de 250 000 à 500 000 personnes par an, principalement chez les personnes âgées de plus de 65 ans dans les pays industrialisés et chez les enfants dans les pays en voie de développement.

➤ En France (11)

La grippe saisonnière touche 2,5 millions de personnes en moyenne, soit 3 à 8% de la population, dont 25 à 50% sont des enfants de moins de 15 ans.

La mortalité concernerait 1 500 à 2 000 personnes par an, dont 90% chez les personnes âgées de plus de 65ans.

Les cas de grippe grave admis en services de réanimation en France métropolitaine sont nombreux : 780 en 2010-2011, 326 en 2011-2012, 818 en 2012-2013 et 661 cas en 2013-2014. Le taux de mortalité parmi les cas graves admis en réanimation variait de 16 % à 22 % entre 2009 et 2013 (12).

2) Agent causal

a) Composition des virus grippaux

L'agent causal de la grippe est un virus du genre *Influenzavirus* appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae*. C'est un virus intracellulaire obligatoire dont il existe trois types différenciés par leurs antigènes de surface : virus A, virus B et virus C. Seuls les virus A et B provoquent des épidémies de grande ampleur.

La **figure 4** présente la structure d'un virus grippal.

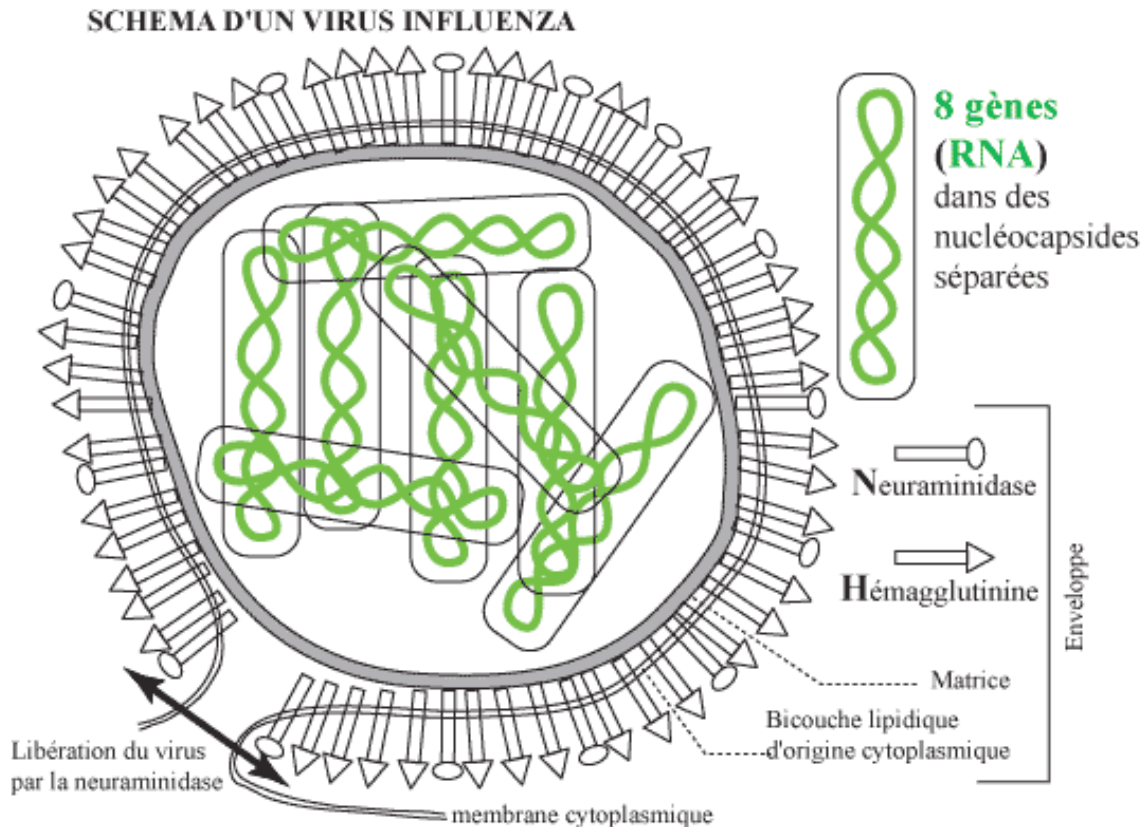


Figure 4 : Schéma d'une particule virale influenza

Il s'agit de virus enveloppés ayant un génome à ARN (acide ribonucléique) de 8 segments distincts pour les virus A et B et 6 segments pour le virus C. Chaque segment d'ARN est contenu dans une capsid de symétrie hélicoïdale. C'est ce génome à ARN segmenté qui explique la grande variabilité du virus de la grippe.

L'enveloppe du virus ou *peplos* est porteuse de glycoprotéines appelées hémagglutinines (H) et neuraminidases (N). L'hémagglutinine permet l'attachement et la fusion de la particule virale à la cellule cible. La neuraminidase permet le détachement des virus néoformés et a également un rôle dans la lyse du mucus bronchique. Les glycoprotéines ont toutes les deux un rôle d'antigène viral conduisant à la production d'anticorps neutralisants par l'organisme infecté, ce qui permet l'inhibition de la multiplication virale. Il n'y a pas d'immunité croisée entre les différents types de virus influenza A, B et C.

Le virus A possède plusieurs sous-types classés selon les caractéristiques antigéniques de ses glycoprotéines de surface : il existe 16 types d'hémagglutinines et 9 types de neuraminidases au total. Chez l'homme, on dénombre 4 sous-types de virus A : H1N1, H1N2, H2N2 et H3N2. Les autres sous-types se retrouvent chez l'animal.

b) Réservoirs

Les virus A ont été isolés chez l'homme et chez l'animal, principalement chez les oiseaux (aquatiques mais également domestiques) et certains mammifères comme les porcs, les chevaux, les phoques, etc.

Les virus B et C n'ont été isolés que chez l'homme.

c) Nomenclature

Les souches virales sont dénommées selon leur type antigénique, l'hôte d'origine (s'il diffère de l'homme), l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et la nature des antigènes pour les virus A.

Par exemple :

- A/Moscow/10/1999(H3N2)
- A/California/04/2009(H1N1)

d) Variabilité antigénique

Une des caractéristiques de virus grippaux est leur grande variabilité antigénique, surtout chez les virus A.

À la fin d'une épidémie de grippe, une partie de la population possède des anticorps anti-H et/ou anti-N spécifiques aux virus en circulation. Les gènes codant pour les protéines H et N se modifient constamment via des modifications intrinsèques ou des échanges de matériels génétiques entre les virus aviaires et humains par des mécanismes de recombinaison, délétion, insertion et mutation. Les antigènes de surface sont donc modifiés et ne sont pas reconnus par les anticorps de la population la saison suivante. C'est ainsi qu'une nouvelle épidémie peut survenir l'année suivante.

Ces phénomènes expliquent l'absence d'immunisation durable contre la grippe et les difficultés de la prophylaxie vaccinale qui imposent chaque année un nouveau vaccin.

Il existe deux types de mutations : les mutations ponctuelles et les mutations radicales, qui aboutissent chacune à des modifications antigéniques différentes avec des conséquences cliniques différentes comme le montre la **figure 5**.

MODIFICATIONS GENETIQUES ET ANTIGENIQUES DES VIRUS INFLUENZA
Sont concernées les glycoprotéines d'enveloppe, hémagglutinine (H) et neuraminidase (N)

	Cassures/Sauts	Glissements/Dérive
Types concernés	type A	types A et B
Mécanismes	réassortiment (échanges) de gènes avec les v. influenza A animaux (oiseaux aquatiques)	mutations ponctuelles
Modifications antigéniques	majeures	mineures
Conséquences		
taxonomiques	émergence de nouveaux sous-types A	émergence de nouveaux variants
immunitaires	pas d'immunité croisée entre 2 sous-types A	immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs
épidémiologiques	pandémie, tous les 10 à 30 ans	épidémie limitée, tous les ans
vaccinales	péremption du vaccin	vaccin encore valide

Figure 5 : Comparaison des caractéristiques des modifications antigéniques des virus influenza

Les **mutations ponctuelles** consistent en un changement de quelques bases nucléiques des gènes codant pour les antigènes viraux. Elles sont favorisées par l'instabilité génétique de l'ARN (par opposition à la relative stabilité de l'ADN) et le caractère infidèle des ARN polymérases virales qui ne possèdent pas de mécanisme de relecture ni de correction d'erreur. Ces mutations apparaissent régulièrement à une fréquence de deux ou trois par an et sont à l'origine de modifications antigéniques minimales appelées **glissement antigénique** (*antigenic drift*) aboutissant à l'émergence de nouveaux **variants** ou **lignages** viraux.

Ce phénomène de glissement antigénique concerne tous les types de virus grippaux. C'est lui qui explique l'existence de la **grippe saisonnière** qui provoque chaque année en saison hivernale **une épidémie** qui survient dans une population ayant une immunité croisée partielle contre le nouveau variant viral.

Les **mutations radicales** sont quant à elles dues à des réassortiments génétiques, c'est-à-dire au changement complet d'un gène codant pour les antigènes viraux (protéines H et N), qui aboutissent à l'apparition de nouveaux antigènes radicalement différents et donnent ainsi naissance à de nouveaux **sous-types viraux** parfois plus virulents, plus

transmissibles ou plus résistants que le virus d'origine : ce processus s'appelle **cassure** ou **saut antigénique** (*antigenic shift*).

Ces changements majeurs ne concernent que le virus A.

Les réassortiments génétiques surviennent généralement chez les animaux (oiseaux aquatiques surtout, porcs, chevaux, etc.) et sont ensuite transmis à l'homme, le plus souvent via le porc qui est l'hôte intermédiaire possédant des récepteurs à la fois pour les virus A aviaires (réservoirs) et humains (**figure 6**). Il existe cependant des cas de transmission directe d'un virus aviaire à l'homme (décrits pour les virus A(H5N1) et A(H7N9)).

Une fois transmis à l'homme, le nouveau sous-type viral est à l'origine d'infections qui surviennent dans une population humaine avec laquelle il n'a jamais été en contact - et qui n'est donc pas immunisée contre lui - et peuvent ainsi provoquer des **formes sévères**, même chez des personnes jeunes et en bonne santé, et des **pandémies**. Ces dernières surviennent avec une périodicité longue de plusieurs années (tous les 10 à 30 ans).

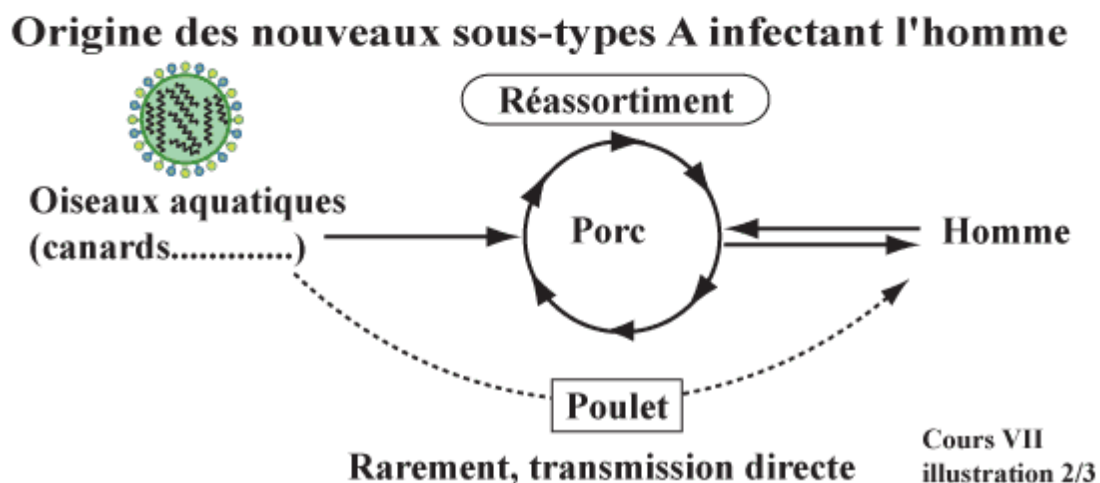


Figure 6 : Origine des nouveaux sous-types de virus A infectant l'homme

Le virus A présente un cycle épidémique court de 2 à 3 ans avec une mortalité élevée chez les patients à risque. Il est le seul virus potentiellement responsable d'une pandémie grippale.

Le virus B présente un cycle épidémique plus long de 5 à 6 ans et donne lieu à des maladies moins sévères.

Le virus C qui peut être isolé ou associé au virus A et ne provoque pas de grande épidémie mais plutôt des cas sporadiques. Ses hôtes sont l'homme et le porc.

3) Physiopathologie

a) Mode de transmission

Le virus Influenza donne lieu à une maladie très contagieuse car généralement localisée aux voies respiratoires qui sont à la fois la porte d'entrée et l'organe cible du virus.

La transmission du virus est habituellement interhumaine. Elle se fait via les sécrétions respiratoires (salive, postillons) des personnes infectées, soit de façon directe par inhalation de gouttelettes de Pflügge émises lors de la toux ou de l'éternuement, soit de façon indirecte par contact avec les mains et les objets contaminés par ces sécrétions.

Le virus est plus résistant dans l'air lorsque la température est faible. Il peut survivre 24 heures sur des surfaces dures, 15 minutes sur des vêtements ou des tissus, et 5 minutes sur les mains.

b) Cycle de réplication virale

Le cycle de réplication du virus grippal débute par la **fixation** du virus au récepteur spécifique qui se situe à la surface des cellules cibles de l'hôte (cellules de l'épithélium respiratoire) et par sa **pénétration** intracellulaire. La réplication (transcription) du génome viral se déroule ensuite à l'intérieur du noyau de la cellule infectée, puis la synthèse (traduction) et l'assemblage des particules virales se font dans le cytoplasme. Une fois assemblés et maturés, les virions néoformés sont **relargués** à l'extérieur des cellules (rupture des liaisons virus-cellule hôte par les neuraminidases) et prêts à infecter de nouvelles cellules. La cellule initialement infectée est alors détruite.

Une cellule infectée peut produire plusieurs centaines de virions.

La **figure 7** montre de façon synthétique le cycle du virus grippal.

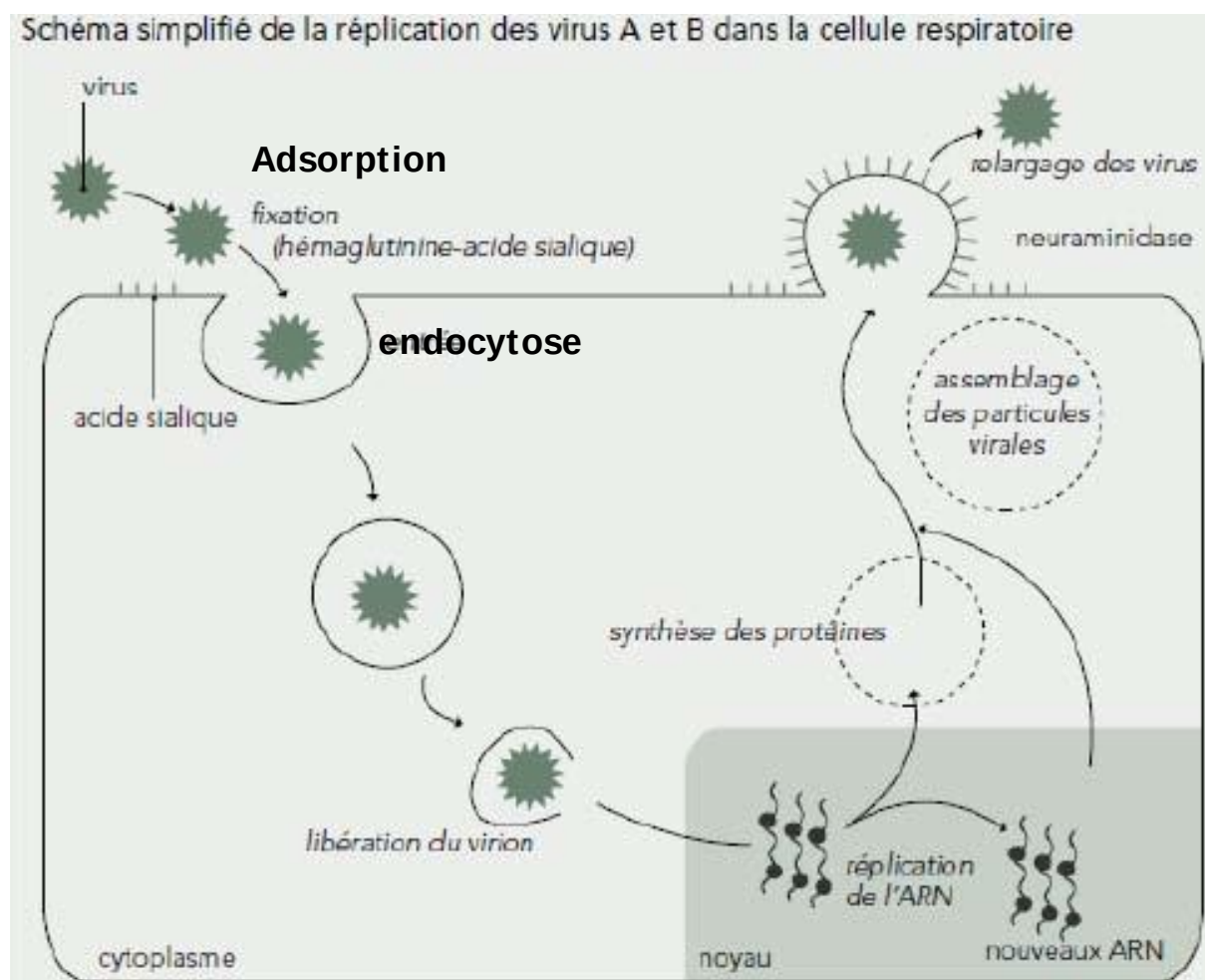


Figure 7 : Schéma simplifié de la répllication des virus grippaux dans la cellule respiratoire

c) Conséquences

Le virus se multiplie ensuite dans les cellules ciliées et à mucus des voies respiratoires du nez aux bronchioles, provoquant une nécrose de la muqueuse respiratoire, une inflammation sous muqueuse avec hypersécrétion de mucus bronchique et une hypertension modérée de la microcirculation. Le virus n'atteint généralement pas les alvéoles distales et ne dépasse pas la membrane basale en profondeur.

La virémie est inconstante et transitoire. Les signes généraux (fièvre, myalgies) seraient liés à la sécrétion systémique de protéines pro-inflammatoires (cytokines, d'interféron et d'interleukine 6).

Cette multiplication locale sans dissémination explique la courte durée d'incubation.

4) Présentations cliniques

a) Clinique des formes simples (6)

Il s'agit des formes les plus fréquentes. L'incubation est courte et dure en moyenne 48 heures (1 à 3 jours).

La phase d'invasion survient de façon brutale avec comme symptômes : une asthénie intense, une fièvre élevée à 40°C, des frissons et des douleurs diffuses (myalgies, céphalées, arthralgies).

À la phase d'état se rajoutent des signes respiratoires généralement modérés à type de rhinorrhée, pharyngite, toux sèche et douloureuse. Plus rarement, des signes digestifs sont retrouvés (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées).

L'examen clinique est pauvre, contrastant avec l'intensité des signes généraux et fonctionnels : rhinorrhée claire, pharyngite, parfois quelques ronchi ou râles sous-crépitaux à l'auscultation pulmonaire et une tachycardie en rapport avec la fièvre. Le reste de l'examen est généralement normal.

L'évolution est généralement favorable en quatre à sept jours. La toux et l'asthénie peuvent cependant persister jusqu'à deux semaines.

Le **diagnostic** clinique de la grippe consiste en la présence d'un tableau clinique compatible avec une grippe, appelé syndrome grippal (apparition brutale d'une fièvre, de douleurs diffuses et de signes respiratoires), en saison hivernale, en contexte d'épidémie de grippe voire de contagion dans l'entourage du patient.

Ce syndrome grippal est cependant peu spécifique, surtout en saison hivernale où les **diagnostics différentiels** sont nombreux : les principaux concernent les autres infections respiratoires virales (adénovirus, virus respiratoire syncytial) et bactériennes (mycoplasme, *Chlamydia*, *Coxiella*) qui sont à l'origine de tableaux cliniques comparables à celui de la grippe.

b) Formes cliniques compliquées

Les complications de la grippe sont principalement respiratoires.

Elles surviennent le plus souvent chez les personnes fragiles dites « à risque de complication » représentées par les jeunes enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, les personnes atteintes de certaines pathologies chroniques et les personnes immunodéprimées. Ces complications peuvent mener à une hospitalisation voire au décès.

Les complications respiratoires sont les suivantes :

- Bronchite aigue, décompensation de bronchite chronique, d'asthme ou de mucoviscidose.
- Pneumopathie bactérienne secondaire se manifestant typiquement par une dégradation secondaire du tableau clinique vers J5-J7 faisant suite à une période de défervescence survenue entre J2 et J5 du syndrome grippal, réalisant le classique V grippal. C'est la principale cause d'hospitalisation. Les germes de surinfection en cause sont le plus souvent *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et plus rarement des bacilles Gram négatifs (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) chez les personnes âgées hospitalisées ou vivant en institution.
- Pneumonie grippale ou grippe maligne, rare mais de mauvais pronostic. Le tableau est celui d'un œdème pulmonaire lésionnel avec insuffisance respiratoire aiguë apparaissant dans les suites d'une grippe apparemment banale. L'évolution est parfois fatale malgré la mise en œuvre des techniques d'assistance respiratoire modernes en milieu spécialisé. En cas de survie, la survenue de séquelles à type de fibrose pulmonaire est fréquente.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- Otite moyenne aiguë.
- Sinusite aiguë.

Les autres complications sont :

- Myosites chez l'enfant.
- Neurologiques : syndrome de Reye en cas de prise concomitante d'aspirine, méningite, méningo-encéphalite, polyradiculonévrite.

- Cardiaques : myocardite ou péricardite.
- Décompensation de tare(s) sous-jacente(s).
- Décès.

Les principales causes de mortalité sont la surinfection bactérienne pulmonaire, la pneumonie grippale (grippe maligne) et la décompensation de tares sous-jacentes.

5) Examens paracliniques

L'**hémogramme** est souvent normal : leucopénie inconstante et leucocytose fréquente en l'absence de surinfection bactérienne.

La **radiographie de thorax** est réalisée en cas de suspicion de pneumopathie bactérienne. Au cours de la grippe, elle est le plus souvent normale mais peut montrer des images para-hilaires. Plus rarement, des infiltrats limités ou micronodulaires, des opacités en bandes ou des images systématisées peuvent être observés.

Le **diagnostic de certitude** de la grippe est **biologique** par la mise en évidence directe ou indirecte du virus Influenza dans l'organisme infecté.

Le test diagnostique porte sur un prélèvement de sécrétion respiratoire : écouvillonnage ou aspiration naso ou oropharyngée et parfois le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Plus rarement, le prélèvement peut être pratiqué dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang.

Les méthodes de détections sont les suivantes :

- La *reverse transcriptase – polymerase chain reaction* (RT-PCR) à la recherche de génome viral est la méthode de référence pour le diagnostic positif de la grippe. Elle permet la détection des sous-types de virus A et les virus B. Les résultats sont disponibles en 12 à 24h. Cette méthode onéreuse demande un laboratoire à haute technologie.

- Le Test de Diagnostic Rapide (TDR) à la recherche d'antigènes des virus A et/ou B par immunochromatographie sur membrane. Ce test est spécifique mais peu sensible (50-

70% par rapport à la RT-PCR) et n'est pas remboursé s'il est réalisé en dehors d'un laboratoire d'analyse de biologie médicale. Ses principaux avantages sont sa rapidité (résultats en 15-30 minutes) et sa facilité d'utilisation. Ces tests peuvent être utilisés dans les établissements collectifs (EHPAD par exemple) afin de détecter précocement une épidémie et permettre, à titre collectif de mettre rapidement en place des mesures de prévention, et à titre individuel et collectif d'éviter une antibiothérapie inutile (en cas de positivité du test) voire une hospitalisation.

- Isolement du virus par mise en culture cellulaire est une technique de référence également mais les résultats sont longs à obtenir.

- Les techniques de détection des antigènes viraux par ELISA ou immunofluorescence sont peu utilisées.

- Enfin, les méthodes indirectes de sérologies recherchent les anticorps spécifiques par différentes techniques (réaction de fixation du complément, réaction de neutralisation, IHA, ELISA) dans le sérum par deux prélèvements à deux semaines d'intervalle. Ces méthodes ont l'inconvénient d'être rétrospectives et ont donc un intérêt épidémiologique plus que clinique.

En pratique, la principale technique utilisée pour le diagnostic de la grippe est la **RT-PCR** qui est actuellement le *gold standard*.

Le diagnostic virologique comporte deux principales **indications** :

- en médecine ambulatoire chez les médecins sentinelles en cours d'épidémie afin de suivre les virus grippaux en circulation et de les typer (aide à la composition des futurs vaccins),
- à l'hôpital pour les toutes formes graves.

Il est important également d'obtenir un diagnostic virologique de certitude dans les programmes de recherche sur la grippe : essai thérapeutique, étude épidémiologique, etc.

6) Traitements de la grippe saisonnière

a) Traitement symptomatique

Une fois l'infection déclarée, le traitement est avant tout symptomatique dans les formes simples : médicaments antalgiques et antipyrétiques (paracétamol en première intention), repos, bonne hydratation orale et mesures de lutte physique contre la fièvre (pièce fraîche et aérée, patient peu couvert, linge humide, etc.).

Il convient d'adapter le traitement de fond des maladies chroniques éventuelles, comme par exemple de réduire les doses de diurétiques en cas de fièvre.

Une antibiothérapie doit être instaurée en cas de surinfection bactérienne, basée sur l'association amoxicilline-acide clavulanique en première intention.

b) Traitement antiviral spécifique (13)(14)

Les traitements antiviraux introduits précocement sont efficaces en réduisant la durée et la sévérité de la maladie (15)(16)(17)(18).

Depuis la pandémie de 2009, les autorités sanitaires françaises recommandent en traitement curatif de la grippe l'utilisation d'un inhibiteur de la neuraminidase (IN) dans les 48 heures suivant le début des symptômes chez :

- les cas confirmés ou suspectés de grippe modérée chez les patients âgés de plus de 1 an et à haut risque de complication (âge $\geq$ 65 ans, comorbidités, grossesse) ;
- les cas confirmés ou suspectés de grippe de forme sévère ou compliquée d'emblée ou d'évolution péjorative ;
- les cas confirmés ou suspectés de grippe nécessitant une hospitalisation.

Le délai de 48 heures doit être respecté en raison d'une meilleure efficacité en cas d'introduction précoce (19) voire la potentielle inefficacité des traitements passé ce délai (20).

Le statut vaccinal n'entre pas en jeu pour décider de l'introduction d'un traitement antiviral.

Les différentes classes de médicaments antiviraux actifs contre la grippe sont les suivants :

- **Inhibiteurs de la protéine M2 - amantadine** : traitement historique de la grippe A, désormais très peu utilisé en raison d'une mauvaise tolérance neurologique et cardiovasculaire, et de l'apparition rapide de résistances. Les indications sont limitées aux cas de circulation de souches virales résistantes aux autres antiviraux et en association en cas de forme sévère.

- **Les inhibiteurs de la neuraminidase (IN)** :

- **Oseltamivir gélule**

Indiqué dans le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an.

L'administration se fait par voie orale et peut se faire via une sonde nasogastrique en réanimation chez patients intubés et ventilés.

Une adaptation posologique est nécessaire chez les insuffisants rénaux en fonction de la clairance de la créatinine.

Les effets secondaires les plus fréquents, d'ordre digestif, sont généralement peu sévères et transitoires, survenant lors du premier ou deuxième jour de prise du médicament.

- **Zanamivir**

Le Zanamivir a l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France dans le traitement des gripes A et B chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans sous forme de poudre pour inhalation par voie buccale, mais n'est plus disponible en pharmacie.

Les posologies sont détaillées dans le **tableau I**.

Tableau I : Modes d'administration et posologies usuelles des antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir	<i>Voie orale</i> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours	<i>Voie orale</i> 75 mg/jour pendant 10 jours	<i>Voie orale</i> <i>13 ans et plus</i> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours <i>1-12 ans :</i> 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 pendant 5 jours	<i>Voie orale</i> <i>13 ans et plus</i> 75 mg x 1/jour pendant 10 jours <i>1-12 ans :</i> 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 pendant 10 jours
Zanamivir	<i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/jour pendant 5 jours	<i>Voie inhalée</i> 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours	<i>Voie inhalée</i> A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	<i>Voie inhalée</i> A partir de 5 ans 2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/jour pendant 10 jours

Le choix du type de traitement antiviral doit être fait en fonction des données relatives aux souches virales en circulation et de leurs résistances aux antiviraux, ainsi que des caractéristiques du patient (possibilité d'administration per os par exemple).

Ces dernières années, l'émergence de résistances aux agents antiviraux de certaines souches virales circulantes a modifié les recommandations sur le traitement et la chimioprophylaxie antivirale. Actuellement, seuls les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent être utilisés.

7) Prévention

La prévention de la grippe est un volet primordial qui permet d'éviter l'apparition de formes graves chez les individus à risque et de limiter l'intensité d'une épidémie - avec ses conséquences aux plans sanitaire et socio-économique - en diminuant la dissémination du virus dans la population.

a) Vaccination

La vaccination est la méthode la plus efficace pour prévenir les infections de la grippe saisonnière et ses complications. Malgré une efficacité modérée, elle permet une protection aussi bien à l'échelle individuelle que collective.

En France, le vaccin antigrippal est un vaccin trivalent inactivé, préparé sur œufs de poule embryonnés et ne contient pas d'adjuvant.

Il est constitué des particules virales (protéines H, N et M2) des trois principaux virus en circulation : un virus A(H1N1), un virus A(H3N2) et un virus B (dont deux lignages circulent actuellement, appelés Yagamata et Victoria en fonction du lieu où ils ont été identifiés pour la première fois).

La composition du vaccin est fixée deux fois par an par l'OMS : en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud, pour la saison suivante.

En 2014, le vaccin antigrippal pour l'hémisphère sud comprenait les souches A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Texas/50/2012 (H3N2) et B/Massachusetts/2/2012 (apparenté au lignage Yagamata).

Le schéma vaccinal consiste en une injection intramusculaire ou sous-cutanée en début de saison hivernale qui confère une immunité vaccinale en une quinzaine de jours. L'injection doit être renouvelée annuellement en raison des variations antigéniques des virus grippaux et de la faible durabilité de l'immunité conférée par les vaccins antigrippaux actuels, en particulier chez les personnes âgées.

La tolérance est bonne. Les effets secondaires les plus fréquemment attendus sont une réaction locale avec douleur et érythème au site d'injection dans 10 à 40% des cas, et

des réactions systémiques telles que des myalgies, des malaises, des céphalées et/ou une fièvre légère apparaissant dans 5 à 10% des cas.

L'allergie aux protéines de l'œuf ou à l'un des excipients du vaccin contre-indique la vaccination.

Un vaccin vivant atténué, à administrer par voie intra-nasale, existe et peut être utilisé chez les enfants/adolescents âgés de 2 à 17 ans ayant une indication formelle à la vaccination antigrippale. Il serait plus efficace que le vaccin inactivé injectable chez les enfants mais est très peu disponible en France. Il est contre-indiqué en cas d'immunodépression ou d'allergie à l'un des composants (dont l'œuf).

Les indications à la vaccination antigrippale sont :

➤ **Selon les recommandations de l'OMS (21)**

- femmes enceintes,
- enfants de 6 mois à 5 ans,
- personnes âgées ≥ 65 ans
- personnes atteintes de certaines pathologies chroniques (comme une infection à VIH/SIDA, une pathologie respiratoire ou cardiaque chronique),
- professionnels de santé.

➤ **Selon les recommandations françaises (22)**

Recommandations générales : recommandée chaque année chez les personnes âgées de 65 et plus.

Recommandations particulières :

- 1 - Femmes enceintes quel que soit le terme de la grossesse
- 2 - Personnes de plus de 6 mois atteintes de pathologies susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une infection grippale :
 - 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 ;
- 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 (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), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;

3 - Personnes obèses avec $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$

4 - Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou établissement médicosocial d'hébergement, quel que soit l'âge

5- Entourage 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.

En milieu professionnel : tout professionnel de santé ou autre en contact régulier et prolongé avec des personnes à risques et le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et les guides de voyage.

b) Chimio prophylaxie (13)(14)

Un **traitement préemptif** par les IN peut être utilisé, à dose curative, chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à très haut risque de complications grippales, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe. Ce sont par exemple les personnes présentant des comorbidités graves et/ou instables (comme les affections cardio-pulmonaires graves ou les personnes immunodéprimées). Il s'agit d'une prescription hors AMM recommandée par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en raison d'un bon rapport bénéfice/risque chez ces patients (risque de manque d'efficacité et d'émergence de résistances en cas d'utilisation de doses prophylactiques).

Par ailleurs, un **traitement dit prophylactique** en post-exposition par les IN à demi dose peut être utilisé chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de plus de 1 an, ayant eu un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe, et en collectivités de personnes à risque (par exemple les collectivités de personnes âgées).

Le schéma thérapeutique est indiqué dans le **tableau I**.

La **prophylaxie saisonnière** en pré-exposition n'est pas recommandée par le HCSP. Les indications restent exceptionnelles, comme par exemple en cas d'inadéquation antigénique entre les virus circulant et les souches virales contenues dans le vaccin ou en situation pandémique. Cette prophylaxie repose sur l'Oseltamivir 75 mg par jour pendant 6 semaines.

Le statut vaccinal n'entre pas en jeu dans la décision d'utiliser une chimio prophylaxie.

c) Mesures barrières

Elles sont simples et peuvent contribuer à limiter la transmission interhumaine des virus de la grippe. Elles consistent en la protection contre les transmissions aériennes et par contact en période épidémique :

- se couvrir la bouche et le nez lors d'une toux ou d'un éternuement,
- se moucher dans mouchoirs à usage unique jetés dans une poubelle,
- se laver les mains régulièrement et après chaque contact avec des sécrétions respiratoires, avec de l'eau et du savon ou avec une solution hydroalcoolique,
- éviter les contacts étroits avec d'autres personnes,
- rester chez soi quand on est malade.

Ces mesures sont recommandées bien qu'aucune étude n'ait réussi à démontrer leur efficacité dans la vie réelle.

En milieu hospitalier, les mesures de protection de type «gouttelettes » doivent être respectées : port du masque simple pour les personnes malades, en plus des mesures d'hygiène de base de type « contact ».

III. LES PANDÉMIES GRIPPALES AU COURS DE L'HISTOIRE (23)(24)(25)(26)

Les épidémies de grippe sont décrites depuis l'an 876, mais la première description clinique a été faite en 1837 par le Docteur Joseph Pierre Pétrequin (1809-1876), chirurgien français.

Des pandémies de grippe sont régulièrement survenues au cours de l'histoire, à une fréquence de plusieurs fois par siècle, lors de l'émergence de nouveaux variants viraux ayant une contagiosité interhumaine élevée au sein d'une population non immune (**figure 8**).

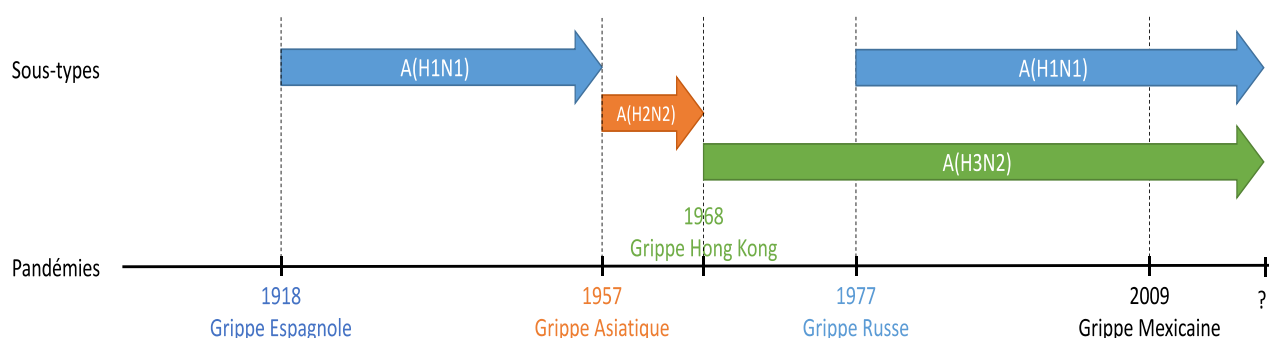


Figure 8 : Frise chronologique de l'historique des dernières pandémies grippales

La **grippe espagnole** (**figure 9**) de 1918-1919 à virus A(H1N1) serait née en Chine avant de dépasser les frontières grâce aux moyens de communications de l'époque (principalement le bateau) en passant par les États-Unis, puis l'Europe et enfin gagner l'ensemble des continents. Elle aurait tué environ 120 000 personnes en France (taux de mortalité estimé à 2,5%) et 40 à 50 millions de personnes dans le monde. Il s'agit de l'épisode le plus meurtrier de l'histoire causé par une maladie infectieuse.

À La Réunion, le docteur Georges Merveilleux, médecin principal de 2^e classe des troupes coloniales, reportait en 1903 que la grippe tuait chaque année une trentaine de personnes. La grippe espagnole, ramenée par les poilus survivants de la Grande Guerre sur le navire *Madonna*, a sévi dès le mois de mars 1919 pendant 3 mois et fit entre 7 000 à 20 000 morts, soit un taux de mortalité de 4 à 11%.



**Figure 9 : Photo de soldats atteints de la grippe espagnole en 1918 au camp Funston (Kansas),
*National Museum of Health and Medicine, AFIP (Washington, D.C.)***

La grippe espagnole a stimulé la recherche sur le virus meurtrier de la grippe.

Les pandémies qui suivirent furent plus modérées.

La pandémie de 1957-1958 ou **grippe asiatique** A(H2N2) émergea en Chine et causa environ 2 à 4 millions de décès dans le monde. C'est durant cette pandémie qu'ont été décrits les premiers cas d'œdème pulmonaire aigu grippal sans cardiopathie gauche responsable de grippe maligne.

La pandémie de 1968-1970 ou **grippe de Hong-Kong** A(H3N2) a provoqué environ 1 à 2 millions de morts. C'est au cours de cette pandémie que les autorités internationales ont pris conscience de l'importance d'un réseau de surveillance et d'une campagne de vaccination antigrippale.

Le virus A(H1N1) a ensuite réémergé en 1976 à Fort Dix aux États-Unis, alors qu'il n'avait pas été détecté depuis 1957, et a été à l'origine de l'épidémie de grippe russe en 1977.

Depuis 1977, co-circulent trois virus à l'origine de la grippe saisonnière : A(H3N2), A(H1N1) et B. C'est depuis cette époque que les vaccins antigrippaux sont trivalents.

La dernière pandémie en date est la **grippe à virus A(H1N1)** apparue au Mexique en mars 2009. Ce nouveau virus serait la conséquence de la recombinaison de plusieurs virus d'origine porcine, aviaire et humaine. L'état de « pandémie » fut déclaré par l'OMS le 11 juin 2009. Cette pandémie a fait peur au monde entier en montrant que les états n'étaient pas préparés à répondre à une épidémie de grande ampleur, n'ayant en place ni système de surveillance, ni stratégie ou capacité de réponse efficaces.

La Réunion a connu en 2009 les effets combinés de la grippe saisonnière hivernale à virus B débutée au mois de juin et de cette nouvelle pandémie à partir du mois de juillet. En 2009, 66 000 personnes avaient consulté leur médecin pour syndrome grippal sur une population de 810 000 habitants. Le taux d'attaque était compris entre 8,14% et 12,85%.

En 2009 et en 2010, il a été constaté une surcharge d'activité dans les services de réanimation en rapport avec des formes sévères de grippe à virus A(H1N1). Ces formes sévères étaient caractérisées par une atteinte plus importante de sujets jeunes et sans comorbidité, l'existence de plus nombreux cas de pneumonie grippale et de SDRA, et une mortalité plus importante que lors des épidémies de grippe saisonnière précédentes.

La couverture vaccinale était très faible (4,4%) et le vaccin antigrippal spécifique pour le virus pandémique n'était pas encore disponible à La Réunion en 2009.

En dépit des fortes craintes mondiales, ce virus pandémique a provoqué à La Réunion une épidémie de grippe moins intense et moins grave que ce qui était attendu pour une pandémie.

Depuis, à La Réunion, de nombreuses améliorations ont été apportées dans le système de soins : réorganisation des services pour faire face à l'afflux massif de patients, collaborations inter-services notamment pour l'assistance cardiorespiratoire et amélioration des techniques de ventilation et de circulation extracorporelle (pose d'ECMO ou *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) notamment.

La surveillance épidémiologique de la grippe, jusque-là uniquement basée sur le réseau des médecins sentinelles, a également été améliorée, notamment avec la mise en place d'un système de surveillance multi-sources afin de mieux suivre cette épidémie singulière et d'anticiper la propagation de celle-ci dans l'hémisphère nord. Cette surveillance multi-source est toujours en place actuellement à La Réunion.

De plus, la survenue de formes graves chez les femmes enceintes et les personnes obèses morbides ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) a fait inclure ces dernières dans les recommandations vaccinales à la suite de la pandémie.

Après une année d'absence à La Réunion en hiver 2011, le virus A(H1N1)pdm09 est entré dans un mode évolutif saisonnier, avec épidémies hivernales et atteinte de sujets avec comorbidités à risque de complication.

IV. LA GRIPPE À LA RÉUNION

1) Surveillance de la grippe à La Réunion (27)

La grippe locale joue un rôle de sentinelle des épidémies de grippe pour l'hémisphère nord car la saison hivernale de l'hémisphère Sud précède de 6 mois celle de l'hémisphère Nord, avec généralement la circulation des mêmes souches virales. Cela permet d'adapter la composition du vaccin chaque année.

La surveillance épidémiologique de la grippe a été mise en place par la Cellule de l'Institut de Veille Sanitaire en Région Océan Indien (CIRE OI). Elle est basée sur un système similaire à celui de la France métropolitaine (**figure 10**).

À La Réunion, l'activité grippale est surveillée depuis 1996 par un réseau de médecins sentinelles qui a été renforcé depuis la pandémie à virus A(H1N1) de 2009 avec la mise en place d'un système de surveillance multi-sources.

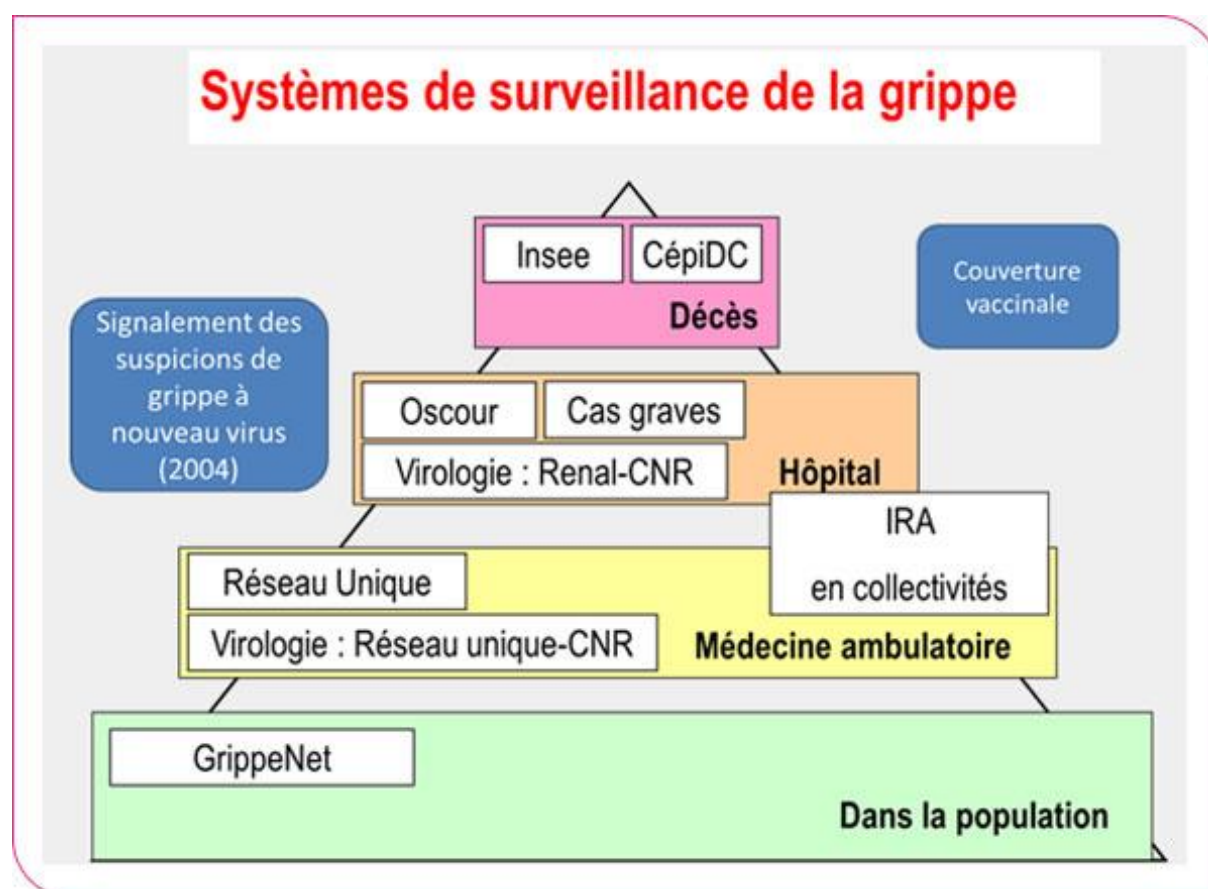


Figure 10 : Schéma des systèmes de surveillance de la grippe en France (source InVS France)

a) Réseau des médecins sentinelles

Il existe une cinquantaine de médecins sentinelles travaillant en cabinet libéral (56 médecins généralistes et 2 pédiatres), répartis sur l'ensemble du territoire. Il s'agit d'une démarche volontaire de la part des médecins.

Ces médecins sentinelles poursuivent deux objectifs : d'une part, ils doivent reporter quotidiennement le nombre total de consultations et le nombre de consultations pour syndrome grippal (défini par la présence d'une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et d'une toux éventuellement associées à une dyspnée, des myalgies, des céphalées...) à longueur d'année ; d'autre part, ils sont incités à réaliser un ou deux prélèvements nasopharyngés à visée diagnostique dans les cas de syndrome grippal évoluant depuis moins de 3 jours.

Ces prélèvements sont analysés au laboratoire de biologie du CHU Félix Guyon à Saint Denis par RT-PCR pour typage des virus Influenza A, A(H1N1)pdm09 et B. Ils sont ensuite envoyés en métropole au Centre National de Référence (CNR) de la Grippe Sud à Lyon pour confirmation du typage, sous-typage et analyse des caractéristiques antigéniques des souches virales.

En métropole existait le réseau GROG créé en 1984 dont l'activité a cessé en 2014.

b) Surveillance en collectivité de personnes âgées

Les cas de syndromes grippaux survenant dans une collectivité doivent être signalés s'il y a au moins 5 cas parmi les résidents dans un délai de 4 jours.

c) Surveillance hospitalière

Les réseaux OSCOUR (Organisation de Surveillance COordonnée des URgences) comptabilisent les patients dont le diagnostic principal ou associé « Grippe » selon la grille CIM-10 est codé par J09, J10 et J11.

Par ailleurs, tout cas de grippe hospitalisé en service de réanimation adulte ou pédiatrique avec confirmation du diagnostic par RT-PCR est déclaré par les médecins

réanimateurs à la CIRE Océan Indien grâce à un formulaire standardisé de recueil de données cliniques, démographiques, virologiques et de prise en charge (**Annexe 1**).

d) Réseau de population sentinelle « Koman i lé » (28)(29)

Depuis avril 2014, un nouveau système de surveillance nommé *Koman i lé* a été mis en place à La Réunion. Il repose sur la participation volontaire via internet de réunionnais majeurs qui constituent une population sentinelle. Il permet de relever de façon hebdomadaire les symptômes et/ou syndromes présentés par la personne tout au long de l'année.

Il s'agit d'un système d'alerte dont le but est de détecter précocement une épidémie qu'elle soit habituelle ou émergente. Il aurait montré une avance de deux semaines sur la détection de début d'épidémies par rapport aux moyens de surveillance épidémiologique traditionnels.

Cette population sentinelle permet également de suivre l'état de santé de Réunionnais qui ne consultent pas systématiquement un médecin. Il propose également des enquêtes thématiques ponctuelles.

En métropole, un système équivalent mais spécifique à la grippe existe sur le site internet **grippe.net**, géré par l'InVS et l'Inserm.

Le **CépiDC** (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) et l'**Insee** (Institut national de la statistique et des études économiques) participent à la collecte des données concernant les décès causés par la grippe.

2) La vaccination antigrippale à La Réunion (30)

La campagne de vaccination antigrippale à La Réunion est basée depuis 2011 sur les recommandations de l'OMS pour l'hémisphère sud et débute au mois d'avril. Elle se calquait auparavant sur celui de Métropole.

C'est grâce aux données des réseaux de surveillance épidémiologique de la grippe que le calendrier de campagne vaccinale pour la grippe a été adapté à La Réunion.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. SÉLECTION DES PATIENTS

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive de type série de cas. Le recueil a été rétrospectif.

La population étudiée correspond à tous les patients de plus de 18 ans hospitalisés dans les services de réanimation médicale du CHU de La Réunion (hôpital Félix Guyon et Groupe Hospitalier Sud Réunion) en 2014 avec un prélèvement positif pour un virus grippal détecté par RT-PCR.

Les services de réanimation du CHU, au nombre de trois, couvrent l'ensemble de la population réunionnaise avec, sur le site Nord (Félix Guyon) un service de réanimation polyvalente, et sur le site Sud (Groupe Hospitalier Sud Réunion) un service de réanimation polyvalente et un service de neuro-réanimation.

Un prélèvement pour RT-PCR grippe était pratiqué en réanimation chez les patients dont l'état clinique évoquait une grippe grave, à savoir : fièvre et/ou douleurs diffuses en contexte de détresse respiratoire aiguë. Il n'y avait pas de protocole prédéfini, l'indication d'un tel prélèvement restant à la discrétion du médecin prescripteur.

Les prélèvements de sécrétions respiratoires ont été réalisés par écouvillonnage nasopharyngé le plus souvent, parfois sur liquide bronchoalvéolaire.

La liste des patients a été établie par les laboratoires de microbiologie du CHU de la Réunion (sites nord et sud).

Les patients ayant contracté une forme sévère de grippe hors département et ayant été l'objet d'une évacuation sanitaire ou bien ayant récemment voyagé hors de La Réunion n'ont pas été inclus dans l'étude, ainsi que les patients âgés de moins de 18 ans.

II. OBSERVATION, RECUEIL DE DONNÉES

Le recueil de données a été réalisé à partir des dossiers médicaux sur papier et des dossiers informatiques (via le Dossier Médical Commun sur le logiciel Crossway©) des patients au CHU puis par contact téléphonique avec le médecin traitant des patients afin de confirmer et de compléter certaines données.

Les données recueillies de façon standardisée étaient les suivantes :

- Données épidémiologiques de base : date de naissance, sexe, taille, poids, index de masse corporelle (IMC), antécédents médicaux et chirurgicaux à la recherche de pathologies chroniques respiratoires, cardiaques, rénales, hépatiques, neuromusculaires, psychiatriques, immunodépression, éthylisme chronique, nombre de facteurs de risque de grippe grave, traitements suivis, grossesse en cours, vie en collectivité, statut vaccinal vis à vis de la grippe, nom du médecin traitant.
- Caractéristiques de la maladie grippale : date de début des symptômes, date d'hospitalisation, date d'admission en réanimation, motifs d'admission en réanimation, date de sortie d'hospitalisation, survenue du décès, score de gravité IGS II, ventilation mécanique, durée de la ventilation mécanique, survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), mise en place d'un dispositif de suppléance cardiorespiratoire extra-corporel (en l'occurrence l'ECMO), mise en place d'une épuration extrarénale (EER), utilisation d'amines vasopressives, survenue d'une surinfection bronchique.
- Caractéristiques virologiques : type de virus.
- Caractéristiques de la prise en charge : utilisation d'une antibiothérapie avant l'admission en réanimation, administration de traitement antiviral, délai d'introduction du traitement antiviral.

Concernant les antécédents médicaux, nous avons inclus les pathologies à risque découvertes au cours de l'hospitalisation afin de mieux cerner les terrains préférentiels de la grippe grave.

La valeur de poids choisie était celle du poids le plus récent avant l'hospitalisation ou le plus tôt possible au cours de l'hospitalisation si la première n'était pas connue.

Le score IGS II (indice de gravité simplifié II) permet d'apprécier le pronostic d'un patient admis en réanimation en calculant le risque de décès hospitalier. Son score, allant de 0 à 194, augmente avec la gravité du patient et est mesuré à partir de 17 variables (12 variables physiologiques, âge, type d'admission et 3 pathologies chroniques sous-jacentes) en prenant la valeur la plus péjorative durant les 24 premières heures passées en réanimation. Le risque de décès hospitalier est calculé à partir d'une équation de régression logistique (31).

Le SDRA était défini selon les critères officiels : détresse respiratoire aiguë avec un rapport $PaO_2/FiO_2 < 200$, des opacités pulmonaires bilatérales diffuses évocatrices d'un œdème pulmonaire, ce tableau n'étant pas attribuable à une défaillance cardiaque gauche.

L'ECMO est un dispositif de suppléance cardiorespiratoire utilisé dans certains cas de SDRA réfractaires. Il s'agit d'un équipement de haute technologie dont la pose est gérée par une équipe spécialisée du centre hospitalier Félix Guyon. Cette activité s'est développée et améliorée à La Réunion depuis la pandémie grippale de 2009 (24). Les patients nécessitant la mise en place d'un tel dispositif doivent donc être transférés dans ce centre hospitalier dionysien s'ils n'y sont pas initialement admis.

La défaillance multiviscérale était définie comme étant la défaillance d'au moins deux organes vitaux (neurologique, respiratoire, hémodynamique et néphrologique).

La surinfection bronchique était définie par la positivité des prélèvements bactériologiques sur les sécrétions et/ou par l'existence d'un ou plusieurs foyers radiologiques.

Le statut vaccinal a été déterminé à partir des dossiers médicaux de réanimation. Il a été systématiquement vérifié par un appel téléphonique direct au médecin traitant ou à son remplaçant afin de vérifier l'absence de mention de la vaccination dans le dossier médical du patient.

III. LOGICIEL DE TRAITEMENT DE DONNÉES

Les données ont été recueillies dans le logiciel Microsoft Excell © et ont été analysées avec le logiciel SPSS version 20.

RÉSULTATS

Trente-et-un patients ont été inclus dans notre étude au cours de l'année 2014.

I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CAS DE GRIPPE GRAVE

1) Description des séjours

Les patients ont été admis en réanimation du 1^{er} mars au 9 novembre 2014 avec un pic au mois de juillet, avec 12 patients admis (**figure 11**).

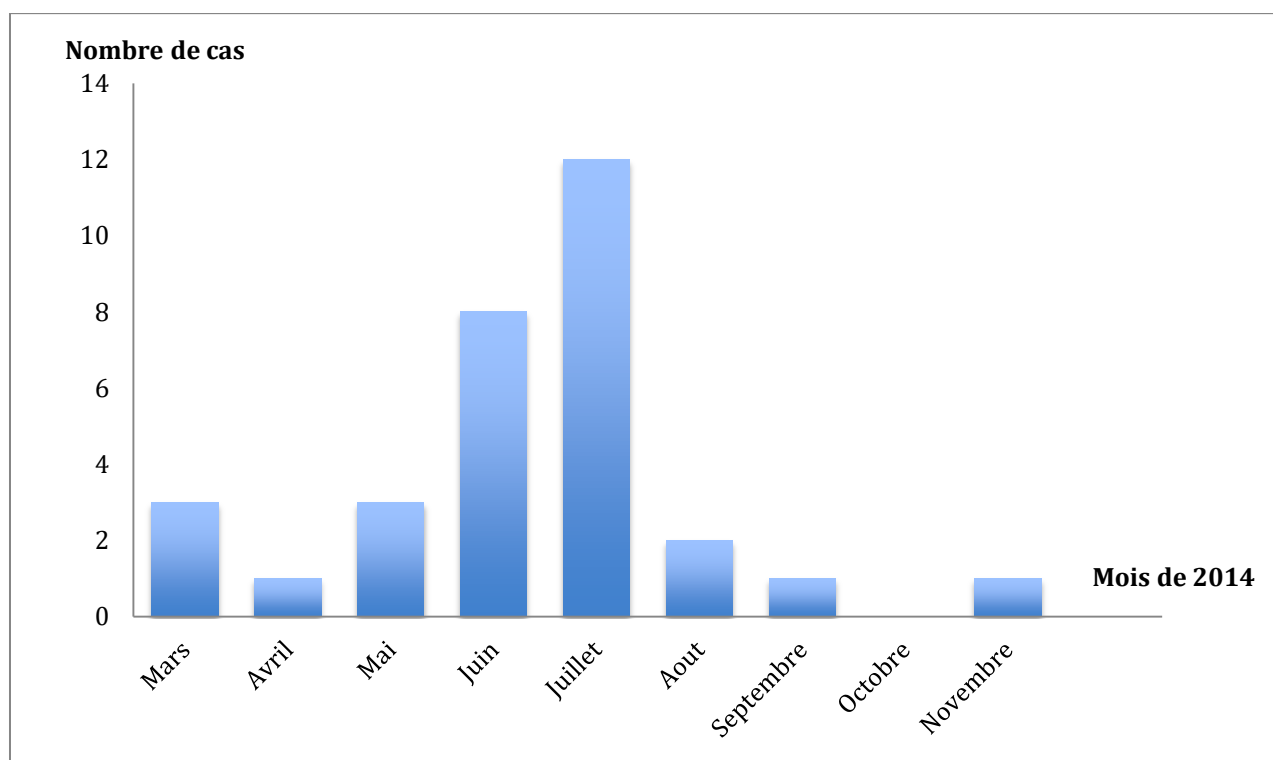


Figure 11 : Répartition dans le temps des admissions en réanimation pour grippe grave en 2014 (n=31)

Le délai moyen d'hospitalisation par rapport au début des symptômes était de 2,14 jours (extrêmes allant de 0 à 8 jours). Le transfert en réanimation se faisait en moyenne au bout 21 heures et 36 minutes après l'admission à l'hôpital. Le délai moyen d'admission en réanimation était de 3,1 jours (extrêmes allant de 0 à 10 jours) après le début des symptômes.

Le motif d'admission en réanimation le plus fréquent était la détresse respiratoire aiguë qui était retrouvée dans 87,1% des cas, l'état de choc venant en seconde position avec 32,3% des cas (**figure 12**).

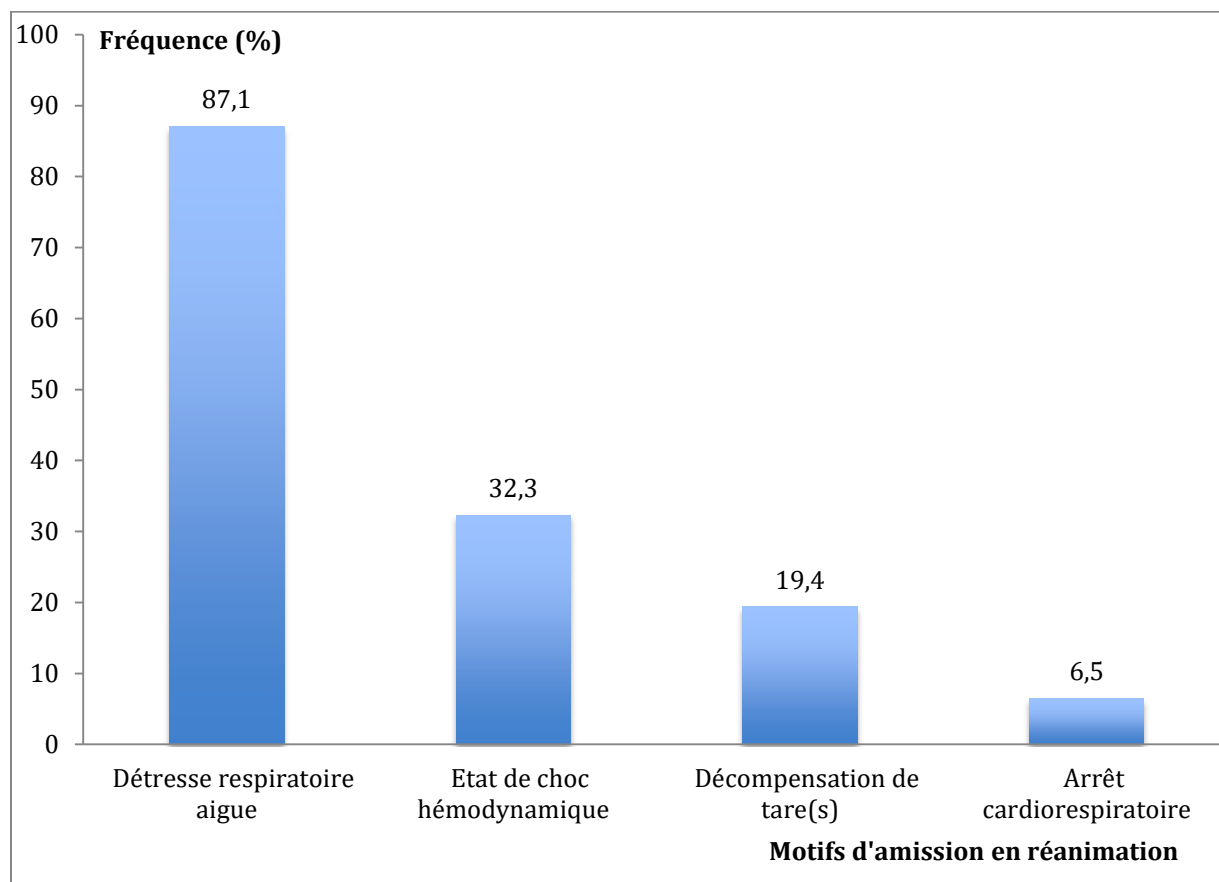


Figure 12 : Fréquences des différents motifs d'admission en réanimation des cas de grippe grave en 2014 (n=31)

2) Indicateurs de la gravité des cas

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 11,3 jours avec une médiane à 7 jours (extrêmes= [1-52]).

Le score de gravité IGS II moyen était de 51,9/100 (extrêmes=[16-99]).

La défaillance respiratoire était la principale défaillance d'organe retrouvée avec notamment survenue d'un SDRA chez 10 patients (32%) et nécessité de pose d'ECMO chez 5 d'entre eux (16,1%). Vingt-cinq patients (80%) ont bénéficié d'une intubation

orotrachéale et d'une ventilation mécanique avec une durée moyenne de ventilation mécanique de 11 jours (extrêmes allant de 2 à 47 jours).

On relevait 21 surinfections bronchiques bactériennes confirmées que ce soit avant ou pendant l'hospitalisation en réanimation.

Le décès est survenu chez 9 patients après une durée médiane de 7 jours suivant le début des symptômes (extrêmes allant de 4 à 40 jours), soit un taux de létalité de 29% dans notre population.

3) Caractéristiques démographiques

Notre population était constituée d'une majorité d'hommes (23 patients soit 74%), soit un sexe ratio égal à 2,9.

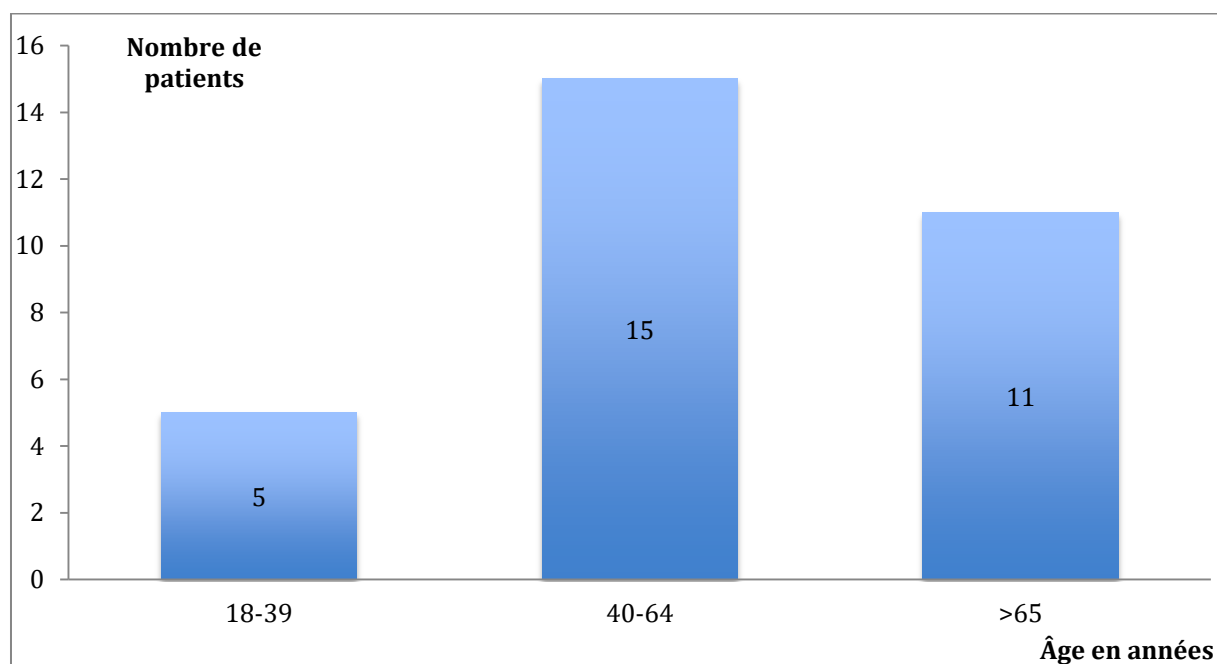


Figure 13 : Prévalence des patients admis en réanimation pour grippe grave en 2014 répartis par tranches d'âges (n=31)

L'âge moyen était de 56,6 ans avec une médiane de 59 ans. Le plus jeune patient avait 19 ans et le plus âgé, 82 ans.

Les deux plus jeunes patients étaient atteints d'infirmité motrice et cérébrale : l'un âgé de 19 ans était atteint d'un déficit congénital en argininase et l'autre âgé de 34 ans n'avait pas d'étiologie précise à son état pathologique congénital.

La **figure 13** présente la répartition des patients par tranches d'âges.

Le **tableau II** présente les caractéristiques de patients âgés de 65 ans et plus.

Tableau II : Caractéristiques des patients de 65 ans et plus admis en réanimation pour grippe grave en 2014

Patients de 65 ans et plus	n=11 (%)
Patients avec comorbidité(s) à risque de grippe grave	11 (100)
IGS II	55,5 [32-99]
Durée moyenne de ventilation mécanique (jours)	9,5 [0-38]
SDRA	2 (18)
ECMO	1 (9)
Syndrome de défaillance multiviscérale	8 (73)
Décès	4 (36)
Durée moyenne de séjour en réanimation (jours)	11,1 [2-37]
Délai DDS-Hospitalisation (jours)	2,4 [0-8]
Délai DDS-Réanimation (jours)	3,6 [1-10]

IGS : indice de gravité simplifié, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, ECMO : Extra-corporeal membrane oxygenation, DDS : date de début des symptômes

Onze patients (35,5%) étaient âgés de 65 ans et plus. Tous présentaient au moins une comorbidité à risque de grippe grave.

Le taux de mortalité chez ces patients était de 36%.

4) Antécédents des patients

Le **tableau III** décrit les caractéristiques épidémiologiques des patients et montre la fréquence des différents facteurs de risque de grippe grave ainsi que le statut vaccinal des patients.

Vingt-quatre patients (77,4%) présentaient au moins un facteur de risque de complication de la grippe.

Tableau III : Caractéristiques épidémiologiques des patients admis en réanimation pour grippe grave en 2014

Prévalence des facteurs de risque de complication de la grippe	Nombre (n=31)	Pourcentage
Âge ≥ 65 ans	11	35,5
Grossesse en cours	1	3,2
Obésité morbide : IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ (n=29)	0	0
Diabète de type 1 ou 2	10	32,3
Pathologie respiratoire chronique	13	41,9
Pathologie cardiologique chronique	8	25,8
Pathologie hépatique chronique	3	9,7
Pathologie rénale chronique	5	16,1
Pathologie neuromusculaire chronique / antécédent d'AVC	3	9,7
Immunodépression	3	9,7
Hémoglobinopathie	0	0
Personne séjournant en établissement de soins de suite ou d'hébergement médicosocial	0	0

Autres facteurs

IMC $\geq 30\text{ kg/m}^2$	2	10
IMC $\geq 25\text{ kg/m}^2$ (n=29)	15	51,7
IMC $\leq 18\text{ kg/m}^2$ (n=29)	3	10,3
Ethylisme chronique	8	25,8
Pathologie psychiatrique	4	12,9
Absence de médecin traitant / suivi médical régulier	7	22,6

Statut vaccinal pour la grippe

Vacciné	0	0
Non vacciné	29	93,5
Inconnu	2	6,5

L'IMC moyen était de 25 kg/m² avec des extrêmes allant de 14,4 à 38,2 kg/m². Quinze patients (51,7%) étaient en surpoids dont deux patients obèses. Une patiente obèse avec un IMC à 33,5 kg/m² était enceinte et est décédée. Le deuxième patient obèse avait un IMC à 38,2 kg/m², était âgé de 65 ans et avait un syndrome d'apnée obstructive du sommeil et un panhypopituitarisme.

Nous ne comptons pas de patient atteint d'obésité morbide dans notre population.

Treize patients (41.9%) étaient atteints d'au moins une pathologie respiratoire chronique, dont 7 cas de BPCO avérées, un cas de bronchite chronique sans syndrome obstructif mais avec un syndrome restrictif léger, trois cas d'asthme non sévère, un patient de 71 ans atteint d'une symptomatologie respiratoire sifflante jamais explorée évocatrice d'un asthme ou d'une BPCO et un cas de syndrome restrictif sur pleurésie gauche séquellaire. Parmi ces patients, trois étaient au stade de l'insuffisance respiratoire chronique.

Les pathologies cardiaques étaient présentes chez 8 patients (26%) et étaient le plus souvent de mécanismes physiopathologiques intriqués (coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme cardiaque, cardiomyopathies, insuffisance cardiaque, etc.). On en comptait 5 en rapport avec une coronaropathie et 3 avec un trouble du rythme (fibrillation auriculaire).

On comptait 5 cas d'insuffisance rénale chronique (16,1%). Parmi eux, il y avait 2 cas d'insuffisance rénale chronique sévère : l'un était dialysé et l'autre en était au stade de pré-dialyse. Le statut vaccinal était inconnu pour le patient dialysé. Les stades d'insuffisance rénale n'étaient pas précisés pour les 3 autres cas.

Parmi les trois patients porteurs de pathologies hépatiques chroniques, l'un était en insuffisance hépatocellulaire sur déficit en argininase, l'un avait une cirrhose post-alcoolique stade Child-Pugh A et le dernier avait une cirrhose alcoolique diagnostiquée en cours d'hospitalisation.

Les pathologies dites « neuromusculaires » concernaient un cas de tétraparésie spastique chez le jeune patient de 19 ans patient atteint d'un déficit congénital en argininase, un cas de patient hémiplégique suite à un accident vasculaire cérébral et un cas d'infirmité motrice cérébrale avec état de dépendance.

Trois patients présentaient un état d'immunodépression : un patient sous immunosuppresseurs pour greffe rénale, un patient sous chimiothérapie orale par Erlotinib pour un adénocarcinome bronchique en récurrence métastatique et un sous chimiothérapie pour myélome.

Huit patients (25,8%) ne présentaient qu'un seul facteur de risque de grippe grave et 16 patients (51,6%) en présentaient au moins deux qui auraient formellement nécessité la vaccination antigrippale (**figure 14**).

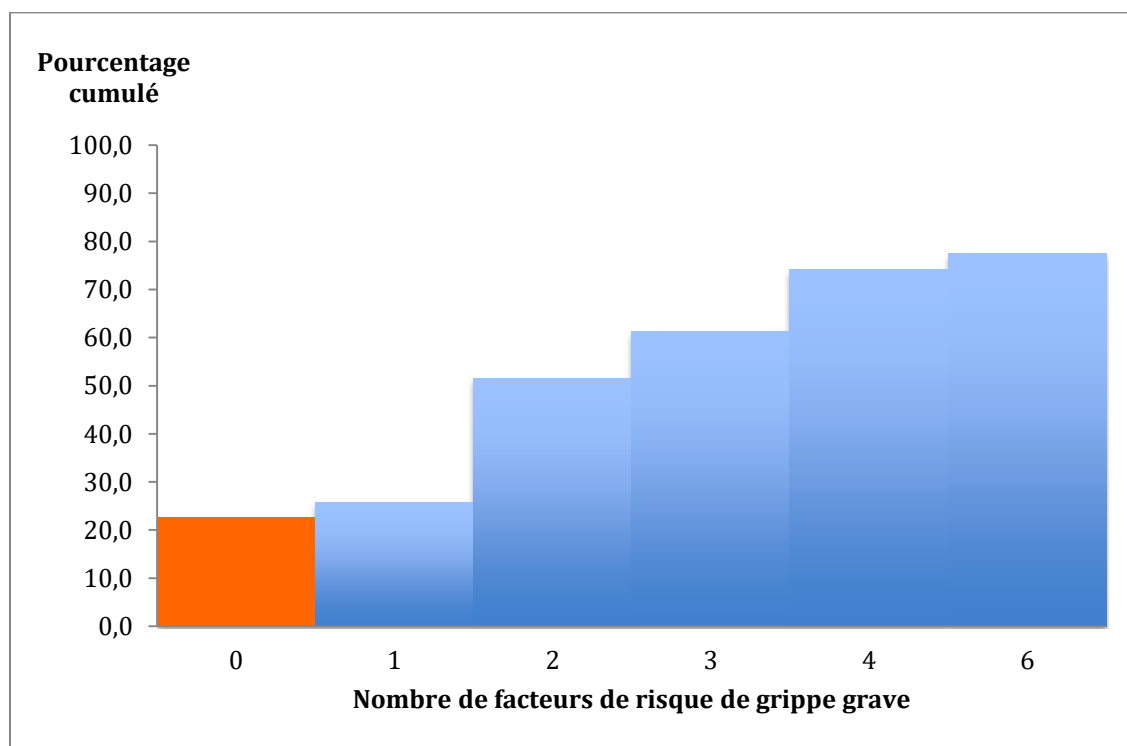


Figure 14 : Diagramme de répartition en pourcentage cumulé des patients admis en réanimation pour grippe grave en 2014 en fonction du nombre de facteurs de risque (n=31)

Vingt-et-un (67,7%) patients étaient bénéficiaires d'une ALD.

On comptait 8 patients (26%) atteints d'alcoolisme chronique dont il n'était pas possible de décrire la consommation. Deux d'entre eux avaient une cirrhose hépatique associée. Un était dénutri. La moitié n'avait pas de médecin traitant désigné. Deux de ces patients alcooliques sont décédés.

5) Caractéristiques des patients sans facteurs de risque de grippe grave

Le **tableau IV** présente les caractéristiques de patients sans facteurs de risque de grippe grave.

Tableau IV : Caractéristiques des patients admis en réanimation pour grippe grave en 2014 n'ayant pas de facteur de risque de grippe grave

Patients sans facteur de risque de grippe grave	n=7 (%)
Âge moyen (années)	50,4 [39-62]
Âge ≥ 65 ans	0 (0)
DMS réanimation (jours)	5 [1-16]
Durée moyenne de ventilation mécanique (jours)	3,7 [0-14]
SDRA	3 (43)
ECMO	2 (29)
SDMV	4 (57)
Décès	2 (29)

**SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, ECMO : *Extra-corporeal membrane oxygenation*,
DMS : durée moyenne de séjour, SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale.**

Ces 7 patients (22,6%) qui ne présentaient aucun facteur de risque de grippe grave étaient tous âgés de moins de 65 ans et la plupart avait un IMC normal (seul un patient était en surpoids avec un IMC à 28kg/m²).

Cinq d'entre eux n'avaient pas de médecin traitant désigné dont 2 alcooliques chroniques.

On comptait 3 patients infectés à virus A(H1N1) et 4 à virus B.

Deux patients sont décédés avec survenue d'un SDRA et nécessité de mise sous ECMO.

6) Statut vaccinal pour la grippe

La détermination du statut vaccinal a révélé qu'aucun patient n'avait été vacciné contre la grippe en 2014 antérieurement à leur admission en réanimation (**tableau IV**). Les données étaient manquantes pour deux patients qui n'avaient pas de médecin traitant

défini dont un néphropathe dialysé suivi en néphrologie au centre hospitalier Félix Guyon.

7) Caractéristiques des patients décédés

Le **tableau V** présente les caractéristiques des 9 patients décédés dans notre population.

Tableau V : Caractéristiques des patients décédés en réanimation en 2014 pour grippe grave

Caractéristiques des patients décédés	n=9 (%)
Sexe ratio H/F	6H/3F
Âge moyen (en années)	55,4
Âge ≥ 65ans	4 (44)
IMC moyen	25,7
ALD	5 (56)
Grossesse	1 (11)
Pathologie respiratoire	3 (33)
Pathologie cardiaque	1 (11)
Pathologie hépatique	1 (11)
Pathologie rénale	0 (0)
Diabète	1 (11)
Pathologie neuromusculaire	1 (11)
Immunodépression	1 (11)
Présence de facteur(s) de risque de grippe grave	7 (78)
Éthylisme chronique	2 (22)
Pathologie psychiatrique	2 (22)
Syndrome de détresse respiratoire aigüe	6 (67)
ECMO	4 (44)
Surinfection bactérienne	8 (89)
Amines	8 (89)
Épuration extra-rénale	3 (33)
Syndrome de défaillance multiviscérale	9 (100)
Traitement antiviral	5 (56)
Délai traitement antiviral	4 (44)
Type de virus	4 virus B / 5 virus A(H1N1)
Absence de médecin traitant	2 (22)

ALD : affection de longue durée, ECMO : Extra-corporeal membrane oxygenation, IMC : indice de masse corporel

Trois patients étaient en surpoids et 1 patient était obèse.

Deux des patients décédés ne présentaient aucun facteur de risque de grippe grave. Ils étaient âgés de 52 et 39 ans, n'avaient aucun antécédent médical particulier. Ces cas ont été particulièrement graves et fulgurants avec une admission précoce après le début des symptômes (4 et 3 jours respectivement), des scores IGS II qui se sont élevés à 69 et 75, la survenue d'un SDRA avec nécessité de pose d'une ECMO dans les deux cas et enfin la survenue rapide du décès en réanimation après 4 et 1 jours d'hospitalisation malgré l'utilisation de traitement antiviral dès leur admission en réanimation.

Les 7 autres patients (78%) présentaient au moins un facteur de risque de grippe grave et ont dû recevoir un bon de prise en charge vaccinale par courrier en début de saison hivernale mais aucun d'entre eux n'aurait été vacciné en 2014.

II. CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES

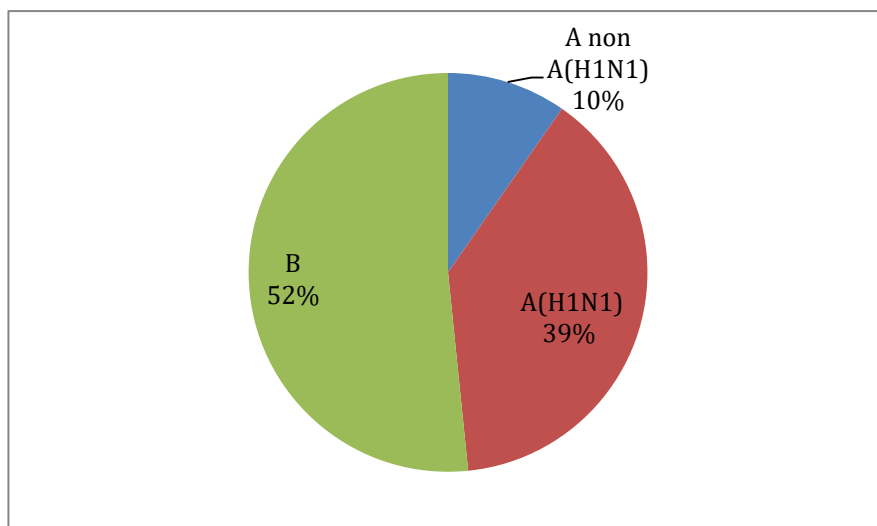


Figure 15 : Prévalences des virus grippaux dans les cas d'infections grippales sévères hospitalisées en réanimation en 2014 (n=31)

La majorité des infections grippales étaient dues aux virus influenza B de lignage Yagamata, comme le montre la **figure 15**.

Les virus A non H1N1 ont été identifiés par le CNR de Lyon comme appartenant au sous-type H3N2.

Le **tableau VI** présente les caractéristiques des patients infectés à virus A(H1N1), B et A(H3N2).

Tableau VI : Caractéristiques cliniques des cas de grippe grave en fonction du type viral (n=31)

Virus	A(H1N1)	B	A(H3N2)
Nombre de patients	12	16	3
Âge moyen (années)	51	61	53
Âge ≥ 65 ans	4	6	1
Présence ≥ 1 facteur de risque	9	12	3
IMC (kg/m ²)	26,1	25	22,6
Délai début symptômes-réanimation (jours)	2,3	4,1	2
SDRA	6	4	0
ECMO	5	0	0
État de choc	7	12	0
Durée de ventilation mécanique (jours)	10,4	8,6	4
DMS en réanimation (jours)	11,7	11,7	7,3
Décès (%)	5 (42)	4 (25)	0 (0)

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, **ECMO** : *Extra-corporeal membrane oxygenation*,
IMC : indice de masse corporel, **DMS** : durée moyenne de séjour.

III. CARACTÉRISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La **figure 16** présente la fréquence des différentes complications et les prises en charge réanimatoires des cas de grippe grave.

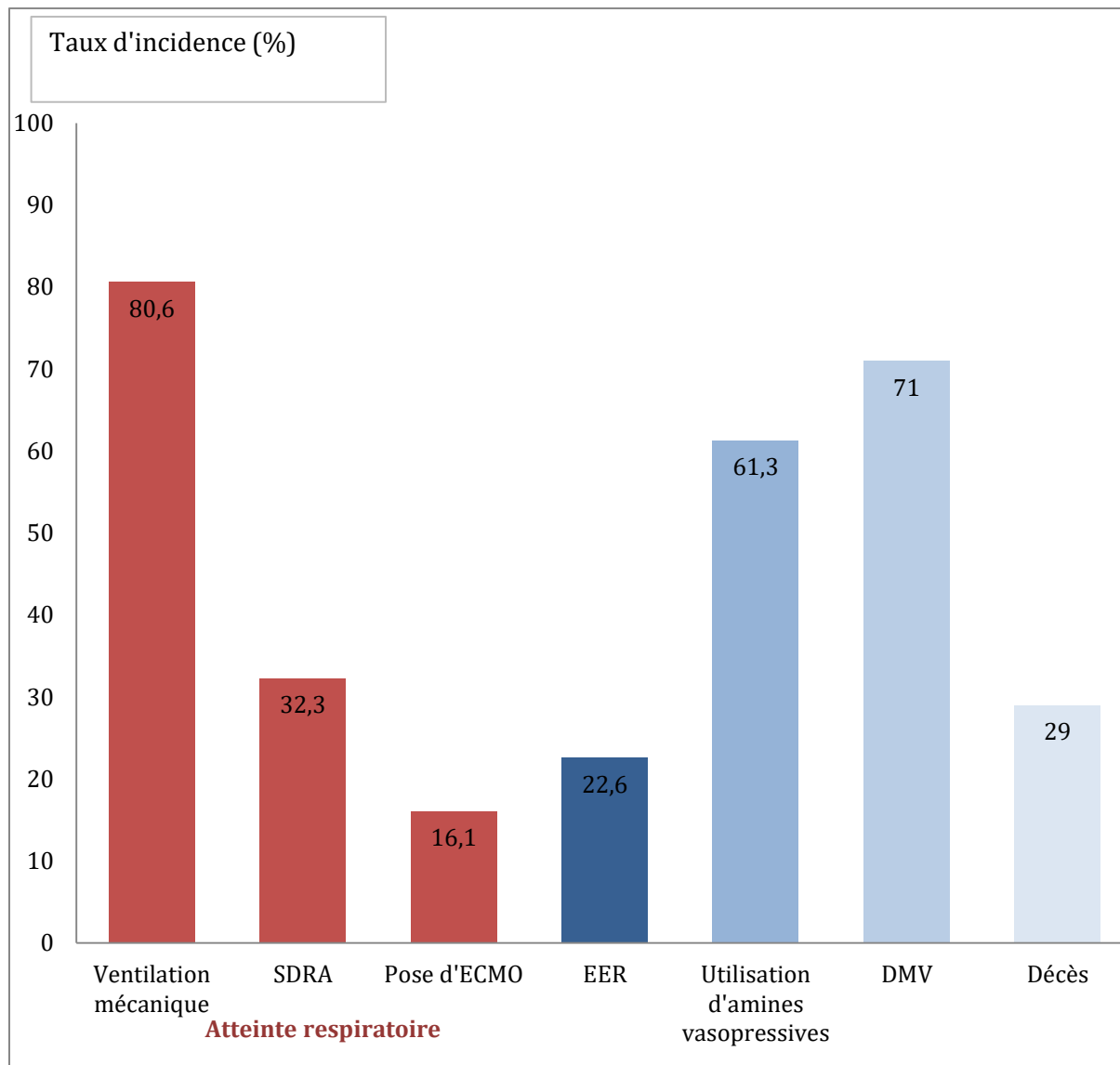


Figure 16 : Fréquence des diverses complications et/ou leurs traitements des cas de grippe grave en réanimation en 2014 (n=31)

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, **ECMO** : *extra-corporeal membrane oxygenation*,
EER : épuration extrarénale, **DMV** : défaillance multiviscérale.

Des 10 patients ayant développé un SDRA, 6 sont décédés. Parmi les 5 patients sous ECMO, 4 sont décédés révélant une surmortalité chez ces patients dans notre population.

Dix-sept patients sur 30 (56,7%) avaient reçu une antibiothérapie probabiliste avant leur admission en réanimation.

Quatorze patients ont bénéficié d'un traitement antiviral par Oseltamivir (TAMIFLU®) avec un délai d'introduction moyen de 4 jours (extrêmes de 1 à 14 jours) après la date de début des symptômes.

Le traitement a été introduit dans le service de réanimation chez 12 patients, dans les 48 heures suivant l'admission chez 11 d'entre eux. L'introduction a été faite avant transfert en réanimation pour 2 patients : en unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) pour un patient (introduit le jour de son transfert en réanimation sur avis d'un réanimateur) et en médecine polyvalente pour l'autre.

Le délai d'introduction a été particulièrement retardé chez 3 patients :

- un délai de 14 jours a été observé chez un patient initialement hospitalisé en cardiologie pour décompensation cardiorespiratoire au deuxième jour du début des signes, rapidement transféré en service de neuro-réanimation pour SDRA durant 12 jours puis vers le service de réanimation polyvalente de Saint Denis pour mise en place d'une ECMO ; ce n'est qu'alors que le traitement antiviral a été introduit, dès l'admission ;
- un délai de 6 jours chez une patiente enceinte hospitalisée en gynécologie-obstétrique pour fièvre maternelle et césarisée en urgence pour sauvetage fœtal au début de l'hospitalisation ;
- un délai de 7 jours a été observé chez un patient, jour de son hospitalisation et admission en réanimation.

Les **tableaux VII et VIII** présentent l'ensemble des caractéristiques cliniques, épidémiologiques, virologiques et thérapeutiques des 31 patients inclus dans l'étude.

Tableau VII : Tableaux récapitulatifs des caractéristiques des patients admis en réanimation pour grippe grave en 2014 (1/2)

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sexe / Age	F/61	H/68	H/52	H/68	H/59	H/50	H/77	H/19	H/65	F/33	H/77	F/39	H/40	H/65	F/71	H/62
IMC	25,2	26,4	24,2	21,45	23,7	26,8	29	162	16,9	33,5	28,3	24,6	29,8	28,2	28	NC
ATCD	DT2, BPCO stade III, HTA	BPCO stade IV sous OLD	/	ACFA	OH, cirrhose OH	IRC dialysé, HTA, K rénal méta, syndrome restrictif pulm sur pleurésie, coronaropathie, IC	BPCO stade IV, IRC, HTA, CMH, ACFA,	Déficit en arginase (retard PM, tétraplégie spastique, IHC)	Epilepsie, bipolaire, OH, BPCO probable, dénutrition	Base dow	HTA, amputation MI, coronaropathie sévère, IC, bronchite chronique, syndrome restrictif léger	/	HTA	BPCO stade IV, K pulm opéré/récidive méta, HTA	HTA, AVC sylvien gauche/hémiplégie droite, IRC, IC / CPI, BPCO/asthme	Grabat aire, OH, polyné vrite OH
ALD	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
Grossesse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Pas de MT	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Motif entrée réa	DRA	ACR / DRA	DRA	DRA/ choc	DRA/EME	DRA	DRA/ choc	Coma post-crise épilepsie	DRA / état de choc	DRA	DRA	DR A/c hoc	DRA/choc/ décompensation diabète	DRA / état de choc	ACR / DRA / choc	DRA
DDS-Hospit (j)	1	5	4	2	0	0	4	0	8	1	0	3	7	3	1	4
DDS-Réa (j)	1	5	4	3	5	1	5	0	10	6	3	3	7	4	1	4
DMS réa (j)	15	2	4	37	16	19	10	15	17	1	3	1	20	25	6	7
IGS II	49	99	69	63	31	60	34	60	47	83	28	75	27	69	35	52
P/F le plus bas	>200	>200	<100	<100	100-200	<100	100-200	>200	100-200	<100	>200	<100	100-200	<100	>200	100-200
Durée VM (j)	9	3	5	38	14	12	8	9	15	2	0	2	18	26	5	5
SDRA / ECMO	0/0	1/0	1/1	1/1	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1	1/0	0/0	0/0	0/0
Surinfection bact	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1
Amines	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1
EER	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
SDMV	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Décès	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
Antiviral/ Délai intro (j)	Oui/1	non	Oui /5	Oui/14	non	non	non	non	non	Oui/6	Oui/2	Oui /3	Oui/7	non	non	non
Virus	B	B	A(H1N1)	A(H1N1)	B	B	B	A	B	A(H1N1)	A	A(H1N1)	B	B	A(H1N1)	B
Vaccination	0	0	0	0	0	NC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

/ : néant ; 1 : oui ; 0 : non ; **ATCD** : antécédents ; **ALD** : affection longue durée ; **bact** : bactérienne ; **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **CN** : colique néphrétique ; **CPI** : cardiopathie ischémique ; **DDS** : date de début des symptômes ; **DMS** : durée moyenne de séjour ; **DRA** : détresse respiratoire aiguë ; **DT2** : diabète de type 2 ; **ECMO** : oxygénation extracorporelle ; **EER** : épuration extra-rénale ; **EME** : état de mal épileptique ; **F** : féminin ; **Hospit** : hospitalisation ; **HSA** : hémorragie sous-arachnoidienne ; **IC** : insuffisance cardiaque ; **IGS** : Indice de Gravité Simplifié ; **IMC** : infirmité motrice et cérébrale ; **IRC** : insuffisance rénale chronique ; **j** : jours ; **K** : cancer ; **M** : masculin ; **méta** : métastase ; **MI** : membres inférieurs ; **MT** : médecin traitant ; **NC** : non connu ; **P/F** : PaO2 : FiO2 ; **pulm** : pulmonaire ; **SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aigu ; **SDMV** : syndrome de défaillance multi-viscérale ; **réa** : réanimation ; **VM** : ventilation mécanique.

Tableau VIII : Tableaux récapitulatifs des caractéristiques des patients admis en réanimation pour grippe grave en 2014 (2/2)

Patient	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Sexe/âge	H/59	H/46	H/34	H/39	F/58	H/66	F/79	H/51	H/64	H/47	H/65	H/82	F/53	H/57	F/49
IMC	29,1	28,4	26,7	18,3	20,8	14,4	20,5	20,7	23,3	26,6	38,2	NC	24,3	22,5	28
ATCD	HTA, IRC, AOMI, CPI, PM, BPCO stade II	Asthme, bipolaires	IMC	Basedow	Cirrhose OH, OH, HSA/hémiplégie gauche, démence mixte, syndrome dépressif sévère	dénutrition, OH sévère	HTA, hypothyroïdie, CPI, IC, asthme	maladie de Marfan (atteinte cardiaque), épilepsie	anémie, HTA, IRC sévère stade pré-dialyse	Asthme	HTA, goutte/CN, SAOS appareillé, panhypopituitarisme post-opératoire	Emphysème pulmonaire	HTA	myélome, dysthyroïdie, HTA/HVG	/
ALD	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0
Grossesse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pas de MT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Motif entrée réa (j)	DRA / IC / IRA	DRA	DRA	choc	DRA / décompensation de cirrhose	DRA	choc	choc	DRA	DRA/AG	DRA / choc	DRA	DRA	DRA	DRA
DDS-Hospit (j)	2	0	2	0	NC	0	3	4	1	1	1	NC	2	1	2
DDS-Réa (j)	2	2	2	0	NC	1	7	4	1	3	1	NC	2	1	2
DMS réa	6	52	4	3	13	10	2	21	4	10	7	3	1	13	3
IGS II	45	37	56	18	89	32	49	76	40	35	82	73	16	45	36
P/F le plus bas	>200	<100	<100	>200	<100	>200	>200	<100	>200	100-200	100-200	100-200	>200	<100	>200
Durée VM (j)	6	47	5	0	5	0	0	15	3	8	7	3	0	5	0
SDRA/ECMO	0/0	1/1	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Surinfection bact	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1
Amines EER	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0
SDMV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Décès	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Antiviral/délai intro (j)	Oui/2	Oui/3	Oui/3	non	non	Oui/3	non	Oui/4	Oui/1	non	non	non	non	Oui/1	non
Type viral	A(H1N1)	A(H1N1)	A(H1N1)	A(H1N1)	B	A(H1N1)	B	B	A	A(H1N1)	A(H1N1)	B	B	B	B
Vaccination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NC

/ : néant ; 1 : oui ; 0 : non ; **ATCD** : antécédents ; **ALD** : affection longue durée ; **bact** : bactérienne ; **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **CN** : colique néphrétique ; **CPI** : cardiopathie ischémique ; **DDS** : date de début des symptômes ; **DMS** : durée moyenne de séjour ; **DRA** : détresse respiratoire aiguë ; **DT2** : diabète de type 2 ; **ECMO** : oxygénation extracorporelle ; **EER** : épuration extra-rénale ; **EME** : état de mal épileptique ; **F** : féminin ; **Hospit** : hospitalisation ; **HSA** : hémorragie sous-arachnoïdienne ; **IC** : insuffisance cardiaque ; **IGS** : Indice de Gravité Simplifié ; **IMC** : infirmité motrice et cérébrale ; **IRC** : insuffisance rénale chronique ; **j** : jours ; **K** : cancer ; **M** : masculin ; **méta** : métastase ; **MI** : membres inférieurs ; **MT** : médecin traitant ; **NC** : non connu ; **P/F** : PaO2 : FiO2 ; **pulm** : pulmonaire ; **SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; **SDMV** : syndrome de défaillance multi-viscérale ; **réa** : réanimation ; **VM** : ventilation mécanique.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de rappeler la gravité potentielle de la grippe chez les patients à risque et de mettre en évidence les défauts de la prise en charge, notamment préventive, de ces patients afin d'en tirer des enseignements.

L'épidémie de grippe en 2014 à La Réunion a été à l'origine de 31 cas adultes de formes graves hospitalisées en réanimation et 9 décès, soit un taux de létalité de 29%.

Le virus B a été en cause dans la majorité de ces formes graves cette saison-là.

L'étude du profil des patients met en évidence que 77,4% d'entre eux étaient fragiles et présentaient au moins un facteur de risque de complication de la grippe et qu'ils n'étaient pas vaccinés. Ce constat souligne un défaut majeur de couverture vaccinale chez les patients à risque. Les antiviraux ont été insuffisamment prescrits en service de réanimation (45%) et probablement pas du tout au niveau des soins primaires.

Ces données sont comparables à celles de France métropolitaine pour la saison 2013-2014 qui montrent que 76% des patients admis en réanimation pour grippe grave avait au moins un facteur de risque de grippe grave. Par contre le taux de vaccination était de 21% dans cette population de patients à risque (12).

I. UNE ÉPIDÉMIE DE GRIPPE INTENSE ET GRAVE (27)(32)

L'épidémie de grippe saisonnière de 2014 a été une des plus intenses depuis la pandémie de 2009-2010 à virus A(H1N1) comme le montre le **tableau IX**.

Le pic de consultations pour syndrome grippal avait atteint 20,4% chez les médecins sentinelles en 2009, probablement en raison de la combinaison des effets de l'épidémie elle-même et de la sensibilisation des patients à consulter et des médecins à notifier les cas. Après 2009, le pic moyen de consultations avait nettement baissé sur la période 2010-2013 en passant à 7 000 soit 6%. En 2014, il s'est élevé à 11 800 consultations soit 9,3%.

Au total, 69 500 consultations pour syndrome grippal ont été dénombrées en 2014 avec un taux d'attaque de 6,5% et avec 62% de prélèvements positifs à un virus Influenza par RT-PCR.

Tableau IX : Indicateurs de la surveillance de la grippe de 2010 à 2014 à La Réunion (source BVS - CIRE Océan Indien)

Année		2010	2011	2012	2013	2014
Période épidémique (numéro de semaine)		35-45	22-29	23-30 et 35-39	23-30	22-30
Virus prédominant		A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	A(H3N2) + B	A(H1N1)pdm09	B
Nombre de cas graves	Annuel	14	8	9	18	32
	Durant période épidémique	12	5	4	15	22
Nombre de décès en réanimation	Annuel	7	1	4	7	9
	Durant période épidémique	7	0	1	7	7
Nombre estimé de consultations pour syndrome grippal	Durant période épidémique	74 000	50 300	97 000	53 400	69 500
Taux incidence de cas graves pour 100 000 consultations	Annuel	18,9	15,9	9,3	33,7	46,0
	Durant période épidémique	16,2	9,9	4,1	28,1	31,7

Les épidémies de grippe à La Réunion évoluent habituellement en deux phases avec deux pics séparés par les vacances scolaires qui semblent avoir un effet freinateur de la transmission virale dans la population. L'épidémie de 2014 n'a connu qu'un seul pic, avant les vacances scolaire comme le montre la **figure 17**.

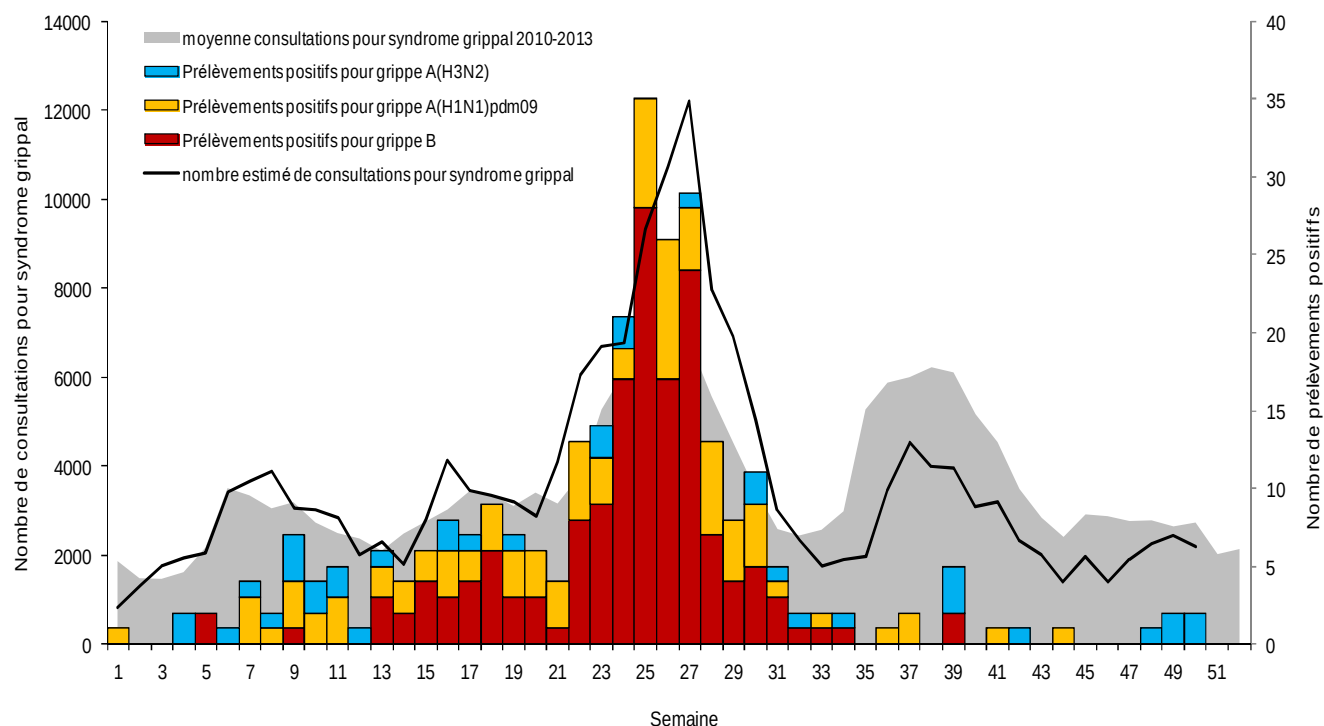


Figure 17 : Estimation hebdomadaire du nombre de consultations pour syndrome grippal et nombre de prélèvements positifs pour grippe à La Réunion en 2014 (source BVS – CIRE océan Indien)

Le pic épidémique de grippe en population générale a eu lieu au mois de juillet qui correspondait également au pic d'admissions en service de réanimation pour grippe grave.

Tableau X : Hospitalisations pour grippe grave en réanimation de 2009 à 2014 à La Réunion
(Source Cire Océan Indien)

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Patients	24	14	8	9	18	32	105
Âge médian (années)	38	43	52	52	56	51	
Virus A(H1N1)pdm09	24 (100%)	13 (93%)	0 (0%)	3 (33%)	10 (56%)	13 (41%)	63
Ventilation mécanique	15	13	3	7	15	25*	78
ECMO	3	5	1	0	3	5	17
Décès	5 (21%)	7 (50%)	1 (12,5%)	4 (44%)	7 (39%)	9 (28%)	33 (28%)

*donnée fournie par notre étude

Les données publiées par la CIRE Océan Indien dans son bulletin de veille sanitaire sur les cas de grippe grave admis en réanimation en 2014 (32) (recensement de 32 cas de grippe grave dont 3 cas pédiatriques) sont globalement similaires aux nôtres. Les cas de grippe grave étaient plus nombreux et plus sévères en 2014 que les années précédentes comme en témoigne le **tableau X** qui montre un nombre plus important de recours à la ventilation mécanique, à l'ECMO et une létalité qui semble plus élevée.

Par ailleurs, l'IGS II moyen était de 51,9 en 2014 versus 45,2 en 2009-2010 selon les données d'une thèse (25). Les patients ont été très rapidement admis à l'hôpital (2,1 jours en moyenne) puis en réanimation (3,1 jours en moyenne) après le début des symptômes contrairement aux patients de 2009 et 2010 pour lesquels ces délais avaient été plus longs (respectivement 5 jours et 6,5 jours) faisant suspecter un retard de prise en charge. Cela peut s'expliquer par la rapidité d'évolution des formes sévères en 2014 imposant une prise en charge plus précoce et surtout par une meilleure réactivité des équipes médicales.

Le nombre de décès en réanimation est le plus élevé depuis 2009 avec un taux de mortalité adulte de 29% en 2014 qui est comparable à celui des années précédentes.

Ce taux de létalité en réanimation pour grippe semble plus élevé à La Réunion qu'en métropole (20% en 2010-2011, 16% en 2011-2012, 19% en 2012-2013 et 16% en 2013-2014) (12) bien qu'aucune analyse statistique n'ait été faite afin de comparer les données.

II. DES FORMES SÉVÈRES CHEZ DES PATIENTS À RISQUE

En 2014 à La Réunion, la grippe a provoqué de nombreuses formes graves principalement chez des patients fragiles. En effet, plus des 3/4 des patients hospitalisés en réanimation présentaient au moins un facteur de risque de complication de la grippe.

Les facteurs de risque de formes sévères connus pour les virus grippaux saisonniers sont retrouvés dans notre étude, tels qu'un âge supérieur à 65 ans, une pathologie chronique respiratoire, cardiaque, neuromusculaire, rénale ou métabolique, ou une immunodépression. Ces facteurs sont associés à un plus grand risque d'hospitalisation, d'admission en réanimation et de décès au cours des infections grippales dans les études (33)(34).

Ces facteurs de risques sont présents chaque année dans les cas de grippe grave à La Réunion comme l'illustre le **tableau XI**.

Une étude californienne (35) sur les cas de grippe grave à virus A(H1N1) en 2013-2014 retrouve des données épidémiologiques comparables aux nôtres : 93% des patients décédés avaient des facteurs de risque de grippe grave dont les principaux étaient un diabète (25%), une pathologie respiratoire chronique (14%) et une obésité morbide (14%).

Tableau XI : Caractéristiques des cas sévères de grippe hospitalisés en réanimation de 2009 à 2014
(source BVS – CIRE Océan Indien n°22 et n°27)

Caractéristiques		2009 (n=24)	2010 (n=14)	2011 (n=8)	2012 (n=9)	2013 (n=18)	2014 (n=32)
Sex-ratio		0,8	0,7	1,7	2	0,8	2,9
Âge	Médianes (années)	38	43	52	52	56	51
	Étendue (années)	[0,5 ; 75]	[19 ; 76]	[0 ; 76]	[2 ; 73]	[13 ; 84]	[1 ; 82]
	Enfants < 14 ans	4	0	3	2	1	3
Facteurs de risque	Enfant âgé de moins de 1 an	1	0	2	0	0	0
	Personne âgée de 65 ans et plus	4	2	3	1	4	9
	Grossesse	1	2	0	1	0	2
	Pathologie respiratoire chronique	10	6	3	2	7	10
	Diabète	3	3	2	4	5	8
	Insuffisance cardiaque	4	1	1	0	2	11
	Immunodéficience	1	1	0	0	2	nd
	Obésité	3	5	3	1	3	nd
	Aucun	4	1	2	1	2	6
Signes de gravité	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	13	14	4	6	12	18
	Ventilation mécanique	15	13	3	7	15	23
	ECMO	3	5	1	0	3	5
	HFO	0	2	0	1	1	0
Traitement antiviral		19/19	7/11	3/7	5	8	nd
Vaccination antigrippale		nd	0/8	1/6	1	0	0
Décès		5	7	1	4	7	9
Statut virologique	A(H1N1)pdm09	24	13	0	3	10	13
	A non H1N1	nd	1	5	1	6	3
	A(H3N2)	nd	0	2	4	0	3
	B	nd	0	1	1	2	16

ECMO : *Extra-corporeal membrane oxygenation*, HFO : ventilation par oscillations à haute

fréquence, nd : donnée non disponible

L'âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque qui était retrouvé dans plus d'un tiers des cas dans notre population de patients.

La mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés. En France, plus de 90 % des certificats de décès mentionnant la grippe dans les causes du décès concernent des personnes âgées de plus de 65 ans (36). Aux Etats-Unis, les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 80 à 90% des décès liés à la grippe et 50 à 70% des hospitalisations liées à la grippe (37).

Plusieurs pathologies chroniques sont à risque de grippe grave, soit en aggravant l'infection soit en décompensant la pathologie sous-jacente.

Le facteur de risque le plus représenté dans notre série est la pathologie respiratoire chronique retrouvée dans 41,9% des cas, notamment les BPCO et autres troubles ventilatoires obstructifs.

Les pathologies cardiaques étaient également bien représentées dans notre population. Parmi les adultes hospitalisés pour grippe en hiver 2014-2015 aux Etats-Unis, les pathologies cardiaques étaient également très fréquentes et représentaient 50% des pathologies chroniques présentes chez les patients (38).

Les patients diabétiques étaient nombreux dans notre population et sont le reflet de la population réunionnaise dans laquelle la prévalence du diabète est particulièrement élevée. Le diabète diminue les capacités de réponse immunitaire pour lutter contre les infections, qui sont de ce fait plus fréquentes et plus graves chez les diabétiques. La grippe peut quant à elle déséquilibrer la maladie diabétique (39)(40).

L'obésité morbide ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) est reconnue comme facteur de risque indépendant de grippe grave et fait partie des recommandations vaccinales françaises depuis 2012 (41). Cet ajout aux recommandations a fait suite aux données des études réalisées durant la pandémie de 2009 à virus A(H1N1) au cours de laquelle l'obésité morbide est ressortie comme facteur de risque potentiel de forme sévère de grippe, chose qui n'avait pas été observée auparavant pour la grippe saisonnière (42).

Ce facteur n'est cependant pas retrouvé dans notre étude dans laquelle par contre, un IMC supérieur à 30 kg/m^2 était noté chez deux patients.

Une méta analyse sur les facteurs de risque de grippe grave réalisée en 2013 par Mertz et al (34) suggère que les patients obèses avec un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ avaient une mortalité plus élevée que les patients non obèses aussi bien pour la grippe saisonnière que pour la grippe pandémique (plus d'hospitalisations, d'admissions en réanimation et de ventilation mécanique dans les études réalisées en période pandémique).

L'obésité pourrait être associée aux formes graves de grippe via différents mécanismes : altération de la mécanique ventilatoire (diminution de la capacité vitale, syndrome restrictif, etc.) et par association avec d'autres pathologies à risque de grippe grave

(diabète, pathologie cardiaque, etc.). L'obésité augmente la susceptibilité aux infections et augmente la sévérité des infections (43).

Au vu des données de ces études, il convient de se poser la question de l'élargissement des indications de la vaccination antigrippale aux patients obèses avec un IMC ≥ 30 kg/m².

Un quart des patients de notre étude comptait parmi ses antécédents un alcoolisme chronique dont la quantification n'a pas été possible.

La relation entre éthylisme chronique et infection pulmonaire est établie, l'éthylisme chronique étant considéré comme un facteur de risque indépendant d'infection pulmonaire grave. Une étude américaine a également mis en évidence que l'éthylisme chronique augmentait le risque de faire des formes graves de grippe, surtout chez les plus de 65 ans (44).

La consommation chronique d'alcool est connue pour conduire à une altération de la réponse immunitaire acquise et innée qui pourrait rendre le poumon plus susceptible aux infections (45)(46). D'autres mécanismes peuvent également entrer en jeu comme la diminution de l'activité ciliaire et le déficit nutritionnel. Deux de nos patients alcooliques étaient d'ailleurs maigres avec un IMC < 18 kg/m².

Les gros consommateurs d'alcool, nombreux à la Réunion et souvent exclus du système médico-social (la moitié de nos patients n'avaient pas de médecin traitant connu), forment probablement une population à risque de grippe grave à laquelle pourrait être proposée une vaccination antigrippale systématique ainsi qu'un traitement antiviral précoce en cas de syndrome grippal.

Un frein à la mise en place d'un tel dispositif est le non remboursement du vaccin par l'assurance maladie, car la maladie alcoolique est difficile à faire reconnaître auprès des institutions à moins d'une prise en charge addictologique régulière.

Les médecins généralistes libéraux doivent jouer un rôle central dans cette prévention des formes graves chez ces patients.

Par ailleurs, il est difficile de prévenir l'apparition de formes sévères de grippe chez les jeunes et en bonne santé si ce n'est par l'information de l'existence de telles complications dans la population générale. Pour rappel, nous comptons 7 patients (22.6%) âgés de moins de 65 ans sans comorbidité à risque dans notre étude dont 2 sont décédés.

III. DES FORMES SÉVÈRES À VIRUS B

La circulation des virus grippaux fait l'objet d'une surveillance virologique grâce aux réseaux de médecins sentinelles en ville et aux prélèvements pratiqués en service de réanimation. Les virus grippaux prédominants varient d'une année à l'autre comme le montre la **figure 18**.

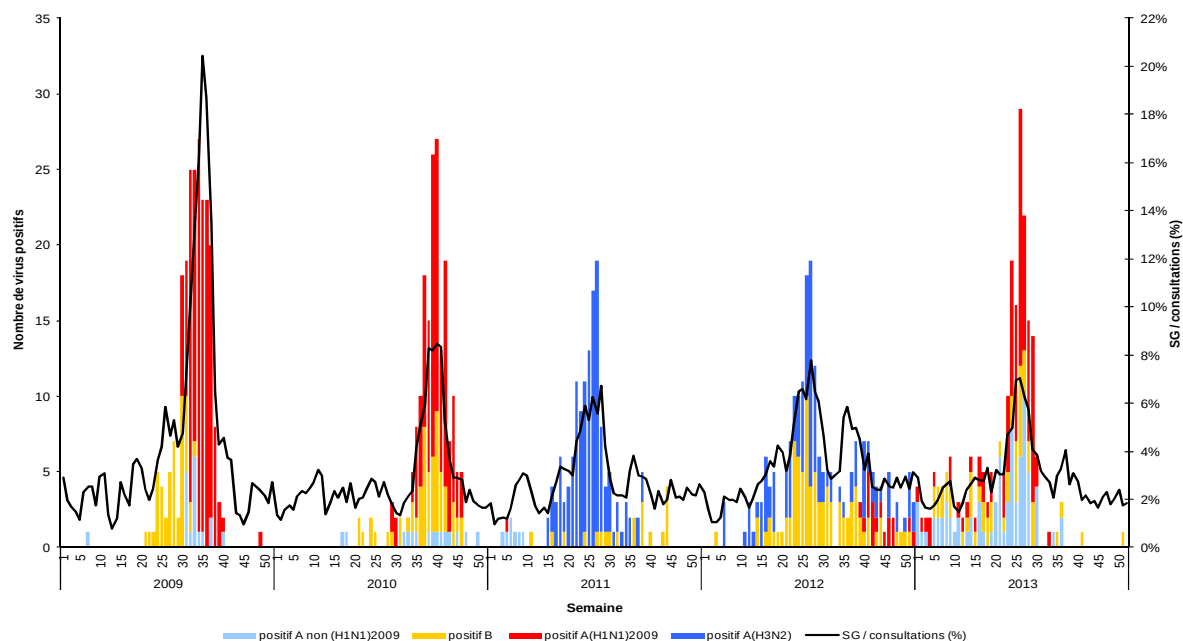


Figure 18 : Pourcentage de consultations pour syndrome grippal déclaré et nombre de virus grippaux isolés par le réseau de médecins sentinelles de la Réunion de 2009 à 2013 (source BVS – CIRE océan Indien)

Le virus grippal prédominant lors de l'épidémie de 2014 à La Réunion était le virus B, retrouvé dans 70% des prélèvements. Les virus A(H1N1) et A non (H1N1) représentaient respectivement 26% et 4% des prélèvements. Les souches virales A non (H1N1) ont été identifiées au CNR Sud de Lyon comme étant des souches A(H3N2) (32).

Le virus A(H1N1)pdm09 est toujours présent dans les épidémies grippales et cause toujours des formes sévères. Il a vu ses caractéristiques épidémiologiques modifiées depuis 2009 et a intégré la grippe saisonnière avec l'existence de formes sévères chez les personnes âgées avec comorbidités (27).

Dans les autres pays de l'hémisphère sud, on a observé une circulation prédominante du virus A(H3N2) en 2014, le virus B ayant quant à lui peu circulé (**figure 19**) (47). Les

épidémies de grippe ayant eu lieu dans l'hémisphère nord durant la saison 2014-2015 étaient principalement dues aux virus A (48). Cela reflète une certaine hétérogénéité des virus grippaux circulant en fonction des pays au cours d'une même saison et même d'un hémisphère à un autre la saison suivante.

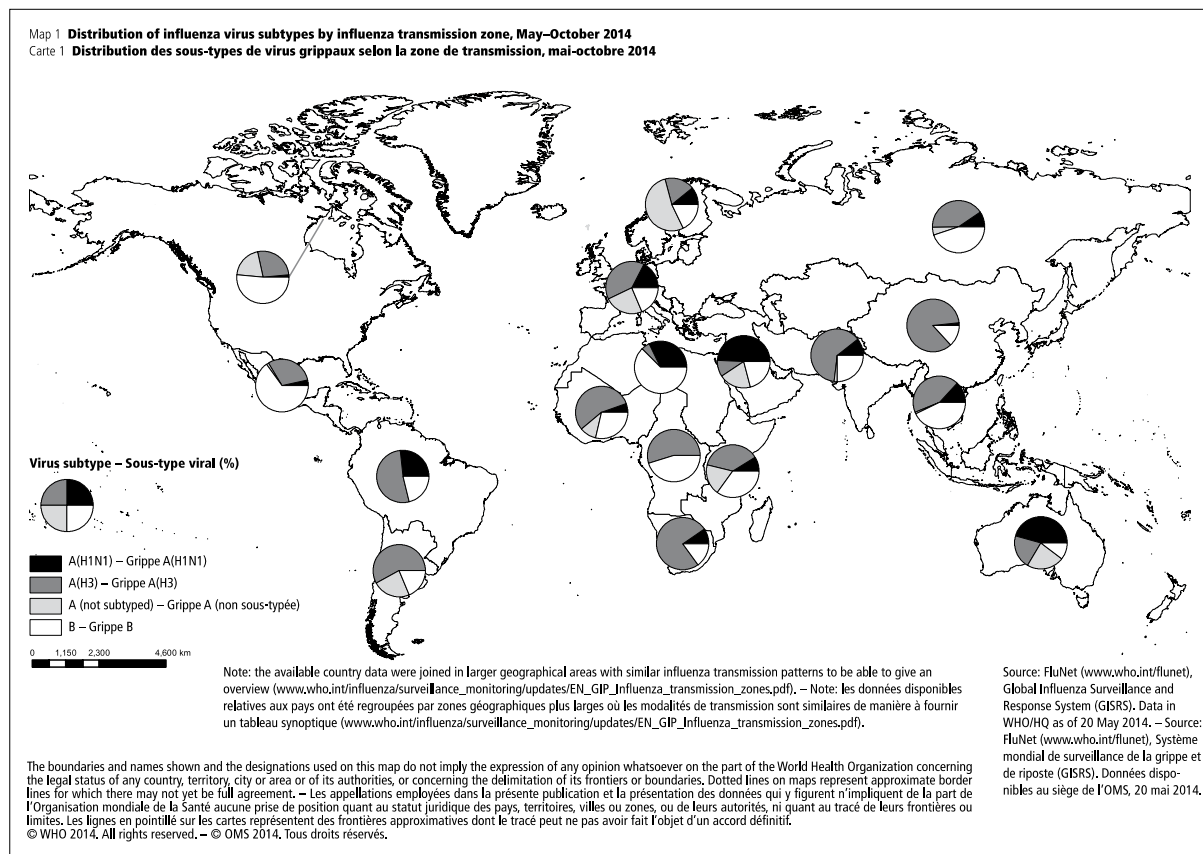


Figure 19 : Carte montrant la répartition des sous-types viraux de mai à octobre 2014 dans le monde par zone géographique

Les infections à virus influenza B ont été longtemps décrites comme étant moins sévères que celles à virus A, mais les données des études semblent contradictoires.

Aux Etats-Unis, le CDC a conduit une étude (33) sur des patients hospitalisés en 2010-2011 avec une infection à virus influenza A(H1N1) et a montré que ceux-ci avaient deux fois plus de risque de développer une forme grave (admission en réanimation ou décès) qu'avec les virus B ou A(H3N2). Les patients porteurs de pathologies chroniques étaient plus à risque de développer une forme sévère quel que soit le type viral.

Pourtant, selon une autre étude américaine (49) l'impact des infections à virus B serait comparable à celui des virus A : pas de grande différence notamment en termes de durée d'hospitalisation, de taux d'admission en réanimation et de mortalité. D'autres

études suggèrent également un profil similaire pour les patients pris en charge en ambulatoire.

Ainsi, il apparaît que les infections à virus B seraient tout autant à risque de complications que les infections à virus A, contrairement à ce qui était admis antérieurement, et que leur prise en charge (notamment hospitalière en cas de connaissance du type de virus) doit être identique (50).

Quel que soit le virus grippal saisonnier en cause, la grippe atteint préférentiellement et plus gravement les personnes à risque. La surveillance virologique permet de suivre les souches virales circulantes afin d'adapter la composition des vaccins chaque année.

IV. DÉFAUT DE VACCINATION DANS LES POPULATIONS À RISQUE ?

1) Une couverture vaccinale insuffisante

Dans notre étude, aucun patient ne semble avoir été vacciné contre la grippe en 2014 avant son admission en réanimation alors qu'en théorie, sur les 31 patients hospitalisés en réanimation pour grippe grave, 22 (71%) ont dû recevoir un bon de prise en charge gratuite de la vaccination antigrippale car membres d'une population ciblée (ALD et/ou âge ≥ 65 ans). Parmi eux, 5 (23%) sont décédés.

Nous mettons donc clairement en évidence un défaut de vaccination chez des patients connus comme étant à risque de complication de la grippe et visés par la vaccination. De plus, le virus B de lignage Yamagata et le virus A(H1N1)pdm09 qui ont circulé en 2014 étaient apparentés aux souches vaccinales recommandées par l'OMS pour l'hémisphère Sud en 2014 (B/Massachusetts/2/2012 pour le virus B et A/California/7/2009 pour le virus A(H1N1)pdm09) procurant ainsi une bonne efficacité au vaccin cette année-là.

Ces cas graves étaient donc potentiellement évitables par la vaccination.

Par ailleurs, la couverture vaccinale des personnes à risque à La Réunion n'était que de 40.1% en 2014 selon les données issues de la CGSS (caisse générale de sécurité sociale) (32). On peut donc supposer que la forte morbi-mortalité liées à la grippe cette année-là étaient également liées - au moins en partie - à un défaut de couverture vaccinale dans ces populations à risque.

En fait, en regardant les publications de l'InVS sur la couverture vaccinale ces dernières années à La Réunion et en métropole, on se rend compte qu'elle est globalement faible et même en diminution depuis la pandémie de 2009, avec un taux moindre de 10% à La Réunion par rapport à la métropole (**tableaux XII et XIII**).

En termes de santé publique, l'objectif de couverture vaccinale est pourtant de 75% dans les populations à risque selon les recommandations de l'OMS, des instances de santé européenne et de la Loi de santé publique de 2004.

Tableau XII : Couverture vaccinale antigrippale des populations à risque par classe d'âge à La Réunion de 2009 à 2013, pour les ressortissants des Régimes général et agricole, hors sections locales (source InVS – Cire océan Indien)

	2009	2010	2011	2012	2013
< 65 ans	31,3%	25,7%	31,3%	29,6%	30,2%
65 - 69 ans	55,2%	40,7%	38,8%	38,4%	38,0%
70 ans et +	52,5%	48,6%	47,2%	48,3%	49,7%
TOTAL	43,2%	36,6%	39,3%	38,9%	39,7%

Tableau XIII : Couverture vaccinale pour la grippe par saison et dans chaque groupe d'âge en métropole (source : CnamTS, régime général) (51)

Saison	08-09	09-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15*
Moins de 65 ans à risque	39,4%	47,2%	37,2%	39,5%	39,1%	38,3%	38,2%
65 ans et +	64,8%	63,9%	56,2%	55,2%	53,1%	51,9%	47,9%
TOTAL	58,7%	60,2%	51,8%	51,7%	50,1%	48,9%	47,3%

On note par ailleurs une moins bonne couverture chez les patients à risque de moins de 65 ans en métropole avec en 2013-2014 un taux de vaccination de 38% alors qu'il était de 52% chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Cette tendance est la même à La Réunion (27)(51). On peut émettre l'hypothèse que nombre de ces patients « jeunes » se considèrent à moindre risque malgré leur pathologie chronique, ainsi que leur médecin. Par ailleurs, la nécessité de vacciner les personnes âgées semble être mieux acceptée bien que cette population soit également sous-vaccinée.

Les professionnels de santé sont également sous-vaccinés avec un taux voisin de 30% de 2008 à 2011 en France. Ils sont pourtant à risque élevé d'infection grippale étant au contact de personnes infectées et sont susceptibles de transmettre les virus aux personnes fragiles qu'ils soignent. Ils présentent le plus souvent des formes modérées de grippe et continuent de travailler, exposant ainsi leurs patients aux virus grippaux. La

vaccination chez le personnel de santé hospitalier aurait un effet positif sur la morbidité due à la grippe et aux pneumopathies (52)(53). Il faut souligner l'importance de la vaccination antigrippale chez les professionnels de santé (54).

La couverture vaccinale chez les personnes âgées résidant dans les EPHAD serait par contre plus élevée avec un taux de 91% (IC95% : 90-92) en 2007-2008 (51).

Il n'existe pas de donnée récente fiable concernant les femmes enceintes car elles ne sont rentrées que récemment dans les recommandations vaccinales pour la grippe en France.

2) Pourquoi la couverture vaccinale est-elle si faible ? (36)

Les facteurs souvent avancés dans les enquêtes de santé publique sont le doute vis-à-vis de l'intérêt et de l'efficacité du vaccin, la crainte des effets indésirables nourrie par les polémiques sur les vaccins et la perception d'un bon état de santé ne nécessitant pas une protection vaccinale contre la grippe qui est perçue comme une pathologie bénigne d'ailleurs souvent confondue avec le simple « rhume » causé par d'autres virus respiratoires. De nombreux patients ont même peur « d'attraper la grippe » à cause du vaccin.

Rappelons qu'en 2009, la vaccination pandémique a été refusée par 78,8 % des adultes et vécue comme une mesure de protection individuelle dont les risques excèdent les bénéfices (55).

Plus récemment, une thèse de médecine générale - l'étude EVAG (56) sur l'acceptabilité du vaccin contre la grippe saisonnière dans la population générale - rapporte les résultats d'une « étude ancillaire transversale réalisée à partir des données recueillies auprès des 6 059 participants à la saison 2012/2013 de l'étude GrippeNet.fr. Parmi les personnes interrogées, 39 % déclaraient avoir une opinion positive de la vaccination contre la grippe saisonnière, 39 % une opinion neutre et 22 % une opinion négative. Les facteurs associés à une opinion neutre ou négative étaient un âge jeune, un faible niveau d'études, l'absence de contact avec des personnes âgées ou malades, l'absence de traitement pour une pathologie chronique, la prise d'un traitement homéopathique préventif, et le fait d'habiter dans certaines régions françaises. » Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, 55 % ont une opinion positive vis-à-vis de la vaccination, 27 % une opinion neutre et 18 % une opinion négative.

Une étude menée sur internet par l'Inserm en 2009 sur les déterminants de la non vaccination a mis en évidence le rôle majeur des médecins généralistes, qui avaient pourtant été écartés du dispositif lors de l'épidémie de 2009, en plus d'autres facteurs. En effet, près de 60% des personnes ayant reçu une recommandation de leur médecin en faveur de la vaccination se déclaraient prêtes à le faire alors qu'elles n'étaient que 11% en l'absence de recommandation (57). L'acceptabilité de la vaccination antigrippale A(H1N1) en 2009 était d'ailleurs bonne parmi les médecins généralistes qui auraient certainement augmenté la couverture vaccinale s'ils avaient été inclus dans la campagne par les pouvoirs publics (58).

Un vaccin trop peu efficace qui ne présente pas d'intérêt ? (36)(59)

Les bénéfices attendus de la vaccination antigrippale sont :

- à titre individuel : éviter de contracter une infection à virus influenza, diminuer l'intensité des symptômes et la sévérité de la maladie en cas d'infection (diminution du risque de formes sévères ou compliquées, d'hospitalisation et de décès surtout chez les personnes fragiles) ;
- à titre collectif : limiter la transmission interhumaine et donc diminuer l'ampleur de l'épidémie, et protéger les personnes fragiles à risque de grippe grave (enfants de moins de 6 mois qui ne peuvent être vaccinés, personnes âgées, personnes porteuses de pathologies chroniques, femmes enceintes) de son entourage.

Cependant, l'efficacité des vaccins antigrippaux est difficile à évaluer. Elle dépend de plusieurs facteurs telles que la méthodologie des études (définitions des cas, critères de jugement utilisés, année de l'étude, existence de biais, etc.), la population étudiée (personnes en bonne santé, personnes âgées, personnes avec une pathologie chronique sous-jacente comme une immunodépression, femmes enceintes, etc.) et l'adéquation entre les souches virales utilisées pour le vaccin et les virus circulant chaque année en raison de la grande variabilité antigénique des virus grippaux.

La grande variabilité des résultats des études menées sur le sujet illustre bien les difficultés d'estimation de l'efficacité vaccinale, d'une étude à l'autre et d'une saison à l'autre (**Tableau XIV**).

Tableau XIV : Variabilité des estimations de l'efficacité des vaccins antigrippaux pour la grippe saisonnière aux Etats-Unis de 2005 à 2015 (source CDC (60))

Table. Adjusted vaccine effectiveness estimates for influenza seasons from 2005-2015

Influenza Season [†]	Reference	Study Site(s)	No. of Patients [‡]	Adjusted Overall VE (%)	95% CI
2004-05	Belongia 2009	WI	762	10	-36, 40
2005-06	Belongia 2009	WI	346	21	-52, 59
2006-07	Belongia 2009	WI	871	52	22, 70
2007-08	Belongia 2011	WI	1914	37	22, 49
2009-10	Griffin 2011	WI, MI, NY, TN	6757	56	23, 75
2010-11	Treanor 2011	WI, MI, NY, TN	4757	60	53, 66
2011-12	Ohmit 2014	WI, MI, PA, TX, WA	4771	47	36, 56
2012-13	McLean 2014	WI, MI, PA, TX, WA	6452	49	43, 55
2013-14	Unpublished	WI, MI, PA, TX, WA	5990	51	43, 58
2014-15	Flannery 2015	WI, MI, PA, TX, WA	2321	23	8, 36

Le vaccin antigrippal aurait une efficacité globalement modérée qui serait plus faible chez les personnes âgées en raison du phénomène d'immuno-sénescence et chez les personnes porteuses de pathologies chroniques (60% chez les personnes en bonne santé versus 48% chez les personnes à risque (61)).

Les essais cliniques réalisés chez des adultes de moins de 65 ans en bonne santé ont montré une efficacité de 50 à 70% lorsque les souches virales concordaient entre le vaccin et des virus circulants (62)(63)(64).

Les résultats de nombreuses études observationnelles et méta analyses (comme la méta analyse de Osterholm et al en 2012 (64)) sur l'estimation de l'efficacité du vaccin antigrippal sont très controversés : ces études ne permettent pas de conclure de façon fiable en raison de leur médiocre méthodologie et de l'existence de nombreux biais. Cependant, des études utilisant des méthodologies censées éliminer les biais (méthode « différence sur la différence » par exemple) montrent que le vaccin conserve une efficacité, bien que modeste, sur la prévention de la mortalité et la réduction des

hospitalisations pour pneumopathie et grippe chez les personnes âgées de plus de 60 ans (65).

En termes de santé publique, même une efficacité vaccinale modérée permettrait d'éviter de nombreux décès : une efficacité vaccinale de l'ordre de 50 % sur l'excès de mortalité lié à la grippe, estimé entre 5 à 10 %, correspondrait à la prévention de 2 000 décès liés à la grippe chez les personnes âgées chaque année en France. Trois mille décès pourraient être évités si la couverture vaccinale atteignait l'objectif de 75% fixé par l'OMS (36).

La politique vaccinale en France vise à protéger les personnes chez lesquelles la maladie grippale représente un danger : l'accent est mis sur la prévention de la mortalité plutôt que sur celle de la morbidité.

Les deux voies d'avenir concernent **l'amélioration de la couverture vaccinale** d'une part, afin de compenser le manque d'efficacité vaccinale des vaccins actuels en augmentant son impact épidémiologique, et d'autre part la **création de nouveaux vaccins** qui seraient indépendants des variations antigéniques des virus grippaux, et qui seraient plus immunogènes afin de compenser le phénomène d'immuno-sénescence et d'éviter la nécessité d'injections annuelles.

Un vaccin à risque voire dangereux ? (36)

Le vaccin antigrippal a un excellent profil de tolérance. Les effets secondaires les plus fréquemment attendus sont bénins et transitoires avec une réaction locale au point d'injection dans 10 à 40% des cas et des réactions systémiques (myalgies, des malaises, des céphalées et/ou une fièvre légère) dans 5 à 10% des cas pour le vaccin trivalent inactivé injecté par voie intramusculaire.

Pour le vaccin vivant atténué par voie intra-nasale qui est beaucoup moins utilisé en France, l'effet secondaire le plus fréquent est une congestion ou un écoulement nasal dans 55 à 60% des cas.

Plusieurs controverses autour des vaccins ont surgi depuis 1990 et ont grandement contribué au manque de confiance en la vaccination, aussi bien parmi la population générale que chez les professionnels de santé. La suspicion d'un lien entre la vaccination antigrippale et le syndrome de Guillain-Barré a grandement participé à diminuer la couverture vaccinale de la grippe. Pourtant, l'incidence d'un syndrome de Guillain-Barré

faisant suite à un vaccin antigrippal reste extrêmement rare (1 cas sur 1 million) comparée à l'incidence d'un syndrome de Guillain-Barré en population générale et en cas d'infection grippale (respectivement de 2,8 et de 4 à 7 cas pour 100 000 habitants en France). La polémique sur la myofasciite à macrophage en rapport avec des adjuvants comme l'aluminium ne concerne pas le vaccin antigrippal qui ne contient pas d'aluminium en France.

Toutes les données de tolérance disponibles à ce jour, avec un recul d'utilisation de plus de 40 ans des vaccins antigrippaux trivalents inactivés dans le monde, confirment leur innocuité. Les réactions secondaires restent mineures comparées aux risques liés à la grippe saisonnière.

Au total, le vaccin antigrippal reste le moyen le plus efficace de lutter contre la grippe et ses complications, la balance bénéfice/risque apparaît largement en faveur de la stratégie de vaccination chez les sujets âgés et/ou à risque.

3) Comment améliorer la protection vaccinale des personnes à risque ?

Des populations cibles régulièrement réévaluées pour la vaccination

Les indications vaccinales sont bien définies dans le calendrier vaccinal français et sont régulièrement réévaluées en fonction des données de la surveillance épidémiologique sur la grippe et des données sur les vaccins. Par exemple, les femmes enceintes (la vaccination protège à la fois la mère et les nourrissons dans les premiers mois de vie par passage transplacentaire des anticorps maternels) et les personnes présentant une obésité sévère avec un IMC ≥ 40 kg/m² sont entrées dans le calendrier vaccinal pour la grippe en 2012 (41). Les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose prises en charge à 100% au titre d'une ALD le sont également depuis 2013.

Une autre recommandation existe mais est actuellement peu suivie avec un faible taux de vaccination : il s'agit de la vaccination des professionnels de santé.

Il a été question de rendre cette vaccination obligatoire en établissement de santé comme c'est le cas dans certains pays (36)(52)(53). En France, elle reste pour le moment faite sur la base du volontariat.

Il est donc nécessaire d'améliorer l'information des soignants et de faciliter l'accès aux vaccins antigrippaux en début de saison hivernale.

Une autre voie de réflexion concerne la vaccination des enfants qui jouent un rôle majeur dans la transmission des épidémies infectieuses dont la grippe.

Aux États-Unis, les autorités sanitaires (Advisory Committee on Immunization Practices du CDC) prônent carrément la vaccination antigrippale universelle (59) en recommandant une administration annuelle de vaccin à toute personne âgée de 6 mois et plus, « sauf rares exceptions » (contre-indications).

Informier pour sensibiliser la population et les personnels de santé

Plusieurs documents sont publiés chaque année à l'attention du grand public et des professionnels de santé, en France via l'Assurance Maladie (66) et le Haut Conseil de santé publique (36), l'OMS (67) et les instances sanitaires des états comme le CDC aux Etats-Unis (68). Leur but est d'améliorer l'acceptabilité du vaccin antigrippal par les populations à risque et par les professionnels de santé en informant sur les risques de la grippe et sur la vaccination qui est un moyen sûr et relativement efficace pour éviter ces risques. Il faut rassurer, redonner confiance.

La campagne de vaccination passe par de nombreux supports : affiches et dépliants d'information dans les cabinets des personnels de santé libéraux et dans les établissements de santé, rapports officiels, articles sur internet, articles dans la presse écrite, la radio, etc.

Le slogan actuellement relayé par les documents à l'attention du grand public est « La grippe ce n'est pas rien, alors je fais le vaccin » et lui donne cinq bonnes raisons de se faire vacciner (**Annexe 2**).

Les études sur l'amélioration de la stratégie vaccinale aboutissent à des résultats qui semblent souligner les avantages d'information et de recommandations personnalisées vis-à-vis des personnes à risque dont les personnes âgées et les professionnels en charge de ces patients (36).

Faciliter l'accès à la vaccination grâce aux bons d'invitation pour un vaccin gratuit

Les moyens mis en œuvre par les instances sanitaires en France et à La Réunion afin d'améliorer la couverture vaccinale comprennent l'édition de bons d'invitation à la vaccination antigrippale pour les personnes à risque. Ces bons sont envoyés dès le début de saison grippale par voie postale au domicile des patients et sont associés à un dépliant d'information sur la grippe et la vaccination. Avec ce courrier les patients peuvent, pour les primo-vaccinants, consulter leur médecin traitant afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la vaccination antigrippale à titre individuel, et pour les renouvelants, bénéficier d'une délivrance directe du vaccin en pharmacie.

La délivrance du vaccin est gratuite dans ce dispositif, prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie. La population ciblée par ce dispositif comprend les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes atteintes de certaines pathologies chroniques (en ALD). En France métropolitaine, environ 10 millions de personnes sont concernées par ce dispositif. À La Réunion, 50 000 bons ont été édités en 2014.

Le dispositif s'améliore progressivement avec la possibilité d'une délivrance directe du vaccin en pharmacie depuis 2012 puis la possibilité d'une vaccination directe par une infirmière, sans passer par le médecin pour les non primo-vaccinants.

Cependant, ces bons de prise en charge ne concernent pas toutes les populations à risque de grippe grave, notamment les femmes enceintes, les personnes atteintes de pathologies chroniques à risque mais hors ALD (comme l'asthme ou la broncho-pneumopathie obstructive) et les patients obèses morbides pourtant eux aussi visés par la vaccination antigrippale. Ces derniers doivent obtenir une prescription de leur médecin afin de bénéficier du vaccin qui sera remboursé à 100%. On peut donc comprendre que ces patients sont moins vaccinés que les patients concernés par le dispositif des bons. Ces bons existent en version imprimable sur le site internet de l'Assurance Maladie.

Le projet de la loi de santé propose d'élargir le nombre de vaccinateurs (pharmaciens, infirmiers) afin d'améliorer l'accès à la vaccination. Ne serait-il cependant pas plus facile de s'y retrouver si la vaccination passait systématiquement par la case « médecin traitant » ?

Rôle central du médecin traitant

Il faut insister sur le rôle primordial joué par le médecin traitant dans cette information personnalisée et donc dans la couverture vaccinale globale (57). Le médecin généraliste, qui est dans la quasi-totalité des cas le médecin traitant d'une personne (98%), est considéré comme le pivot de la prévention dans le système de soins. Il est le premier recours lors de sa recherche d'informations, notamment concernant la vaccination. Les démarches préventives représentent d'ailleurs près d'un tiers de son activité (69).

Le système de vaccination antigrippale en France repose en grande partie sur les médecins traitants.

Cependant, selon certaines études (70)(71), même si la majorité des médecins généralistes ont confiance en la vaccination en général et la favorisent, un tiers d'entre eux ne se sentent pas toujours en confiance pour informer leurs patients sur certains aspects des vaccins faisant l'objet de polémiques. Près d'un quart d'entre eux émet des doutes à l'égard des risques et de l'utilité de certains vaccins. De telles hésitations de la part des médecins généralistes se traduisent par des recommandations vaccinales moins régulières à l'égard de leurs patients. Même si les médecins généralistes font confiance aux autorités (**figure 20**), ils exprimeraient leur besoin de formations et d'outils pour les aider à répondre aux patients hésitant à se faire vacciner.

Il est donc nécessaire de clarifier les données de la science et de mieux informer les médecins généralistes afin de les aider dans cette démarche de sensibilisation à la vaccination. Un médecin confiant dans son attitude préventive et d'information saura mieux convaincre des personnes réticentes (72).

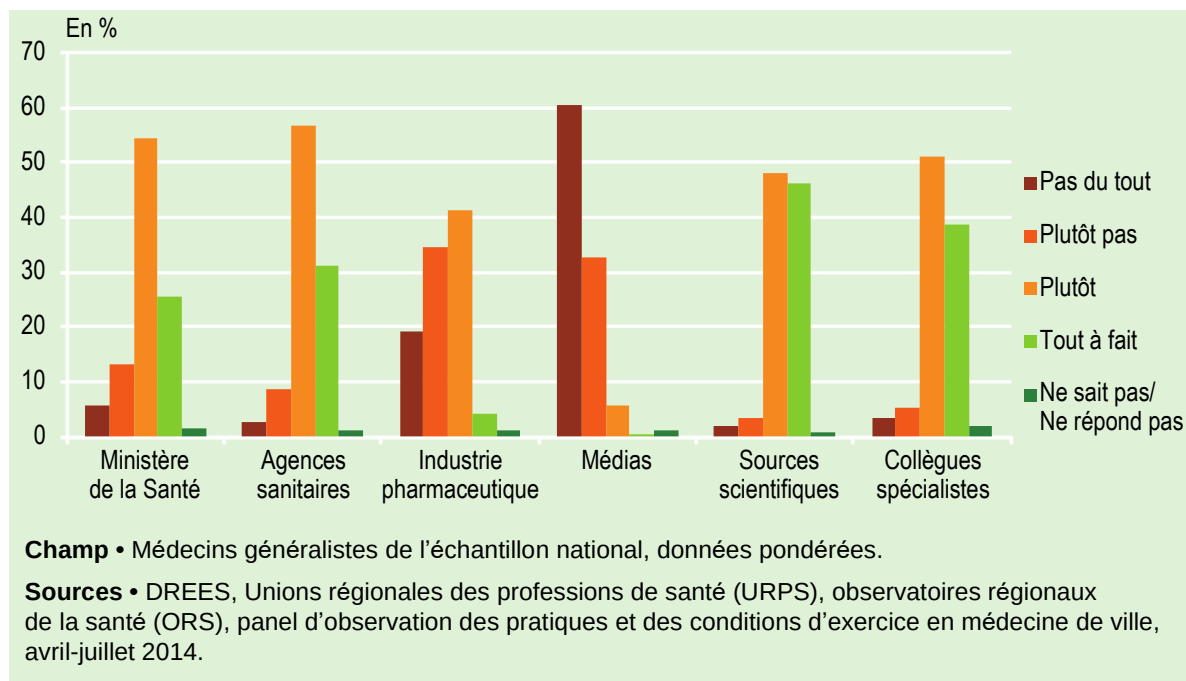


Figure 20 : Confiance des médecins généralistes selon les sources pour obtenir des informations fiables sur les bénéfices et les risques des vaccins

Voici quelques pistes pour l'amélioration de la vaccination antigrippale par les médecins généralistes : sensibiliser les médecins, sensibiliser les secrétaires, disposer des affiches et des dépliants en salle d'attente à l'attention des patients, mise en place de pense-bêtes/rappels dans les logiciels de dossier médical, inclure la couverture vaccinale grippe des personnes à risque dans le dispositif Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP), meilleure accessibilité des vaccins en disposant de doses dans les cabinets afin d'éviter les doubles consultations ?

Le syndicat MG France propose cette dernière mesure dans un communiqué de mai 2015 à la suite de l'annonce de la surmortalité hivernale (18 000 morts) en métropole probablement et partiellement en rapport avec la grippe, et souhaiterait recentrer la vaccination antigrippale autour du médecin généraliste traitant afin d'en améliorer le taux de couverture (73).

Nouveaux vaccins plus efficaces

Plusieurs futurs vaccins potentiels sont en phase de recherche ou de développement. Leur principe varie d'un projet à l'autre : vaccins virosomes, vaccins comportant des antigènes conservés comme les vaccins M2e pour les virus A, vaccins induisant une réponse cellulaire ou encore vaccins universels basés sur des épitopes conservés des

hémagglutinines. Afin de s'assurer de leur supériorité, il conviendra de mener des essais randomisés contrôlés afin de les comparer aux vaccins actuels (74).

Ces nouveaux vaccins permettraient d'augmenter l'efficacité vaccinale ainsi que la couverture vaccinale en améliorant la confiance de la population et des professionnels de santé peu convaincus par la vaccination antigrippale.

V. SOUS-UTILISATION DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

1) Les recommandations concernant l'utilisation des antiviraux

Les autorités sanitaires françaises (13) et américaines (75) recommandent l'utilisation des médicaments antiviraux dans le traitement curatif de la grippe, afin de réduire le risque d'évolution vers des formes sévères, surtout chez les patients à risque. Leur prescription est à adapter au cas par cas en fonction du terrain (présence de facteur(s) de risque), de la sévérité de la maladie et du temps écoulé depuis le début des symptômes (**cf. partie Contexte – généralités sur la grippe – traitements de la grippe – traitement antiviral spécifique**).

Le Haut Conseil de la Santé Publique a d'ailleurs rédigé un nouvel avis sur la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière le 3 mars 2015 afin de rappeler l'importance d'utiliser les antiviraux en contexte épidémique (14).

Chez les patients atteints de formes sévères de grippe hospitalisés en réanimation, il est formellement indiqué d'introduire un traitement antiviral le plus précocement possible. Le délai de 48 heures après le début des symptômes peut être dépassé, car le traitement semble apporter un bénéfice en terme de morbidité et de mortalité lorsqu'il est introduit dans les 5 jours comme le montrent certains travaux (75)(78)(79)(80). En réanimation, les IN sont souvent administrés à double dose, bien que le bénéfice de ces fortes doses soit remis en question par certaines études récentes, et de façon prolongée (5 à 10 jours) dans les formes sévères de grippe (81).

Les antiviraux permettraient également de pallier le manque d'efficacité des vaccins certaines années où le vaccin est peu efficace en raison de l'inadéquation entre la composition vaccinale et les virus circulants, ou bien au cours d'une pandémie grippale lorsque le vaccin n'est pas encore disponible (82).

2) Une sous-utilisation des antiviraux

Les résultats de notre étude montrent que les antiviraux ont clairement été sous-utilisés avec une administration chez moins de la moitié des patients (14 sur 31). Leur utilisation semble avoir cependant été adaptée en réanimation car ils ont été introduits

précocement après l'admission (dans les 48 heures après l'admission en réanimation pour 11 des 14 patients et 4 jours en moyenne après le début des symptômes).

Nous n'avons pas trouvé de mention de leur utilisation avant l'admission en réanimation dans les dossiers médicaux, y compris chez les patients à risque. La question qui se pose est la suivante : ce traitement antiviral aurait-il pu être introduit plus précocement par le médecin traitant si celui-ci avait été consulté ou bien au niveau des services d'urgences ?

Plusieurs études mettent en évidence la sous-utilisation des antiviraux aux cours des syndromes grippaux en période épidémique hivernale aussi bien en médecine ambulatoire qu'en hospitalier. Une étude récente menée en consultation de médecine générale a montré que le taux de prescription d'Oseltamivir chez les patients grippés diminuait d'année en année depuis 2009, année au cours de laquelle a été notée une augmentation de l'utilisation des IN en lien avec la pandémie grippale à virus A(H1N1)pdm09. Leur prescription serait passée de 61,1% en 2009 à 19,6% en 2012-2013 chez les patients présentant un facteur de risque de grippe et de 12,3% à 3,2% chez les patients grippés sans facteur de risque (83). Des études semblent montrer la même tendance à la sous-utilisation des antiviraux en soins primaires aux Etats-Unis associée à une sur-prescription d'antibiotiques chez les patients ayant une grippe confirmée par RT-PCR (84).

Bien que plus souvent utilisés en réanimation en cas de grippe sévère, les antiviraux restent encore insuffisamment prescrits.

3) Quels freins à la prescription des antiviraux ? (85)

Un frein majeur à la prescription d'antiviraux serait l'incertitude diagnostique de la grippe. La présentation clinique de la maladie grippale est en effet le plus souvent aspécifique : tableau d'infection respiratoire aiguë commun à de nombreux autres pathogènes non grippaux, ou encore tableau de décompensation de tare(s).

Les tests de diagnostic rapide (TDR) actuels ont une faible sensibilité et la RT-PCR n'est pas accessible en pratique clinique ambulatoire car trop coûteuse et réalisée uniquement en centre spécialisé. L'utilisation systématique de ces TDR en population

générale expose au risque de faux négatifs et donc de perte de chance pour les patients à risque de complications. C'est la raison pour laquelle le traitement empirique doit être préconisé à l'heure actuelle. La confirmation virologique d'une infection grippale n'est pas nécessaire pour décider d'introduire un traitement antiviral, seuls le tableau clinique, le terrain du patient et le contexte épidémique doivent entrer en jeu.

Les recommandations de l'HCSP (14) ne sont pas très claires concernant les populations visées par les indications des traitements dits préemptif (doses curatives) et prophylactique en post-exposition (demi-doses) car elles ne distinguent pas précisément les personnes « à risque très élevé » (en préemptif) des personnes « à risque » (en prophylactique post-exposition), ce qui rend difficile l'application de ces indications.

Les médecins prescripteurs auraient également des doutes sur l'efficacité et des inquiétudes concernant le coût des médicaments antiviraux.

L'efficacité des médicaments antiviraux est considérée comme étant plutôt modérée. Pourtant, les données d'essais cliniques randomisés contrôlés et l'analyse d'études observationnelles suggèrent un bénéfice à l'utilisation des IN dans les infections grippales (15)(16)(18)(86)(17) : réduction de la durée (1 jour de moins en moyenne) et de l'intensité des symptômes chez les patients en bonne santé avec une forme non compliquée de grippe, réduction du risque de forme sévère, d'hospitalisation et de décès liés à la grippe chez les patients à haut risque de complication, réduction de l'utilisation des antibiotiques dans certaines études, réduction de la durée de l'excrétion virale et de la contagion intrafamiliale, diminution significative de la mortalité chez les patients hospitalisés pour la grippe saisonnière et pandémique A(H1N1) avec un bénéfice majoré en cas d'introduction précoce mais tout de même retrouvé en cas d'introduction tardive au-delà de 48 heures (16), etc.

Le rapport coût/efficacité est également globalement bon.

Est évoquée également l'inquiétude concernant la sureté d'utilisation des IN et l'existence de résistances aux antiviraux.

Le profil de tolérance est pourtant bon avec nausées, vomissements et douleurs abdominales survenant entre 3 et 8% pour l'Oseltamivir et rien de particulier pour le Zanamivir. Des cas de troubles neuropsychiatriques ont été rapportés, mais n'ont pas pu être imputés à ce jour aux antiviraux.

Par ailleurs, les taux de résistance aux IN sont très faibles pour les virus grippaux circulant actuellement (47). Les principaux facteurs de risque de résistance sont l'immunodépression, la population pédiatrique, l'utilisation de faibles posologies (faibles doses, 1 prise quotidienne, courte durée de traitement, etc.) notamment si l'introduction du traitement se fait en période d'incubation (20) malgré une efficacité prouvée des utilisation à doses prophylactiques (76)(77).

L'HCSP, dans son rapport (14), ne recommande d'ailleurs pas l'utilisation des antiviraux chez les personnes qui n'ont pas de facteur de risque de complication de la grippe, et déconseille la prophylaxie prolongée en pré-exposition (prophylaxie saisonnière), en raison du risque d'intolérance et surtout d'émergence de résistances. Il conseille même d'apprécier la prescription d'antiviraux chez les personnes de plus de 65 ans au cas par cas en fonction de la présence ou l'absence de comorbidités.

La présentation tardive des patients, au-delà des 48 premières heures suivant le début des symptômes serait également un frein à l'introduction des antiviraux notamment en soins primaires. Des patients fragiles sensibilisés devraient consulter plus précocement en cas de syndrome grippal débutant pour introduction rapide d'un traitement antiviral.

Ces facteurs qui concourent à cette insuffisance de prescription sont peut-être liés à une méconnaissance des recommandations de la part des professionnels de santé, notamment libéraux, à des habitudes de prescription (la fréquence des cas sévères en médecine ambulatoire est très faible) ou à des doutes sur son bien-fondé. Il est difficile en effet de prescrire des antiviraux devant tout syndrome grippal, à l'aveugle sans confirmation diagnostique.

4) Comment augmenter la prescription des antiviraux ?

La mise en place de nouveaux TDR fiables pour la grippe dès les débuts des symptômes utilisables et disponibles en cabinet de médecine de ville et aux urgences serait un grand pas dans la prise en charge de la grippe et permettraient d'augmenter le recours aux antiviraux en palliant l'incertitude diagnostique (87)(89).

D'ici là, on pourrait proposer l'utilisation des TDR actuels en contexte communautaire comme le recommande le CDC (89). Le TDR pourrait alors aider à confirmer la circulation de virus grippaux dans une communauté restreinte dans laquelle exerce un

praticien libéral et donc à traiter devant un tableau clinique compatible et un terrain à risque, en ne considérant pas les faux négatifs. La géographie réunionnaise se conformerait plutôt bien à cette utilisation par exemple dans les hameaux isolés des « hauts ».

La mise en place d'un « protocole grippe » en réanimation pour la prescription systématique de RT-PCR grippe en période épidémique devant tout tableau d'infection respiratoire aiguë pourrait permettre d'améliorer le dépistage des infections grippales et d'augmenter la prescription des IN.

Il est nécessaire de mieux informer les professionnels de santé sur les dernières données de la science concernant les antiviraux dans le traitement de la grippe ainsi que de sensibiliser les patients fragiles à consulter le plus précocement possible en cas de syndrome grippal débutant. Voici quelques propositions afin d'y parvenir : médiatisation des antiviraux, courrier personnalisé d'information sur les antiviraux adressé aux personnes à risque en même temps que l'invitation à la vaccination, documents de synthèses des recommandations adressés aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers libéraux) ?

Au total, il est important d'encourager l'utilisation des médicaments antiviraux en soins primaires et en hospitalier de façon précoce et empirique chez les patients à risque de complication de la grippe devant un syndrome grippal débutant en contexte épidémique même en l'absence de confirmation virologique. Ils sont efficaces car ils évitent la survenue de complications graves de la grippe incluant le décès chez les patients fragiles et ils sont sûrs d'utilisation.

La seule limite de ce traitement est l'émergence de résistances qui est prévenue par la surveillance virologique des souches circulantes à chaque épidémie ainsi que par une utilisation raisonnée des antiviraux, en les réservant aux personnes à haut risque de complication et aux cas graves, de préférence à doses curatives.

VI. LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre étude comporte plusieurs biais.

Les facteurs de risque de grippe grave ont potentiellement été surestimés en raison de l'impossibilité de préjuger du stade de sévérité des pathologies chroniques. Par exemple, une insuffisance rénale chronique légère ne fait pas partie de la liste des ALD et n'est normalement pas incluse dans les recommandations vaccinales pour la grippe.

Nous manquons de quelques données, notamment les mensurations de deux patients qui étaient peut-être obèses et auraient renforcé notre conviction que l'obésité est un facteur de gravité de la grippe.

Le statut vaccinal était manquant chez deux patients. Sa détermination était difficilement fiable à 100% : possibilité par exemple de vaccination directement en pharmacie pour les non primo-vaccinants sans mention dans le dossier médical du médecin traitant ou de réanimation et famille non mise au courant.

La date de début des symptômes faisait défaut chez deux patients.

Le nombre de cas de grippe grave est très probablement sous-estimé car les RT-PCR étaient réalisées à l'appréciation du clinicien devant un tableau aspécifique (infection respiratoire aiguë ou décompensation de tare par exemple).

Notre étude n'est pas exhaustive et n'a pas inclus la population pédiatrique.

Notre trop faible échantillon ne nous a pas permis de réaliser une analyse statistique approfondie mais l'objectif de notre étude était de rappeler la gravité potentielle de la grippe chez les personnes à risque et de rappeler la nécessité de renforcer les mesures préventives que sont la vaccination et l'utilisation précoce des médicaments antiviraux.

CONCLUSION

La grippe est une maladie imprévisible.

Cinq ans après la pandémie grippale qui a touché La Réunion en 2009 et en 2010, et qui a fait trembler le monde entier en lui évoquant le spectre de la grippe espagnole de 1918-1919, la grippe continue de provoquer des cas graves et des décès, principalement chez les personnes reconnues à risque de complications, comme ce fut encore le cas en 2014.

Les systèmes de surveillance de la grippe sont essentiels dans la compréhension et la prise en charge qu'il faut régulièrement adapter.

Le virus A(H1N1)pdm09 qui est désormais entré dans un mode évolutif saisonnier est toujours à l'origine de formes graves chez les personnes à risque. Les virus B sont tout aussi enclins à provoquer des formes sévères que les virus A.

La vaccination et les médicaments antiviraux sont, bien qu'imparfaits, les deux méthodes d'intervention les plus efficaces pour prévenir puis limiter l'impact de la grippe dans la population, mais ils restent encore très sous-utilisés.

Leur recours plus large doit passer par la sensibilisation des patients et surtout des médecins en rappelant les complications potentielles de la grippe chez les personnes à risque.

Les personnes à risque que sont les personnes âgées de 65 et plus, les femmes enceintes, les personnes atteintes de certaines pathologies chroniques et les personnes présentant une obésité morbide, doivent connaître leur état de fragilité vis-à-vis de la grippe, être vaccinées chaque année contre la grippe, et être capables de reconnaître les symptômes de la grippe afin de consulter au plus tôt et se voir proposer un traitement antiviral.

Il faut par ailleurs continuer d'étudier les facteurs de risque de complication de la grippe. Cette étude fait poser la question de faire passer les patients obèses à partir d'un

IMC $\geq$ 30kg/m² et les patients alcooliques chroniques au rang de populations à risque de grippe grave auxquelles on pourra proposer des mesures de prévention efficaces.

En attendant la mise au point d'un vaccin universel d'une durée d'action plus longue qu'une année, la mise au point de tests diagnostiques rapides plus sensibles et l'amélioration des connaissances des médecins sur les traitements antiviraux permettraient d'augmenter leur utilisation précoce et empirique. Leur prescription devrait devenir un réflexe chez les personnes à risque.

Le rôle du médecin traitant dans la prévention de la grippe et de ses complications est primordial, que ce soit dans l'information aux patients ou dans la mise en application des trois grandes mesures préventives que sont la vaccination, les mesures barrières pour le patient et son entourage, et la prescription d'un traitement antiviral lorsqu'il est indiqué. Il est nécessaire de renforcer ce rôle et de le faciliter, en mettant par exemple à disposition des vaccins directement au cabinet et en clarifiant les recommandations pour aider ces médecins dans leurs prescriptions et leur information aux patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Climat de La Réunion sur le site internet de Météo France [Internet]. Available from: <http://www.meteofrance.re/climat/description-du-climat>
2. Observatoire Régional de la Santé (ORS). Tableau de bord : les maladies de l'appareil circulatoire à La Réunion. 2011; Available from: http://www.ors-reunion.org/IMG/file/tableaux_bord/TB_cardio_2014.pdf
3. Observatoire Régional de la Santé (ORS) LR. Tableau de bord : le diabète à la Réunion. 2015; Available from: http://www.ors-reunion.org/IMG/pdf/TDB_Diabete_2015.pdf
4. ARS Océan Indien, PRS Océan Indien. Projets de santé Réunion-Mayotte 2012-2016 : Schéma régional d'organisation des soins (SROS). 2011 Dec 26; Available from: http://www.ars.ocean-indien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Votre_ARS/PRS/PRS2012/VDEF_24_juillet/PRS_schemas_org_des_soins_24_07.pdf
5. Observatoire Régional de la Santé, ARS Océan Indien. Indicateurs Santé-Social à La Réunion, Synthèse régionale. 2013 Sep;
6. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. E. Pilly Maladies infectieuses et tropicales, 23e édition. Vivactis plus. 2012.
7. Françoise Stoll-Keller. Cours de virologie sur la grippe, CHU de Strasbourg [Internet]. 2012. Available from: http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/VIROLOGIE/document/Grippe_D1_2012.pdf?cidReq=VIROLOGIE
8. Buisson Y, Nicand É, Saliou P. La grippe en face. Xavier Montauban SA; 2007. 225 p.
9. Cohen JM, GROG, Mosnier A, Daviaud I. Ecogrippe 2006 : combien coûte la grippe ? 2007 Nov 15; Available from: http://www.grog.org/documents/jour_2007/Ecogrippe.pdf
10. Organisation Mondiale de la Santé. Influenza (Seasonal) [Internet]. OMS. [cited 2015 May 29]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
11. InVs. Point sur les connaissances de la grippe. [Internet]. 2014. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>

12. Belchior E, InVS. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France métropolitaine, saison 2013-2014. BEH. 2014 Oct 14;(28):460-5.
13. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis HCSP Grippe et antiviraux patients extra-hospitalier. 2012 Sep 11;
14. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière. 2015 Mar 3;
15. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA. 2000 Feb 23;283(8):1016-24.
16. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2014 Feb;14(2):109-18.
17. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet. 2015 May;385(9979):1729-37.
18. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med. 2003 Jul 28;163(14):1667-72.
19. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, Sawy AE, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J Antimicrob Chemother. 2003 Jan 1;51(1):123-9.
20. Canini L, Conway JM, Perelson AS, Carrat F. Impact of Different Oseltamivir Regimens on Treating Influenza A Virus Infection and Resistance Emergence: Insights from a Modelling Study. PLoS Comput Biol. 2014 Apr 17;10(4):e1003568.
21. Organisation Mondiale de la Santé. Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012. Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebd. 2012 Nov 23;(47):461-76.
22. Recommandations vaccinales pour la grippe [Internet]. 2015 p. 11-2. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
23. Gauzere B-A, Aubry P. La pandémie de grippe espagnole de 1918-1919 à la Réunion. 2014 Aug 16;(00):1-8.
24. Gaüzère B-A, Bussienne F, Bouchet B, Jabot J, Roussiaux A, Drouet D, et al. Formes graves d'infection par le virus A(H1N1)v2009 à La Réunion en 2009 et en 2010. Bull

Société Pathol Exot. 2011 May;104(2):97–104.

25. Gradel C, Gaüzère B-A, Université de Bordeaux II. Etude des cas graves de grippe à virus A(H1N1)2009 à la Réunion en 2009-2010 expérience du Service de réanimation du Centre hospitalier Félix Guyon de Saint-Denis. [[S.l.]]: [s.n.]; 2011.

26. Organisation Mondiale de la Santé. Grippe aviaire - aide mémoire [Internet]. 2014 Mar. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/fr/

27. Filleul L, Polycarpe D, CIRE Océan Indien, InVS. Surveillance de la grippe dans l'océan Indien. 2014 [cited 2015 Jan 11];(22). Available from: http://www.urml-oi.re/images/2014_22_BVS_thematique_Grippe.pdf

28. Caillere N, Vilain P, Sevin E, Sahridj F, Polycarpe D, Filleul L. « Koman i lé » : une population sentinelle à la Réunion Présentation du système de surveillance et premiers résultats, avril 2014, La Réunion. Cire Océan Indien InVS. 2014 Oct;Bulletin de veille sanitaire(24):2–5.

29. Milinovich GJ, Williams GM, Clements ACA, Hu W. Internet-based surveillance systems for monitoring emerging infectious diseases. Lancet Infect Dis. 2014 Feb;14(2):160–8.

30. Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Avis de la stratégie vaccinale grippe à la Réunion en 2010 [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2010. Available from: www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100625_stratvaccgrippe10reunion.pdf

31. MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPÉES Direction de l'hospitalisation, et de l'organisation des soins, Sous-direction de l'organisation du système de soins. Circulaire DHOS/SDO n° 2003-413 du 27 août 2003 relative aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation, les soins intensifs et la surveillance continue. 2003 Aug 27;8–9.

32. Brottet E, Filleul L, Gauzere BA, Vandroux D, Antok E, Jaffar M-C, et al. Epidémie de grippe saisonnière à virus B à la Réunion en 2014, associée à de nombreuses formes sévères hospitalisées en réanimation. BVS. 2015 Juin;(27):5–8.

33. Chaves SS, Aragon D, Bennett N, Cooper T, D'Mello T, Farley M, et al. Patients Hospitalized With Laboratory-Confirmed Influenza During the 2010–2011 Influenza Season: Exploring Disease Severity by Virus Type and Subtype. J Infect Dis. 2013 Oct 15;208(8):1305–14.

34. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2013 [cited 2015 May 14];347. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805492/>

35. Ayscue P, Murray E, Uyeki T, Zipprich J, Harriman K, Salibay C, et al. Influenza-associated intensive-care unit admissions and deaths-California, September 29, 2013-January 18, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(7):143-7.
36. Haut Conseil de la Santé Publique. Efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. 2014 Mar.
37. Kostova D, Reed C, Finelli L, Cheng P-Y, Gargiullo PM, Shay DK, et al. Influenza Illness and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination in the United States, 2005-2011. *PLoS ONE*. 2013 Jun 19;8(6):e66312.
38. Centers for Disease Control and Prevention. People with Heart Disease and Those Who Have Had a Stroke Are at High Risk of Developing Complications from Influenza (the Flu) - People at high risk - Seasonal Influenza [Internet]. 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/heartdisease/index.htm>
39. Centers for Disease Control and Prevention. Flu and People with Diabetes - People at high risk - Seasonal Influenza [Internet]. 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/diabetes/index.htm>
40. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):690-8.
41. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). 2012 février.
42. Mounts AW. Risk factors for severe outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) infection: A Global Pooled Analysis. [cited 2015 May 14]; Available from: http://wwwlive.who.int/entity/influenza/surveillance_monitoring/Risk_factors_H1N1.pdf
43. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jul;6(7):438-46.
44. Greenbaum A, Chaves SS, Perez A, Aragon D, Bandyopadhyay A, Bennett N, et al. Heavy alcohol use as a risk factor for severe outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2005-2012. *Infection*. 2013 Nov 16;42(1):165-70.
45. Szabo G. Consequences of Alcohol Consumption on Host Defence. *Alcohol Alcohol*. 1999 Nov 1;34(6):830-41.
46. Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Summer WR, Nelson S. Pulmonary host defenses and alcohol. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2002 May 1;7:d1314-30.

47. Organisation Mondiale de la Santé. Bilan de la saison grippale 2014 dans l'hémisphère Sud [Internet]. 2014 Nov p. 529–44. Report No.: 48. Available from: <http://www.who.int/wer/2014/wer8948.pdf?ua=1>
48. Organisation Mondiale de la Santé. Analyse de la saison grippale 2013-2014 dans l'hémisphère Nord. *Relevé Épidémiologique Hebd.* 2014 juin;89(23):245–56.
49. Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review. *Am J Public Health.* 2013 Mar;103(3):e43–51.
50. Su S, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Kirley PD, Yousey-Hindes K, et al. Comparing Clinical Characteristics Between Hospitalized Adults With Laboratory-Confirmed Influenza A and B Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15;59(2):252–5.
51. Données de couverture vaccinales en France, Institut de veille sanitaire [Internet]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>
52. Riphagen-Dalhuisen J, Burgerhof JG, Frijstein G, van der Geest-Blankert AD, Danhof-Pont MB, de Jager HJ, et al. Hospital-based cluster randomised controlled trial to assess effects of a multi-faceted programme on influenza vaccine coverage among hospital healthcare workers and nosocomial influenza in the Netherlands, 2009 to 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(26):20512.
53. Music T. Protecting patients, protecting healthcare workers: a review of the role of influenza vaccination. *Int Nurs Rev.* 2012 Jun;59(2):161–7.
54. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martín V, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Baz I, et al. Risk factors and effectiveness of preventive measures against influenza in the community. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013 Mar 1;7(2):177–83.
55. Schwarzing M, et al. Déterminants de l'acceptation individuelle de la vaccination pandémique A(H1N1)2009 en population adulte française. *BEH.* 2010 juin;(24-25-26):267–71.
56. Boiron K, Blanchon T. Etude EVAG: acceptabilité du vaccin contre la grippe saisonnière dans la population générale. France; 2013. 75 p.
57. Schwarzing M, Flicoteaux R, Cortarenoda S, Obadia Y, Moatti J-P. Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in French adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PloS One.* 2010;5(4):e10199.
58. Schwarzing M, Verger P, Guerville M-A, Aubry C, Rolland S, Obadia Y, et al. Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? *Vaccine.* 2010 Mar 24;28(15):2743–8.

59. Centers for Disease Control and Prevention. Flu Vaccine Effectiveness: Questions and Answers for Health Professionals [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa.htm>
60. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>
61. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, Brown C, Gershman K, Shupe A, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine*. 2007 Jan 2;25(1):154–60.
62. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1260–7.
63. Beran J, Vesikari T, Wertzova V, Karvonen A, Honegr K, Lindblad N, et al. Efficacy of Inactivated Split-Virus Influenza Vaccine against Culture-Confirmed Influenza in Healthy Adults: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2009 Dec 15;200(12):1861–9.
64. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36–44.
65. Darvishian M, Gefenaite G, Turner RM, Pechlivanoglou P, Van der Hoek W, Van den Heuvel ER, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jul;67(7):734–44.
66. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière : Une priorité de santé publique. 2013 Oct 9; Available from: <http://www.invs.sante.fr/fr/Espace-presse/Dossiers-de-presse/Campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere.-Une-priorite-de-sante-publique>
67. Organisation Mondiale de la Santé. Vaccine effectiveness estimates for seasonal influenza vaccines [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 25]. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_qanda_vaccineeffectiveness.pdf
68. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Effectiveness - How Well Does the Flu Vaccine Work Seasonal Influenza [Internet]. 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>

69.  Ministère des affaires sociales et de la santé, Stratégie nationale de santé, ARS. Eléments de problématique en préparation du débat relatif à la stratégie nationale de santé : Le médecin généraliste, premier acteur de la prévention et de la promotion de la santé [Internet]. 2014. Available from: http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Note_problematique_table_ronde_1.pdf
70. Verger P, Fressard L, Collange F, Gautier A, Jestin C, Launay O, et al. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *EBioMedicine* [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2015 Aug 27];0(0). Available from: <http://www.ebiomedicine.com/article/S2352396415300475/abstract>
71. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), Observatoire Régional de la Santé (ORS), Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes). Vaccinations : attitudes et pratiques des médecins généralistes. Etudes Résultats - Panel Obs Prat Cond Exerc En Médecine Générale [Internet]. 2015 Mar;(910). Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er910.pdf>
72. Mergler MJ, Omer SB, Pan WKY, Navar-Boggan AM, Orenstein W, Marcuse EK, et al. Association of vaccine-related attitudes and beliefs between parents and health care providers. *Vaccine*. 2013 Sep;31(41):4591–5.
73. MG France. 18 000 morts de la grippe cet hiver : il faut changer de politique [Internet]. 2015. Available from: <http://www.mgfrance.org/index.php/presse/communiques/859-18-000-morts-de-la-grippe-cet-hiver-il-faut-changer-de-politique>
74. Pica N, Palese P. Toward a universal influenza virus vaccine: prospects and challenges. *Annu Rev Med*. 2013;64:189–202.
75. Anthony E. Fiore, MD, Alicia Fry, MD, David Shay, MD, Larisa Gubareva, PhD, Joseph S. Bresee, MD, Timothy M. Uyeki, MD. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza.pdf. *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2011 Jan 21;(60(RR01)):1–24.
76. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186(11):1582–8.
77. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999 Oct 28;341(18):1336–43.
78. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with

- 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar 15;dkr090.
79. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1935-44.
80. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009 Nov 4;302(17):1896-902.
81. McQuade B, Blair M. Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2015 Jan 15;72(2):112-6.
82. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing Pandemic Influenza with Antiviral Agents. *Am J Epidemiol*. 2004 Apr 1;159(7):623-33.
83. Blanchon T, Geffrier F, Turbelin C, Daviaud I, Laouénan C, Duval X, et al. Use of neuraminidase inhibitors in primary health care during pandemic and seasonal influenza between 2009 and 2013. *Antivir Ther*. 2015 Feb 17;
84. Havers F, Thaker S, Clippard JR, Jackson M, McLean HQ, Gaglani M, et al. Use of influenza antiviral agents by ambulatory care clinicians during the 2012-2013 influenza season. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Sep 15;59(6):774-82.
85. Lindegren ML, Schaffner W. Treatment With Neuraminidase Inhibitors for High-Risk Patients With Influenza: Why Is Adherence to Antiviral Treatment Recommendations So Low? *J Infect Dis*. 2014 Aug 15;210(4):510-3.
86. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, Barr CE. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000-2005. *Medscape J Med*. 2008;10(6):131.
87. Hernandez JE, Grainger J, Simonsen L, Collis P, Edelman L, Sheridan WP. Impact of the 2009/2010 influenza A (H1N1) pandemic on trends in influenza hospitalization, diagnostic testing, and treatment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 Sep;6(5):305-8.
88. Williams LO, Kupka NJ, Schmaltz SP, Barrett S, Uyeki TM, Jernigan DB. Rapid influenza diagnostic test use and antiviral prescriptions in outpatient settings pre- and post-2009 H1N1 pandemic. *J Clin Virol*. 2014 May;60(1):27-33.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Clinicians on the Use of Rapid Influenza Diagnostic Tests - Seasonal influenza [Internet]. 2014. Available from: http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de déclaration à l'ARS des cas confirmés de grippe hospitalisés en réanimation



Surveillance des cas CONFIRMES de GRIPPE hospitalisés en réanimation à la Réunion



A envoyer à la Cire océan Indien : fax 02 62 93 94 57 ou ars-oi-cire@ars.sante.fr

MEDECIN

Dr

Etiquette du service

Hôpital : CHU-FG réa poly ☐ CHU-FG réa péd ☐ CHU-SR réa poly ☐ CHU-SR réa péd ☐

Confirmation biologique : A non H1N1 ☐ A(H1N1)2009 ☐ A(H3N2) ☐ B ☐

NOM du PATIENT PRENOM

Commune de Résidence :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE PATIENT

Date de naissance : \ \ \ \ \		Vaccination anti-grippale : oui ☐ non ☐ NSP ☐
Sexe : M. ☐ F. ☐		Si oui : Date de la vaccination \ \ \ \ \
Voyage au cours des 7 derniers jours : oui ☐ non ☐ NSP ☐		Traitement anti-viral : oui ☐ non ☐ NSP ☐
Si oui : lieu		Nom du traitement :
Date du retour : \ \ \ \ \		Date du début \ \ \ \ \
Nom du médecin traitant : Dr.		
Date du début de la maladie : \ \ \ \ \		Date du prélèvement : \ \ \ \ \
Date d'entrée en réanimation : \ \ \ \ \		
Si hospitalisation dans un autre service : Date d'hospit. : \ \ \ \ \ Service :		

SIGNES CLINIQUES *

1. ☐ Hyperthermie : → Température maximaleC°	12. ☐ Vomissements
2. ☐ Rhinorrhée	13. ☐ Douleurs abdominales
3. ☐ Pharyngite	14. ☐ Diarrhées
4. ☐ Conjonctivite	15. ☐ Eruption
5. ☐ Toux	16. ☐ Autres.....
6. ☐ Dyspnée	
7. ☐ Adénopathies	
8. ☐ Asthénie	
9. ☐ Céphalées	
10. ☐ Myalgies	
11. ☐ Arthralgies	

SIGNES DE GRAVITE, FACTEURS DE RISQUE OU TERRAIN CHEZ LE PATIENT *

☐ Présence de facteur de risque de complication ou terrain Si oui * : 1. ☐ Grossesse : nombre de SA = 2. ☐ Obésité : IMC = 3. ☐ Affections broncho-pulmonaires chroniques 4. ☐ Dysplasie broncho-pulmonaires 5. ☐ Mucoviscidose 6. ☐ Cardiopathie congénitale 7. ☐ Insuffisance cardiaque, valvulopathie grave, trouble du rythme grave, maladie des coronaires 8. ☐ Syndrome néphrotiques purs et primitifs 9. ☐ Diabète 10. ☐ Déficit immunitaire et/ou infection à VIH 11. ☐ Formes graves des affections neurologiques et musculaires (myopathie, poliomyélite,...) 12. ☐ Paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique 13. ☐ Antécédent d'accident vasculaire cérébral 14. ☐ Drépanocytose 15. ☐ Autre.....	☐ Présence de signe de gravité : Si oui * : 1. ☐ Syndrome de détresse respiratoire aigüe 2. ☐ Complication neurologique 3. ☐ Suspicion ou confirmation de surinfection 4. ☐ Complication cardiaque 5. ☐ SymptomatoLOGIE mal tolérée 6. ☐ Décompensation pathologie sous-jacente 7. ☐ Défaillance multiviscérale 8. ☐ Autre..... ☐ Mise sous assistance respiratoire : Si oui * : 1. ☐ Oxygénothérapie 1. ☐ VNI 2. ☐ Ventilation mécanique 3. ☐ ECMO 4. ☐ HFO 5. ☐ Autre.....
---	---

*Choix non exclusifs, les réponses non cochées sont considérées comme négatives.

Annexe 2 : Dépliant de la campagne de vaccination antigrippale par l'Assurance Maladie

5 bonnes raisons de me faire vacciner

- 1** Chez les personnes à risque, **la grippe peut entraîner des complications sérieuses, voire mortelles.**
- 2** **Après 65 ans ou si je suis atteint d'une maladie chronique,** je suis plus fragile face à la grippe, même si je me sens en bonne santé.
- 3** **La composition du vaccin est adaptée chaque année** en fonction des virus qui circulent. **Je dois donc me faire vacciner tous les ans.**
- 4** **Le vaccin est le moyen le plus efficace de me protéger.** J'en parle avec mon médecin. En me vaccinant, je protège aussi mes proches.
- 5** **Le vaccin est gratuit** pour les personnes à risque, notamment après 65 ans ou pour les personnes atteintes de certaines maladies chroniques.



BON À SAVOIR

Le vaccin contre la grippe est fabriqué à partir de virus inactivés. **Il est bien toléré par l'organisme. Il ne peut en aucun cas donner la grippe.**

Pour en savoir plus...

Je m'informe sur la grippe, les complications qu'elle peut entraîner, le vaccin... sur  **ameli-sante.fr** ma référence en information santé.

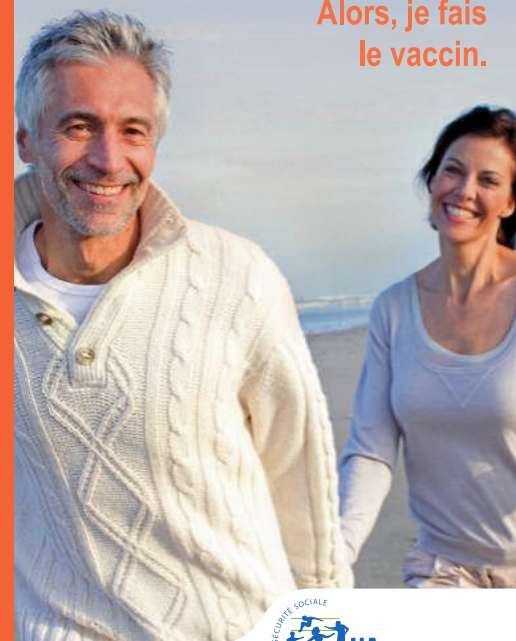
J'obtiens toutes les informations sur les modalités de vaccination sur  **ameli.fr**
L'ASSURANCE MALADIE EN LIGNE

Je trouve un(e) infirmier(e) proche de chez moi en me connectant sur **ameli-direct.fr**

mon parcours d'assuré

GRIPPE SAISONNIÈRE

“ La grippe, ce n'est pas rien. Alors, je fais le vaccin. ”



 **l'Assurance Maladie**



La grippe, ce n'est pas rien

La grippe saisonnière est **une infection respiratoire très contagieuse** provoquée par des virus « influenza ».



- **La grippe peut entraîner des complications graves voire mortelles pour les personnes à risque :**

- infection **pulmonaire bactérienne grave** (ou pneumonie) ;
- **aggravation d'une maladie chronique** déjà existante (diabète, insuffisance respiratoire, cardiaque ou rénale, mucoviscidose...).



- **L'Assurance Maladie invite donc les personnes à risque à se faire vacciner :**

- les personnes **de 65 ans et plus** ;
- les personnes atteintes de **certaines maladies chroniques** ;
- les femmes **enceintes** ;
- les personnes **obèses**.



BON A SAVOIR

Plus on avance en âge, plus la grippe représente un risque.

À partir de 65 ans, l'organisme réagit moins bien aux infections. On est donc plus fragile face à la grippe. C'est pourquoi le Haut Conseil de la santé publique recommande de se faire vacciner.

Je me vaccine

pour me protéger

La vaccination reste le moyen de prévention **le plus efficace contre la grippe**. C'est pourquoi le vaccin est gratuit pour les personnes à risque.



- **Je me fais vacciner chaque année pour bien me protéger.** En effet, le ou les virus grippaux sont très changeants. D'une année sur l'autre, ceux qui circulent peuvent être différents. C'est pourquoi le vaccin évolue.



- **Je me protège contre la grippe et je protège mon entourage.** La grippe se transmet très facilement. Une personne grippée est contagieuse, même avant l'apparition des symptômes et pendant environ une semaine.



Je n'attends pas l'hiver pour me faire vacciner.

Il faut compter environ 15 jours entre la vaccination et le moment où l'organisme est protégé contre la grippe. Je n'attends donc pas les premiers froids ou le début de l'épidémie de grippe pour me faire vacciner. J'en parle avec mon médecin traitant.



Pour me faire vacciner, c'est simple et c'est gratuit !

L'Assurance Maladie prend en charge à 100 % le vaccin contre la grippe saisonnière pour les **personnes à risque**. Comment se faire vacciner ? Deux possibilités :

- **Cas n°1 : j'ai déjà été vacciné(e) contre la grippe les années précédentes.**

Sur présentation de mon imprimé de prise en charge, mon pharmacien me remet gratuitement le vaccin. Je me rends ensuite chez mon infirmier(e) ou chez mon médecin traitant pour me faire vacciner*.

- **Cas n°2 : je n'ai pas été vacciné(e) contre la grippe les années précédentes.**

Mon médecin traitant me prescrit le vaccin s'il le juge nécessaire, en signant l'imprimé de prise en charge. Sur présentation de cet imprimé, mon pharmacien me remet gratuitement le vaccin. Je me fais ensuite vacciner par mon médecin traitant ou un(e) infirmier(e)*, sur prescription médicale.



J'Y PENSE

Plus tôt je serai vacciné(e), plus tôt je serai protégé(e). Aussi, je n'attends pas pour me protéger de la grippe.

Le vaccin est disponible **courant octobre**.

* L'injection du vaccin est prise en charge selon les tarifs habituels de remboursement de l'Assurance Maladie.

SERMENT MÉDICAL D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

