HAL
open science

Impact d'un diagnostic virologique de grippe sur la consommation d'antibiotiques

Déborah Gantz

To cite this version:

Déborah Gantz. Impact d'un diagnostic virologique de grippe sur la consommation d'antibiotiques. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02945381

HAL Id: dumas-02945381

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02945381

Submitted on 22 Sep 2020

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

IMPACT D'UN DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE GRIPPE SUR LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Déborah GANTZ

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 18/09/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :
Pr. Benoît ALLENET, Pharmacien, PU-PH

Membres :
Dr. Caroline LANDELLE, Pharmacien, MCU-PH (directrice de thèse)
Dr. Patricia PAVESE, Médecin, PH
Dr. Claire CHAPUIS, Pharmacien, PH
Pr. Florence MORFIN, Pharmacien, PU-PH

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

REMERCIEMENTS

Au **Docteur Caroline LANDELLE**, merci pour ton encadrement aussi bien lors de mon stage en hygiène qu'au cours de ma thèse, pour ta disponibilité, tes corrections et précieux conseils. Je te remercie d'avoir acceptée de diriger ma thèse, ce fut un plaisir de travailler avec toi.

Au **Docteur Patricia PAVESE**, merci pour votre aide à l'élaboration de cette étude, j'ai apprécié travailler au sein de votre service, merci pour toutes les connaissances sur les anti-infectieux que vous avez pu m'apporter lors des staffs du jeudi.

Au **Docteur Claire CHAPUIS**, je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, en tant que membre de la commission des anti-infectieux.

Au **Professeur Florence MORFIN**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de me faire part de vos commentaires sur ce travail.

Au **Professeur Benoit ALLENET**, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury, ceci est un honneur pour moi.

A **Céline GINER** et **Hugo TERRISSE**, merci pour votre implication et votre grande aide pour les extractions de données, les formules magiques d'excel et les statistiques qui me faisaient si peur. Un grand merci.

A **l'équipe de la clinique mutualiste**, merci pour votre soutien, vos conseils et votre bonne humeur !

A **l'équipe d'appro du CHUGA**, Armance, Cécile, Etienne, Pascale, Prudence, merci pour ce stage où j'ai appris énormément de choses à vos côtés, c'était un plaisir de travailler en votre compagnie.

Aux **CHALiens(iennes)**, ces 1 ans passés à vos côtés sont passés si vite et resteront un très bon souvenir.

A **mes co-internes**, Mathilde la toute 1ère, que de bonheur d'avoir partagé ces 6 mois avec toi, dans la joie et la bonne humeur. A Myrtille et nos pauses thés et sortie piscine. A Claire et le fichier grippe, grâce à toi les tableaux croisés

dynamiques n'ont plus de secret pour moi, je te souhaite plein de bonheur dans ta future vie de maman. A mes co-internes d'infectiologie, Aldric, Marie, Marine, Salomé, Florian, aux génériques d'Oasis, aux Mignons, aux vidéos/photos « cute ». A mes co-internes de la PUI : Marine la panthère, Julianne le lapin et Camille le hérisson.

A **toutes les belles rencontres** faites lors de l'internat, en espérant vite passer des moments avec vous, à la montagne ! Et surtout un grand merci à Karen, Mario, La truffe, Lucie, Marine, Némoz d'avoir répondu à mes (nombreuses) questions durant ces derniers mois.

Aux **copines alsaciennes**, Adèle, Anaëlle, Nina, si seulement la grande distance qui nous sépare pourrait se réduire. Vous êtes les bienvenues dans mon futur chez moi près de Chambéry.

Aux **alsaciens expatriés**, Laura, Mathieu, Toto, Yoann, que de bons moments passés avec vous, et même lors des galères à la montagne (« toto et les bons tuyaux »).

A **mes ponots et ponotes**, Maéva, Mélanie, Moutou, Nini, Jens, Mourad, PA, Ricou. Quelles expériences inoubliables le Puy en Velay. Pas toujours facile cette distance qui nous sépare, mais vous êtes tous dans mon p'tit cœur.

A **ma sœur**, il y a beaucoup trop de chose à dire, merci pour ton éternel soutien, pour ta présence dans les bons et mauvais moments, merci de faire de moi une tata doublement comblée par mes merveilleux neveux. Je t'aime tout simplement.

A **Thibaut et Ludovic**, ma famille de cœur. Un grand merci d'avoir été toujours présents pour moi (et aussi lors de mes nombreux déménagements !!).

A **mes parents**, merci pour votre présence et soutien tout au long de mes études. Merci d'être toujours là et de pouvoir compter sur vous à chaque étape de ma vie.

A **Aldric**, et notre belle rencontre au cours de mon internat, à tous ces merveilleux moments passés à tes côtés. Merci pour ton soutien sans faille, ton calme face à mes pics de stress. A mon tour de te soutenir pour ta thèse.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 5
TABLE DES MATIÈRES 7
TABLE DES PRESENTATIONS ET DES ANNEXES 9
LISTE DES ABRÉVIATIONS 11
PARTIE I : INTRODUCTION 12
1. La place des virus dans les infections respiratoires basses 12
2. La grippe 12
2.1. Agent causal 12
2.2. Le diagnostic 14
2.2.1. Diagnostic clinique 14
2.2.2. Diagnostic biologique 14
2.3. Symptômes et formes cliniques 16
3. Les autres viroses respiratoires 18
4. Les surinfections bactériennes au cours de la grippe 18
5. Prise en charge thérapeutique de la grippe 20
5.1. Les antiviraux 20
5.2. La place des antibiotiques 21
6. Epidémiologie 25
6.1. Système de surveillance de la grippe 25
6.2. Bilan de l'épidémie de grippe de 2016-2017 en France 26
6.3. Quelques chiffres au niveau du CHU Grenoble Alpes 27
7. Revue de la littérature 28
8. Problématique et hypothèse 35
PARTIE II : PATIENTS ET MÉTHODES 36
1. Type d'étude 36
2. Population étudiée 37
2.1. Critères d'inclusion 37
2.2. Critères d'exclusion 37
3. Objectifs de l'étude 38
4. Critères d'évaluation 39
5. Analyses statistiques 40
PARTIE III : RÉSULTATS 42
1. Description des virus identifiés pendant l'épidémie grippale 42

2. Sélection de la population d'étude 43
3. Description de la population de l'étude 45
4. Description des prescriptions d'antibiotiques chez les patients inclus 47
5. Description des classes d'antibiotiques prescrites 49
6. Descriptions des prescriptions d'oseltamivir 50
7. Analyses dans la sous-population de patients sans comorbidité 51
8. Analyse multivariée des facteurs associés à la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR 52
PARTIE IV : DISCUSSION 53
CONCLUSION 63
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 65
ANNEXES 71

TABLE DES PRESENTATIONS ET DES ANNEXES

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Schéma de synthèse de l'évolution de la grippe humaine.

Figure 2 - Évolution des épisodes d'infections respiratoires aigües (grippe confirmée et étiologie inconnue ou autre) en collectivités de personnes âgées au cours de la saison de grippe 2016-2017, en France.

Figure 3 - Propositions pour l'antibiothérapie curative des pneumonies secondaires bactériennes au cours de la grippe chez l'adulte.

Figure 4 - Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires dans un contexte grippal (en réanimation et hors réanimation).

Figure 5 - Évolution du nombre de cas graves de grippe admis en réanimation et de la part de grippe pour 1000 hospitalisations après passage aux urgences.

Figure 6 - Bilan des cas de grippe dépistés par PCR (toutes techniques) et des syndromes respiratoires non-identifiés au CHU Grenoble Alpes – adultes et enfants, pour la saison grippale 2016-2017.

Figure 7 - Proportions d'analyses effectuées selon le type de PCR au CHU Grenoble Alpes lors de l'épidémie de grippe de 2016/2017.

Figure 8 - Répartition des différents types de micro-organismes au sein des prélèvements positifs dans la population du CHU Grenoble Alpes lors de l'épidémie de grippe de 2016/2017.

Figure 9 - Critères d'exclusion des prélèvements respiratoires.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans les groupes cas et témoin.

Tableau 2 - Détails des comorbidités des patients inclus dans les groupes cas et témoin.

Tableau 3 - Prescriptions d'antibiotiques dans les groupes cas et témoin.

Tableau 4 - Classes d'antibiotiques prescrits dans les groupes cas et témoin.

Tableau 5 - Prescriptions d'oseltamivir dans les groupes cas et témoin.

Tableau 6 - Analyse multivariée des facteurs associés à la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - Calcul de l'indice de comorbidité constituant le score de Charlson à partir des codes de la CIM10.

Annexe 2 - Analyses réalisées dans la sous-population de patients ne présentant pas de comorbidité.

Annexe 3 - Protocoles du CHUGA

LISTE DES ABRÉVIATIONS

aOR : ajusted Odds Ratios

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

COREB : Coordination Opérationnelle du Risque Epidémique et Biologique

CRP : Protéine C-Réactive

FQ : Fluoroquinolones

IC : Intervalle de confiance

IF : Immunofluorescence

IV : Intraveineux

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

OSCOUR : Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences

PC : Précautions Complémentaires

PCR : Polymerase Chain Reaction

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

PARTIE I : INTRODUCTION

1. La place des virus dans les infections respiratoires basses

Les infections des voies respiratoires inférieures sont à l'origine de 3 millions de décès dans le monde en 2016, et se situent au 4ème rang des principales causes de mortalité dans le monde*(1)*.

L'origine bactérienne de ces infections respiratoires sévères était connue comme étant la cause la plus fréquente, or ces dernières années, des études ont prouvé l'importance majeure des virus respiratoires dans les pneumopathies communautaires. Les virus respiratoires sont responsables d'un nombre important d'infections respiratoires aiguës aussi bien chez les adultes que chez les enfants*(2)*.

Plusieurs études publiées après les années 2000 ont été réalisées, en prospectif pour la plupart d'entre elles*(3–7)*, chez des patients adultes hospitalisés pour suspicion de pneumonie aigüe communautaire*(3–5,8,9)* et/ou présentant une pathologie respiratoire aigüe*(6,7,10)*. Une batterie de tests était réalisée (prélèvements respiratoires, sanguins, urinaires) pour chaque patient afin de connaître l'étiologie virale ou non de l'infection suspectée. Le point commun entre ces études est le pourcentage assez élevé d'infections virales, allant de 15% à 40%, contre 11% à 20% d'infections bactériennes, et 3% à 16% de co-infections.

2. La grippe

2.1. Agent causal

La grippe est une maladie infectieuse causée par des virus à Acide Ribonucléique, intracellulaires obligatoires, qui se multiplient dans les cellules ciliées et à mucus

de l'épithélium des voies respiratoires. Ces virus appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, qui comprend les *Influenzavirus* divisés en 3 groupes antigéniques : A, B et C ; les sous-types A et B étant les principaux responsables des épidémies chez l'homme.

Même si le mode de fonctionnement du virus de la grippe est connu, il n'en reste pas moins redoutable du fait des possibles mutations au niveau des glycoprotéines de surface du virus (hémagglutinine et neuraminidase). On distingue deux types de variabilités antigéniques :

- Les glissements antigéniques responsables des épidémies saisonnières et hivernales en France, survenant de novembre à février. Il s'agit de modifications mineures des antigènes de surface.
- Les cassures antigéniques responsables de pandémies (épidémies caractérisées par la diffusion rapide et géographiquement très étendue sur plusieurs continents) due à l'apparition d'un nouveau sous-groupe du virus de la grippe de type A.

La transmission interhumaine du virus de la grippe se fait soit de manière directe par voie aérienne via des gouttelettes provenant des sécrétions respiratoires de la personne contagieuse ; ou plus rarement de manière indirecte suite à un contact avec des mains ou surfaces contaminées.

Le patient est contagieux 24 heures avant l'apparition des signes cliniques et jusqu'à 5 jours après (contagiosité plus longue si le patient est immunodéprimé).

2.2. Le diagnostic

2.2.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose sur une association de signes appelée « syndrome grippal » (cf. 2.3 Symptômes et formes cliniques)**.** Les symptômes d'une infection grippale ne sont pas spécifiques, il n'est donc pas possible de faire un diagnostic de certitude uniquement sur des arguments cliniques. Mais lorsque ces symptômes sont observés au cours d'une épidémie de grippe, ils orientent fortement vers un diagnostic de grippe, bien que l'expression et l'intensité des symptômes peuvent varier d'un individu à l'autre (formes atypiques).

2.2.2. Diagnostic biologique

• Les prélèvements

Les prélèvements d'origine sanguine ne sont effectués que pour un diagnostic rétrospectif ou à visée épidémiologique. En pratique courante, ce sont les prélèvements d'origine respiratoire qui sont réalisés :

- Prélèvements des sécrétions naso-pharyngées :
    - par écouvillonnage nasal profond chez les adultes. Il s'agit du type de prélèvement le plus courant. Au centre hospitalier universitaire (CHU) Grenoble Alpes, des écouvillons spécifiques avec milieu de transport pour virus Virocult® sont utilisés.
    - ou par aspiration naso-pharyngé pour les enfants
- Prélèvements des sécrétions bronchiques ou lavage broncho-alvéolaire (LBA) : principalement réalisés chez les patients intubés.

L'objectif du prélèvement est de collecter des cellules de l'épithélium respiratoire infectées par le virus influenza ; plus il est réalisé précocement, dans les trois premiers jours suivant le début des symptômes, plus la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un patient infecté est élevée.

- **Les techniques de diagnostic**

- La culture cellulaire : historiquement, elle était réalisée sur des œufs embryonnés de poule, elle est maintenant réalisée sur des lignées cellulaires adaptées (MDCK). Cette technique est utilisée pour le sous typage des souches, et la fabrication du vaccin antigrippal.

- L'immunofluorescence (IF) indirecte : cette méthode détecte les virus intracellulaires par des anticorps monoclonaux. Anciennement utilisée sur les prélèvements tels que les LBA et aspirations naso-pharyngées, cette technique n'est plus utilisée en routine.

- la Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) : détecte le génome viral, c'est la méthode de diagnostic de référence utilisée en pratique courante en raison de sa très bonne sensibilité et spécificité. Une détection simultanée de plusieurs pathogènes est possible avec une RT-PCR multiplex.

- Les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique : basés sur une méthode immuno-chromatographique, détectent de manière qualitative les antigènes viraux. Ces tests ont le principal avantage de raccourcir le délai d'obtention des résultats en comparaison avec les autres méthodes de diagnostic.

Au CHU Grenoble Alpes, les techniques de diagnostic virologique par RT-PCR utilisées sont les suivantes :

- RT-PCR Diagenode® (délai d'obtention ≈ 6 heures), réalisable tous les jours en période d'épidémie, elle permet de mettre en évidence et différencier les virus

influenza A et B. Un résultat peut être rendu dans la journée si les écouvillons arrivent au laboratoire de virologie avant 11h du lundi au vendredi et avant 8h le samedi.

- RT-PCR rapide Genexpert® (délai d'obtention ≈ 1 heure 30), détecte en plus des virus influenza A et B, le virus respiratoire syncytial (VRS). Elle n'est réalisée que pour des demandes urgentes faites après 10h30.

- RT-PCR multiplex Smartfinder22® (délai d'obtention ≈ 6 heures) détecte et différencie 17 virus et 4 bactéries : Adénovirus, Coronavirus (OC43, 229E, NL63, HKU1), Human Metapneumovirus, Influenza A (dont A/H1N1-2009), Influenza B, Bocavirus, Parainfluenza 1 à 4, Rhinovirus/Enterovirus, VRS A et B, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae*. Cette méthode est réalisée deux fois par semaine (le mardi et vendredi) sur justification du service, car elle est habituellement réservée à des situations cliniques spécifiques (patients immunodéprimés, patients en réanimation...).

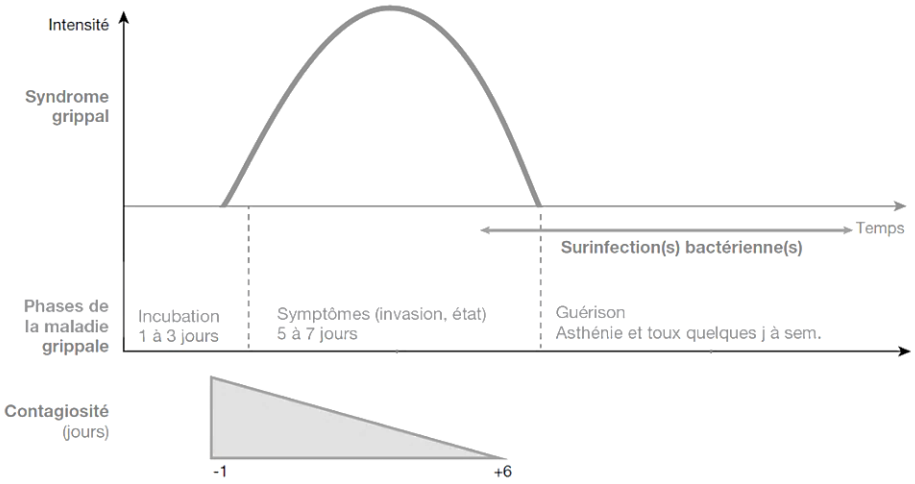
2.3. Symptômes et formes cliniques

La grippe est une infection respiratoire virale aigüe, caractérisée par une période d'incubation d'environ 48 heures, suivie d'une phase d'invasion brutale se manifestant par des frissons intenses, une fièvre élevée, des céphalées et myalgies avec un malaise général (Figure 1). Le tableau clinique et la gravité peuvent différer chez certains types de patients, comme par exemple chez les enfants de moins de 5 ans, où on observe des formes asymptomatiques ou bien des symptômes non-spécifiques (signes gastro-intestinaux…).

Dans les formes communes non-compliquées, la guérison se fait spontanément au bout de 4 à 7 jours, une toux et une asthénie tenaces peuvent persister plusieurs semaines. Mais dans d'autre cas, des complications peuvent survenir et touchent principalement des sujets à risque :

- Les enfants de 6 à 59 mois
- Les sujets âgés de 65 ans et plus
- Les femmes enceintes
- Les patients présentant une ou plusieurs maladies chroniques (maladie cardiovasculaire, respiratoire, diabète et autre maladie métabolique, néphropathie, obésité morbide, anémie ou hémoglobinopathie…)

Figure 1 - Schéma de synthèse de l'évolution de la grippe humaine, issu de *(11)*



Les complications les plus fréquentes de la grippe sont respiratoires (sinusite, otite moyenne aiguë, atteintes bronchiques, pneumonie virale primaire ou bactérienne secondaire). La fréquence des complications pulmonaires de la grippe, toutes causes confondues, est estimé à 10% et varie selon l'âge du patient, allant de 10 à 73% chez les plus de 50 ans*(12)*.

Les complications extra-respiratoires sont beaucoup plus rares : myosite (chez les enfants), cardiaque (myocardite, péricardite), neurologique.

3. Les autres viroses respiratoires

De nombreux virus sont responsables de signes cliniques non-spécifiques et proches de la grippe, compliquant le diagnostic différentiel d'une infection grippale*(13)*. Il s'agit des virus respiratoires tels que le VRS, les Adénovirus, Rhinovirus/Enterovirus, Coronavirus, Metapneumovirus humain, Para-influenza virus. Leur fréquence dépend des saisons, avec une prédominance des virus Influenza, VRS, Rhinovirus en hiver ; mais également de l'âge des patients (VRS, plus fréquent chez les enfants)*(14)*.

La méthode de diagnostic la plus fiable pour ces différents types de virus est la RT-PCR, les autres techniques étant rarement voire plus utilisées (culture, IF…). Pour ce qui est de la prise en charge des patients positifs à un autre virus respiratoire que la grippe, le traitement principal reste symptomatique. Mais de récentes études sont en cours, cherchant à valider de nouveaux traitements contre les virus tels que le VRS et le Metapneumovirus*(15–17)*.

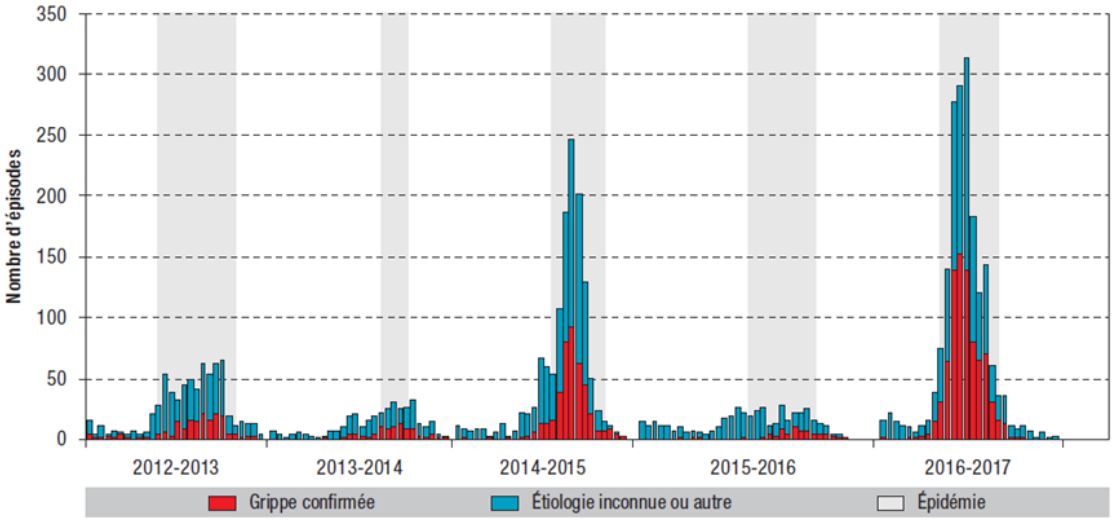
4. Les surinfections bactériennes au cours de la grippe

Aussi bien sur le plan physiopathologique qu'épidémiologique, la grippe favorise la survenue d'infections bactériennes. Des études effectuées sur des modèles animaux*(18,19)*, mettent en évidence une synergie entre le virus grippal et certaines bactéries telles que *Hæmophilus influenzæ*, *Streptococcus pneumoniæ* et *Staphylococcus aureus*. Les mécanismes exacts ne sont pas élucidés mais il

est décrit que les virus grippaux auraient des effets cellulaires provoquant des lésions au niveau des structures mécaniques de défense primaire bactérienne (paralysie ciliaire, obstruction bronchiolaire…), favorisant l'adhésion des bactéries et leur prolifération. La réaction inflammatoire provoquée par l'infection grippale, favoriserait également la surinfection bactérienne. D'autres études*(20–22)* analysant les relations temporelles des cycles épidémiques sur de larges populations, mettent en évidence une superposition temporelle des pics d'activité grippale et de pneumonie. De ce fait le diagnostic différentiel d'une pneumopathie bactérienne associée à la grippe en comparaison à une pneumopathie virale n'est pas toujours évident.

D'après les données de Santé Publique France (Figure 2), on peut visualiser une relation chronologique entre les épisodes d'infections respiratoires aigües dus au virus Influenza et ceux dont l'étiologie est différente ou inconnue.

Figure 2 - Évolution des épisodes d'infections respiratoires aigües (grippe confirmée et étiologie inconnue ou autre) en collectivités de personnes âgées au cours de la saison de grippe 2016-2017, en France, issue de *(23)*



Infection respiratoire aiguë (IRA) : association ou succession d'au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse (mal de gorge, « rhume », toux, dyspnée, douleur thoracique, sifflement) et d'au moins un signe général suggestif d'infection (fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies).

La pneumonie bactérienne secondaire correspond à une des surinfections respiratoires de la grippe, et représente chez l'adulte une des complications les plus fréquentes conduisant à une hospitalisation. Elle survient après une amélioration clinique de la grippe initiale, entre J+5 et J+7, et est caractérisée par une récidive fébrile avec toux productive et dyspnée. Dans certaines études il a été rapporté une fréquence de survenue de pneumopathie allant de moins de 1% à 1,8%, et qui atteignait les 2,5% chez des patients à risque ayant une grippe confirmée(24). De plus, il a été démontré que le risque relatif de contracter une pneumonie au cours d'une grippe est majoré en cas de comorbidités pour les classes d'âge les plus élevées*(25)*. Les principales bactéries responsables de surinfection respiratoires sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus pyogenes* et plus rarement des bacilles à Gram négatif tels que *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, voire des anaérobies*(26,27)*. Dans les pneumopathies aiguës communautaires, à l'exception du *Streptococcus pneumoniae*, les principaux germes responsables diffèrent : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella pneumophila*.

5. Prise en charge thérapeutique de la grippe

5.1. Les antiviraux

Le traitement de la grippe est avant tout symptomatique mais il existe un traitement antiviral spécifique. L'oseltamivir est un des 2 inhibiteurs de la neuraminidase disponible sur le marché et utilisé pour le traitement de la grippe au niveau du CHU Grenoble Alpes. Ce médicament est utilisé pour la prévention et le

traitement précoce de la grippe, il agit via son métabolite actif (le carboxylate d'oseltamivir), qui inhibe de manière sélective les enzymes neuraminidases (glycoprotéines de surface du virion), ce qui empêche le virus grippal de pénétrer dans des cellules non infectées, et limite la propagation de nouvelles particules virales. La réplication des virus grippaux A et B est bloquée et leur pouvoir pathogène atténué.

Les données d'observation suggèrent que le traitement précoce par oseltamivir permet d'atténuer les symptômes et réduire leur durée, il a également montré son intérêt dans la réduction des complications bactériennes liées à la grippe*(28–32)*. Pour les formes cliniques modérées non compliquées, l'efficacité a été démontrée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Pour les formes cliniques graves ou compliquées, il n'existe pas de délai pour la mise sous traitement antiviral.

Le traitement antiviral par oseltamivir est indiqué pour les patients avec des symptômes sévères et/ou à risque accru de complications. En cas d'épidémie sévère, les indications thérapeutiques peuvent être plus larges.

La prophylaxie antivirale par oseltamivir est à mettre en place en cas d'exposition au virus grippal pour les patients à risque de complications graves ; les patients non vaccinés ou vaccinés depuis moins de 14 jours (prévention de la grippe nosocomiale) ; le voisin de chambre d'un patient découvert porteur de grippe.

5.2. La place des antibiotiques

Concernant l'antibiothérapie des complications bactériennes de la grippe, des propositions de prise en charge ont été élaborées par des sociétés savantes,

telles que la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ou le groupe de Coordination Opérationnelle du Risque Epidémique et Biologique (COREB), faites par extrapolation des recommandations appliquées pour les infections respiratoires des voies hautes et basses.

A l'heure actuelle, aucune étude n'a prouvé le bénéfice d'une antibiothérapie « préventive » chez des patients présentant un syndrome grippal, en l'absence de signes de surinfection bactérienne ou de comorbidité*(12,24)*.

Mais lorsque l'antibiothérapie mise en place est justifiée et débutée de manière précoce, entre 4 heures et 8 heures après l'admission d'un patient, celle-ci a prouvé son efficacité dans la réduction de la mortalité à 30 jours des patients de plus de 65 ans dans deux études*(33,34)*.

Deux approches sont décrites concernant la place des antibiotiques dans la grippe :

- L'une est de ne pas prescrire d'antibiotique sans documentation bactérienne.
- L'autre de mettre en place une antibiothérapie probabiliste en raison de la difficulté d'affirmer le diagnostic de co-infection et en raison du risque de complication et de survenue d'une grippe grave si la prise en charge est tardive.

En 2005, la SPILF a mis à disposition des recommandations concernant la prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie, en précisant les antibiothérapies curatives à privilégier en cas de pneumonies secondaires bactériennes (Figure 3). De plus, elle met en avant l'existence d'une sur-prescription d'antibiotiques à visée prophylactique, car d'après l'étude de Meier et al.*(25)* 30 à 45 % des patients présentant une grippe ou un syndrome grippal reçoivent des antibiotiques, même en l'absence de complication.

Figure 3 - Propositions pour l'antibiothérapie curative des pneumonies secondaires bactériennes au cours de la grippe chez l'adulte, issues de *(35)*

Tableau 7
Propositions pour l'antibiothérapie curative des pneumonies secondaires bactériennes au cours de la grippe chez l'adulte.

	Première intention	En cas d'échec ou d'allergie
Patient traité en ambulatoire ou en service de médecine	*Cas général :* Amoxicilline + acide clavulanique : 1 g × 3 per os *Voie orale impossible :* ceftriaxone : 1 g × 1 ou céfotaxime : 1 g × 3	lévofloxacine ou moxifloxacine
Patient traité en unités de soins intensifs	[bétalactamine à large spectre IV (Amoxicilline + acide clavulanique, ceftriaxone, céfotaxime)] + « couverture intracellulaire »[a]	selon documentation microbiologique

IV : intraveineux
[a] en l'absence de certitude quant au diagnostic de grippe.

En 2010, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et la SPILF, en collaboration avec la Société Française de Pneumologie (SPLF) ont harmonisé leurs messages concernant la prise en charge antibiotique des infections respiratoires basses de l'adulte (Figure 4), en précisant l'antibiothérapie probabiliste des pneumonies aiguës communautaires dans un contexte grippal (en réanimation et hors réanimation).

Figure 4 - Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires dans un contexte grippal (en réanimation et hors réanimation), issu de *(36)*

Tableau 6 : *Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires, contexte grippal hors réanimation*

	Premier choix	Second choix
Pas d'orientation		
Patient ambulatoire	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine [4]
Hospitalisation *Sujet jeune*	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine [8]
Hospitalisation *Sujet âgé* *Co-morbidité(s)*	Amoxicilline / acide clavulanique ou C3G* (céfotaxime, ceftriaxone)	FQAP (lévofloxacine) [1]
Dans tous les cas, si *S. pneumoniae* fortement suspecté ou documenté[5]	Amoxicilline**	

* C3G (céphalosporines de 3ème génération) : le céfotaxime est à utiliser préférentiellement en raison d'une meilleure activité intrinsèque sur *Staphylococcus*
** Si allergie vraie contre indiquant les Bêta-lactamines : Sujet jeune : pristinamycine ou télithromycine
Co-morbidité(s), forme grave, sujet âgé : FQAP

Tableau 7a : *Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation, contexte grippal*

	Premier choix	Second choix
Cas général	C3G* (céfotaxime) ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) [1]	
Pneumonie gravissime **Pneumonie nécrosante,** **Forte présomption de SARM PVL+**	C3G* (céfotaxime) + glycopeptide et clindamycine ou rifampicine ou C3G* (céfotaxime) + linézolide	Désescalade selon documentation, lorsque disponible (cf Tableau 7b)

C3G (céphalosporines de 3ème génération) : la ceftriaxone n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur *Staphylococcus*
SARM PVL+ : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sécréteur de la toxine de Panton Valentine

En 2016, le groupe SPILF et COREB-Emergences, ont actualisé la procédure de prise en charge globale d'un patient suspect de grippe saisonnière, en tenant compte des recommandations de la SPILF (2005), de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (2010) et du Haut Conseil de la santé publique (2013 à 2015). D'après leur document de travail*(26)*, une antibiothérapie probabiliste doit être discutée dès qu'une surinfection bactérienne est suspectée, et plus particulièrement chez les patients à risque de complications, afin de limiter la survenue d'une forme compliquée et/ou grave. De plus, ils soulignent que le recours à l'avis d'un infectiologue ou référent en

infectiologie est vivement recommandé afin de discuter de l'utilité d'une antibiothérapie probabiliste.

6. Epidémiologie

6.1. Système de surveillance de la grippe

La surveillance des épidémies de grippe a lieu à différents niveaux.

Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) suit la situation de la grippe via son système de surveillance : le nombre de cas graves par an liés à la grippe se situe entre 3 et 5 millions. Il y a 10 ans, l'OMS estimait entre 250 000 et 500 000 le nombre de décès liés à la grippe par an dans le monde*(37)*, les taux de mortalité imputés à cette maladie sont en progression. Dans une récente étude menée par les *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis d'Amérique, ces chiffres ont été mis à jour en incluant des pays plus diversifiés et en excluant les décès dus à des affections autres que respiratoires, telles que les maladies cardiovasculaires ou le diabète. Ces nouvelles estimations se situent entre 290 000 et 650 000 décès par an associés aux affections respiratoires dues à la grippe saisonnière*(38)*.

Au niveau européen, l'*European Center for Disease Prevention and Control* en collaboration avec le Bureau régional de l'OMS, surveille de manière hebdomadaire la transmission et la circulation du virus de la grippe en Europe durant la saison grippale. Les résultats de la surveillance sont publiés dans le rapport *Flu News Europe*.

Au niveau national, Santé publique France coordonne la surveillance de la grippe à deux niveaux :

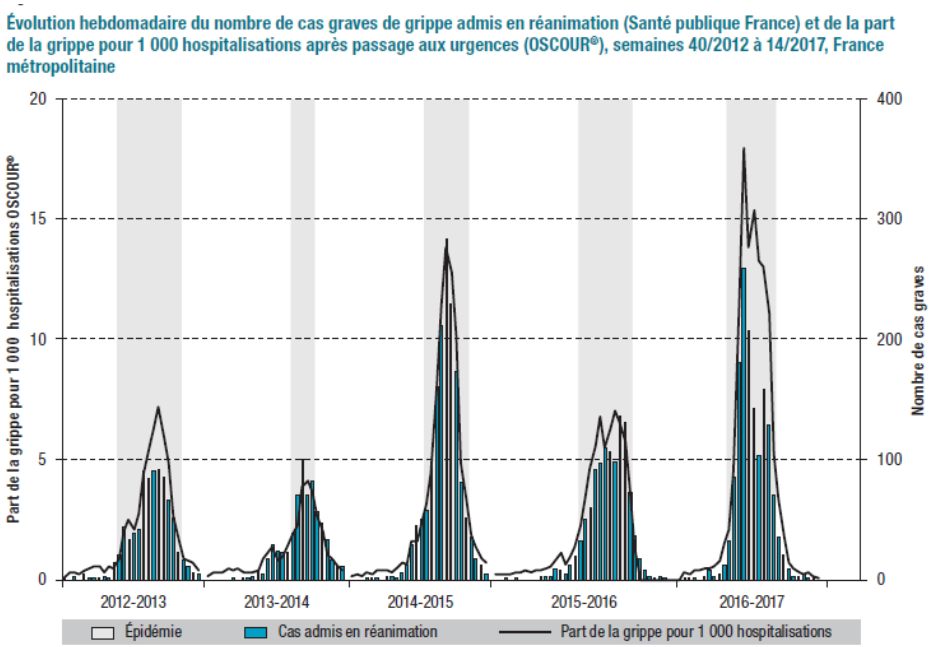
- en ville, via le réseau Sentinelles (médecins généralistes), le Centre National de Référence (CNR) et SOS Médecins
- à l'hôpital, via le réseau d'Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences (OSCOUR®) et les laboratoires de virologie (Réseau national des laboratoires hospitaliers et le CNR).

6.2. Bilan de l'épidémie de grippe de 2016-2017 en France

Notre étude concerne l'épidémie de grippe de 2016-2017, celle-ci a débuté de manière précoce lors de la semaine 49 et s'est étendue sur 10 semaines, elle était due quasi-exclusivement aux virus A(H3N2).

D'après les données de Santé publique France, cette épidémie de grippe a été marquée par un excès de mortalité estimé à 14'400 décès attribuables à la grippe, en grande partie chez les personnes de 75 ans et plus (> à 90%)*(23)*. Parmi les 40'000 passages aux urgences pour syndrome grippal recensés par le réseau OSCOUR®, 15% des patients ont été par la suite hospitalisés. En grande partie il s'agissait de patients de 65 ans et plus (69%). Cette même tranche d'âge a représenté 67% des 1'479 cas de grippe admis en réanimation (Figure 5).

Figure 5 - Évolution du nombre de cas graves de grippe admis en réanimation et de la part de grippe pour 1000 hospitalisations après passage aux urgences, issue de *(23)*.



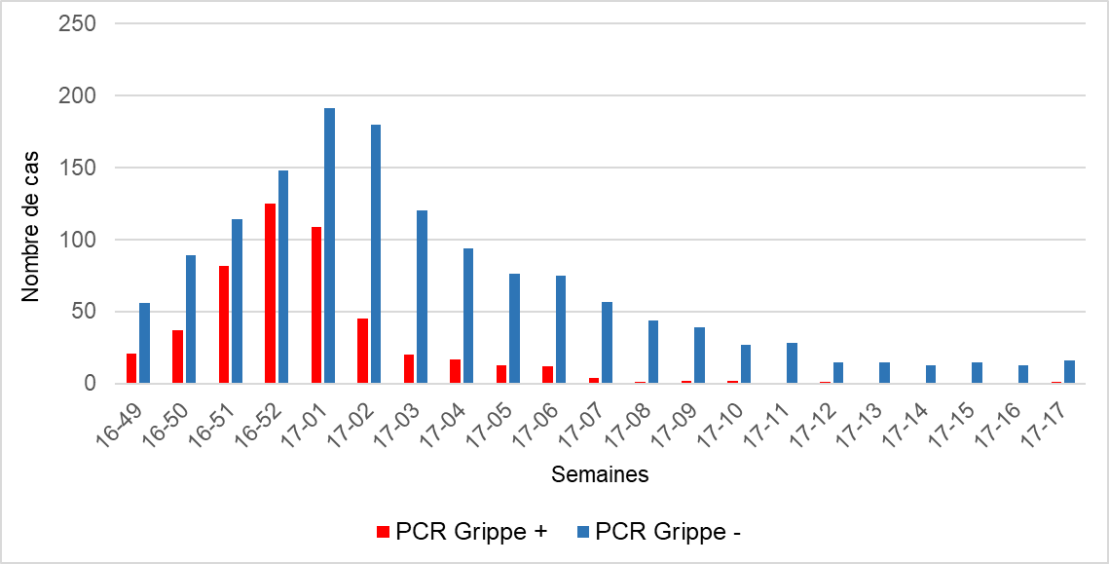
6.3. Quelques chiffres au niveau du CHU Grenoble Alpes

Durant l'épidémie de grippe de 2016-2017, qui a duré du 5 décembre 2016 au 12 mars 2017 (14 semaines), il y a eu plus de 600 cas de grippe, soit plus de 2408 journées d'hospitalisation, qui ont concerné 475 patients adultes et 127 enfants pris en charge au CHU Grenoble Alpes (Figure 6). Parmi ces patients, il y a eu 12% de cas graves hospitalisés en réanimation et 18% de grippes nosocomiales.

En ce qui concerne les modalités de surveillance de la grippe au CHU Grenoble Alpes, l'équipe d'hygiène en collaboration avec le laboratoire de virologie suivent au jour le jour durant toute la période d'épidémie grippale les patients diagnostiqués positifs à la grippe, en recensant dans une base de données un ensemble d'informations sur chaque patient (facteurs de risque de grippe grave, chambre simple ou double, vaccination, traitement préventif ou curatif par

oseltamivir, précautions complémentaires (PC) gouttelettes et date de mise en place, acquisition communautaire ou nosocomiale…). L'objectif de cette surveillance est de diminuer le nombre de grippe nosocomiale et de prévenir les épidémies en vérifiant l'application des mesures de prévention limitant le risque de transmission (PC gouttelettes +/- traitement prophylactique du voisin de chambre éventuel).

Figure 6 - Bilan des cas de grippe dépistés par PCR (toutes techniques) et des syndromes respiratoires non-identifiés au CHU Grenoble Alpes – adultes et enfants, pour la saison grippale 2016-2017.



7. Revue de la littérature

À ce jour, la majorité des études faites sur l'impact d'un diagnostic virologique sur la prescription d'antibiotiques s'appuie sur la comparaison de différentes techniques de diagnostic : test « rapide » ou test au lit du malade versus test classique dit « lent ».

Plusieurs études chez les enfants, y compris des petits essais randomisés contrôlés, ont évalué l'impact des tests antigéniques rapides sur l'utilisation des

antibiotiques, avec des résultats différents. On trouve dans leurs conclusions aussi bien une réduction significative du nombre de prescriptions d'antibiotiques*(39–44)*, qu'une diminution non significative*(45–47)* ; voire aucune différence*(48,49)* entre les groupes de patients ayant bénéficié d'un test « rapide » versus un test classique. Mais ces études réalisées chez des enfants mettent en avant d'autres impacts, tels que la réduction du nombre d'examens complémentaires (radiographies pulmonaires, hémocultures…)*(40–42,46,48)* ; une amélioration de la prescription des inhibiteurs de la neuraminidase *(39,40,44,46,48)* et une réduction de la durée d'hospitalisation*(40,49)* des patients ayant bénéficié d'un test de diagnostic rapide de grippe versus un test classique utilisé en routine.

La littérature pédiatrique a montré un certain avantage pour le diagnostic précoce des infections respiratoires basses virales. Mais dans notre étude nous avons exclu la population pédiatrique afin de se concentrer sur la prise en charge des adultes, étant donné que les manifestations cliniques, les complications et la prise en charge diffèrent*(50)*.

Pour ce qui est des études concernant les patients adultes *(51–56)*, elles sont également nombreuses à vouloir démontrer que le délai d'obtention d'un résultat virologique a un impact sur la prise en charge des patients au niveau des prescriptions d'antibiotiques et d'antiviraux, des examens complémentaires réalisés, de la durée de séjour. Les conclusions de ces différentes études, comparant un groupe de patients ayant bénéficié d'un test rapide versus un groupe de patients sans test rapide, ne sont pas équivalentes.

Dans les groupes de patients ayant bénéficié d'un test rapide, la diminution du pourcentage de prescription d'antibiotiques était significative dans 2 études

(51,52) et non-significative dans 4 études*(53–56)*. Deux d'entre elles suggèrent également qu'un test positif réduit la durée de prescriptions des antibiotiques*(53,56)*.

D'autre part, une diminution significative de la durée de séjour des patients *(53,54,56)*, et un nombre de prescriptions d'oseltamivir significativement supérieur est observé dans le groupe test « rapide » et plus particulièrement chez les patients dont le résultat du test de diagnostic de grippe était positif*(52,53)*.

Bien qu'il ait été démontré qu'une identification rapide d'un virus peut réduire l'utilisation des antibiotiques ou la durée de l'antibiothérapie, l'impact de la détection d'un virus spécifique versus l'absence de détection sur l'utilisation des antibiotiques a été moins étudié.

Les études dans lesquelles les données ont été extraites via l'*International Classification of Diseases 9th Revision* pour identifier les patients « grippe positif » n'ont pas été prises en compte, étant donné que le diagnostic de grippe n'est pas toujours associé à une confirmation virologique, mais à une appréciation clinique. Notre recherche bibliographique a donc identifié quatre études, comparant plusieurs cohortes de patients adultes dont un groupe « cas » présentant un diagnostic virologique positif de la grippe ou d'un autre virus respiratoire versus un groupe « témoin » ayant un diagnostic virologique négatif. L'impact du diagnostic virologique sur la prise en charge du patient et plus particulièrement sur la réduction des antibiothérapies n'est pas évident.

Deux de ces études*(57,58)* ont principalement analysé l'impact de l'obtention d'un résultat de PCR sur la poursuite ou non des prescriptions d'antibiotiques et d'antiviral initiées avant l'obtention d'un résultat de PCR, selon si le résultat de la PCR était revenu positif au virus de la grippe, positif à un autre virus respiratoire,

ou bien négatif. Dans les deux cas, le pourcentage d'arrêt d'antibiothérapie, suite à l'annonce du résultat de grippe positif, n'était pas significativement différent dans le groupe « grippe positif » versus « négatif ». Tandis que les prescriptions d'antiviral étaient plus nombreuses et significativement plus poursuivies lorsque le patient était « grippe positif » comparativement aux patients « positifs à un autre virus » ou bien « négatif ». Par ailleurs, l'étude de Semret et al.*(58)* a mis en évidence, via une analyse multivariée, que la décision du clinicien de poursuivre une antibiothérapie en post-PCR était significativement associée à la présence d'une suspicion radiologique de pneumonie tandis que l'obtention d'un résultat positif de test virologique de grippe ou d'autres virus n'avait pas d'effet sur la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR.

L'étude de Mulpuru et al.*(59)*, réalisée sur une grande cohorte de patients a permis de montrer que lorsque le diagnostic virologique était positif à un virus (grippe ou autre virus), les patients n'avaient pas moins d'antibiotiques, les durées d'hospitalisation et le nombre d'examens complémentaires réalisés n'étaient pas inférieurs par rapport aux patients ayant un diagnostic négatif. Par contre les pourcentages de prescriptions d'antiviral et de précautions complémentaires mises en place étaient significativement supérieurs chez les patients dont le test était positif à un virus (grippe ou autre virus).

Dans l'étude d'Hernes et al.*(60)*, réalisée dans une faible cohorte de patients âgés de 65 ans et plus, il était décrit des pourcentages élevés d'antibiothérapies chez les patients présentant un syndrome grippal quel que soit le résultat de la PCR. Parmi les patients symptomatiques traités par antibiotique avant le résultat de la PCR, lorsque le résultat était positif à un virus (grippe ou autre virus), un arrêt d'antibiothérapie était réalisé, mais dans une minorité de cas (2/16 patients).

Description des études cas-témoin évaluant l'apport d'un diagnostic virologique (grippe ou autre virus) sur les prescriptions d'antibiotiques				
Titre et auteurs	**Yee C. et al. American Journal of Infection Control – 2016.***(57)*	**Semret M. et al. The Journal of Infectious Diseases – 2017.***(58)*	**Mulpuru S. et al. Emerging Infectious Diseases – 2015.***(59)*	**Hernes S. S. et al. Eur J Clin Microbiol Infect - 2014.***(60)*
Lieux	Un hôpital canadien	Deux hôpitaux canadiens	Un hôpital canadien	Un hôpital norvégien
Population étudiée	Patients adultes, admis aux urgences ou hospitalisés ayant bénéficié d'un prélèvement respiratoire	Patients adultes, hospitalisés plus de 24 heures, pour infections respiratoires aigües, exacerbation de BPCO ou asthme, sepsis inexpliqué, syndrome grippal ayant bénéficié d'un prélèvement respiratoire	Patients adultes, hospitalisés via les urgences pour toux et/ou fièvre et/ou difficultés respiratoires.	Patients adultes ≥ 60 ans, hospitalisés et présentant des symptômes évoquant un syndrome grippal. Pour le groupe témoin : volontaires n'ayant pas de symptômes évoquant un syndrome grippal.
Période	Janvier 2014 - Mars 2014.	Novembre à Avril (2012 à 2015)	Janvier 2004 - Décembre 2012	Février 2008 - Février 2009
Suivi	Rétrospectif	Prospective	Rétrospectif	Prospectif
Technique	RT-PCR multiplex	RT-PCR multiplex	IF ou PCR multiplex	RT-PCR multiplex
Inclusion	564 patients PCR – ; 93 PCR +, un nombre égal de patients PCR - ont été randomisés : 1. PCR + grippe : n= 61 2. PCR + autre virus : n=32 3. PCR – : n=93	1093 patients ont bénéficié d'une PCR, dont 800 patients éligibles répartis en 3 groupes : 1. PCR + grippe : n=425 2. PCR + autre virus : n=69 3. PCR – : n=306	24 567 hospitalisations (17 327 patients) : un prélèvement respiratoire a été réalisé pour 2722 hospitalisations (11%) : 1. Résultat + grippe/autre : n=420 2. Résultat - : n=2 302	922 patients symptomatiques (S) : 147/173 patients éligibles ont accepté de faire partie de l'étude. 1. S/PCR + grippe/autre : n=19 2. S/PCR - : n=128 3. non-S/PCR - : n=56
Exclusion	• aucun	• PCR réalisée plus de 7 jours après le début des symptômes • Infections considérées comme acquises à l'hôpital • Patient hospitalisé pour une infection autre que respiratoire	• Patients hospitalisés suite à un transfert d'un autre établissement • Patients non-hospitalisés	• aucun
Objectif commun	Evaluer si le fait d'avoir un résultat de PCR positif à un virus (grippe ou autre virus) a un impact sur les prescriptions d'antibiotiques			

Critères d'évaluation	Comparaison des % de prescriptions d'antibiotiques et d'antiviraux : - débutés en pré-PCR - débutés en pré-PCR et poursuivis ou arrêtés après le résultat	Comparaison des % de prescriptions d'antibiotiques et d'antiviraux : - débutés en pré-PCR et poursuivis après le résultat - débutés dans les 48h post-PCR	Comparaison des % de prescriptions d'antibiotiques et d'antiviraux :	Comparaison des % de prescriptions d'antibiotiques Description des antibiothérapies poursuivies ou non dans le groupe PCR +.
Antibiotiques	Azithromycine, Ceftriaxone, Doxycycline, Fluoroquinolones, Piperacilline-tazobactam	Azithromycine, Ceftriaxone, Doxycycline, Moxifloxacine, Levofloxacine, Imipenem, Meropenem, Piperacilline-tazobactam, Vancomycine IV.	Tous	Tous
Principaux résultats	Chez les patients hospitalisés : - Si PCR grippe + : • 25% d'arrêt d'antibiothérapie en post-PCR. • 0% d'arrêt de prescription d'antiviral. - Si PCR grippe/autre virus - : • 15% d'arrêt d'antibiothérapie en post-PCR. • 67% d'arrêt de prescription d'antiviral	- Patients PCR + grippe et traités par antibiotiques en pré-PCR : 1,4 fois plus d'arrêt que si PCR : résultat non-significatif après ajustement sur les comorbidités. - Chez les patients PCR + grippe : 10 fois plus de prescriptions d'oseltamivir que si PCR -.	Un résultat positif (PCR ou IF) de grippe/autre virus : - non-associé à une réduction significative du % d'antibiothérapie, de radiographie pulmonaire, bronchoscopie, hémoculture. - associé à une augmentation significative du % de prescriptions d'antiviral et de PC (p<0,001), mais sans influence sur la durée des PC (p=0,27).	Parmi les patients S/PCR+ grippe/autre virus, 16/19 ont été traité par un antibiotique : - 2/16 : arrêt post-PCR - 14/16 : poursuite post-PCR, dont 4/16, malgré des valeurs de CRP < à 100 et une radiographie pulmonaire non-suspecte ; et 10/16, avec forte suspicion d'infection bactérienne (CRP > 100 et RP suspecte).
Limites	• Petite taille de l'échantillon • Mise en place récente de la RT-PCR multiplex : les pratiques n'avaient peut-être pas encore eu le temps de changer. • Le rôle des comorbidités n'a pas pu être évalué car tous les	• Non randomisée • Risque de sous-estimation du nombre d'arrêt/poursuite de traitement, car réalisé sur 48h post-PCR. • Résultats bactériologiques non étudiés.	• Rétrospectif : résultats vulnérables à des facteurs de confusion non mesurés • Pas d'informations sur les symptômes cliniques autre que ceux cités dans les critères d'inclusion.	• Faible nombre de patient dans le groupe PCR +.

	patients en avaient plusieurs : les différences observées entre chaque groupe peuvent être dues aux différences de distribution des facteurs tels que l'âge, les comorbidités…	• Faible nombre de patient + à un autre virus : pas de conclusion possible sur une différence de prise en charge selon le type de virus.	• Monocentrique, mais utilise les recommandations nationales, donc réduit la probabilité que les pratiques soient significativement différentes.	
Points forts		• Prospectif • Modèle multivarié	• Taille importante de l'échantillon	• Prospectif
Conclusion	La PCR peut avoir un impact positif sur la gestion clinique des infections respiratoires chez les patients adultes, mais l'impact sur la réduction des traitements antibiotiques reste incertain. Selon les auteurs, leurs résultats appuient le concept selon lequel les infections virales des voies respiratoires sont une cause fréquente d'utilisation inappropriée d'antibiotiques et devraient être ciblées par des programmes d'éducation et de gestion des antibiotiques.	La décision de poursuivre une antibiothérapie n'est pas associé au résultat du test virologique en lui-même mais à la présence d'une suspicion radiologique de pneumonie (0,59 [0,39-0,90]). Selon les auteurs, l'accès au test multiple rapide ne permet pas de réduire le nombre d'antibiotiques prescrits, même en hiver. Car ceci nécessite une capacité d'interprétation des résultats lorsqu'ils sont positifs, selon le contexte clinique du patient.	Les résultats suggèrent qu'il est nécessaire de réévaluer les pratiques actuelles, de sorte que les résultats des tests virologiques soient utilisés de manière appropriée afin de guider le prescripteur sur la nécessité d'une antibiothérapie ou d'un traitement antiviral, et d'aider à la mise en place et l'arrêt des PC.	Un diagnostic virologique positif a entrainé l'arrêt de traitement antibactérien dans une minorité de cas. Même avec un résultat positif à un virus (grippe ou autre), il existe une réticence compréhensible à l'arrêt du traitement antibiotique chez les personnes âgées étant donné la présence de comorbidités, mais une utilisation inappropriée a des conséquences négatives.
Notes : Précautions complémentaires = PC ; Protéine C-Réactive = CRP				

8. Problématique et hypothèse

La politique de bon usage des anti-infectieux est essentielle étant donné l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et le faible nombre de nouveaux antibiotiques qui accentuent le risque d'impasse thérapeutique*(61)*. De plus, la place des antibiotiques dans la prise en charge des syndromes grippaux est limitée.

Le but de notre étude était donc d'évaluer l'apport de la connaissance d'un diagnostic virologique grippal sur la consommation des antibiotiques.

Cette question a été très peu abordée dans la littérature, et à notre connaissance aucune étude n'a été réalisée au niveau d'un centre hospitalier français.

En ayant préalablement exclu les patients ayant une infection bactérienne documentée à un germe responsable d'infections respiratoires, ainsi que certains patients, présentant un état clinique grave nécessitant une admission dans un service de réanimation ou jugés à haut risque infectieux (patients immunodéprimés, greffés) ; nous avons émis l'hypothèse que de connaitre précisément l'origine virale d'une infection respiratoire permettrait de diminuer le pourcentage de patients traités par antibiotiques. En effet, nous pouvons supposer qu'en absence de diagnostic de certitude, c'est-à-dire l'identification exacte du virus en cause, le taux de prescriptions d'antibiotiques serait plus important.

PARTIE II : PATIENTS ET MÉTHODES

1. Type d'étude

Une étude épidémiologique observationnelle cas témoins, sélectionnés au sein d'une cohorte rétrospective de patients ayant bénéficié d'un prélèvement respiratoire pour suspicion de grippe face à un syndrome grippal d'origine communautaire, a été réalisée. L'étude a été menée au sein du CHU Grenoble Alpes, hôpital de 2142 lits et places situé à LA TRONCHE. La période d'inclusion, allant du 5 décembre 2016 au 12 mars 2017, correspondait aux dates du début et de fin de l'épidémie de grippe de 2016-2017. L'ensemble des prélèvements respiratoires réalisés durant cette période ont été extraits.

Le recueil de données concernant les patients dont la PCR grippe est positive, est réalisé de manière systématique au CHU Grenoble Alpes depuis 2015, dans le cadre du suivi hospitalier des cas de grippe et en particulier des grippes nosocomiales. Cette base de données a fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (2170030 v 0). D'autres données ont été recherchées pour cette étude, provenant de différentes sources (dossier patient informatisé, laboratoire de virologie et bactériologie, pharmacie, programme de médicalisation des systèmes d'information). Cette étude était uniquement descriptive, il n'y a pas eu d'implication active du patient, pas de visite, de prélèvement ou d'examen supplémentaire, pas de mise en place d'une surveillance particulière pour l'étude. Il s'agissait uniquement d'un recueil de données concernant des prélèvements préalablement réalisés, à la demande des cliniciens devant une infection respiratoire évoquant une étiologie virale, et analysés par le laboratoire de virologie.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients hospitalisés via les urgences ou bien directement dans un service, ayant bénéficié d'un prélèvement respiratoire analysé par PCR dans le cadre d'une suspicion de grippe face à un syndrome grippal d'origine communautaire, du 5 décembre 2016 au 12 mars 2017 ont été inclus. Ces prélèvements ont été analysés selon l'une des 3 techniques de RT-PCR disponibles au CHU Grenoble Alpes : Diagenode®, Genexpert®, Smartfinder22®.

2.2. Critères d'exclusion

Les prélèvements respiratoires suivants ont été exclus de l'étude :

• Prélèvements multiples : seul le premier prélèvement du premier épisode grippal a été inclus pour un patient donné.

• Prélèvements des patients dont l'âge était inférieur ou égal à 16 ans.

• Prélèvements dont la date de réalisation était supérieure à 72 heures par rapport à la date d'entrée du patient (pour les patients présentant un diagnostic virologique de grippe l'acquisition nosocomiale a été documentée prospectivement).

• Prélèvements positifs au virus influenza et à un autre virus (co-infections virales).

• Prélèvements des patients pris en charge en ambulatoire : services des urgences, hôpital de jour, consultations, médecine du travail, dialyse en ambulatoire et/ou si la durée d'hospitalisation était inférieure ou égale à un jour.

• Prélèvements des patients hospitalisés en réanimation (médicale, chirurgicale, cardiovasculaire, neurochirurgicale), en service de soins continus et service de soins intensifs (chirurgical, neuro-vasculaire, hématologique, cardiologique).

• Prélèvements des patients immunodéprimés, définis de la manière suivante :

- Patients hospitalisés dans un service d'onco-hématologie.
- Patients en agranulocytose, définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 0,5 G/L.
- Patients greffés.

• Prélèvements des patients présentant une surinfection bactérienne documentée :

- Par des hémocultures ou prélèvements respiratoires (lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique, expectoration) positifs à : *Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella species, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae,* Mycobactéries, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.*
- Par une antigénémie urinaire positive à *Legionella pneumophila* ou *Streptococcus pneumoniae*.

3. Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer l'impact du diagnostic virologique de grippe sur les prescriptions d'antibiotiques au niveau de notre établissement hospitalier, en comparant deux groupes de patients présentant un syndrome grippal :

- Un groupe cas : patients dont la PCR grippe est positive.
- Un groupe témoin : patients dont la PCR grippe est négative.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont été de comparer les prescriptions d'antibiotiques en termes de durée, de voie d'administration, de classe thérapeutique et d'association ainsi que les prescriptions d'antiviral pour chaque groupe de patients.

Les indicateurs pronostiques tels que la durée de séjour, le taux de réadmission à 30 jours, les comorbidités, le score de Charlson basé sur l'âge du patient et l'indice de comorbidité (Annexe 1), le taux de décès pendant l'hospitalisation et à 30 jours ont été également détaillés dans chaque groupe de patients.

4. Critères d'évaluation

Critère principal d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients traités par antibiotiques lors du syndrome grippal, au sein de chaque groupe de patient. L'épisode de syndrome grippal a été défini par une période de 3 jours avant la date du prélèvement respiratoire et 5 jours après. Concernant les antibiotiques durant cet intervalle, les traitements n'ayant aucune indication dans la prise en charge des infections respiratoires tels que les monothérapies par pivmécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine-trométamol ont été exclus. Les antibiotiques prescrits ont été classés de la manière suivante :

- Béta-lactamines : Pénicillines, Céphalosporines.
- Béta-lactamines anti-pseudomonas : Céfépime, Ceftazidime, Piperacilline/Tazobactam, Carbapénèmes.
- Fluoroquinolones (FQ) : anti-pneumococciques et autres.
- Glycopeptides
- Macrolides et apparentés des macrolides
- Nitro-imidazolés
- Aminosides

Critères d'évaluation secondaires

Dans chaque groupe de patient, la proportion de patients ayant reçu une seule dose d'antibiotiques ou une antibiothérapie de courte durée (≤ 48 heures) ; les patients traités par au moins un antibiotique administré par voie IV ; les durées des prescriptions d'antibiotiques (globale et IV) et d'oseltamivir, les classes et associations d'antibiotiques prescrits ont été décrites.

Les proportions de prescriptions d'antibiotiques et d'oseltamivir ont été stratifiées en fonction du résultat de la PCR :

- En pré-PCR : les prescriptions initiées avant l'obtention du résultat par PCR, définies par un intervalle de 3 jours avant la date du prélèvement respiratoire et allant jusqu'à la date du prélèvement respiratoire.
- Poursuivies en post-PCR : les prescriptions initiées avant l'obtention du résultat par PCR et poursuivies, c'est-à-dire si le traitement était toujours prescrit plus de 48 heures après la date du prélèvement respiratoire.

5. Analyses statistiques

Concernant les variables quantitatives, elles ont été exprimées en médiane et interquartiles, et les variables qualitatives ont été exprimées en nombre (n) et pourcentage (%). En analyse univariée, les variables ont été comparées entre les cas et les témoins par des tests non paramétriques de Mann Whitney, et des tests du Chi 2 ou des tests de Fischer si les conditions d'application du test n'étaient pas respectées. La poursuite du traitement antibiotique et celle du traitement antiviral avant et après le résultat de la PCR ont été évaluées par le test de McNemar.

Ces comparaisons ont été effectuées sur l'ensemble des cas et des témoins puis dans une sous-population de patients ne présentant aucune comorbidité, définie par un indice de comorbidité égal à 0.

Une régression logistique a été effectuée pour évaluer l'effet de la variable groupe (cas ou témoins) sur la poursuite de la prescription d'antibiotiques après l'obtention du résultat de PCR ajusté sur l'âge, le sexe, les valeurs de Protéine C-Réactive (CRP), la présence d'une radiographie pulmonaire et l'indice de comorbidités. Les résultats ont été exprimés par des ajusted Odds Ratios (aOR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Une comparaison des erreurs standard par méthode classique et robuste a été effectuée, seules les erreurs standard de la méthode classique ont été présentées.

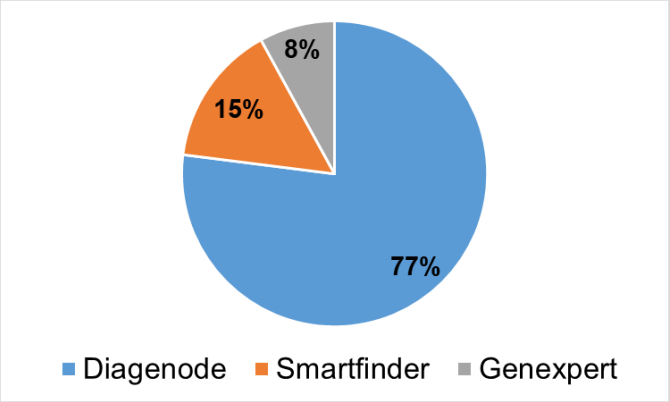
Le seuil de significativité était de 0,05. Ces analyses statistiques ont été réalisées sous STATA version 12.0.

PARTIE III : RÉSULTATS

1. Description des virus identifiés pendant l'épidémie grippale

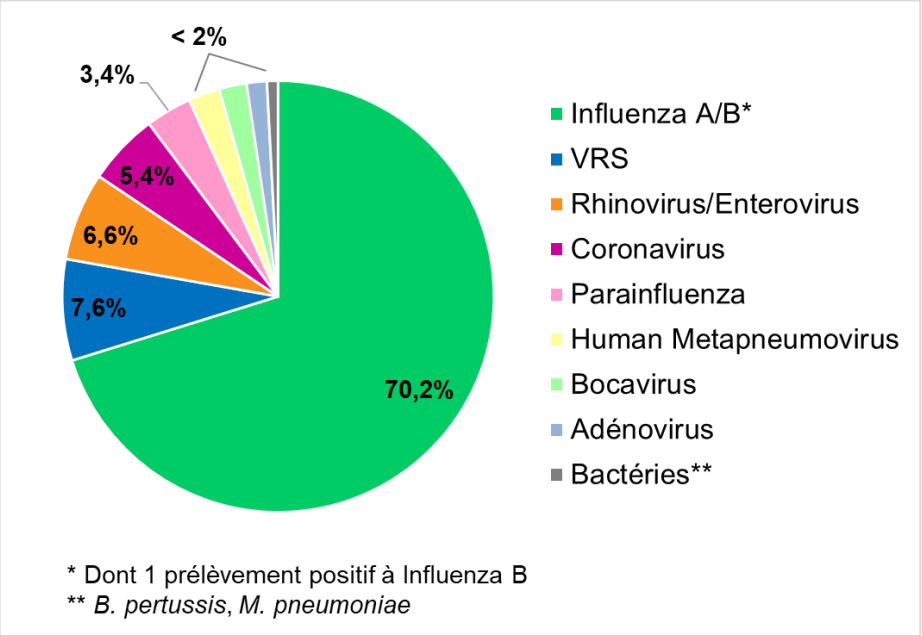
Durant la période de l'étude, du 5 décembre 2016 au 12 mars 2017, 2221 prélèvements respiratoires ont été transmis au laboratoire de virologie dont 2080 prélèvements analysés par PCR pour 1836 patients (141 prélèvements ont été annulés pour redondance). Les différentes techniques de PCR réalisées sont détaillées dans la Figure 7. La PCR Diagenode® a été utilisée de façon prédominante, cette technique ne permet d'identifier que le virus influenza.

Figure 7 - Proportions d'analyses effectuées selon le type de PCR au CHU Grenoble Alpes lors de l'épidémie de grippe de 2016/2017



Parmi les 2080 prélèvements analysés, 725 micro-organismes ont été mis en évidence chez 642 patients. Leur répartition en termes de fréquence est détaillée dans la Figure 8. Le virus le plus fréquemment retrouvé était le virus influenza. L'épidémie de grippe de 2016/2017 a été caractérisée par une quasi-exclusivité de grippe A, un seul cas de grippe B a été recensé.

Figure 8 - Répartition des différents types de micro-organismes au sein des prélèvements positifs dans la population du CHU Grenoble Alpes lors de l'épidémie de grippe de 2016/2017



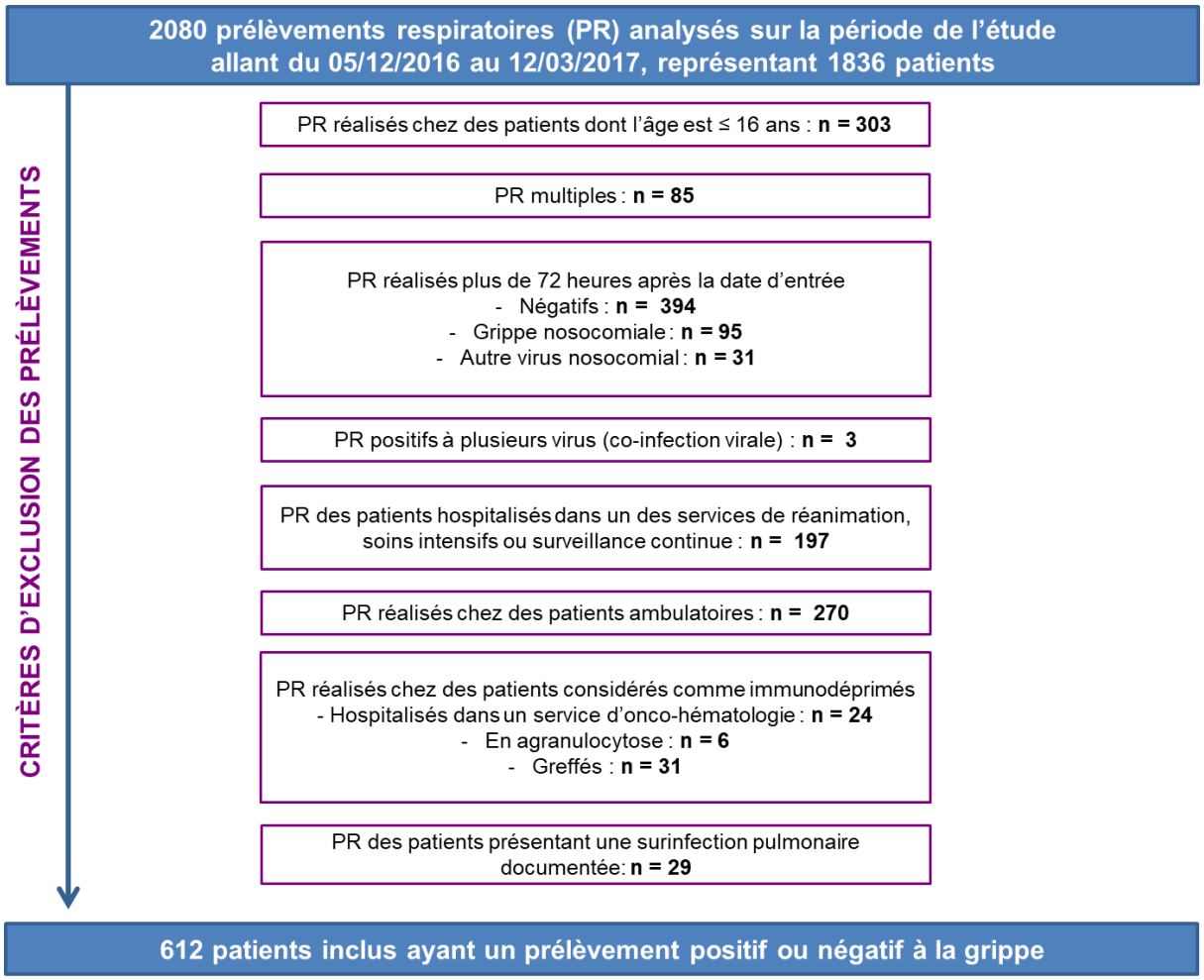
2. Sélection de la population d'étude

Parmi les 2080 prélèvements analysés, soit 1836 patients, les critères d'exclusion appliqués ont écarté de l'étude 1468 prélèvements, soit 1224 patients (Figure 9). Ces critères ont été appliqués au fur et à mesure, et ont permis l'exclusion de 303 prélèvements effectués chez des enfants de moins de 16 ans ; 85 prélèvements multiples ; 520 prélèvements effectués plus de 72 heures après la date d'entrée du patient ; 3 prélèvements positifs à plusieurs virus dont le virus influenza ; 197 prélèvements de patients hospitalisés au cours de leur séjour dans un service de réanimation / soins intensifs / soins continus ; 270 prélèvements de patients ambulatoires ; 61 prélèvements de patients considérés comme immunodéprimés et 29 prélèvements de patients présentant au moins un prélèvement bactériologique positif à un des germes responsables d'infection respiratoire.

Dans la population globale, 612 patients (33%) ont été inclus : 204 patients (33%) ont été inclus dans le groupe cas (PCR grippe positive), et 408 patients (67%) dans le groupe témoin (PCR grippe négative).

Les infections virales autres que la grippe ne faisaient pas partie de nos critères d'exclusion, mais suite aux critères d'exclusion appliqués sur la cohorte initiale de patients, l'ensemble des patients du groupe cas inclus dans notre étude était positif uniquement au virus influenza de type A.

Figure 9 - Critères d'exclusion des prélèvements respiratoires.



3. Description de la population de l'étude

L'âge médian de la population incluse était de 82 ans, elle était constituée en majorité de femmes, avec un score médian de Charlson de 5. Les caractéristiques démographiques et cliniques des 204 cas et 408 témoins ont été détaillées dans le Tableau 1.

Concernant les données générales, l'âge, le ratio Homme/Femme et le score de Charlson étaient comparables dans les groupes cas et témoin. Le nombre d'entrée via les urgences était significativement plus important chez les cas que chez les témoins (90% versus 83%).

Concernant l'imagerie thoracique, une radiographie pulmonaire était réalisée dans plus de 80% des cas, la proportion d'examens radiographiques effectués dans chaque groupe n'était pas significativement différente dans le groupe cas versus le groupe témoin (86% versus 81%).

Pour ce qui est des données biologiques, la CRP était significativement plus basse dans le groupe cas que dans le groupe témoin (86 mg/mL versus 113 mg/mL). Le nombre de lymphocytes n'était pas différent entre les cas et les témoins ; par contre, le nombre de polynucléaires neutrophiles était significativement plus bas dans le groupe cas que dans le groupe témoin (5,5 G/L versus 8,3 G/L) mais la réalisation d'une formule leucocytaire n'a pas concerné la totalité des patients. Ces données étaient manquantes pour 135 patients (66%) du groupe cas, et 255 patients (63%) du groupe témoin.

Concernant le devenir du patient, en termes de mortalité (durant l'hospitalisation ou à 30 jours) et de réhospitalisation à 30 jours, aucune différence significative n'a été

mise en évidence entre les deux groupes de patients. La durée de séjour était significativement plus courte chez les cas que chez les témoins (7 [5 ; 11,5] versus 9 jours [6 ; 13]).

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans les groupes cas et témoin.

	Cas N = 204	**Témoin** N= 408	**p value**
Données générales			
Age (années)	82,0 [71,0 ; 87,5]	82,0 [68,0 ; 88,0]	0,755
Ratio Homme/Femme	0,70	0,76	0,665
Score de Charlson	5,0 [3,0 ; 6,0]	5,0 [3,5 ; 6,0]	0,369
Entrées via les urgences	183 (89,7)	338 (82,8)	**0,030**
Données biologiques et radiographiques			
Radiographie pulmonaire	176 (86,3)	329 (80,6)	0,091
CRP* VN ≤ 3 mg/L	86,0 [42,0 ; 160,0]	113,0 [50,0 ; 189,0]	**0,017**
Lymphocytes** VN = [1,2 G/L – 3,6 G/L]	1,3 [0,8 ; 1,8]	1,1 [0,8 ; 1,7]	0,317
PNN** VN = [1,7 G/L – 5,8 G/L]	5,5 [3,7 ; 8,2]	8,3 [5,6 ; 11,5]	**< 0,0001**
Evolution			
Durée de séjour (jours)	7,0 [5,0 ; 11,5]	9,0 [6,0 ; 13,0]	**0,006**
Séjours ≥ 7 jours	128 (62,7)	288 (70,8)	0,053
Réhospitalisations à 30 jours	14 (6,9)	36 (8,8)	0,438
Mortalité au cours du séjour	14 (6,9)	27 (6,6)	1,000
Mortalité à 30 jours	13 (6,4)	24 (5,9)	0,858

Notes :
- VN = valeur normale
- * Données manquantes pour les valeurs de la CRP : 19 (9,3%) dans le groupe cas ; 39 (9,6%) dans le groupe témoin.
- ** Données manquantes pour les valeurs des lymphocytes et PNN : 135 (66.2) dans le groupe cas, 255 (62.5) dans le groupe témoin

La répartition des comorbidités des patients inclus au sein de chaque groupe (cas et témoin) n'était pas significativement différente. Les trois principales comorbidités dans les groupes cas et témoin étaient l'insuffisance cardiaque congestive, la maladie pulmonaire chronique et le diabète sans atteinte d'organe cible (Tableau 2).

Tableau 2 : Détails des comorbidités des patients inclus dans les groupes cas et témoin.

	Cas N = 204	**Témoin** N= 408	**p value**
Diabète sans atteinte d'organe cible	31 (15,3)	70 (17,7)	0,491
Diabète avec atteinte d'organe cible	8 (3,9)	16 (4,0)	1,000
Hépatopathie d'importance faible	2 (1,0)	8 (2,0)	0,507
Hépatopathie modérée ou sévère	2 (1,0)	8 (2,0)	0,507
Tumeur (solide/hémopathie)	2 (1,0)	6 (1,5)	0,723
Métastases	1 (0,5)	1 (0,3)	1,000
Maladie rénale modérée ou sévère	12 (5,9)	35 (8,8)	0,261
Insuffisance cardiaque congestive	48 (23,6)	111 (28,0)	0,282
Maladie pulmonaire chronique	48 (23,6)	76 (19,2)	0,203
Maladie vasculaire périphérique	21 (10,3)	61 (15,4)	0,103
Maladie cérébro-vasculaire	7 (3,4)	17 (4,3)	0,826
Démence	15 (7,4)	43 (10,9)	0,191
Hémiplégie	6 (3,0)	21 (5,3)	0,218
Maladie du tissu conjonctif / rhumatologique	0 (0,0)	2 (0,5)	0,551
Maladie ulcéreuse	1 (0,5)	0 (0,0)	0,339

4. Description des prescriptions d'antibiotiques chez les patients inclus

Au total parmi les patients inclus, 442 patients (72%) ont bénéficié d'une antibiothérapie, dont 150 (74%) dans le groupe cas et 292 (72%) dans le groupe témoin. La proportion d'antibiotiques prescrits dans le groupe cas n'était pas significativement inférieure par rapport à celle du groupe témoin (74% versus 72%).

Les prescriptions de dose unique d'antibiotiques étaient significativement plus fréquentes (11% versus 5%) et les durées des antibiothérapies étaient

significativement plus courtes (6 jours [3 ; 8] versus 6 jours [4 ; 8]) dans le groupe cas par rapport au groupe témoin. Il en était de même pour les durées des traitements antibiotiques administrés par voie IV (3 jours [1 ; 6] versus 4 jours [2 ; 7]). Le pourcentage d'antibiothérapie de courte durée (≤ 48 heures) n'était pas significativement supérieur pour les cas par rapport aux témoins malgré une tendance (21% versus 14%).

Le nombre d'association d'antibiotiques était significativement inférieur dans le groupe cas en comparaison au groupe témoin (23% versus 34%).

Les antibiothérapies étaient principalement débutées en pré-PCR, que ce soit dans le groupe cas ou dans le groupe témoin, avec respectivement 90% et 86% d'antibiothérapies pré-PCR, sans différence significative entre les 2 groupes. Dans plus de la moitié des cas, le traitement par antibiotique était poursuivi malgré un résultat positif de grippe. Toutefois dans le groupe cas, il y avait significativement moins d'antibiothérapies débutées en pré-PCR et poursuivies en post-PCR (62% versus 74%).

Tableau 3 : Prescriptions d'antibiotiques dans les groupes cas et témoin.

	Cas N = 204	**Témoin** N= 408	**p value**
Antibiothérapies	150 (73,5)	292 (71,6)	0,633
Dose unique d'antibiotique	17 (11,3)	14 (4,8)	**0,017**
Durée inférieure à 48h	32 (21,3)	41 (14,0)	0,058
Associations	34 (22,7)	99 (33,9)	**0,016**
Durée totale	6,0 [3,0 ; 8,0]	6,0 [4,0 ; 8,0]	**0,037**
Antibiothérapies IV	114 (76,0)	236 (80,8)	0,266
Durée	3,0 [1,0 ; 6,0]	4,0 [2,0 ; 7,0]	**0,010**
Antibiothérapies pré-PCR	135 (90,0)	249 (85,3)	0,183
Poursuivies en post-PCR	84 (62,2)	185 (74,3)	**0,015**

5. Description des classes d'antibiotiques prescrites

De manière générale, dans l'ensemble de la cohorte de patients, les antibiotiques les plus prescrits étaient : l'amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines de 3ème génération (C3G), les macrolides et l'amoxicilline (Tableau 4).

La répartition des classes d'antibiotiques prescrites étaient significativement différentes entre les cas et les témoins. Les béta-lactamines, et notamment la sous-classe des pénicillines A étaient significativement plus prescrites (50% versus 37%) chez les cas que chez les témoins. Les fluoroquinolones, hormis la lévofloxacine, et les nitro-imidazolés étaient significativement moins prescrits dans le groupe cas comparé au groupe témoin, les taux respectifs étaient de 0,4% versus 3,4% et 1,8% versus 4,9%.

Tableau 4 : Classes d'antibiotiques prescrits dans les groupes cas et témoin.

	Cas	Témoin	p value
Nombre de classes prescrites	**226**	**506**	**0,040**
Bêta-lactamines	**180 (79,6)**	**357 (70,6)**	**0,011**
- Pénicillines A	113 (50,0)	189 (37,4)	**0,002**
• Amoxicilline	20 (16,8)	43 (21,2)	0,384
• Amoxicilline/acide clavulanique	99 (83,2)	160 (78,8)	0,384
- Béta-lactamines anti-pseudomonas	9 (4,0)	30 (5,9)	0,373
- C3G	58 (25,7)	138 (27,3)	0,718
Macrolides et apparentés	**28 (12,4)**	**73 (14,4)**	0,489
- Macrolides	25 (11,1)	56 (11,1)	1,000
- Apparentés des macrolides	3 (1,3)	17 (3,4)	0,145
Fluoroquinolones	**9 (4,0)**	**36 (7,1)**	0,133
- FQ anti-pneumococciques	8 (3,5)	19 (3,8)	1,000
- FQ « autres »	1 (0,4)	17 (3,4)	**0,018**
Autres	**9 (4,0)**	**40 (7,9)**	0,055
- Nitro-imidazolés	4 (1,8)	25 (4,9)	**0,042**
- Glycopeptides	2 (0,9)	3 (0,6)	0,647
- Aminosides	3 (1,3)	12 (2,4)	0,573

Notes : C3G = céphalosporines de 3ème génération, FQ = Fluoroquinolones
Descriptions des familles d'antibiotiques

- Béta-lactamines anti-pseudomonas : Céfépime, Ceftazidime, Tazocilline, Ertapeneme, Imipeneme, Meropeneme.
- C3G : Ceftriaxone, Cefotaxime.
- Macrolides : Azithromycine, Clarithromycine, Erythromicine, Roxithromycine, Spiramycine.
- Apparentés des macrolides : Clindalycine, Lincomycine, Pristinamycine, Telithromycine
- FQ : anti-pneumococciques (Lévofloxacine) ; Autres (Ciprofloxacine, Ofloxacine).
- Nitro-imidazolés : Métronidazole, Ornidazole.
- Glycopeptides : Vancomycine
- Aminosides : Amikacine, Gentamicine, Tobramycine.

6. Descriptions des prescriptions d'oseltamivir

Pour ce qui est des prescriptions d'oseltamivir, le pourcentage de prescriptions était significativement supérieur dans le groupe cas comparé au groupe témoin (88% versus 23%), de même que la durée de traitement (5 jours [3 ; 6] versus 3 jours [2 ; 5]). Les prescriptions étaient débutés en pré-PCR dans plus de la moitié des cas, mais elles étaient significativement moins souvent débutées en pré-PCR dans le groupe cas comparé au groupe témoin (50% versus 66%), tandis que la poursuite du traitement en post-PCR était significativement supérieure dans le groupe cas versus témoin (73% versus 33%).

Tableau 5 : Prescriptions d'oseltamivir dans les groupes cas et témoin.

	Cas N = 204	**Témoin** N= 408	**p value**
Prescriptions d'oseltamivir	179 (87,7)	92 (22,5)	**< 0.0001**
Durée du traitement	5.0 [3,0 ; 6,0]	3.0 [2,0 ; 5,0]	**< 0.0001**
Prescriptions pré-PCR	90 (50,3)	61 (66,3)	**0.014**
Poursuivi en post-PCR	66 (73,3)	20 (32,8)	**< 0.0001**

7. Analyses dans la sous-population de patients sans comorbidité

Au total, 73 (36%) patients du groupe cas et 128 (31%) patients du groupe témoin ne présentaient aucune comorbidité. Les analyses effectuées dans le sous-groupe de patients ne présentant aucune comorbidité sont détaillées en Annexe 2.

L'âge des patients des groupes cas et témoin ne présentant aucun comorbidité n'était pas significativement différent (80 ans versus 74 ans) mais légèrement inférieur à celui de la cohorte générale (82 ans). Il en ressort tout de même des différences significatives entre les cas et les témoins, du point de vue des valeurs de CRP, celles-ci étaient significativement différentes (74 mg/L versus 132 mg/L), avec un écart encore plus marqué que dans le groupe de patients avec ou sans comorbidité (86 mg/L versus 113 mg/L).

Au niveau des prescriptions d'antibiotiques, seul le pourcentage d'association était significativement inférieur dans le groupe cas comparé au groupe témoin (20% versus 39%). Le pourcentage de prescriptions d'antibiotiques n'était pas significativement inférieur dans le groupe cas par rapport au groupe témoin (69% versus 68%), de même que le pourcentage de prescriptions de dose unique (12% versus 7%) et la durée d'antibiothérapie (5 jours [2 ; 7] versus 5 jours [4 ; 8]).

En ce qui concerne le pourcentage d'antibiothérapies débutées en pré-PCR et poursuivies en post-PCR, celui-ci n'était pas significativement inférieur dans le groupe cas par rapport au groupe témoin (57% versus 73%), même si l'on retrouve la même tendance que dans la population générale.

Pour ce qui est des prescriptions d'oseltamivir dans le groupe cas comparé au groupe témoin, le pourcentage de prescriptions était significativement supérieur

(82% versus 20%), il y avait significativement moins de prescriptions débutées en pré-PCR (52% versus 77%), et plus de prescriptions débutées en pré-PCR et poursuivies en post-PCR (71% versus 40%).

8. Analyse multivariée des facteurs associés à la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR

Parmi les patients ayant débuté une antibiothérapie en pré-PCR, deux facteurs indépendants ont été significativement associés à la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR (Tableau 6) : une CRP élevée (aOR pour une augmentation d'1 mg/L, 1,006 [IC 95%, 1,003-1,009]) ainsi qu'un âge élevé (aOR pour une augmentation d'1 année, 1,02 [IC 95%, 1,009-1,04]).

Le fait d'avoir une PCR grippe positive était inversement associée à la poursuite de la prescription antibiotique post-PCR (aOR, 0,57 [IC 95%, 0,34-0,95]) ; ce qui équivaut à dire que le fait d'avoir une PCR grippe positive était significativement associée à l'arrêt de la prescription antibiotique.

Le sexe, la présence d'une radiographie pulmonaire et l'indice de comorbidité n'avaient pas d'effet sur la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR.

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs associés à la poursuite de la prescription d'antibiotiques en post-PCR.

	aOR	IC à 95%	p value
Sexe féminin	0,85	0,51-1,41	0,53
Age	1,02	1,009-1,04	**0,001**
CRP	1,006	1,003-1,009	**<0,001**
Radiographie pulmonaire	1,50	0,68-3,33	0,32
Score de comorbidité	0,85	0,71-1,01	0,07
PCR Grippe positive	0,57	0,34-0,95	**0,03**

Note **:** Analyse réalisée sur 348 patients

PARTIE IV : DISCUSSION

1. Analyse des principaux résultats

Notre principal objectif était d'analyser l'impact de la mise en évidence d'un virus, sur les pratiques de prescriptions d'antibiotiques, chez des patients hospitalisés pour un syndrome grippal communautaire. Nous avons émis l'hypothèse que les patients ayant un résultat positif de grippe (cas) auraient moins d'antibiotiques prescrits comparés aux patients ayant un diagnostic de grippe revenu négatif (témoin), et que l'absence d'identification formelle du virus en cause n'inciterait pas les cliniciens à stopper les antibiotiques prescrits initialement. Nous avons donc exclu de la cohorte initiale les patients ayant au moins un prélèvement (respiratoire et/ou sanguin) positif à un germe responsable d'infection respiratoire bactérienne, ainsi que certains types de patients, présentant un état clinique grave nécessitant une admission dans un service de réanimation ou jugés à haut risque infectieux (immunodéprimés, greffés), afin d'écarter de notre étude des antibiothérapies justifiées par une documentation bactériologique ou par la gravité du contexte clinique.

- **Population étudiée**

Les deux groupes de patients, cas et témoin, étaient comparables en termes d'âges, de sexe, de comorbidités, de taux de mortalité et de réhospitalisation. Le score de Charlson était relativement élevé, représentant un pourcentage de survie à 10 ans de 21%. Les seules différences significatives étaient des valeurs de CRP plus basses (86 mg/L [42,0 ; 160,0] versus 113,0 mg/L [50,0 ; 189,0]) et des durées de séjour plus courtes (7 jours versus 9 jours) dans le groupe cas comparé au groupe témoin. Les valeurs de CRP ont effectivement tendance à s'élever fortement en cas

d'infection bactérienne et modérément dans les infections virales. Des études ont été réalisées pour déterminer la sensibilité et la spécificité du dosage de la CRP afin de prédire l'origine bactérienne d'une infection respiratoire basse(62–65). Même si certaines utilisent ce marqueur pour guider le clinicien lors d'une prescription d'antibiotiques chez des patients hospitalisés pour symptômes respiratoires aigües des voies inférieures*(63–65)*, la plus part d'entre elles n'encouragent pas l'utilisation de la CRP comme indicateur d'aide à la prescription d'antibiotiques*(62)*.

Malgré une différence significative des valeurs de CRP entre les cas et les témoins, on aurait pu s'attendre à des valeurs de CRP plus basse pour cette population de patients présentant une grippe confirmée.

Par ailleurs les patients du groupe témoin, n'ayant pas de diagnostic virologique confirmé, avaient des durées d'hospitalisation plus longues. On peut supposer que le fait d'obtenir un diagnostic virologique précis versus l'absence de diagnostic a permis d'écourter la durée d'hospitalisation du patient.

- **Un pourcentage élevé de prescriptions d'antibiotiques**

Au total, dans notre cohorte de patients, 72% ont eu une antibiothérapie au cours de leur syndrome grippal communautaire suspecté ou confirmé. Ceci reflète un fort taux de prescriptions d'antibiotiques aussi bien chez les cas (74%) que chez les témoins (72%). D'autre part, l'initiation de l'antibiothérapie dans les groupes cas et témoin, était majoritairement réalisée en pré-PCR (90% versus 85%). La décision de débuter ou non une antibiothérapie n'était pas prise en fonction du résultat de la PCR. Selon les études et les pays, on retrouve dans la littérature, des pourcentages élevées de prescriptions d'antibiotiques probabilistes chez des patients suspects d'infection grippale allant de 22 à 86%*(25,51,52,57,66)*. L'initiation d'une antibiothérapie

probabiliste dans un contexte d'infections respiratoires basses peut s'expliquer par la difficulté d'affirmer l'origine virale ou bactérienne via les seuls éléments cliniques et radiographiques. Dans certains cas, un traitement antibiotique est de ce fait recommandé étant donné la gravité d'une potentielle pneumopathie aiguë bactérienne, principalement due à *Streptococcus pneumoniae*.

- **Des différences significatives en termes de prescriptions d'antibiotiques**

Les patients cas avaient significativement plus de prescriptions de dose unique et des durées d'antibiothérapie plus courtes, comparés aux patients témoins. De telles observations n'ont pas été faites dans les précédentes études citées comparant des cohortes de patients dont le diagnostic était positif versus négatif à un virus respiratoire. L'obtention d'un diagnostic virologique de grippe permettrait donc d'écourter ou stopper une antibiothérapie.

Le recours à une association d'antibiotiques était significativement moins important chez les patients présentant un diagnostic virologique de grippe. Au niveau des classes d'antibiotiques prescrites, certaines classes étaient significativement plus prescrites (béta-lactamines dont les pénicillines A), ou moins prescrites (fluoroquinolones « autres » et nitro-imidazolés) dans le groupe cas comparé au groupe témoin. Dans le groupe cas, les antibiotiques les plus fréquemment prescrits étaient les pénicillines A, les C3G et les macrolides ce qui correspond aux classes d'antibiotiques recommandées dans la prise en charge des surinfections bactériennes de grippe*(26)*, et sont donc adaptés aux potentielles bactéries habituellement en cause. Les prescriptions d'amoxicilline/acide clavulanique étaient plus fréquentes que les prescriptions d'amoxicilline seule. La population d'étude était principalement composée de sujets âgés, le recours à l'amoxicilline/acide

clavulanique en première intention est recommandé comme traitement probabiliste en cas de pneumopathie aiguë. Par ailleurs en cas de surinfection de grippe, l'association amoxicilline/acide clavulanique est également recommandée, quel que soit l'âge du patient.

Dans le groupe témoin, le diagnostic de grippe ayant été écarté, ces patients avaient potentiellement une infection virale, à un virus différent de celui de la grippe, ou aucune infection virale. Les antibiotiques prescrits ont couvert d'autres potentielles infections, comme par exemple l'association d'une C3G au métronidazole, indiquée dans les pneumopathies d'inhalation.

- **Prescriptions d'antibiotiques et absence de comorbidité**

Les analyses réalisées dans la sous-population de patients ne présentant aucune comorbidité allaient dans le même sens que celles effectuées dans la population globale incluse (avec ou sans comorbidité), à la différence qu'elles n'étaient pas significatives, sans doute dû à un manque d'effectif. Les patients n'ayant aucune comorbidité ont reçu légèrement moins d'antibiotiques que la cohorte globale (69% versus 68% et 74% versus 72% pour respectivement les groupes cas et témoin). Nous aurions pu nous attendre à des différences plus importantes en termes de prescriptions d'antibiotiques, étant donné que les patients présentant des comorbidités sont des sujets à risque de complication de grippe, mais l'âge des patients dans la sous-population sans comorbidité était également élevé. On peut supposer que d'autres facteurs interviennent dans la décision de poursuivre ou non une antibiothérapie chez un patient « grippe positif », avec ou sans comorbidité.

- **Impact d'un résultat positif de grippe sur la poursuite de l'antibiothérapie**

Dans 62% des cas, les prescriptions d'antibiotiques débutées en pré-PCR étaient poursuivies malgré l'obtention d'un résultat de PCR positif à la grippe. Ce pourcentage semble important, et pourrait être due à une part de prescriptions inappropriées. Certaines études*(25,66–68*) réalisées au sein de cohorte de patients positifs à un virus (grippe ou autre), ont évalué si les prescriptions d'antibiotiques dans les infections respiratoires virales étaient justifiées, en caractérisant les antibiothérapies comme inappropriées lorsqu'il n'y avait pas d'étiologie bactérienne connue, aucune comorbidité et/ou aucune image suspecte à la radiographie pulmonaire. Il en ressort un pourcentage d'antibiothérapies non-justifiées allant de 25% à 79%, qui peut s'expliquer par une incertitude vis-à-vis du diagnostic bactérien comme par exemple chez des patients préalablement traités par une antibiothérapie en ville quelques jours avant le diagnostic de grippe à l'hôpital ou bien parfois par un délai plus long d'obtention des résultats des hémocultures qui incite le médecin à prescrire une antibiothérapie, sans documentation bactérienne.

Par ailleurs, on observe que les prescriptions d'antibiotiques débutées en pré-PCR étaient significativement moins poursuivies en post-PCR dans le groupe cas comparé au groupe témoin. L'obtention d'un résultat positif de PCR grippe influence la prise en charge infectieuse du patient. Cette observation est confirmée par la régression logistique, qui a mis en évidence qu'un résultat positif de PCR grippe était associé de manière significative à un arrêt de prescription d'antibiotique, indépendamment des autres facteurs tels que le sexe du patient, l'indice de comorbidités et la présence ou non d'une radiographie pulmonaire. A l'inverse, l'âge élevé ainsi que l'augmentation de la CRP étaient indépendamment associés à la poursuite du traitement antibiotique.

- **Prescriptions d'oseltamivir**

Le pourcentage de prescription d'oseltamivir était significativement supérieur chez les patients cas comparés aux témoins (88% versus 23%), mais tous les patients ayant un résultat de PCR grippe positif n'ont pas été traité par oseltamivir, ceci peut s'expliquer par un délai probablement trop long entre le début des symptômes et l'hospitalisation ; en effet dans les formes cliniques modérées non compliquées, l'efficacité du traitement antiviral n'a pas été démontré au-delà des 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Nos résultats montrent tout de même que les prescriptions d'oseltamivir étaient généralement appropriées pendant la saison grippale, avec une durée médiane de 5 jours dans le groupe cas, qui correspond à la durée recommandée de traitement curatif de la grippe. De plus, le pourcentage de prescriptions d'antiviral initié avant la PCR et poursuivi en post-PCR était significativement supérieur chez les cas comparés aux témoins (73% versus 33%). En accord avec nos données, un pourcentage de prescription d'antiviral poursuivie suite à l'obtention d'un résultat positif de grippe allant de 53 à 100% est décrit dans la littérature*(57,58,68,69)*.

Le clinicien a tenu compte dans la majorité des cas du résultat de la PCR afin de poursuivre ou non une prescription d'oseltamivir, mais dans 33% des cas un patient diagnostiqué « grippe négatif » continuait tout de même à recevoir un traitement antiviral sans justification virologique. On retrouve des pourcentages identiques dans les études de Semret et al.*(58)* et de Yee et al.*(57)*, avec un pourcentage de prescription d'antiviral poursuivi chez un patient dont le résultat de PCR grippe est revenu négatif, allant respectivement de 23% à 33%.

Par ailleurs, le traitement par oseltamivir était débuté en pré-PCR chez 50% des patients du groupe cas et 66% des patients du groupe témoin. Si on compare aux

pourcentages de prescriptions d'antibiotiques débutées en pré-PCR (90% versus 85%), on remarque que le clinicien avait plus tendance à initier un traitement antibiotique avant l'obtention d'un résultat de PCR qu'un traitement antiviral. Or, l'efficacité de l'oseltamivir étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible, sans attendre le résultat de la PCR.

2. Les points forts et les limites de l'étude

Cette étude comprend des limites.

Premièrement, nous ne pouvons pas écarter le fait que certains patients aient présenté une véritable infection bactérienne justifiant d'une prescription d'antibiotique, étant donné que certains patients présentaient des prélèvements bactériologiques positifs (examens cytobactériologiques des urines, hémocultures positives à un germe non-responsable d'infections respiratoires, prélèvements cutanés…), que nous ne connaissions pas le contexte clinique précis des patients et que les valeurs de CRP étaient relativement élevées aussi bien dans le groupe cas que dans le groupe témoin. Néanmoins la proportion d'antibiothérapie dans ces situations devrait a priori être la même dans les deux groupes. De plus, nous avons appliqué des critères d'exclusion stricts lors du choix de notre population admise principalement pour syndrome grippal (exclusion de tous les patients présentant des prélèvements bactériens de la sphère ORL ; des patients immunodéprimés, greffés ou admis en réanimation), étant donné qu'il était fort probable que cette population de patients bénéficie d'une antibiothérapie, en présence ou non d'une identification microbiologique. Enfin, l'exclusion des patients présentant une radiographie pulmonaire suspecte n'a pas été réalisée étant donné que les comptes-rendus n'étaient pas disponibles dans la majorité des cas. L'étude de Semret et al.*(58)* a mis

en évidence que la décision du clinicien de poursuivre une antibiothérapie initiée avant le résultat de la PCR semblait d'avantage être influencée par la suspicion radiologique de pneumopathie que par l'obtention d'un résultat positif de PCR (grippe ou autre virus), et ce probablement en raison d'une suspicion d'infection bactérienne secondaire. Il en est de même pour les patients débutant l'antibiothérapie après le résultat de la PCR. Cependant, il a été prouvé qu'une radiographie pulmonaire ne permettait pas toujours de différencier de manière fiable les infections bactériennes et virales des voies respiratoires inférieures, ni mêmes les maladies infectieuses et non infectieuses*(70,71)*.

Deuxièmement, on peut évoquer un biais dans la sélection des patients car l'inclusion des patients, et par conséquent le choix de faire ou non une PCR, dépendait du prescripteur. Nous ne pouvons donc pas exclure que certains patients présentant un syndrome grippal n'aient pas bénéficié de prélèvement. De plus, nous pouvons également évoquer un biais de classement car le résultat de la PCR dépendait de la qualité du prélèvement. Ces biais ont été néanmoins limités par la mise à disposition et diffusion de protocoles concernant la gestion des cas de grippe, notamment les indications du prélèvement, et les modalités de prélèvements (Annexes 3) et par la formation régulière des infirmiers aux techniques de prélèvements.

Troisièmement, nous avons évalué l'impact d'un diagnostic virologique sur les prescriptions d'antibiotiques uniquement pour le virus influenza de type A. La PCR multiplex est actuellement utilisée au niveau de notre centre hospitalier pour des demandes spécifiques, selon le contexte clinique du patient. Il n'y avait donc pas de patients positifs à un virus respiratoire différent du virus influenza dans notre étude car les patients ayant bénéficié d'une PCR multiplex ont été exclus (patients de

réanimation, immunodéprimés…). Par ailleurs, nos données reflètent celles observées au niveau de la France et de l'Europe, avec une circulation quasi-exclusive du virus Influenza de type A durant cette même période.

Quatrièmement, le caractère rétrospectif d'une étude est habituellement une limite. Ceci dit, il ne semble pas avoir eu d'impact sur la fiabilité de nos résultats étant donné que les prescriptions d'antibiotiques étaient principalement débutées avant le résultat de la PCR. De plus, l'ensemble des données de l'étude ont été recueillies via les dossiers informatisés des patients, facilitant l'accès aux données et limitant ainsi le biais de mémorisation.

Pour finir, il s'agit d'une étude monocentrique, incluant une large diversité de services cliniques, mais effectuée dans un seul centre hospitalier. La validité externe de nos résultats ne peut être assurée, ce qui rend délicat la généralisation des résultats à d'autres centres hospitaliers.

3. Perspectives

Notre étude a démontré, en utilisant plusieurs approches statistiques différentes, que la mise en évidence du virus influenza A chez les patients adultes hospitalisés pour syndrome grippal d'origine communautaire a un impact sur les prescriptions d'antibiotiques. Le pourcentage de prescriptions de dose unique d'antibiotique est plus important, les durées de traitement sont plus courtes et la poursuite des antibiothérapies en post-PCR est moins fréquente pour les patients présentant une grippe A en comparaison des patients sans mise en évidence du micro-organisme en cause. On peut donc supposer que l'accès à une PCR multiplex, augmentant le taux de documentation microbiologique, pourrait ainsi aider le clinicien dans sa décision de traiter ou non par antibiotiques un patient présentant une infection respiratoire

basse ou bien d'arrêter une antibiothérapie déjà mise en place. L'intérêt de la PCR multiplex, pour limiter les prescriptions inappropriées d'antibiotiques, a en effet été démontré lors d'une étude réalisée dans le service de maladies infectieuses du CHU de Tours, chez 133 patients, permettant un arrêt ou une non-prescription d'antibiotique dans 15% des cas*(72)*. D'autre part, la mise en place d'un avis infectiologique, en cas de prescriptions d'antibiotiques chez un patient dont la PCR grippe est positive, pourrait être envisagé, étant donné que celui-ci a démontré son intérêt dans de précédentes études, permettant de favoriser des désescalades, un relais per os, une diminution de la durée de l'antibiothérapie voir même un arrêt de traitement mis en place en probabiliste*(73,74)*. Par ailleurs, il serait intéressant de réaliser une étude prospective afin de préciser les raisons qui poussent le clinicien à poursuivre ou non une antibiothérapie en l'absence de documentation bactérienne chez un patient dont le diagnostic de grippe est confirmé. Enfin, l'élaboration pluridisciplinaire de recommandations de bon usage des antibiotiques lors de la prise en charge de patients présentant un syndrome grippal suspecté ou confirmé pourrait être envisagé au niveau de notre établissement hospitalier. Pour terminer, il est également important d'intervenir en amont en renforçant la vaccination des patients. Car comme le suggère des études réalisées dans des populations de sujets âgés*(75)*, la vaccination permet une diminution des épisodes grippaux ainsi qu'une diminution de la mortalité et des hospitalisations pour pneumopathies ou grippe, ce qui éviterait le recours à des antibiotiques, représentant un risque d'effets indésirables pour le patient et un impact écologique négatif.

THÈSE SOUTENUE PAR : Déborah GANTZ

TITRE : IMPACT D'UN DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE GRIPPE SUR LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES.

CONCLUSION

La politique de bon usage des anti-infectieux est essentielle étant donné l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques et le faible nombre de nouveaux antibiotiques sur le marché. De plus, la place des antibiotiques dans la prise en charge des syndromes grippaux est limitée. Notre objectif était d'analyser l'impact de la mise en évidence d'un virus, sur les pratiques de prescriptions d'antibiotiques, chez des patients hospitalisés pour un syndrome grippal communautaire (surinfection bactérienne exclue). Nous avons émis l'hypothèse que les patients ayant un résultat positif de PCR grippe (cas) auraient moins d'antibiotiques prescrits comparés aux patients ayant un résultat de PCR grippe négatif (témoin), et que l'absence d'identification formelle du virus en cause n'inciterait pas les cliniciens à arrêter les antibiotiques prescrits initialement. Et en effet, la mise en évidence du virus Influenza chez les patients adultes hospitalisés pour syndrome grippal d'origine communautaire a un impact sur les prescriptions d'antibiotiques. Bien que le pourcentage d'antibiothérapie ne soit pas significativement différent dans les groupes cas et témoin (74% versus 72%), le pourcentage de prescriptions de doses uniques est plus important, les durées de traitement sont plus courtes et la poursuite des prescriptions d'antibiotiques en post-PCR est moins fréquente dans le groupe cas comparé au groupe témoin. Des résultats similaires bien que non significatifs ont été mis en évidence dans le sous-

groupe de patients sans aucune comorbidité. Une analyse multivariée a mis en évidence que la décision médicale de poursuivre le traitement antibiotique en post-PCR est liée à l'âge élevé du patient et à l'augmentation de la valeur de la CRP, tandis que la décision médicale d'arrêter le traitement antibiotique dépend du résultat positif de la PCR grippe.

Ce travail met en évidence que l'accès à une PCR multiplex identifiant de manière précise le virus responsable du syndrome grippal, permettrait de diminuer les prescriptions d'antibiotiques inappropriées. Des recommandations de bon usage des antibiotiques concernant la prise en charge des patients présentant un syndrome grippal nécessitent d'être élaborées de manière pluridisciplinaire, de plus un avis infectiologique systématique pourrait également favoriser la diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques lorsque celles-ci ne sont pas justifiées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 30/08/2018

LE DOYEN

Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Benoit ALLENET

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS | Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. WHO. [cité 28 févr 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/

2. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. Lancet Lond Engl. 9 avr 2011;377(9773):1264‑75.

3. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 26 févr 2015;372(9):835‑45.

4. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 janv 2010;50(2):202‑9.

5. Charles PGP, Whitby M, Fuller AJ, Stirling R, Wright AA, Korman TM, et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2008;46(10):1513‑21.

6. Ljungström LR, Jacobsson G, Claesson BEB, Andersson R, Enroth H. Respiratory viral infections are underdiagnosed in patients with suspected sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. oct 2017;36(10):1767‑76.

7. Clark TW, Medina M, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. J Infect. nov 2014;69(5):507‑15.

8. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. Chest. oct 2010;138(4):811‑6.

9. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. Chest. déc 2008;134(6):1141‑8.

10. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylen ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. J Infect Dis. 1 août 2013;208(3):432‑41.

11. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.

12. Masson E. Quand faut-il prescrire des antibiotiques au cours de la grippe ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/article/77459/figures/quand-faut-il-prescrire-des-antibiotiques-au-cours

13. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. Respiratory Viruses Other than Influenza Virus: Impact and Therapeutic Advances. Clin Microbiol Rev. avr 2008;21(2):274‑90.

14. Brittain-Long R, Andersson L-M, Olofsson S, Lindh M, Westin J. Seasonal variations of 15 respiratory agents illustrated by the application of a multiplex polymerase chain reaction assay. Scand J Infect Dis. janv 2012;44(1):9‑17.

15. Perron M, Stray K, Kinkade A, Theodore D, Lee G, Eisenberg E, et al. GS-5806 Inhibits a Broad Range of Respiratory Syncytial Virus Clinical Isolates by Blocking the Virus-Cell Fusion Process. Antimicrob Agents Chemother. 14 déc 2015;60(3):1264‑73.

16. Ispas G, Koul A, Verbeeck J, Sheehan J, Sanders-Beer B, Roymans D, et al. Antiviral Activity of TMC353121, a Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Inhibitor, in a Non-Human Primate Model. PloS One. 2015;10(5):e0126959.

17. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of Oral ALS-008176 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. N Engl J Med. 19 nov 2015;373(21):2048‑58.

18. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin Microbiol Rev. juill 2006;19(3):571‑82.

19. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. Pediatr Infect Dis J. janv 2004;23(1 Suppl):S87-97.

20. Grimprel E, Cohen R. Relation entre la grippe et les infections bactériennes. 2010;13:6.

21. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? Curr Opin Infect Dis. juin 2004;17(3):185‑91.

22. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. Am J Med. mars 2005;118(3):285‑91.

23. Campèse C. SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN FRANCE, SAISON 2016-2017 / INFLUENZA ACTIVITY IN FRANCE, SEASON 2016-17. :10.

24. Chidiac C, Maulin L. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. /data/revues/0399077X/00360004/06000473/ [Internet]. [cité 16 août 2018]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/47146

25. Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. nov 2000;19(11):834‑42.

26. proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2018]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf

27. Claustre J, Pison C. Infections respiratoires basses. La Revue du Praticien. févr 2016;30(955):109‑14.

28. 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. 23 févr 2000;283(8):1016‑24.

29. 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. 28 juill 2003;163(14):1667‑72.

30. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 août 2011;53(3):277‑9.

31. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szneke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. Curr Med Res Opin. mai 2005;21(5):761‑8.

32. McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. J Infect Dis. 1 août 2004;190(3):519‑26.

33. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA. 17 déc 1997;278(23):2080‑4.

34. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 22 mars 2004;164(6):637‑44.

35. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. Texte court. Médecine Mal Infect. nov 2005;35:S237‑44.

36. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine Mal Infect. mai 2011;41(5):221‑8.

37. Grippe saisonnière [Internet]. World Health Organization. [cité 11 juin 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)

38. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet Lond Engl. 31 mars 2018;391(10127):1285‑300.

39. Busson L, Mahadeb B, De Foor M, Vandenberg O, Hallin M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. Diagn Microbiol Infect Dis. mars 2017;87(3):238‑42.

40. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. Pediatrics. août 2003;112(2):363‑7.

41. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type a on the emergency department management of febrile infants and toddlers. Arch Pediatr Adolesc Med. janv 2002;156(1):41‑3.

42. Esposito S, Marchisio P, Morelli P, Crovari P, Principi N. Effect of a rapid influenza diagnosis. Arch Dis Child. juin 2003;88(6):525‑6.

43. Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Troutt T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. J Clin Microbiol. août 2000;38(8):2824‑8.

44. Noyola DE, Demmler GJ. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. Pediatr Infect Dis J. avr 2000;19(4):303‑7.

45. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. Cochrane Database Syst Rev. 7 oct 2009;(4):CD006452.

46. Blaschke AJ, Shapiro DJ, Pavia AT, Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. A National Study of the Impact of Rapid Influenza Testing on Clinical Care in the Emergency Department. J Pediatr Infect Dis Soc. juin 2014;3(2):112‑8.

47. Byington CL, Castillo H, Gerber K, Daly JA, Brimley LA, Adams S, et al. The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. Arch Pediatr Adolesc Med. déc 2002;156(12):1230‑4.

48. Poehling KA, Zhu Y, Tang Y-W, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. Arch Pediatr Adolesc Med. juill 2006;160(7):713‑8.

49. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. Arch Pathol Lab Med. mai 2015;139(5):636‑41.

50. Leung C-H, Tseng H-K, Wang W-S, Chiang H-T, Wu AY-J, Liu C-P. Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. déc 2014;47(6):518‑25.

51. Jeong HW, Heo JY, Park JS, Kim WJ. Effect of the influenza virus rapid antigen test on a physician's decision to prescribe antibiotics and on patient length of stay in the emergency department. PloS One. 2014;9(11):e110978.

52. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. Arch Intern Med. 26 févr 2007;167(4):354‑60.

53. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(5):401‑11.

54. Keske Ş, Ergönül Ö, Tutucu F, Karaaslan D, Palaoğlu E, Can F. The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. avr 2018;37(4):779‑83.

55. Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R, Hoepelman AIM, Hak E, Thijsen S, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 nov 2005;41(10):1438‑44.

56. Rappo U, Schuetz AN, Jenkins SG, Calfee DP, Walsh TJ, Wells MT, et al. Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients. J Clin Microbiol. 2016;54(8):2096‑103.

57. Yee C, Suarthana E, Dendukuri N, Nicolau I, Semret M, Frenette C. Evaluating the impact of the multiplex respiratory virus panel polymerase chain reaction test on the clinical management of suspected respiratory viral infections in adult patients in a hospital setting. Am J Infect Control. 1 nov 2016;44(11):1396‑8.

58. Semret M, Schiller I, Jardin BA, Frenette C, Loo VG, Papenburg J, et al. Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults. J Infect Dis. 15 nov 2017;216(8):936‑44.

59. Mulpuru S, Aaron SD, Ronksley PE, Lawrence N, Forster AJ. Hospital Resource Utilization and Patient Outcomes Associated with Respiratory Viral Testing in Hospitalized Patients. Emerg Infect Dis. août 2015;21(8):1366‑71.

60. Hernes SS, Hagen E, Quarsten H, Bjorvatn B, Bakke PS. No impact of early real-time PCR screening for respiratory viruses on length of stay and use of antibiotics in elderly patients hospitalized with symptoms of a respiratory tract infection in a single center in Norway. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. mars 2014;33(3):359‑64.

61. Low D. Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. avr 2008;14(4):298‑306.

62. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ. 2 juill 2005;331(7507):26.

63. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. nov 2011;17 Suppl 6:E1-59.

64. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M-J, Batham S, Barer MR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. Chest. juin 2011;139(6):1410‑8.

65. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. Br J Gen Pr. 1 mai 2003;53(490):358‑64.

66. Misurski DA, Lipson DA, Changolkar AK. Inappropriate antibiotic prescribing in managed care subjects with influenza. Am J Manag Care. sept 2011;17(9):601‑8.

67. Ghazi IM, Nicolau DP, Nailor MD, Aslanzadeh J, Ross JW, Kuti JL. Antibiotic Utilization and Opportunities for Stewardship Among Hospitalized Patients With Influenza Respiratory Tract Infection. Infect Control Hosp Epidemiol. mai 2016;37(5):583‑9.

68. Shiley KT, Lautenbach E, Lee I. The use of antimicrobial agents after diagnosis of viral respiratory tract infections in hospitalized adults: antibiotics or anxiolytics? Infect Control Hosp Epidemiol. nov 2010;31(11):1177‑83.

69. Chu HY, Englund JA, Huang D, Scott E, Chan JD, Jain R, et al. Impact of rapid influenza PCR testing on hospitalization and antiviral use: A retrospective cohort study. J Med Virol. déc 2015;87(12):2021‑6.

70. Jartti A, Rauvala E, Kauma H, Renko M, Kunnari M, Syrjälä H. Chest imaging findings in hospitalized patients with H1N1 influenza. Acta Radiol Stockh Swed 1987. 1 avr 2011;52(3):297‑304.

71. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, Rogowski O, Rosen G, Weinstein I, et al. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. Radiology. avr 2010;255(1):252‑9.

72. La PCR multiplex : un outil diagnostic d'infection respiratoire basse chez l'adulte. Rev Mal Respir. 1 janv 2015;32:A14.

73. Martinot M, Heller R, Martin A, Sagot E, Souply L, Mothes A, et al. Contribution of systematic RT-PCR screening for influenza during the epidemic season. /data/revues/0399077X/v44i3/S0399077X14000250/ [Internet]. 25 mars 2014 [cité 12 juin 2018]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/883372

74. Lowe CF, Payne M, Puddicombe D, Mah A, Wong D, Kirkwood A, et al. Antimicrobial stewardship for hospitalized patients with viral respiratory tract infections. Am J Infect Control. 1 août 2017;45(8):872‑5.

75. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. N Engl J Med. 4 oct 2007;357(14):1373‑81.

76. Halfon P, Eggli Y, van Melle G, Chevalier J, Wasserfallen JB, Burnand B. Measuring potentially avoidable hospital readmissions. J Clin Epidemiol. juin 2002;55(6):573‑87.

ANNEXES

Annexe 1 : Calcul de l'indice de comorbidité constituant le score de Charlson à partir des codes de la CIM10, issu de (76)

Appendix C
Translation of Charlson comorbidity index components into ICD–10 codes

Diagnostic category	ICD-10 codes[a]	Assigned weights[b]
Cerebrovascular disease	I69.0–I69.4, I69.8	1
Congestive heart failure	I11.0, I13.0, I13.2, I42.0–I42.9, I43.0–I43.2 I43.8, I50.0, I50.1, I50.9, I51.7	1
Chronic pulmonary disease	I27.8, I27.9, J41.0, J41.1, J41.8 J42., J43.0, J43.1, J43.2, J43.8, J43.9 J44.0, J44.1, J44.8, J44.9, J45.0, J45.1 J45.8, J45.9, J46., J47., J60., J61., J62.0 J62.8, J63.0–J63.5, J63.8, J64., J65., J66.0, J66.1, J66.2, J66.8, J68.4, J70.1, J70.3	1
Dementia	F00.0–F00.2, F00.9, F01.0–F01.3, F01.8, F01.9, F02.0–F02.4, F02.8, F03., G30.0, G30.1, G30.8, G30.9, G31.0, G31.1	1
Diabetes without organ damage	E10.0–E10.1, E10.8–E10.9, E11.0–E10.1, E11.8–E11.9, E12.0–E12.1, E12.8–E12.9, E13.0–E13.1, E13.8–E13.9, E14.0–E14.1, E14.8–E14.9,	1
Mild liver disease	K70.3, K71.3–K71.5, K71.7–K71.8, K73.0–K73.2 K73.8, K73.9, K74.3–K74.6, K76.1, B18.0–B18.2, B18.8, B18.9	1
Former myocardial infarction	I25.2	1
Peripheral vascular disease	I70.0, I70.2, I70.8–I70.9, I71.0–I71.9, I73.1, I73.9, I77.1, Z95.1, Z95.5, Z95.8–Z95.9	1
Peptic ulcer disease	K25.4–K25.7, K26.4–K26.7, K27.4–K27.7, K28.4–K28.7	1
Rheumatic disease	M05.0–M05.3, M05.8–M05.9, M06.0, M31.5, M32.0–M32.1, M32.8–M32.9, M33.2, M34.0–M34.2, M34.8–M34.9, M35.3	1
Diabetes with organ damage[c]	E10.2–E10.7, E11.2–E11.7, E12.2–E12.7, E13.2–E13.7, E14.2–E14.7	2
Hemiplegia or paraplegia	G81.0–G81.1, G81.9, G82.0–G82.5	2
Any malignancy including lymphoma or leukemia	C00.0–C41.9, C45–C76.8, C80., C81.0–C97, Z85.0–Z85.9	2
Renal disease	N18.0, N18.8–N18.9, Z49.0–Z49.2, Z99.2	2
Moderate or severe liver disease[c]	I85.0, I85.9, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5–K76.7	3
AIDS	B20.0–B20.9, B21.0–B21.3, B21.7–B21.9 B22.0–B22.2, B22.7	6
Metastatic solid tumor[c]	C77.0–C79.8	6

[a]These codes apply to chronic processes and were therefore included in the definition of the comorbidity index if they appeared in the index hospitalization as the main or secondary diagnosis. Whereas some authors retained certain acute process codes if such existed for prior hospitalizations, the latter were not included to avoid underestimation of comorbidity in patients without prior hospitalization.

[b]The comorbidity score is found by adding the weights of the different categories; only one illness is taken into account in each of the categories (e.g., a patient with two neoplasias has a weight of 2 and not 4).

[c]These comorbidities take precedence over a less severe comorbidity involving the same organ (diabetes without complication, mild liver disease or non metastatic malignancy): for instance a patient with pulmonary metastases and a primary testicular tumor would have scored as 6 and not 8.

Annexe 2 : Analyses réalisées dans la sous-population de patients ne présentant pas de comorbidité.

Annexe 2a : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients sans comorbidités inclus dans le groupe cas et dans le groupe témoin.

	Cas PCR + **N = 73**	**Témoin** PCR - **N= 128**	**p value**
Données générales			
Age (année)	80,0 [68,0 ; 86,0]	74,0 [51,0 ; 86,5]	0,303
Ratio H/F	0,49	0,68	0,294
Durée de séjour (jours)	7,0 [5,0 ; 12,0]	8,0 [6,0 ; 11,0]	0,366
Séjours ≥ 7 jours	42 (57,5)	79 (61,7)	0,653
Entrées par les urgences	63 (86,3)	97 (75,8)	0,101
Données biologiques et radiographiques			
Radiographie pulmonaire	55 (75,3)	89 (69,5)	0,419
CRP* VN ≤ 3 mg/L	74,0 [32,0 ; 147,0]	131,5 [57,0 ; 229,5]	**0,005**
Lymphocytes** VN = [1,2 G/L – 3,6 G/L]	1,1 [0,8 ; 1,8]	1,2 [0,9 ; 1,7]	0,653
PNN** VN = [1,7 G/L – 5,8 G/L]	5,7 [4,8 ; 8,7]	8,2 [5,1 ; 10,3]	0,099
Evolution			
Réhospitalisations à 30 jours	5 (6,8)	10 (7,8)	1,000
Mortalité au cours du séjour	4 (5,5)	8 (6,2)	1,000
Mortalité à 30 jours	4 (5,5)	6 (4,7)	1,000

Note : VN = valeur normale
* Données manquantes pour les valeurs de la CRP : 7 (9,6%) dans le groupe cas ; 8 (6,2%) dans le groupe témoin.
** Données manquantes pour les valeurs des lymphocytes et PNN : 47 (64,4%) dans le groupe cas ; 75 (58.6%) dans le groupe témoin.

Annexe 2b : Prescriptions d'antibiotiques chez les patients sans comorbidités dans le groupe cas et dans le groupe témoin.

	Cas **PCR +** **N = 73**	Témoin **PCR -** **N= 128**	p value
Antibiothérapies	50 (68,5)	87 (68.0)	1.000
Dose unique d'antibiotique	6 (12,0)	6 (6,9)	0,354
Durée inférieure à 48h	14 (28,0)	13 (14,9)	0,076
Associations	10 (20,0)	34 (39,1)	**0,024**
Durée totale	5,0 [2,0 ; 7,0]	5,0 [4,0 ; 8,0]	0,165
Antibiothérapies IV	39 (78,0)	65 (74.7)	0,836
Durée	2,0 [1,0 ; 6,0]	5,0 [2,0 ; 7,0]	0,078
Antibiothérapies pré-PCR	46 (92,0)	74 (85,1)	0,290
Poursuivies en post-PCR	26 (56,5)	54 (73,0)	0,075

Annexe 2c : Classes d'antibiotiques prescrits chez les patients sans comorbidités dans le groupe cas et dans le groupe témoin

	Cas PCR +	**Témoin** PCR -	**P value**
Nombre de classes prescrites	**71**	**164**	0,092
Bêta-lactamines	**59 (83,1)**	**112 (68,3)**	**0,025**
- Pénicillines A	35 (49,3)	56 (34,1)	**0,041**
• Amoxicilline	10 (26,3)	18 (29,0)	0,822
• Amoxicilline/acide clav.	28 (73,7)	44 (71,0)	0,822
- Bêta-lactamines anti-pseudomonas	4 (5,6)	13 (7,9)	0,784
- C3G	20 (28,2)	43 (26,2)	0,751
Macrolides et apparentés	**8 (11,3)**	**28 (17,1)**	0,325
- Macrolides	7 (9,9)	23 (14,0)	0,523
- Apparentés des macrolides	1 (1,4)	5 (3,0)	0,671
Fluoroquinolones	**3 (4,2)**	**12 (7,3)**	0,562
- FQ anti-pneumococciques	3 (4,2)	7 (4,3)	1,000
- FQ « autres »	0 (0,0)	5 (3,0)	0,326
Autres	**1 (1,4)**	**12 (7,3)**	0,116
- Nitro-imidazolés	0 (0,0)	8 (4,9)	0,110
- Glycopeptides	1 (1,4)	1 (0,6)	0,514
- Aminosides	0 (0,0)	3 (1,8)	0,556

Annexe 2d : Prescriptions d'oseltamivir chez les patients sans comorbidité dans le groupe cas et dans le groupe témoin.

	Cas PCR + N = 73	**Témoin** PCR - N = 128	**p value**
Prescriptions d'oseltamivir	60 (82.2)	26 (20,3)	**<0,001**
Durée du traitement	5,0 [3,0 ; 6,0]	4,0 [2,0 ; 6,0]	0,219
Prescriptions pré-PCR	31 (51,7)	20 (76,9)	**0,033**
Poursuivi en post-PCR	22 (71,0)	8 (40,0)	**0,042**

Annexe 3 : Protocoles du CHU Grenoble Alpes

CHU	Prélèvement pour recherche de virus respiratoires (dont grippe)

Pour les enfants < 5 ans : privilégier **l'aspiration naso-pharyngée**

Pour les infections respiratoires hautes des patients > 5 ans :

Un **écouvillonnage naso-pharyngé profond et appuyé** doit être réalisé et mis dans un **milieu de transport pour virus (MTV)** : Kits Σ-VIROCULT (MWE) disponibles au magasin de Biologie et sur SCOOP (code LM03406). Bouchon vert

Réalisation du prélèvement : Vérifier la date de péremption du MTV

1. incliner la tête du patient,
2. introduire l'écouvillon profondément dans la narine parallèlement au plancher du palais,
3. bien frotter les parois pharyngées suffisamment haut en tournant l'écouvillon pour récupérer des cellules infectées
4. plonger ce dernier **dans le milieu de transport pour virus**, casser la tige et bien refermer le tube.

En secouant légèrement, le milieu doit devenir trouble.
Si ce n'est pas le cas, refaire un deuxième écouvillon mis dans le **même** milieu.

Description en image dans la vidéo suivante :
http://www.nejm.org/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMe0903992&aid=NEJMe0903992_attach_1&area

Pour les infections respiratoires basses : **LBA, BA, à défaut aspiration trachéale ou crachats induits/kiné**

IMPORTANT

- Les prélèvements trop peu cellulaires ne permettront pas de réaliser la recherche de virus respiratoires.
- **Seront refusés** :
  - les prélèvements de gorge ou de crachats non induits moins performants pour la recherche de virus respiratoires,
  - tout écouvillon non mis sur **MTV** (milieu de transport pour virus), tout **MTV** reçu sans écouvillon, tout écouvillon mis sur un autre milieu de transport (type Eswab regular ou minitip pour bactéries…)

  = NON CONFORMITE
- Afin de faciliter le tri à la RCP (réception centralisée), **les demandes de grippe** devront être signalées par **l'étiquette orange** collée sur le sac kangourou.

Annexe 1 : Les 3 dispositifs de prélèvements par écouvillons pour le DAI à ne pas confondre

Annexe 1 : **Les 3 dispositifs de prélèvements par écouvillons pour le DAI à ne pas confondre**

Les 3 dispositifs de prélèvements par écouvillons pour le DAI à ne pas confondre

Σ-Virocult
Milieu de transport
pour VIRUS
(grippe, v. respi, HSV, VZV… sur plt nasal, cutané, gorge, génital…)
Non conforme pour la Bactério

ESwab regular
remplace les écouvillons secs en bois
BACTERIO
Non conforme pour la Viro

ESwab minitip
spécifique
Plt uretral
BACTERIO
Non conforme pour la Viro

1. Contexte

La grippe est une maladie infectieuse aiguë du système respiratoire due aux virus *Influenza*. Elle doit être suspectée devant tout patient présentant en saison hivernale :
- Une fièvre > 38 °C avec toux ou maux de gorge,
- De façon facultative, une sensation marquée de malaise ou de faiblesse, des myalgies, des douleurs articulaires, des céphalées, une rhinite et parfois une symptomatologie gastro-intestinale.

Le patient est contagieux 24 heures avant l'apparition des signes cliniques et jusqu'à **5 jours après** (contagiosité plus longue si le patient est immunodéprimé).
La transmission se fait :
- soit directement par **gouttelettes** émises par une personne infectée (éternuements, toux, postillons),
- soit indirectement suite à un **contact** avec des mains ou des surfaces contaminées (poignées de porte, etc…).

Le début et la fin de l'épidémie grippale sont annoncés chaque année par le service d'hygiène hospitalière.
La population non immunisée susceptible d'être infectée et de transmettre le virus, reste importante, et chaque année, le CHU Grenoble Alpes doit prendre en charge un nombre très important de patients grippés.

Bilan de l'épidémie grippale du 05.12.2016 au 21.03.2017 au CHU Grenoble Alpes

Plus de 602 cas ; 475 patients adultes et **127** enfants pris en charge pour la grippe :
- **11,8%** de cas graves, hospitalisés en réanimation,
- **18,4%** de grippes nosocomiales,
- Plus de **2408** journées d'hospitalisation.

Services à fort recrutement de patients grippés :
- Urgences adultes et pédiatriques
- Médecine gériatrique UMAGE et Chatin
- Médecine interne
- Réanimation médicale
- Maladies infectieuses
- Pédiatrie polyvalente
- Gynécologie-Obstétrique

Taux de couverture vaccinale des professionnels du CHU de Grenoble : **23%**.

L'absentéisme des professionnels non vaccinés est multiplié par 2 en période grippale.

2. Définitions et prise en charge des cas

- **Personnes à risque de complications lors d'une infection grippale**
  - Personnes souffrant de maladies chroniques (asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, maladies cardiovasculaires, diabète, insuffisance rénale…),
  - Personnes présentant une immunodéficience, sous traitement immunosuppresseur;
  - Personnes âgées de plus de 65 ans,
  - Femmes enceintes, enfants âgés de moins de 6 mois, personnes obèses avec un IMC ≥40 kg/m²
  - Résidents des EHPAD ou d'institutions pour patients handicapés.

- **Prescription de prélèvement virologique chez les patients**

La confirmation du diagnostic est obtenue par un prélèvement virologique à réaliser devant un patient présentant :
- un syndrome respiratoire aigu compatible avec une infection grippale durant la saison hivernale,
- des symptômes respiratoires sévères.

Cette confirmation virologique concerne la grippe communautaire et la grippe nosocomiale. Les analyses sont faites tous les jours en période d'épidémie grippale. Un résultat peut être rendu dans la journée si les écouvillons arrivent au laboratoire de virologie avant 10h30 du lundi au vendredi et avant 7h30 le samedi. Pour tout diagnostic urgent, vous pouvez contacter le DECT 29341.

Le prélèvement naso-pharyngé pour recherche de virus grippal (écouvillon **spécifique** avec **milieu de transport** pour virus ; **Virocult®**) doit être réalisé par un médecin ou une infirmière formés à la réalisation de ce geste. Cf BIOLPRELEV.FTE.016. Pour l'envoi au laboratoire, les prélèvements devront être signalés par l'étiquette orange GRIPPE collée sur le sac de transport (étiquette orange fournie aux services prescripteurs avant l'épidémie et disponible au magasin de biologie).

- **Prescription des Précautions Complémentaires GOUTTELETTES**

La réalisation du prélèvement s'accompagne de la prescription médicale des Précautions Complémentaires GOUTTELETTES, soit dans Opium, soit dans le plan de soin (planning). Cf GRI.PRO.068.

- **Traitement antiviral par oseltamivir (Tamiflu®)**
  - Pour les patients avec des **symptômes sévères ou/et à risque accru de complications**,
  - En cas d'épidémie sévère, les indications thérapeutiques peuvent être plus larges.

Prescrire le traitement de façon précoce : l'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Pour tout avis, consulter le service des maladies infectieuses.

- **Prophylaxie antivirale par oseltamivir (Tamiflu®)**

Une prophylaxie est à mettre en place en cas d'exposition au virus grippal :

- Pour les patients à risque de complications graves (cf paragraphe personnes à risque de complications),
- Pour les patients non vaccinés ou vaccinés depuis moins de 14 jours (prévention de la grippe nosocomiale),
- Pour le voisin de chambre (chambre double) d'un patient découvert porteur de grippe (la posologie et la durée à prescrire dans ce cas particulier sont celles du traitement curatif).

Posologies du traitement et de la prophylaxie antivirale par oseltamivir (Tamiflu®) **Gélules de 30, 45 et 75 mg - Suspension buvable 6 mg/mL** Doses à adapter en cas d'insuffisance rénale (ClCr < 60 ml/min), d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale			
Age	**Poids**	**TRAITEMENT** **Doses à administrer x 5 jours**	**PROPHYLAXIE** **Doses à administrer x 10 jours**
Adultes		75 mg 2x/j	75 mg 1x/j
Enfants > 1 an	10-15 kg	30 mg 2x/j	30 mg 1x/j
	16-23 kg	45 mg 2x/j	45 mg 1x/j
	24-40 kg	60 mg 2x/j	60 mg 1x/j
	> 40 kg	75 mg 2x/j	75 mg 1x/j
Enfants < 1 an Sauf préma.	3-12 mois	3 mg/kg 2x/j	3 mg/kg 1x/j
	1-3 mois	2,5 mg/kg 2x/j	2,5 mg/kg 1x/j
	0-1 mois	2 mg/kg 2x/j	2 mg/kg 1x/j

- **Déclaration des cas de grippe grave à la CIRE Auvergne-Rhône-Alpes**

Définition : patient hospitalisé dans un service de réanimation et présentant :

- un diagnostic de grippe confirmé biologiquement,
- une forme clinique grave sans autre étiologie identifiée, dont le tableau clinique et l'anamnèse évoquent le diagnostic de grippe même si la confirmation biologique ne peut être obtenue (cas probable).

Déclaration des cas de grippe grave par le médecin en charge du patient à la CIRE Rhône Alpes. Fiche de déclaration Cf GRI.FOR.002, à remplir et à faxer à la CIRE au **04 73 90 70 51**.

- **Déclaration des cas de grippe nosocomiale (survenue après 3 jours d'hospitalisation) sur Qualnet**

La conduite à tenir pour la gestion des cas ou d'une épidémie sera précisée par le service d'hygiène hospitalière.

3. Prévenir toute transmission intra-hospitalière

- **Pour les patients**

Patients à risque de complications (cf. paragraphe 2)

- Il est nécessaire de s'assurer de leur vaccination antigrippale,

*Les femmes enceintes, les personnes atteintes d'obésité morbide et l'entourage d'enfants de moins de 6 mois à risque ne reçoivent pas d'imprimé de prise en charge de l'assurance maladie, le vaccin doit être prescrit par un médecin ou une sage-femme.

- Le port de masque de soin lors des sorties de chambre est recommandé pour les patients les plus à risque pendant toute la période épidémique, transplantés par exemple.

Patients suspects ou atteints de grippe : instaurer les **Précautions Complémentaires GOUTTELETTES**

- Ajout des Précautions Complémentaires CONTACT en présence de sécrétions ORL abondantes (enfants en bas âge),
- Installation des patients de préférence en chambre individuelle ou en chambre à 2 lits avec paravent déployé et prophylaxie par Tamiflu® du voisin de chambre ; possibilité de regroupement des patients grippés dans la même chambre,
- Eviter la proximité immédiate d'un patient grippé avec des patients fortement immunodéprimés, éviter les attentes des patients grippés dans les couloirs,
- Sortie de chambre des patients grippés : possible après hygiène des mains et port d'un masque de soin,
- Levée des Précautions Complémentaires 24 h après la fin des symptômes :

⚠ Si patient immunodéprimé, levée des Précautions Complémentaires 7 jours après la fin des symptômes.

- **Pour les professionnels**
  - Recommandation de **vaccination antigrippale** pour tous les professionnels de santé,
  - Port de masque de soin pour les soins aux patients en Précautions Complémentaires GOUTTELETTES :
    - Port de masque FFP2 et de lunettes de protection en cas de **soins susceptibles d'entraîner une aérosolisation :** intubation, aspiration endo-trachéale ou réanimation cardio pulmonaire,
  - ⚠ **Dans les services à risque de transmission nosocomiale de la grippe, port de masque de soin pour tout professionnel, dans toute l'unité, pendant toute la durée de la saison épidémique**
    Services à risque : urgences adultes, gynécologiques-obstétriques et pédiatriques, gériatrie (Chatin, Chissé, UMAGE), médecine interne (3ème A, B et C), maladies infectieuses, pédiatrie polyvalente et unité de grossesses à haut risque
  - Port de masque de soin par les professionnels présentant une pathologie ORL/toux pendant toute la durée de leur service,
  - Prophylaxie par oseltamivir (Tamiflu®) possible pour certains professionnels à risque (contacter la MTPH).
- **Pour les visiteurs**
  - Tout visiteur grippé doit reporter sa visite ou porter un masque de soin.

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Déborah GANTZ

IMPACT D'UN DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE GRIPPE SUR LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES

Les infections respiratoires basses sont une cause fréquente d'hospitalisation. La place des antibiotiques dans la prise en charge des syndromes viraux est limitée. Notre objectif a été d'évaluer l'impact de la mise en évidence d'un virus respiratoire sur les prescriptions d'antibiotiques. Une étude rétrospective cas-témoin parmi des patients adultes hospitalisés pour syndrome grippal d'origine communautaire, surinfection bactérienne exclue, a été réalisée du 05/12/16 au 12/03/17 au CHU Grenoble Alpes. Au sein des 612 patients ayant un prélèvement respiratoire analysé par PCR, 204 patients ayant une PCR grippe positive (cas) et 408 patients ayant une PCR grippe négative (témoins) ont été comparé. Le pourcentage de prescriptions d'antibiotiques n'était pas significativement différent entre les groupes cas et témoin (74 vs 72%), mais le groupe cas avait significativement plus de prescriptions de dose unique (11 vs 5%), moins d'associations (23 vs 34%) et des durées d'antibiothérapies plus courtes dans le groupe cas que dans le groupe témoin. Après analyse multivariée, l'obtention d'un résultat positif de PCR grippe était significativement associée à l'arrêt de l'antibiothérapie en post-PCR, tandis qu'un âge et une valeur de CRP élevés étaient associés à une poursuite. En conclusion, l'obtention d'un diagnostic virologique de grippe aide à l'arrêt des antibiothérapies initiées en probabiliste mais l'impact sur la consommation globale d'antibiotiques n'a pas été démontré. L'accès à une PCR multiplex, des recommandations spécifiques ainsi qu'un avis infectiologique systématique pourraient permettre de diminuer les prescriptions inappropriées d'antibiotiques.

MOTS CLÉS : PCR, grippe, antibiotique, antiviral, surinfection.

FILIÈRE : Pharmacie Hospitalière Pratique et Recherche