



**HAL**  
open science

## La vaccination antigrippale modifie-t-elle le pronostic des patients âgés hospitalisés avec grippe ?

Patrick Bavelele

► **To cite this version:**

Patrick Bavelele. La vaccination antigrippale modifie-t-elle le pronostic des patients âgés hospitalisés avec grippe ?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02946550

**HAL Id: dumas-02946550**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02946550>**

Submitted on 25 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

LA VACCINATION ANTIGRIPPALE MODIFIE-T-ELLE LE PRONOSTIC DES  
PATIENTS AGES HOSPITALISÉS AVEC GRIPPE ?

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Patrick BAVELELE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le : 18 septembre 2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du Jury :

M. le Professeur Gaëtan GAVAZZI (Directeur de thèse)

Membres :

M. le Professeur Olivier EPAULARD

M. le Professeur Patrice FRANCOIS

Mme le Docteur Patricia PAVESE

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

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI d'avoir accepté de présider mon Jury de thèse et de m'avoir encadré dans mon travail, merci pour votre dynamisme et votre disponibilité,

A Monsieur le Professeur Patrice FRANCOIS d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse, merci pour votre disponibilité et vos conseils statistiques, et merci à votre équipe,

A Monsieur le Professeur Olivier EPAULARD et Madame le Docteur Patricia PAVESE d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse, merci pour votre enseignement et votre expertise infectiologique,

Aux Docteurs Claire MILLET, Elena CHIDLOVSKII et Sabine DREVET, merci pour votre enseignement et votre passion pour la gériatrie,

A mes Professeurs de la Faculté de Médecine de Nancy,

A tous les Chefs qui m'ont formé semestres après semestres afin de devenir un meilleur médecin, merci,

A Papa, Maman, Christelle et Ichraq, merci pour votre soutien indéfectible,

A ma grande famille, du Congo à la France en passant par l'Allemagne et la Belgique, merci,

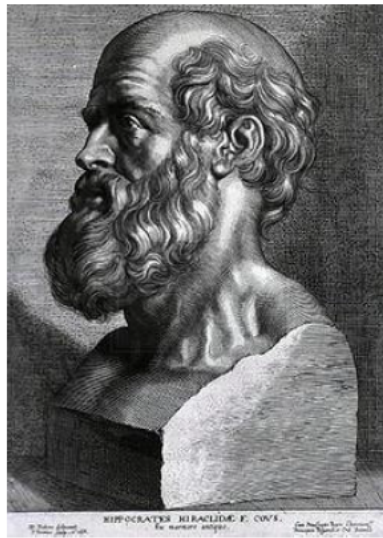
A mes ami(e)s Lorrains, pour ces moments partagés au quotidien pendant l'externat, pendant les trajets en conférence Parisienne,

A mes cointernes pour toutes ces journées et nuit passées ensemble, entre rires et « râleries », merci à vous tous !

Aux équipes soignantes et paramédicales pour votre investissement et votre humanité au quotidien,



A Mara et Zec, pour votre bonne humeur.



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Patrick BAVELELE

LA VACCINATION ANTIGRIPPALE MODIFIE-T-ELLE LE PRONOSTIC DES  
PATIENTS AGES HOSPITALISES AVEC GRIPPE ?

**RÉSUMÉ**

Introduction :

Peu d'études s'intéressent à l'effet de la vaccination contre la grippe pour limiter les complications chez des sujets malades. Notre objectif était de déterminer si la vaccination contre la grippe chez les sujets âgés réduit les risques de développer des complications.

Matériel et méthode :

Nous avons effectué une analyse comparative des cas de grippe de patients vaccinés et non vaccinés dans une population âgée (>75 ans), hospitalisée, issue d'une cohorte observationnelle rétrospective nationale déclarative durant l'épidémie 2016-2017 en France. La comparaison concernait les complications médicales immédiates et à 3 mois, les institutionnalisations et réhospitalisations.

Résultats :

Sur les 515 patients, le statut vaccinal était connu pour 243. 159 patients étaient vaccinés. Les 2 groupes étaient comparables. Seul le nombre de comorbidités était significativement supérieur dans le groupe vacciné (Score de Charlson=2 chez les vaccinés contre 1 chez les non vaccinés ( $p=0,01$ )). L'évolution intra-hospitalière était équivalente, sauf pour le syndrome confusionnel plus important chez les non vaccinés. A 3 mois, la mortalité, les réhospitalisations, et l'institutionnalisation étaient équivalents. Les vaccinés avaient un statut fonctionnel (ADL, 4,5 versus 2) significativement supérieur.

## Conclusion :

Les patients hospitalisés pour grippe et vaccinés présentaient plus de comorbidités que les non vaccinés mais la récupération fonctionnelle a été meilleure chez ces patients vaccinés. Au vu du caractère rétrospectif de l'étude, il est important de confirmer ces résultats et considérer le statut fonctionnel dans les études d'efficacité vaccinale des populations âgées.

MOTS CLÉS : Grippe, Vaccination, Complications, Patients âgés

FILIÈRE : MEDECINE

## **ABSTRACT**

### **Background:**

Few studies are conducted in older adults in order to determine if being vaccinated against influenza prevents from complications, despite the occurrence of influenza in a vaccinated patient. Our objective was therefore to determine if vaccination against influenza in the elderly reduces the risk of developing complications.

### **Methods:**

We performed a comparative analysis of influenza cases in vaccinated and unvaccinated patients in an elderly population (>75 years). Hospitalized patients from a national retrospective observational cohort were included during the 2016-2017 epidemic in France. Data were declarative. Immediate and 3-months follow-up outcomes were analyzed.

### **Results:**

Among 515 patients, the vaccination status was known for 243 patients. 159 patients were vaccinated. There was no significant difference between the 2 groups for the baseline status. Only the number of comorbidities was significantly higher in the vaccinated group (Charlson index=2 in the vaccinated group versus 1 in the unvaccinated group ( $p = 0.01$ )). In-hospital outcomes were not different. At 3 months, the rates of mortality, rehospitalization, and admission to EHPAD were similar but the vaccinated group had a significantly higher level of functional recovery (ADL, 4.5 versus 2).

### **Conclusion:**

Patients vaccinated against influenza and hospitalized had more co-morbidities than unvaccinated patients who were also infected. However, functional recovery was better in these vaccinated patients. Functional status should be considered in studies involving older adults.

KEY WORDS : Influenza, Vaccination, Complications, Older adults

FILIÈRE : MEDECINE

## **Table des matières**

Liste des tableaux .....	14
Liste des figures.....	14
Liste des abréviations .....	15
INTRODUCTION.....	16
MATERIEL ET METHODE .....	18
Recueil des données.....	18
Analyse statistique .....	20
RESULTATS .....	22
DISCUSSION .....	24
Références .....	39

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population .....	32
Tableau 2 : Complications et traitements chez les patients atteints de grippe .....	34
Tableau 3 : Facteurs associés à l'ADL post-hospitalisation .....	36

## Liste des figures

Figure 1 : Flow chart .....	31
-----------------------------	----



## Liste des abréviations

ADL : *Activities of Daily Living*

AGGIR : Autonomie gérontologique groupes iso-ressources

AIT : Accident ischémique transitoire

APA : Allocation personnalisée d'autonomie

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CIRS-G : *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*

GINGER : Groupe d'Infectio-Gériatrie

GIR : Groupe Iso-Ressources

HR : *Hazard Ratio*

IQR : Ecart interquartile

OR : *Odds Ratio*

RH : *Relative Hazard*

RT-PCR : *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*

SFGG : Société Française de Gériatrie et Gérontologie

SOFA : *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

USC : Unité de Soins Continus

## INTRODUCTION

La grippe est associée à une importante morbidité et mortalité en France et dans le monde, ce qui en fait un enjeu de santé publique majeur.(1,2) La population âgée est particulièrement atteinte avec 41 000 passages aux urgences en France durant l'épidémie grippale 2016-2017, dont 6500 patients hospitalisés et parmi eux 56% étaient âgés de 75 ans et plus.(3)

Durant l'épidémie 2016-2017, 21 200 décès dont 14 358 ont été attribuables à la grippe. Les personnes âgées de 75 ans et plus étaient les plus touchées représentant 91% des décès. Parmi 1479 patients admis en réanimation, 92% présentaient des facteurs de risque de gravité tels que l'âge (supérieur à 65 ans) et la présence de comorbidités avec par ordre de fréquence les pathologies pulmonaires (43%), cardiaques (34%), et le diabète (27%). Le statut vaccinal des cas graves n'était connu que pour 1094 patients mais une majorité (63%) n'étaient pas vaccinés.(3)

L'infection grippale est associée à de nombreuses complications organiques qui historiquement sont pulmonaires d'origine infectieuse comme la surinfection pulmonaire bactérienne ou la décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).(4) Il existe cependant des complications extra-pulmonaires telles que celles d'origine cardiaque (myocardites, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque aiguë)(5), d'origine neurologiques (accident vasculaire cérébral, encéphalite) mais aussi des décompensations de comorbidités préexistantes comme l'insuffisance rénale chronique, ou le diabète.(6–10) Enfin, le fardeau de la grippe se retrouve également dans son impact sur le statut fonctionnel des patients les plus âgés ou les plus comorbides qui ont des formes plus sévères de la maladie et des conséquences plus graves.(11)

Chaque année en France, la prévalence de la grippe et l'efficacité vaccinale sont estimées grâce au réseau Sentinelles. Leurs modélisations statistiques permettent de prévoir la dynamique de l'épidémie en temps réel, ce qui permet de se rendre compte de la gravité de

l'épidémie. La généralisation progressive du diagnostic de grippe par RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) depuis l'épidémie de 2009 permet une mesure plus précise du nombre de cas et de l'impact de la grippe chez les patients âgés.(12)

Le principal moyen de prévention est la vaccination. Elle est recommandée et gratuite en France pour les plus de 65 ans et son efficacité est évaluée par la réduction du nombre d'hospitalisations liées à la grippe et de la mortalité toutes causes. L'impact positif de la vaccination chez les sujets âgés sur la mortalité a été constaté sur l'analyse des données françaises entre 2000 et 2009 avec environ 2500 décès évités chaque années grâce à la vaccination.(13) Par ailleurs, des études ont rapporté une diminution du risque de complication cardiovasculaire chez les patients vaccinés contre la grippe.(1)

Chaque année en Europe, l'efficacité vaccinale est variable mais reste modérée sur la prévention de l'incidence de la grippe (36% en 2017-2018 et 59% en 2018-2019 pour tous les groupes à risques et tous virus confondus).(14,15)

Nous ne savons pas si le bénéfice de la vaccination globale est uniquement lié à la diminution de la prévalence de la maladie ou s'il existe aussi un impact par la diminution de la gravité de la maladie.

Ainsi, dans la population âgée, il paraît opportun de déterminer si la vaccination contre la grippe diminue la gravité de l'infection.

L'étude Pratique et Usage en Gériatrie et Gérontologie sur la Grippe en 2017 en association avec le Groupe Infectio-Gériatrie (GINGER) a répertorié les cas de gripes confirmés hospitalisés en France afin de mesurer le fardeau de cette pathologie. Notre objectif au sein de cette cohorte était donc de déterminer l'impact de la vaccination chez des patients hospitalisés et atteints de grippe et de déterminer si la vaccination contre la grippe chez les sujets âgés réduit les risques de développer des complications à court et moyen terme.

## **MATERIEL ET METHODE**

### Recueil des données

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique à visée descriptive menée pendant l'épidémie grippale 2016-2017. Elle a été élaborée par le groupe GINGER, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) et a été proposée dans le cadre des enquêtes Pratique et Usage en Gériatrie et Gérontologie. Les unités d'infectiologie et de gériatrie ont été invitées à remplir un questionnaire.

La période pendant laquelle les investigateurs ont été conviés à participer à l'étude a été du 1er avril au 30 août 2017.

Les critères d'inclusion étaient : les adultes âgés d'au moins 75 ans, hospitalisés dans la période définie allant du 15 décembre 2016 au 28 février 2017 avec infection grippale, confirmée par RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés profonds. La durée de suivi des patients était de 3 mois après la survenue de l'infection grippale.

Le critère d'exclusion était l'existence d'une procédure juridique (tutelle ou curatelle).

515 patients provenant de 72 centres en France ont été inclus dans la cohorte initiale. La date d'entrée était fixée le jour du résultat positif de la RT-PCR grippale. Au sein de cette population, l'analyse a été effectuée chez les patients dont le statut vaccinal était connu.

La connaissance du statut vaccinal était déclarative, recherchée par les investigateurs auprès du patient, de la famille, du médecin traitant ou du pharmacien. Les patients ayant été vaccinés lors de la période étudiée ont reçu un vaccin trivalent inactivé incluant deux souches de virus grippal A, une souche A(H1N1) et une souche A(H3N2), et une souche de virus grippal B. Les vaccins commercialisés à cette période étaient IMMUGRIP®, INFLUVAC® et VAXIGRIP®. L'administration du vaccin avait été effectuée avant l'hospitalisation sans que la date précise d'injection ait été collectée.

Le critère de jugement principal choisi était de comparer la prévalence des complications pendant l'hospitalisation (la mortalité, la décompensation d'organe (confusion), la dépendance fonctionnelle) et à 3 mois, entre les groupes vaccinés et non vaccinés.

Les critères de jugement secondaires étaient le mode de sortie d'hospitalisation (nombre d'institutionnalisation, nombre de sortie en Soins de Suite et Réadaptation (SSR)) et l'évolution à 3 mois.

Afin de décrire la population, des variables sociodémographiques ont été recueillies : l'âge, le sexe, le lieu de vie, le Groupe Iso-Ressource (GIR) à l'admission, les *Activities Daily Living* (ADL) à J-10 ainsi que le contact post-hospitalisation et les ADL après hospitalisation.

L'ADL est un score qui explore 6 activités de base de la vie courante : hygiène, habillage, capacité à aller aux toilettes, locomotion, continence et capacité à manger. L'absence de dépendance à un item est cotée 1, une dépendance complète 0 et une dépendance partielle 0,5. Le score maximal est de 6 (absence de dépendance) et le score minimal 0 (dépendance totale).

Le GIR correspond à 6 groupes iso-ressources. La répartition dans les groupes est réalisée avec la grille autonomie gérontologique groupe iso-ressources (AGGIR) qui est un outil destiné à évaluer l'aide humaine nécessaire à la prise en charge d'une dépendance physique et psychique pour l'accomplissement des actes quotidiens. Elle permet l'attribution de l'allocation personnalisée d'autonomie (APA). Le GIR varie de 1 (personne avec besoin d'aide maximal) à 6 (sans besoin d'aide).

Les comorbidités des patients ont également été récoltées : les items du Score de Charlson avec la démence, le diabète, la survenue d'accident ischémique transitoire (AIT) et/ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), l'insuffisance rénale chronique, l'infarctus du myocarde, la maladie pulmonaire chronique, le cancer, la dépression, l'artériopathie des membres inférieurs, le rétrécissement aortique, le rétrécissement aortique serré, les hépatopathies légères,

modérées et sévères, la maladie ulcéreuse gastroduodénale et la survenue d'au moins 2 chutes dans l'année.

Les complications survenant pendant l'hospitalisation ont également été recueillies : la décompensation cardiaque, le syndrome confusionnel, la décompensation d'une insuffisance rénale, la décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive, la survenue d'un accident vasculaire cérébral, le transfert en soins intensifs et le décès hospitalier.

Des données concernant l'hospitalisation ont été récoltées : la durée d'hospitalisation en jour, le mode de sortie (au domicile, en SSR ou institutionnalisation).

Les traitements spécifiques antigrippaux reçus (posologie et durée), et les traitements antibiotiques (durée) reçus ont été répertoriés.

Les autorisations du Comité de Protection des Personnes ont été accordées selon la loi Jardé et la méthodologie de référence MR-004.

### Analyse statistique

Une analyse descriptive des données a été effectuée selon les caractéristiques à l'inclusion.

Pour les variables quantitatives, la moyenne et l'écart-type ont été calculés et pour les variables qualitatives, les pourcentages et leur intervalle de confiance ont été calculés.

Pour répondre à l'objectif de l'étude, la survenue de complications a été analysée en sous-groupe (patients vaccinés vs patients non vaccinés). La comparaison des groupes a été effectuée avec un test non paramétrique T de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives et un test de Chi 2 ou un test de Fisher pour les variables qualitatives avec un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

Par ailleurs, une analyse des facteurs associés au statut fonctionnel à 3 mois (ADL) a été réalisée en univarié avec un test T de Wilcoxon- Mann-Whitney et en multivarié par une régression logistique ordinale.

## RESULTATS

Sur les 515 patients avec RT-PCR grippe positive sur les 72 centres, le statut vaccinal préhospitalier a pu être connu pour 243 patients. On dénombre 159 patients sur 243 qui étaient vaccinés (65,4%).

Dans cette population l'âge médian était de 87 ans (IQR [83-91]), 62% des patients étaient des femmes. La majorité des patients (87%) vivaient au domicile et (13%) en EHPAD. La couverture vaccinale de la population était de 65%. Le score médian des ADL avant admission était comparable dans les 2 groupes (4,5 [3,0-6,0] chez les patients vaccinés vs 3,5 [3,0-6,0] chez les patients non vaccinés ;  $p=0.74$ ). Le score de Charlson médian était de 2 [1-3], la comorbidité la plus fréquemment retrouvée était la démence (34%). Enfin, il faut noter que le taux de grippe nosocomiale (20%) est équivalent dans les 2 groupes. (Tableau 1)

49% des patients présentaient une décompensation d'organe avec une majorité de décompensation cardiaque (23%) pendant l'épisode de grippe. Le décès hospitalier était de 7%. La majorité des patients rentrent au domicile après hospitalisation (72%). (Tableau 2)

On constate un taux significativement plus faible dans la survenue de syndrome confusionnel, 10% dans le groupe vaccinés et 19% dans le groupe non vaccinés ( $p=0,05$ ). A l'opposé on ne retrouve aucune différence pour les autres décompensations d'organe.

On ne retrouve pas non plus, entre les groupes vaccinés et non vaccinés, de différence significative sur l'usage d'antibiotiques, d'antiviraux et de durée de traitement.

Sur le plan évolutif intrahospitalier, on ne retrouvait aucune différence significative (transfert en soins intensifs, mortalité hospitalière et post-hospitalisation).

Sur le plan évolutif à 3 mois, on ne retrouve pas de différence significative concernant le taux de réhospitalisation. Le taux de mortalité à 3 mois est de 39/243 soit 16,05%. Il n'y a pas



de différence entre les groupes vaccinés et non vaccinés en ce qui concerne la mortalité intrahospitalière et à 3 mois.

Les ADL à 3 mois étaient en moyenne significativement plus élevées dans le groupe des patients vaccinés (4,5 [2,9-5,1]) en comparaison au groupe des patients non vaccinés (2 [1,3-2,8]),  $p < 0,01$ . L'évolution des ADL entre J-10 et post-hospitalisation était disponible pour 46 patients, 35% des patients vaccinés ont eu une perte d'autonomie contre 44% chez les patients non vaccinés et un gain d'autonomie était observé chez 24% des patients vaccinés vs 11% chez les patients non vaccinés. (Tableau 2). L'association significative entre le fait d'être vacciné et le statut fonctionnel (ADL) en post-hospitalisation à 3 mois (médiane de 4,5 vs 2,0,  $p < 0,01$ ) était indépendante (coefficient 1,8 [0,4-3,2],  $p = 0,01$ ) des autres facteurs associés habituellement au déclin fonctionnel tels que décompensation cardiaque, syndrome confusionnel ou comorbidité (score de Charlson). (Tableau 3)

## DISCUSSION

Notre étude a comparé la gravité de la grippe chez des patients vaccinés et non vaccinés en termes d'évolution intrahospitalière et à moyen terme (3 mois) dans une population âgée hospitalisée avec grippe. Elle met en évidence que la population vaccinée a plus de comorbidités, mais qu'elle présente moins de syndrome confusionnel et qu'il existe un bénéfice significatif sur la perte d'autonomie fonctionnelle chez les adultes âgés vaccinés pendant l'épidémie 2016-2017.

Dans cette cohorte nationale nous montrons aussi que cette efficacité du vaccin sur l'autonomie fonctionnelle à 3 mois est indépendante des autres complications (infectieuses, cardiaques, neurologiques) alors que les taux d'utilisation de traitement spécifique étaient équivalents (antiviraux, antibiotiques).

Nos données suggèrent que même si la vaccination antigrippale n'a peut-être pas réussi à prévenir l'infection grippale chez certains patients vaccinés pour la saison 2016-2017, elle peut avoir protégé ces mêmes personnes contre des issues plus graves associées à la grippe.(16)

Des études ont montré l'impact des maladies infectieuses sur la survenue d'un syndrome confusionnel. Dans une revue de la littérature réalisée par Inouye *et al.*, il a été montré que le principal facteur prédisposant à un syndrome confusionnel était la présence de troubles neurocognitifs (retrouvé dans 11 études).(17) De nombreux facteurs précipitants sont identifiés, dont les infections qui augmentent le risque de 3,1 de développer un syndrome confusionnel. La survenue d'un syndrome confusionnel est fréquente chez les patients âgés atteints de grippe, cela est lié au seuil confusionnel abaissé du fait du vieillissement normal et des pathologies neurocognitives évoluant. Notre étude retrouve une différence significative dans la survenue d'un syndrome confusionnel chez les patients âgés. En ce qui concerne la grippe, dans l'étude de Lam *et al.*, il a été retrouvé en analyse multivariée que la survenue d'un syndrome

confusionnel chez un patient considéré robuste est associée à la grippe (*Odds Ratio* (OR)=2,0 [1,2-3,3]; p = 0,004).(18)

Notre étude ne retrouve pas d'effet protecteur de la vaccination anti-grippale sur la décompensation cardiaque. Néanmoins dans l'étude Danoise de Modin *et al.*(19) et dans l'étude PARADIGM-HF de Vardeny *et al.*(20), la vaccination contre la grippe est associée à une diminution significative de la mortalité toutes causes et ainsi que de la mortalité d'origine cardiovasculaire. Dans la première étude, la vaccination a été montrée comme étant efficace avec un *Hazard Ratio* (HR) pour la mortalité toutes causes de 0,82 [0,81–0,84] (p<0,001) et pour la mortalité cardiovasculaire le HR est également de 0,82 [0,81-0,84] (p<0,001). En ce qui concerne la seconde étude, le HR est de 0,81 [0,67-0,97] (p=0,015) dans l'analyse de l'association entre vaccination pour grippe et mortalité toutes causes. Cependant, on remarque que dans ces études la moyenne d'âge des patients est plus jeune que dans la nôtre (73,3 ans dans l'étude de Modin *et al.*, 62,7 et 67,9 ans respectivement dans les groupes non vaccinés et vaccinés de l'étude de Vardeny *et al.*). Le nombre de comorbidités est comparable au nôtre, la différence d'effectif peut expliquer la significativité des résultats par rapport à notre étude.

La vaccination antigrippale ne semble par contre pas modifier la survenue de décompensation d'autres organes pendant l'hospitalisation et à 3 mois. On ne constate pas d'impact sur la mortalité toutes causes chez les patients vaccinés et sur le taux de transfert en Unités de Soins Continus (USC). Des études antérieures ont mis en évidence une diminution de la mortalité hospitalière dans la population vaccinée avec notamment une diminution de la mortalité d'origine cardiovasculaire.(19) Ce n'est pas la première fois que l'effet protecteur d'un vaccin sur la mortalité a été mis en évidence. En effet, dans l'étude de Vila-Córcoles *et al.* sur la vaccination contre le pneumocoque, il est montré que la vaccination ne diminue pas l'incidence de la pneumonie mais qu'elle diminue la mortalité liée à la pneumonie HR=0,28 [0,09-0,83].(21)

Nous avons retrouvé dans 4 études (Casado *et al.*, Arriola *et al.*, Castilla *et al.*, Catania *et al.*) qui abordent l'aspect de gravité de l'infection grippale, que la vaccination modifie le pronostic des patients grippés. (22–25) Ces études pour la plupart multicentriques, dont l'une cas témoin (Castilla *et al.*)(24), concluent à un effet bénéfique de la vaccination sur des critères de gravité. Les critères de gravité choisis dans ces études sont le transfert en soins intensifs et le décès hospitalier. La vaccination a été associée à une diminution de la gravité selon ces critères dans toutes ces études. Dans l'étude de Catania *et al.*, il a été montré que la vaccination prévenait des formes graves de la grippe avec moins de transfert en USC (9,1% vs 33,3%,  $p=0,053$  et  $OR=5,0$  [0,98-25,4]).(25) Dans l'étude de Castilla *et al.*, il a été démontré que la vaccination permet de prévenir les formes graves de grippe, la vaccination est un facteur de bon pronostic avec une réduction de l'incidence des complications.(24) Avec l'étude de Arriola *et al.*, un effet protecteur de la vaccination sur le décès hospitalier et le transfert en soins intensifs est aussi démontré.(23) En effet, il est mis en évidence pour les personnes âgées de 65 ans et plus, un effet protecteur du vaccin sur l'admission en USC ( $OR$  ajusté=0,63 [0,48-0,81]), le décès à l'hôpital ( $OR$  ajusté=0,39 [0,17-0,66]), une durée de séjour plus courte en USC (*Relative Hazard* (RH) ajusté=1,34 [1,06-1,73]), et durée de séjour courte à l'hôpital (RH ajusté=1,24 [1,13-1,37]). On ne conclut pas à cet effet bénéfique de la vaccination selon ces critères dans notre étude. Néanmoins, notre typologie de patient est différente de celles des études précédemment citées. En effet, dans l'étude de Casado *et al.*, la moyenne d'âge de la tranche des >65 ans est de 78 ans (22), dans les études de Arriola *et al.*, Castilla *et al.* et Catania *et al.* la tranche d'âge supérieure est de >65 ans sans moyenne d'âge mentionnée.(23–25) Or, on sait aujourd'hui que l'âge avancé augmente la probabilité de décès dans l'infection grippale, avec un taux de décès de 10% chez les >80 ans contre 7% dans la tranche d'âge 60-79 ans comme mentionné dans une étude de Santé Publique France.(26) On constate par ailleurs un nombre plus élevé de comorbidité pour les patients inclus dans notre étude. De plus, nous avons mesuré

la survenue de différentes complications (près de 50% des patients de notre étude ont eu des complications pendant l'hospitalisation), alors que ce critère n'a été pris en compte que dans l'étude de Arriola *et al.* avec seulement la survenue de pneumopathie, considérée par sa seule présence comme un critère de gravité.(23) Par ailleurs, dans l'étude de Deiss *et al.*, il a été montré que la vaccination contre la grippe permettait de réduire la durée et la gravité des symptômes. Les critères utilisés comportaient la douleur thoracique (43,2% vs 21,6%,  $p = 0,007$ ) et la fatigue (86,4% vs 65,8%,  $p = 0,010$ ). Cependant, l'âge moyen de la population de l'étude est inférieur à celui de notre étude.(27)

Notre étude n'a pas permis de conclure significativement sur le transfert en USC, ceci s'explique probablement par le statut fonctionnel initial de notre population qui n'est pas maximal (ADL médian 4,5 chez les vaccinés et 3,5 chez les non vaccinés) limitant l'indication de ces transferts. Dans l'étude de Guidet *et al.*, il a été montré que l'âge avancé était un facteur indépendant de mise en place de limitation de soin (OR=1,23 [1,11–1,35] ;  $p < 0,0001$ ) avec une augmentation de la durée de séjour en USC.(28) Dans cette étude l'âge médian des patients qui ont eu une limitation de soin était de 84 ans, ils représentaient 12,2% de l'effectif total et étaient considérés comme plus fragiles et plus gravement malades. En effet, dans la description de la population, on constate que le score de fragilité médian est à 5 (IQR 3-6), le score SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) médian à 10 (IQR 7-13). La prévalence des défaillances circulatoires et respiratoires est plus importante dans ce groupe (16,5%). Dans notre étude, l'incidence des transferts en USC est faible (6% de la population totale), notre effectif limité ne nous permet pas de mettre en évidence un effet protecteur de la vaccination sur le transfert en USC.

Chez les patients âgés, la gravité d'une affection ne se limite pas au pronostic à court terme de la pathologie. A notre connaissance, notre étude est la première à montrer que la

vaccination anti-grippale a un impact sur la survenue d'une dépendance fonctionnelle exprimée par l'ADL chez les sujets âgés.

D'autres ont montré l'impact sur le statut fonctionnel (en ADL et *Intrumental* ADL) notamment des maladies respiratoires. Dans l'étude de Cabré *et al.*, ils ont recherché les facteurs associés à la mortalité dans les pneumopathies. Une régression logistique multiple met en évidence que le principal facteur associé de manière indépendante à la mortalité dans une pneumonie est un index de Barthel inférieur à 60 (OR=4,89 [1,27-18,9]).(29)

L'impact de la grippe sur le statut fonctionnel a été montré dans l'étude de Gozalo *et al.* .(11) Dans cette étude rétrospective sur 6 saisons, il a été montré en analyse multivariée que la mortalité au cours d'une infection grippale est fortement associée à plusieurs facteurs dont un important déclin fonctionnel (perte de >4 points d'ADL) ( $\beta = 0,32$  ;  $p < 0,001$ ).

Le déclin fonctionnel peut être le résultat de nombreuses pathologies aiguës et chroniques et d'hospitalisation récurrente. Dans une publication de la Haute Autorité de Santé, il est identifié 6 principales causes de dépendance iatrogène qui sont le syndrome d'immobilisation, la confusion, la dénutrition, les chutes et les incontinences urinaires.(30) Il a également été démontré dans l'étude de Lesende *et al.* que la perte d'indépendance fonctionnelle est associée principalement à l'âge et aux réhospitalisations.(31) On pourrait donc penser que ce sont les autres complications de la grippe ou d'autres pathologies intercurrentes qui pendant les 3 mois ont provoqué plus de dépendance chez les non vaccinés. Néanmoins, on ne retrouve pas de différence dans le nombre de comorbidités et dans le taux de réhospitalisations des deux groupes. Dans notre étude, le déclin fonctionnel est associé à la décompensation cardiaque, au syndrome confusionnel et aux comorbidités estimées par le score de Charlson. Le statut fonctionnel des patients vaccinés était plus élevé que celui des patients non vaccinés. Il y a 80% de chance de ne pas avoir de déclin du statut fonctionnel si le patient a été vacciné, et cela même

si on retrouve une décompensation cardiaque, un syndrome confusionnel et un score de Charlson élevé.

Notre étude possède des limites. La principale est la perte de données liée au caractère rétrospectif. Le statut fonctionnel à 3 mois de l'hospitalisation n'a été disponible que pour 50 patients. Cette perte de données est indépendante du service d'hospitalisation (Médecine-Chirurgie-Obstétrique, gériatrie, maladies infectieuses). Cela conduit à un faible nombre de patients. Cependant, il ne s'agit que de la première étude qui explore l'impact du vaccin sur le statut fonctionnel des patients.

Aussi, le recueil du statut vaccinal est déclaratif ce qui nous expose à un biais de mémorisation malgré le fait que la même procédure ait été réalisée dans tous les centres, en recherchant l'information auprès des professionnels de santé prioritairement.

L'usage du score de Charlson pour lequel une association avec le déclin fonctionnel a été retrouvée en analyse multivariée est également discutable. Ce dernier permet de calculer l'espérance de vie à 10 ans. Compte tenu de la moyenne d'âge des patients et du critère de jugement principal il serait plus pertinent d'utiliser le score CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric*). Il donne néanmoins une idée de la lourdeur des comorbidités. Les patients vaccinés restaient plus comorbides que les non vaccinés laissant penser à une gravité potentielle de la grippe plus forte dans cette population.

L'absence de données sur le sérotype du virus et la dose de vaccin antigrippal administrée constitue une autre limite car il est démontré que l'efficacité vaccinale varie en fonction des souches et des saisons.(32) Au cours de la saison 2016 – 2017, on constate une circulation majoritaire du sérotype H3N2, l'efficacité vaccinale était faible du fait d'une virulence plus importante de cette souche.(33,34) Cependant l'étude étant nationale et les circulations virales

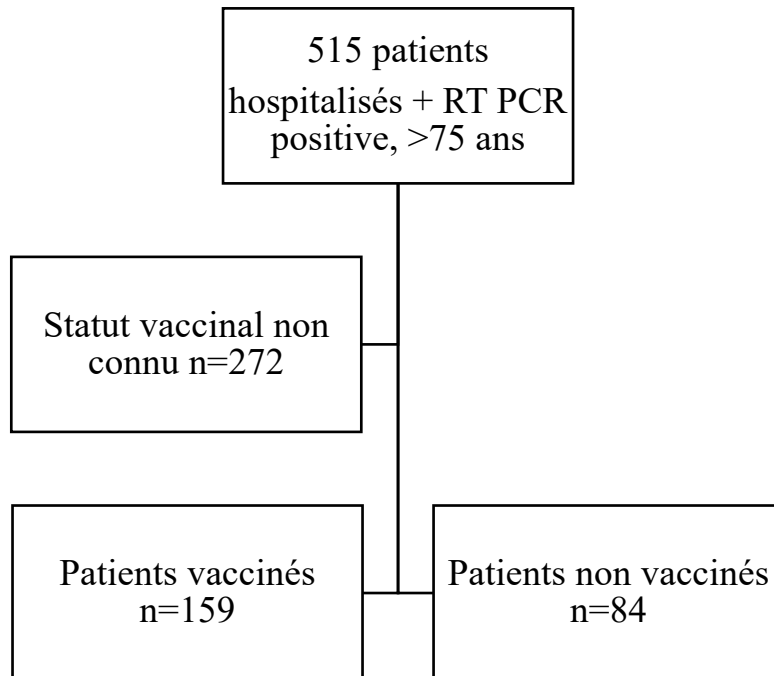
variables d'une région à l'autre , on peut faire l'hypothèse qu'il existe une distribution large des souches virales.

En outre, notre analyse a été réalisée chez des patients hospitalisés avec grippe confirmée en laboratoire, nous ne savons pas si nos résultats sont extrapolables aux patients non hospitalisés.

Le recrutement des patients est multicentrique ce qui représente un point fort de notre étude.

En conclusion, les patients âgés, hospitalisés pour grippe et vaccinés contre la grippe durant l'épidémie 2016-2017 présentaient plus de comorbidités, mais moins graves sur les critères gériatriques, que les patients également infectés non vaccinés. Sur le plan évolutif, ils avaient aussi un statut fonctionnel meilleur à 3 mois. La vaccination contre la grippe améliore le statut fonctionnel chez les patients infectés. Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, il est important à la fois de confirmer ces résultats et de considérer dans les études d'efficacité vaccinale des populations âgées, le statut fonctionnel comme un critère évolutif principal.





**Figure 1 : Flow chart**

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

	<b>Population totale (N=243)</b>	<b>Patients vaccinés (N=159)</b>	<b>Patients non vaccinés (N=84)</b>	<b>P</b>
Sexe féminin**, n (%)	151 (62%)	105 (66%)	46 (55%)	0,09
Age* (/242), médiane [IQR]	87 [83-91]	87 [83-92]	86 [83-89]	0,18
Vie à domicile** (/238), n (%)	207 (87%)	134 (86%)	73 (89%)	0,50
Durée hospitalisation en jour* (/216), médiane [IQR]	12 [6-18]	10 [6-17]	13 [8-18]	0,26
Score de Charlson*, médiane [IQR]	2,0 [1,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,3]	0,01
Nombre de comorbidités*, médiane [IQR]	2,0 [1,0-3,0]	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,3]	0,01
<b>Type de comorbidité</b>				
Démence**, n (%)	83 (34%)	54 (34%)	29 (35%)	0,93
Diabète**, n (%)	49 (20%)	36 (23%)	13 (15%)	0,19
AIT / AVC**, n (%)	41 (17%)	26 (16%)	15 (18%)	0,77
Insuffisance rénale**, n (%)	43 (18%)	30 (19%)	13 (15%)	0,51
Infarctus du myocarde**, n (%)	51 (21%)	37 (23%)	14 (17%)	0,23
Maladie pulmonaire chronique**, n (%)	50 (21%)	35 (22%)	15 (18%)	0,45
Cancer**, n (%)	38 (16%)	30 (19%)	8 (10%)	0,06
Dépression**, n (%)	34 (14%)	23 (14%)	11 (13%)	0,77
Au moins 2 chutes dans l'année**, n (%)	34 (14%)	23 (14%)	11 (13%)	0,77
Artériopathie périphérique**, n (%)	29 (12%)	21 (13%)	8 (10%)	0,40
Rétrécissement aortique***, n (%)	11 (5%)	10 (6%)	1 (1%)	0,06

---

Maladie ulcéreuse***, n (%)	10 (4%)	8 (5%)	2 (2%)	0,27
Hépatopathie***, n (%)	3 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0,73
Grippe nosocomiale** (/235), n (%)	48 (20%)	34 (22%)	14 (18%)	0,42

---

n : nombre de patients

N : nombre de patients par groupe

\* Test T de Wilcoxon-Mann-Whitney - \*\* Test Chi2 - \*\*\* Test exact de Fisher

IQR : écart interquartile

AIT : accident ischémique transitoire

AVC : accident vasculaire cérébral

**Tableau 2 : Complications et traitements chez les patients atteints de grippe**

	<b>Population totale (N=243)</b>	<b>Patients vaccinés (N=159)</b>	<b>Patients non vaccinés (N=84)</b>	<b>P</b>
Traitement Oseltamivir** (/234), n (%)	141 (60%)	94 (61%)	47 (58%)	0,61
Durée traitement Oseltamivir* (/136), médiane [IQR]	5 [5-5]	5 [5-5]	5 [5-5]	0,53
Traitement antibiotique** (/237), n (%)	141 (59%)	89 (57%)	52 (64%)	0,29
Durée traitement antibiotique* (/134), médiane [IQR]	7 [7-10]	7 [7-10]	7 [7-10]	0,95
Nombre de décompensations*, médiane [IQR]	0 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-1]	0,35
Au moins une décompensation**, n (%)	119 (49%)	81 (51%)	38 (45%)	0,40
Décompensation cardiaque**, n (%)	55 (23%)	41 (26%)	14 (17%)	0,11
Syndrome confusionnel**, n (%)	32 (13%)	16 (10%)	16 (19%)	0,05
BPCO**, n (%)	27 (11%)	20 (13%)	7 (8%)	0,32
Décompensation rénale**, n (%)	20 (8%)	15 (9%)	5 (6%)	0,35
Transfert en Soins Intensifs***, n (%)	14 (6%)	7 (4%)	7 (8%)	0,17
Mode sortie** (/219), n (%)				0,40
Retour à domicile	157 (72%)	106 (74%)	51 (67%)	

Transfert en SSR	36 (16%)	20 (14%)	16 (21%)	
Institutionnalisation	26 (12%)	17 (12%)	9 (12%)	
Décès hospitalier**, n (%)	17 (7%)	12 (8%)	5 (6%)	0,64
Contact à 3 mois				
Décès post hospitalisation** (/192), n (%)	22 (11%)	16 (13%)	6 (9%)	0,34
Ré-hospitalisation non programmée** (/197), n (%)	55 (28%)	39 (31%)	16 (22%)	0,18
Patient institutionnalisé** (/195), n (%)	45 (23%)	28 (23%)	17 (24%)	0,83
GIR à l'admission* (/62), médiane [IQR]	3 [2-5]	3 [2-5]	3 [2-4]	0,51
ADL à J-10* (/108), médiane [IQR]	4,5 [3,0-6,0]	4,5 [3,0-6,0]	3,5 [3,0-6,0]	0,74
ADL à 3 mois* (/50), médiane [IQR]	4,0 [2,0-5,0]	4,5 [2,9-5,1]	2,0 [1,3-2,8]	<0,01
Evolution ADL de J-10 à post hospitalisation* (/46), n (%)				0,68
Perte d'autonomie	17 (37%)	13 (35%)	4 (44%)	
Neutre	19 (41%)	15 (41%)	4 (44%)	
Gain d'autonomie	10 (22%)	9 (24%)	1 (11%)	

n : nombre de patients

N : nombre de patients par groupe

\* Test T de Wilcoxon-Mann-Whitney - \*\* Test Chi2 - \*\*\* Test exact de Fisher

IQR : écart interquartile

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; SSR : Soins de Suite et Réadaptation ; GIR : Groupe Iso-Ressources ; ADL : *Activities of Daily Living*

**Tableau 3 : Facteurs associés à l'ADL post-hospitalisation**

	Analyse univariée				Analyse multivariée**		
	ADL post-hospitalisation		p*	n	Coefficient	Intervalle de Confiance à 95%	p
	Médiane	Moyenne					
Décompensation cardiaque	3,0	3,3	0,50	12	-1,1	[-2,4 ; 0,2]	0,11
Sans décompensation cardiaque	4,5	3,7		38	Réf		
Syndrome confusionnel	2,5	2,8	0,10	11	-0,4	[-1,7 ; 0,8]	0,53
Sans syndrome confusionnel	4,5	3,8		39	Réf		
Score de Charlson < 2	3,0	3,4	0,64	17	0,2	[-0,9 ; 1,3]	0,72
Score de Charlson >=2	4,0	3,7		33	Réf		
Vacciné	4,5	4,0	<0,0	40	1,8	[0,4 ; 3,2]	0,01
Non vacciné	2,0	2,3	1	10	Réf		

\* Test T de Wilcoxon-Mann-Whitney

\*\* Régression logistique ordinale

---

**THÈSE SOUTENUE PAR : BAVELELE Patrick**

**TITRE :**

**LA VACCINATION ANTIGRIPPALE MODIFIE-T-ELLE LE PRONOSTIC DES PATIENTS AGES HOSPITALISES AVEC GRIPPE.**

**CONCLUSIONS :**

La grippe est particulièrement sévère chez les patients âgés. Elle est responsable d'un grand nombre d'hospitalisations chaque année et d'une importante mortalité. La vaccination est la principale mesure préventive qui permet de réduire les hospitalisations liées à la grippe ainsi que la mortalité associée à l'infection. L'efficacité vaccinale est variable en fonction des saisons. Cependant, elle a montré un bénéfice sur les complications autres qu'infectieuses comme la mortalité cardiovasculaire (IDM), les complications respiratoires (BPCO). On ne sait pas si cette efficacité est liée à une diminution d'incidence de la grippe ou une diminution de la gravité de l'infection.

Peu d'études se sont intéressées à l'impact de la vaccination contre la grippe pour en limiter les complications chez des patients présentant une grippe. Cet angle de vue est intéressant dans la population qui est plus à risque de développer des complications. Notre objectif était donc de déterminer si la vaccination contre la grippe chez les sujets âgés réduit les risques de développer des complications.

Nous avons effectué une analyse comparative des cas de grippe de patients vaccinés et non vaccinés dans une population très âgées (>75ans), hospitalisée, issue d'une cohorte observationnelle rétrospective, nationale, déclarative, durant l'épidémie 2016-2017 en France. Nous avons comparé la survenue et la nature des complications médicales immédiates pendant l'hospitalisation et à 3 mois ainsi que les durées d'hospitalisation, le mode de sortie avec les entrées en institution et les réhospitalisations. Les données démographiques et médicales ont été récoltées, ainsi que la gravité de l'épisode grippal, l'utilisation des traitements spécifiques et l'usage des antibiotiques.

Parmi les 515 patients de la cohorte, le statut vaccinal était connu pour 243 d'entre eux 159 patients étaient vaccinés. Aucune différence significative des données médicales de base n'existait entre les deux groupes. Seul le nombre de comorbidités était significativement plus élevé dans le groupe vaccinés (index Charlson 2.2 chez les vaccinés contre 1.7 chez les non vaccinés  $p=0,02$ ). Plus de 50% des patients de chaque groupe avaient présenté une ou plusieurs décompensations d'organe ; seul le syndrome confusionnel était significativement moins fréquent dans le groupe vacciné. L'évolution intra-hospitalière était par contre équivalente. A 3 mois, les taux de mortalité, de réhospitalisation et d'entrée en institution étaient comparables.

Néanmoins, le groupe vacciné avait un niveau de récupération fonctionnel significativement supérieur (ADL 4,1 versus 2,3) indépendamment des autres complications et des traitements reçus.

Dans notre cohorte, les patients âgés vaccinés contre la grippe mais hospitalisés avec grippe présentaient plus de comorbidités que les patients également infectés et non vaccinés, mais avaient moins de syndrome confusionnel et, à 3 mois, une meilleure récupération fonctionnelle. Notre étude est cependant rétrospective et sur un nombre réduit d'individus. En raison de l'importance du statut fonctionnel sur la qualité de vie à titre individuel et en termes de coût à titre collectif, il paraît nécessaire de réaliser des études prospectives pour mieux déterminer l'impact du vaccin sur la gravité de la grippe dans cette population.

#### VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 25/08/20

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND  
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Gaëtan GAVAZZI

CHU de Grenoble  
Pôle Pluridisciplinaire de Médecine  
Médecine - Pédiatrie  
Professeur Gaëtan GAVAZZI  
RPPS 10003456224



## Références

1. Lam F, Chen T-L, Shih C-C, Lin C-S, Yeh C-C, Lee Y-J, et al. Protective effect of influenza vaccination on outcomes in geriatric stroke patients: A nationwide matched cohort study. *Atherosclerosis*. 1 mars 2019;282:85-90.
2. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 23 août 2013;347:f5061.
3. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2016-2017](#)
4. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1 oct 1995;123(7):518-27.
5. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 25 janv 2018;378(4):345-53.
6. Freitas ARR, Donalisio MR. Excess of Mortality in Adults and Elderly and Circulation of Subtypes of Influenza Virus in Southern Brazil. *Front Immunol*. 2017;8:1903.
7. Harrod K s., Brock B, Tipper J I. The Lung Epithelium Plays a Central Role in Influenza-Pneumococcal Coinfections. In: A27 VIRAL INFECTIONS: IMMUNITY AND BASIC MECHANISMS [Internet]. American Thoracic Society; 2020 [cité 26 mars 2020]. p. A1187-A1187. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Disponible sur: [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\\_MeetingAbstracts.A1187](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A1187)
8. Mohammad S, Korn K, Schellhaas B, Neurath MF, Goertz RS. Clinical Characteristics of Influenza in Season 2017/2018 in a German Emergency Department: A Retrospective Analysis. *Microbiol Insights*. 2019;12:1178636119890302.
9. Pizzini A, Burkert F, Theurl I, Weiss G, Bellmann-Weiler R. Prognostic impact of high sensitive Troponin T in patients with influenza virus infection: A retrospective analysis. *Heart Lung J Crit Care*. févr 2020;49(1):105-9.
10. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, Duval X, et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016;79:68-73.
11. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc*. juill 2012;60(7):1260-7.
12. Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al. La grippe saisonnière. *Pathol Biol (Paris)*. avr 2010;58(2):e51-7.

13. SPF. Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France, de novembre 2000 à avril 2009. Numéro thématique. Grippe 2014-2015 : une épidémie de forte intensité [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/impact-de-la-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-sur-la-mortalite-des-personnes-agees-en-france-de-novembre-2000-a-avril-2009.-numero-themati
14. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2017-2018
15. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: /import/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2018-2019
16. Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PloS One*. 2015;10(3):e0118369.
17. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 8 mars 2014;383(9920):911-22.
18. Lam P-P, Coleman BL, Green K, Powis J, Richardson D, Katz K, et al. Predictors of influenza among older adults in the emergency department. *BMC Infect Dis*. 28 oct 2016;16(1):615.
19. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*. 29 2019;139(5):575-86.
20. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 1 févr 2016;4(2):152-8.
21. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez T, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J*. 1 déc 2005;26(6):1086-91.
22. Casado I, Domínguez A, Toledo D, Chamorro J, Force L, Soldevila N, et al. Effect of influenza vaccination on the prognosis of hospitalized influenza patients. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):425-32.
23. Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza Vaccination Modifies Disease Severity Among Community-dwelling Adults Hospitalized With Influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 2017;65(8):1289-97.
24. Castilla J, Godoy P, Domínguez A, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juill 2013;57(2):167-75.
25. Catania J, Que LG, Govert JA, Hollingsworth JW, Wolfe CR. High intensive care unit admission rate for 2013-2014 influenza is associated with a low rate of vaccination. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2014;189(4):485-7.

26. Pivette M, Nicolay N, Lauzun V de, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(3):340-8.
27. Deiss RG, Arnold JC, Chen W-J, Echols S, Fairchok MP, Schofield C, et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine*. 16 déc 2015;33(51):7160-7.
28. Guidet B, Flaatten H, Boumendil A, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, et al. Withholding or withdrawing of life-sustaining therapy in older adults ( $\geq 80$  years) admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1027-38.
29. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Palomera E, Pallarés R. Functional status as a risk factor for mortality in very elderly patients with pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 5 juill 2008;131(5):167-70.
30. Prévenir la dépendance iatrogène liée à l'hospitalisation chez les personnes âgées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2801190/fr/prevenir-la-dependance-iatrogene-liee-a-l-hospitalisation-chez-les-personnes-agees](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801190/fr/prevenir-la-dependance-iatrogene-liee-a-l-hospitalisation-chez-les-personnes-agees)
31. Martín Lesende I, Mendibil Crespo LI, Castaño Manzanares S, Otter A-SD, Garaizar Bilbao I, Pisón Rodríguez J, et al. Functional decline and associated factors in patients with multimorbidity at 8 months of follow-up in primary care: the functionality in pluripathological patients (FUNCIPLUR) longitudinal descriptive study. *BMJ Open*. 28 2018;8(7):e022377.
32. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012-2013: variable protection by age and virus type. *J Infect Dis*. 15 mai 2015;211(10):1529-40.
33. Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, et al. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 6 avr 2017;22(14).
34. Risk assessment update: seasonal influenza, EU/EEA, 2016–2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-update-seasonal-influenza-eueea-2016-2017>