



**HAL**  
open science

# Étude de l'incidence, des caractéristiques clinico-biologiques et du pronostic des atteintes sévères du virus de la grippe en réanimation entre 2017 et 2020

Laura Bettane

► **To cite this version:**

Laura Bettane. Étude de l'incidence, des caractéristiques clinico-biologiques et du pronostic des atteintes sévères du virus de la grippe en réanimation entre 2017 et 2020. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03544418

**HAL Id: dumas-03544418**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544418>**

Submitted on 26 Jan 2022

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 24 septembre 2021

par

Mme BETTANE Laura

Né (e) le 18/05/1993 à Toulouse (31)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Étude de l'incidence, des caractéristiques clinico-biologiques et du pronostic des atteintes sévères du virus de la grippe en réanimation entre 2017 et 2020.**

**Président : Monsieur le Professeur Du Cheyron Damien**

**Membres : Madame le Docteur Dargere Sylvie**

**Monsieur le Docteur Daubin Cedric**

**Directeur de thèse : Pr Du Cheyron Damien**

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes

<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition

M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

#### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

#### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

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

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire

M.	MOLIN Arnaud	Génétique
M.	SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

M. HUMBERT Xavier

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

# REMERCIEMENTS

## A MON MAITRE, DIRECTEUR DE THESE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Damien DU CHEYRON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Réanimation médicale

Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse et d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie pour vos enseignements, votre bienveillance et votre écoute depuis le début de mon internat.

Soyez assuré de mon plus grand respect, de ma reconnaissance et de ma joie de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés. J'espère être à la hauteur de vos attentes.



## A MON JUGE

Madame le Docteur Sylvie DARGERÉ

Praticien Hospitalier de Maladie Infectieuse

Votre présence au sein de ce jury nous honore.

Je vous remercie de votre disponibilité, votre écoute et vos enseignements lors de mes 6 mois dans le service de maladies infectieuses.

Soyez assurée de mon profond respect.

## A MON JUGE

Monsieur le Docteur Cédric Daubin

Praticien Hospitalier de Réanimation

Votre présence au sein de ce jury nous honore.

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience lors de mes semestres en réanimation médicale.

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre temps et vos nombreux conseils.

Soyez assuré de mon profond respect.

## A ma famille

A mon pépé Henry, cette thèse et ma réussite te sont dédiées. J'espère te rendre fier et réussir à honorer toutes les valeurs ce que tu m'as transmises avant de nous quitter. Pas un jour ne passe sans que tu me manques.

A mes parents, mes piliers. Je n'en serais pas là sans vous. Vous avez toujours cru en moi me permettant de me dépasser.

Ma petite maman, tout d'abord merci pour ta joie, ta tendresse et surtout ton amour débordant. Plus le temps passe, plus tu m'inspires pour ma propre famille. Alors j'espère donner à mes enfants un dixième du bonheur dans lequel j'ai grandi.

Et toi mon papa, merci pour ta détermination, ta persévérance et tes précieux conseils. J'ai hérité de ton caractère qui m'a permis d'avancer malgré les obstacles, en sachant que tu serais là pour me relever en cas d'échec et me féliciter pour mes réussites. Je vous aime.

A mes sœurs et mon frère, ma force. Être votre grande sœur me motive chaque jour. Lisa en plus d'être la personne la plus forte que j'ai la chance de connaître, tu illumine ma vie par ta bonne humeur à toute épreuve. Noémie, te voir t'épanouir dans un domaine que tu aimes et devenir une si belle femme passionnée, me remplit de fierté. Anais, tu me rappelles moi à ton âge, un peu maladroite tout en voulant bien faire. Je sais que tu as en toi toutes les clés pour être une femme incroyable. Et mon petit David (plus si petit finalement), j'adore découvrir ta personnalité qui s'affirme de jour en jour. Ta répartie à toute épreuve, ta gentillesse et ton intelligence me font dire que qu'aucun obstacle ne sera infranchissable. A vous quatre, je serais toujours là pour vous accompagner, vous épauler et surtout vous aimer.

A ma grand-mère Raymonde, mon regret. J'aurais tant aimé partager ce moment avec toi. Tes derniers mots de lucidité continueront longtemps de raisonner en moi mémé. Moi aussi je t'aime.

A mes grands-parents, Danielle et George, mes deuxièmes parents. Papi et mamie, je suis si heureuse de vous avoir à mes côtés en ce jour si spécial. Les souvenirs que vous m'avez créés ne me quittent pas, et contribuent à mon bonheur actuel. Merci mamie pour tous ces bons petits plats et toi papi pour ces belles histoires.

A Mathieu, Constant et Iris. Comment parler de famille sans vous mentionner, vous, ma famille. Mathieu, merci pour ta patience, ton soutien et ton amour incroyable. Tu es arrivé dans ma vie quand je pensais tout avoir et tu m'as prouvé qu'à deux c'est mieux. Ou devrais-je dire à quatre... Iris et Constant, mes petits cœurs, je n' imagine plus ma vie sans tout ce que vous m'apportez au quotidien. J'espère être à la hauteur de votre amour afin que l'on forme tous les quatre la plus belle des familles.

A Dany et Laurent. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre affection. Vous m'avez aidé à trouver ma place aux côtés de Mathieu et des enfants et je suis heureuse de vous compter aujourd'hui parmi ma famille.

## A mes amis

A Caroline, mon amie, ma confidente, mon point d'ancrage. Bientôt 8 ans que tu as chamboulé ma vie avec ton optimisme à toute épreuve, ta confiance en toi et ton handicap émotionnel. Merci pour tous ces fous-rires, ces face-times, ces rêves de grandeur allongées sur l'herbe, ton écoute et tes précieux conseils. A celle qui me connaît mieux que moi-même, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui et qui, sans avoir besoin de me le dire, me prouve son amour quotidiennement. Je t'aime.

A Anne-Flore, pour m'avoir prise sous ton aile dès le premier jour. Sans ton amitié, ma vie à Caen n'aurait pas été si belle. Tu as su m'écouter, me conseiller et m'accompagner. Du vélo elliptique aux balades en poussette, on en a fait du chemin et le meilleur reste à venir !

A Éléonore, mon bibou. Tellement de souvenirs ensemble, entre les plateaux sushis devant des émissions télé « intelligentes » et les conversations interminables aux téléphones, la distance n'a rien changé à notre amitié. Merci d'avoir toujours répondu présente et de ton soutien sans faille toutes ces années.

A Alice, a tous ces midis où je trainais dans ton restaurant pour papoter pendant des heures. Sans oublier toutes ces robes presque achetées et celles qu'on achètera bientôt j'espère ... Je suis comblée de te savoir heureuse et si fière de voir le chemin que tu as parcouru.

A Claire, ma petite sœur. J'ai l'impression d'avoir laissé partir à Paris une enfant et de retrouver une femme. Je n'oublierais jamais toutes ces soirées à refaire le monde autour d'une bonne bouteille. Je suis si fière que tu aies enfin fait confiance à ton destin et que tu t'autorises à être heureuse. N'arrête jamais de croire en toi.

A Julia, depuis cette séance d'abdominaux je me dis qu'une belle rencontre ne se prévoit pas. Tu m'as sauvé quand j'ai touché le fond et pour ça je ne pourrais jamais assez te remercier. Tu mérites tout le bonheur du monde mon chou, et je suis si heureuse d'être à tes côtés pour te voir t'épanouir de jour en jour.

A Alexandra et Sarah, mes zouz. A cette si belle amitié qui me rendrait presque nostalgique de ces 7 mois compliqués. Alexandra, à nos caractères de feu et notre « stand de clémentines ». Tu as été un pilier en tant que co-interne et je suis heureuse que tu le sois aujourd'hui en tant qu'amie. Sarah, tu es un véritable rayon

de soleil avec une gentillesse infinie (parfois trop à mon goût ...) et tu vas faire des merveilles au pays basque j'en suis sûre.

A Thomas, pour tous ces souvenirs incroyables qui ponctuent notre amitié. Des soirées sans fin aux plateaux télé, sans oublier les sessions karaokés, tu es rapidement devenu essentiel à ma vie Toto. Merci pour ton soutien et ton amitié.

A Yann, Annabelle et Maxime, les tartipetes. A tous ces moments qui resteront gravés dans ma mémoire, ces soirées imprévisibles, ce voyage à Amsterdam et ce pacte improbable. Avec vous, rien n'est impossible et cette amitié si précieuse m'a permis de m'affirmer pleinement. Alors merci pour tout les copains.

A Inès et Alicia, ma team fat. Une amitié née lors d'un semestre Cherbourgeois qui n'a fait que s'embellir par la suite. Alicia, merci pour tous ces fous-rires, ces soirées bouffes-potins et pour ta gentillesse. Et toi Ines, merci pour ta folie, ta bienveillance et tes conseils.

## A l'ensemble des soignants qui m'ont accompagné

Au Docteur Suzanne Goursaud, pour ta patience, ta pédagogie et ton accompagnement. Travailler à tes côtés est un réel plaisir.

Au Docteur Mathieu Bellal, pour ton soutien, tes enseignements et ta disponibilité.

Au Docteur Xavier Valette, pour ton sens de la rigueur, ta confiance et tes enseignements.

Au Docteur Augustin Delcampe, pour ton énergie à toute épreuve, tes conseils et ton humour.

Aux Docteurs de réanimation du CH de St Lo, Docteur Michel Ramakers, Docteur Maxime Leclerc, Docteur Dan Fleury, Docteur Philippe Lehoux, Docteur Cyril Marliot, Docteur Fanny Legall, Docteur Arnaud Lepetit, Docteur Pierre Ribstein, pour leur confiance et leur enseignement au cours du semestre.

A l'ensemble des équipes paramédicales des services de réanimation du CHU de Caen, du CH de St Lo et du CH d'Avranches. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

## Tableaux

- Tableau 1 – Caractéristiques démographique des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation
- Tableau 2 – Données d'hospitalisation à l'entrée en réanimation
- Tableau 3 – Caractéristiques biologiques des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation
- Tableau 4 – Complications liées à l'infection grippale présentes à l'entrée dans le service
- Tableau 5 – Complications liées à l'infection grippale apparues lors du séjour en réanimation
- Tableau 6 – Prises en charges des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation
- Tableau 7 – Détails des différentes issues au terme de la prise en charge
- Tableau 8 – Facteurs de risque de mortalité lors d'une infection grippale sévère



## Abréviations

<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARN RdRp</b>	ARN monocaténaire-ARN-dépendante
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>C3G</b>	Céphalosporine de troisième génération
<b>CDC</b>	<i>Center for disease control</i>
<b>CH</b>	Centre hospitalier
<b>CHU</b>	Centre hospitalo-universitaire
<b>Cire</b>	Cellule d'intervention en région
<b>DCIR</b>	Datamart Consommation Inter-Régimes
<b>DRA</b>	Détresse respiratoire aiguë
<b>DV</b>	Décubitus ventral
<b>ECMO</b>	<i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>
<b>EHPAD</b>	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
<b>GIRCI</b>	Groupement interrégional pour la recherche clinique et l'innovation
<b>HA</b>	Hémagglutinine
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IOT</b>	Intubation oro-trachéale
<b>NA</b>	Neuraminidase
<b>NO</b>	Monoxyde azote
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ONHD</b>	Oxygénation à haut débit
<b>OSCOUR</b>	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
<b>PAVM</b>	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
<b>PEP</b>	Pression expiratoire positive
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>PNN</b>	Polynucléaire neutrophiles
<b>RNP</b>	Ribonucléoprotéique
<b>RT-PCR</b>	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>SNDS</b>	Système National des Données de Santé
<b>SRLF</b>	Société de réanimation de la langue française
<b>VMI</b>	Ventilation mécanique invasive
<b>VNI</b>	Ventilation non invasive
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i>

# Table des matières

<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>A. Le virus Influenza.....</b>	<b>1</b>
a. La particule virale .....	1
1. Le virus A.....	1
2. Le virus B.....	1
b. Le génome viral.....	2
c. Classification du virus.....	2
d. Transmission et cycle viral .....	2
e. Évolution du virus.....	3
1. La dérive génétique .....	3
2. Le réassortiment génétique .....	3
<b>B. La grippe .....</b>	<b>4</b>
a. Présentation clinique.....	4
1. Facteur de risque de gravité.....	4
2. Complications respiratoires.....	4
3. Complications extra-respiratoires .....	6
b. Méthodes diagnostic.....	6
c. Traitements disponibles.....	7
1. Antiviraux .....	7
2. Traitements adjuvants .....	8
3. Traitements des complications.....	8
<b>C. Épidémiologie .....</b>	<b>11</b>
a. Surveillance mondiale et nationale.....	11
b. Surveillance des cas graves admis en réanimation .....	12
c. Campagne de vaccination.....	13
<b>D. Problématique .....</b>	<b>14</b>
<b>II. Matériel et méthodes.....</b>	<b>15</b>
<b>A. Méthodologie et schéma expérimental.....</b>	<b>15</b>
<b>B. Inclusion des sujets .....</b>	<b>15</b>
a. Identification des patients.....	15
b. Critères inclusion .....	15
c. Critères exclusion .....	15
<b>C. Recueil des données .....</b>	<b>16</b>
<b>D. Définitions .....</b>	<b>16</b>
<b>E. Analyse statistique .....</b>	<b>17</b>
<b>F. Considérations éthiques et réglementaires .....</b>	<b>18</b>
<b>III. Résultats .....</b>	<b>19</b>

<i>IV. Discussion</i> .....	<b>37</b>
<i>V. Conclusion</i> .....	<b>43</b>
<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>44</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>48</b>

# I. Introduction

## A. Le virus Influenza

### a. La particule virale

Le virus Influenza est un virus encapsulé à acide ribonucléique (ARN) simple brin segmenté de polarité négative, appartenant à la famille des Orthomyxovirus.

Il existe quatre types de virus : A, B, C et D, classés en fonction de leur caractéristiques biologiques et épidémiologiques.

Les virus A et B sont responsables des épidémies saisonnières, durant la période automno-hivernale. Seuls les virus grippaux de type A ont été à l'origine de pandémies. Bien que le virus C puisse infecter l'homme, il est rarement responsable d'atteinte sévère ou d'épidémies, et quant au virus D, il est uniquement retrouvé chez les animaux.

La particule virale des virus A et B est sphérique, avec un diamètre d'environ 120nm et une enveloppe composée de la bicouche lipidique de la cellule hôte (1).

#### 1. Le virus A

La membrane contient deux glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (HA) responsable de l'attachement du virus au récepteur cellulaire et la neuraminidase (NA), qui clive les acides sialiques, ainsi qu'un canal ionique M2 assurant le transport des ions H<sup>+</sup>.

#### 2. Le virus B

Il possède 4 protéines de surface (Ha, Na et deux canaux ionique BM2 et NB). Il n'est pas différenciable du virus A selon sa morphologie en microscopie électronique (2).

Il est responsable de plus petites épidémies, tous les 2 à 3 ans, surtout chez les enfants et jeunes adultes.

#### b. Le génome viral

Le génome viral des virus A et B contient 8 segments d'ARN numérotés de 1 à 8 selon leur longueur et codant pour une ou plusieurs protéines. Chacun de ses segments s'associe à l'ARN polymérase afin de former un complexe ribonucléoprotéique (RNP).

#### c. Classification du virus

Il est possible de distinguer les virus A en fonction des différentes associations antigéniques de HA et NA. Il y a 18 types d'hémagglutinines et 11 de neuraminidase. La classification des différentes souches grippales est basée sur la nomenclature du Bulletin de la *World Health Organization* (WHO) de 1980 qui comprend le type (A, B, C ou D), l'hôte d'origine (à l'exception des sources humaines), l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et sous-type viral pour les virus grippaux A (HxNx) (3). Les sous types circulants actuellement sont A(H1N1), A(H3N2), B/Yamagata et B/Victoria.

#### d. Transmission et cycle viral

La transmission se fait essentiellement par gouttelettes ou par aérosolisation à partir des voies aériennes supérieures. Après inhalation des microgouttelettes, les particules virales vont se déposer sur les cellules épithéliales respiratoires supérieures ou cellules cillées.

Le précurseur de l'HA, HA0, est synthétisé sous forme de trimère qui est clivé pour former 2 sous-unités, HA1 contenant le récepteur au domaine de liaison de l'acide sialique, et HA2 contenant le peptide de fusion hydrophobe, reliées entre elles par un pont disulfure.

L'acide sialique présent sur les glycoprotéines ou glycolipides, sert de récepteur au virus et est spécifique d'une souche virale ( $\alpha 2,6$  pour les souches humaines et  $\alpha 2,3$  pour les souches aviaires) (4). Après fixation, le virus est internalisé dans la cellule par endocytose et en présence d'un pH plus acide, la conformation d'HA se

modifie afin d'initier la fusion des membranes virales et endosomales. De plus, l'ouverture du canal ionique incrémente l'acidité du milieu, permettant l'entrée des RNP dans le cytoplasme de la cellule hôte après changement conformationnel des protéines M1. Les RNP sont importés dans le noyau où a lieu la transcription de l'ARN viral par l'ARN polymérase présente dans chaque complexe. L'ARN messenger résultant est exporté dans le cytoplasme afin d'être traduit en protéines virales. Secondairement, les polymérases vont former de nouvelles RNP au niveau du noyau pendant que les protéines HA, NA et M2, sont produites et insérées dans la membrane. Après export extranucléaire et assemblage des 8 RNP, le bourgeonnement et la libération des particules virales a lieu par clivage de la liaison entre l'acide sialique et l'HA par la NA. Une fois terminé, le cycle viral entraîne la mort de la cellule hôte.

#### e. Évolution du virus

Le virus de la grippe échappe au système immunitaire grâce à deux processus d'adaptation, la dérive génétique et le réassortiment génétique.

##### 1. La dérive génétique

La dérive génétique correspond à l'accumulation de mutations ou « glissements » au cours du temps. A l'origine de ce lent processus, une faible fidélité de l'ARN monocaténaire-ARN-dépendante (RdRp) responsable de mutations ponctuelles au sein du génome viral (4). Ces souches échappent au vaccin et nécessitent donc sa mise à jour annuelle.

##### 2. Le réassortiment génétique

Le réassortiment génétique est un mécanisme imprédictible pouvant entraîner des pandémies. La cassure et la redistribution aléatoires des brins d'ARN viraux, après une co-infection d'une cellule par différents virus, entraîne la formation de nouveaux motifs antigéniques HA ou NA.

Cette évolution virale est donc responsable des pandémies, avec notamment la grippe espagnole A/H1N1 de 1918-1919, et des épidémies saisonnières d'intensité variable.

## B. La grippe

### a. Présentation clinique

La grippe est une maladie respiratoire aiguë très contagieuse, se caractérisant le plus souvent par une variété de symptômes aspécifiques tels qu'une fièvre, une toux sèche, des myalgies, des céphalées et une forte asthénie. La période d'incubation est de 1 à 3 jours.

Cependant, 5 à 10% des patients présentent une atteinte sévère nécessitant une admission en réanimation (5).

#### 1. Facteur de risque de gravité

Les facteurs de risque de développer ces complications sont un âge > 65 ans, les comorbidités (maladie pulmonaire chronique, cardiovasculaire, rénale, hépatique, métabolique et neurologique), patient immunodéprimé, la grossesse, le tabagisme (actif et sevré), une obésité avec un IMC > 40kg/m<sup>2</sup> et les résidents d'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et centres de long séjour (6).

#### 2. Complications respiratoires

La pneumopathie virale est la complication la plus fréquente et majeure le risque d'hospitalisation en réanimation, d'intubation orotrachéale et la durée du séjour (7). Parmi les autres complications pulmonaires, on retrouve les co-infections ou surinfections bactériennes, virales et fongiques apparaissant après une amélioration clinique.

Les bactéries les plus fréquemment rapportées sont *Streptococcus pneumoniae* (35%) et *Staphylococcus aureus* (28%) (8)(9). D'autres germes peuvent être en

cause, notamment fongiques, avec *Aspergillus fumigatus* responsable d'aspergillose invasive pulmonaire et *Pneumocystis jirovecii* (10)(8)

Les surinfections sont plus souvent observées chez les patients admis en réanimation, qui sont probablement plus immunodéprimés par l'infection grippale (11). Le virus de la grippe favorise les surinfections par des actions directes, en perturbant la barrière épithéliale, supprimant la production de peptides antibactériens et stimulant l'adhésion des molécules bactériennes, ou indirectes par action sur les effets immunomodulateurs (5)(9).

Le virus de la grippe peut donc de lui-même, ou lors d'une surinfection bactérienne, être à l'origine d'une atteinte alvéolaire avec effraction de la barrière alvéolo-capillaire responsable d'un œdème alvéolo-interstitiel exacerbant la réponse inflammatoire et pouvant aller de la simple pneumopathie virale jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). En conséquence, il y a une diminution des échanges gazeux avec apparition d'une hypoxémie voire d'une hypercapnie. A partir de la deuxième semaine, la phase exsudative initiale laisse place à la phase proliférative pouvant aboutir à un stade de fibrose pulmonaire en cas d'infection non contrôlée (12).

La définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) repose sur la définition de Berlin et repose sur 4 critères : 1) une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins, 2) l'absence d'argument pour une participation cardiaque, 3) des opacités bilatérales sur la radiographie ou le scanner thoracique, 4) une hypoxémie définie par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  inférieur à 300 mmHg pour une pression expiratoire positive à 5cmH<sub>2</sub>O minimum. Selon ce rapport, trois stades de gravités sont définis : léger de 201 à 300mmHg, modéré de 101 à 200mmHg et sévère en dessous de 100mmHg (13).



### 3. Complications extra-respiratoires

On distingue principalement les complications cardiologiques et neurologiques.

Parmi les complications cardiaques, les myocardites sont retrouvées chez 10% des patients et apparaissent entre J4 et J7 du début des symptômes. Le diagnostic repose sur des symptômes cliniques, une augmentation des enzymes cardiaques et des signes écho-cardiographiques. Dans le cas d'une atteinte sévère, on peut observer des troubles du rythme de haut grade, des tamponnades et des arrêts cardiaques (14). La mortalité reste élevée à 23%, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic précoce.

D'autres complications moins fréquentes peuvent être observées avec notamment des péricardites, des syndromes coronariens aigus et des arythmies (15).

Les encéphalites représentent les principales complications neurologiques observées en cas de grippe, avec comme manifestations cliniques de la confusion et des crises d'épilepsies (16).

Alors que le mécanisme sous-jacent n'est pas encore complètement connu, plusieurs études ont mis en évidence le lien entre la grippe et l'apparition secondaire d'un syndrome de Guillain-Barre (17).

Des complications plus rares ont été rapportées dans la littérature, avec au niveau rénal une insuffisance rénale aigue d'origine multifactorielle, et sur le plan hématologique des thromboses veineuses ou encore l'apparition d'un purpura thrombotique thrombocytopénique, d'un syndrome hémolytique et urémique ou d'un syndrome d'activation macrocytaire (18).

#### b. Méthodes diagnostic

Devant la diversité et la généralité des symptômes, plusieurs études, qui se sont intéressées à la sensibilité et la spécificité du diagnostic clinique, ont démontré que la fièvre, la toux et la rhinorrhée sont les plus prédictifs d'une infection grippale (19).

De plus, en se basant sur les critères de SDRA, la sensibilité du diagnostic varie de 57,1% à 64,1% selon l'âge des patients (20).

Ces symptômes étant similaires à ceux causés par d'autres pathogènes respiratoires, une confirmation virologique est nécessaire.

Parmi les tests permettant de faire le diagnostic, on trouve les tests antigéniques rapides, la culture virale et l'amplification génique (RT-PCR). Cette dernière est, par sa sensibilité et sa spécificité proches de 100%, aujourd'hui le gold-standard (4). Des écouvillonnages naso-pharyngés sont à réaliser dès que possible, de préférence dans les quatre jours suivant le début des symptômes. Chez les patients hospitalisés en réanimation et sous ventilation mécanique invasive, des prélèvements distaux protégés ou des lavages broncho-alvéolaires doivent être réalisés, même en cas d'écouvillonnages négatifs. (21)

#### c. Traitements disponibles

##### 1. Antiviraux

Théoriquement, un traitement antiviral précoce permettrait de diminuer les lésions pulmonaires et le risque de complications (4).

Il existe trois classes médicamenteuses dans le traitement de la grippe, les inhibiteurs des canaux ioniques transmembranaires, les inhibiteurs de la neuraminidase et les inhibiteurs de la polymérase.

L'Amantadine et la Rimantadine, deux inhibiteurs des canaux ioniques transmembranaires, ne sont plus recommandés devant l'importance des résistances du virus A.

L'Oseltamivir et le Zanamivir, deux inhibiteurs de la neuraminidase, sont recommandés en première intention et doivent être administrés précocement chez les patients avec une atteinte sévère et ceux à risque de complications. Le traitement est administré pendant 5 jours, par voie orale pour l'Oseltamivir (75mg deux fois par jour) et par voie inhalée pour le Zanamivir (10mg deux fois par jour) (6).

## 2. Traitements adjuvants

Concernant le risque de surinfection bactérienne et malgré l'absence de données concernant l'efficacité et la sécurité d'une antibioprophylaxie préventive, les recommandations s'accordent pour une antibiothérapie empirique en cas d'atteinte sévère (hypotension, fièvre, détresse respiratoire ou pneumopathie étendue) conduisant à une hospitalisation en réanimation et/ou en cas de détérioration secondaire après une amélioration initiale ou de l'absence d'amélioration après 3 à 5 jours de traitement antiviral (6). *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* étant les pathogènes les plus fréquemment rencontrés, le traitement empirique doit se composer d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) pouvant être associée à un macrolide ou une fluoroquinolone anti pneumococcique (22).

De plus, la corticothérapie, les immunoglobulines intraveineuses ou autres immunomodulateurs ne sont pas recommandés comme thérapies adjuvantes quelle que soit la symptomatologie et la gravité (6).

## 3. Traitements des complications

La détresse respiratoire aiguë (DRA) nécessite une prise en charge ventilatoire mécanique qui peut être non invasive ou invasive. Parmi les méthodes non invasives, on retrouve l'oxygénation nasale à haut débit (ONHD) et la ventilation non invasive (VNI) qui doivent être privilégiés dans le cas de SDRA légers. (23) Leur risque principal est d'allonger les délais de recours à l'intubation orotrachéale (IOT). (24) En cas de DRA sévère, avec une hypoxémie profonde, une polypnée > 40/min ou des signes de lutte respiratoire ou en cas d'échec des méthodes non invasives, une IOT doit être réalisée sans tarder.

Dans le traitement du SDRA, l'objectif de la ventilation mécanique est de maintenir une oxygénation tout en prévenant le volotrauma. Dans le cadre d'une ventilation

protectrice, un volume courant réglé à 6ml/kg de poids idéal diminue la mortalité de 9% en comparaison à des volumes courants plus élevés (8-12ml/kg) (25).

Concernant les pressions ventilatoires, la pression expiratoire positive (PEP) est un élément essentiel au recrutement alvéolaire permettant une meilleure oxygénation et quel que soit la technique de titration utilisée, les études s'accordent pour conclure à un bénéfice d'une PEP élevées dans les SDRA modérés et sévères (26)(27).

Alors que pendant longtemps et suite à l'étude multicentrique randomisée de Papazian et al, les recommandations s'accordaient sur l'utilisation de la curarisation dans le SDRA modéré et sévère afin d'améliorer la survie, les résultats d'une étude récente remettent en question les pratiques (28)(29). Cette dernière n'a pas retrouvé la différence de mortalité précédemment observée mais nécessite une analyse plus fine du P/F, du recours au DV et des inclusions dans chaque groupe. Les nouvelles recommandations suggèrent alors une utilisation des curares, pendant 48 heures, pour les patients présentant un SDRA modéré ou sévère et des difficultés ventilatoires malgré une sédation adaptée (30).

Quand les stratégies précédentes ne suffisent plus, d'autres thérapeutiques peuvent aider à la prise en charge.

- Le monoxyde d'azote (NO), pourrait par ses fonctions de vasodilatation de la circulation pulmonaire, être un candidat thérapeutique intéressant, cependant à ce jour aucune étude a démontré son bénéfice pour ces patients (31). Les recommandations françaises suggèrent son utilisation en cas d'hypoxémie profonde malgré l'implémentation des stratégies thérapeutiques et avant le recours à l'assistance veino-veineuse (32).
- Alors qu'une corticothérapie est recommandée en cas de SDRA modéré à sévère, en l'absence d'amélioration, dans les 14 premiers jours, une

surmortalité en cas d'infection grippale a été rapportée dans une méta analyse récente (33)(34). Bien que ce résultat doive être interprété avec certaines précautions, cette étude remet en question la place des corticoïdes dans le SDRA secondaire au virus influenza.

- Le décubitus ventral (DV) améliore l'oxygénation sanguine par redistribution de la ventilation pulmonaire vers les zones dorsales alors que la perfusion reste prédominante dans ces régions, homogénéise les contraintes mécaniques au sein du poumon et réduit les lésions de volotrauma. Au cours du SDRA, le DV réduit la mortalité lorsqu'il est pratiqué précocement (dans les 7 premiers jours) chez les patients les plus sévères ( $PaO_2/FiO_2 < 200\text{mmHg}$ ) (35)

Bien que la définition du SDRA sévère soit basée sur un rapport  $PaO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$ , le DV est indiqué dès que le rapport  $PaO_2/FiO_2$  est inférieur à  $150\text{mmHg}$ . La procédure consiste à mettre le patient sédaté et curarisé sur le ventre pendant une durée moyenne de 16 heures (36). Une réponse au DV est définie par une majoration de la  $PaO_2$  de  $10\text{mmHg}$  ou une amélioration de la compliance pulmonaire se traduisant par une diminution de la pression de plateau. L'amélioration peut être vue dans la première heure, ou plus tardivement jusqu'à 20 heures.

- L'ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) veino-veineuse est une option thérapeutique dans le SDRA réfractaire aux thérapeutiques citées précédemment, qui permet l'oxygénation et la décarboxylation tout en autorisant une ventilation ultra-protectrice. Alors que les deux grandes études s'intéressant au bénéfice de l'ECMO ont des résultats discordants, une revue de la littérature publiée récemment suggère qu'un recours précoce à une ECMO veino-veineuse chez les patients présentant un SDRA sévère permet

une diminution de la mortalité à 90 jours (37)(38)(39). Son efficacité étant indiscutable, l'ECMO pose un problème d'indication avec comme principale inconnue son niveau d'efficacité selon les patients. Les complications liées à l'ECMO, sont nombreuses et comprennent l'hémorragie au point d'insertion des canules, les complications thromboemboliques avec les accidents vasculaires cérébraux notamment, les complications ischémiques au niveau du membre inférieur et les complications infectieuses. D'après les recommandations de la Société de réanimation de la langue française (SRLF) de 2018, il faut probablement considérer l'ECMO lors d'un SDRA sévère avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 80mmHg malgré l'optimisation de la prise en charge incluant les thérapeutiques précédemment citées et/ou lorsque la ventilation mécanique devient dangereuse du fait de l'augmentation de la pression de plateau (32).

Les complications cardiologiques et neurologiques restant rares, il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant leur prise en charge. Plusieurs études de cas mentionnent le recours à des traitements de support tel que le ballon de contre pulsion intra-aortique et l'oxygénation par membrane extracorporelle artérioveineuse en cas de myocardite aiguë avec choc cardiogénique (18).

## C. Épidémiologie

### a. Surveillance mondiale et nationale

La première pandémie grippale en 1918-1919 fut responsable de plus de 50 millions de décès. Depuis, d'autres pandémies ont pu être observées, en 1957-1958, 1968-1969 et 2009-2010, entraînant moins de morts (entre 100 000 et 4 millions) grâce aux progrès médicaux. Lors des épidémies annuelles, le virus de la grippe est responsable de maladies sévères notamment chez les personnes âgées,

les enfants, les femmes enceintes et les personnes atteintes de pathologies chroniques (40). Cela se traduit chaque année par une atteinte mondiale estimée à 1 milliards de patients parmi lesquelles 3 à 5 millions ont une présentation sévère avec 290 000 à 650 000 décès pour insuffisance respiratoire.

Le GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System), créé en 1947, est un système mondial de surveillance de la grippe coordonné par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Sa mission principale est de protéger de la menace grippale en détectant les virus et leur évolution, en agissant selon le risque associé à chaque souche et sur la production vaccinale et en progressant sur les outils diagnostiques et thérapeutiques (41).

En France, la surveillance de la grippe saisonnière par Santé Publique France repose sur plusieurs sources de données qui sont le réseau SOS médecins, le réseau Sentinelles, les hospitalisations au sein du réseau d'Organisation de la surveillance coordonnée des urgences (OSCOUR) et la surveillance des cas graves admis en réanimation. Elle est effectuée d'octobre à avril de chaque année,

#### b. Surveillance des cas graves admis en réanimation

La surveillance des cas graves admis en réanimation, mise en place en 2009, a changé en 2018 passant d'un système à visée exhaustive à un mode sentinelle basé sur un réseau de 194 services de réanimation adulte et pédiatrique. Les chefs de service signalent auprès de la cellule d'intervention en région (Cire), les cas graves de grippe admis en service de réanimation sous forme d'une fiche standardisée (42). Ces fiches sont ensuite complétées par les données virologiques. Le nombre d'hospitalisation en réanimation pour grippe est variable selon les années et les sous-types de virus grippaux circulants.

En ce sens, un bilan épidémiologique analysant les hospitalisations avec diagnostic de grippe en France entre 2012 et 2018, a rapporté une augmentation du nombre de passages en réanimation pendant la saison 2017–2018, probablement due à la circulation successive de 2 virus influenza, A (H1N1) puis un virus B de la lignée Yamagata (43).

#### c. Campagne de vaccination

La meilleure prévention contre la grippe reste la vaccination annuelle, particulièrement pour les populations à risques définies par l'OMS. Ces dernières sont, par ordre de priorité, les agents de santé, les personnes âgées au-delà de 65 ans, les femmes enceintes tout au long de la grossesse, les enfants de 6 mois à 5 ans et les personnes souffrant d'affections chroniques (44).

Le groupement interrégional pour la recherche clinique et l'innovation (GIRCI) est responsable de l'élaboration des vaccins depuis 1973. L'évolution permanente du virus de la grippe rend obsolète la protection vaccinale au-delà d'un an, alors que la nécessité d'une vaccination annuelle et la variation de son efficacité, sont responsables de la méfiance générale.

Entre la sélection des souches virales et la production vaccinale s'écoule une période incompressible de 5 à 6 mois. La composition des vaccins est réévaluée deux fois par an selon les souches circulantes.

Il existe deux types de vaccins, les trivalents inactivés injectés en intramusculaire et les vaccins vivants atténués quadrivalents administrés en intra-nasal. Les vaccins trivalents inactivés contiennent 2 sous-types du virus A et une souche du virus B alors que les vaccins quadrivalents comportent une souche B supplémentaire (45). En 2015, 486 millions de doses vaccinales ont été distribuées au niveau mondial, cependant le Center for disease control (CDC) estime qu'aux États-Unis, seulement



47% des adultes et enfants de plus de 6 mois ont été vaccinés sur cette période (46)(47).

En France, les données Datamart Consommation Inter-Régimes (base DCIR, issue du Système National des Données de Santé (SNDS)) de 2018-2019, rapportent une couverture vaccinale insuffisante à 46,8% des sujets à risque de forme grave de grippe pour un objectif à 75% (48).

#### D. Problématique

L'objectif de cette étude observationnelle épidémiologique multicentrique rétrospective est de décrire les caractéristiques des séjours et des patients hospitalisés pour infection grippale dans quatre réanimations de la Basse Normandie pour grippe entre le 1er décembre 2017 et le 31 décembre 2020, soit sur trois saisons grippales.

## II. Matériel et méthodes

### A. Méthodologie et schéma expérimental

Étude prospective observationnelle analytique multicentrique entre le 1<sup>er</sup> décembre 2017 et le 31 décembre 2020.

Les centres participants étaient les réanimations des hôpitaux universitaires et périphériques de la Basse Normandie (Caen, St Lo, Cherbourg et Lisieux).

### B. Inclusion des sujets

#### a. Identification des patients

Les patients éligibles étaient identifiés à l'aide des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) basé sur la classification internationale des maladies, 11<sup>e</sup> édition, en utilisant les codes :

- 1E30 Grippe à virus grippal saisonnier identifié.
- 1E31 Grippe, à virus grippal zoonotique ou pandémique identifié

#### b. Critères inclusion

Patient adultes (âge supérieur ou égal à 18 ans au moment de l'admission) admis dans une des quatre réanimations sélectionnées (CHU de Caen, CH de Lisieux, CH de Cherbourg et CH de St Lo) pour grippe sévère ou ayant présenté une grippe sévère au cours de leur séjour en réanimation.

Un patient pouvait donc être inclus plusieurs fois dans l'étude si cela correspondait à des épisodes distincts dans le temps.

#### c. Critères exclusion

Opposition du patient à l'utilisation de ses données personnelles

### C. Recueil des données

Les données étaient collectées sur un tableur Excel scindé en 8 parties :

- Données démographiques (âge, poids, taille, sexe, saison)
- Comorbidités (respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, immunodépression connue...)
- Le statut vaccinal
- Caractéristiques à l'admission (SOFA, IGSII, cause admission, bilan biologique...)
- Établissement du diagnostic et le bilan des défaillances associées
- Administration d'un traitement antigrippal
- Complications lors du séjour en réanimation
- Thérapeutiques administrées en réanimation (amines vasopressives, anti-infectieux, ventilation mécanique, décubitus ventral, ECMO...)
- Pronostic (survie en réanimation, survie hospitalière)

### D. Définitions

Les comorbidités recueillies dans cette étude étaient celles connues pour être des facteurs de risques de grippe grave d'après plusieurs études.

Concernant les pathologies respiratoires, celles d'intérêts furent la mucoviscidose, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'asthme. Pour le type d'immunodépression, nous avons différencié les hémopathies maligne, l'immunodépression cellulaire et la prise d'un traitement immunosuppresseur dans l'année.

L'origine de l'infection grippale était nosocomiale si apparue 48 heures après le début de l'hospitalisation.

Concernant les prélèvements biologiques, les valeurs recueillies étaient les plus sévères sur les 24 premières heures et le P/F était calculé uniquement pour les patients intubés en ventilation assisté contrôlé.

Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) était d'après les définitions nationales une « pneumonie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection » (49) Le délai retenu pour définir une PAVM tardive était de 5 jours de ventilation mécanique invasive.

Une surinfection bronchique ou pulmonaire était définie par une dégradation respiratoire après une amélioration clinique nécessitant un recours à une antibiothérapie, ainsi que par la mise en évidence d'un germe à taux significatif sur un prélèvement distal associé à une symptomatologie respiratoire.

Le critère ventilation mécanique regroupait la VNI, l'ONHD et la ventilation mécanique invasive (VMI). Pour qu'une curarisation soit retenue comme thérapeutique active, il fallait que le patient soit curarisé plus de 24 heures d'affilées.

De plus, le traitement par Oseltamivir était considéré comme une prise en charge thérapeutique si débuté dans les 48 heures après la confirmation diagnostique.

#### E. Analyse statistique

Compte-tenu de la méthodologie utilisée, il n'y a eu pas lieu de procéder à un calcul du nombre de sujet nécessaire puisqu'il était espéré inclure un maximum de sujet afin d'obtenir une représentation des manifestations sévères de la grippe en réanimation en Basse-Normandie.

Les analyses réalisées sont descriptives et les données catégorielles sont décrites en effectif et pourcentage, les données quantitatives en médiane et intervalle interquartile ou moyenne et écart-type.

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, une régression logistique uni variée a été réalisée. Les données ont d'abord été analysées avec le logiciel R, version 1.2.5033, puis un test  $\chi^2$  de Yates ou un test exact de Fisher ont été effectués selon les fréquences attendues pour les variables catégorielles, et un test de Mann-Whitney a été réalisé pour les variables continues. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

Une analyse secondaire des facteurs de risque de mortalité a été réalisée sur certaines caractéristiques recueillies.

Le critère de jugement principal était de décrire les caractéristiques des séjours pour grippe entre 2017 et 2020 dans quatre réanimations de la Basse-Normandie.

Les critères de jugement secondaires sont la comparaison de l'évolution par saison du nombre de cas, de la virulence et de la circulation des différentes souches virales.

#### F. Considérations éthiques et réglementaires

Cette étude a été menée conformément aux principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki et a reçu l'accord du Comité Local d'éthique de la Recherche en Santé du CHU de Caen (n°ID 2493).

Conformément à la législation en vigueur, il était décidé de remettre systématiquement d'une feuille d'information concernant la recherche en cours à chaque patient. C'est une recherche en santé n'impliquant pas la personne humaine, prospective, se basant sur les dossiers médicaux et donc hors du cadre de la loi Jardé.

### III. Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> décembre 2017 et le 31 décembre 2020, 105 patients ont été hospitalisés dans une des quatre réanimations pour une grippe.

Parmi ces 105 patients, 61 représentaient la saison 2017–2018, 30 la saison 2018–2019 et 14 la saison 2019–2020. Les caractéristiques des patients inclus sont disponibles dans le tableau 1.

La répartition de ces patients entre les différentes réanimations participants à l'étude était la suivante, 53 ont été hospitalisés au CHU de Caen, 19 en réanimation à Lisieux, 18 à Cherbourg et enfin 15 à St Lo. Sans différence de répartition entre les trois saisons ( $p=0,048$ ). La répartition de la saison grippale sur l'année était elle aussi sans différence significative sur l'ensemble de l'étude.

La proportion d'hommes et de femmes était similaires sur les trois périodes et l'âge médian des patients quant à lui était à 64, 67 et 54 respectivement.

Concernant les caractéristiques cliniques, au moins un facteur de risque était rapporté chez 70,5% des cas ( $n=74$ ), principalement un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25kg/m<sup>2</sup> ( $n=63$ ) dont 32 patients avec un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>. Venait ensuite un âge supérieur ou égal à 65 ans pour 45 patients, puis les pathologies chroniques : majoritairement respiratoires pour 43 patients dont 17 avec une BPCO de stade 3 ou 4, les néoplasies ( $n=15$ ), l'immunodépression ( $n=14$ ), le diabète de type 2 ( $n=13$ ) et l'insuffisance rénale chronique ( $n=9$ ).

Le nombre de patients ayant un tabagisme actif était de 34 patients dont 25 avec une consommation supérieure à 20 paquets-année.

Seulement 10 patients sur 105 ont rapporté être vaccinés contre la grippe sur les trois saisons étudiées, sans différence de répartition ( $p=0,86$ ). Cependant, 57% des

patients n'étaient pas vaccinés (n=60) et pour 35 le statut vaccinal n'était pas connu soit 33% du nombre de cas total.

L'annexe 1 présente le détail de certaines comorbidités recueillies.

Tableau 1 – Caractéristiques démographiques des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Centre hospitalier</b>					0,048
<i>CHU - Caen</i>	53	34 (55,7%)	10 (33,3%)	9 (64,3%)	
<i>CH Cherbourg</i>	19	8 (13,1%)	8 (26,7%)	3 (21,4%)	
<i>CH Lisieux</i>	18	7 (11,5%)	9(30%)	2 (14,3%)	
<i>CH St Lo</i>	15	12 (19,7%)	3 (10%)	0	
<b>Sexe</b>					0,76
<i>Homme</i>	58	33 (54,1%)	16 (53,3%)	9 (64,3%)	
<i>Femme</i>	47	28 (45,9%)	14 (46,7%)	5 (35,7%)	
<b>Age</b>					0,053
<i>Médiane</i>	63.0 [54; 70]	64 [56; 70]	67 [58; 75.8]	54 [48.2; 61]	
<i>Moyenne</i>	62.7 (14.2)	63,5 (±13.5)	65,3 (±12.8)	53,9 (±17.4)	
<i>Intervalle</i>	23-88	30 - 92	34 – 88	23 - 85	
<b>IMC</b>					0,14
<i>Médiane</i>	27 [23; 30.5]	25.5 [23.0; 30.0]	29.0 [26; 33.5]	26.5 [23.8; 29]	
<i>Moyenne</i>	27.4 (6.82)	26.4 (±5.45)	29.3 (±8.03)	28.6 (±9.31)	
<b>Comorbidités</b>	74	40 (65,6%)	23 (76,7%)	11 (78,6%)	0,76
<i>IMC &gt; 25kg/m2</i>	63	34 (55,6%)	22 (72,9%)	7 (49,8%)	0,79
<i>Age supérieur à 65 ans</i>	45	27 (44,3%)	16 (53,3%)	2 (14,3%)	0,075
<i>Pathologies respiratoires</i>	43	25 (41%)	13 (42,7%)	5 (35,7%)	0,89
<i>IMC &gt; 30kg/m2</i>	32	16 (26,1%)	13 (43%)	3 (21,3%)	0,42

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<i>Dont BPCO grade 3 ou 4</i>	17	10 (16%)	5 (17%)	2 (14%)	1
<i>Néoplasie</i>	15	9 (14,8%)	4 (13,3%)	2 (14,3%)	1
<i>Immunodépression</i>	14	7 (11,4%)	5 (16,7%)	2 (14,3%)	0,39
<i>Diabète type 2</i>	13	7 (11%)	5 (17%)	1 (7,1%)	0,82
<i>Insuffisance rénale chronique</i>	9	2 (3,3%)	3 (9,9%)	4 (28,5%)	0,035
<i>Insuffisance cardiaque</i>	5	3 (4,9%)	2 (6,7%)	0	0,93
<i>Pathologies neurologiques</i>	5	3 (4,9%)	1 (3,3%)	1 (7,1%)	0,91
<i>Diabète type 1</i>	3	1 (1,6%)	0	2 (14,3%)	0,12
<b>Tabagisme</b>					0,25
<i>Actif &gt; 20 PA</i>	25	18 (29,5%)	6 (20%)	1 (7,1%)	
<i>Sevré</i>	24	13 (21,3%)	8 (26,7%)	3 (21,4%)	
<i>Actif &lt; 20 PA</i>	9	8 (13,1%)	0	1 (7,1%)	
<i>Passif</i>	1	1	0	0	
<b>Saison</b>					0,26
<i>Hiver</i>	89	51 (83,6%)	26 (86,7%)	12 (85,7%)	
<i>Printemps</i>	10	8 (13,1%)	1 (3,3%)	1 (7,1%)	
<i>Été</i>	4	2 (3,3%)	2 (6,7%)	0	
<i>Automne</i>	2	0	1 (3,3%)	1 (7,1%)	
<b>Vaccin</b>					0,86
<i>Non</i>	60	33 (54,1%)	19 (63,3%)	8 (57,1%)	
<i>Oui</i>	10	6 (9,8%)	2 (6,7%)	2 (14,3%)	
<i>Non connu</i>	35	22 (36,1%)	9 (30%)	4 (28,6%)	

Les tableaux 2 et 3 détaillent les données à l'entrée en réanimation.

Les patients provenaient majoritairement des urgences, et ce sur les trois périodes analysées avec comme cause d'admission principale une défaillance respiratoire (n=84). Secondairement, on retrouvait une cause infectieuse (n=9), puis cardiologique (n=5).

Pour les deux scores pronostiques d'intérêt, la moyenne du score SOFA était de 6,43 et celle de l'IGS II de 36,4 sans différence significative entre les trois saisons.



En s'intéressant aux souches virales responsables, la souche A(H1N1) restait majoritaire avec 64 patients sur 105, repartis sur les 3 périodes sans différence significative, puis venait la souche B (n=18) et enfin la souche A (H3N2) (n=10). Pour 103 patients l'écouvillonnage nasal a permis le diagnostic et seulement pour 2 patients un lavage bronchio-alvéolaire fut nécessaire à la mise en évidence du virus. L'origine de l'infection était majoritairement communautaire (n=84).

Certains prélèvements biologiques ont été recueillis afin d'être analysés. Pour le ratio de polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes, sur l'ensemble de la période, la médiane était à 8,13 et la moyenne à 11,6, avec une augmentation en 2019-2020 (p=0,053). Les taux de plaquettes et de leucocytes quant à eux, étaient stables. Le NT-Pro-BNP et la Troponine I, quand ils étaient dosés, ont aussi été recueillis. Alors qu'aucune variation du taux de NT-Pro-BNP n'a été retrouvé, celui de troponine était statistiquement plus élevée lors de la troisième période avec une médiane à 77ng/L versus 0,396ng/L et 2,66ng/L respectivement sur les deux premières saisons (p = 0,035).

Sur les gaz du sang, les ratio P/F n'étaient pas significativement différents lors des différentes saisons, avec une médiane à 118 et une moyenne à 149. De plus, le taux de lactate moyen était à 1,88mmol/L avec une médiane à 1,4mmol/L.

Tableau 2 – Données d'hospitalisation à l'entrée en réanimation

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Localisation antérieure</b>					0,077
<i>Urgences</i>	74	45 (73,8%)	20 (66,7%)	9 (64,3%)	
<i>Autre service</i>	25	13 (21,3%)	10 (33,3%)	2 (14,3%)	
<i>Domicile</i>	6	3 (4,9%)	0	3 (21,4%)	
<b>Cause de l'admission</b>					0,37
<i>Respiratoire</i>	84	49 (80,3%)	22 (73,3%)	13 (92,9%)	
<i>Infectieuse</i>	9	7 (11,5%)	2 (6,7%)	0	
<i>Cardiologique</i>	5	2 (3,3%)	3 (10%)	0	
<i>Neurologique</i>	4	2 (3,3%)	2 (6,7%)	0	
<i>Néphrologique</i>	2	1 (1,6%)	1 (3,3%)	0	
<i>Autres</i>	1	0	0	1 (7,1%)	
<b>Score SOFA</b>					0,56
<i>Moyenne</i>	6.43 (3.81)	6.47 (±3.82)	5.96 (±3.65)	7.21 (±4.17)	
<i>Médiane</i>	6 [3.25; 9]	6 [4 ; 8]	5 [3 ; 10]	7,5 [4.5; 9.75]	
<b>Score IGS II</b>					0,52
<i>Moyenne</i>	36.4 (18.9)	37,8 (±18.4)	32.6 (±17.5)	38,4 (±24.1)	
<i>Médiane</i>	35 [21; 45]	35 [24 ; 45]	32.5 [15.2; 46.8]	35.5 [24 ; 44.8]	
<b>SDRA</b>					0,86
<i>Léger</i>	1	1 (1,6%)	0	0	
<i>Modéré</i>	5	3 (4,9%)	2 (6,7%)	0	
<i>Sévère</i>	28	14 (23%)	10 (33%)	4 (31%)	
<b>Virus</b>					
<i>Souche</i>					0,1
- A (H1N1)	64	36 (68%)	20 (77%)	8 (62%)	
- B	18	14 (26%)	3 (23%)	2 (15%)	
- A (H3N2)	10	3 (5,7%)	4 (15%)	3 (23%)	
<i>Localisation :</i>					0,33
- <i>Nasale</i>	103	60 (98%)	30 (100%)	13 (93%)	
- <i>LBA</i>	2	1 (2%)	0	1 (7%)	
<i>Origine :</i>					1
- <i>Communautaire</i>	84	52 (96%)	20 (95%)	12 (100%)	
- <i>Iatrogène</i>	3	2 (4%)	1 (5%)	0	

Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).

Tableau 3 – Caractéristiques biologiques des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p- value
<i>Ratio PNN / Lymphocytes</i>					0,053
- <b>Médiane</b>	8.13 [2.46; 12.8]	8 [4.04; 11.3]	4.58 [0.0233; 11.1]	15.0 [6.26; 27.4]	
- <b>Moyenne</b>	11.6 (15.3)	10.7 (±12.7)	7.51 (±8.45)	23.6 (±26.5)	
<i>Taux plaquettes</i>					0,61
- <b>Médiane</b>	187 [142; 254]	189 [136; 250]	208 [144; 272]	182 [150; 220]	
- <b>Moyenne</b>	196 (78.8)	193 (±74.1)	209 (±90.4)	185 (±74.7)	
<i>Taux leucocytes</i>					0,18
- <b>Médiane</b>	10.1 [6.49; 16.6]	9.97 [5.84; 15.1]	9.94 [7.76; 8635]	10.6 [9.88; 17.1]	
- <b>Moyenne</b>	1820 (4607)	902 (±3040)	4061 (±6827)	1018 (±2631)	
<i>NT-Pro-BNP (pg/ml)</i>					0,45
- <b>Médiane</b>	330 [102; 932]	256 [78; 640]	408 [232; 2873]	596 [96.2; 4890]	
- <b>Moyenne</b>	1746 (4107)	900 (±1844)	2937 (±6024)	4390 (±7962)	
<i>Troponine I (ng/L)</i>					<b>0,035</b>
- <b>Médiane</b>	0.911 [0.116; 19.5]	0,396 [0.0975; 6,35]	2,66 [0.077; 18]	77 [5,5; 166]	
- <b>Moyenne</b>	92.4 (448)	13.1 (±26.9)	292 (±902)	107 (±122)	
<i>Gaz du sang</i>					0,84
- <b>P/F médiane</b>	118 [82; 193]	112 [83; 176]	124 [83.5; 224]	103 [71; 282]	
- <b>P/F moyenne</b>	149 (106)	140 (±101)	146 (±73.5)	197 (±179)	
<i>Lactate (mmol/L)</i>					0,2
- <b>Médiane</b>	1.4 [0.9; 2.23]	1.5 [0.9 ; 2.35]	1.05 [0.8; 1.67]	1.45 [1.02; 2.42]	
- <b>Moyenne</b>	1.88 (1.66)	2.10 (±1.96)	1.39 (±0.897)	1.84 (±1.2)	

Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).

Le tableau 4 regroupe les complications présentes à l'entrée en réanimation. En 2017-2018, un nombre plus important de patients présentaient des complications liées à la grippe (n=42) comparativement aux deux autres saisons (n=12 et n=6 respectivement, p=0,022) La surinfection bactérienne était le plus souvent en cause avec 42 patients sur 105 au total, principalement en 2017-2018 (n=35, p = 0,012) Parmi celles documentées, les germes les plus fréquents étaient *Pseudomonas aeruginosa* (n=7), puis *Staphylococcus aureus* (n=4) et *Streptococcus pneumoniae* (n=2). La deuxième complication était l'insuffisance rénale aigue tout stade confondu (n=21) avec une majorité de KDIGO 3 (n=9), suivie des complications infectieuses avec 27 patients au total présentant soit un sepsis (n=9) soit un choc septique (n= 18). Seulement 5 patients avaient une co-infection virale à l'admission. Enfin les complications cardiologiques concernaient 17 patients avec une dysfonction du ventricule gauche, une myocardite ou un choc cardiogénique. Ce dernier était statistiquement plus présent en 2019-2020 (23%, p=0,022).

Tableau 4 – Complications liées à l'infection grippale présentes à l'entrée dans le service

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Complications à l'entrée</b>	60	42 (69%)	12 (40%)	6 (46%)	<b>0,022</b>
<i>Cardiologique :</i>					
- <i>Dysfonction VG</i>	10	5 (8,2%)	2 (6,7%)	3 (23%)	0,2
- <i>Myocardite</i>	2	1 (1,6%)	1 (3,3%)	0	1
- <i>Choc cardiogénique</i>	5	2 (3,3%)	0	3 (23%)	<b>0,022</b>
<i>Infectieuse :</i>					
- <i>Sepsis</i>	9	6 (10%)	3 (10%)	0	0,77
- <i>Choc septique</i>	18	13 (21%)	2 (6,9%)	3 (23%)	0,19
<i>Co infection virale</i>	5	3 (4,9%)	1 (3,3%)	1 (7,7%)	0,66
<i>Surinfection bactérienne :</i>	42	32 (52%)	7 (23%)	3 (23%)	<b>0,012</b>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	7 (23%)	0	0	0,24
- <i>Staphylococcus aureus</i>	4	4 (13%)	0	0	
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2 (6,5%)	0	0	
- <i>Streptococcus beta haemolyticus</i>	1	1 (3,2%)	0	0	
- <i>Haemophilus influenzae</i>	1	0	0	1 (33%)	
- <i>Autres</i>	4	2 (6,5%)	2 (25%)	0	
<i>Insuffisance rénale aigue</i>	21	11	5	5	0,27
- <i>KDIGO 1</i>	5	3 (4,9%)	2 (6,7%)	0	
- <i>KDIGO 2</i>	7	3 (4,9%)	1 (3,3%)	3 (23%)	
- <i>KDIGO 3</i>	9	5 (8,2%)	2 (6,7%)	2 (15%)	

Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).

A contrario, les complications liées à l'infection grippale pouvaient aussi apparaître lors du séjour en réanimation et ces données sont regroupées dans le tableau 5. Les complications infectieuses étaient les plus fréquentes toute période confondue avec une prédominance des chocs septiques (n=29). Une distinction entre surinfection bactérienne pulmonaire et pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) a été réalisée lors du recueil. Sur les 9 surinfections, seulement 3 ont pu être documentées. Concernant les PAVM, le germe le plus fréquemment mis en évidence était *Pseudomonas aeruginosa* (n=4) suivi de *Staphylococcus aureus* (n=1). Parallèlement aux complications présentes à l'entrée en réanimation, l'insuffisance rénale aigue KDIGO 3 étaient la deuxième complication la plus fréquente (n=18). On retrouvait ensuite les complications cardiologiques (n=24) puis neurologiques avec les méningo-encéphalites (n=2) et les neuromyopathies de réanimation (n=10).

Tableau 5 – Complications liées à l'infection grippale apparues lors du séjour en réanimation

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Complications lors du séjour</b>	48	29 (48%)	15 (50%)	4 (31%)	0,48
<i>Cardiologique</i>	24				
- <i>Dysfonction VG</i>	14	7 (11%)	4 (13%)	3 (23%)	0,59
- <i>Myocardite</i>	4	3 (11%)	1 (5%)	0	0,67
- <i>Choc cardiogénique</i>	6	3 (4,9%)	1 (3,3%)	2 (15%)	0,34
<i>Infectieuse :</i>					
- <i>Sepsis</i>	1	1 (1,6%)	0	0	1
- <i>Choc septique</i>	29	16 (26%)	11 (37%)	2 (15%)	0,34
<i>Surinfection bactérienne</i>	9	2 (3,3%)	5 (17%)	2 (15%)	0,4
- <i>Haemophilus influenzae</i>	1	1 (1,6%)	0	0	
- <i>Autres</i>	2	2 (3,3%)	0	0	
<i>PAVM</i>	19	10	7	2	0,82
- <i>Précoce</i>	6	3 (4,9%)	2 (6,7%)	1 (7,7%)	
- <i>Tardive</i>	13	7 (11%)	5 (17%)	1 (7,7%)	
<i>Documentation</i>					0,68
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1 (1,6%)	0	0	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1 (1,6%)	2 (6,7%)	1 (7,7%)	
- <i>Autres</i>	9	5 (8,2%)	3 (10%)	1 (7,7%)	
<i>Neurologique :</i>	12	7	5 (17%)	0	0,43
- <i>Méningo-encéphalite</i>	2	2 (3,3%)	0	0	
- <i>Neuromyopathie de réanimation</i>	10	5 (8,2%)	5 (17%)	0	
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	26	14	10	2	0,29
- <i>KDIGO 1</i>	5	4 (6,6%)	1 (3,3%)	0	
- <i>KDIGO 2</i>	3	2 (3,3%)	0	1 (7,7%)	
- <i>KDIGO 3</i>	18	8 (13%)	9 (30%)	1 (7,7%)	

Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).

Tous les recours thérapeutiques nécessaires lors du séjour en réanimation sont réunis dans le tableau 6. Sur les 105 patients inclus, 76 avaient reçu de l'Oseltamivir dans les 48 premières heures après la suspicion ou la confirmation diagnostique. Concernant la prise en charge d'une défaillance respiratoire, 83 patients ont bénéficié de ventilation mécanique avec une moyenne de jours sans ventilation à 3,6 et une médiane à 2 jours sans différence entre les trois saisons.

A propos des traitements relatifs à la prise en charge respiratoire, la médiane et la moyenne de jours sans ventilation mécanique étaient respectivement de 2 et 3,7 jours. 42 patients ont été curarisés avec une médiane de 4 jours et une moyenne de 5,8 jours sans différence entre les trois saisons. Parmi ces patients, 25 ont bénéficié de séances de décubitus ventral avec un nombre moyen de 3,5 séances et une durée moyenne de 15,5 heures.

Enfin, lorsque ces thérapeutiques étaient insuffisantes, un recours au NO a été décidé pour 5 patients et à l'ECMO pour seulement 4 patients lors de la première saison grippale de l'étude.

Plusieurs données ont été recueillies sur l'administration de corticoïdes décidée pour 28 patients au total. L'indication du traitement était principalement respiratoire (n=23) et le délai moyen entre le début de la ventilation mécanique et la première administration était de 1,96 jours. Pour 21 patients, la molécule était la méthylprednisone et pour 7 patients dont 5 étaient en choc septique, l'hydrocortisone. Parmi les 21 patients ayant reçu de la méthylprednisone, 11 étaient BPCO et 6 avaient un SDRA sévère. Enfin, la durée du traitement était en moyenne de 6,7 jours avec une médiane à 4 jours.

En s'intéressant aux autres défaillances d'organes, notamment rénale, on remarque que 8 patients ont bénéficié d'hémodiafiltration continue avec une durée moyenne de



8,1 jours alors que pour 12 patients ont été traités par hémodialyse intermittente a avec 8,7 séances en moyenne.

Afin de traiter les complications infectieuses, 94 patients ont reçu des antibiotiques lors de leur séjour en réanimation avec une moyenne de jours sans traitement à 14,5 jours et des amines ont été administrées à 55 patients au total toute période confondue.

Tableau 6 – Prises en charges des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Prise en charge</b>					
<i>Traitement par Oseltamivir</i>	76	43 (70%)	24 (80%)	9 (69%)	0,63
<i>Ventilation mécanique</i>	83	52 (85%)	20 (67%)	11 (85%)	0,12
- <i>Free days médiane</i>	2 [1; 4]	2 [1; 4]	3 [1; 5]	3 [2; 3]	0,68
- <i>Free days moyenne</i>	3.68 (6.05)	3.82 (±7.91)	4.04 (±4.54)	2.69 (±1.84)	
<i>Curarisation</i>	42	25 (41%)	13 (43%)	4 (23%)	0,43
- <i>Médiane jours</i>	4 [2; 8]	3 [1; 8]	6 [3; 8]	2.5 [1.5; 3.5]	0,32
- <i>Moyenne jours</i>	5.8 (5.82)	5.80 (±6.58)	6.38 (±4.89)	2.50 (±2.08)	
<i>Décubitus ventral</i>	25	13 (21%)	10 (33%)	2 (15%)	0,39
- <i>Nombre de séances (médiane)</i>	3 [1; 4]	3 [1; 4]	3.5 [2.25; 4.75]	1.5 [1.25; 1.75]	0,34
- <i>Nombre de séances (moyenne)</i>	3.54 (3.04)	3.21 (±2.67)	4.40 (±3.66)	1.50 (±0.707)	
- <i>Durée des séances (médiane)</i>	15.3 [15; 16.5]	15.5 [15; 16]	15 [15; 16.9]	15.5 [14.8; 16.2]	1
- <i>Durée des séances (moyenne)</i>	15.5 (2)	15.3 (±1.36)	15.7 (±2.77)	15.5 (±2.12)	
<i>NO</i>	5	4 (6,6%)	1 (3,3%)	0	1
<i>ECMO</i>	4 (3,8%)	4 (7,4%)	0	0	0,6
- <i>Free days médiane</i>	7.5 [5; 13.2]	7.5 [5; 13.2]	0	0	
- <i>Free days moyenne</i>	14.6 (±23.8)	14.6 (±23.8)	0	0	

Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Corticoïdes</b>	28	19 (31%)	6 (20%)	3 (23%)	0,54
- <b>Délai avec le début de la ventilation mécanique (médiane)</b>	0.5 [0; 2]	0 [0; 1]	3 [0.5; 7]	0 [0; 1]	0,24
- <b>Délai avec le début de la ventilation mécanique (moyenne)</b>	1.96 (3.39)	1.13 (±1.96)	4.67 (±5.47)	0.667 (±1.15)	0,24
- <b>Indication respiratoire</b>	23	16 (84%)	5 (83%)	2 (67%)	0,76
- <b>Indication infectieuse</b>	5	3 (16%)	1 (17%)	1 (33%)	0,76
- <b>Hydrocortisone</b>	7	5 (26%)	1 (17%)	1 (33%)	1
- <b>Méthylprednisone</b>	21	14 (74%)	5 (83%)	2 (68%)	1
- <b>Durée du traitement (médiane)</b>	4 [2; 5.25]	4 [2; 5]	5 [3.25; 15.8]	3 [2; 15]	0,66
- <b>Durée du traitement (moyenne)</b>	6.79 (8.07)	5.16 (±5.76)	10.2 (±10.8)	10.3 (±14.5)	0,66
<b>ECCO2R</b>	5	4 (7,5%)	1 (4,8%)	0	1
- <b>Médiane durée</b>	3 [2.25; 3.75]	3 [3; 4]	2 [2; 2]	0	0,37
- <b>Moyenne durée</b>	3 (1.41)	3.20 (±1.48)	2	0	
<b>CVVH</b>	8	4 (6,6%)	3 (10%)	1 (7,1%)	0,87
- <b>Free days médiane</b>	3 [2; 11.5]	0.5 [0.25; 0.75]	3.50 [3.; 7.75]	27 [27; 27]	0,086
- <b>Free days moyenne</b>	8.14 (10.5)	0.5 (±0.707)	7.25 (±7.85)	27	
<b>Hémodialyse intermittente</b>	12	6 (11%)	3 (14%)	3 (27%)	0,32
- <b>Nombre de séances (médiane)</b>	4 [2; 8]	4.00 [2; 9]	2 [1.5; 11.5]	7 [4.5; 7.5]	0,89
- <b>Nombre de séances (moyenne)</b>	8.77 (12.8)	10.4 (±16.6)	8 (±11.3)	5.67 (±3.21)	
- <b>Free days médiane</b>	8,5 [5; 14]	8.5 [7.25; 13.5]	12 [7; 13]	5 [4; 13]	0,81
- <b>Free days moyenne</b>	15.9 (24.3)	22,3 (±33,8)	9,33 (±6,43)	9.67 (±9,87)	

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Amines - Free days</b>	55	34 (56%)	15 (50%)	6 (46%)	0,76
- <b>Médiane</b>	5 [3; 10.5]	5 [4; 10]	4 [1.25; 11.8]	4 [2; 7]	0,3
- <b>Moyenne</b>	10.2 (17.1)	11.8 (±20.8)	9.30 (±11.0)	5.46 (±4.31)	
<b>Antibiotiques - Free days</b>	94	58 (95%)	25 (83%)	11 (85%)	0,11
- <b>Médiane</b>	1.5 [0; 5]	2.5 [0; 5]	0 [0; 4]	0 [0; 7.5]	0,78
- <b>Moyenne</b>	5.55 (11.1)	6.13 (±13)	5.47 (±9.71)	3.64 (±4.99)	

*Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).*

Le tableau 7 regroupe les différentes issues de ces prises en charge avec 24 décès répertoriés sur les 105 patients soit un taux de mortalité à 22,8%. La durée de séjour moyenne était à 12,6 jours sans différence entre les saisons étudiées.

Tableau 7 – Détails des différentes issues au terme de la prise en charge

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Dialysé à la sortie</b>	5	3 (5,5%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	0,8
<b>Trachéotomie à la sortie</b>	3	2 (3,3%)	1 (3,3%)	0	1
<b>Durée de séjour</b>					0,38
- <b>Médiane</b>	8 [4; 14]	8 [5; 14]	5 [3; 13.8]	7 [4; 12]	
- <b>Moyenne</b>	12.6 (16.9)	13.5 (±19.4)	12.3 (±14.1)	8.92 (±7.50)	
<b>Décès</b>	24 (22,86%)	15 (25%)	7 (23%)	2 (15%)	0,89

*Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).*

En comparant les patients selon leur survie au terme de la prise en charge, aucune surmortalité n'a été mise en évidence selon la saison grippale. De plus, l'âge même

supérieur à 65 ans, le sexe ou la présence de comorbidités n'étaient pas des facteurs de risque de mortalité. Ces données sont présentées dans le tableau 8.

Cependant, en s'intéressant aux données recueillies à l'entrée dans le service, les scores IGS II et SOFA étaient significativement plus élevés pour les patients décédés ( $p = 0,001$  et  $p < 0,001$  respectivement) et l'insuffisance rénale aiguë tout stade confondu était plus fréquente dans le groupe décès ( $p = 0,045$ ).

Sur le plan biologique, les taux de leucocytes et de NT-Pro-BNP étaient les seules valeurs biologiques significativement majorés dans le groupe de patients décédés ( $p=0,03$  et  $p=0,0496$  respectivement).

En comparant les différentes complications liées à la grippe, seule l'insuffisance rénale aiguë à tout stade de la prise en charge était un facteur de risque de mortalité ( $p < 0,045$  à l'arrivée et  $p < 0,001$  lors de la prise en charge). De plus, une surmortalité a été mise en évidence lorsqu'un patient présentait une ou plusieurs complications lors de son hospitalisation en réanimation ( $p<0,01$ ).

Alors que l'administration de d'Oseltamivir, de corticoïdes, de curare, de NO ou encore le recours à l'ECMO n'avaient pas d'impact sur la mortalité, le groupe survie présentait une moyenne de jours sans antibiotiques, sans ventilation mécanique et sans amines plus importants significativement ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  et  $p < 0,001$  respectivement).

Enfin, la durée de séjour était significativement raccourcie dans le groupe décès comparativement au groupe survie avec une moyenne à 7,96 jours versus 14 jours pour le groupe survie ( $p = 0,034$ ).

Tableau 8 – Facteurs de risque de mortalité lors d’une infection grippale sévère

	Survie (n=81)	Décès (n=24)	p-value
<b>Année</b>			0,76
- 2017 - 2018	46 (57%)	15 (62%)	
- 2018 - 2019	23 (28%)	7 (29%)	
- 2019 - 2020	12 (15%)	2 (8.3%)	
<b>Age</b>			0,11
- Médiane	63.0 [51.0; 70.0]	65.0 [57.8; 81.5]	
- Moyenne	61.2 (±13.8)	67.9 (±14.7)	
- > 65 ans	33 (41%)	12 (50%)	0,6
<b>Sexe</b>			0,9
- Masculin	45 (56%)	13 (54%)	
- Féminin	36 (44%)	11 (46%)	
<b>IMC</b>			0,7
- Médiane	27.0 [23.0; 31.0]	26.5 [23.0; 29.2]	
- Moyenne	27.6 (±7.09)	26.7 (±5.69)	
<b>Comorbidités</b>	57 (70%)	17 (71%)	1
<b>Vaccin</b>	6 (7.6%)	4 (17%)	0,38
<b>Ratio PNN/lymphocyte</b>			0.14
- Médiane	6.51 [2.27; 11.4]	9.69 [5.02; 16.9]	
- Moyenne	10.8 (±15.0)	14.8 (±16.0)	
<b>Taux de leucocytes</b>			<b>0,03</b>
- Médiane	10.5 [6.95; 18.8]	7.13 [5.82; 11.1]	
- Moyenne	1942 (±4506)	1408 (±5010)	
<b>NT-Pro-BNP</b>			<b>0.0496</b>
- Médiane	234 [102; 464]	2396 [294; 3312]	
- Moyenne	1238 (±3920)	3057 (±4461)	
<b>Troponine</b>			0,45
- Médiane	0.911 [0.116; 14.8]	1.73 [0.122; 68.9]	
- Moyenne	22.8 (±60.1)	258 (±811)	
<b>Souche</b>			0,23
- A (H1N1)	47 (66%)	16 (80%)	
- A (H3N2)	10 (14%)	0	
- B	14 (20%)	4 (20%)	
<b>Score IGS II</b>			<b>&lt;0,001</b>
- Médiane	32.0 [21; 44]	43.0 [35.2; 59.2]	
- Moyenne	32.3 (±15.2)	50.0 (±23.6)	
<b>Score SOFA</b>			<b>&lt;0,001</b>
- Médiane	5.00 [3.00; 8.00]	9.00 [7.00; 11.0]	
- Moyenne	5.63 (±3.31)	9.42 (±4.13)	
<b>SDRA</b>	21 (26%)	13 (54%)	<b>0,032</b>
<b>Insuffisance rénale aigue</b>			
- A l’arrivée	12 (15%)	9 (38%)	<b>0,045</b>
- Lors de l’hospitalisation	12 (15%)	14 (58%)	<b>&lt;0,001</b>

	Survie (n=81)	Décès (n=24)	p-value
<b>Complications lors du séjour</b>	31 (39%)	17 (71%)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Traitement par Oseltamivir</b>	57 (71%)	19 (79%)	0,44
<b>Corticoïdes</b>	20 (25%)	8 (33%)	0,42
<b>Curarisation</b>	29 (36%)	11 (46%)	0,4
<b>Décubitus ventral</b>	16 (20%)	9 (38%)	0,078
<b>NO</b>	2 (2.5%)	3 (12%)	0,079
<b>ECMO</b>	2 (2.5%)	2 (8.3%)	0,23
<b>Antibiotiques – Free days</b>			<b>&lt;0.01</b>
- Médiane	3.00 [0; 6.25]	0 [0; 0]	
- Moyenne	7.02 (±12.5)	1.61 (±4.10)	
<b>Ventilation mécanique – Free days</b>			<b>&lt;0.001</b>
- Médiane	3.00 [2.00; 5.00]	0 [0; 0]	
- Moyenne	4.58 (±6.61)	0.542 (±1.38)	
<b>Amines – Free days</b>			<b>&lt;0.001</b>
- Médiane	6.00 [4.00; 11.1]	3.00 [0.500; 5.00]	
- Moyenne	11.8 (±18.8)	4.76 (±6.58)	
<b>Durée de séjour</b>			<b>0,034</b>
- Médiane	8.00 [5.00; 14.2]	5.00 [3.00; 9.25]	
- Moyenne	14.0 (±18.5)	7.96 (±8.05)	

*Données en nombre (et pourcentage) Médianes [Q1-Q3] et moyenne (écart-type).*

## IV. Discussion

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients admis en réanimation pour une grippe entre 2017 et 2020 afin d'étudier les différentes évolutions sur trois saisons grippales successives.

En se basant sur les études épidémiologiques précédemment menées, les facteurs de risques d'infection grippale sévère comprennent un âge extrême (<5 ans et > 65 ans), de lourdes comorbidités, une obésité avec un IMC > 40kg/m<sup>2</sup> et une grossesse (50)(6). Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients sur les trois périodes était de 62.7 (+/-14.2) ans, comparable avec les données nationales, et 70% des patients présentaient au moins une comorbidité reconnue comme facteur de risque. Notre cohorte, homogène sur trois saisons, confirme que la présence d'un des facteurs de risque déjà connu est responsable d'une hospitalisation en réanimation pour infection grave au virus grippal. Cependant, comme rapporté dans une étude épidémiologique récente sur les gripes en réanimation et des facteurs de risque de mortalité, il ne semble pas y avoir de surmortalité dans le groupe de patients ayant des comorbidités (51).

La relation entre le sexe masculin et la mortalité reste débattue et nos données ne mettent pas en évidence de lien causale et ce malgré la proportion plus importante d'hommes hospitalisés pour grippe (n=58) (52)(53).

Alors que la vaccination est présentée comme le meilleur moyen de prévention d'infection grippale basé sur une réévaluation annuelle des souches virales, l'efficacité vaccinale au niveau mondiale entre 2017 et 2020 était entre 35% et 60%. Dans notre étude, seulement 10 patients sur 105, soit 9,5%, étaient vaccinés contre



la grippe et 60 patients ne l'étaient pas. Néanmoins, nous pouvons raisonnablement extrapoler que les 35 patients pour qui la donnée était inconnue, n'étaient pas vaccinés, ce qui ferait un total de 95 patients sur 105 non vaccinés. Le pourcentage de patients vaccinés est largement inférieur aux données de Santé publique France rapportant une couverture vaccinale entre 45 et 48% entre 2017 et 2019 (54).

Le degré de virulence de chaque souche virale n'est pas clairement identifié bien que certaines études affirment que la souche virale A(H3N2) serait promotrice d'une forme plus sévère, ou encore que la souche A (H1N1) est associée à un nombre plus élevé d'admission en réanimation (55)(56).

Selon les bulletins annuels de surveillance mondiale, en 2017-2018, la souche B était la plus retrouvée dans la population générale alors que les 9 318 patients hospitalisés en réanimation étaient préférentiellement infectés avec les souches virales A. Cette tendance s'est majorée en 2018-2019 avec 99% des 7 342 patients positifs à une souche virale A, majoritairement A(H1N1). Enfin, lors de la saison 2019-2020, seulement 3 954 étaient hospitalisés en réanimation avec un diagnostic positif de grippe et les virus A étaient là encore les plus fréquemment mis en évidence (57)(58)(59). Dans notre cohorte, la souche A(H1N1) était la souche prédominante toute période confondue sans impact sur la mortalité cependant.

Les moyennes des scores pronostiques de gravité était à 6,4 pour le score SOFA et 36,4 pour IGS II, la moyenne du ratio P/F était à 149 avec 28 patients présentant un SDRA sévère. Ces données traduisent la sévérité des patients inclus avec une répartition homogène sur les trois périodes analysées. De plus, un score IGS2 ou SOFA élevé semblait associé à un mauvais pronostic.

Le lien entre la réponse immunitaire innée de l'hôte et la sévérité de l'épisode grippale a déjà été largement démontrée, et le ratio PNN/lymphocyte est un des paramètres pouvant être utilisé pour évaluer le statut inflammatoire des patients. Ce ratio a déjà fait sa preuve d'efficacité prédictive dans les pathologies oncologiques, cardio-vasculaire et infectieuses (pneumopathies communautaires, bactériémies et endocardites) (60) (61). Une seule étude s'est intéressée à la valeur pronostique de ce score chez les patients infectés par la grippe aviaire et plusieurs études récentes ont mis en évidence une sensibilité de 70 à 86% pour la détection d'une infection au virus de la grippe souches A et B (62)(63). Dans notre étude, la comparaison des moyennes et médianes du ratio PNN/lymphocytes sur les trois périodes rapportait un ratio plus élevé en 2019-2020 ( $p=0,053$ ). Cependant, on n'observait pas d'augmentation du taux de mortalité en 2019-2020, ne permettant pas de conclure à une majoration de la virulence lors de cette saison grippale. En accord avec une étude récente, nous n'avons pas démontré de valeur pronostique du ratio PNN/lymphocytes dans l'infection grippale (64).

Les complications liées à l'infection grippale peuvent être respiratoires et extra-respiratoire, apparaître avant et/ou pendant l'hospitalisation en réanimation. Notre étude a voulu marquer cette différence d'apparition lors du recueil des données, lorsque cela était possible. 60 patients ont donc été admis en réanimation en ayant déjà une ou plusieurs complications liées à l'infection, alors que 48 patients ont présenté au moins une complication lors du séjour.

Les complications infectieuses étaient les plus fréquentes, avant ou pendant l'hospitalisation avec les surinfections pulmonaires bactériennes dont les PAVM, les sepsis et les chocs septiques. Cependant, l'incidence et l'impact clinique des co-infections pulmonaires bactériennes sont difficiles à estimer étant donné l'absence

de grandes études prospectives randomisées et qu'une distinction entre une co-infection et une surinfection bactérienne pulmonaire à l'entrée dans le service n'est pas toujours évidente (hétérogénéité des signes cliniques, date du début des symptômes imprécise, absence d'examens radiologiques et germes responsables communs). Bien que *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* sont les pathogènes le plus souvent retrouvés, notre étude rapportait une prédominance de surinfections bactériennes à *Pseudomonas aeruginosa*, à l'entrée dans le service et au cours du séjour (65)(66). A noter que dans notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence dans notre cohorte de complications infectieuses aspergillaires alors que celle-ci est fréquemment rapportée dans la littérature (67)

Parmi les complications extra-pulmonaires, l'insuffisance rénale aiguë est considérée comme multifactorielle avec une néphrite aiguë tubulo-interstitielle, une rhabdomyolyse ou une nécrose tubulaire aiguë. Dans notre cohorte, au total 47 patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë (n=21 à l'entrée et n=26 lors de l'hospitalisation) dont 27 au stade KDIGO 3. Cette complication, connue pour être un facteur de risque de mortalité, était d'avantage présente dans le groupe décès (68).

Concernant les complications cardiaques, nos données mettaient en évidence une accentuation des atteintes cardiaques sur la saison 2019-2020 avec 23% des patients présentant un choc cardiogénique à l'entrée en réanimation, et une moyenne des dosages de Troponine I plus élevée sur la même période (p=0,035). En effet, d'autres études ont déjà rapporté une augmentation du risque d'atteinte cardiaque dans la première semaine d'infection grippale (69).

En se basant sur les recommandations et sur les études déjà parues, la prise en charge d'une infection grippale sévère semble bien codifiée.

Cependant, même si l'OMS recommande l'administration d'un antiviral le plus tôt possible lors d'une suspicion ou d'une confirmation d'infection grippale, dans les différentes études montrant un bénéfice clinique, le début du traitement varie entre 2 et 5 jours après le début des symptômes (70). En prenant comme seuil 48 heures, 76 patients de notre cohorte avaient reçu un traitement par Oseltamivir, soit environ 72%.

La prise en charge du SDRA, tout stade confondu, n'a pas présenté de différence sur les trois saisons étudiées avec comme thérapeutiques utilisées, la ventilation mécanique (n=91), la curarisation (n=42), le décubitus ventral (n=25), le NO (n=5), l'ECCO2R (n=5) et l'ECMO (n=4). Pour les 86,6% des cas nécessitant une ventilation mécanique, les stratégies ventilatoires étaient celles recommandées par les sociétés savantes (71). L'absence de différence significative sur la répartition des différentes prises en charge respiratoire traduit une stabilité de la gravité de l'atteinte respiratoire par le virus grippal. Cependant, on peut noter que les 4 patients ayant bénéficié de l'ECMO proviennent de la cohorte 2017-2018 et étaient tous infectés avec la souche virale A(H1N1), soulevant l'hypothèse d'une saison grippale plus sévère.

Bien que nous ne puissions pas conclure sur les résultats statistiques, ces différentes prises en charges respiratoires ne semblent pas avoir d'impact sur la mortalité.

Pour les 28 patients de notre cohorte ayant reçu des corticoïdes, l'indication était principalement respiratoire (n=23). Il n'y a pas d'essai clinique s'intéressant à l'ajout d'une corticothérapie à la prise en charge d'une grippe sévère en réanimation, cependant les données des études observationnelles concluent souvent à une surmortalité chez les patients recevant des corticoïdes (72)(73). Cette tendance n'a pas été retrouvée dans notre étude et rejoint donc les conclusions d'une méta-

analyse récente soulignant leur faible niveau de preuve et incitant à la prudence lors de l'interprétation de ces résultats (34).

Le taux de létalité global s'élevait à 22,8% (n=24) sans différence entre les trois saisons grippales malgré une diminution progressive du nombre de cas. Ce taux est comparable aux taux nationaux se situant entre 16 et 20% sur les mêmes périodes. Santé publique France rapporte en 2019-2020 une diminution de la mortalité en comparaison aux deux années précédentes, tendance retrouvée dans notre étude avec seulement 15% de mortalité.

La circulation annuelle de la grippe a été différente sur les trois saisons analysées avec notamment une franche diminution des cas en 2019-2020 (n=14) compatible avec les données à l'échelle mondiale. L'hypothèse principale est un impact de la pandémie mondiale SARS-CoV2 sur cette réduction avec les interventions mises en place (distanciation sociale, mesure d'hygiène, confinement). Une étude japonaise a comparé les données de 2019/2020 à celles de cinq années antérieures et a ainsi mis en évidence un décalage du pic pandémique, plus tardif que les années précédente et une diminution du nombre de cas déclarés de façon significative (50).

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, malgré un recrutement sur 4 centres de Basse-Normandie, l'effectif reste faible et il est possible que certaines différences de prises en charge et de virulence ne soient pas mises en évidence du fait d'un manque de puissance. Plusieurs biais sont possibles en lien avec les différences de ressources thérapeutiques entre un service de réanimation en CHU et en centre hospitalier de proximité. Cette étude est cependant intéressante car le recueil est prospectif avec une population qui était homogène sur les trois saisons et des patients sévères nécessitant réellement une prise en charge en réanimation.

## V. Conclusion

La sévérité d'une infection grippale est variable et multifactorielle. Les caractéristiques épidémiologiques de notre étude suggèrent que les comorbidités et la vaccination impactent les admissions en réanimation. Malgré des prises en charges conformes aux recommandations, le taux de mortalité reste élevé traduisant le poids de la grippe saisonnière sur le système de santé tandis que nos services doivent désormais faire face à une pandémie due à SARS-CoV2, un virus à la fois similaire et différent.

## Bibliographie

1. Samji T. Influenza A: Understanding the Viral Life Cycle. :7.
2. Influenza B Virus - ScienceDirect Topics
3. Organization WH. Influenza nomenclature = nomenclature de la grippe. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire. 1980;55(38):294-5.
4. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. Nature Reviews Disease Primers 2018;4(1).
5. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. International Journal of Infectious Diseases. 2012;16(5):e321-31.
6. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, Jr TMF, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. :47.
7. Garg S, Jain S, Dawood FS, Jhung M, Pérez A, D'Mello T, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. BMC Infect Dis. 2015;15:369.
8. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. Journal of Critical Care. 2019;50:59-65.
9. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2016;10(5):394-403.
10. Nyga R, Maizel J, Nseir S, Chouaki T, Milic I, Roger P-A, et al. Invasive Tracheobronchial Aspergillosis in Critically Ill Patients with Severe Influenza. A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(5):708-16.
11. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial Coinfection in Influenza: A Grand Rounds Review. JAMA. 2013;309(3):275.
12. Syndrome de detresse respiratoire aiguë - La SFAR . Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018
13. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2019
14. Onitsuka H, Imamura T, Miyamoto N, Shibata Y, Kashiwagi T, Ayabe T, et al. Clinical manifestations of influenza a myocarditis during the influenza epidemic of winter 1998-1999. J Cardiol. 2001;37(6):315-23.
15. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: A systematic review. International Journal of Cardiology. 2013;167(6):2397-403.
16. Meijer WJ, Linn FHH, Wensing AMJ, Leavis HL, van Riel D, GeurtsvanKessel CH, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. JMM Case Rep. déc 2016;3(6):e005076.
17. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. PLoS One. 2007;2(4):e344.
18. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses. 2017;11(5):372-93.
19. Yang J-H, Huang P-Y, Shie S-S, Yang S, Tsao K-C, Wu T-L, et al. Predictive Symptoms and Signs of Laboratory-confirmed Influenza: A Prospective Surveillance Study of

- Two Metropolitan Areas in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1952.
20. Andrew MK, McElhaney JE, McGeer AA, Hatchette TF, Leblanc J, Webster D, et al. Influenza surveillance case definitions miss a substantial proportion of older adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza: A report from the Canadian Immunization Research Network (CIRN) Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):499-504.
  21. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Critical Care* déc 2019
  22. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2011;41(5):221-8.
  23. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
  24. Noninvasive mechanical ventilation in early acute respiratory distress syndrome
  25. Brower RG, Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
  26. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
  27. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Res*. 2019;6(1):e000420.
  28. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(12):1107-16.
  29. Moss M, National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.
  30. Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, Angus DC, Papazian L, Arabi YM, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):1977-86.
  31. Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
  32. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults. :34.
  33. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017;45(12):2078-88.
  34. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD010406.
  35. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(23):2159-68.



36. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69.
37. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
38. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75.
39. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;1-10.
40. 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*. 2018;391(10127):1285-300.
41. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)—A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):551-7.
42. Protocole-saison-2019-20.pdf.
43. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, france métropolitaine, 2017-2018. :8.
44. Weekly epidemiological record 2012
45. Paules C, Subbarao K. Influenza. *The Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
46. Global Influenza Strategy.
47. Flu Vaccination Coverage, United States, 2015-16 Influenza CDC
48. Santé Publique France
49. Prévention des infections nosocomiales en réanimation (transmission croisée et nouveau-né exclus) - La SFAR
50. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA*. 2020;323(19):1969.
51. Zhang ZXX, Mar Kyaw W, Ho HJ, Tay MZ, Huang H, Aung Hein A, et al. Seasonal influenza-associated intensive care unit admission and death in tropical Singapore, 2011-2015. *Journal of Clinical Virology*. 2019;117:73-9.
52. The impact of sex, gender and pregnancy on 2009 H1N1 disease
53. Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *Renukaradhya GJ, éditeur. PLoS ONE*. 2019;14(1):e0210353.
54. Données régionales de couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge
55. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift | *Nature*
56. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: A systematic literature review - Caini - 2018 - *Influenza and Other Respiratory Viruses* - Wiley Online Library
57. AER\_for\_2017-seasonal-influenza.pdf
58. AER\_for\_2018\_seasonal-influenza-corrected.pdf.
59. AER\_for\_2019\_influenza-seasonal.pdf.
60. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(9):2995-8.

61. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(10):e46561.
62. Zhang Y, Zou P, Gao H, Yang M, Yi P, Gan J, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio as an early new marker in AIV-H7N9-infected patients: a retrospective study. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:911-9.
63. Han Q, Wen X, Wang L, Han X, Shen Y, Cao J, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(5):e23191.
64. Prozan L, Shusterman E, Ablin J, Mittelpunkt A, Weiss-Meilik A, Adler A, et al. Prognostic value of Neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection
65. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018; 18:637.
66. Teng F, Liu X, Guo S-B, Li Z, Ji W-Q, Zhang F, et al. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients. *J Infect Chemother*. 2019;25(2):129-36.
67. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*.
68. Borgatta B, Pérez M, Rello J, Vidaur L, Lorente L, Socías L, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection. *Intensive Care Med*. juill 2012;38(7):1152-61.
69. 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.
70. Grippe saisonnière
71. Proceedings of Réanimation 2020, the French Intensive Care Society International Congress. *Annals of Intensive Care*
72. Moreno G, Rodriguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470–82.
73. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS. Effect of corticosteroid therapy on influenza-related mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;212(2):183–94 -

## Annexes

Annexe 1 – Détails des comorbidités des patients avec une infection grippale hospitalisés en réanimation

	Total (n=105)	2017-2018 (n=61)	2018-2019 (n=30)	2019-2020 (n=14)	p-value
<b>Pathologies respiratoires</b>	43	25 (41%)	13 (42,7%)	5 (35,7%)	0,89
<i>BPCO</i>	29	18 (29,5%)	8 (26,7%)	3 (21,4%)	
<i>Asthme</i>	9	5 (8,2%)	2 (6,7%)	2 (14,3%)	
<i>Autres causes d'insuffisance respiratoire chronique</i>	4	2 (3,3%)	2 (6,7%)	0	
<i>Mucoviscidose</i>	1	0	1 (3,3%)	0	
<b>Grades GOLD BPCO</b>					0,7
<i>1</i>	3	2 (3,3%)	1 (3,3%)	0	
<i>2</i>	8	6 (9,8%)	2 (6,7%)	0	
<i>3</i>	10	7 (11,5%)	3 (10%)	0	
<i>4</i>	7	3 (4,9%)	2 (6,7%)	2 (14,3%)	
<b>Type immunodépression</b>					0,39
<i>Traitement immunosuppresseur dans l'année</i>	7	5 (8,2%)	2 (6,7%)	0	
<i>Hémopathie maligne</i>	6	1 (1,6%)	3 (10%)	2 (14,3%)	
<i>Cellulaire (VIH, transplantation)</i>	1	1 (1,6%)	0	0	
<b>Stade maladie rénale chronique</b>					0,035
<i>1</i>	0	0	0	0	
<i>2</i>	1	0	1 (3,3%)	0	
<i>3</i>	5	2 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (14,3%)	
<i>4</i>	2	0	1 (3,3%)	1 (7,1%)	
<i>5</i>	1	0	0	1 (7,1%)	

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BETTANE LAURA

TITRE DE LA THESE : Étude de l'incidence, des caractéristiques clinico-biologiques et du pronostic des atteintes sévères du virus de la grippe en réanimation entre 2017 et 2020.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

*Introduction* : La grippe est une maladie respiratoire aiguë très contagieuse, avec une évolution saisonnière et un taux de mortalité important. La vaccination annuelle est un moyen efficace de prévention et le recours aux différentes thérapeutiques est bien codifié.

*Méthodes* : Nous avons comparé et analysé l'incidence et les caractéristiques clinico-biologiques des patients hospitalisés dans une des quatre réanimations participant à l'étude pour une grippe sévère entre 2017 et 2020. Nous nous sommes aussi intéressés au pronostic et aux facteurs de risque de mortalité.

*Résultats* : Dans notre cohorte, on retrouvait les facteurs de risque connus d'infection grippale sévère et une prédominance de la souche H1N1 tout au long de l'étude. La surinfection bactérienne restait la complication pré et per hospitalisation la plus fréquente suivie de l'insuffisance rénale aiguë. Tous les moyens thérapeutiques disponibles ont été utilisés, sans différence significative sur les trois périodes. Notre taux de mortalité global était comparable aux données nationales. Et une insuffisance rénale aiguë, une complication lors du séjour et des scores pronostiques élevés semblaient être en faveur d'une surmortalité.

*Conclusion* : Notre étude présente un intérêt épidémiologique afin de mieux comprendre la pathologie grippale et les variations annuelles. Cependant, la pandémie à SARS-CoV2 a fortement impacté le taux d'infection grippale et par conséquent le nombre de patients en réanimation.

MOTS CLES : Grippe sévère – Réanimation – Épidémiologie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Study of the incidence, clinico-biological characteristics and prognosis of severe influenza virus infections in the intensive care unit between 2017 and 2020.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

*Introduction*: Influenza is a highly contagious acute respiratory disease with a seasonal course and a high mortality rate. Annual vaccination is an effective means of prevention, and the use of different therapies is well codified.

*Methods*: We compared and analysed the incidence and clinico-biological characteristics of patients hospitalised in one of the four participating ICUs for severe influenza between 2017 and 2020. We also looked at prognosis and risk factors for mortality.

*Results*: In our cohort, we found the known risk factors for severe influenza infection and a predominance of the H1N1 strain throughout the study. Bacterial superinfection remained the most frequent pre- and per-hospitalization complication followed by acute renal failure. All available treatment options were used, with no significant difference over the three periods. Our overall mortality rate was comparable to national data. And acute renal failure, a complication during the stay and high prognostic scores seemed to be in favour of excess mortality.

*Conclusion*: Our study is of epidemiological interest to better understand influenza pathology and annual variations. However, the SARS-CoV2 pandemic has strongly impacted the rate of influenza infection and consequently the number of ICU patients.

KEY WORDS : Severe influenza – Intensive care unit - Epidemiology