

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-23

N°56

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

CHOULLIKH Mehdi, né le 10/06/1994 à CHAMBRAY-LES-TOURS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 août 2023

**« Incidence des infections nosocomiales à virus influenza au CHU de
Tours lors de la période épidémique 2017-2018 »**

JURY

Président : M. GIRAUDEAU : Professeur, Praticien Hospitalier, Faculté
de pharmacie – TOURS

Membres : Mme MORANGE : Responsable service EOHH, Hôpital
Trousseau - TOURS

M. MARLET : Maître de conférences, Praticien Hospitalier,
Faculté de pharmacie – TOURS

Mme JUNCHAT : Praticienne Hospitalier, Hôpital
Trousseau - TOURS

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes quim'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date :28/08/2023

CHOULLIKH Mehdi

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Au membre du jury,

- **A mon président de thèse,**
 - **Mr Bruno Giraudeau :**
Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.
- **A ma directrice de thèse,**
 - **Mme Virginie Morange :**
Pour m'avoir proposé ce sujet et accepté de diriger ce travail. Merci pour vos relectures et conseils durant cette thèse mais aussi au cours de mon stage hospitalier. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.
- **A mon co-directeur de thèse :**
 - **Mr Julien Marlet :**
Pour avoir accepté de co-diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.
- **A mon « ancien » co-directeur de thèse :**
 - **Mr Francis Barin :**
Pour m'avoir aidé au début de cette thèse avant son départ à la retraite. Merci pour votre aide notamment pour la partie bibliographique sur les virus.

Au membre du services de l'EOHH,

Pour votre accueil chaleureux et votre bonne humeur. Vous m'avez offert un cadre idéal pour travailler cette thèse et pour cela j'aimerais vous témoigner mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de mon passage au sein de l'EOHH.

A ma famille,

Pour leur soutien qui a été indéfectible que cela soit moralement ou financièrement. Vous m'avez toujours poussé à aller plus loin et viser plus haut depuis mon plus jeune âge et aujourd'hui j'espère que vous êtes fier de mon parcours. Par pudibonderie, je n'exprime que très peu mes sentiments à votre égard, cependant j'aimerais profiter de cette occasion pour vous écrire ces quelques mots : « merci pour tous, je vous aime ».

A mes amis,

Clément, Thibaut, Maxence, pour toutes ces nuits blanches révisions la veille des examens et ce projet industrie incroyable. Je me rappellerais sûrement toute ma vie de cette salle de TP au goût édulcorée.

Florian, mon binôme de TP et de ronéos. Merci pour ta bonne humeur et ton humour qui ont rendu ces séances de TP bien trop courtes.

Youssef, pour tous ces restaurants et séances de piscine pour se donner bonne conscience ainsi que ton soutien pendant ces années.

Victor et Eva, pour ces excursions parisiennes et ces fous rires partagés. Vous êtes les meilleurs binômes de stage que j'aurai pu espérer avoir.

Romain, pour ces 13 années d'amitié et de soutien en distanciel, mais comme dit le dicton, « loin des yeux, près du cœur ».

En résumé, merci les amis pour tous ces moments partagés et ceux à venir. Je garderais un excellent souvenir de nos soirées et ma vie étudiante auprès de vous.

TABLES DES MATIERES

CONTENU

Remerciements	5
Tables des matières	7
Liste des tableaux.....	8
Tables des figures.....	9
Liste des abréviations.....	11
I- Introduction	12
A- Virus influenza (= virus de la grippe) :.....	14
1) Généralité :	14
2) Transmission :	14
3) Fonctionnement	17
4) Symptômes cliniques :	19
5) Contagiosité :	20
6) Diagnostic :	20
7) Traitement et Prévention :	22
6.1) Traitements Antiviraux :	22
6.2) Traitements préventifs :	23
B- Prévention des infections nosocomiales :	26
1) Définition :	26
2) Mesures de prévention :	28
II- Matériel et méthodes	35
III- Résultats :	48
A- Co-circulation des virus grippaux A et B en 2017-2018 au CHRU de Tours	48
B- Incidence des cas de grippe nosocomiale en 2017-2018 au CHRU de Tours.....	50
C- Apport de la vigilance en temps réel pour le suivi prospectif de la saison 2018-2019	57
D- Panorama des cas nosocomiaux de grippe de 2017 à 2022 :	62
IV- Discussion	64
V- Conclusion	70
Bibliographie	72
Annexes.....	75

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TABLEAU REPRESENTANT LE TAUX DE COUVERTURE VACCINALE EN FONCTION DES CATEGORIES D'AGE AU COURS DES PERIODES EPIDEMIQUES 2016-2017 ET 2017-2018

TABLEAU 2 : TABLEAU REPRESENTANT LES DIFFERENTS VACCINS EXISTANTS CONTRE LA GRIPPE

TABLES DES FIGURES

FIGURE 1: CARTE DES REPONSES NON A LA QUESTION « EN GENERAL, JE PENSE QUE LES VACCINS SONT SURS » (3)	12
FIGURE 2: VIRUS DE LA GRIPPE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE © DR (4).....	14
FIGURE 3 : TRANSMISSION INTER-ESPECES VIRUS INFLUENZA (5).....	15
FIGURE 4: GLISSEMENT ANTIGENETIQUES AU COURS DU TEMPS (6)	16
FIGURE 5 : CASSURE ANTIGENIQUE AU COURS DU TEMPS (8)	17
FIGURE 6 : CYCLE VIRAL DES ORTHOMYXOVIRIDAE (TYPE H5N1) DANS UNE CELLULE DE MAMMIFERE (9)	19
FIGURE 7: RECOMMANDATIONS HYGIENE DES MAINS (17)	29
FIGURE 8 : SCHEMA DES 7 ETAPES DE LA FRICTION DES MAINS AU PHA (17)	30
FIGURE 9 : SCHEMA DE L'HYGIENE DES MAINS AU SAVON DOUX (17)	31
FIGURE 10 : RECOMMANDATIONS PC GOUTTELETTES (18)	32
FIGURE 11 : SF2H RECOMMANDATIONS AIR-OU-GOUTTELETTES 2013 (19)	33
FIGURE 12 : LES DIFFERENTES ETAPES DE L'ANALYSE DU PRELEVEMENT (20)	35
FIGURE 13 : PHOTO D'UN MICROLAB NIMBUS (21).....	36
FIGURE 14 : PHOTO REPRESENTANT L'AUTOMATE DE LA PCR MULTIPLEX (20)	36
FIGURE 15: PROTOCOLE PCR (22)	37
FIGURE 16: CAPTURE D'ECRAN DU LOGICIEL SEEGENE VIEWER© MONTRANT UN TEST POSITIF A LA GRIPPE DE TYPE A	37
FIGURE 17: SCREENSHOT DU LISTING CONTENANT TOUS LES CAS POSITIFS DE GRIPPE	38
FIGURE 18:SCREENSHOT DU FICHIER EXCEL UTILISE AU COURS DE L'ETUDE N°1	41
FIGURE 19: SCREENSHOOT DU FICHIER EXCEL UTILISE AU COURS DE L'ETUDE N°2.....	42
FIGURE 20: SCREENSHOT DU LOGICIEL DPP N°1	43
FIGURE 23: SCREENSHOT DU LOGICIEL DPP N°2	45
FIGURE 24: SCREENSHOT DU LOGICIEL DPP N° 3	46
FIGURE 25:SCREENSHOT DU FICHIER EXCEL MONTRANT UN CAS GROUPE.....	46
FIGURE 26: COURBE EPIDEMIOLOGIQUE VIRUS GRIPPE 2017-2018	48
FIGURE 27 : REPARTITION DU NOMBRE DE GRIPPE A ET B AU COURS DU TEMPS	49
FIGURE 28:REPARTITION DU NOMBRE DE GRIPPES AU SEIN DES DIFFERENTS SITES DU CHU.....	49
FIGURE 29:REPARTITION DES CAS DE GRIPPES EN FONCTION DES CATEGORIES D'AGE	50
FIGURE 30:REPARTITION DES CAS GROUPES NOSOCOMIAUX PAR RAPPORT AU POURCENTAGE SUR LE NOMBRE TOTAL DE GRIPPE AU SEIN DES DIFFERENTS SERVICES	51
FIGURE 31:REPARTITION NOMBRE DE GRIPPE NOSOCOMIALE ET COMMUNAUTAIRE AU COURS DU TEMPS.....	51
FIGURE 32: RESULTAT DU TEST DE SPEARMAN	52
FIGURE 34: VARIABLE FACTOR MAP ENTRE LE NOMBRE DE CHAMBRE DOUBLE, LE NOMBRE DE GRIPPE NOSOCOMIALE ET LE NOMBRE TOTALE DE GRIPPE AU SEIN DU SERVICE	53
FIGURE 33: INDIVIDUAL FACTOR MAP ENTRE LE NOMBRE DE CHAMBRE DOUBLE ET LE NOMBRE DE GRIPPE NOSOCOMIALE	53
FIGURE 35:POURCENTAGE PC PRESCRITE/NON PRESCRITE.....	55
FIGURE 36:REPARTITION DES DECES AU COURS DE L'ETUDE EN FONCTION DES CAUSES	55
FIGURE 37:NOMBRE DE DECES EN LIEN AVEC UNE GRIPPE EN FONCTION DES CATEGORIES D'AGE ET DU CARACTERE NOSOCOMIAL OU COMMUNAUTAIRE DE LA GRIPPE	56
FIGURE 38:TAUX DE VACCINATION GLOBAL AU SEIN DE L'ETUDE	56

FIGURE 39: EXEMPLE D'UN MAIL D'ALERTE POUR UN VIRUS GRIPPE DE TYPE A	57
FIGURE 40: GRAPHIQUE REPRESENTANT LE NOMBRE DE CAS DE GRIPPES EN FONCTION DU TEMPS.....	58
FIGURE 41: HISTOGRAMME DU NOMBRE DE CAS DE GRIPPES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES EN FONCTION DE LA CATEGORIE D'AGE	58
FIGURE 42:HISTOGRAMME DU NOMBRE DE PRESCRIPTION DES PC, VACCINES ET DECES PENDANT 2017-2018 ET 2018-2019	59
FIGURE 43: POSTER SF2H STRASBOURG 2019	61
FIGURE 44: POSTER SF2H STRASBOURG 2019.....	61
FIGURE 45:HISTOGRAMME COMPARANT LES NOMBRES DE CAS DE GRIPPES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES EN FONCTIONS DES CATEGORIES D'AGE ET DE LA PERIODE EPIDEMIQUE	62
FIGURE 46 : « USE YOUR UMBRELLA » MADE BY REDPENBLACKPEN (29)	67

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
ARN	<i>Acide ribonucléique</i>
ARNm	<i>ARN messenger</i>
ARNn	<i>ARN polarité négative</i>
ARNpol	<i>ARN polymérase</i>
CHU	<i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
CLIN	<i>Centre de Lutte contre les Infections nosocomiales</i>
CRH	<i>Comptes Rendus d'Hospitalisation</i>
CTINILS	<i>Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Associées aux Soins</i>
DPP	<i>Dossier Patient Partagé</i>
EOHH	<i>Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière</i>
EPAHD	<i>Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes</i>
GInGer	<i>Groupe Infectio Geriatrique</i>
HA	<i>Hémagglutinine</i>
IAS	<i>Infections Associés aux Soins</i>
IPP	<i>Identifiant Patient Permanent</i>
MDCK	<i>Madin-Darby</i>
NA	<i>Neuraminidase</i>
NP	<i>Nucléoprotéine</i>
OMH	<i>Observations Médicales d'Hospitalisation</i>
OMS	<i>Organisation Mondial de la Santé</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PHA	<i>Produit Hydro-Alcoolique</i>
PC	<i>Précaution Complémentaire</i>
SF2H	<i>Société Française d'Hygiène Hospitalière</i>
SfGG	<i>Société Française de Gériatrie et Gériontologie</i>
SRAS	<i>Syndrome Respiratoire Aigu Sévère</i>
TCID50	<i>Median Tissue Culture Infectious Dose</i>
TROD	<i>Test de diagnostic rapide</i>
VIH	<i>Virus de l'Immunodéficience Humaine</i>
PS	<i>Précaution Standard</i>
VRS	<i>Virus Respiratoire Syncitial</i>

I- INTRODUCTION

La grippe est une maladie courante et connue de tous, elle n'en demeure pas moins une pathologie complexe. En effet, cette dernière est généralement banalisée, bien souvent à tort, à cause de son tableau clinique simple. En réalité, la grippe est une pathologie qui peut entraîner des complications pouvant conduire jusqu'au décès. A titre indicatif, la grippe, durant la période épidémique 2017-2018, a entraîné 13 000 (1) décès en France, soit 1 000 (2) de plus que le cancer du sein durant la même année.

Sa transmission étant simple et rapide, il est nécessaire de mettre en place des précautions d'hygiène préventives adéquates afin d'éviter sa dissémination et l'apparition d'épidémies. La vaccination demeure cependant la meilleure barrière de défense contre le virus de la grippe et ses possibles complications.

Aujourd'hui, face au nombre croissant de personnes "anti-vaccins" (cf. Figure 1) et à l'augmentation du nombre de personnes "fragiles" en raison du vieillissement de la population et du développement de thérapies immunosuppressives, le suivi de l'évolution de la grippe est devenu un enjeu majeur de santé publique, tant sur le plan médical que sur le plan économique. C'est pourquoi cette thèse s'intéresse à ce sujet.

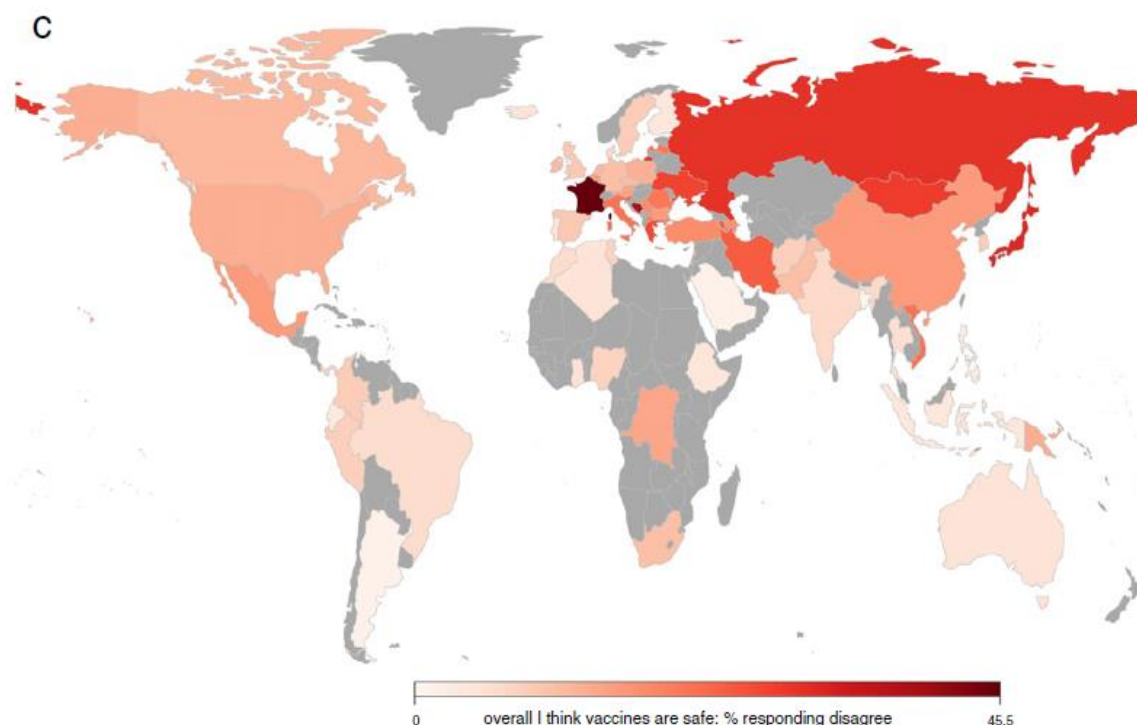


FIGURE 1: CARTE DES REPONSES NON A LA QUESTION « EN GENERAL, JE PENSE QUE LES VACCINS SONT SURS » (3)

Cette thèse a pour objectif de faire une analyse rétrospective du virus de la grippe et plus particulièrement des infections nosocomiales au sein du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) lors de la période épidémique 2017-2018. Elle proposera aussi une ouverture sur les axes d'amélioration développés pour les saisons suivantes.

Pour ce faire, elle s'articulera de la manière suivante :

- Une partie sur le virus de la grippe, ses caractéristiques et sa prévention
- Une partie sur le matériel et la méthode utilisés lors de l'étude rétrospective
- Une partie sur les résultats obtenus
- Une partie sur l'interprétation des résultats et une discussion autour de ces derniers
- Une conclusion

A- Virus influenza (= virus de la grippe) :

1) GENERALITE :

Le virus *Influenza* (cf figure 2), plus communément appelé le virus de la grippe, fait partie de la famille des *Orthomyxoviridae*. Cette famille est divisée en 4 sous types en fonction de leur protéine matrice (M) et de leur nucléoprotéine (NP) : *Influenza A*, *influenza B*, *Influenza C*, *Influenza D* (ou *Thogotovirus*). Ces virus ont une taille comprise entre 80 et 120 nm et sont de forme sphérique. Leur génome est constitué d'un ARN négatif segmenté en 8 pour les types A et B, 7 pour le type C et enfin 6 pour le type D. Il possède une capside tubulaire à symétrie hélicoïdale de 9 nm de diamètre. C'est un virus enveloppé dont l'enveloppe dérive de la membrane plasmique, elle est donc constituée de glycoprotéines d'enveloppe : l'hémagglutinine et la neuraminidase pour les types A et B, de l'hémagglutinine estérase pour le type C et d'une glycoprotéine encore mal caractérisée pour le type D.

Ce sont ces glycoprotéines d'enveloppe qui permettront de distinguer le type A en différents sous types en fonction de la nature de l'hémagglutinine (HA) qui sont au nombre de 15 (H1 à H15) et de la nature de la neuraminidase (NA) qui sont au nombre de 9 (N1 à N9). En ce qui concerne la grippe B elle est scindée en deux groupes le groupe B-Victoria et le groupe B-Yamagata.

Dans cette thèse nous nous intéresserons plus particulièrement au type A et B car ils sont responsables des épidémies et pandémies humaines.

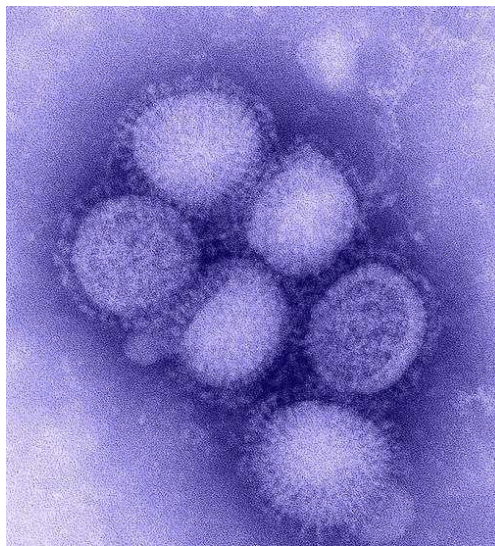


FIGURE 2: VIRUS DE LA GRIPPE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE © DR (4)

2) TRANSMISSION :

Le virus *Influenza A* peut infecter plusieurs types d'espèces animales tandis que les virus *Influenza B* et *C* infectent presque exclusivement l'Homme.

Le réservoir naturel des virus *Influenza* sont les oiseaux aquatiques sauvages. Ils s'y multiplient de manière asymptomatique dans le tractus digestifs de l'animal puis se transmettent par voie oro-fécale. En temps normal, le virus *Influenza* aviaire ne se réplique pas ou peu chez l'Homme, pourtant on retrouve des virus *Influenza* à lignage aviaire chez l'Homme. Le virus va, en effet, passer par un hôte intermédiaire, en général le porc ou la volaille domestique sensibles à l'infection, ce qui va ensuite permettre une adaptation du virus et favoriser sa transmission chez l'Homme. (cf Figure 3)

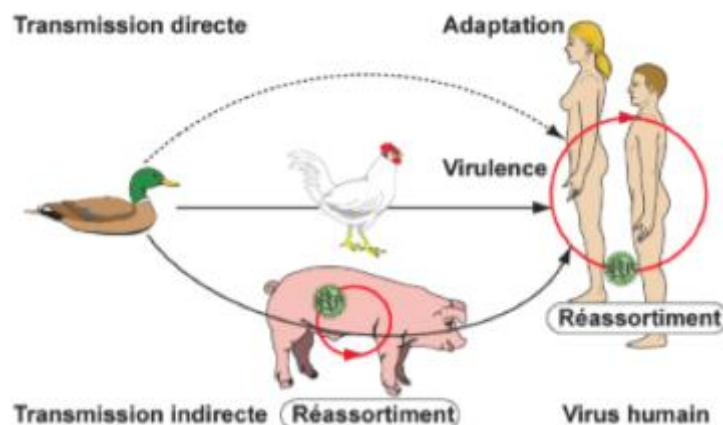


FIGURE 3 : TRANSMISSION INTER-ESPECES VIRUS INFLUENZA (5)

Ce phénomène peut se produire grâce à l'instabilité génétique du virus. Deux mécanismes vont en être la cause :

❖ Glissement génétique :

Le glissement génétique (cf figure 4) correspond à des variations génétiques mineures. Celles-ci sont dues à une accumulation de mutations ponctuelles au niveau du génome viral, en effet l'ARN polymérase (ARNpol) du virus de la grippe ne possède pas de système de correction. Le taux d'erreur de l'ARNpol est 1 nucléotide pour 10000 (7). L'accumulation de ces mutations va entraîner *in fine* une modification des HA et NA avec l'apparition de différents variants comme : le virus de la grippe H3N2 de la période épidémique hivernale 2003-2004 qui dérive de la grippe H3N2 de 1968.

Il y aura peu de différence entre les virus séparés d'un ou deux ans, on aura donc un phénomène de protection croisée lors d'une deuxième infection au virus ou après une vaccination. Cependant dans l'exemple cité ci-dessus, la période est très longue et les changements sont donc nombreux, il n'y aura donc pas reconnaissance du système immunitaire. Il y a donc un possible risque d'infection et la nécessité de se faire vacciner de nouveau.

Le glissement génétique est responsable des épidémies saisonnières.

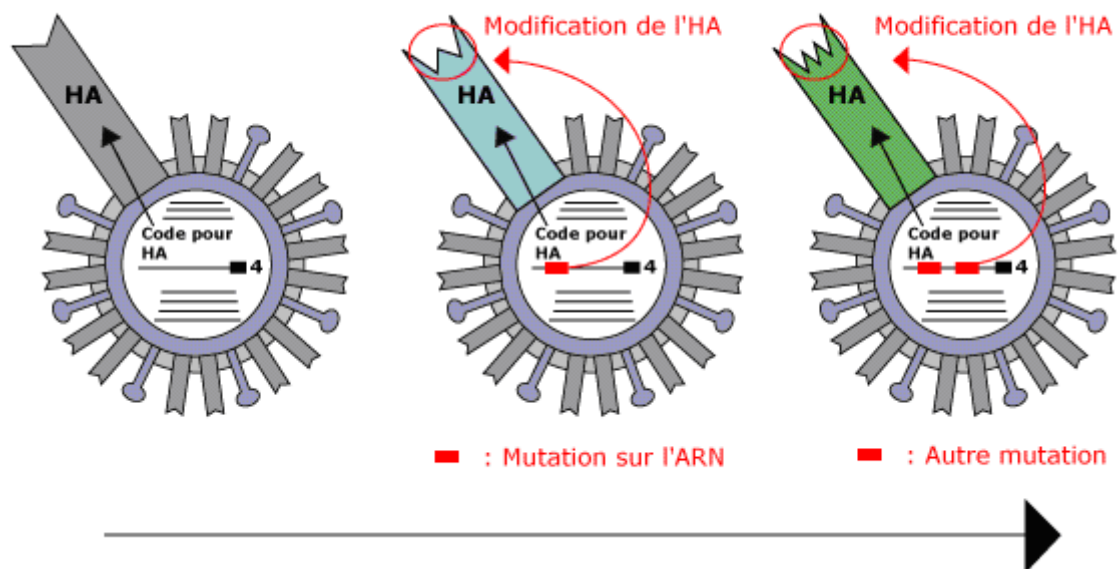


FIGURE 4: GLISSEMENT ANTIGENETIQUES AU COURS DU TEMPS (6)

❖ Cassure génétique :

A l'inverse du glissement, la cassure génétique (cf Figure 5) est une modification importante du génome viral. La modification va conduire à un changement du sous type de l'HA ou de la NA du virus. Ce phénomène se produit lors d'un réassortiment génétique de deux virus différents au cours d'une co-infection au sein d'un même hôte. En effet lors d'une co-infection, les deux génomes du virus seront répliqués puis transcrits. Au moment de l'étape d'assemblage, on va avoir un mélange des deux génomes ce qui formera une nouvelle particule virale hybride avec de nouvelles protéines d'enveloppe HA et NA. Le mécanisme de ce phénomène est encore inconnu.

La nouvelle particule virale hybride pourra ainsi circuler au sein de l'espèce humaine et pourra être potentiellement responsable de pandémie.

La cassure génétique est responsable des pandémies grippales.

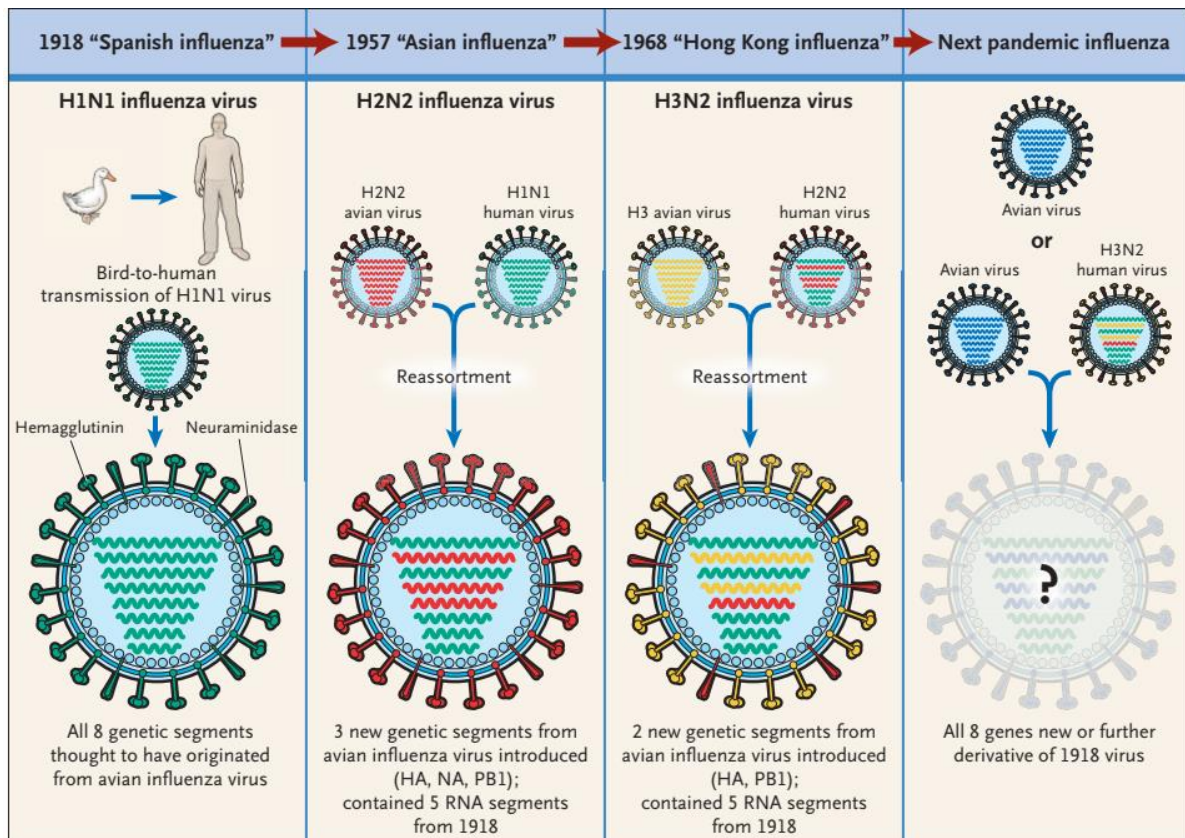


FIGURE 5 : CASSURE ANTIGENIQUE AU COURS DU TEMPS (8)

3) FONCTIONNEMENT

Comme dit précédemment, l'enveloppe du virus *Influenza* est constituée d'hémagglutinines et neuraminidases. Ces glycoprotéines d'enveloppe vont permettre le cycle de réplication du virus.

Ce cycle (cf Figure 6) se présente de la manière suivante :

❖ Adhésion et endocytose :

L'hémagglutinine va être clivée par une protéase du tractus respiratoire, ce qui va permettre à cette dernière de reconnaître les acides sialiques qui se trouvent à la surface des cellules hôtes. Cette reconnaissance permet l'attachement du virus à la cellule, conduisant ainsi à l'endocytose de ce dernier et la formation d'un endosome.

❖ Libération des segments ribonucléoprotéiques :

Le pH au niveau de l'endosome étant de 5, cela induira changement de conformation de l'hémagglutinine. En effet, cette dernière va former une structure amphiphile qui conduira à la fusion de la membrane de l'endosome et de l'enveloppe du virus. Il y aura donc ainsi libération des segments ribonucléoprotéiques du virus dans le cytosol de la cellule.

❖ Migration des segments d'ARN :

On va avoir une migration des segments par l'intermédiaire de la protéine NP. L'ARN passe ensuite dans le noyau grâce aux pores nucléaires.

❖ Transcription et traduction :

Les ARN des virus *Influenza* sont de polarités négatives (ARNn), il faut donc tout d'abord qu'ils soient transcrits en ARN de polarités positives (pré-ARNm). Les complexes PB1 et PB2 ainsi que le complexe moléculaire acide PA vont former une ARN polymérase-ARN dépendante (ARNpol), cette dernière va permettre la formation d'ARN messagers (ARNm) à partir de l'ARN positif par un mécanisme appelé « vol de coiffe ». L'ARNpol va tout d'abord reconnaître spécifiquement la 7-méthyl-guanosine de la coiffe au niveau de l'extrémité 5' des pré-ARNm. Dans un second temps, elle ira cliver, grâce à son activité endonucléase, 10 à 13 nucléotides après la coiffe donnant ainsi formation de l'ARNm. Ces ARNm subissent ensuite une étape de maturation qui est l'ajout d'une queue poly-A au niveau de l'extrémité 3'. Tous ne subissent pas cette étape de maturation, en effet les ARN non polyadénylés serviront de matrice à la formation d'ARN viral négatif.

Dernière étape, les ARNm sont reconnus par la machinerie cellulaire et traduits en protéines. Il y a donc formation au sein du cytoplasme de la cellule hôte de protéines virales : NP, NS2, M1, PA, PB1, PB2 qui migreront vers le noyau et la formation de protéines d'enveloppe HA, NA, M2 qui migreront vers la membrane de la cellule.

❖ Assemblage et bourgeonnement :

Il va y avoir une migration et accumulation des protéines virales au niveau de la membrane de la cellule hôte. Les HA et NA vont s'insérer au niveau de la membrane. Les protéines M1 et M2 vont quant à elles former une matrice, cette dernière va permettre l'assemblage des nucléocapsides et des protéines d'enveloppe entraînant le processus de bourgeonnement. Les ARNn vont former les ribonucléoprotéines en s'associant avec la protéine NP.

❖ Libération des nouvelles particules virales :

Une fois le bourgeonnement terminé, le nouveau virion sera libéré. Cette libération va se faire par un clivage de la HA par la NA. Une fois relâchée, la particule virale pourra se déplacer à travers le mucus et ainsi infecter de nouvelles cellules de l'épithélium respiratoire. Les cellules hôtes vont peu à peu s'épuiser et subiront une réponse immunitaire cytotoxique entraînant leur mort.

La libération des particules virales atteindra un pic environ 48h après le début de l'infection, on aura ainsi un pic de multiplication virale avec des titres allant de 10^3 à 10^7 TCID₅₀/mL dans les lavages naso-pharyngés. Le virus restera détectable entre 6 et 8 jours.

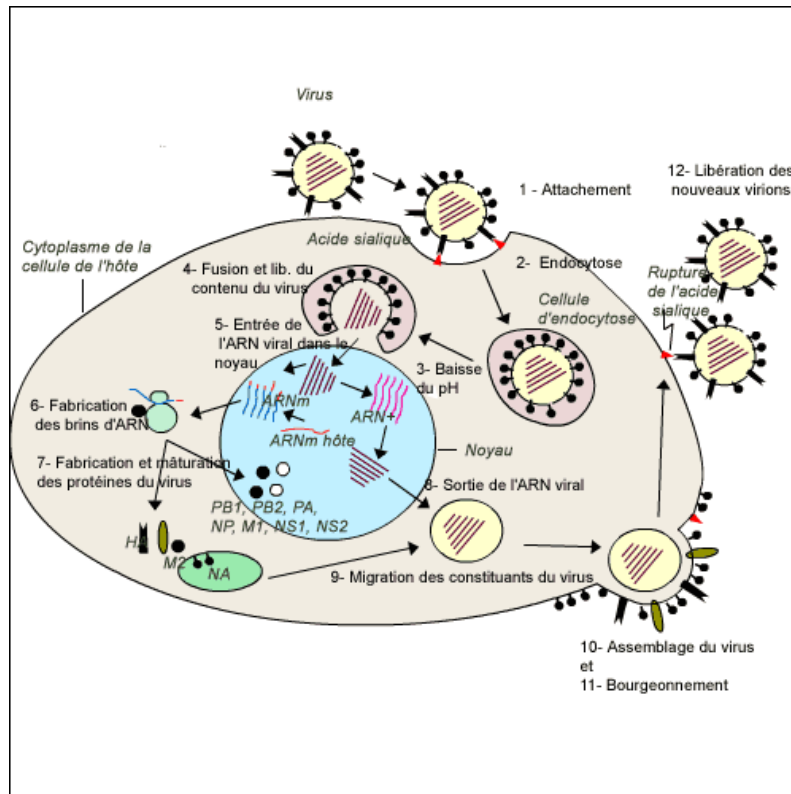


FIGURE 6 : CYCLE VIRAL DES ORTHOMYXOVIRIDAE (TYPE H5N1) DANS UNE CELLULE DE MAMMIFERE (9)

4) SYMPTOMES CLINIQUES :

Le virus migre et se multiplie dans les voies respiratoires supérieures et inférieures, entraînant ainsi une inflammation. Il va aussi conduire à la formation d'un œdème au niveau du larynx, de la trachée, et des bronches. Une desquamation des cellules épithéliales mucosales et ciliées se produira, pouvant atteindre la monocouche des cellules basales des voies respiratoires inférieures.

On a ainsi apparition des symptômes 1 à 4 jours après l'infection. Elle dure en moyenne 1 semaine.

Les symptômes se caractérisent par :

- Une forte fièvre
- Des douleurs musculaires (courbatures)
- Des maux de tête
- Une sensation de profond malaise et d'asthénie
- Une toux sèche
- Une gorge irritée

➤ Une rhinite

5) CONTAGIOSITE :

La contagiosité est maximale les premiers jours de la maladie. Elle est importante car son taux de transmission est de 5   10% au sein de la population adulte et est majorée au sein de la population dites « fragile » (enfants, personnes ag es...). Cette contagiosité perdure jusqu'à 6 jours après l'apparition des symptômes. (10)

6) DIAGNOSTIC :

Le diagnostic virologique de la grippe peut se faire sur tout prélèvement respiratoire, sa qualité conditionnant la réussite du diagnostic. En effet ce dernier doit contenir assez de cellules de l'épithélium cilié, si ge de la multiplication virale. Idéalement le prélèvement doit être fait dans les 48 heures après l'apparition des symptômes.

Le prélèvement peut être de plusieurs formes :

-  couvillonnage naso-pharyngé
- Lavage nasal
- Aspiration naso-pharyngée
- Crachat profond

Et plus rarement :

- Aspiration endo-trachéale ou bronchique
- Lavage broncho-alvéolaire
- Biopsie pulmonaire, lors d'autopsie par exemple
- Prélèvement sanguin ou de selles lors des formes graves de virus aviaire comme le H5N1.

Il existe différentes méthodes de diagnostic de la grippe : celles recherchant les antigènes viraux, celle recherchant les génomes viraux et enfin celles isolant et identifiant le virus.

❖ Les techniques recherchant les antigènes :

- Test de diagnostic rapide (TROD) :

Ce test se base sur une technique immuno-enzymatique ou immuno-chromatographique et permet une détection qualitative du virus. Certains permettent de différencier aussi le typage. Ce test n'est pas utilisé au CHU car il ne possède pas une assez bonne sensibilité.

- L'immunofluorescence :

L'immunofluorescence permet de mettre en évidence la présence du virus de manière directe par utilisation d'anticorps mono ou polyclonaux qui seront marqués par un fluorochrome ou de manière indirecte par des anticorps anti-espèce fluorescents.

- Tests ELISA :

Les tests ELISA utilisent un mélange d'anticorps polyclonaux de lapins spécifiques des types et sous-types des virus en circulation pour la capture des virions puis des anticorps monoclonaux de souris dirigés contre une protéine conservée des virus comme la nucléoprotéine (NP) pour la détection.

❖ Les techniques recherchant le génome viral :

- La RT-PCR :

Cette technique permet d'amplifier et de détecter de manière directe le génome viral. C'est une méthode de choix pour la détection et l'identification du virus *Influenza*. En effet, elle permet en temps réel d'avoir des résultats quantitatifs et qualitatifs. Les résultats sont obtenus rapidement (de l'ordre de 5 à 12 heures). C'est la méthode utilisée au sein du laboratoire de virologie du CHU de Tours afin de détecter le virus car elle possède une bonne sensibilité et spécificité.

❖ Les techniques isolantes et identifiant le virus :

Ces techniques sont très peu utilisées en pratique quotidienne car elles ne présentent que peu d'intérêt aux vues du temps qu'elles nécessitent et de la durée de la pathologie.

- Isolement en culture :

Cette technique nécessite au préalable une quantité virale suffisante dans le prélèvement. La lignée cellulaire utilisée est celle des cellules épithéliales rénales de chien Madin-Darby (MDCK). Pour certain virus de grippe A, notamment le H3N2, on utilise des cellules MDCK-SIAT. Le virus est ensuite recherché par mesure de l'activité hémagglutinante par test HA ou par un test ELISA. Pour ces tests on utilisera différents types de globules rouges :

- ceux du cobaye qui conviennent pour tous les virus saisonniers
- ceux du coq pour les virus aviaires

Cette technique dure entre 48 à 72 heures.

- Isolement sur œuf de poule embryonné :

Cette technique n'est plus utilisée en routine pour les virus de la grippe humains. Elle est cependant toujours utilisée pour ceux d'origines aviaires et pour la création des souches vaccinales. Elle consiste à isoler et amplifier le virus de la grippe en inoculant par voie amniotique ou allantoïque ce dernier dans un œuf de poule embryonné.

- Identification virale :

L'identification se fait grâce au test d'inhibition d'héماغلutation par l'intermédiaire de sérum furet post-infectieux que l'on mettra en présence des virus isolés en culture (le titre héماغلutinant de ces derniers doit cependant être suffisant). Cette technique permet de déterminer la caractérisation antigénique complète du virus et ainsi permettre de détecter l'émergence de nouveaux variants antigéniques et de pouvoir prévoir la composition du prochain vaccin saisonnier.

7) TRAITEMENT ET PREVENTION :

Dans la plupart des cas, la maladie évolue favorablement sans traitement médical en une à deux semaines. Elle peut cependant entraîner de graves complications voire même le décès chez les sujets jeunes, âgés ou souffrant de certaines pathologies (pneumopathies, sida, diabète, cancer, problèmes cardiaques ou rénaux...).

Il existe aussi des traitements contre la grippe, les antiviraux. Ils permettent, lors d'une prise avant ou au début de l'infection, de prévenir l'apparition de la pathologie ou d'en diminuer les symptômes. On aura aussi une rémission des symptômes plus rapide d'environ 2 jours. (11)

Les différents traitements sont les suivants :

6.1) TRAITEMENTS ANTIVIRAUX :

❖ Les inhibiteurs de la protéine M2 :

Ce sont des médicaments dérivés de l'adamantane. Ils ont longtemps été utilisés car seuls antiviraux sur le marché. Ils vont empêcher la formation du canal ionique fait par les protéines M2. Il n'y aura donc pas transfert d'ions au niveau de l'endosome ou de la membrane. Ils ont pour inconvénients :

- de n'être efficace que sur la grippe A.
- de posséder de nombreux effets secondaires comme : des confusions, des hallucinations visuelles, une agitation, des troubles digestifs. De manière plus rare on pourra observer hypotension orthostatique, des œdèmes et un livedo des membres inférieurs.

Ces effets secondaires sont liés aux propriétés dopaminergiques et anticholinergiques du médicament. C'est d'ailleurs grâce à ces propriétés que ces médicaments sont aussi utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

L'amantadine et la rimantadine pouvaient être utilisés à faible dose pour leur effets prophylactiques tout en diminuant le risque de survenue des effets secondaires. Ils avaient pour avantage d'être des médicaments peu onéreux. Aujourd'hui ils sont très peu utilisés, notamment suite à l'apparition de résistances du virus face au traitement mais aussi avec le développement des inhibiteurs à la neuraminidase.

❖ Les inhibiteurs de la neuraminidase :

Comme leur nom l'indique, ils vont inhiber la neuraminidase empêchant ainsi la libération des particules virales de la cellule, on aura donc une inhibition de la réplication du virus. Ils possèdent moins d'effets secondaires que les dérivés de l'adamantane mais ils sont plus onéreux empêchant leur utilisation dans certains pays. Dans cette classe thérapeutique on retrouve notamment l'Oseltamivir (Tamiflu®) ou le Zanamivir (Relenza®). L'oseltamivir à l'AMM en curatif (dans les 2 jours suivant le début des symptômes) et en prévention post-exposition en cas de contact avec un cas cliniquement diagnostiqué de grippe. Toutefois, son service médical rendu a été jugé faible en prévention en situation de pandémie grippale et insuffisant dans les autres indications (avis HAS 01/07/2020). Il est donc remboursé uniquement en prévention en situation de pandémie grippale.

6.2) TRAITEMENTS PREVENTIFS :

❖ Définition :

Il existe un vaccin contre la grippe. D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) « *La vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un vaccin. Les vaccins, qui stimulent le système immunitaire, prémunissent la personne d'une infection ou d'une maladie* ». (12) Le vaccin permet donc d'immuniser la personne contre la maladie en prévenant son apparition ou en réduisant fortement les symptômes ou complications graves que peut entraîner la pathologie. En effet d'après l'Institut Pasteur « *Chez les personnes âgées, la vaccination diminue la morbidité de 60 % et la mortalité de 70 à 80 %. Chez les adultes en bonne santé, le vaccin est très efficace (diminution de la morbidité de 70 à 90 %) et limite nettement les conséquences sanitaires et économiques d'une pandémie* ». (13) Il est recommandé de faire ce vaccin deux semaines avant la période épidémique afin de permettre au système immunitaire de mettre en place sa fonction protectrice.

❖ La couverture vaccinale en France :

De par son instabilité génétique due aux mécanismes de cassures et glissements antigéniques, le vaccin de la grippe, contrairement à beaucoup d'autres vaccins qui ne nécessitent qu'une injection puis des rappels, doit faire l'objet d'une injection annuelle. Cela permet d'être immunisé contre les nouvelles souches du virus qui apparaissent chaque année.

C'est ce renouvellement annuel qui rend l'observance du vaccin difficile, avec un taux de couverture vaccinale faible et en dessous des objectifs nationaux.

D'après les chiffres de Santé Publique France (14) :

	Saison 2016-2017			Saison 2017-2018		
	Moins de 65 ans à risque	65 ans et +	Total	Moins de 65 ans à risque	65 ans et +	Total
Région Centre	30,6%	52,4%	48,4%	30,4%	51,7%	47,9%
France	28,7%	50,0%	45,7%	28,9%	49,7%	45,6%

Tableau 1 : taux de couverture vaccinale en fonction des catégories d'âge au cours des périodes épidémiques 2016-2017 et 2017-2018

On observe un pourcentage de vaccination très faible chez les moins de 65 ans et seulement la moitié des plus de 65 ans est vaccinée au cours des deux périodes épidémiques. On ne remarque pas ou peu de d'évolution entre les deux périodes, la couverture vaccinale est restée globalement la même. On constate que nous sommes bien en dessous des objectifs nationaux et européens qui ont d'une couverture vaccinale de 75% sur l'ensemble de la population.

❖ Fabrication du vaccin et choix de sa composition :

La fabrication du vaccin contre la grippe comprend différentes étapes :

- L'identification du virus : un réseau de surveillance est mis en place dans les laboratoires du monde entier. Ces derniers collectent des échantillons et les transmettent à l'OMS afin qu'ils soient analysés. Ces analyses permettent d'identifier et de rechercher l'apparition de nouvelles souches du virus.
- Choix de la composition : Le choix de la composition du vaccin se fait fin février dans l'hémisphère Nord et fin août dans l'hémisphère sud. Ce choix est probabiliste et se base sur les estimations et analyses de l'OMS.
- Préparation de la souche vaccinale : Cette étape dure généralement 3 semaines. Elle consiste à rendre moins dangereux les nouveaux virus détectés en le cultivant sur des œufs de poules en présence d'un virus standard de la

grippe du laboratoire. Il y aura ainsi formation d'un virus hybride possédant les éléments internes du virus standard et les éléments externes du nouveau virus. Ce virus hybride sera moins dangereux et pourra ainsi être utilisé comme souche pour le vaccin.

- Vérification de la souche vaccinale : Cette étape dure aussi 3 semaines. Elle consiste à tester notre virus hybride afin de vérifier si ce dernier possède bien les éléments externes du nouveau virus, qu'il se développe bien dans les œufs de poules et qu'il soit sûr.
- Préparation des réactifs pour préparer le vaccin : Cette étape dure au moins 3 mois, c'est l'étape limitante pour le fabricant car elle constitue un frein. L'OMS et ses centres collaborateurs vont produire des réactifs standardisés pour permettre au fabricant de mesurer les quantités de virus produites.
- Optimisation des conditions de cultures : Les fabricants vont utiliser le virus hybride fourni par l'OMS et tester différentes conditions de multiplication afin d'optimiser le procédé de fabrication du vaccin. Cette étape dure environ 3 semaines.
- Fabrication du vaccin : Le virus est injecté dans des milliers d'œufs de poules fécondés qui sont mis en incubation plusieurs jours. Le virus va ainsi se multiplier dans le blanc d'œuf. On récupère ce dernier puis on fait un traitement chimique afin de tuer le virus. On fait une étape de purification afin de récupérer les protéines externes virales qui vont servir de vaccin. La production d'un lot dure environ 2 semaines.
- Contrôle qualité du vaccin : Dernière étape de la fabrication du vaccin, elle consiste à vérifier la stérilité des lots de vaccins en effectuant des contrôles grâce aux réactifs fournis par l'OMS. Cette étape dure environ 2 semaines.

❖ Différents types de vaccins :

Il existait différents types de vaccins pour la saison 2016-2017 :

Nom commercial	Composition	Type de vaccin	Pour qui ?
Influvac®	-souche A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 -souche A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) -souche B/Colorado/06/2017	Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface Trivalent	Enfants à partir de 6 mois, adultes

FluarixTetra®	-souche A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 -souche A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2) -souche B/Colorado/06/2017 -souche B/Phuket/3073/2013	Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté Tétravalent	Enfants à partir de 6 mois, adultes
Vaxigrip tetra®	-souche A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 -souche A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2) -souche B/Colorado/06/2017 -souche B/Phuket/3073/2013	Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté) Tétravalent	Enfants à partir de 6 mois, adultes
Influvac tetra®	-souche A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 -souche A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2) -souche B/Phuket/3073/2013 -souche B/Colorado/06/2017	Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface Tétravalent	Enfants à partir de 3 ans, adultes

TABEAU 2 : LES DIFFERENTS VACCINS EXISTANTS CONTRE LA GRIPPE

B- Prévention des infections nosocomiales :

1) DEFINITION :

En mai 2007, le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Associées aux Soins (CTINILS) pose la définition des Infections Associées aux Soins (IAS) :

« Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou

éducative) d'un patient, et si elle n'était ni ne présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

Lorsque que l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection.

Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.

L'Infection Associée aux Soins englobe tout événement infectieux en rapport plus ou moins proche avec un processus, une structure, une démarche de soins, dans un sens très large.

Le critère principal définissant une IAS est constitué par la délivrance d'un acte ou d'une prise en charge de soins au sens large (à visée diagnostique, thérapeutique, de dépistage ou de prévention primaire) par un professionnel de santé ou le patient ou son entourage, encadré par un professionnel de santé. Aucune distinction n'est faite quant au lieu où est réalisée la prise en charge ou la délivrance de soins.

Les IAS concernent les patients, malades ou non, mais également les professionnels de santé et les visiteurs. »

Vient ensuite la notion d'infection nosocomiale qui est définie par le Ministère de la Santé comme « infection qui a été contractée au cours d'un séjour dans un établissement de santé [...] Ceci veut dire que ces infections sont absentes au moment de l'admission du patient dans l'établissement. Cependant, si l'état infectieux du patient à l'admission est inconnu, l'infection est généralement considérée comme nosocomiale si elle apparaît après 48 heures d'hospitalisation. Si elle apparaît avant un tel délai, on considère en général qu'elle était en incubation lors de l'entrée dans l'établissement ». (15)

Elles touchent principalement les patients dits « à risque » c'est-à-dire : les enfants (nouveau-nés et nourrissons++), les personnes âgées (65 ans et plus), immunodéprimées, greffées, polytransfusées, hémophiles, hémodialysées, souffrant de handicaps psychomoteurs. Les patients ne sont pas les seuls touchés, le personnel soignant peut lui eux aussi contracter une infection nosocomiale.

La prévalence de ces infections est très largement sous-estimée, notamment car les infections touchant le personnel soignant ne sont jamais prises en compte dans les études épidémiologiques et de prévalence.

2) MESURES DE PREVENTION :

Suite à l'apparition de transmissions croisées patients-soignants au VIH dans les années 80, une prise de conscience se fait sur le risque d'exposition aux liquides biologiques. Celle-ci conduit à la création de précautions constituant la base de l'hygiène et de la prévention du risque d'infections nosocomiales.

❖ Précautions dites « standard » (PS) :

« Les précautions standard constituent la base de la prévention de la transmission croisée des micro-organismes. Elles ont montré leur efficacité et représentent les premières mesures barrières à respecter. Il est nécessaire de les connaître et de les appliquer, pour tout soin, en tout lieu, pour tout patient quel que soit son statut infectieux, et par tout professionnel de santé » (16).

Les PS reposent sur des recommandations nationales. Au cours de notre étude, les recommandations en vigueur sont celle datant de juin 2017 publiées par la SF2H (Société Française d'Hygiène Hospitalière) et sont au nombre de 32.

Ces recommandations mettent en place les grands principes comme : le champ d'application des PS, l'hygiène des mains, les équipements de protection individuelle, l'hygiène respiratoire, la prévention des accidents avec exposition au sang ou tout produit biologique d'origine humaine, la gestion des excréta et enfin la gestion de l'environnement.

Pour la grippe, les recommandations sur l'hygiène des mains et l'hygiène respiratoire nous intéresseront plus particulièrement.

- Hygiène des mains :

Le virus de la grippe peut rester dans l'environnement et sur les mains plusieurs heures. Il y a donc nécessité d'avoir une bonne hygiène des mains afin de prévenir le risque de transmission. Les recommandations expliquent la différence entre une hygiène des mains au à l'eau et au savon doux et celle par friction avec un produit hydro-alcoolique. Elles permettent de définir où et quand les effectuer ainsi que la technique à utiliser.

La désinfection avec un produit hydroalcoolique est la technique de référence en l'absence de souillure visible.

Les recommandations sont les suivantes :

Hygiène des mains

R6 Lors des soins et en préalable à toute hygiène des mains :

- avoir les avant-bras dégagés,
- avoir les ongles courts, sans vernis, faux-ongles, ou résine,
- ne pas porter de bijou (bracelet, bague, alliance, montre).

R7 Effectuer une hygiène des mains :

1. avant un contact avec le patient,
2. avant un geste aseptique,
3. après un risque d'exposition à un produit biologique d'origine humaine,
4. après un contact avec le patient,
5. après un contact avec l'environnement du patient.

Commentaire : L'hygiène des mains doit être respectée par tout acteur du soin dans ces 5 indications de l'OMS, indépendamment du fait que l'on porte des gants ou non. L'hygiène des mains concerne également les patients ou résidents pris en charge dans une structure d'hospitalisation ou d'hébergement ou en lieu de soins en ville, avant et après l'accès à une pièce commune ou à du matériel partagé (couloirs, salle de restauration, plateau technique, salle de rééducation, salle d'animation, salle d'attente, consultation...). L'hygiène des mains concerne aussi les visiteurs.

R8 La désinfection par friction avec un produit hydro-alcoolique est la technique de référence dans toutes les indications d'hygiène de mains en l'absence de souillure visible.

R9 En cas de mains visiblement souillées, procéder à un lavage simple des mains à l'eau et au savon doux.

FIGURE 7: RECOMMANDATIONS HYGIENE DES MAINS (17)



FIGURE 8 : SCHEMA DES 7 ETAPES DE LA FRICTION DES MAINS AU PHA (17)



Durée du savonnage : 15 secondes minimum.

FIGURE 9 : SCHEMA DE L'HYGIENE DES MAINS AU SAVON DOUX (17)

- Hygiène respiratoire :

Le virus de la grippe se transmet principalement par voie aérienne par excréments de fines gouttelettes notamment lors de la toux, d'éternuements, ou bien par la parole. Il est donc nécessaire de mettre en place une hygiène respiratoire correcte afin d'en limiter sa propagation.

Les recommandations pour l'hygiène respiratoire sont les suivantes :

Hygiène respiratoire

R19 Faire porter un masque à toute personne (patient, résident, visiteur, professionnel de santé, intervenant extérieur, aidant...) présentant des symptômes respiratoires de type toux ou expectoration.

Commentaire : Cette recommandation s'applique à des symptômes respiratoires supposés d'origine infectieuse.

Le port du masque par une personne présentant des symptômes respiratoires de type toux ou expectoration vise à limiter la transmission d'agents infectieux vers son entourage de proximité si celui-ci n'est pas protégé par un masque, et vers l'environnement du soin.

Quand le port de masque par le patient présentant ces symptômes pose des difficultés (enfant, personne âgée ou agitée...), le masque est porté par le(s) professionnel(s) de santé (ou toute autre personne exposée), et dans la mesure du possible le patient est tenu à distance des autres personnes.

R20 Utiliser un mouchoir à usage unique pour couvrir le nez et la bouche lors de toux, éternuement et le jeter immédiatement après usage. En l'absence de mouchoir, tousser ou éternuer au niveau du coude ou en haut de la manche plutôt que dans les mains.

R21 Réaliser une hygiène des mains après contact avec des sécrétions respiratoires ou des objets contaminés. Ne pas toucher les muqueuses (yeux, nez, bouche) avec des mains contaminées.

R22 Mettre en place une information sur les mesures d'hygiène respiratoire à prendre et mettre à disposition le matériel nécessaire (masques, mouchoirs jetables...) dans les lieux stratégiques.

Commentaire : L'éducation du patient à l'hygiène des mains lors de sa prise en charge en milieu de soin participe à l'hygiène respiratoire.

Ces mesures d'hygiène respiratoire concernent tous les lieux de soins mais font l'objet d'une information plus particulièrement dans les lieux où la proximité peut favoriser la transmission croisée: accueil, zone d'orientation, services d'urgences, consultations, cabinet libéral, salle d'attente..., et s'imposent d'autant plus en période d'épidémie à virus respiratoire.

FIGURE 10 : RECOMMANDATIONS PC GOUTTELETTES (18)

❖ Précautions dites « complémentaires » (PC) :

Contrairement aux PS qui sont à appliquer quelle que soit la pathologie du patient, les PC sont définies en fonction de l'agent infectieux et s'ajoutent aux PS. Il en existe plusieurs types, celles qui nous intéressent sont les PC respiratoires et plus particulièrement les PC respiratoires gouttelettes. Ces PC ont été créées et renforcées

suite aux épisodes successifs d'épidémies virales comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), la grippe aviaire A/H5N1 et la grippe pandémique A/H1N1.

Par définition les PC gouttelettes sont : « la prévention de la transmission par les sécrétions oro-trachéo-bronchiques sous forme de gouttelettes (particules $>5\mu\text{m}$) qui sédimentent immédiatement après l'émission lors de la parole, la respiration, les éternuements ou la toux et se déposent sur les conjonctives, les muqueuses. » (19) et les recommandations sont les suivantes :



FIGURE 11 : SF2H RECOMMANDATIONS AIR-OU-GOUTTELETTES 2013 (19)

❖ Le rôle du CLIN et de l'EOHH :

Au sein du CHU de Tours, le CLIN (Centre de Lutte contre les Infections nosocomiales) et l'EOHH (Equipe Opérationnelle d'Hygiène Hospitalière) travaillent en partenariat afin de prévenir les infections nosocomiales.

Leur programme est actualisé chaque année autour de 5 axes :

- la rédaction de protocoles de bonnes pratiques pour la Prévention
- la réalisation d'enquêtes pour la surveillance des infections nosocomiales
- la détection de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques et d'autres pathogènes ainsi que l'investigation lors d'Alerte épidémique
- la réalisation d'audits pour l'évaluation des pratiques professionnelles et la promotion de la formation
- l'information des soignants et des soignés sur la prévention du risque infectieux

En ce qui concerne la grippe, l'EOHH a mis en place un système d'alerte et de vigilance en temps réel, permettant ainsi un meilleur suivi des infections et épidémies nosocomiales.

Cette vigilance permet d'agir rapidement en cas de situation à risque. En effet, lors d'une épidémie au sein d'un service, l'EOHH peut appeler le personnel soignant de ce dernier afin de s'assurer de la mise en place des PC tout en faisant un rappel des bonnes pratiques. Dans des situations majeures, le CLIN et l'EOHH peuvent prendre des décisions comme l'arrêt des visites au sein d'un service ou le port de masque obligatoire.

II- MATERIEL ET METHODES

Notre étude comporte une analyse rétrospective, qualitative, descriptive et monocentrique des patients atteints de la grippe au cours de la période épidémique de 2017 à 2018 au sein du CHU de Tours. Elle s'intéressera plus particulièrement aux cas nosocomiaux.

Le schéma expérimental de cette dernière se déroule en deux parties :

- Une partie faite au laboratoire de virologie
- Une autre partie faite au sein du service de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière

A- Partie Virologique : Prélèvement, analyse et listing :

Les prélèvements sont effectués au sein du service demandeur de l'analyse sur prescription médicale de l'interne ou du médecin en charge du patient en fonction du tableau clinique de ce dernier. Il est ensuite envoyé au laboratoire de virologie de l'hôpital Bretonneau pour analyse dont les étapes sont les suivantes :

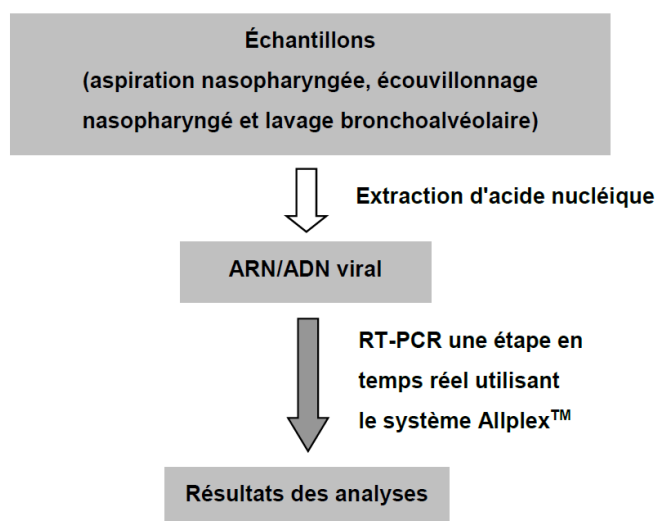


FIGURE 12 : LES DIFFERENTES ETAPES DE L'ANALYSE DU PRELEVEMENT (20)

1) Extraction de l'ARN viral :

L'extraction de l'ARN viral du virus de la grippe s'effectue grâce au MicroLAB NIMBUS présenté ci-dessous :



FIGURE 13 : PHOTO D'UN MICROLAB NIMBUS (21)

Cette machine permet l'extraction d'ARN/ADN viral de toutes sortes dont le virus de la grippe. Le protocole se fait selon les instructions du fabricant avec le kit StarMag Universal Cartridge, Seegene.

Une fois l'extraction terminée nous obtenons de l'ARN viral purifié qui pourra être ensuite amplifié.

2) Amplification de l'ARN viral :

Cette amplification se fait grâce au CFX96 SL V5.0 qui est un système de PCR (Polymerase Chain Reaction) multiplex en temps réel :



FIGURE 14 : PHOTO REPRESENTANT L'AUTOMATE DE LA PCR MULTIPLEX (20)

Le protocole de la PCR est défini de la manière suivante :

Étape	Nombre de cycles	Température	Durée
1	1	50°C	20 min
2		95°C	15 min
3	45	95°C	10 sec
4*		60°C	1 min
5*		72°C	10 sec
6	Aller à l'étape 3, 44 fois		

FIGURE 15: PROTOCOLE PCR (22)

*La lecture des plaques se fait aux étapes 4 et 5, la fluorescence étant détectable entre 60° et 75°C. Les fluorophores utilisés lors d'une PCR grippe sont :

- FAM qui permet de mettre en évidence le VRS A (Virus Respiratoire Syncytial A) et la grippe A
- HEX pour le VRS B (Virus Respiratoire Syncytial B) et la grippe B
- Cal Red 610 pour la grippe A-H1 et le variant grippe A de la pandémie de 2009
- Quasar 670 pour la grippe A-H3

Les résultats sont ensuite visualisés et interprétés sur le logiciel Seegene Viewer©.

La PCR est utilisée au laboratoire de virologie de l'hôpital Bretonneau en routine pour sa bonne spécificité et sensibilité. (23)

Ils sont présentés de la manière suivante :

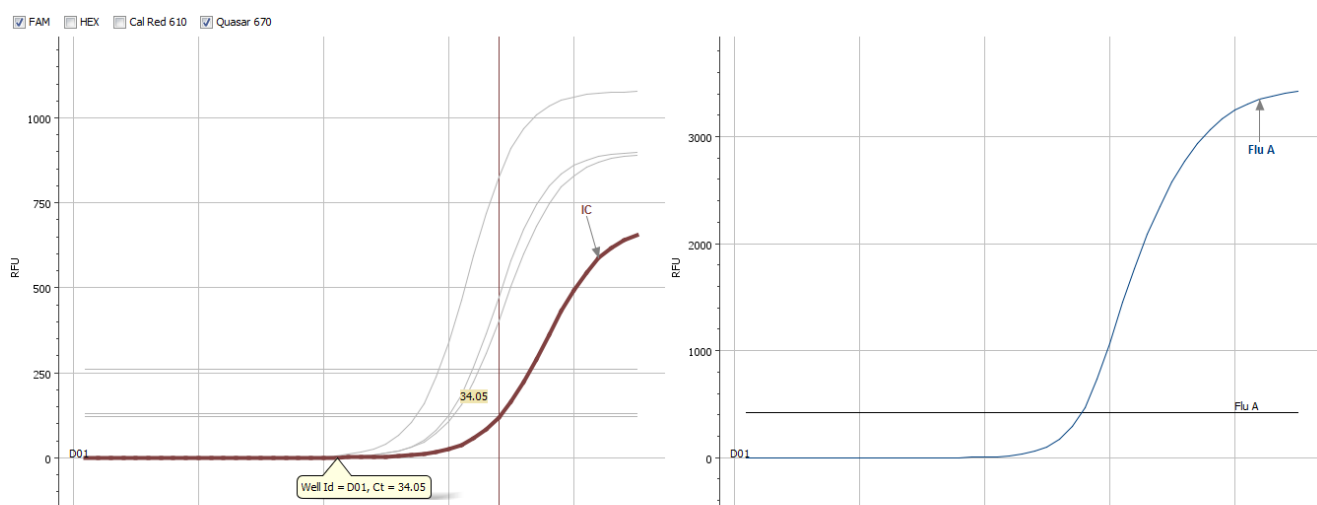


FIGURE 16: CAPTURE D'ECRAN DU LOGICIEL SEEGENE VIEWER© MONTRANT UN TEST POSITIF A LA GRIPPE DE TYPE A

La courbe représente la fluorescence en fonction du nombre de cycles. A partir d'un certain seuil, le prélèvement est considéré comme positif au virus *Influenza*.

Pour finir, le service de virologie fait une extraction de données par l'intermédiaire du logiciel DxLab BC de tous les cas de grippe positifs. On obtient ainsi un listing, sous forme d'un fichier Excel de tous les cas, représenté de la manière suivante :

Les données de ce fichier font l'objet d'une validation biologique au préalable. Elles nous donnent plusieurs informations :

Période du : 01/10/2017 au : 01/06/2018

Laboratoire : PVI BioMol.

U.F. : 0

Médecins externes

Nom et prénom	Références demande	Date	Correspondant	Analyse	Résultat
TEST 260016 IPP :	260136 (\$ 365 633)	30/01/18 12:01	Médecins externes	ID Seegene	INFB

		INFB	Total
RESPIHID2	RESPIHID2R2	1	1
Total		1	1

U.F. : 1020

MEDECINE INT. 1 HC

Nom et prénom	Références demande	Date	Correspondant	Analyse	Résultat
Jean Noel IPP :	260501 (\$ 437 466)	22/02/18 14:57	MEDECINE INT. 1 HC	ID Seegene	INFB
Isabelle IPP :	260547 (\$ 445 650)	26/02/18 08:39	MEDECINE INT. 1 HC	ID Seegene	INFA
Marie	260855 (\$ 489 204)	12/03/18 08:33	MEDECINE INT. 1 HC	ID Seegene	INFB
Marcel IPP :	299425 (\$ 264 401)	28/12/17 12:13	MEDECINE INT. 1 HC	ID Seegene	INFA
Colette IPP :	299440 (\$ 265 986)	29/12/17 08:13	MEDECINE INT. 1 HC	ID Seegene	INFA

FIGURE 17: SCREENSHOT DU LISTING CONTENANT TOUS LES CAS POSITIFS DE GRIPPE

- L'identité du patient
- Son IPP (Identifiant Patient Permanent)
- La référence de demande
- La date de positivité de l'analyse
- Le service où est soigné le patient
- Le type de grippe

B- Partie EOHH : Enquête rétrospective, qualitative, descriptive et mono-centrique :

Cette analyse va se faire à partir du listing extrait par le laboratoire de virologie.

1) Critères d'inclusion :

Seuls les prélèvements positifs au virus de la grippe suite à la méthode expliquée ci-dessus au sein du CHU de Tours (Bretonneau, Trousseau, Clocheville et l'Ermitage) sont inclus dans cette étude. Ceux provenant de Luynes, Loches etc... sont volontairement exclus de cette étude car nous n'avons pas accès au DPP (Dossier Patient Partagé) de ces patients.

2) L'enquête :

❖ Type de l'enquête :

Cette enquête est dite :

- Rétrospective, car elle porte sur la période épidémique de 2017-2018
- Qualitative et descriptive, car les données collectées ne sont pas des données chiffrables et permettent de décrire une incidence
- Mono-centrique, car effectuée sur un unique lieu, le CHU de Tours

❖ Critère de l'enquête :

Dans cette enquête, plusieurs critères seront analysés :

- Tout d'abord l'âge du patient : Il y a 3 catégories d'âge dans cette étude
 - Les enfants, âgés de 0 à 15,5 ans
 - Les adultes, âgés de 16 à 64 ans
 - Les personnes âgées, âgés de 65 ans et plus
- Le type de grippe :
 - Grippe de type A
 - Grippe de type B
 - Co-infection Grippe de type A et B
- Le lieu dans lequel le patient est soigné, c'est à dire l'établissement mais aussi les services fréquentés selon son parcours

- La prescription médicale ou non des précautions complémentaires gouttelettes sur le formulaire dédié du DPP
- Le caractère nosocomial ou communautaire de la pathologie. Dans le cadre de notre étude nous considérons que la pathologie est nosocomiale lors de l'apparition de symptômes grippaux 72 heures après hospitalisation du patient et la positivité d'un prélèvement. Le délai a été défini en fonction du temps d'incubation du virus (24)
- Lorsque la pathologie est nosocomiale, nous regarderons s'il y a présence de cas groupés. Un cas groupé se définit par l'apparition de plusieurs infections nosocomiales au sein du même service au cours de la même période. On considère un cas groupé s'il y a moins de 10 jours entre la fin des symptômes d'un premier patient et la positivité du prélèvement d'un deuxième patient.
- Nous regarderons aussi si le patient est vivant ou décédé, si ce dernier est décédé nous établirons s'il y a un lien de causalité avec la grippe et ses complications ou non
- Enfin pour terminer, nous regarderons le statut vaccinal du patient vis-à-vis de la grippe. Concernant la catégorie enfants, nous ne pouvons pas avoir l'information sur leur statut vaccinal. La couverture vaccinale antigrippale chez les enfants étant très basse et le vaccin étant recommandé seulement chez les enfants de plus de 6 mois avec co-morbidité. Il a donc été considéré dans notre étude que les enfants étaient non vaccinés. A noter que depuis 2023, la vaccination anti-grippale peut être proposée tous les ans chez les enfants de 2 à 17 ans révolus.

Toutes ces informations seront collectées par consultation individuelle du DPP du patient. Elles sont ensuite retranscrites sur un fichier Excel représenté ci-dessous. Ce fichier servira ensuite de base pour nos résultats. (Annexe 3). Ces données ont été anonymisées avant analyse, en accord avec la charte de Helsinki sur l'éthique en recherche clinique et en accord avec les exigences de la commission nationale Informatique et Libertés (CNIL).

IPP	Etablissement	Service	UF	Entrée Hospitalisation	Date prélèvement positif	Sortie Hospitalisation
	Bretonneau	MEDECINE INT. 1 HC	1020	20/02/2018		23/02/2018
	Bretonneau	MEDECINE INT. 1 HC	1020	24/02/2018		02/03/2018
	Bretonneau	MEDECINE INT. 1 HC	1020	10/03/2018		13/03/2018
	Bretonneau	MEDECINE INT. 1 HC	1020	22/12/2017	28/12/2017	23/01/2018
	Bretonneau	MEDECINE INT. 1 HC	1020	18/12/2018	29/12/2017	09/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	18/01/2018		20/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	22/01/2018		27/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	20/01/2018		25/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	18/01/2018		24/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	24/01/2018		31/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	25/01/2018		30/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	29/01/2018		08/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	29/01/2018		06/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	02/02/2018		07/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	09/02/2018		13/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	15/02/2018		21/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	20/02/2018		26/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	25/02/2018		01/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	26/02/2018		28/02/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	28/02/2018		03/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	25/02/2018		06/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	06/03/2018		12/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	06/03/2018		12/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	07/03/2018		13/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	02/03/2018	12/03/2018	15/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	07/03/2018		14/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	05/03/2018	13/03/2018	16/04/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	10/03/2018		19/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	13/03/2018		20/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	06/03/2018	16/03/2018	20/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	15/03/2018		22/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	21/03/2018		27/03/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	27/12/2017		30/12/2017
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	27/12/2017		10/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	29/12/2017		02/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	01/01/2018		18/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	02/01/2018		09/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	03/01/2018		11/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	05/01/2018		08/01/2018
	Bretonneau	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	10/01/2018		16/01/2018

FIGURE 18:SCREENSHOT DU FICHIER EXCEL UTILISE AU COURS DE L'ETUDE N°1

I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
Nosocomial / Communautaire	Cas groupé	Catégorie d'âge	Décédé	PC	Grippe	Remarques	Chambre	Vaccination	
Communautaire	Non	Adulte	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Adulte	Non	Non prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Adulte	Non	Non prescrite	Grippe B				
Nosocomial	Oui	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe A	Venu pour syndrome confusionnel, infection secondaire à l'hospitalisation	332-1 (simple)		
Nosocomial	Oui	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe A	syndrome confusionnel, infection grippe A comme ==> épidém	328- F (double)		
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Nosocomial	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Nosocomial	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Oui	Prescrite	Grippe B	Patient décédé au cours de son hospitalisation pour chute + grippe			
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Adulte	Non	Prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Adulte	Non	Prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Adulte	Non	Prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B	Communautaire CHU mais nosoco EHPAD a faire verifier par VM, vu avec AJ			
Communautaire	Non	Adulte	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe A				
Nosocomial	Oui	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B	Entrée le 02/03 pour chute à répétition, prelevement positif le 12/03 ==> nosocomial		Oui	
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B	Vient pour un malaise / apparition d'une toux au bout de 48h d'hosp			
Nosocomial	Oui	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B	medecine communautaire 12 pour grippe/ possible infection groupé avec			
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Nosocomial	Oui	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B	Venu pour chute ==> apparition d'une fièvre et d'une toux le 15/03/18			
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe B				
Communautaire	Non	Personne Agée	Oui	Non prescrite	Grippe B	grippe évoluant depuis quelques jours et compliquée d'un foyer infectieux de base gauche / Nosocomial EHPAD Menardiere mais pas du CHU			
Communautaire	Non	Adulte	Non	Non prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe A	Contage grippe petit fils			
Communautaire	Non	Personne Agée	Oui	Prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B	Noso EHPAD Luynes mais pas du CHU			
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Non prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe A				
Communautaire	Non	Personne Agée	Non	Prescrite	Grippe B				

FIGURE 19: SCREENSHOOT DU FICHIER EXCEL UTILISE AU COURS DE L'ETUDE N°2

❖ Déroulement de l'enquête :

Grâce aux différentes informations du listing tel que le nom ou l'IPP du patient, nous allons pouvoir accéder et analyser le dossier du patient par l'intermédiaire du logiciel DPP.

- Une fois sur le dossier du patient, les informations générales tel que le nom, le prénom, l'âge, le service et l'établissement sont collectées et retranscrit dans le fichier Excel.

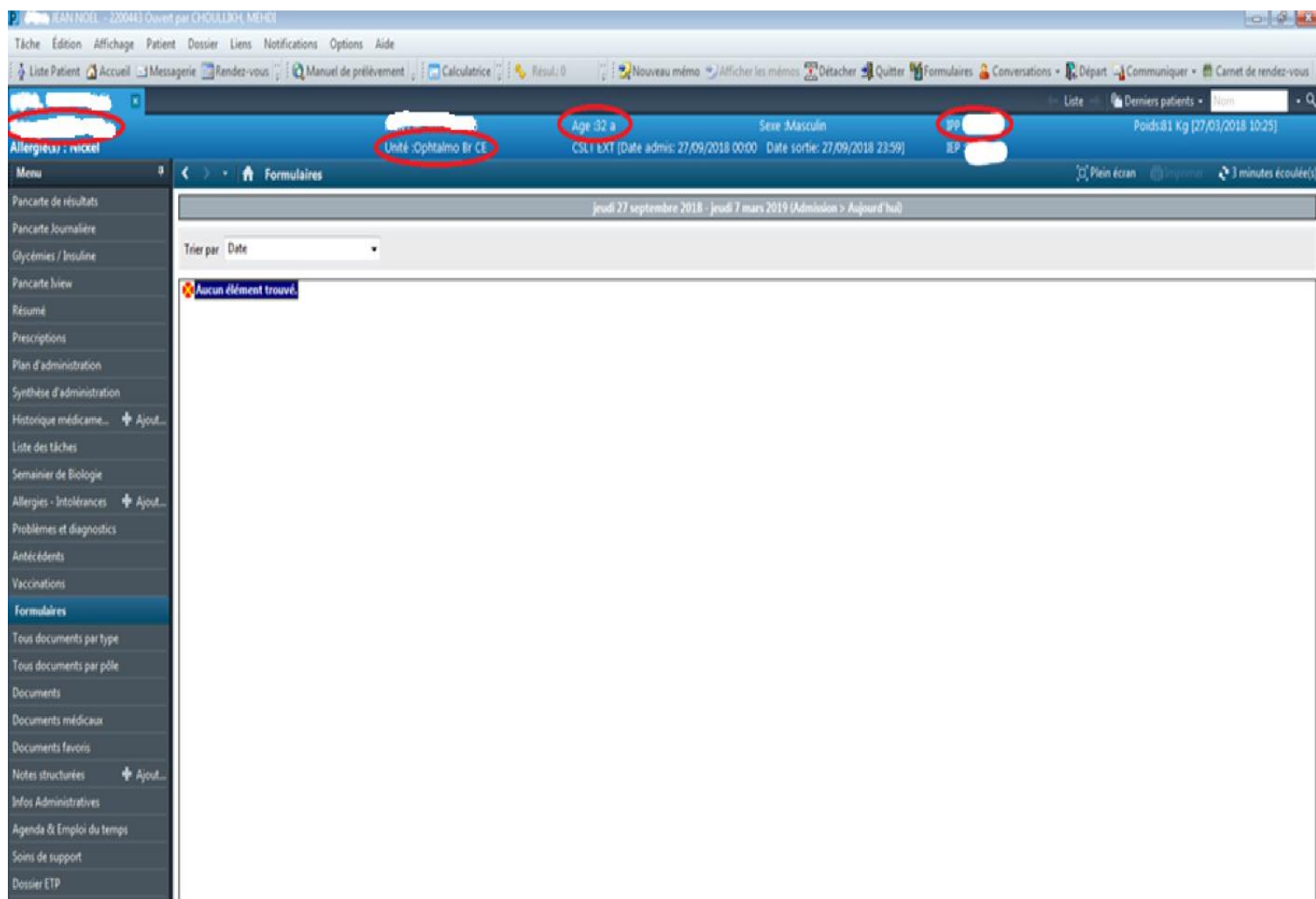


FIGURE 20: SCREENSHOT DU LOGICIEL DPP N°1

- Vient ensuite la détermination du caractère nosocomial ou non de la pathologie. Pour ce faire nous allons comparer la date d'entrée et la date de positivité du prélèvement. On analysera aussi dans les Observations Médicales d'Hospitalisation (OMH) ou dans les Comptes Rendus d'Hospitalisation (CRH), où l'on accède via l'onglet « pancarte de résultats » puis dans « documentation médicale », l'apparition de symptômes grippaux tels que des gênes respiratoires, un état fébrile etc...

Si le patient possède des symptômes grippaux 72 heures après le début de son hospitalisation avec un prélèvement positif à la grippe, l'infection sera considérée comme nosocomiale.

Exemple 1 :

Par exemple, un patient rentre dans un service le 11/12/17. Au cours de son hospitalisation, il présente des symptômes respiratoires tels que la toux et des expectorations d'après l'OMH. Un prélèvement est fait, il revient positif le 29/12/17. Aux vues de la différence entre la date d'entrée et la date d'apparition des symptômes et de la positivité du prélèvement qui est supérieure à 72 heures, cette infection est considérée comme nosocomiale.

- Pour ce qui est de la prescription des PC gouttelettes, cette information sera retrouvée dans l'onglet « formulaire » du DPP.

En utilisant un filtre afin de trier par date, on pourra cibler la date de séjour du patient et ainsi voir si, au cours de celui-ci, les PC ont été prescrites ou non.

Exemple 2 :

Ici, la patiente a été hospitalisée du 2 mars 2018 au 15 mars 2018, on a donc trié les formulaires en appliquant un filtre pour cette date. On observe qu'un formulaire précautions complémentaires (également appelé isolement sur le DPP) a été prescrit le 9 mars. Les précautions complémentaires ont donc bien été prescrites au cours du séjour de la patiente, on peut donc retranscrire la notion « Prescrite » dans notre fichier Excel.

- Concernant le statut vaccinal du patient, on pourra le vérifier par l'intermédiaire de l'onglet « vaccination » ou dans l'OMH/CRH s'il est spécifié. Si la mention « vacciné contre la grippe » apparaît alors on pourra retranscrire la mention « oui » dans la colonne « vaccination » du fichier Excel prévue à cet effet. Si rien n'est spécifié dans l'OMH/CRH/onglet « vaccination » le patient sera alors considéré comme non vacciné il faudra donc retranscrire la mention « non ».

Exemple 3 :

A fumé occasionnellement pendant 5 ans, il y a environ 20 ans. Alcool occasionnel.

Vaccin antigrippal fait cette année, pas de vaccination anti pneumococcique

Traitement habituel :

- SERETIDE 500 : 3 fois par jour
- SOLUPRED 5 : 1 par jour
- DERINOX : 1 par jour
- KALEORID 600 : 1 par jour
- CALCIT VITD3 : 1 par jour
- RABEPRAZOLE 10 : 1 par jour
- LAROXYL
- VENTOLINE si besoin
- DOLIPRANE si besoin
- TERBINAFINE 250 : 1 par jour

Anamnèse :

Depuis 1 mois et demi, le patient présente une dyspnée NYHA II associée à des expectorations jaunâtres, des myalgies, une asthénie, sans fièvre, sans douleur thoracique. Du fait d'une notion de contagé grippal par son épouse il s'auto-médique comme cette dernière par doliprane et AINS pendant 3 jours.

Le patient se présente aux urgences le 4/03 pour une aggravation de sa dyspnée.

- A l'arrivée aux urgences, le patient a une fièvre avec un pic à 39,3°C, saturation en air ambiant à 89%. A l'examen clinique, le patient est polynémique et l'auscultation retrouve un foyer de crépitations en base droite. Le reste de

FIGURE 21: SCREENSHOT DU LOGICIEL DPP N°2

Ici, on peut observer dans le CRH du patient qu'il a été vacciné au cours de l'année contre la grippe. On peut donc retranscrire « oui » dans la colonne vaccination de notre fichier Excel.

- Dans le DPP, un « pop-up décès » a été mis en place afin de nous alerter si le patient est décédé au moment de l'ouverture de son dossier. Lorsque ce « pop-up » apparaît on pourra retranscrire dans notre fichier la mention « oui » dans la colonne « décédé » de notre fichier Excel prévu à cet effet. Dans le cas contraire on retranscrira la mention « non ». On regardera aussi dans les OMH/CRH si la grippe ou ses complications sont la cause du décès ou non.

Exemple 4 :

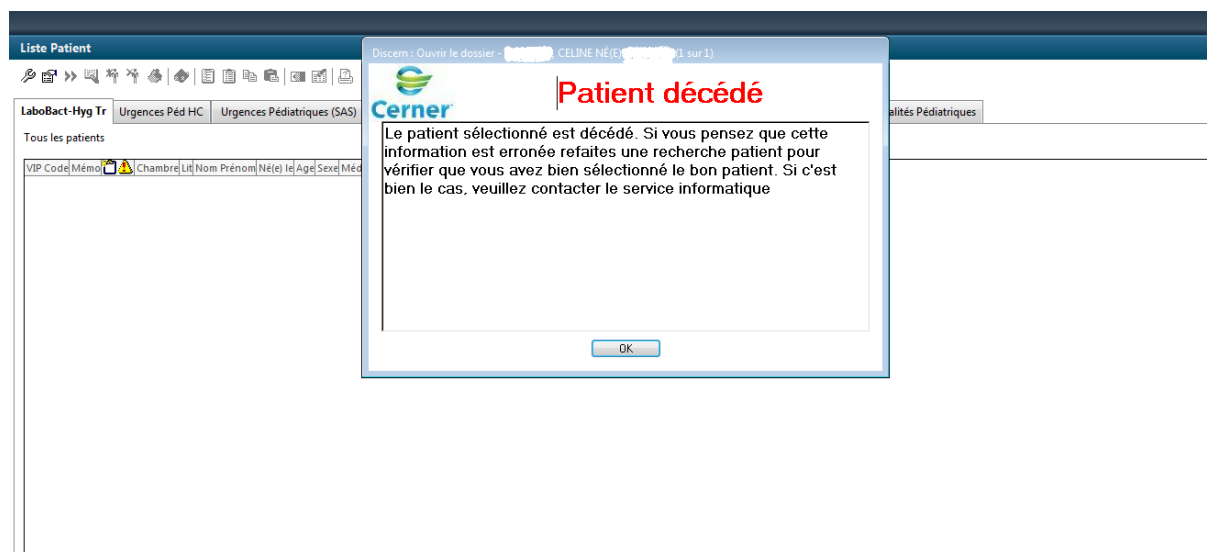


FIGURE 22: SCREENSHOT DU LOGICIEL DPP N° 3

Dans cet exemple, le « pop-up » apparaît bien, le patient est donc décédé, on peut donc le retranscrire sur notre fichier Excel. Quand on lit le CRH, on voit que la grippe et ses complications ont été possiblement la cause du décès ce que l'on rajoute aussi dans notre fichier Excel.

- Enfin pour terminer, nous avons les cas groupés. Une fois tous les cas rentrés dans le fichier Excel, par application de filtre sur nos données, nous pouvons

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	IPP	Etablissement	Service	UF	Entrée Hospitalisation	Date prélèvement positif	Sortie Hospitalisation	Nosocomial / Communautaire	Cas groupé
5		Bretagne	MEDECINE INT. 1 HC	1020	22/12/2017	28/12/2017	23/01/2018	Nosocomial	Oui
6		Bretagne	MEDECINE INT. 1 HC	1020	18/12/2018	29/12/2017	09/01/2018	Nosocomial	Oui
26		Bretagne	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	02/03/2018	12/03/2018	15/03/2018	Nosocomial	Oui
28		Bretagne	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	05/03/2018	13/03/2018	16/04/2018	Nosocomial	Oui
31		Bretagne	UNITE MEDECINE COMMUNAUTAIRE HC	1021	06/03/2018	16/03/2018	20/03/2018	Nosocomial	Oui
50		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	12/01/2018	19/02/2018	12/03/2018	Nosocomial	Oui
53		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	27/02/2018	06/03/2018	07/03/2018	Nosocomial	Oui
54		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	08/02/2018	07/03/2018	12/03/2018	Nosocomial	Oui
55		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	11/12/2017	27/12/2017	02/01/2018	Nosocomial	Oui
56		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	27/11/2017	02/01/2018	11/01/2018	Nosocomial	Oui
57		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	11/12/2017	02/01/2018	29/01/2018	Nosocomial	Oui
58		Bretagne	MEDECINE INT. INF. HC	1062	29/12/2017	03/01/2018	19/01/2018	Nosocomial	Oui
17		Bretagne	NEUROVASC. S. INT. HC	1211	11/02/2018	14/02/2018	06/03/2018	Nosocomial	Oui
18		Bretagne	NEUROVASC. S. INT. HC	1211	02/01/2018	08/01/2018	07/03/2018	Nosocomial	Oui
33		Bretagne	MEDECINE INTENSIVE REA HC	1230	22/02/2018	23/02/2018	08/03/2018	Nosocomial	Oui
35		Bretagne	MEDECINE INTENSIVE REA HC	1230	22/01/2018	26/02/2018	15/03/2018	Nosocomial	Oui

FIGURE 23:SCREENSHOT DU FICHIER EXCEL MONTRANT UN CAS GROUPE

faire apparaître uniquement des cas nosocomiaux. On va ensuite regarder s'il y a eu apparition de plusieurs cas nosocomiaux au sein d'un même service sur la même période. Si tel est le cas on pourra retranscrire dans notre fichier Excel la mention « oui » dans la colonne « cas groupé » prévue à cet effet, dans le cas contraire on fera apparaître la mention « non ».

Exemple 5 :

Dans cet exemple, on peut observer deux cas nosocomiaux en médecine interne 1 dont les périodes de séjour se chevauchent. De plus la positivité des deux prélèvements n'est qu'à un 1 jour d'intervalle. On peut donc considérer que c'est un cas groupé de deux patients. On va donc retranscrire dans notre fichier Excel la mention « oui » dans la colonne « cas groupé » prévue à cet effet.

III- RESULTATS :

L'objectif principal de cette thèse était d'analyser rétrospectivement les cas de grippe nosocomiales de l'année 2017-2018. En perspective, sera également abordé l'apport de la vigilance en temps réel pour le suivi prospectif de la saison 2018-2019, ainsi qu'un panorama des cas nosocomiaux de grippe de 2017 à 2022 au CHU de Tours.

A- Co-circulation des virus grippaux A et B en 2017-2018 au CHRU de Tours

Le nombre total de patient inclus dans l'étude est de 539 correspondants au 539 patients grippés pris en charge au sein du CHU de Tours. Le diagnostic confirmé par PCR grippe entre la semaine 47 de 2017 et la semaine 19 de 2018. La courbe épidémiologique est la suivante :

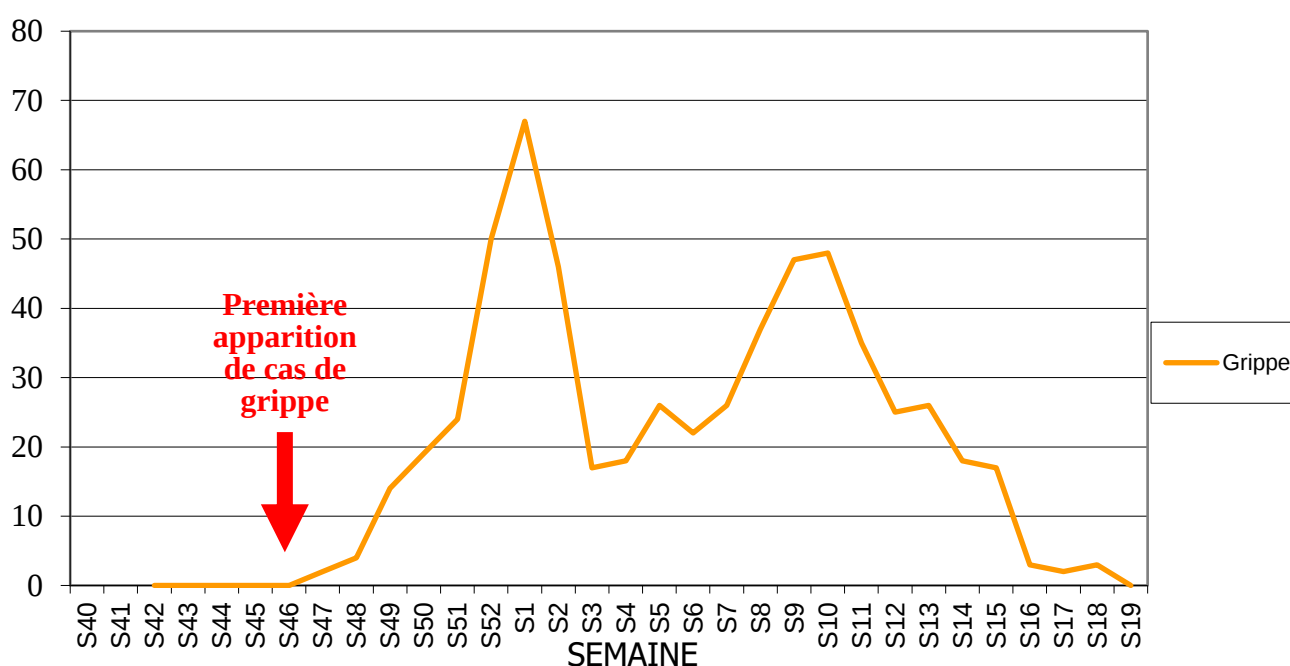


FIGURE 24: COURBE EPIDEMIOLOGIQUE VIRUS GRIPPE 2017-2018

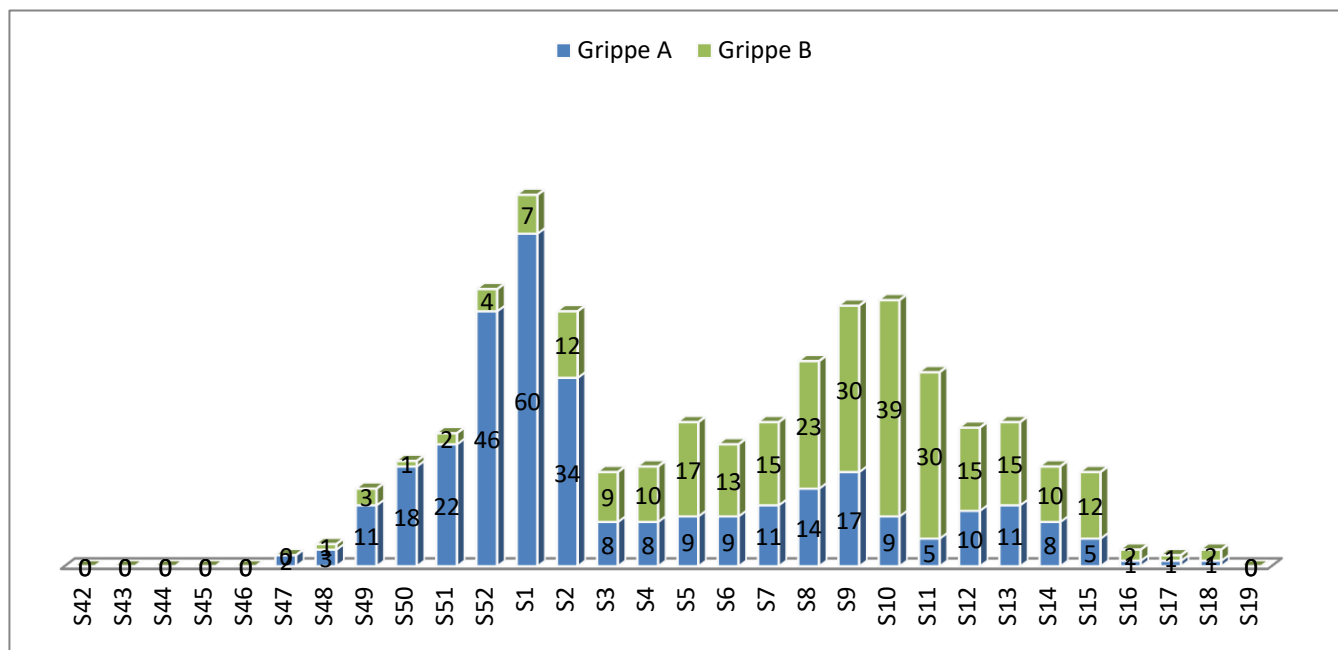


FIGURE 25 : REPARTITION DU NOMBRE DE GRIPPE A ET B AU COURS DU TEMPS

On observe l'apparition du premier cas de grippe durant la semaine numéro 47. L'épidémie correspondait à : 301 cas de grippes de type A (56%), 236 grippes de type B (44%), et 2 cas de type A et B (moins d'1%).

On remarque un aspect assez atypique de la courbe épidémiologique avec la présence de deux pics, un en semaine numéro 1 avec une majorité de grippe de type A et un durant la semaine 10 avec une majorité de grippe de type B.

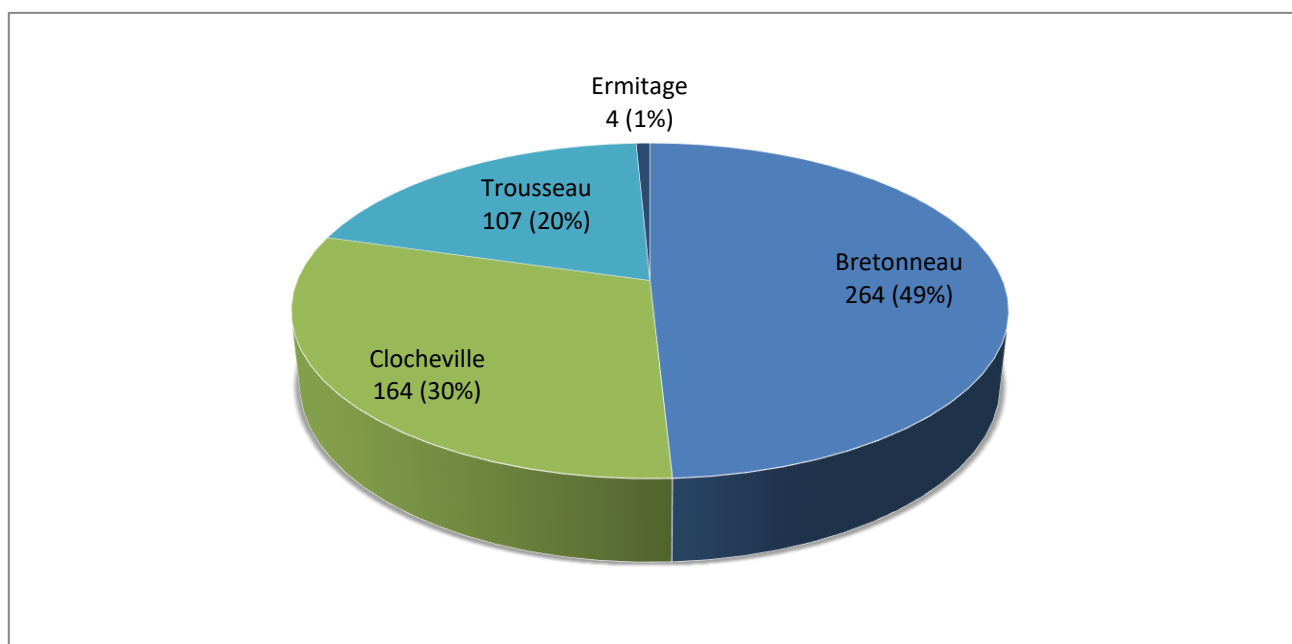


FIGURE 26:REPARTITION DU NOMBRE DE GRIPPES AU SEIN DES DIFFERENTS SITES DU CHU

Elles sont réparties de la manière suivante au sein du CHU de Tours : 264 cas à Bretonneau (49%), 164 à Clocheville (Pédiatrie) (30%), 107 cas à Trousseau (20%) et 4 cas à l'Ermitage (Soins de suite et EHPAD) (1%).

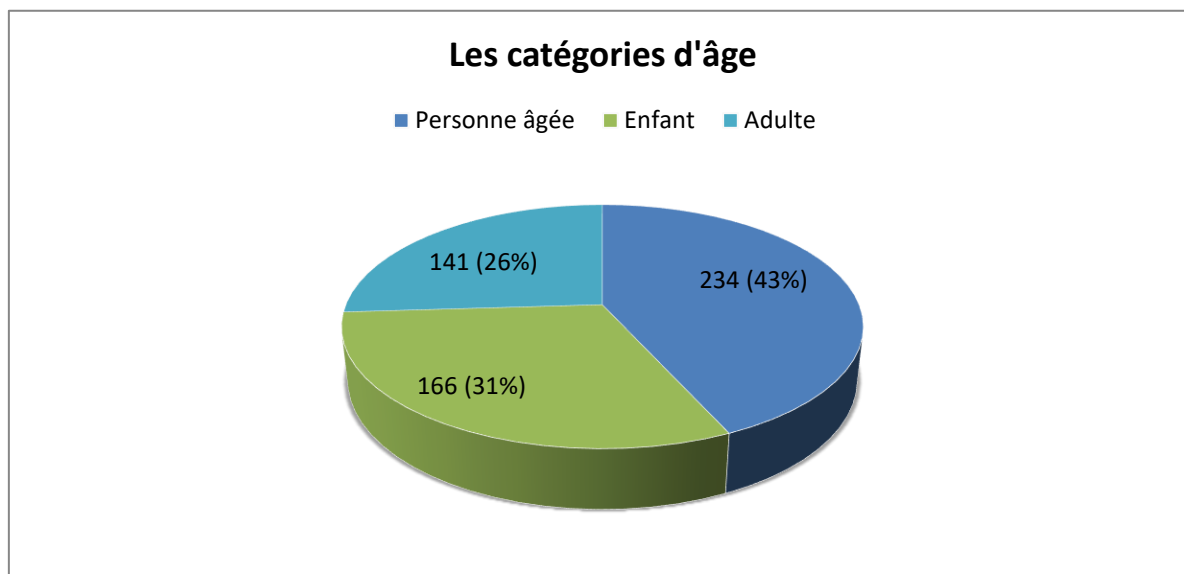


FIGURE 27:REPARTITION DES CAS DE GRIPPES EN FONCTION DES CATEGORIES D'AGE

Lors de la période épidémique 2017/2018, 166 enfants (≤ 15 ans), 140 adultes et 233 personnes âgées (≥ 65 ans) ont été pris en charge au CHU de Tours pour une grippe. On observe une prédominance des cas de grippe hospitalisés aux âges extrêmes de la vie.

La durée moyenne du séjour des patients atteints de la grippe est de 7,8 jours.

B- Incidence des cas de grippe nosocomiale en 2017-2018 au CHRU de Tours

Le nombre total de cas nosocomiaux au cours de la période épidémique 2017-2018 était de 52, soit 10% des cas de grippe. La répartition de ces cas nosocomiaux au cours du temps est la suivante :

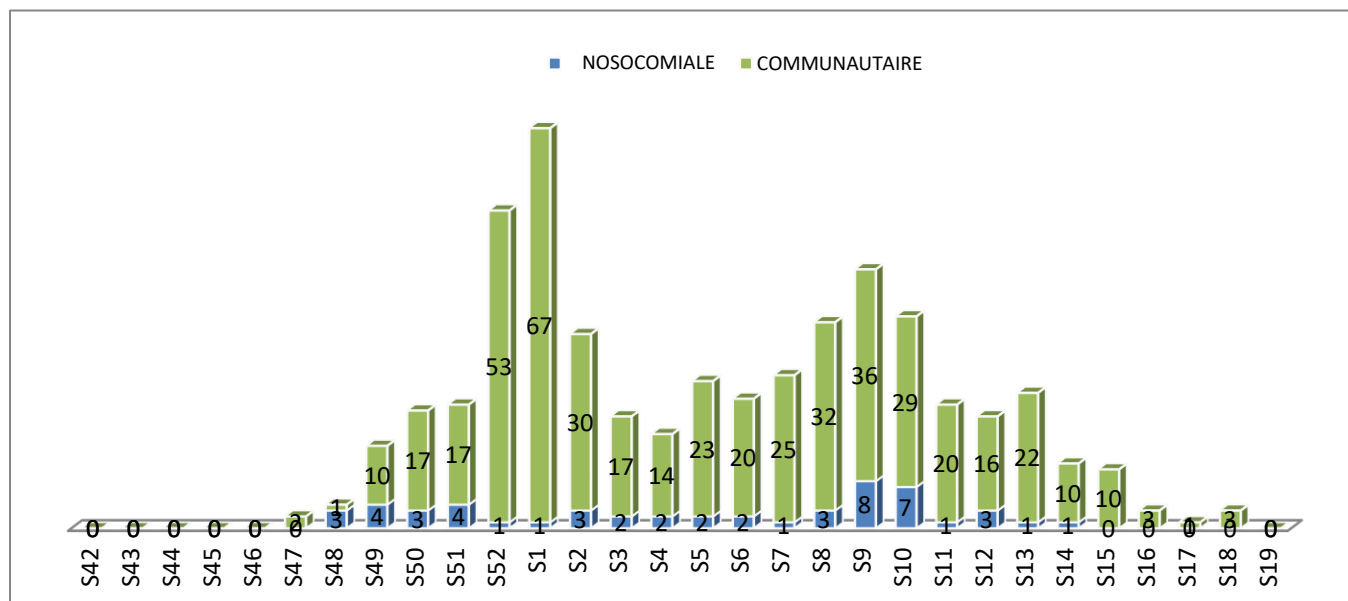


FIGURE 29:REPARTITION NOMBRE DE GRIPPE NOSOCOMIALE ET COMMUNAUTAIRE AU COURS DU TEMPS

Parmi ces 52 cas nosocomiaux, 34 sont survenus lors de cas groupés au sein de 8 services différents. En voici leur répartition en fonction des services :

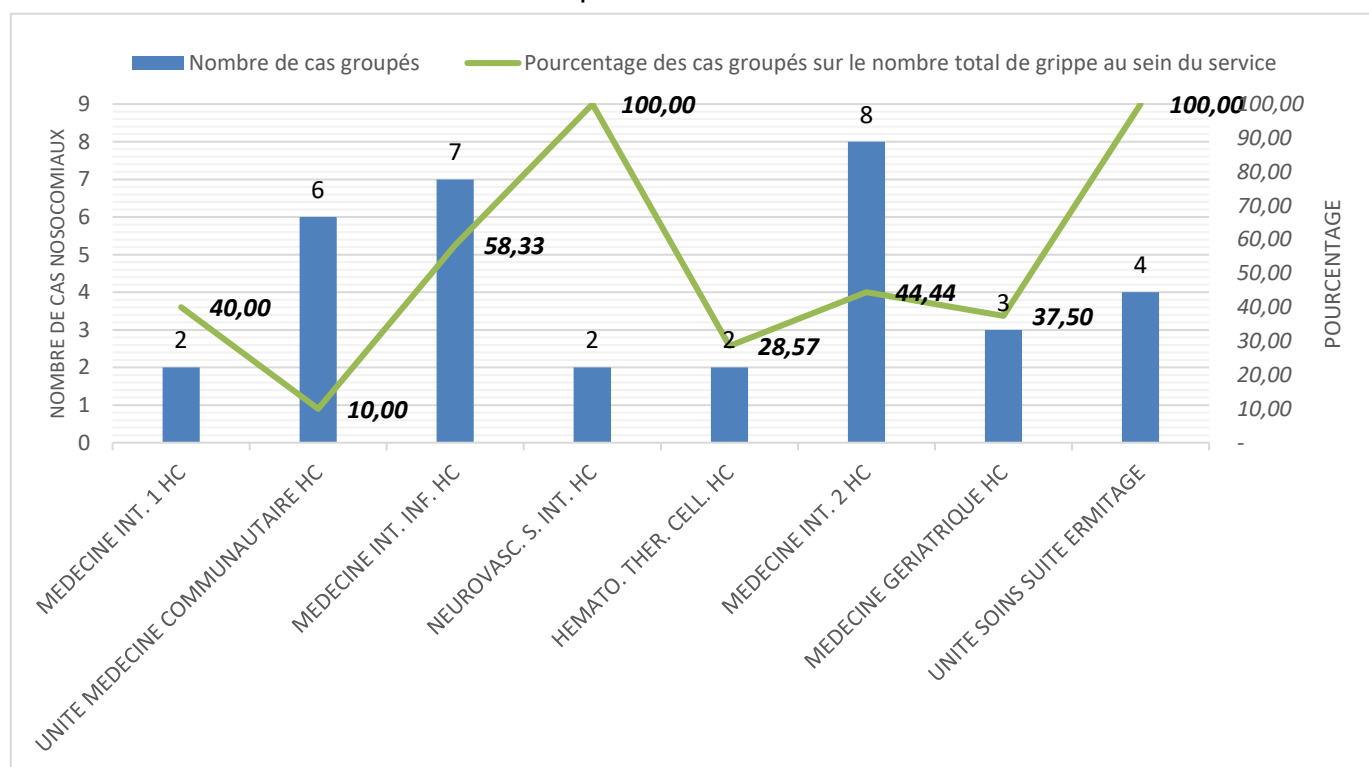


FIGURE 28:REPARTITION DES CAS GROUPEES NOSOCOMIAUX PAR RAPPORT AU POURCENTAGE SUR LE NOMBRE TOTAL DE GRIPPE AU SEIN DES DIFFERENTS SERVICES

On peut observer un épisode de cas groupés de 8 patients en médecine interne 2 HC, un de 7 patients en médecine interne infectieuse HC, un de 6 patients en unité de médecine communautaire HC, un de 4 patients en unité de soins de suite de

l'Ermitage, un de 3 patients en unité de médecine gériatrique, et 3 épisodes de 2 patients dans d'autres services.

On a ensuite fait un test statistique de Spearman afin d'évaluer ou non la présence d'une corrélation entre le nombre de cas nosocomiaux groupés et le nombre total de grippe.

On pose l'hypothèse nulle (H_0) : le nombre de gripes nosocomiales au sein des différents services hospitaliers n'est pas corrélé avec le nombre total de gripes au sein de ces services.

L'hypothèse alternative (H_1) : le nombre de gripes nosocomiales au sein des différents services hospitaliers est corrélé avec le nombre total de gripes au sein de ces services.

Le test de Spearman a été réalisé à l'aide XLSTATS qui est un logiciel statistique pour Excel. En voici le résultat :

Statistiques descriptives :							
Variable	Observations	Obs. avec données manquantes	Obs. sans données	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
NOMBRE DE GRIPPES NOSOCOMIALES	8	0	8	2,000	7,000	3,625	2,200
NOMBRE DE GRIPPE TOTAL	8	0	8	2,000	60,000	20,250	23,008
Matrice de corrélation (Spearman) :							
Variables	NOMBRE DE GRIPPES NOSOCOMIALES GROUPEES	NOMBRE DE GRIPPE TOTAL					
NOMBRE DE GRIPPES NOSOCOMIALES	1	0,255					
NOMBRE DE GRIPPE TOTAL	0,255	1					
Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification $\alpha=0,05$							
p-values (Spearman) :							
Variables	NOMBRE DE GRIPPES NOSOCOMIALES GROUPEES	NOMBRE DE GRIPPE TOTAL					
NOMBRE DE GRIPPES NOSOCOMIALES	4,96032E-05	0,582					
NOMBRE DE GRIPPE TOTAL	0,582	4,96032E-05					

FIGURE 30: RESULTAT DU TEST DE SPEARMAN

Suite à l'analyse des données, le coefficient de corrélation de Spearman obtenu est de 0.255, avec une p-value de 0.582. L'interprétation du coefficient de corrélation indique une corrélation positive faible entre le nombre de gripes nosocomiales et le nombre total de gripes au sein des services hospitaliers. Cependant, cette corrélation n'est pas statistiquement significative ($p\text{-value} > 0.05$), ce qui signifie qu'il y a peu de preuves pour rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle

le nombre de grippes nosocomiales n'est pas corrélé avec le nombre total de grippes.

De plus, avec l'aide de Monsieur GIMENES Rémi (Biostatisticien au CPIas Centre Val de Loire), une analyse multivariée et une régression linéaire ont été réalisées pour étudier la corrélation entre le nombre de chambres doubles, le nombre de grippes nosocomiales groupés et le nombre total de grippe au sein du service. Les résultats de l'analyse multivariée sont synthétisés sous forme d'une Individual factor map et d'une Variable factor map présentées ci-dessous :

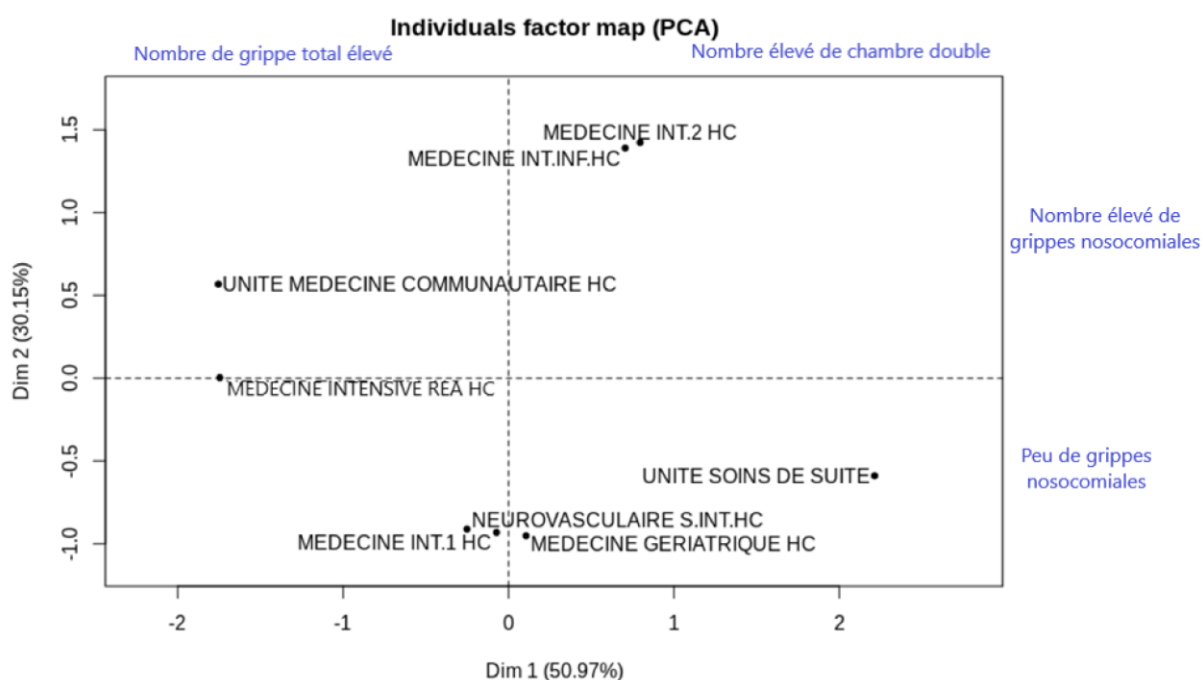


FIGURE 32: INDIVIDUAL FACTOR MAP ENTRE LE NOMBRE DE CHAMBRE DOUBLE ET LE NOMBRE DE GRIPPE NOSOCOMIALE

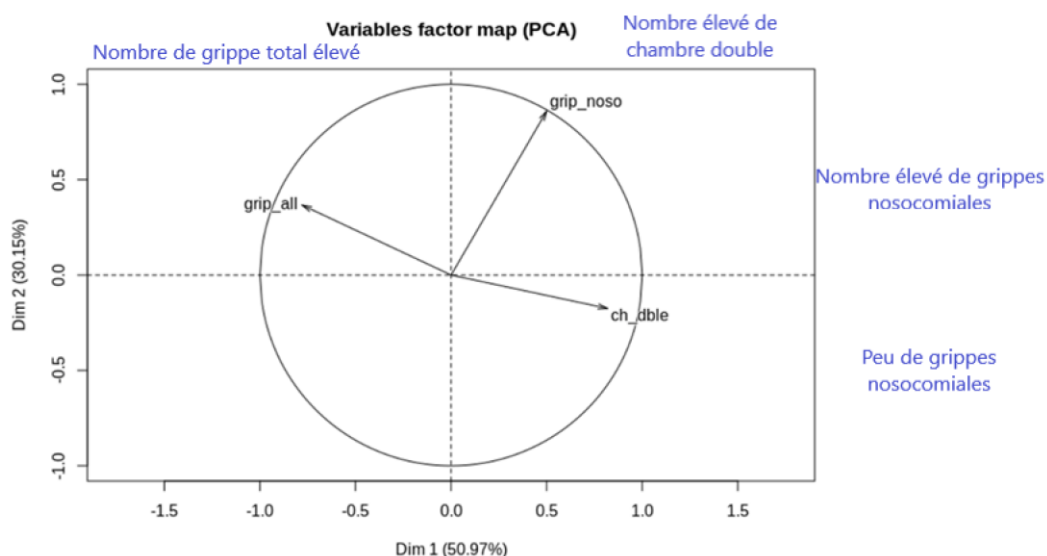


FIGURE 31: VARIABLE FACTOR MAP ENTRE LE NOMBRE DE CHAMBRE DOUBLE, LE NOMBRE DE GRIPPE NOSOCOMIALE ET LE NOMBRE TOTALE DE GRIPPE AU SEIN DU SERVICE

Sur ces maps, nous avons deux axes aussi appelés composantes principales :

- Dim 1 : Il sépare les services ayant un nombre élevé de gripes groupées nosocomiales en haut de ceux ayant peu de gripes nosocomiales en bas
- Dim 2 : Il sépare à droite les services ayant un grand nombre de chambres doubles et à gauche les services ayant un grand nombre de cas gripes total

Les pourcentages entre parenthèses dans les axes Dim 1 et Dim 2 représentent la part de variance expliquée par chaque composante principale. Plus ce pourcentage est élevé, plus la composante principale correspondante explique une plus grande part de la variance totale des données.

L'individual factor map (figure 33) permet de nous aider à visualiser des possibles motifs ou des clusters dans nos données. On observe que les points représentant nos services sont dispersés sur le graphique, sans motif clair, ce qui suggère qu'il n'y a pas de corrélation ou de cluster évident dans nos données.

La variable factor map (figure 34) montre la relation entre les variables "grip_noso" (grippe nosocomiale), "grip_all" (grippe totale) et "ch_dble" (chambres doubles) sur nos axes Dim 1 et Dim 2. Le cercle au centre de la variable factor map est appelé cercle de corrélation. Il représente un cercle unité, c'est-à-dire un cercle de rayon 1. Les flèches représentant nos variables sont tracées à partir du centre du cercle, et leur longueur indique la corrélation entre les variables et les composantes principales de nos axes. Si une flèche dépasse le cercle de corrélation, cela indique que la variable correspondante est fortement corrélée avec les composantes principales. Si une flèche est courte et ne dépasse pas le cercle de corrélation, cela indique que la variable correspondante est faiblement corrélée avec les composantes principales. L'interprétation de cette map se fait en deux étapes :

- Interpréter le sens des flèches selon notre axe Dim1 et Dim 2 : Par exemple, la flèche "grip_noso" pointe vers le haut à droite, ce qui suggère que cette variable est positivement associée à la première dimension (Dim 1) et positivement associée à la deuxième dimension (Dim 2). On observe donc une corrélation moyenne entre le nombre de grippe nosocomiales et le nombre de chambres doubles.
- Comparer les flèches entre elles : Par exemple, les flèches "grip_all" et "ch_dble" pointent dans des directions opposées, ce qui suggère qu'il y a une corrélation négative entre ces deux variables. Les flèches "grip_noso" et "ch_dble" forment quasiment un angle droit, ce qui suggère que ces deux variables ne sont pas corrélées.

Concernant la régression linéaire, le modèle obtenu n'est pas de bonne qualité et avec des p-value largement supérieur à 10%. Les résultats obtenus suite à notre analyse ne sont donc pas probants, nous ne pouvons pas conclure qu'il existe un lien entre ces 3 variables. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il n'y ait que 8 services (= faible échantillon de données) avec des données pas très différenciées et parfois avec de très gros écarts, notamment l'unité de soins de suite qui biaise un peu les résultats (4 grippes nosocomiales sur les 4 grippes prises en charge par ce service). De plus faire un ratio chambres doubles/chambres seules plutôt que de regarder uniquement le nombre de chambres doubles aurait peut-être été plus pertinent et aurait donné des résultats différents.

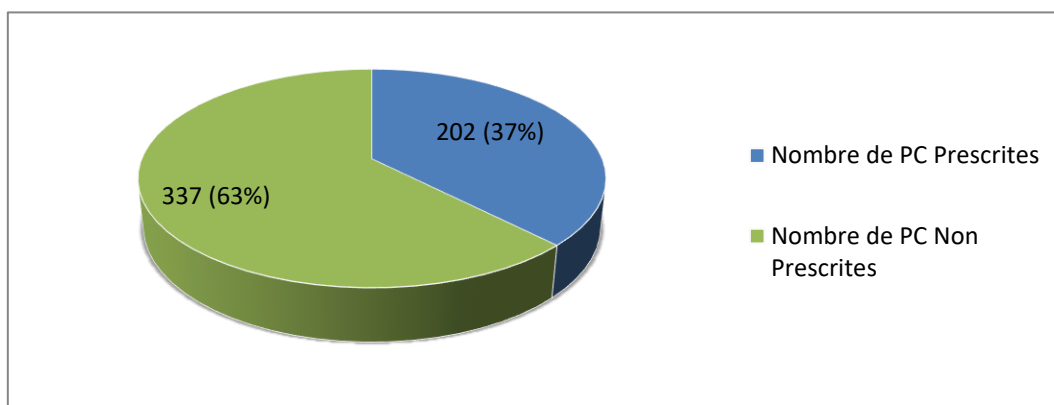


FIGURE 33:POURCENTAGE PC PRESCRITE/NON PRESCRITE

En ce qui concerne la prescription des PC sur le DPP, 202 prescriptions médicales ont été réalisées ce qui représente 37% des 539 cas. On remarque donc que dans une majorité de cas, les PC ne sont pas prescrits, contrairement aux bonnes pratiques. En effet, « *la mise en œuvre des précautions complémentaires de type respiratoire et leur interruption sont confirmées par prescription médicale et doivent faire l'objet d'une signalétique (porte de la chambre, dossier médical, dossier de soin, prescription d'examen complémentaires, poste de soins...)* ». (18)

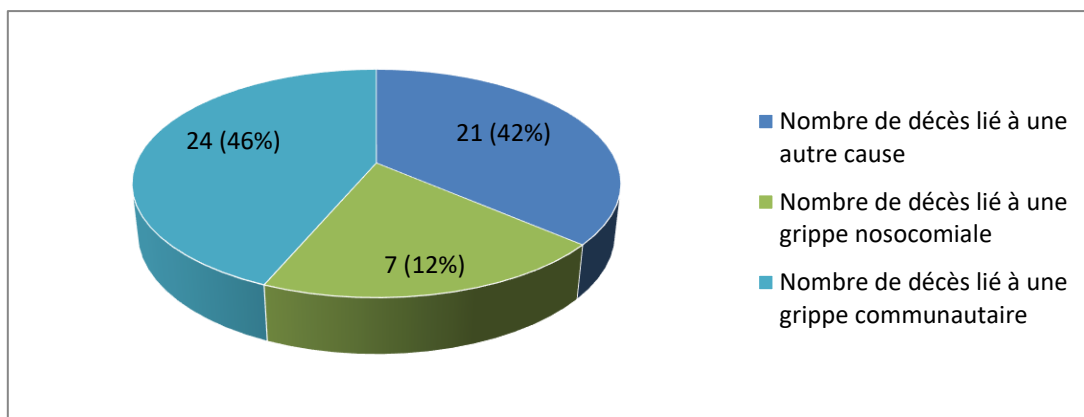
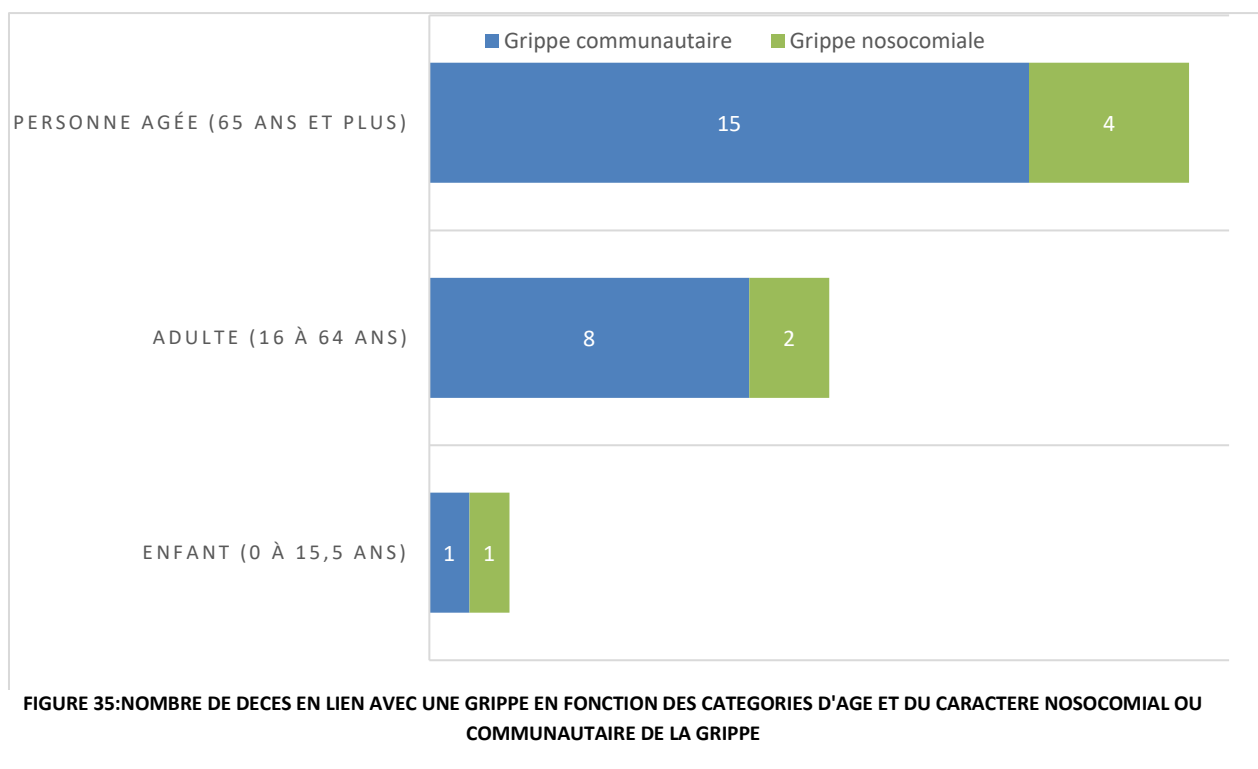
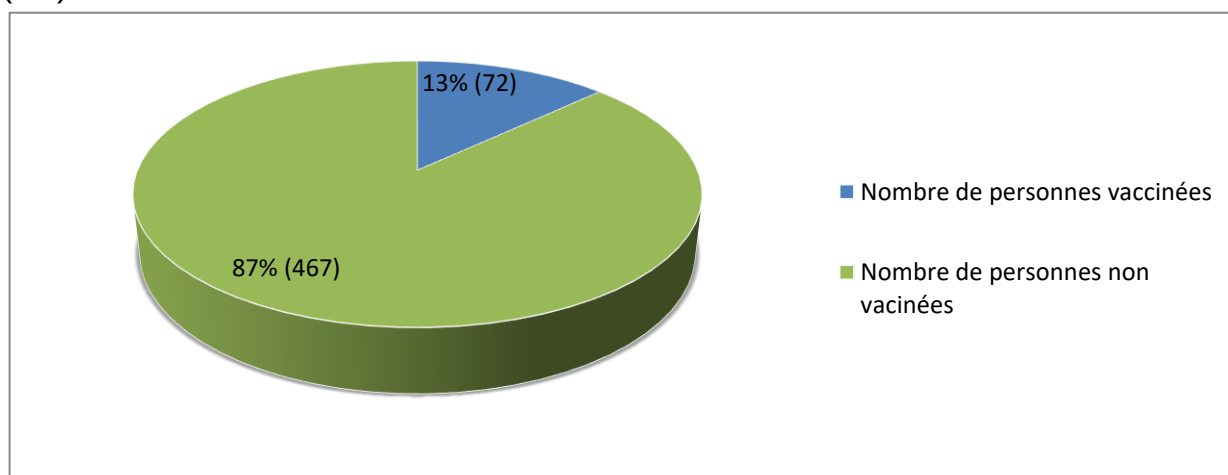


FIGURE 34:REPARTITION DES DECES AU COURS DE L'ETUDE EN FONCTION DES CAUSES

Pour le nombre de décès, on observe au cours de l'étude 51 décès. Parmi ces décès : 31 ont été possiblement liés à une grippe qui était nosocomiale pour 7 d'entre eux.



On remarque que la létalité chez les personnes âgées est de 8.1% (19/233) et chez les adultes de 7.1% (10/140). Chez les enfants, cette dernière est plus basse et atteint les 1.2% (2/166). Parmi ces décès, 20% (2/10) étaient reliés à une grippe nosocomiale chez l'adulte, 21% (4/19) chez la personne âgée et 50% chez l'enfant (1/1).



En ce qui concerne la couverture vaccinale, on remarque que seulement 13% des patients sont vaccinés (72/539). Parmi les patients vaccinés, on remarque que la majorité sont des patients ayant plus de 65 ans (63/70, 90%). Cependant ce chiffre est très largement insuffisant car sur l'entièreté des personnes ayant plus de 65 ans dans notre étude, seulement 27% (63/233) sont vaccinés alors que ces derniers sont la cible des recommandations vaccinales.

C- Apport de la vigilance en temps réel pour le suivi prospectif de la saison 2018-2019

Pendant l'année 2018-2019, un système informatisé de surveillance en temps réel des virus respiratoires a été mis en place par le laboratoire de virologie et l'EOHH. En tant qu'acteur de ce système durant mon stage hospitalier de 5^{ème} année, j'ai eu l'opportunité de participer à sa mise en place. Une étude a été menée pour évaluer l'impact de ce système, en utilisant les données de l'année précédente, 2017-2018, comme référence témoin. Le système fonctionnait en générant automatiquement un e-mail à chaque résultat positif de dépistage de la grippe, à partir du système informatique de laboratoire DxLab® Medasys et Castor®. L'EOHH a alors évalué, en temps réel, le respect des précautions complémentaires (PC) de type "gouttelettes" et leur prescription médicale informatique. Cette évaluation a été réalisée en appelant les services concernés après avoir reçu l'alerte. Grâce à cette étude, nous avons pu mesurer l'impact de ce nouveau système de surveillance en temps réel des virus respiratoires dans nos établissements de santé.

Cette étude était donc rétrospective pour la saison 2017-2018 et prospective pour la saison 2018-2019.

*** ALERTE VIRUS RESPIRATOIRES : Myxovirus Influenzae A ***

*** ALERTE VIRUS RESPIRATOIRES : Myxovirus Influenzae A ***

Compte Laboratoires [labo@mail.chu-tours.fr]

Envoyé : mardi 2 avril 2019 18:04

À : MORANGE VIRGINIE

ALERTE VIRUS RESPIRATOIRES : Myxovirus Influenzae A

Laboratoire de Virologie

Dossier : 9637023 I.E.P : 00000000

Date Prelevement : 01/04/2019 a 18h30

Date Enregistrement : 02/04/2019 a 08h15

Derniers Resultats Recus le : Mardi 02 Avril 2019 a 18:04

Service : 1230 MEDECINE INTENSIVE REA HC

Nom du Patient :

MORANGE

Date Naissance :

Sexe : F

Nom Jeune Fille :

FIGURE 37: EXEMPLE D'UN MAIL D'ALERTE POUR UN VIRUS GRIPPE DE TYPE A

Concernant la méthode de collecte des données, elle est identique à celle expliquée précédemment dans « II) Matériel et Méthodes ».

Il y a eu au total 472 cas de grippe au sein du CHU de Tours, diagnostic confirmé par PCR entre la semaine 48 de 2018 et la semaine 19 de 2019. La courbe épidémiologique est la suivante :

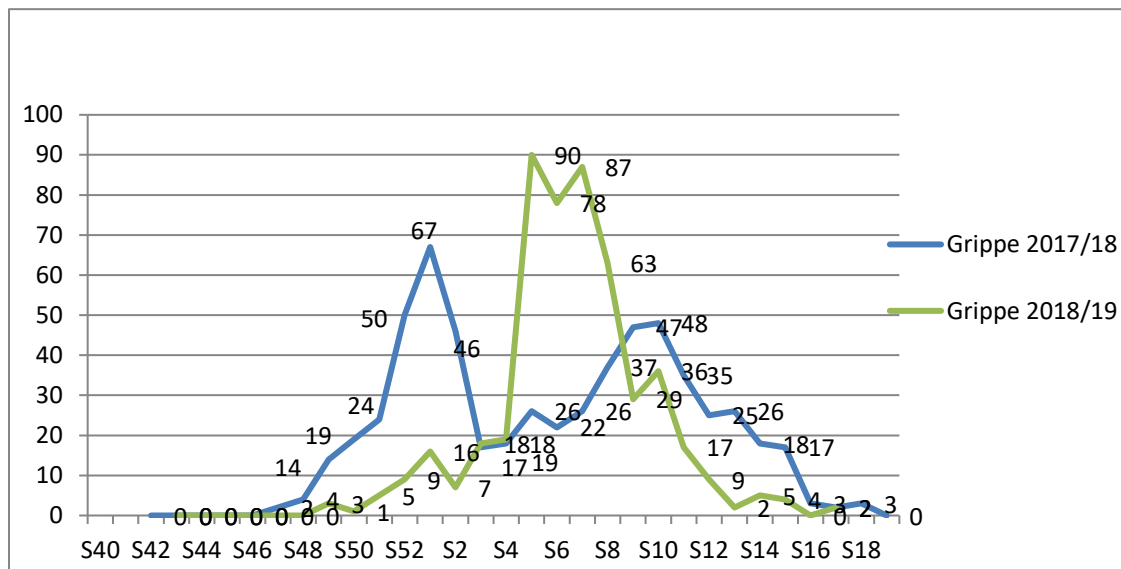


FIGURE 38: GRAPHIQUE REPRESENTANT LE NOMBRE DE CAS DE GRIPPES EN FONCTION DU TEMPS

On remarque que, contrairement à la saison 2017-2018 il n'y a eu qu'un seul pic épidémique au cours de la saison 2018-2019. Ce dernier se trouve pendant la période de la semaine 6 à 8.

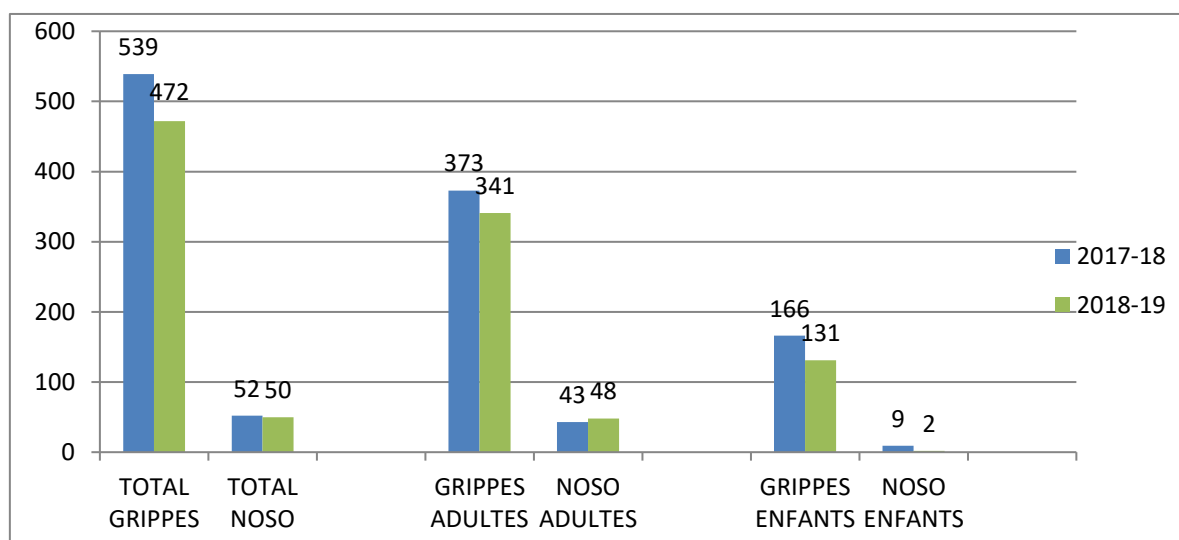


FIGURE 39: HISTOGRAMME DU NOMBRE DE CAS DE GRIPPES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES EN FONCTION DE LA CATEGORIE D'AGE

On observe une diminution du nombre total de cas nosocomiaux chez l'enfant entre la saison 2017-2018 et 2018-2019. Cependant, malgré un nombre diminué de cas de grippe chez l'adulte passant de 373 cas en 2017-2018 à 341 cas, on remarque une légère stabilité du nombre de cas nosocomiaux passant de 43 en 2017-2018 à 48 en 2018-2019.

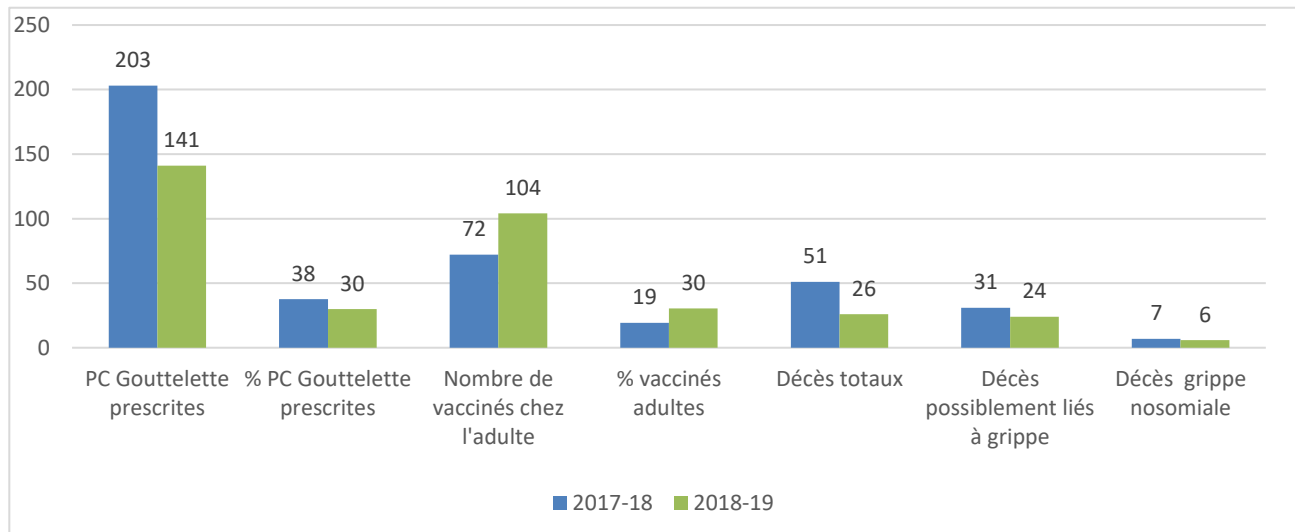


FIGURE 40: HISTOGRAMME DU NOMBRE DE PRESCRIPTION DES PC, VACCINES ET DECES PENDANT 2017-2018 ET 2018-2019

On constate une diminution de la prescription des PC Gouttelette entre la saison 2017-2018 et 2018-2019 passant de 203 à 141 prescriptions, ce qui correspond à une diminution de 30.5% des PC Gouttelettes entre ces deux périodes. Quant à la vaccination, on observe une augmentation du nombre de personnes vaccinées chez l'adulte passant de 72 en 2017-2018 à 104 en 2018-2019, ce qui correspond à une augmentation de 44% de personnes vaccinées au sein de cette catégorie d'âge. On remarque une stabilité de la létalité du virus de la grippe, passant de 5.75% en 2017-2018 à 5% en 2018-2019. Parmi ces décès, 22% étaient nosocomiaux en 2017-2018 tandis qu'en 2018-2019 il était de 25%.

Cette létalité est probablement surestimée, en effet, on ne dépiste pas tous les patients pour la grippe, notre groupe « total » est donc surement en dessous de la réalité. Tandis que les patients graves, ayant plus de probabilité de décéder de la pathologie, ont plus de chance d'être testés.

Une étude de la variation de ces différents caractères entre 2017-2018 et 2018-2019 a été réalisée par l'intermédiaire d'un test statiques Chi². Cette dernière nous permet de mettre en lumière le fait que les PC gouttelettes ont été moins prescrites de manière significative entre les deux saisons épidémiques (p-value = 0.009). Ce phénomène est probablement la conséquence du recueil précoce lors de l'appel immédiat de l'EOHH auprès du service accueillant le patient positif au virus, ne laissant pas le temps aux médecins de prescrire sur le DPP, alors qu'il a été rétrospectif en 2017-2018. Ce test permet aussi de montrer une augmentation statistiquement significative de personnes positives au virus mais vaccinées entre les deux saisons épidémiques. Comme

expliqué plus tôt, les vaccins contre la grippe sont fabriqués à l'avance, on peut donc dire que le vaccin fabriqué était moins efficace en 2018-2019 que celui de 2017-2018 face aux souches circulantes.

Nous avons aussi étudié la variation des cas de grippes nosocomiales entre 2017-2018 et 2018-2019 en regard du nombre de cas de grippes total durant ces périodes. Nous n'avons pas trouvé de différence significative ni dans la population totale (p -value = 0.6527) ni chez l'adulte seulement (p -value=0.3698). L'étude comparative des deux saisons épidémiques ne permet donc pas de montrer une diminution des cas nosocomiaux au sein du CHU de Tours. L'effet limité de la mise en place du système d'alerte en temps réel peut suggérer que d'autres causes en amont tel que le respect des mesures d'hygiènes ont un rôle primordial dans la prévention des infections nosocomiales. Cependant l'alerte en temps réel va être poursuivie car elle renforce la précocité et la qualité de la prévention du risque en saison épidémique, tout en assurant un accompagnement des services par l'EOHH.

Cette étude sur l'apport de la vigilance en temps réel par comparaison de deux périodes épidémiques a fait l'objet d'un poster présenté au congrès national de la SF2H à Strasbourg en 2019 :

Prévention de la Grippe nosocomiale: apport de la vigilance en temps réel

MORANGE V¹, CHOULLIKH M.¹, BARIN F.², GAUDY C.², QUENTIN R.³, JUNCHATA A.¹,

¹ Equipe Opérationnelle d'Hygiène, ² Laboratoire de Virologie,

³ Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales,
CHRU Tours, 37044 Tours Cedex 9, France; v.morange@chu-tours.fr

P - 089
Congrès SF2H
Strasbourg 2019

Introduction - Objectif

La grippe nosocomiale engendre des conséquences médicales et économiques importantes. Une alerte informatique automatisée en temps réel a été créée à partir du laboratoire de Virologie vers l'EOH. L'objectif est de comparer l'évolution des cas nosocomiaux de grippe dans notre CHU entre les 2 saisons épidémiques hivernales 2017-18 et 2018-19 pour en évaluer l'impact.

Matériel - Méthodes

L'étude était rétrospective pour la saison 2017-18, prospective pour 2018-19. Pour la saison 2018-19, tous les diagnostics grippe positifs des PCR Multiplex étaient envoyés par mail automatique Système Informatique de Laboratoire DxLab® Medasys et Castor®. Une évaluation du respect des Précautions Complémentaires (PC) Respiratoires Gouttelettes et de leur prescription médicale informatique a été effectuée en temps réel par l'EOH et une optimisation a été faite si nécessaire. Les données saisies dans un fichier Excel® étaient:

- caractéristiques patient, date d'admission et service d'hospitalisation
- date diagnostic clinique et biologique, type de grippe A ou B
- caractère importé ou nosocomial défini par une clinique grippale débutant 48-72h après l'admission
- prescription des PCG, vaccination contre la grippe

Le test statistique χ^2 a été utilisé pour l'analyse des variations.

Résultats

- En 2018-19, 472 résultats positifs à grippe au laboratoire de Virologie ont permis une alerte informatique en temps réel par mail à l'EOH



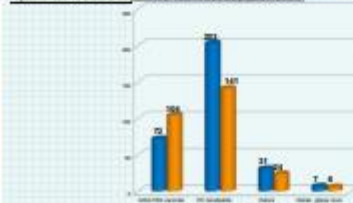
- En 2017-18, sur 539 diagnostics de grippe chez les patients, 203 prescriptions PC Gouttelettes étaient notées dans les dossiers étudiés rétrospectivement (37.7%)

Analyse de la distribution des cas de grippe au CHU



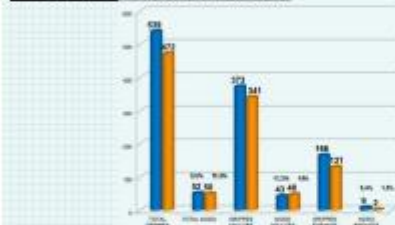
- L'étude de la variation des gripes vs gripes nosocomiales entre 2017-18 et 2018-19, ne montre pas de différence significative ni dans la population totale ($p=0.2527$) ni dans la population des seuls adultes ($p=0.3636$). A noter, une augmentation des épisodes de cas groupés chez les adultes dans 10 services en 2018-19 vs 2 en 2017-18.

Repartition des PC Gouttelettes prescrites, selon les services et années



- Les PC Gouttelettes étaient moins prescrites en 2018-19 vs 2017-18 de façon statistiquement significative ($p=0.009$). Plus de patients grippés étaient vaccinés contre la grippe en 2018-19 vs 2017-18 ($p=0.001$).
- En revanche, il n'y a pas de variation significative sur les décès de patients possiblement liés à la grippe entre les 2 saisons ($p=0.641$).

Repartition des cas groupés de grippe, selon les services et années



Discussion - Conclusion

- Le risque de grippe nosocomiale et de cas groupés est réel lors des épidémies communautaires. Les PC Gouttelettes moins prescrites en 2018-19 sont probablement la conséquence du recueil précoce lors de l'appel immédiat alors qu'il a été rétrospectif en 2017-18. La vigilance en temps réel permet à l'EOH de contacter immédiatement les services de soins et d'optimiser l'application des PC Gouttelettes souvent nécessaire (70% des cas).
- Notre étude sur 2 saisons épidémiques de grippe ne permet pas de montrer une diminution des cas nosocomiaux sur notre CHU. L'alerte en temps réel développée va être poursuivie car elle renforce la précocité et la qualité de la prévention du risque en saison épidémique grippale en assurant un accompagnement des services par l'EOH.
- En outre, il est indispensable de cultiver une stratégie multiple d'établissement pour améliorer (i) la couverture vaccinale antigrippale « patient comme soignant », (ii) les Précautions Standard d'hygiène respiratoire par tous « soignant, patient, visiteur ».

* Remerciements : A.M. Gaudy du CHRU CHU pour les statistiques

FIGURE 41: POSTER SF2H STRASBOURG 2019

Ce poster a été co-écrit avec MORANGE.V, BARIN.F, GAUDY.C, QUENTIN.R, JUNCHATA.A et moi-même. Les tests χ^2 de cette étude ont été réalisés par à M. GIMENES.

D- Panorama des cas nosocomiaux de grippe de 2017 à 2022 :

Afin de faire un lien avec la période épidémique étudiée et notre actualité, voici un histogramme présentant les données des périodes épidémiques allant de 2017 à nos jours :

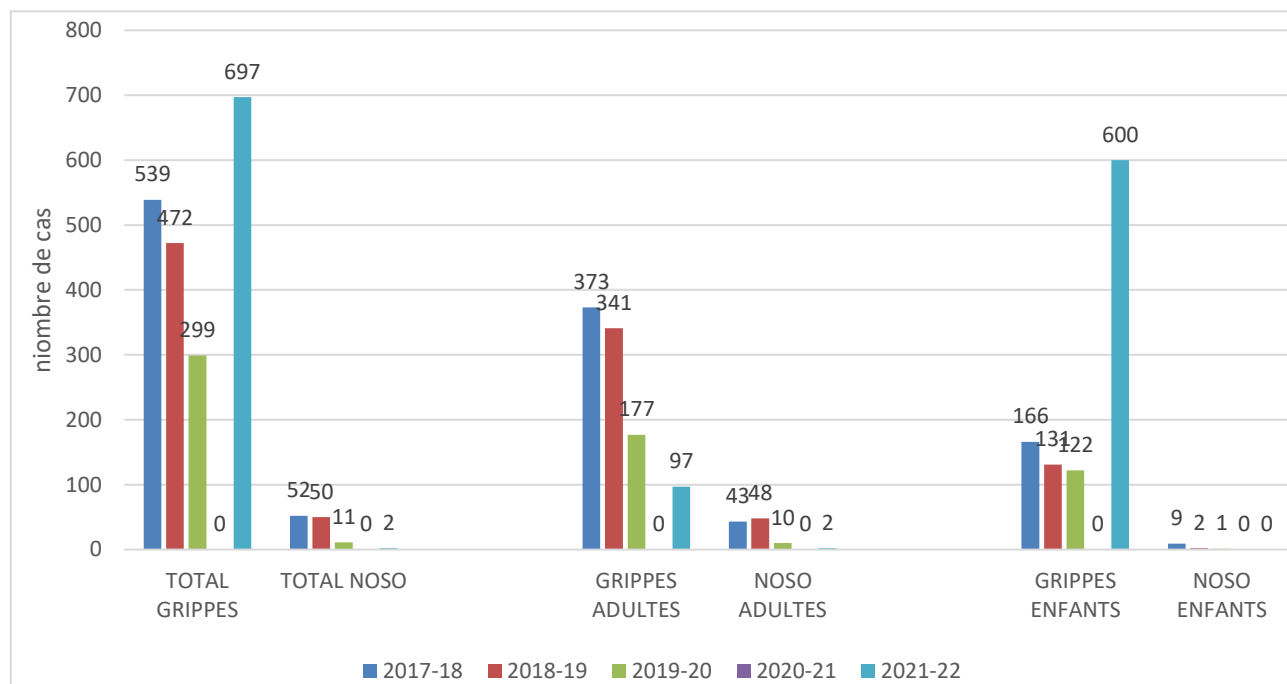


FIGURE 43: HISTOGRAMME COMPARANT LES NOMBRES DE CAS DE GRIPPES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES EN FONCTIONS DES CATEGORIES D'AGE ET DE LA PERIODE EPIDEMIQUE

On observe une diminution du nombre total de gripes ainsi que celles nosocomiales au cours des trois périodes épidémiques de 2017-2018, 2018-2019, 2019-2020. Cette diminution est plus prononcée durant la saison 2019-2020, moment de l'arrivée de la Covid-19. On peut supposer que cette diminution plus grande est liée aux mesures barrières qui ont été appliquées durant cette période ou à une baisse du dépistage de la grippe par saturation des capacités de test des laboratoires. On note un fait marquant, durant la saison 2020-2021, malgré le fait qu'on réalisait des tests pour dépister la grippe, il n'y eu aucun cas positif. On peut présumer que ce phénomène est lié également à l'application des distanciations sociales et les mesures d'hygiènes durant cette période. Autre fait marquant, on observe une augmentation du nombre de cas en 2021-2022 comparé aux autres années atteignant les 697 cas de grippe ce qui représente une augmentation d'environ 48% par rapport à 2018-2019. On ne retrouve pas ces chiffres au niveau national car on constate une diminution de 45% entre l'année 2018-2019 et 2021-2022 passant de 1,8 millions (25) de cas à 1 millions (26) en France. Ce nombre de cas élevé se retrouve principalement chez les enfants à hauteur de 600 cas représentant 86% (600/697) du total de grippe durant cette période alors qu'en

2017-2018 les enfants représenté 31% (166/539) du nombre total de cas de grippe. Le port du masque obligatoire au cours de la période épidémique 2019-2020 a entraîné une non exposition au virus de la grippe auprès des enfants. Cette faible immunité chez les enfants et l'arrêt du port du masque pendant la période épidémique 2021-2022 pourraient expliquer cette recrudescence de cas chez les enfants. Les adultes, ayant été exposés au cours de leur vie, étaient plus protégés face à ce virus. Malgré ces 600 cas de grippe chez l'enfant, il n'y a pas eu de cas nosocomiaux dans leur catégorie d'âge durant cette période. Cela peut s'expliquer par une application sûrement plus rigoureuse des PC et des PS suite à la pandémie du Covid-19.

IV- DISCUSSION

Le nombre de cas nosocomiaux de grippe au cours de la période épidémique 2017-2018 au sein du CHU de Tours est de 52. Le nombre total de grippes étant de 539, l'incidence des infections grippales nosocomiales est donc d'environ 10%.

Une enquête nommée Pugg a été réalisée au cours de l'épidémie de 2016-2017 par GInGer (Groupe Infectio Geriatrique) en collaboration avec la SFGG (Société Française de Gériatrie et Gérontologie) sur l'incidence des cas nosocomiaux de grippe au sein des EHPAD (Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes). Ils ont observé un taux de grippes nosocomiales d'environ 24% ce qui est plus élevé que le taux retrouvé dans notre étude au CHU de Tours. Les EHPADs sont des établissements médico-sociaux et non des établissements sanitaires comme notre étude. En effet, cette étude comprenait uniquement des personnes âgées donc plus fragiles et ayant des durées de séjours plus longs tandis que notre étude incluait toutes les catégories d'âges. D'après P.Vanhems, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier de Lyon, le taux des infections nosocomiales est compris entre 12 et 16% (27). C'est encore une fois au-dessus des résultats que nous avons obtenus au cours de notre étude, cependant ces derniers sont très certainement en dessous de la réalité car l'étude ne prenait en compte que les patients et non le personnel soignant.

Les infections nosocomiales étant un enjeu majeur, tant d'un point de vue médical qu'économique, la diminution de son incidence est donc une priorité.

❖ Les points à améliorer

Les résultats de notre enquête permettent de mettre en exergue certains points que nous pourrions améliorer afin de réduire l'incidence des infections nosocomiales.

Le premier point concerne la prescription médicale des PC sur le DPP. En effet, on observe un faible taux de prescription qui est de 38%. La prescription des PC sur le DPP permet un meilleur suivi du patient, notamment en cas de transferts interservices, en optimisant la transmission de l'information et l'application des mesures spécifiques d'hygiènes recommandées. Elle permet au service accueillant de prendre les meilleures dispositions possibles afin d'assurer la prise en charge du patient et ainsi diminuer les risques de transmissions. Cette prescription est donc importante.

Dans le but d'améliorer ce point, une alerte en temps réel a été mise en place lors de l'épidémie grippale de 2018-2019 avec envoi d'un mail pour tout diagnostic positif de grippe par PCR du laboratoire vers l'EOHH. On peut ainsi s'assurer de la mise en place des PC sur le terrain mais aussi de sa prescription médicale sur le DPP. Ce

système permet aussi de communiquer avec les différents services afin d'optimiser au mieux les pratiques en répondant aux différentes questions des professionnels de santé mais aussi en faisant des rappels. Il permet ainsi de renforcer la qualité de la prévention des épidémies au sein des services. Pour les cas nosocomiaux, les mesures barrières sont rappelées aux services et pour les cas groupés l'ajout du port du masque obligatoire pour tous : soignants, visiteurs et patients (hors de leur chambre) est demandé. L'interdiction des visites est décidée en cas de poursuite de l'épidémie dans un service malgré les mesures précédentes.

Le deuxième point concerne une amélioration des pratiques avec une application plus rigoureuses des PC et des PS. En effet, notre test de corrélation de Spearman a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le nombre de cas groupés nosocomiaux au sein d'un service et le nombre total de cas de grippe que ce dernier a accueilli au cours de la période épidémique. La différence, entre un service qui a un cas groupé de 6 patients pour un nombre total de 60 grippes et un service qui a un cas groupé de 7 patients pour 12 grippes au total, pourrait être expliqué en partie par la qualité de l'application des précautions barrières d'hygiènes c'est-à-dire l'ensemble des moyens limitant la transmission des germes respiratoires avec les PS à savoir :

- l'hygiène des mains avec le produit hydro-alcoolique (PHA)
- le port du masque pour les personnels ou visiteurs en contact avec un patient atteint d'infection respiratoire et pour un patient du service des urgences en consultations et lorsqu'il sort de sa chambre
- le respect des PC gouttelettes en mettant le patient dans une chambre individuelle associé au port de masque adapté et à maintenir jusqu'à 7 jours après le début de la grippe.

Afin d'améliorer ce point l'EOHH pourrait effectuer des audits au sein des services possédant, d'après notre étude, des lacunes quant à l'application des PC et PS. Ces audits permettraient de faire un bilan sur les pratiques au sein de ces services afin de déceler les points améliorables dans le but de diminuer l'incidence des cas nosocomiaux. Des visites des membres de l'EOHH au sein de ces services permettraient aussi de promouvoir les bonnes pratiques, les bons gestes et reformer les professionnels de santé. Une augmentation et une amélioration des messages de prévention peuvent aussi être envisagé. Par exemple, durant l'année 2018, un diaporama sur l'hygiène respiratoire a été mis en place sur la télévision interne des urgences de Trousseau, ainsi que différentes affiches (cf annexe 1 et 2) dans plusieurs services et établissement du CHU de Tours. A noter que des facteurs de confusion, non évalués ici, peuvent impacter le risque de cas groupés, tels que la typologie de patient (déambulant en Psychiatrie ou gériatrie), la proportion de chambres doubles dans le service, la réalisation de gestes à risque (endoscopie bronchique) ou encore le taux de couverture vaccinale des soignants et patients.

Cette couverture vaccinale est encore insuffisante. En effet, 27% (63/233) des patients > 65 ans testés positifs pour la grippe en 2017-2018 étaient vaccinés contre ce virus. Cette couverture vaccinale semble basse par comparaison aux données nationales chez les plus de 65 ans : 49,7 % en 2017 et 56,8 % en 2022 (12). Cette différence pourrait s'expliquer par une sous-déclaration du statut vaccinal dans le dossier patient et par une sur-représentation des patients non-vaccinés à l'hôpital, car plus à risque de forme grave.

L'observation de cas de grippe chez des patients vaccinés (72/539, 13%) montre la difficulté de protéger efficacement les patients à risque avec la vaccination ciblée de ces patients. Une majorité de ces non-réponses vaccinales concerne des personnes âgées (63/72, 88%) dont le système immunitaire est amoindri par le phénomène d'immunosénescence, avec un risque de moins bonne réponse vaccinale. Afin de protéger ces personnes plus fragiles et à risque de réponse suboptimale au vaccin, il pourrait être intéressant de cibler l'entourage avec un respect stricte des gestes barrières et une vaccination des proches. Cette vaccination des proches n'est actuellement recommandée que pour « *l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois à risque (qui ne peuvent pas être vaccinés) et des personnes immunodéprimées* »(28). Cependant, vacciner uniquement les personnes dites « plus fragile » ne permet pas d'avoir une immunité de groupe ou une immunité « barrière » auprès des patients à risque. Cette immunité de groupe (cf illustration Figure 44) a été associée à une efficacité comprise entre 30 et 60 % sur la survenue de grippe symptomatique (30)(31). On peut donc se demander s'il ne faudrait pas promouvoir la vaccination pour tous, en appuyant sur le fait que se protéger soi-même c'est aussi protéger son entourage et ses proches. A noter qu'un vaccin tétravalent contre la grippe peut être proposé à tous les enfants et jeunes adultes de 2 à 17 ans depuis 2023 (32).

Il semble également important de développer de futures générations de vaccins antigrippaux, tenant compte de la diversité des virus grippaux et de l'immunosénescence ou immunosuppression propre à de nombreux patients à risque.

Cette étude soulève aussi la question de la vaccination obligatoire chez le personnel soignant. En effet, les professionnels de santé sont en contact permanent avec des patients plus ou moins fragiles et peuvent être vecteur du virus de la grippe. Une meilleure couverture vaccinale chez les soignants permettrait de diminuer grandement l'incidence des infections nosocomiales ainsi que de réduire le risque d'épidémies lors des périodes hivernales. Cette hypothèse n'a pour l'instant pas pu être vérifiée par des études cliniques fiables (33).



FIGURE 44 : « USE YOUR UMBRELLA » MADE BY REDPENBLACKPEN (29)

❖ Le rôle du pharmacien

Le pharmacien a parmi ses missions de sensibiliser et d'informer le public ainsi que de promouvoir la prévention et le dépistage. Il possède un rôle clé dans notre système de santé de par sa proximité avec le patient, lui permettant ainsi de transmettre des messages plus incitatifs et de mieux sensibiliser les patients quant à la vaccination.

Dans un contexte où la part de la population « anti-vaccin » est de plus en plus grandissante, le pharmacien possède un rôle important dans la transmission d'information. Il rassure les patients sur les effets secondaires post injection et en démantèle toutes les informations non prouvées scientifiquement et relayées massivement sur internet ainsi que les réseaux sociaux sur l'apparition de maladies graves comme la sclérose en plaque ou l'autisme.

Une nouveauté est aussi apparue le 25 juillet 2018 suite au décret n° 2017-985 (34) du 10 mai 2017 relatif à l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière. En effet, afin d'élargir l'offre vaccinale, une

expérimentation a été réalisé aux seins de 4 régions : Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle Aquitaine, Hauts-de-France et Occitanie.

Cette expérimentation s'étant montrée concluante, tous les pharmaciens d'officine peuvent actuellement vacciner sur l'ensemble du territoire français depuis le 1^{er} mars 2019. D'après l'Ordre des pharmaciens, « les pharmaciens habilités peuvent donc vacciner contre la grippe saisonnière :

- Les personnes majeures pour lesquelles cette vaccination est recommandée dans le calendrier des vaccinations en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure ;
- Les personnes majeures non ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure ;
- Les personnes mineures âgées de 16 ans et plus pour lesquelles cette vaccination est recommandée dans le calendrier des vaccinations en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure. »(35)

Cette nouvelle mission permet de renforcer le rôle du pharmacien dans la prévention contre la grippe et permettrait ainsi de réduire l'incidence des infections nosocomiales en augmentant la couverture vaccinale et en simplifiant le parcours de soin, la vaccination ne nécessitant ainsi plus de rendez-vous chez un médecin.

❖ Perspective d'avenir ?

Une des principales causes du faible taux de vaccination au sein de la population est que le vaccin contre la grippe est un vaccin à renouveler chaque année et que son efficacité dépend de la bonne prédiction ou non des souches circulantes au cours de la période épidémique.

De ce fait, de nombreux laboratoires de recherche ont pour objectif de créer un vaccin universel afin d'en améliorer l'observance et de réduire le nombre d'épidémies.

Il y a actuellement plusieurs pistes sur lesquelles les chercheurs se penchent :

- L'utilisation d'anticorps de lama : ces derniers étant plus petits que les anticorps humains, ils peuvent ainsi avoir accès aux parties d'hémagglutinine jusqu'à présent inaccessibles et cibler des régions plus stables et moins sujets aux mutations.(36)(37)
- Les cellules tueuses universelles : un groupe de chercheurs australien aurait découvert des cellules immunitaires permettant de contrecarrer tous les types du virus de la grippe en agissant sur des zones communes à tous. Les

chercheurs réfléchissent actuellement sur la façon de créer un vaccin permettant de stimuler la production de ces cellules et comment les programmer pour cette fonction.(38)

❖ Les limites de l'étude

Il y a présence dans notre étude de plusieurs limites que nous pouvons évoquer.

La première est due au caractère rétrospectif de notre étude ce qui en fait une étude à faible niveau de preuve scientifique. En effet, elle est sujette aux interprétations des OMH et CRH de celui qui l'a conduite, il peut donc y avoir des biais d'interprétation. Un décalage peut se faire entre ce qui est interprété et la réalité. Pour exemple, au sein du service de médecine intensive réanimation, le logiciel DPP est très peu utilisé, la prescription des PC y est donc par conséquent basse mais cela ne veut pas dire qu'elles ne sont pas appliquées sur le terrain au sein du service.

La deuxième limite se trouve au niveau de la vaccination. Pour la catégorie d'âge des enfants, il était impossible d'extraire cette information, les OMH et CRH ne faisant allusion qu'aux vaccins faits durant l'enfance avec les mentions « Vaccins à jour » ou « Vaccins non à jour » sans précision pour le vaccin de la grippe. Pour les catégories d'âge adulte et personnes âgées, il faut que durant l'examen médical le patient en parle ou que le médecin pose la question du statut vaccinal pour que cela apparaisse sur les OMH/CRH, il y a un donc peut être une sous-estimation du nombre de personnes vaccinées au cours de cette étude.

La dernière limite de cette étude est l'absence de données sur le personnel soignant, en effet afin d'avoir des résultats pertinents et au plus proche de la réalité sur l'incidence des infections nosocomiales il aurait fallu inclure, dans cette étude, les professionnels de santé car étant eux aussi vecteurs du virus et sujets aux infections nosocomiales.

V- CONCLUSION

Le virus de la grippe est un virus respiratoire courant et répandu, il est donc connu de tous. Ce caractère commun et son tableau clinique simple font qu'il est souvent banalisé à tort, car ce virus peut entraîner des complications allant jusqu'au décès. De par sa nature changeante, liée à sa capacité à muter rapidement, une vaccination annuelle et des précautions d'hygiène préventives adéquates comme l'hygiène des mains et le port du masque sont les seuls remparts afin de prévenir cette maladie. Les microbes circulent partout et notamment dans les lieux de soin comme les hôpitaux ou les cliniques. Lors d'un séjour hospitalier, on peut être amené à rencontrer ces virus et contracter une infection, c'est ce qu'on appelle une infection nosocomiale. Ces infections nosocomiales entraînent un surcoût financier estimé entre 2,4 et 6 milliards d'euros par an en France (39). Ces coûts sont essentiellement liés à l'allongement de la durée d'hospitalisation qui est en moyenne augmentée de 4 jours (14). Les hôpitaux pouvant accueillir des personnes dites « fragiles », la propagation de ces maladies auprès de cette population peut avoir de lourdes conséquences sur la santé de ces patients. La lutte contre les infections nosocomiales est donc un enjeu majeur, tant au point de vue médical qu'économique.

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'incidence des infections nosocomiales à virus *influenza* au CHU de Tours lors de la période épidémique 2017-2018 et de discuter des différents axes d'amélioration pour les réduire.

Pour réaliser cette étude, une analyse rétrospective, qualitative, descriptive et monocentrique des patients atteints de la grippe au cours de la période épidémique de 2017 à 2018 au sein du CHU de Tours a été réalisée. Les données des patients comme l'âge, le type de grippe, la prescription des PC gouttelettes ou encore le statut vaccinal ont été collectées par l'intermédiaire du DPP puis retranscrites dans un fichier Excel. Grâce à cette étude nous avons pu conclure que le nombre de cas nosocomiaux était de 52 au sein du CHU de Tours ce qui correspond à une incidence d'environ 10% au cours de la période 2017-2018. Ce chiffre est légèrement en dessous de ce qu'on peut trouver dans la littérature, cependant une des limites de notre étude est qu'elle ne prend pas en compte le personnel soignant. Elle est aussi rétrospective, de ce fait, le caractère nosocomial ou non est sujet à interprétation et peut donc fausser les résultats. Cette étude a aussi pu mettre en lumière des lacunes quant à la prescription des PC gouttelettes sur le DPP qui n'était que de 38% en 2017-2018. Pourtant ces prescriptions permettent un meilleur transfert d'information interservices et permet ainsi d'optimiser la prise en charge du patient et réduire les contaminations croisées. Une augmentation du nombre de prescriptions permettrait sans doute de réduire l'incidence des infections nosocomiales.

Pour améliorer ce point, un système de vigilance en temps réel a été implémenté au cours de la période 2018-2019, auquel j'ai pu participer durant mon stage hospitalier de 5^{ème} année de pharmacie.

Ce travail a permis de montrer de manière statistique, par l'intermédiaire d'un test de corrélation de Spearman, qu'on ne peut pas conclure sur l'existence d'un lien entre le nombre de cas nosocomiaux groupés et le nombre total de cas de grippe au sein du service. On peut donc supposer que la qualité de l'application des précautions d'hygiène joue un rôle majeur dans l'apparition ou non de cas nosocomiaux au sein d'un service. On pourrait donc diminuer l'incidence des infections nosocomiales en mettant en place des audits au sein des services afin de cibler ceux ayant des lacunes et en faisant des rappels sur les bonnes pratiques. Nous avons aussi pu faire un point sur le statut vaccinal des patients admis et parmi eux 87% n'était pas vaccinés. Ces chiffres sont cependant à modérer car, chez les enfants, il était impossible d'extraire cette information. Quant à la catégorie adulte et personne âgée, il faut que, lors de l'entretien médical, le médecin pose la question au patient de son statut vaccinal. Autrement, cette information ne sera pas présente dans le DPP du patient. Pour réduire l'incidence des grippe nosocomiales, il faudrait augmenter la couverture vaccinale dans toutes les catégories d'âge. Afin d'améliorer ce point, il a été permis au pharmacien de pouvoir vacciner à partir de 2019 rendant plus facile et accessible la vaccination. Les professionnels de santé étant en contact permanent avec les patients et étant possiblement vecteurs de virus, une obligation vaccinale chez ces derniers permettrait aussi de diminuer l'incidence des grippe nosocomiales. Enfin, nous avons pu constater que le nombre de total de décès lié à une grippe était de 31 dont 7 grippe nosocomiales. Ce résultat nous montre bien que le virus de la grippe n'est pas un virus à sous-estimer et que les infections nosocomiales sont un enjeu majeur de santé publique. Il est donc bien nécessaire de réduire au plus son incidence afin d'assurer la sécurité des patients.

Suite à la crise sanitaire liée à la Covid-19, les règles d'hygiène vis-à-vis des germes sont maintenant plus ancrées dans les mœurs de la population. En effet, il est maintenant plus courant de voir dans la vie de tous les jours une personne faire une hygiène de mains avec un gel hydroalcoolique ou de porter un masque lorsque nous sommes malades. Dans ce contexte et comme vu précédemment avec notre panorama dans les années suivant notre étude, nous avons pu constater une diminution du nombre de cas nosocomiaux. En définitive, cette thèse permet de dresser un tableau de la situation vis-à-vis des infections nosocomiales au virus *influenza* au sein du CHU de Tours compte tenu des résultats obtenus en regard de la littérature. Il reste des axes d'amélioration pour lutter contre ces dernières et sécuriser l'hospitalisation du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 15. Saison 2017-2018. / Archives / Données de surveillance / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Archives/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-Saison-2017-2018>
2. Fondation pour la Recherche Médicale [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Les cancers du sein en chiffres. Disponible sur: <https://www.frn.org/recherches-cancers/cancer-du-sein/les-cancers-du-sein-en-chiffres>
3. CARTE DES REPONSES NON A LA QUESTION « EN GENERAL, JE PENSE QUE LES VACCINS SONT SURS » [Internet]. 2016 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20160-vaccination-contre-la-grippe-par-les-pharmaciens-une-majorite-de-francais-y-sont-favorables-enquete.html>
4. Virus de la grippe au microscope électronique [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-virus-grippe-7938/>
5. Nicolas JC. Infections virales respiratoires. Vol. 1. Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures. 2001. 114 p. (Guides médi bio; vol. 1).
6. GLISSEMENT ANTIGENETIQUES AU COURS DU TEMPS [Internet]. 2017 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/la-menace-pandemique>
7. Bouscambert-Duchamp M. Étude du réassortiment génétique des virus influenza d'origines et de sous-types différents. :241.
8. The Two Mechanisms whereby Pandemic Influenza Originates. [Internet]. 2005 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp058281>
9. Schéma du cycle viral des Orthomyxoviridae (type H5N1) dans une cellule de Mammifère [Internet]. 2017 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/cycle-du-virus-de-la-grippe-aviaire>
10. Fiche Grippe [Internet]. INRS; 2019 mars [cité 2 juill 2023] p. 6. Disponible sur: https://www.inrs.fr/dms/eficatt/FicheEficatt/EFICATT_Grippe-3/Fiche_Grippe.pdf
11. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence sur le Tamiflu. nov 2011;
12. WHO [Internet]. [cité 2 mars 2019]. OMS | Vaccination. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>
13. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 2 mars 2019]. Grippe. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
14. Couverture vaccinale grippe par région, par saison et dans chaque groupe d'âge / Infra-nationales / Grippe / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe/Infra-nationales/Couverture-vaccinale-grippe-par-region-par-saison-et-dans-chaque-groupe-d-age>

15. Santé M des S et de la. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 2 mars 2019]. Infections nosocomiales : questions réponses. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/infections-nosocomiales-questions-reponses/>
16. HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf
17. SF2H. PRECAUTION STANDARD 2017 - -HORS SERIE - ISSN 1249-0075. Vol. VOLUME XXV. 64 p.
18. SF2H. PREVENTION DE LA TRANSMISSION CROISEE PAR VOIE RESPIRATOIRE : AIR OU GOUTTELETTES [Internet]. Vol. VOLUME XXI. 2013 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2013/03/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf
19. SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2013/03/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf
20. Système de détection PCR en temps réel CFX96TM Manuel d'instructions [Internet]. 2010 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://www.altona-diagnostics.com/files/public/Content%20Homepage/-%202003%20Biorad%20CFX96/Biorad%20CFX96%20Manuals%20und%20Co/CFX96_IM_French_FR_RevA.pdf
21. Photographie Microlab NIMBUS [Internet]. 2019 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.biologiste365.fr/2868-eurobio-scientific-lance-son-nouveau-panel-allplex-gi-helminthes/>
22. Système de détection PCR en temps réel CFX96™ Manuel d'instructions [Internet]. 2010 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: https://www.altona-diagnostics.com/files/public/Content%20Homepage/-%202003%20Biorad%20CFX96/Biorad%20CFX96%20Manuals%20und%20Co/CFX96_IM_French_FR_RevA.pdf
23. Laura Gimferrer 1, Cristina Andrés 1, Ariadna Rando 1, Maria Piñana 1, Maria Gema Codina 1, Maria Del Carmen Martin 1, Francisco Fuentes 1, Susana Rubio 1, Pilar Alcubilla 1, Tomàs Pumarola 2, Andrés Antón 1. Evaluation of Seegene Allplex Respiratory Panel 1 kit for the detection of influenza virus and human respiratory syncytial virus. août 2018 [cité 30 juill 2023]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883908/>
24. Cassandra D Salgado, Barry M Farr, Keri K Hall, Professor Frederick G Hayden. Influenza in the acute hospital setting. mars 2002;2(3):144.
25. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 15. Saison 2018-2019. 17 avr 2019 [cité 3 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-saison-2018-2019>
26. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 22. Bilan préliminaire. Saison 2021-2022. 1 juin 2022 [cité 3 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-22.-bilan-preliminaire.-saison-2021-2022>
27. Vanhems P. La grippe nosocomiale [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/cours-automne-2017-vanhems-grippe-nosocomiale.pdf>

28. Vaccination contre la grippe saisonnière : la campagne est prolongée jusqu'au 31 mars 2023. 23 févr 2023 [cité 3 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15259#:~:text=La%20campagne%202022%2D2023%20de,forme%20grave%20de%20la%20maladie.>
29. Vaccination-it-works [Internet]. 2015 [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://ordoscopie.fr/la-vaccination-ca-marche/>
30. Tae Hyong Kim. Seasonal influenza and vaccine herd effect. 20 juin 2014 [cité 3 juill 2023]; Disponible sur: <https://ecevr.org/DOIx.php?id=10.7774/cevr.2014.3.2.128>
31. Tae Hyong Kim, Mark Loeb, Jennie Johnstone. Vaccine herd effect. 23 mai 2011 [cité 3 juill 2023]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21604922/>
32. Commission Technique des vaccinations (HAS). Calendrier vaccinal 2023.
33. Toby J Lasserson, Tom Jefferson, Roger E Thomas. La vaccination antigrippale des professionnels de santé qui s'occupent de personnes âgées de 60 ans ou plus vivant dans des établissements de soins de longue durée. 2 juin 2016 [cité 3 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005187.pub5/full/fr#CD005187-abs-0003>
34. Bernard Cazeneuve, Marisol Touraine, Michel Sapin, Christian Eckert. Décret n° 2017-985 du 10 mai 2017 relatif à l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière [Internet]. mai 10, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034676756>
35. Vaccination à l'officine (droit commun) [Internet]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Vaccination-a-l-officine-droit-commun>
36. NICK S. LAURSEN, ROBERT H. E. FRIESEN, XUEYONG ZHU, MANDY JONGENEELLEN, SVEN BLOKLAND, JAN VERMOND, et al. Universal protection against influenza infection by a multidomain antibody to influenza hemagglutinin. 2 nov 2018 [cité 3 juill 2023];VOL. 362, NO. 6414. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aag0620>
37. Anna Hultberg, Nigel J Temperton, Valérie Rosseels, Mireille Koenders, Maria Gonzalez-Pajuelo, Bert Schepens, et al. Llama-derived single domain antibodies to build multivalent, superpotent and broadened neutralizing anti-viral molecules. avr 2011;
38. DANIEL STADLBAUER, XUEYONG ZHU, MEAGAN MCMAHON, JACKSON S. TURNER, TEDDY J. WOHLBOLD, AARON J. SCHMITZ, et al. Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase. Pp 499-504 [Internet]. 25 oct 2019 [cité 3 juill 2023];VOL. 366(NO. 6464). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aay0678>
39. VASSELLE. Prévenir les infections nosocomiales : une exigence de qualité des soins hospitaliers [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r05-421/r05-421_mono.html#:~:text=Compte%20tenu%20du%20nombre%20d,%2C8%20milliard%20d'euros.

ANNEXES

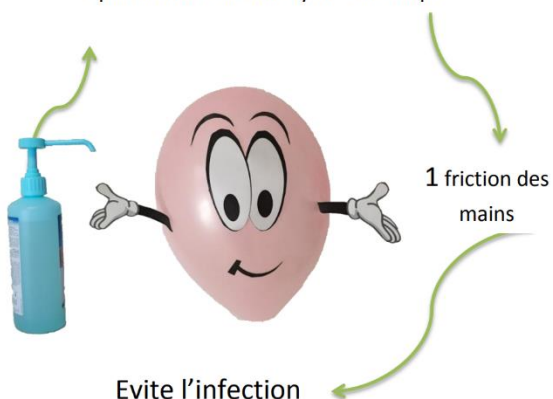
Annexe 1 :

Patients et Visiteurs,

la prévention des infections est l'affaire de tous !

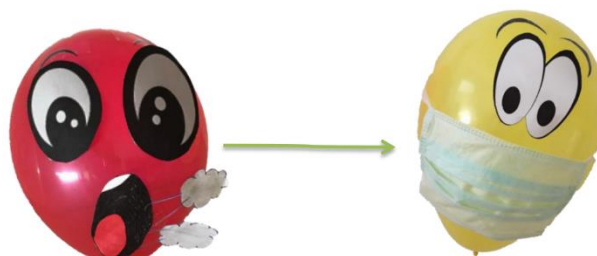
A votre arrivée

1 pression de Produit Hydro-Alcoolique



Si vous toussiez ou si vous éternuez,

Mettez un masque s'il vous plait



Dacă tușiți, vă rog să puneți o mască.

If you cough, wear a protection mask.

Si usted tose, ponga una máscara por favor.

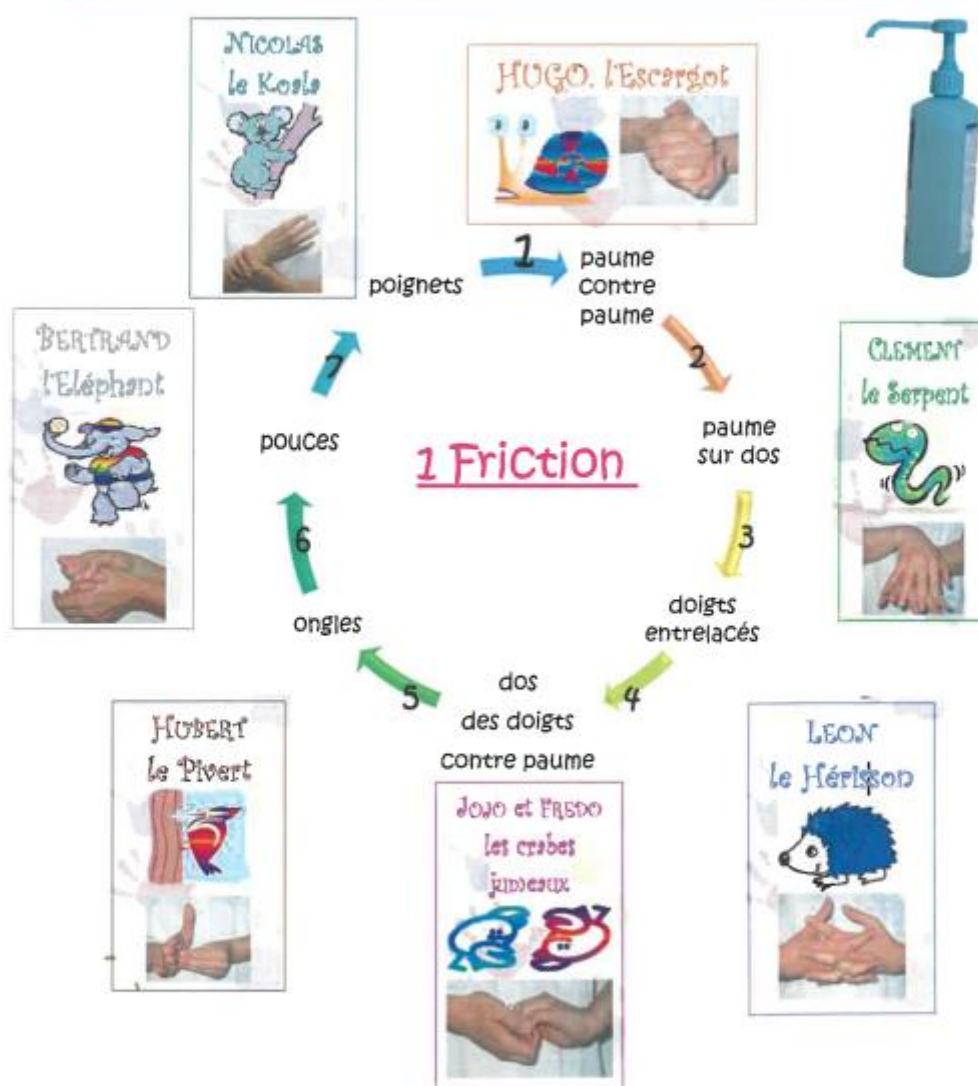
Bei Husten bitte Mundschutz tragen.

في حالة السعال يرجى وضع القناع

Annexe 2 :

**Patients et Visiteurs,
la prévention des infections est l'affaire de tous !**

1 pression de Produit Hydro-Alcoolique



Evite l'infection

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mr CHOULLIKH Mehdi,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21201239

N° Thèse : 56

Nom et Prénom : CHOULLIKH Mehdi

Sujet : Incidence des infections nosocomiales à virus influenza au CHU de Tours
lors de la période épidémique 2017-2018

Tours, le : 10/03/2024

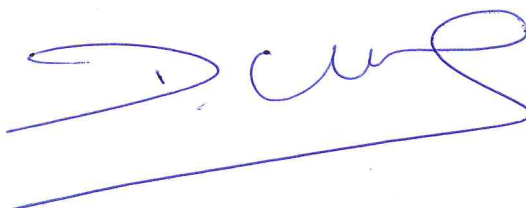
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

NORANGE




Vu et Transmis :
Le Doyen

14.03.2024



CHOULLIKH MEHDI

N°56

Incidence des infections nosocomiales à virus influenza au CHU de Tours lors de la période épidémique 2017-2018

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les infections nosocomiales sont un véritable enjeu de santé publique et économique. Il est donc important de lutter contre ces dernières et de trouver des axes d'améliorations pour en réduire leur incidence. Dans ce contexte, cette thèse vise à décrire les infections nosocomiales aux virus influenza survenues au CHU de Tours pendant la période épidémique 2017-2018, ainsi que les stratégies mises en œuvre pour réduire leur incidence.

Cette analyse rétrospective, descriptive et mono-centrique porte sur 539 patients. Les données (âge, prescription des précautions complémentaires (PC), statut vaccinal ou caractère nosocomial) ont été collectées à partir du Dossier Patient Partagé (DPP).

Sur 539 cas de grippe, 52 étaient nosocomiales, soit une incidence de 9,7%. Parmi ces grippe nosocomiales, 7 décès ont été recensés. Ce point démontre bien l'impact et la gravité que peuvent avoir les infections nosocomiales. Cette étude a permis de détecter des axes d'amélioration sur la prescription des PC gouttelettes sur le DPP qui n'était réalisée que dans 38% des cas de grippe. Plusieurs axes d'améliorations ont été proposés, comme l'ajout d'un système de vigilance en temps réels, des audits pour améliorer le taux de prescriptions des précautions complémentaires (PC) ou encore la vaccination chez le personnel soignant.

Au cours de l'année 2018-2019, un système informatisé automatique de vigilance en temps réel des virus respiratoires a été mis en place par le laboratoire de virologie et l'EOHH. Nous avons réalisé une étude pour évaluer l'apport de ce nouveau système en comparant les données de 2017-2018 et 2018-2019. Cette étude a fait l'objet d'un poster présenté lors du congrès national de la SF2H à Strasbourg en 2019. L'étude comparative des deux saisons épidémiques n'a pas permis de montrer une diminution des cas nosocomiaux au sein du CHU de Tours. Cependant l'alerte en temps réel a été poursuivie car elle renforce la précocité et la qualité de la prévention du risque en saison épidémique, tout en assurant un accompagnement des soignants par l'EOHH dans les bonnes pratiques de prévention du risque infectieux.

Pour finir, afin de faire un lien avec la période épidémique étudiée et notre actualité, un panorama des périodes épidémiques de 2017 à 2022 a été réalisé. On y observe une tendance à la baisse, entre 2017-2018 et 2020-2021, des nombres de cas de grippe totaux ainsi que des cas nosocomiaux.

Mot clés : Grippe, Virus Influenza, Virologie, Etude rétrospective, Infection nosocomiale, Hygiène hospitalière, vaccination

JURY

Président :

M. GIRAudeau : Professeur, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie – TOURS

Membres :

Mme MORANGE : Responsable service EOHH, Hôpital Trousseau - TOURS

M. MARLET : Maître de conférences, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie – TOURS

Mme JUNCHAT : Praticienne Hospitalière, Hôpital Trousseau - TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 28/08/2023 à la Faculté de pharmacie de Tours