

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2018

N° 2018.182

**THESE :**

**FREQUENCE ET DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION DES  
ANTIBIOTIQUES CHEZ LES  
PATIENTS AYANT UN PRELEVEMENT POUR PCR GRIPPE AUX URGENCES.**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de MEDECINE GENERALE)

---

Par Mlle Sindy ANDRE, née le 28 Juin 1987 à Saint Nazaire

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2018

---

Président : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Océane GRIGNON

## **SERMENT MEDICAL**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Remerciements**

*A notre maître et Président du jury,*

*Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier en Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU de Nantes*

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la présidence de cette thèse. Nous vous remercions de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

*A notre directrice de thèse, Madame le Docteur Océane GRIGNON, Docteur en Médecine Générale et Praticien Hospitalier en Médecine d'Urgences au CHU de Nantes*

Pour ses encouragements, sa patience et sa précision, Merci pour ta disponibilité et tes conseils avisés, qui nous ont permis d'élaborer ce travail.

*A nos maîtres et membres du jury de thèse,*

*Monsieur le Professeur Gilles POTEL, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier en Médecine d'Urgences au CHU de Nantes*

Vous nous avez enseigné notre métier, votre présence parmi les membres du jury nous honore.

*Monsieur le Professeur Eric BATARD, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier en Médecine d'Urgences au CHU de Nantes*

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury et pour votre participation active dans l'élaboration de notre thèse.

Soyez assuré de toute notre reconnaissance. Nous vous remercions de l'intérêt que vous porterez à ce travail en acceptant de juger notre thèse. Soyez assurés de l'expression de notre profond respect.

*A toute l'équipe médicale et paramédicale de Pédiatrie et des Urgences pédiatriques du CHU de Nantes pour l'accueil prochain qu'ils me réservent et tout ce qu'ils m'ont déjà apporté lors de mon dernier semestre d'interne*

*A tous ceux qui m'ont aidé au quotidien, dans les bons comme les mauvais moments,*

A mon fiancé, Johann qui m'a soutenue chaque jour, m'a apporté de la sérénité, du bonheur, du rire et tout son amour

A mes parents, mon frère, pour leur amour et soutiens inébranlables tout au long de ses années

A ma belle-famille pour son soutien et son accueil toujours chaleureux depuis le premier jour, à mon beau-frère Mathieu, pour son aide et sa grande patience

*A mon tonton Pierrick, à ma tatate Catherine...*

## ABREVIATIONS

- ARN : Acide ribonucléique.
- InVS : Institut de Veille Sanitaire.
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
- OSCOUR : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences.
- Cire : Cellules d'intervention en région.
- ARS : Agences régionales de santé.
- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.
- TDR : Test diagnostique rapide.
- RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction.
- PCR : Polymerase chain reaction.
- SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.
- C3G : Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération.
- IPP : Identifiant permanent du patient.
- SAUV : Service d'accueil des urgences vitales.
- UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée.
- EHPAD : Établissement d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes.
- MAS : Maison d'accueil spécialisée.
- PNN : Polynucléaire neutrophile.
- CRP : C-reactive protein.
- PCT : Procalcitonine.
- PNP : Pneumopathie.
- NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
- ECBC : Examen cyto bactériologique des crachats.
- USI : Unité de soins intensifs.
- USC : Unité de surveillance continue.
- ATCD : Antécédent.
- RAD : Retour à domicile.
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
- OR : Odds Ratio.
- AUC: Area under the curve.
- DDB: Dilatation des bronches.
- SRIS: Syndrome de réponse inflammatoire systémique

## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>Contexte</b> .....	<b>8</b>
1.1	Le virus de la Grippe. ....	8
1.2	Epidémiologie .....	8
1.3	Présentation clinique.....	9
1.3.1	Grippe commune. ....	9
1.3.2	Complications.....	9
1.3.3	Facteurs de risques de complications .....	11
1.4	Diagnostic biologique.....	12
1.5	Traitements.....	12
1.5.1	Les antiviraux .....	12
1.5.2	Les antibiotiques .....	13
1.6	Utilisation des antibiotiques dans la grippe, conséquences et évitabilité.....	13
<b>2</b>	<b>Objectifs</b> .....	<b>15</b>
2.1	Objectif principal.....	15
2.2	Objectifs secondaires .....	15
<b>3</b>	<b>Méthode</b> .....	<b>15</b>
3.1	Design.....	15
3.2	Critères d'inclusion et d'exclusion .....	15
	Critères d'inclusions.....	15
	Critères d'exclusions.....	16
3.3	Données relevées .....	16
3.4	Critère de jugement .....	17
	Critère de jugement principal .....	17
	Critères de jugement secondaire .....	17
3.5	Analyse statistique.....	17
<b>4</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>18</b>
4.1	Description de la cohorte et des patients selon le résultat de la PCR. ....	18
4.1.1	Sexe, âge et lieu d'origine .....	18
4.1.2	Antécédents significatifs .....	19
4.1.3	Signes fonctionnels .....	20
4.1.4	Signes cliniques .....	20
4.1.5	Signes de gravité.....	21
4.1.6	Données biologiques .....	21
4.1.7	Imagerie .....	23

4.1.8	Traitements reçus aux urgences et antibiotiques .....	23
4.1.9	Orientation à la sortie des urgences .....	24
4.1.10	Diagnostic à la sortie des urgences .....	25
4.2	Facteurs de risque de prescription d'antibiotiques chez les patients ayant une PCR grippe prélevée aux urgences .....	26
4.2.1	Sexe et âge.....	26
4.2.2	Les comorbidités.....	27
4.2.3	Signes de gravité.....	28
4.2.4	Signes fonctionnels .....	29
4.2.5	Signes cliniques .....	29
4.2.6	Orientation à la sortie des urgences .....	30
4.2.7	Imagerie .....	31
4.2.8	Données biologiques.....	31
4.2.9	Diagnostic à la sortie des urgences .....	32
4.3	Taux de co-infections bactériennes documentées .....	33
4.3.1	Germes identifiés .....	34
4.4	Analyse multivariée.....	35
<b>5</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>36</b>
5.1	Interprétation des résultats .....	36
5.1.1	Proportion de patients traités par antibiotiques aux urgences adultes, parmi les patients ayant une PCR prélevée .....	36
5.1.2	Déterminants de la prescription d'antibiotiques .....	38
5.1.3	Taux de co-infections documentées .....	41
5.2	Forces et limites de l'étude .....	41
5.2.1	Forces de ce travail .....	41
5.2.2	Limites de l'étude .....	42
5.2.3	Hypothèse et implication.....	42
<b>6</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Annexes.....</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Résumé.....</b>	<b>56</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### TABLEAU

Tableau 1 : Caractéristiques des patients : âge, sexe, lieu d'origine ; selon le résultat de la PCR. ....	18
Tableau 2 : Caractéristiques des patients : antécédents significatifs ; selon le résultat de la PCR. ....	19
Tableau 3 : Caractéristiques des patients: signes fonctionnels ; selon le résultat de la PCR.....	20
Tableau 4 : Caractéristiques des patients : signes cliniques ; selon le résultat de la PCR.....	20
Tableau 5 : Caractéristiques des patients : signes de gravités ; selon le résultat de la PCR. ....	21
Tableau 6 : Caractéristiques des patients : PCR positives et sérotype. ....	21
Tableau 7 : Caractéristiques des patients : analyses biologiques ; selon le résultat de la PCR. ....	22
Tableau 8 : Caractéristiques des patients : imagerie ; selon le résultat de la PCR.....	23
Tableau 9 : Caractéristiques des patients : traitements ; selon le résultat de la PCR. ....	23
Tableau 10 : Caractéristiques des patients: orientation après les urgences ; selon le résultat de la PCR. .....	24
Tableau 11 : Caractéristiques des patients : diagnostic à la sortie des urgences ; selon le résultat de la PCR.....	25
Tableau 12 : Prescription d'antibiotiques selon le sexe et l'âge. ....	26
Tableau 13 : Prescription d'antibiotiques selon les comorbidités.....	27
Tableau 14 : Prescription d'antibiotique selon les signes de gravités cliniques .....	28
Tableau 15 : Prescription d'antibiotique selon les éléments anamnestiques .....	29
Tableau 16 : Prescription d'antibiotique selon les signes cliniques.....	29
Tableau 17 : Prescription d'antibiotique selon l'hospitalisation ou non et sa typologie.....	30
Tableau 18 : Prescription d'antibiotique selon une imagerie évocatrice de pneumopathie.....	31
Tableau 19 : Prescription d'antibiotique selon les données biologiques.....	31
Tableau 20 : Prescription d'antibiotique selon le diagnostic des urgences .....	32
Tableau 21 : Antibiothérapie chez les patients ayant une grippe isolée retenue à la sortie des urgences .....	33
Tableau 22 : Documentation microbiologique sur toute la cohorte.....	33
Tableau 23 : Documentation microbiologique selon le résultat de la PCR.....	34
Tableau 24 : Résultat des hémocultures .....	34
Tableau 25 : Résultat des ECBC .....	35
Tableau 26 : Facteur de risque de prescription d'antibiotique aux urgences sur l'ensemble des patients (PCR + et PCR -).....	35

### FIGURE

Figure 1 : Synthèse de l'évolution de la grippe humaine (Pilly 2018).....	11
---	----

# 1 Contexte

## 1.1 Le virus de la Grippe.

La grippe est une maladie infectieuse respiratoire virale. Cette infection est due à plusieurs virus *Influenzae*, de la famille des *Orthomyxoviridae*, ils sont répartis en trois types : A, B et C.(1)

Le type A, le plus répandu, responsable des pandémies au cours des derniers siècles, mute facilement. C'est le seul composé de sous-types dont la classification repose sur deux glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (H1-H18) et la neuraminidase (N1-N11). Il est isolé chez l'homme ainsi que chez plusieurs espèces animales. Les types B et C sont presque exclusivement retrouvés dans le réservoir humain. Les virus responsables des gripes saisonnières chez l'homme sont issus des types A et B. Le type C étant moins fréquent et responsable de cas symptomatiques seulement de façon épisodique. (1–3)

Le virus grippal est en évolution permanente du fait d'une grande variabilité génétique se traduisant notamment par des modifications de son antigénicité. Le glissement antigénique des virus de type A et B est à l'origine des épidémies saisonnières avec l'apparition d'un nouveau variant chaque année qui échappe à la réponse immunitaire préexistante.

Le mode de transmission est soit interhumaine directe, par voie aérienne, (par l'intermédiaire des gouttelettes présentes dans les voies respiratoires supérieures, projetées lors de la toux ou des éternuements), ou de façon indirecte par contact des muqueuses avec une surface récemment contaminée, le virus pouvant survivre plusieurs heures sur des surfaces inanimées. La contagiosité est présente avant le début des symptômes et jusqu'à environ cinq à six jours après le début des signes cliniques. (1,4).

## 1.2 Epidémiologie

La grippe est une infection respiratoire virale fréquente, évoluant chaque année par épidémies hivernales. Elle débute le plus souvent en décembre et dure entre 4 et 12 semaines. Dans le monde, l'OMS relève 3 à 5 millions des cas graves au cours des épidémies annuelles avec 250000 à 500000 décès. La grippe touche 2 à 8 millions de personnes en France, causant 4000 à 6000 décès chaque année. (5)

L'OMS surveille la grippe depuis 1952. En France, la surveillance est coordonnée par la Direction des Maladies infectieuses de Santé publique France qui s'appuie sur divers réseaux. Coté médecine ambulatoire, c'est le réseau Sentinelles qui rassemble plus de 1 300 médecins généralistes, volontaires, répartis sur le territoire. En milieu hospitalier c'est le réseau OSCOUR qui s'appuie sur le suivi des passages aux urgences et des hospitalisations pour grippe selon la classification du CIM-10. Les Cire coordonnent la surveillance des cas de

grippe graves admis dans les services de réanimation. Et l'ARS rapporte la surveillance au niveau des collectivités de personnes âgées.

Sur la saison 2015-2016, l'épidémie a duré 11 semaines, 44000 passages aux urgences ont été répertoriés par le réseau OSCOUR pour la grippe, dont 2700 (6%) ont été hospitalisés soit une estimation sur l'ensemble de la métropole de 49500 passages et 3050 hospitalisations. Les enfants de moins de 15 ans ayant représentés 61% de ces passages aux urgences et 46% des hospitalisations. 1109 cas graves ont été signalés dans les services de réanimation avec une mortalité estimée à 19%. Les personnes de plus de 65 ans représentant 39% de ces cas admis en réanimation. (6)

L'épidémie 2016-2017 a duré quant à elle 10 semaines, quasi exclusivement liée au virus de type A (H3N2). Le réseau Sentinelles a relevé 1.9 millions de consultations pour syndrome grippal. 41000 passages aux urgences ont été répertoriés pour le même motif, donnant lieu à 6500 hospitalisations (proportion la plus élevée enregistrée depuis la mise en place du réseau OSCOUR). 1479 cas graves ont été admis dans les services de réanimation, 92% de ces patients présentaient au moins un facteur de risque de grippe grave. Sur ces 1479 patients, 263 sont décédés (soit 18%) dont 96% comportaient au moins un facteur de risque. Au total, sur l'épidémie 2016-2017, 14358 décès ont été attribués à la grippe. (7)

### **1.3 Présentation clinique.**

#### **1.3.1 Grippe commune.**

Les symptômes de l'infection grippale sont non spécifiques, variant en termes d'intensité et d'individus, rendant son diagnostic difficile. La présentation clinique la plus fréquente montre une fièvre élevée entre 39 et 40°C d'apparition brutale, des signes respiratoires avec une toux sèche et douloureuse, des éternuements, une rhinorrhée claire ainsi qu'une pharyngite ou rhino-pharyngite, des signes généraux importants avec notamment une asthénie marquée, des céphalées, myalgies, arthralgies, anorexie. L'examen clinique est quant à lui plutôt pauvre avec, pour la forme simple, une auscultation pulmonaire normale.

Les symptômes durent entre une et deux semaines. La fièvre évolue habituellement en deux temps avec une régression, durant 24h, après cinq jours de température élevée, puis réascension, réalisant ainsi le très évocateur V grippal. L'évolution est favorable en quelques jours en l'absence de complication. (1,2,8)

#### **1.3.2 Complications.**

Les complications en cas de grippe peuvent être secondaires à la diffusion de l'infection virale à d'autres organes, à une surinfection bactérienne ou à la décompensation, l'exacerbation d'une pathologie sous-jacente.

La pneumopathie bactérienne secondaire est la complication la plus fréquente conduisant à une hospitalisation (32).

Les surinfections bactériennes sont décrites comme fréquentes dans de nombreuses publications (1,9,10), leur proportion fluctue en fonction de la population étudiée. Chez le sujet âgé par exemple, sa fréquence varie de 2 à 3% au domicile et atteint 13 à 27% en institution (11,12). Des études plus récentes révélaient une fréquence de survenue variant de 1 à 1.8% dans la population globale et 2.5% chez les sujets à risque (13,14). Egalement beaucoup étudiée pendant la pandémie de grippe A/H1N1 en 2009, période au cours de laquelle l'incidence de ces complications fut majorée, avec une variation notable selon les pays (15–18).

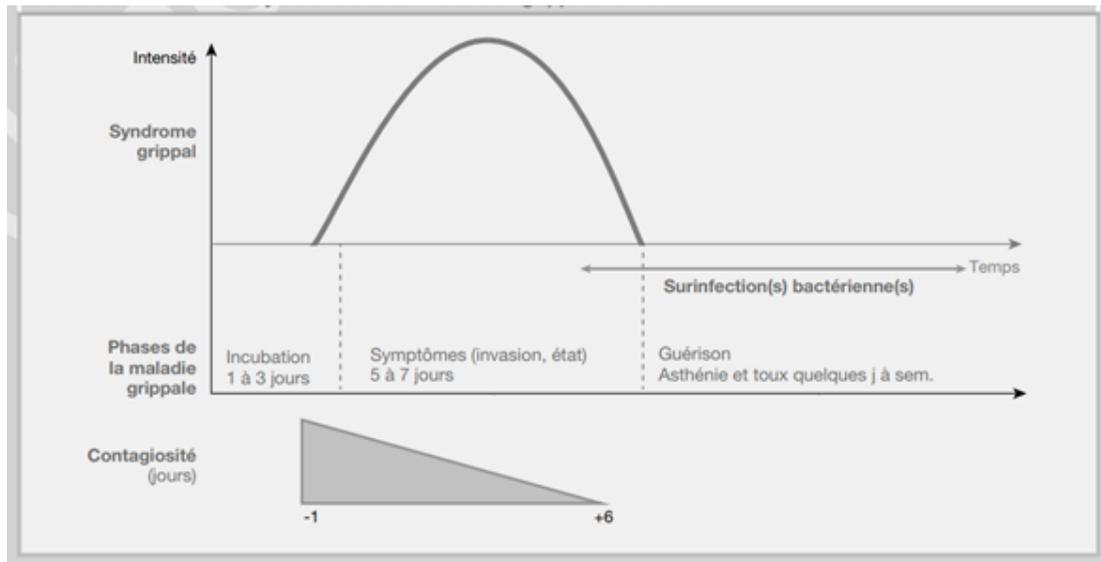
Les surinfections touchent principalement le parenchyme pulmonaire ou les voies aériennes supérieures du fait des lésions provoquées par le virus influenzae facilitant ainsi la prolifération des bactéries. Les germes le plus souvent responsables pour les pneumonies communautaires sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.(19) En milieu institutionnel, on considère également les entérobactéries, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Enterobacter spp* et *Pseudomonas aeruginosa*.(20)

Survenant entre le cinquième et le septième jour, les pneumonies bactériennes secondaires peuvent être évoquées devant une persistance de la fièvre, une altération de l'état général majorée, l'accentuation de la toux, des expectorations qui deviennent purulentes, un syndrome inflammatoire biologique avec hyperleucocytose ou la présence d'une image radiologique.

Le terrain du patient est également primordial concernant la survenue de complications, du fait de lésions d'organes préexistantes, notamment au niveau respiratoire, l'atteinte virale décompense d'autant plus aisément un état pathologique sous-jacent (1–4,21,22), le rendant également plus susceptible à la prolifération bactérienne responsable des surinfections. Le diagnostic différentiel entre l'atteinte virale primaire, la décompensation de l'état pathologique sous-jacent et la survenue d'une co-infection bactérienne n'en est que plus complexe.

La grippe grave, quant à elle, se définit par la survenue d'une défaillance d'organe, pouvant entraîner le décès. (3)

Figure 1 : Synthèse de l'évolution de la grippe humaine (Pilly 2018)



### 1.3.3 Facteurs de risques de complications

Certains facteurs de risques ont été identifiés comme favorisant l'infection grippale ainsi que la survenue de complications. (8,23)

- Age : nourrisson ou moins de 5 ans ou inférieur à 18 ans sous aspirine et âge supérieur à 65 ans.
- Des antécédents respiratoires : asthme, BPCO, dysplasie pulmonaire, mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique.
- Des antécédents cardiaques : cardiopathie, valvulopathie, insuffisance cardiaque...
- Des antécédents de cancer, évolutif ou non.
- Une maladie cérébrovasculaire ou une pathologie neurologique chronique.
- Des antécédents de maladie hépatiques.
- Des antécédents de maladie rénale.
- Une immunodépression.
- Une obésité.
- Le diabète.
- La grossesse.

Les patients présentant un ou plusieurs de ces facteurs de risques représentent la population cible pour la vaccination antigrippale.

D'après les données issues de Santé Publique France datant de 2015-2016, 77% des cas admis en réanimation étaient des personnes âgées de plus de 65 ans, des patients avec comorbidités et des femmes enceintes. (Annexe 1)

## 1.4 Diagnostic biologique.

La grippe est une pathologie de diagnostic difficile, notamment du fait du polymorphisme de sa symptomatologie, du caractère aspécifique de ses signes cliniques ainsi que la fréquence de ses complications aboutissant fréquemment à une prescription d'antibiothérapie discutable (24). Or un diagnostic de certitude présente plusieurs intérêts, en particulier chez les patients hospitalisés pour lesquels subsiste un doute diagnostique (25). Premièrement, il permet d'administrer un traitement préventif et curatif spécifique antiviral lorsqu'il est recommandé, deuxièmement il permet d'adapter le niveau de précaution en cas d'hospitalisation, ce qui est crucial en période épidémique, afin de prévenir la survenue d'épidémie hospitalière, et pour finir il permet une épargne thérapeutique avec l'interruption d'une antibiothérapie évitable. (25–28)

Les méthodes de confirmation sont multiples : RT-PCR, immunofluorescence, détection des antigènes, culture virale et méthodes sérologiques. (29)

Les TDR sont des tests de détection antigéniques basés sur l'immunochromatographie des nucléoprotéines virales permettant la différenciation des types A et B mais pas le sous-typage. Leurs avantages sont représentés par une excellente spécificité (95%) avec un résultat obtenu au lit du patient en 30 minutes. Leur inconvénient majeur reste une sensibilité médiocre (entre 50 et 70%) notamment chez l'adulte (30).

La détection des ARN par RT-PCR est la méthode de référence actuellement, elle permet la détection des deux types de virus influenzae A et B ainsi que le sous-typage. Son avantage est une meilleure sensibilité (100%) par rapport au TDR, ainsi que la possibilité de faire une détection simultanée de plusieurs virus respiratoires avec une RT-PCR multiplex et un résultat disponibles en quelques heures permettant donc, théoriquement, son utilisation dans les services d'urgences.(31,32)

## 1.5 Traitements.

En dehors de toute complication, la grippe reste une maladie aiguë respiratoire virale bénigne qui se traite de façon symptomatique en ambulatoire, avec utilisation d'antipyrétiques-antalgiques, hydratation, désobstruction rhinopharyngée au sérum physiologique, repos et mesures de précautions complémentaires.

### 1.5.1 Les antiviraux

Les inhibiteurs de la neuraminidase, sont efficaces principalement s'ils sont pris dans les 48h suivant l'apparition des symptômes. Ils réduisent l'excrétion du virus et sa transmission, la durée des symptômes, le risque de complications et de formes graves (annexe 2). (3,33)

Ils sont indiqués en traitement curatif :

- Les patients présentant une grippe grave d'emblée ou une grippe compliquée d'aggravation rapide
- Les patients grippés pour lesquels l'hospitalisation est indiquée
- Les patients grippés à risque de complications, autrement dit ceux également ciblés pour la vaccination

### 1.5.2 Les antibiotiques

Les antibiotiques ne sont pas indiqués dans en cas de grippe simple, inutiles et même délétères en créant des pressions de sélection.(8)

Une antibiothérapie est justifiée en cas de complication bactérienne, chez les patients atteints de comorbidités d'incidences concomitantes (34) (y compris en l'absence de documentation microbiologique bactérienne) et pour les cas de grippe grave.

Il n'existe pas encore d'étude spécifique concernant des schémas de l'antibiothérapie en cas de complication de la grippe. Les recommandations de la SPILF de 2010 proposent, pour les sujets sains et sans signe de gravité ainsi que pour les patients avec facteur de risque de complication et sans signe de gravité, l'utilisation de l'Amoxicilline avec Acide clavulanique en première intention. Concernant les cas de gripes compliquées admis dans les services de réanimation, une antibiothérapie par C3G avec ajout ou non d'un macrolide ou d'une fluoroquinolone est recommandée.(35)

En cas de doute diagnostic entre une grippe, une pneumopathie bactérienne ou une co-infection, l'introduction d'une antibiothérapie sera discutée en fonction de la situation clinique et de l'appréciation du clinicien. (3)

Le sujet restant à controverse entre un « bon usage » en faveur d'une limitation des prescriptions en l'absence de documentation d'une infection bactérienne et un usage plus ouvert, devant la difficulté d'affirmer le diagnostic de surinfection bactérienne, et de son possible impact sur la survenue d'une forme compliquée et/ou grave. Amenant par conséquent à une prescription d'antibiothérapie évitable.

## 1.6 Utilisation des antibiotiques dans la grippe, conséquences et évitabilité

Plusieurs études montrent que la prescription des antibiotiques chez les patients ayant la grippe dépasse l'incidence des complications ou de la présence de facteurs de risque (13,36,37). Une étude cas-témoin réalisée au Royaume-Uni entre 1991 et 1996 a pu montrer que 9.5% des patients présentaient une complication, mais que 42.5% des personnes au total,

recevaient des antibiotiques (38) . Une autre étude, plus récente, réalisée en ambulatoire aux Etats-Unis entre 2005 et 2009 révélait que sur 270 057 patients grippés tous âges confondus, 22% bénéficiaient d'une prescription d'antibiotique parmi lesquels seulement 1% environ présentait une surinfection bactérienne et 20% un facteur de risque de complication. La proportion de prescription inappropriée d'antibiotiques était donc estimée à 80%. (39).

Aucune étude actuellement n'a démontré un bénéfice à une antibioprofylaxie chez les patients grippés. (40)

A l'inverse cette surprescription pose un réel problème, tout d'abord sur le plan écologique, avec une évolution au fil des années qui tend à prouver que les bactéries développent de plus en plus de mécanisme de résistance avec, de ce fait des perspectives alarmantes (41,42). Annexe 2. (43)

La préoccupation actuelle est d'autant plus présente avec l'émergence de bactéries développant de nouveaux mécanismes de résistances (44,45) qui à court terme pourraient faire craindre une catastrophe sanitaire mondiale.

D'autant plus qu'en parallèle l'industrie pharmaceutique progresse moins vite en terme de création de nouveaux médicaments par rapport à l'émergence des résistances bactériennes (41). Annexe 3.

En outre cette utilisation retentit également sur le plan économique, une étude réalisée en France (Languedoc-Roussillon), montrait que les antibiotiques représentent 45% des dépenses des médicaments en relation avec la grippe. (46). La précédente étude réalisée aux Etats-Unis estimait un coût à 211 millions de dollars par an secondaire à la prescription inappropriée d'antibiotique au cours de la grippe (39).

Le besoin actuel est donc de favoriser le « bon usage » des antibiotiques en essayant d'éviter la surprescription sans pour autant être délétère en utilisant les antibiotiques avec parcimonie.

Actuellement la fréquence des patients traités par antibiotiques aux urgences parmi ceux ayant une PCR grippe aux urgences n'est pas connue, de même que les facteurs de risque d'être traité par antibiotique aux urgences. La fréquence des antibiothérapies évitables chez ces patients n'est pas connue.

## 2 Objectifs

### 2.1 Objectif principal

L'objectif de cette étude est de déterminer la proportion de patients traités par antibiotiques aux urgences adultes du centre hospitalier universitaire de Nantes, parmi les patients ayant une PCR prélevée aux urgences pendant les périodes d'épidémie grippale de 2016 et 2017.

### 2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont tout d'abord de déterminer les facteurs de risque de prescription d'antibiotique aux urgences en évaluant l'influence de l'âge, du sexe, des comorbidités, des signes de gravité clinique, des signes fonctionnels, des signes cliniques, d'une image évocatrice de pneumopathie, des paramètres biologiques et de l'orientation à la sortie des urgences.

Le but secondaire est également de déterminer le taux de co-infection bactérienne documentée chez les patients ayant une PCR grippe positive.

## 3 Méthode

### 3.1 Design

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique, menée de façon rétrospective, sur les résultats des PCR grippe demandées dans les services d'urgence adulte du CHU de Nantes pendant les périodes d'épidémie grippale de 2016 et 2017.

### 3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

#### Critères d'inclusions

- Patient d'âge supérieur ou égal à 18 ans.
- Admis aux urgences adultes du CHU de Nantes.
- RT-PCR pour recherche de grippe (effectuée du 18/01/2016 au 27/04/2016 et du 12/12/2016 au 05/02/2017).
- Un seul prélèvement pour la période par patient.

### Critères d'exclusions.

- Mineurs
- Prélèvement en dehors de la période épidémique.

### 3.3 Données relevées

Le laboratoire de virologie nous a transmis les résultats de toutes les PCR grippe effectuées pour les périodes concernées sous forme d'un tableur Excel comprenant :

- L'IPP, permettant d'exclure les doublons
- La date de naissance du patient
- Le service ou unité fonctionnelle dans laquelle le prélèvement a été fait (circuit debout, circuit allongé médecine ou traumatologique, SAUV, UHCD)
- La date du prélèvement.

Nous avons ensuite créé une base de données à l'aide du logiciel Libreoffice, pour faciliter le recueil. (Annexe 4)

Les données suivantes ont été extraites par relecture des dossiers à partir du logiciel Millennium :

- Le sexe, l'âge, l'origine du patient.
- Les signes fonctionnels.
- Les antécédents.
- Les signes cliniques ainsi que les constantes.
- Les imageries effectuées avec leurs interprétations.
- Les données biologiques.
- Les bactéries identifiées.
- Les antibiotiques reçus (avant, pendant et à la sortie des urgences) ainsi que leur durée.
- Traitements autres reçus aux urgences (antiviral, furosémide..).
- Le diagnostic évoqué à la sortie des urgences et de l'hôpital.
- L'orientation des patients (retour à domicile, hospitalisation..).
- Isolement des patients.
- Patient décédé.

Les données subjectives étaient relevées à partir de celle de l'examineur le plus expérimenté.

### 3.4 Critère de jugement

#### Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est représenté par la proportion de patients recevant une antibiothérapie aux urgences du CHU, parmi les patients ayant une PCR grippe prélevée aux urgences.

#### Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaire sont :

- l'âge,
- le sexe,
- les comorbidités,
- les signes de gravité clinique,
- les signes fonctionnels, cliniques, biologiques et radiologiques,
- la proportion d'hospitalisation et leur type.
- le taux de co-infection bactérienne documentée chez les patients ayant une PCR grippe positive.

### 3.5 Analyse statistique

Pour les variables quantitatives, ont été calculés, la moyenne, l'écart-type, la médiane ainsi que les 1ers et 3e quartiles.

Les fréquences / proportions sont calculées avec leur intervalle de confiance à 95%. Pour l'analyse univariée, nous avons utilisé le test du Chi2 ou le test du Fisher exact pour les variables qualitatives, le test de Student ou Wicoxon pour les variables quantitatives.

Les analyses multivariées ont été réalisées avec un modèle de régression logistique en prenant en compte tous les  $p < 0,20$ .

Pour l'ensemble des tests, le risque de première espèce est fixé à 0,05.

Les calculs ont été effectués avec le logiciel Epi info 7 et Excel.

## 4 Résultats

Au total, 258 patients ont été inclus dans cette étude.

Pour ces analyses, tous les patients ont été pris en compte afin de décrire la cohorte, nous avons ensuite constitué deux groupes en distinguant les résultats des PCR positives (n = 107) et négatives (n = 151).

### 4.1 Description de la cohorte et des patients selon le résultat de la PCR.

#### 4.1.1 Sexe, âge et lieu d'origine

Tableau 1 : Caractéristiques des patients : âge, sexe, lieu d'origine ; selon le résultat de la PCR.

Variables	Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
		n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Sexe masculin		116	45,0	38,8-51,3	41	38,3	29,1-48,2	75	49,7	41,4-57,9	0,07
Sexe féminin		142	55,0	48,8-61,2	66	61,7	51,8-70,9	76	50,3	42,1-58,6	0,07
Age	18-65 ans	122	47,3	41,1-53,4	49	45,8	36,1-55,7	73	48,3	40,2-56,6	0,69
	> 65ans	136	52,7	46,4-58,9	58	54,2	44,3-63,9	78	51,7	43,4-59,9	0,69
	18-29 ans	28	10,9	7,3-15,3	12	11,2	5,9-18,8	16	10,6	6,2-16,6	0,87
	30-99 ans	230	89,2	84,7-92,7	95	88,8	81,2-94,1	135	89,4	83,4-93,8	0,87
Origine	Domicile personnel	226	90,4	86,1-93,8	96	94,1	87,6-97,8	130	87,8	81,5-92,6	0,38
	EHPAD	14	5,6	3,1-9,2	4	3,9	1,1-9,7	10	6,8	3,3-12,1	0,31
	MAS	2	0,8	0,1-2,9	0	0,0	0,0-3,6	2	1,4	0,2-4,8	0,23
	Foyer - Logement	3	1,2	0,3-3,5	1	1,0	0,02 - 5,3	2	1,4	0,2-4,8	0,77
	Service MCO	1	0,4	0,01-2,2	0	0,0	0,0-3,6	1	0,7	0,02-3,7	0,40
	SSR	1	0,4	0,01-2,2	1	1,0	0,02-5,3	0,0	0,0	0,0-2,5	0,23
	Autre	3	1,2	0,3-3,5	0	0,0	0,0-6	3	2,0	0,4-5,8	0,14

Parmi les patients constituant l'échantillon, 45% [38,8 – 51,3] étaient de sexe masculin et 55% [48,8 – 61,2] étaient représentés par des femmes. Il y avait plus de femme dans le groupe PCR positive (p = 0,07).

La moyenne d'âge était de 62 ans (+/-21,5). À noter, 52,7% [46,4 – 58] des patients avaient plus de 65 ans et 89,2% [84,7 – 92,7] avaient 30 ans et plus.

L'âge n'était pas un facteur prédictif pour le résultat de la PCR.

La majorité des patients provenaient de leur domicile personnel, soit 90,4% [86,1 – 93,8].

## 4.1.2 Antécédents significatifs

Tableau 2 : Caractéristiques des patients : antécédents significatifs ; selon le résultat de la PCR.

Variables	Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
		n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Absence d'ATCD significatif		57	22,1	17,2-27,7	31	29,0	20,6-38,5	26	17,2	11,6-24,2	0,02
Antécédent significatif		201	77,9	72,3-82,8	76	71,0	61,5-79,4	125	82,8	75,8-88,4	0,02
Type d'antécédent	Cancer	41	15,9	11,7-20,9	12	11,2	5,9-18,8	29	19,2	13,3-26,4	0,08
	Insuffisance cardiaque	18	7,0	4,2-10,8	4	3,7	1,0 - 9,3	14	9,3	5,2-15,1	0,09
	Pathologie cérébrovasculaire	20	7,8	4,8-11,7	11	10,3	5,2-17,7	9	6,0	2,8-11,0	0,20
	Pathologie rénale	19	7,4	4,5-11,3	7	6,5	2,7-13,0	12	8,0	4,2-13,5	0,67
	Pathologie hépatique	9	3,5	1,6-6,5	3	2,8	0,6-8,0	6	4,0	1,5-8,5	0,61
	Pathologie cardiaque (hors insuffisance)	70	27,1	21,8-33,0	26	24,3	16,5-33,5	44	29,1	22,0-37,1	0,39
	Grossesse	4	1,6	0,4-3,9	2	1,9	0,2-6,6	2	1,3	0,16 - 4,70	0,73
	Pathologie respiratoire chronique	79	30,6	25,1-36,6	34	31,8	23,1-41,5	45	29,8	22,64 - 37,78	0,73
	Pathologie neurologique	29	11,2	7,7-15,7	4	3,7	1,0-9,3	25	16,6	11,0-23,5	0,001
	Diabète	46	17,8	13,4-23,1	20	18,7	11,8-27,4	26	17,2	11,6- 24,2	0,76
	Immunodépression	28	10,9	7,3-15,3	10	9,4	4,6-16,5	18	11,9	7,2-18,2	0,51
	Obésité	30	11,6	8,0-16,2	7	6,5	2,7-13,0	23	15,2	9,9-22,0	0,03

201 patients, soit 77,9 % [72,3 – 82,8] possédaient au moins un antécédent significatif. 30,6% [25,1 – 36,6] étaient atteints d'une maladie respiratoire chronique, 27,1% [21,8 – 33] présentaient une maladie cardiaque chronique, hors insuffisance cardiaque et 17,8% [13,4 – 23,1] étaient diabétiques.

Le nombre de PCR positive était significativement plus élevé chez les patients sans antécédent notable, a contrario le nombre de PCR négative était significativement plus élevé chez les patients présentant au moins un antécédent significatif.

On note une variation significative pour les patients ayant une pathologie neurologique ( $p = 0,001$ ) ou une obésité ( $p = 0,03$ ) en faveur d'une PCR négative.

### 4.1.3 Signes fonctionnels

Tableau 3 : Caractéristiques des patients: signes fonctionnels ; selon le résultat de la PCR.

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Fièvre	160	62,0	55,8-68,0	68	63,6	53,7-72,6	92	60,9	52,7-68,8	0,67
Asthénie	81	31,4	25,8-37,4	37	34,6	25,7-44,4	44	29,1	22,0-37,1	0,35
Toux	138	53,5	47,2-59,7	60	56,1	46,2-65,7	78	51,7	43,4-59,9	0,48
Dyspnée	127	49,2	43,0-55,5	47	43,9	34,3-53,9	80	53,0	44,7-61,1	0,15
Myalgie	56	21,7	16,8-27,2	32	29,9	21,4-39,5	24	15,9	10,5-22,7	0,01
Rhinorrhée	23	8,9	5,7-13,1	10	9,4	4,6-16,5	13	8,6	4,7-14,3	0,84
Odynophagie	20	7,8	4,8-11,7	11	10,3	5,2-17,7	9	6,0	2,8-11,0	0,20
Sueurs	19	7,4	4,5-11,3	8	7,5	3,3-14,2	11	7,3	3,7-12,7	0,95
Frissons	50	19,4	14,7-24,7	21	19,6	12,6-28,4	29	19,2	13,3- 26,4	0,93
Contage	39	15,1	11,0-20,1	25	23,4	15,7-32,5	14	9,3	5,2-15,1	0,002

Les signes fonctionnels retrouvés le plus fréquemment étaient la fièvre (62% [55,8 – 68]), la toux (53,5% [47,2 – 59,7]) et la dyspnée (49,2% [43 – 55,5]).

Myalgies et contage étaient prédictifs d'une PCR positive.

### 4.1.4 Signes cliniques

Tableau 4 : Caractéristiques des patients : signes cliniques ; selon le résultat de la PCR.

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Auscultation pulmonaire normale	77	29,8	24,3-35,8	35	32,7	24,0-42,5	42	27,8	20,8-35,7	0,40
Crépitations bilatéraux	54	20,9	16,1-26,4	17	15,9	9,5-24,2	37	24,5	17,9-32,2	0,09
Crépitations unilatéraux	50	19,4	14,7-24,7	17	15,9	9,5-24,2	33	21,9	15,6-29,3	0,23
Sibilants	47	18,2	13,7-23,5	20	18,7	11,8-27,4	27	17,9	12,1-24,9	0,87
Ronchis	49	19,0	14,4-24,3	27	25,2	17,3-34,6	22	14,6	9,4-21,2	0,03

On a pu constater qu'à l'examen clinique, 29,8% [24,3 – 35,8] de la population avait une auscultation pulmonaire normale. 20,9% [16,1 – 26,4] présentaient des crépitations bilatéraux et 19,4% [14,7 – 24,7] avaient des crépitations unilatéraux.

Dans cette analyse, les ronchis étaient associés à une PCR positive (p = 0,03).

#### 4.1.5 Signes de gravité

Tableau 5 : Caractéristiques des patients : signes de gravités ; selon le résultat de la PCR.

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Signes de gravité	119	46,1	39,9-52,4	50	46,7	37,0-56,6	69	45,7	37,6-54,0	0,87
Confusion	26	10,1	6,7-14,4	13	12,2	6,6-19,9	13	8,6	4,7-14,3	0,35
Tachycardie (FC>120)	40	15,5	11,3-20,5	17	15,9	9,5-24,2	23	15,2	9,9-22,0	0,89
Hypotension (PAS < 90mmHg)	9	3,5	1,6-6,5	2	1,9	0,2-6,6	7	4,6	1,9-9,3	0,23
Polypnée (FR>30/min)	51	19,8	15,1-25,2	19	17,8	11,0-26,3	32	21,2	15,0-28,6	0,49
Hypoxie (Sat. < 90% AA)	41	15,9	11,7-20,9	20	18,7	11,8-27,4	21	13,9	8,8-20,5	0,30
QSOFA >=2	53	20,5	15,8-26,0	22	20,6	13,4-29,5	31	20,5	14,4-27,9	1,00

Concernant les signes de gravité clinique, 119 patients (46,1% [39,9 – 52,4]) présentaient au moins un signe de gravité et 20,5% [15,8 – 26] des patients comptabilisaient un score du qSOFA supérieure ou égale à 2.

Dans cette analyse, les signes de gravité n'étaient pas prédictifs du résultat de la PCR.

#### 4.1.6 Données biologiques

Tableau 6 : Caractéristiques des patients : PCR positives et sérotype.

Variables	Caractéristiques	Cohorte totale		
		n (258)	%	IC95%
Grippe positive		107	41,5	35,4-47,8
Sérotype	A	69	64,5	54,7-73,5
	B	38	35,5	26,5-45,4

Sur les 258 PCR prélevées aux urgences, 107 étaient positives avec 64,5% [54,7 – 73,5] de sérotype A.

**Tableau 7 : Caractéristiques des patients : analyses biologiques ; selon le résultat de la PCR.**

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Polynucléose neutrophile	130	50,4	44,1-56,7	41	38,3	29,1-48,2	89	59,0	50,7-66,9	0,001
Lymphopénie	190	73,6	67,8-78,9	88	82,2	73,7-89,0	102	67,6	59,5-74,9	0,01
Hyperleucocytose (>12000)	78	30,2	24,7-36,2	21	19,6	12,6-28,4	57	37,8	30,0-46,0	0,002
Leucocytes $\geq$ 18000	31	12,0	8,3-16,6	5	4,7	1,5-10,6	17	11,3	6,7-17,4	0,06
Hémocultures positives	14	5,4	3,0-8,9	2	1,9	0,2-6,6	12	8,0	4,2-13,5	0,03
ECBC positif	24	9,3	6,1-13,5	8	7,5	3,3-14,2	16	10,6	6,2-16,6	0,40
	n	Moy	EI	n	Moy	EI	n	Moy	EI	
CRP	51	101,2	105,94	21	82,6	100	30	114	109,7	0,30

Nous avons pu constater que 73,6% [67,8 – 79] des patients présentaient une lymphopénie et 50,4% [44,1 – 56,7] avaient une polynucléose neutrophile.

L'hyperleucocytose ( $\geq$  12000/mm<sup>3</sup>) ainsi que la polynucléose neutrophile étaient retrouvés de façon plus importante et significative dans le groupe PCR négative. A l'inverse, la lymphopénie était prédictive d'une PCR positive avec un  $p$  à 0,01.

Nous avons ajouté l'analyse pour des leucocytes  $\geq$  18000/mm<sup>3</sup>, seuil pour lequel la prescription d'antibiotique était augmentée.

Nous avons également recueillis les valeurs de CRP, pour la cohorte complète, la médiane était à 71 mg/l (17 - 152).

Dans les groupes PCR positive / négative, la CRP médiane était respectivement à 28 (16 - 92) et 92 (18 - 152)  $p = 0,30$ .

Concernant la documentation microbiologique, nous avons comptabilisé 176 hémocultures prélevées dont 5,4% [3 – 8,9] revenaient positives. Il y avait un nombre plus important d'hémoculture positive dans le groupe PCR négative ( $p = 0,03$ ).

Sur les 68 ECBC prélevés, 24 sont revenus positifs sans mise en évidence de lien avec le résultat de la PCR. Nous reviendrons sur ces résultats dans les tableaux 22 et 23.

#### 4.1.7 Imagerie

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients : imagerie ; selon le résultat de la PCR.**

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Epanchement pleural	17	6,6	3,9-10,3	6	5,6	2,1-11,8	11	7,3	3,7-12,7	0,59
Imagerie évocatrice d'une PNP	63	24,4	19,3-30,1	25	23,4	15,7-32,5	38	25,2	18,5-32,9	0,74
PNP radiologique	59	23,2	18,2-28,9	25	23,6	15,9-32,8	34	23,0	16,5-30,6	0,91
PNP échographique	7	2,8	1,1-5,6	1	0,9	0,0-5,1	6	4,1	1,5-8,6	0,14

24,4% [19,3 – 30,] des patients présentaient une image radiologique et/ou échographique évocatrice d'une pneumopathie. Sans prédiction du résultat de la PCR.

#### 4.1.8 Traitements reçus aux urgences et antibiotiques

**Tableau 9 : Caractéristiques des patients : traitements ; selon le résultat de la PCR.**

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Aérosol aux urgences	64	24,8	19,7-30,5	30	28,0	19,8-37,6	34	22,5	16,1-30,0	0,31
Furosémide aux urgences	38	14,7	10,6-19,7	13	12,2	6,6-19,9	25	16,6	11,0-23,5	0,33
Antiviral aux urgences	28	10,9	7,3-15,3	14	13,1	7,3-21,0	14	9,3	5,2-15,1	0,33
Antibiotique										
Avant l'admission	67	26,0	20,7-31,8	28	26,2	18,2-35,6	39	25,8	19,1-33,6	0,95
Aux urgences	138	53,5	47,2- 59,7	51	47,7	37,9-57,5	87	57,6	49,3-65,6	0,11
Pendant l'hospitalisation	153	59,3	53,0-65,4	53	49,5	39,7-59,4	100	66,2	58,1-73,7	0,01
A la sortie	83	32,2	26,5-38,3	31	29,0	20,6-38,5	52	34,4	26,9-42,6	0,35
Pendant le séjour (U/H/S)	176	68,2	62,2-73,9	66	61,7	51,8-70,9	110	72,9	65,0-79,8	0,06
	n	Moy	EI	n	Moy	EI	n	Moy	EI	
Durée totale d'exposition aux ATB (j)	180	12,4	15,59	71	9,3	6,2	109	14,4	19,2	0,03

Concernant la prescription d'antibiotique, un peu plus de la moitié des patients de la cohorte (53,5% [47,1 – 59,7]) ont bénéficié d'une antibiothérapie aux urgences. La proportion de traitements antibiotiques était similaire dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence significative selon le résultat de la PCR.

Pendant l'hospitalisation, il y avait significativement plus de prescription d'antibiotiques chez les patients pour lesquels la PCR était négative.

La durée totale d'exposition aux antibiotiques avait une médiane calculée à 9 jours (1<sup>er</sup> quartile à 7- 3<sup>ème</sup> quartile à 14).

La durée médiane d'exposition aux antibiotiques a été comparé entre les groupes PCR positive et négative, respectivement à 8 (7-11) et 10 (7-15) avec une différence significative (p = 0,03).

10,9% [7,3 – 15,3] des patients pour qui une grippe a été suspectée, ont reçu un traitement antiviral aux urgences.

La durée médiane du traitement antiviral était de 4 jours (2 - 6).

Pour les autres traitements, pas de différence mise en évidence en fonction du résultat de la PCR.

#### 4.1.9 Orientation à la sortie des urgences

**Tableau 10 : Caractéristiques des patients: orientation après les urgences ; selon le résultat de la PCR.**

Variables	Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
		n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
	Hospitalisation tous types	194	75,2	69,5-80,3	76	71,0	61,5-79,4	118	78,2	70,7-84,5	0,19
	Réa/USC (+ transfert)	37	14,3	10,3-19,2	11	10,3	5,2-17,7	26	17,2	11,6-24,2	0,12
	Service conventionnel	159	61,6	55,4-67,6	65	60,8	50,8-70,1	94	62,3	54,0-70,0	0,81
	Isolement	31	12,0	8,3-16,6	0	0,0	0,0-3,4	31	20,5	14,4-27,9	0,01
	Isolement non précisé	85	33,0	27,2-39,1							
	RAD	53	20,5	15,8-26,0	24	22,4	14,9-31,5	29	19,2	13,3-26,4	0,53
	Décès	7	2,7	1,1-5,5	2	1,9	0,2-6,6	5	3,3	1,1-7,6	0,48
		n	Moy	EI	n	Moy	EI	n	Moy	EI	
	Durée de séjour (j)	232	8,74	10,53	97	8	11,2	135	9,25	10	0,37

Sur les 258 patients de l'étude, 75,2% [69,5 – 81,3] ont été hospitalisés dont 14% [10.3-19.2] en réanimation. Nous n'avons pas constaté de différence globale en termes de devenir des patients à la sortie des urgences (hospitalisation vs type de service vs retour à domicile) en lien avec le résultat de la PCR.

7 patients sont décédés.

Les informations concernant l'orientation de 4 patients manquaient lors du recueil de donnée.

L'isolement, lorsqu'il était précisé, n'était prescrit que dans le groupe PCR négative.

#### 4.1.10 Diagnostic à la sortie des urgences

Tableau 11 : Caractéristiques des patients : diagnostic à la sortie des urgences ; selon le résultat de la PCR.

Caractéristiques	Cohorte totale			PCR positive			PCR Négative			p value
	n (258)	%	IC95%	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Grippe	60	23,3	18,2-28,9	41	38,3	29,1-48,2	19	12,6	7,8-19,0	0,000001
Grippe isolée	30	11,6	8,0-16,2	19	17,8	11,0-26,3	11	7,3	3,7-12,7	0,01
Grippe surinfectée	19	7,4	4,5-11,3	13	12,2	6,6-19,9	6	4,0	1,5-8,5	0,01
Décompensation respiratoire sur grippe	14	5,4	3,0-8,9	11	10,3	5,2-17,7	3	2,0	0,4-5,7	0,004
Bronchite	12	4,7	2,4-8,0	7	6,5	2,7-13,0	5	3,3	1,1-7,6	0,22
Décompensation respiratoire	52	20,2	15,4-25,6	24	22,4	14,9-31,5	28	18,5	12,7-25,7	0,44
Pneumonie	98	38,0	32,0-44,2	37	34,6	25,7-44,4	61	40,4	32,5-48,7	0,34
OAP/Décompensation cardiaque	25	9,7	6,4-14,0	10	9,4	4,6-16,5	15	9,9	5,7-15,9	0,88
Sepsis	13	5,0	2,7-8,5	2	1,9	0,2-6,6	11	7,3	3,7-12,7	0,05
Infection urinaire	8	3,1	1,4-6,0	4	3,7	1,0-9,3	4	2,7	0,7-6,6	0,62
Infection digestive	3	1,2	0,2-3,4	0	0,0	0,0-3,4	3	2,0	0,4-5,7	
Virose	36	14,0	10,0-18,8	13	12,2	6,6-19,9	23	15,2	9,9-22,0	0,48
Autre	39	15,1	11,0-20,0	11	10,3	5,2-17,7	28	18,5	12,7-25,7	0,07

Concernant le diagnostic évoqué à la sortie des urgences, le diagnostic de grippe a été retenu pour 23,3% [18,2 – 28,9] des patients, 38% [32 – 44,2] étaient des pneumopathies et 20,2% [15,4 – 25,6] des décompensations respiratoires.

Sur les 60 patients suspectés de grippe, la moitié était considérée comme des gripes isolées, un tiers des gripes surinfectées et un quart de décompensation respiratoire sur grippe.

À noter que le diagnostic de sepsis était majoritairement évoqué dans le groupe PCR grippe négative (p=0.05).

Et le diagnostic de grippe à la sortie des urgences était très significativement associé à une PCR positive.

## 4.2 Facteurs de risque de prescription d'antibiotiques chez les patients ayant une PCR grippe prélevée aux urgences

Le sexe, âge, les comorbidités, la présence de signe de gravité clinique, les signes fonctionnels, certaines données de l'examen clinique, l'hospitalisation et sa typologie, une radiographie ou échographie pulmonaire évocatrice de pneumopathie, une hyperleucocytose, la polynucléose neutrophile ont-ils un impact sur la prescription d'antibiotiques aux urgences ?

Pour cette analyse, tous les patients ont été pris en compte, quel que soit le résultat de la PCR grippe afin de rechercher les facteurs prédictifs de la prescription d'antibiotiques aux urgences.

### 4.2.1 Sexe et âge

Pour mémoire, sur les 258 patients constituant la cohorte, 142 sont des femmes (55%) et 116 sont des hommes (45%).

Le sexe ratio Homme/Femme était de 0.97.

**Tableau 12 : Prescription d'antibiotiques selon le sexe et l'âge.**

Variables	Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
		n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Sexe masculin		68	49,28	40,67-57,91	48	40	31,17-49,34	0,14
Age	18-65 ans	59	42,75	34,37-51,45	63	52,5	43,18-61,69	0,118
	> 65ans	79	57,25	48,55-65,63	57	47,5	38,31-56,82	0,118
	≥ 30 ans	132	95,65	90,78-98,39	98	81,67	73,57-88,14	0,0003

Il n'y avait pas de différence significative sur la prescription des antibiotiques entre les femmes et les hommes.

Comme rapporté dans le tableau 1, plus de la moitié des patients ont plus de 65 ans (52.7%) et la moyenne d'âge est de 62 ans.

La proportion d'antibiotique prescrit n'était pas significativement plus élevée chez les patients de plus de 65 ans. En revanche, il y avait plus d'antibiotiques prescrit chez les patients âgés de plus 30 ans (p=0.0003).

## 4.2.2 Les comorbidités

Sur les 258 patients de l'étude, les  $\frac{3}{4}$  des patients (78%) possèdent au moins un antécédent significatif parmi ceux reconnus comme facteur de risque de complication des infections grippales.

Tableau 13 : Prescription d'antibiotiques selon les comorbidités

Variables	Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
		n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Absence d'ATCD significatif		20	14,49	9,08-21,49	37	30,83	22,73-39,91	0,002
Antécédent significatif		118	85,51	78,51-90,92	83	69,17	60,09-77,27	0,002
Type d'antécédent	Cancer	23	16,67	10,87-23,95	18	15	9,14-22,67	0,71
	Insuffisance cardiaque	12	8,7	4,57-14,7	6	5	1,86-10,57	0,25
	Pathologie cérébrovasculaire	13	9,42	5,11-15,57	7	5,83	2,38-11,65	0,28
	Pathologie rénale	8	5,8	2,54-11,10	11	9,17	4,67-15,81	0,301
	Pathologie hépatique	2	1,45	0,18-5,14	7	5,83	2,38-11,65	0,06
	Pathologie cardiaque (hors insuffisance)	44	31,88	24,21-40,35	26	21,67	14,67-30,11	0,07
	Grossesse	2	1,45	0,18-5,14	2	1,67	0,20-5,89	0,89
	Pathologie respiratoire chronique	44	31,88	24,21-40,35	35	29,17	21,23-38,17	0,64
	Pathologie neurologique	18	13,04	7,92-19,83	11	9,17	4,67-15,81	0,33
	Diabète	29	21,01	14,55-28,77	17	14,17	8,47-21,71	0,15
	Immunodépression	18	13,04	7,92-19,83	10	8,33	4,07-14,79	0,23
	Obésité	17	12,32	7,34-18,99	13	10,83	5,90-17,81	0,71

Nous avons pu constater dans cette analyse que posséder au moins un antécédent identifié comme facteur de risque de complication grippale augmente de façon significative la prescription d'antibiotique aux urgences ( $p=0.002$ ).

La prescription d'antibiotique ne variait globalement pas de façon significative selon l'antécédent testé, y compris en cas de pathologie respiratoire chronique.

### 4.2.3 Signes de gravité

Pour rappel, 46,1% des patients de l'étude présentaient au moins un signe de gravité, comme rapporté dans le tableau 5.

**Tableau 14 : Prescription d'antibiotique selon les signes de gravités cliniques**

Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
	n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Signes de gravité	76	55,07	46,38-63,54	43	35,83	27,29-45,10	0,002
Confusion	15	10,87	6,21-17,29	11	9,17	4,67-15,81	0,65
Tachycardie (FC>120)	24	17,39	11,47-24,76	16	13,33	7,82-20,75	0,37
Hypotension (PAS < 90mmHg)	9	6,52	3,03-12,02	0	0	0-3,03	0,004
Polypnée (FR>30/min)	34	24,64	17,71-32,69	17	14,17	8,47-21,71	0,04
Hypoxie (Sat. < 90% AA)	28	20,29	13,93-27,97	13	10,83	5,90-17,81	0,04
QSOFA ≥2	31	22,46	15,8-30,34	22	18,33	11,86-26,43	0,41

Nous avons pu rapporter que la présence d'au moins un signe de gravité, avait pour conséquence une hausse significative de la prescription d'antibiotique aux urgences (p=0.002).

A contrario un qSOFA ≥ 2 n'entraînait pas de variation significative.

En analysant chaque signe de gravité de façon indépendante, nous observons que l'hypotension artérielle, la polypnée et l'hypoxie conduisaient à une augmentation significative de la prescription des antibiotiques.

En ce qui concerne la confusion et la tachycardie, il n'a pas été mis en évidence de différence.

#### 4.2.4 Signes fonctionnels

Tableau 15 : Prescription d'antibiotique selon les éléments anamnestiques

Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
	n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Fièvre	87	63,04	54,42-71,10	73	60,83	51,50-69,61	0,72
Asthénie	45	32,61	24,88-41,10	36	30	21,98-39,04	0,65
Toux	79	57,25	48,55-65,63	59	49,17	39,93-58,45	0,19
Dyspnée	83	60,14	51,47-68,38	44	36,67	28,06-45,95	0,0002
Myalgie	23	16,67	10,87-23,95	33	27,5	19,75-36,40	0,04
Rhinorrhée	8	5,8	2,54-11,10	15	12,5	7,17-19,78	0,06
Odynophagie	7	5,07	2,06-10,17	13	10,83	5,90-17,81	0,08
Sueurs	7	5,07	2,06-10,17	12	10	5,27-16,82	0,13
Frissons	23	16,67	10,87-23,95	27	22,5	15,38-31,02	0,24
Contage	17	12,32	7,34-18,99	22	18,33	11,86-26,43	0,18

Dans cette analyse, nous constatons que deux signes fonctionnels influent de façon significative sur la prescription d'antibiotiques. La présence d'une dyspnée occasionnait une majoration de la prescription d'antibiotique aux urgences ( $p=0.0002$ ) et, a contrario, les myalgies favorisaient l'abstention de traitement antibiotique ( $p=0.04$ ).

Les autres signes fonctionnels, y compris la fièvre, n'entraînaient pas de différence.

#### 4.2.5 Signes cliniques

Tableau 16 : Prescription d'antibiotique selon les signes cliniques

Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
	n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Auscultation pulmonaire normale	34	24,64	17,71-32,69	43	35,83	27,29-45,10	0,05
Crépitations bilatéraux	36	26,09	18,99-34,24	18	15	9,14-22,67	0,03
Crépitations unilatéraux	36	26,09	18,99-34,24	14	11,67	6,53-18,80	0,003
Sibilants	29	21,01	14,55-28,77	18	15	9,14-22,67	0,21
Ronchis	30	21,74	15,17-29,56	19	15,83	9,81-23,62	0,23

Nous observons ici que la présence de crépitations, qu'ils soient uni ou bilatéraux, entraînait une augmentation significative de la prescription d'antibiotique aux urgences.

Les ronchis ainsi que les sibilants ne suscitaient pas de variation.

A remarquer, une auscultation normale, avec un  $p$  calculé à 0.05, donc proche de significativité, aurait tendance à diminuer la prescription des antibiotiques aux urgences.

#### 4.2.6 Orientation à la sortie des urgences

Pour rappel, 75.2% des patients de cette cohorte ont été hospitalisés vs 20.5% orientés vers le domicile (tableau 10).

La durée médiane de séjour pour l'ensemble de la cohorte était à 6 jours (2 - 10).

**Tableau 17 : Prescription d'antibiotique selon l'hospitalisation ou non et sa typologie**

Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
	n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Hospitalisation tous types	124	89,9	83,56-94,34	70	58,33	48,98-67,26	< 0,00001
Réa/USC (+transfert)	29	21,01	14,55-28,77	8	6,67	2,92-12,71	0,001
Service conventionnel	96	69,57	61,16-77,11	63	52,5	43,18-61,69	0,005
Isolement	26	18,84	12,69-26,37	5	4,17	1,37-9,46	0,0004
RAD	12	8,7	4,57-14,7	41	34,17	25,76-43,38	< 0,00001
	n	Moyenne	Ecart-type	n	Moyenne	Ecart-type	
Durée de séjour (j)	129	10,29	10,32	103	6,79	10,52	0,01

L'hospitalisation entraînait une hausse de la prescription des antibiotiques aux urgences avec un  $p < 0.000001$ .

A l'inverse, les patients réorientés à domicile, se sont vus prescrire moins d'antibiotique de façon significative.

Dans cette analyse, nous avons également comparé la durée de séjour en fonction d'une prescription ou non d'antibiotiques aux urgences, la durée médiane de séjour était respectivement de 8 jours (4 - 12) et 3 jours (1 - 8) avec une différence significative mise en évidence entre les deux groupes ( $p = 0,01$ ).

## 4.2.7 Imagerie

Pour mémoire, 24.4% des patients, rapportés dans le tableau 8, présentaient une imagerie (radiographie et / ou échographique) évocatrice d'une pneumopathie, quel que soit le résultat de la PCR grippe.

**Tableau 18 : Prescription d'antibiotique selon une imagerie évocatrice de pneumopathie**

Variables	Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
		n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Radiographie / Echographie	Epanchement	13	9,42	5,11-15,57	4	3,33	0,92-8,31	0,05
	Image évocatrice de PNP	57	41,3	33 - 50	6	5	1,86-10,57	0,00

Dans cette analyse nous avons pu mettre en évidence que la présence d'une pneumopathie, qu'elle soit radiologique ou échographique, augmente de façon significative la prescription d'antibiotique aux urgences, de même que la présence d'un épanchement pleural.

Seuls 41 % des patients ayant reçu un ATB, ont une pneumopathie à la radiographie.

## 4.2.8 Données biologiques

En revenant sur les données rapportées par le tableau 7, parmi les 258 patients de l'étude, 41.5% ont une PCR grippe positive, 73.6% une lymphopénie et 50.4% une polynucléose neutrophile.

**Tableau 19 : Prescription d'antibiotique selon les données biologiques**

Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
	n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
PCR +	51	36,96	28,9-45,58	56	46,67	37,51-55,99	0,114
Sérotype A	31	22,46	15,8-30,34	38	31,67	23,48-40,78	0,096
Sérotype B	20	14,49	9,08-21,49	18	15	9,14-22,67	0,909
Polynucléose neutrophile	75	54,35	45,66-62,85	55	45,83	36,71-55,17	0,17
Lymphopénie	107	77,54	69,66-84,20	83	69,17	60,09-77,27	0,13
Hyperleucocytose (>12000)	45	32,61	24,88-41,10	33	27,5	19,75-36,40	0,37
Leucocytes < 18000	119	86,23	79,34-91,50	108	90	83,18-94,73	0,35
Leucocytes ≥ 18000	17	12,32	7,34-18,99	5	4,17	1,37-9,46	0,02
	n	Moyenne	Ecart-type	n	Moyenne	Ecart-type	
CRP	23	146,13	123,75	28	63,96	71,76	0,005

Dans cette analyse, nous n'observons pas de variation significative sur la prescription d'antibiotique selon le résultat de la PCR. Une lymphopénie et une hyperleucocytose > 12000/mm<sup>3</sup> n'influaient pas non plus sur la prescription.

Néanmoins, une hyperleucocytose supérieure à 18000/mm<sup>3</sup> entraînait une hausse de la prescription des antibiotiques avec un  $p = 0,02$ .

À noter, le résultat de la CRP a été recueilli pour chaque patient chez qui cette dernière était prescrite. Concernant les patients ayant reçu une antibiothérapie aux urgences, quel que soit le résultat de la PCR grippe, la CRP médiane était de 114 mg/L (24 - 233), et concernant les patients n'ayant pas reçu d'antibiotique aux urgences, la CRP médiane était de 31 mg/l (15 - 98) avec une différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,005$ ).

La CRP était donc significativement plus élevée chez les patients ayant reçu un antibiotique aux urgences. En revanche on ne notait pas de différence significative en fonction du résultat de la PCR.

#### 4.2.9 Diagnostic à la sortie des urgences

A savoir, plusieurs diagnostics par patients pouvaient être retenus.

**Tableau 20 : Prescription d'antibiotique selon le diagnostic des urgences**

Caractéristiques	ATB reçus aux urgences			Absence d'ATB reçus aux urgences			p value
	n (138)	%	IC95%	n (120)	%	IC95%	
Grippe	24	17,4	11,5-24,8	36	30,0	22-39	0,02
Grippe isolée	6	4,4	1,6-9,2	24	20,0	13,3-28,3	0,0001
Grippe surinfectée	16	11,6	6,8-18,1	3	2,5	0,5-7,1	0,01
Décompensation respiratoire sur grippe	5	3,6	1,2-8,3	9	7,5	3,5-13,8	0,17
Bronchite	7	5,1	2,1-10,2	5	4,2	1,4-9,5	0,73
Décompensation respiratoire	28	20,3	13,9-28	24	20,0	13,3-28,3	0,95
Pneumonie	87	63,0	54,4-71,1	11	9,2	4,7-15,8	0,00
OAP/Décompensation cardiaque	14	10,1	5,7-16,4	11	9,2	4,7-15,8	0,79
Sepsis	12	8,7	4,6-14,7	1	0,8	0,02-4,6	0,004
Infection urinaire	7	5,1	2,1-10,2	1	0,8	0,02-4,6	0,05
Infection digestive	0	0,0	0-3	3	2,5	0,5-7,1	0,06
Virose	11	8,0	4,1-13,8	25	20,8	14-29,2	0,003
Autre	18	13,0	7,9-19,8	21	17,5	11,2-25,5	0,32

Il y avait significativement plus de prescription d'antibiotiques lorsque le diagnostic retenu aux urgences était celui d'une infection bactérienne.

**Tableau 21 : Antibiothérapie chez les patients ayant une grippe isolée retenue à la sortie des urgences**

Caractéristiques	ATB urgences		Pas d'ATB		ATB urgences		Pas d'ATB		p value
	ATCD significatif		Absence d'ATCD significatif		Absence d'ATCD significatif		Absence d'ATCD significatif		
	n (118)	%	n (83)	%	n (20)	%	n (37)	%	
Grippe isolée	5	4,2	12	14,5	1	5	12	32,4	0,88
	PNP radiologique		Absence de PNP radiologique		Absence de PNP radiologique		Absence de PNP radiologique		
	n (53)	%	n (6)	%	n (85)	%	n (110)	%	
Grippe isolée	2	3,8	0	0	4	4,7	24	21,8	/
	âge < 65 ans		âge ≥ 65 ans		âge ≥ 65 ans		âge ≥ 65 ans		
	n (59)	%	n (63)	%	n (79)	%	n (57)	%	
Grippe isolée	4	6,8	14	22,2	2	2,53	10	17,54	0,52

Dans cette analyse, nous avons pu comptabiliser que 5% des patients (n=1) ont reçu une antibiothérapie alors qu'ils ne présentaient aucune comorbidité ni complication.

4.7 % des patients (n=4) ont reçu une antibiothérapie alors qu'ils ne présentaient aucune complication ni d'image évocatrice de pneumopathie.

### 4.3 Taux de co-infections bactériennes documentées

Dans cette analyse, nous avons décrit la documentation microbiologique dans l'ensemble de la cohorte puis nous avons étudié le taux d'hémocultures et d'ECBC positifs chez les patients ayant une PCR grippe positive afin d'estimer le taux de co-infections bactériennes documentées.

**Tableau 22 : Documentation microbiologique sur toute la cohorte**

Caractéristiques	Positif			Négatif			p value
	N	%	IC95%	N	%	IC95%	
ECBC prélevés	24	35,3	24,1 - 47,8	44	64,7	52,2 - 75,8	p<0,00001
Hémocultures prélevées	14	7,95	4,42 - 12,99	162	92,05	87,01 - 95,58	0,01
Antigénurie légionnelle	1	1,96	0,05 - 10,45	50	98,04	89,55 - 99,95	0,04

Parmi les prélèvements infectieux, 35% des ECBC prélevés (n=68) étaient positifs et 8% des hémocultures (n= 176) étaient positives.

À noter, nous avons également recueillis les antigénuries légionnelles prélevées aux urgences, sur 51 antigénuries prélevées, une seule est revenue positive.

**Tableau 23 : Documentation microbiologique selon le résultat de la PCR.**

Caractéristiques	PCR positive			PCR Négative			p value
	n (107)	%	IC95%	n (151)	%	IC95%	
Hémocultures positives	2	1,87	0,23 - 6,59	12	7,95	4,17 - 13,47	0,03
ECBC positif	8	7,48	3,28 - 14,20	16	10,60	6,18 - 16,64	0,40

Une co-infection bactérienne a pu être documentée pour 9,4% des patients grippés (8 ECBC et 2 hémocultures positifs).

Le fait de présenter une bactériémie était significativement associé à une PCR négative, a contrario, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur le résultat de la PCR chez les patients présentant une infection bactérienne pulmonaire.

#### 4.3.1 Germes identifiés

**Tableau 24 : Résultat des hémocultures**

Résultat Hémoculture	Cohorte			PCR +		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Staphylococcus aureus	3	1,7	0,4 - 4,9	0	0	0-4,7
Streptococcus pneumoniae	3	1,7	0,4 - 4,9	1	1,3	0-7,1
Escherichia coli	3	1,7	0,4 - 4,9	0	0	0-4,7
Autre	5	2,84	0,9 - 6,5	1	1,3	0-7,1
Stérile	162	92,05	87 - 95,6	74	97,4	90,8-99,7

Sur les 2 bactériémies, nous avons identifié un Staphylocoque aureus et un Acinetobacter lwoff.

Tableau 25 : Résultat des ECBC

Résultat ECBC	Cohorte			PCR +		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Staphylococcus aureus	5	7,4	/	1	3,2	0-11,2
Streptococcus pneumoniae	3	4,4	0,92 - 12,36	1	3,2	0-11,2
Haemophilus influenzae	7	10,3	/	4	12,9	/
Pseudomonas aeruginosa	8	11,8	5,22 - 21,87	2	6,5	0,8-21,4
Escherichia coli	1	1,5	0,04 - 7,92	0	0	0,1-16,7
Stenotrophomonas maltophilia	1	1,5	0,04 - 7,92	0	0	0-45,9
BAAR	1	1,5	0,04 - 7,92	0	0	0-45,9
Autre	3	4,4	0,92 - 12,36	2	6,5	0,8-21,4
Stérile	43	63,2	50,67 - 74,61	21	67,7	48,6-83,3

Concernant les germes documentés, Haemophilus influenza et Pseudomonas aeruginosa sont les plus retrouvés à respectivement 12,9% et 6,5% [0.8-21.4].

#### 4.4 Analyse multivariée

Pour l'analyse multivariée, l'ensemble des patients de la cohorte a été inclus.

Un Odds Ratio > 1 signifie que la variable est un facteur de risque de prescription d'antibiotique aux urgences.

Seuls les résultats significatifs sont présentés.

Tableau 26 : Facteur de risque de prescription d'antibiotique aux urgences sur l'ensemble des patients (PCR + et PCR -)

Variables	OR	pval
Image évocatrice de pneumopathie	5.3 (1.9-16.9)	0.002
Diagnostic de pneumopathie aux urgences	7.9 (3.7-18.1)	< 0.0001
Hospitalisation USI/USC	6.6 (2.1-22.8)	0.002
Hospitalisation service MCO	2.6 (1.1-6.2)	0.026
Age > 30 ans	7.0 (1.7-35.8)	0.013
Leucocytes $\geq$ 18000	3.8 (1.1-15.2)	0.043

Parmi toutes les variables prises en compte, on retient comme facteur de risque indépendant de prescription d'antibiotique aux urgences un âge  $\geq$  30 ans, une hyperleucocytose avec un

seuil  $\geq 18\ 000$ , le fait d'être hospitalisé, en particulier dans unité de surveillance continue, la présence d'une image radiologique évocatrice de pneumopathie et pour finir lorsque le diagnostic de pneumonie retenu à la sortie des urgences.

Afin d'évaluer le modèle prédiction du risque, l'AUC a été calculée à 0,87 (0,83 – 0,91), en faveur d'un test discriminant.

Le test de Hosmer-Lemeshow a été utilisé pour évaluer la qualité de l'ajustement, retrouvant un  $p = 0,98$ , témoin d'un bon ajustement du modèle à la cohorte.

## 5 Discussion

L'épidémie grippale de 2016-2017 a engendré 41000 passages aux urgences et 6500 hospitalisations (7), cette année, les premiers chiffres publiés par Santé publique France concernant l'épidémie 2017-2018 relatent 75467 passages aux urgences pour syndrome grippal et 9738 hospitalisations, 53 % étaient âgées de 65 ans et plus (47). Ces chiffres sont en constantes augmentation depuis 2009.

Une étude de la prescription et de la consommation des antibiotiques réalisée en ambulatoire en 1998 montre que ce sont les infections respiratoires (bronchite, grippe...) qui sont le plus souvent responsables de l'augmentation de la consommation des antibiotiques (48). L'étude de ces pathologies pourrait donc être un axe de recherche intéressant pour favoriser l'économie de ces molécules.

Les urgences représentent un lieu de « consultation » et de prescription d'antibiotique majeure, une étude transversale réalisée aux Etats-Unis dans les services d'urgences entre 1995 et 2000 a comptabilisé 8.5 millions de passages annuels pour infection respiratoire aiguë avec une incidence estimée à 57 % de prescription d'antibiotiques inappropriés (49).

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la proportion de patients traités par antibiotiques aux urgences adultes, parmi les patients ayant une PCR prélevée. Il s'agissait ensuite d'identifier les facteurs déterminant cette même prescription.

### 5.1 Interprétation des résultats

#### 5.1.1 Proportion de patients traités par antibiotiques aux urgences adultes, parmi les patients ayant une PCR prélevée

Ce travail révèle que 53.5% des patients pour qui une grippe a été suspectée, ont reçu un antibiotique aux urgences. Cette proportion est considérable. Il met également en évidence

l'absence de différence significative de la proportion des prescriptions, en fonction du résultat de la PCR.

Ce chiffre peut s'expliquer par la difficulté du diagnostic de complication en cas de suspicion de grippe amenant parfois à une prescription d'antibiotique parfois évitable, en particulier dans les services d'urgences ou la documentation microbiologique n'est pas encore, à ce jour, réalisable à l'instant t.

Malheureusement ce chiffre n'est pas si surprenant, nous retrouvons quelques résultats approchant dans la littérature même si très peu sont finalement réellement comparables. Notamment une étude réalisée aux Etats-Unis entre 2000 et 2001, dont l'objectif était d'estimer la prévalence des traitements antibiotiques prescrits chez les adultes, de 18 à 64 ans, consultants pour une infection respiratoire (rhinopharyngite, bronchite, grippe..) en ambulatoire. Au total 63% des patients se sont vu recevoir une ordonnance d'antibiotique (50). La différence concernant cette étude est tout d'abord liée au caractère ambulatoire. L'autre différence tient au recrutement, premièrement l'âge, excluant les patients de plus de 64 ans, mais également concernant les comorbidités avec l'exclusion notamment des pathologies respiratoires chroniques, ce qui pourrait faire supposer une sous-estimation du taux de prescription.

Une enquête nationale américaine publiée en 2004, estimait que 38% des visites (incluant les soins primaires et les services d'urgences) pour des patients de 5 à 49 ans, ayant un diagnostic de grippe isolée, étaient associées à une prescription d'antibiotiques (51).

Une autre étude réalisée pour un travail de thèse lors de l'épidémie 2014-2015, dont l'objectif était la description des caractéristiques des patients hospitalisés ayant une RT-PCR positive, rapportait que 77% des patients avaient reçus une antibiothérapie (52). Néanmoins cette étude diffère de la nôtre, tout d'abord dans son recrutement, avec un âge médian de 79 ans (la même année les données de l'Insee révélaient un âge médian à 40 ans sur l'ensemble de la population française (53) et concernant les patients de notre étude la médiane était à 68 ans (44 – 81) ) ainsi que l'objectif de cette analyse ciblant les patients hospitalisés. Dans notre étude 49.5% des patients hospitalisés, dont la PCR était positive, étaient traités par antibiotique.

Enfin une étude réalisée lors de l'épidémie de 2012-2013, au niveau des services d'urgences, visant à déterminer la sensibilité et spécificité du diagnostic du clinicien par rapport au test PCR grippe chez les patients adultes (> 18 ans), estimait que 46% des patients de la cohorte avaient reçu un traitement antibiotique, 52% avait une PCR positive et 44% une PCR négative (23).

Notre travail rapporte également un constat intéressant, 53.5% des patients, quel que soit le résultat de la PCR, ont été traités par antibiotiques aux urgences et 59.3% l'ont été au cours de l'hospitalisation. Quel est la proportion d'antibiothérapie non justifiée ayant pu être maintenu voir même débuté au cours de l'hospitalisation, autrement dit quelle est cette part évitable?

## 5.1.2 Déterminants de la prescription d'antibiotiques

### Age

Cette étude montre que l'âge des patients a été un déterminant de la prescription d'antibiotique avec un seuil peu attendu.

En analyse multivariée l'âge  $\geq 30$  ans apparaît comme un facteur de risque de prescription d'antibiotique (OR= 7[1.7-35.8], p= 0.013).

A l'inverse, l'âge seuil de 65 ans et plus n'avait pas d'impact sur la prescription d'une antibiothérapie. Ce résultat pourrait paraître surprenant alors que nous savons que la plupart des décès (60 à 90%) dus à la grippe surviennent chez ces mêmes patients (54,55). Néanmoins plusieurs études tendent à montrer, que 45 à 77% des hospitalisations liées à la grippe surviennent chez les patients de moins de 65 ans (56–58), ce qui pourrait en partie expliquer cette différence.

### Sexe

Cette analyse révèle que le sexe des patients n'était pas un facteur déterminant : il n'y avait aucune différence de prescription entre les hommes et les femmes.

Il est intéressant de voir qu'il y avait plus de femme dans le groupe PCR positive (p=0.07).

### Comorbidités

Cette étude met en évidence que la présence ou l'absence d'antécédent significatif était prédictive de la prescription d'antibiotique. Ce résultat n'est pas si surprenant, en accord avec de multiples études européennes et américaines ayant identifié le terrain sous-jacent comme un facteur de risque de complication et d'hospitalisation liées à la grippe (15,38,54,59).

Nous avons remarqué néanmoins l'absence d'impact de chaque comorbidité, testée de façon indépendante, sur la prescription d'antibiotique. En effet les infections virales sont responsables, en partie, des exacerbations de maladie respiratoire liées aux lésions épithéliales sous-jacentes (asthme, BPCO, DDB...). Par exemple concernant l'asthme, les virus représentent 50% des exacerbations chez l'adulte (60). Une autre étude montrait que ces mêmes patients étaient moins susceptibles d'avoir une atteinte sévère grippale et que ceci pouvait s'expliquer par l'utilisation de corticoïdes inhalés (61). De la même façon, les exacerbations de BPCO ne doivent pas être systématiquement traitées par des antibiotiques, son indication est clinique et reposant sur son stade en dehors de toute exacerbation. (Annexe 5 ; (29))

Une des hypothèses pouvant expliquer cette différence de répercussion sur la prescription d'antibiotique, selon la présence ou l'absence d'antécédent par rapport aux comorbidités isolées, peut se trouver dans le fait que les patients de l'étude présentaient dans 58,2 % [51.1-65.1] des cas plusieurs antécédents significatifs. Le fait de posséder plusieurs antécédents à risque augmente-t'il en soi la prescription d'antibiotique ? Aucune recommandation n'existe

actuellement sur le sujet, ce qui pourrait représenter une source potentielle d'antibiothérapie évitable.

L'autre hypothèse est la taille de l'échantillon, d'autant plus lorsque chaque antécédent est observé indépendamment, la population est probablement trop petite afin de mettre en évidence une différence significative.

### Signes de gravité

Ce travail illustre que la présence de signe de gravité était prédictif de la prescription d'antibiotique. Les patients hypotendus, polypnéiques et/ou hypoxémiques étaient plus traités.

A l'inverse un score du qSOFA supérieur ou égal à 2 (seuil qui permet d'identifier un patient ayant un risque de mortalité par sepsis  $\geq 10\%$  ; annexe 6) n'influe pas sur la prescription d'antibiotique. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la confusion n'avait pas de retentissement sur l'antibiothérapie dans cette étude.

Une autre hypothèse est la possibilité d'utilisation d'autre critère de gravité par le clinicien, notamment l'application de la définition du SIRS. D'ailleurs une étude rétrospective, publiée en juillet 2017, a illustré en comparant ces deux scores, que 94.5% des patients pour qui le diagnostic de sepsis a été retenu répondaient aux critères de SIRS, alors que seulement 58,3% répondaient à la norme qSOFA avec également un temps de documentation de ces scores respectivement de 47 minutes contre 84 minutes (62).

### Signes fonctionnels

Cette étude met en évidence que la dyspnée est non seulement un élément anamnestique fréquent à 49.2% mais qu'il est également déterminant dans la prescription d'antibiotiques.

A l'inverse les myalgies ont tendance à diminuer cette prescription.

Globalement, en dehors de la dyspnée et des myalgies, les signes fonctionnels n'avaient pas d'impact sur la prescription d'antibiotiques, ce qui pourrait être expliquée par leur caractère aspécifique.

### Signes cliniques

La présence de crépitations, qu'ils soient uni ou bilatéraux, était associée à une augmentation significative de la prescription d'antibiotique. De la même façon, une auscultation normale était associée à une diminution de leur utilisation.

### Hospitalisation

Ce travail révèle que l'hospitalisation des patients a été un déterminant de la prescription d'antibiotique, quel que soit le service de destination.

L'analyse multivariée identifiait l'hospitalisation comme un facteur de risque, avec également un risque plus important concernant les patients hospitalisés dans une USI par rapport à ceux

qui étaient en secteur conventionnel avec des OR respectivement à 6.6 [2.1-22.8]  $p=0.002$  et 2.6 [1.1-6.2]  $p=0.03$ . Cette différence constatée entre les services était attendue et s'explique par le fait que l'antibiothérapie est préconisée dans les cas de grippe grave, donc chez les patients hospitalisés dans un service de réanimation (3).

De la même façon le fait que l'hospitalisation en soi, est identifiée comme un facteur de risque d'être traité par antibiotique, peut s'expliquer par des critères d'hospitalisations potentiellement semblables à ceux indiquant une antibiothérapie en cas de grippe avérée ou suspectée (8). Pour rappel les indications d'hospitalisation d'un patient grippé tiennent surtout compte de deux critères, l'appartenance ou non à un groupe à risque (annexe 7) et d'autre part la présence ou non de signe de complication et/ou de signe de gravité (18). Et c'est justement cet usage, qui s'il n'est pas réfléchi, conduit à la surprescription.

### Imagerie

Cette étude confirme qu'une image radiologique (et/ou échographique) est prédictive d'une prescription d'antibiotique. Confirmé par l'analyse multivariée avec un OR à 5.3 [1.9-16.9]  $p<0.0001$ . Résultat effectivement attendu, l'image radiologique étant l'un des arguments en faveur d'une surinfection (ou en lien avec le diagnostic différentiel de pneumopathie) et relevant donc d'un traitement antibiotique.

Parmi les patients ayant reçu un antibiotique aux urgences seuls 41% avaient une imagerie évocatrice de pneumopathie. Les autres ont-ils reçu une antibiothérapie évitable ?

Dans la première partie des résultats, le taux de PCR positive et négative était identique parmi les patients présentant une pneumopathie radiologique, autrement dit une image radiologique n'est pas discriminante pour le résultat de la PCR.

### Biologie

Cette étude a mise en évidence que l'hyperleucocytose  $\geq 18000$  des patients a été un déterminant de la prescription d'antibiotique, conforté par l'analyse multivariée avec un OR= 3.8 [1.1-15.2],  $p= 0.043$ .

En effet, plusieurs études ont montré que la réponse immunitaire attendue, au cours d'une infection par le virus de la grippe, est une lymphopénie impliquant toutes les sous-populations. Cette dernière pouvant persister jusqu'à quatre semaines (63,64).

Dans ce contexte, pouvons-nous supposer qu'une hyperleucocytose est un argument en faveur d'une surinfection?

Une étude américaine réalisée entre 2013 et 2014 étudiait notamment les caractéristiques des patients atteints de grippe grave et présentant une co-infection bactérienne, la leucocytose  $> 11000$  (OR 3,7 [2,2-6,2],  $p < 0,001$ ) était associée au développement de la co-infection (65).

Un autre résultat intéressant de notre analyse était l'absence d'incidence du résultat de la PCR sur la prescription d'antibiotiques aux urgences.

Par contre, une PCR positive était responsable d'une baisse significative de la prescription d'antibiotique au cours de l'hospitalisation.

Ces deux résultats peuvent amener à se poser la question de la rapidité du résultat de PCR, était-ce l'absence de résultat qui conduisait à certaine prescription d'antibiotique aux urgences ? L'utilisation des TDR amènerait-elle à baisser l'incidence des antibiothérapies aux urgences ?

### **5.1.3 Taux de co-infections documentées**

Ce travail révèle que seulement 7.5% des gripes confirmées ont été documentées sur plan microbiologique avec un ECBC positif et seulement 1.9% de bactériémie (9,4% de co-infections documentées au total).

Ce résultat contraste avec les 49.5% de PCR positives traitées par antibiotiques au cours de l'hospitalisation, amenant également à se poser la question des indications de cette antibiothérapie lorsqu'elle n'est pas documentée ?

Une des explications possibles à ces chiffres est la présence supplémentaire de facteur de risque de complication tel que plusieurs comorbidités (qui reste justement discutable), des signes de gravité cliniques et/ou une image radiologique évocatrice de pneumopathie (qui pour rappel n'était justement présente que pour 41% des patients traités). C'est précisément sur ces points que se situe un axe de réflexion pour l'économie des antibiotiques afin de comprendre pourquoi les patients qui n'avaient ni co/surinfection documentée, ni pneumopathie radiologie ont reçu un antibiotique, c'est potentiellement parmi ceux-là que se trouvent les antibiothérapies évitables. Une étude multicentrique avec une population grippée plus grande pourrait permettre d'observer chaque comorbidité indépendamment (ainsi que le fait d'en posséder plusieurs) afin de comptabiliser la proportion de sur/co-infections et permettre en conséquence des recommandations plus claires sur le sujet.

Les bactéries identifiées sur les ECBC sont concordantes avec la littérature en matière de surinfection (19,20).

## **5.2 Forces et limites de l'étude**

### **5.2.1 Forces de ce travail**

Ce travail repose sur un recrutement standardisé des sujets par l'intermédiaire du laboratoire de virologie permettant de recueillir toutes les PCR grippe effectuées pour les périodes concernées permettant un contrôle des biais de sélection.

La base de données utilisée a permis un recueil de donnée clair limitant les biais de sélection.

Notre étude s'est basée sur des paramètres objectifs avec utilisation de données hémodynamiques et biologiques.

Certaines données étaient recueillies sur l'appréciation du clinicien illustrant ainsi une hétérogénéité et un mélange des pratiques qui est celle vécue aux urgences au quotidien.

### 5.2.2 Limites de l'étude

La première limite concerne le recueil de donnée.

La deuxième limite concerne l'analyse rétrospective soumise à un recueil de donnée.

Nous notons également le caractère unicentrique de la population constituant l'échantillon.

### 5.2.3 Hypothèse et implication

Cette étude a permis de quantifier une proportion d'antibiotique considérable prescrits aux urgences chez les patients pour qui une grippe est suspectée, elle a également mise en évidence l'absence d'influence du résultat de la PCR aux urgences contrairement aux patients hospitalisés pour qui la PCR positive était significativement associée à une diminution de la prescription d'antibiotiques. Soulignant ainsi l'hypothèse d'un délai encore trop long d'obtention du résultat de la PCR grippe ? Les TDR disponibles au lit du malade pourraient-ils aider à diminuer cette prescription en amont ?

Ce travail a également exposé plusieurs facteurs déterminants de la prescription d'antibiotiques, révélant notamment un seuil d'âge étonnant à partir de 30 ans responsable d'une hausse des prescriptions d'antibiotiques. Ce seuil est-il lié à des facteurs physiopathologiques non connus ? Cette hypothèse ouvre plusieurs perspectives d'études, notamment une étude multicentrique afin de vérifier la reproduction de ce résultat et le cas échéant réaliser une analyse détaillée des caractéristiques de ces patients pour en comprendre les mécanismes.

Une axe pour l'économie des antibiotiques est peut-être de comprendre pourquoi les patients qui n'avaient ni co/surinfection documentée, ni pneumopathie radiologique ont reçu un antibiotique, c'est probablement parmi ceux-là que se trouvent les antibiothérapies évitables. De la même façon une étude multicentrique, avec une grande population, ainsi qu'une analyse multivariée recueillant les caractéristiques des patients grippés traités par antibiotiques permettrait d'identifier les motifs de prescription ouvrant des possibilités de recommandations.

Cette étude a également montré une faible proportion de documentation microbiologique de co/surinfection par rapport au pourcentage de patient traité par antibiotique, malgré la confirmation biologique de la grippe. Est-ce qu'une documentation microbiologique plus

rapide, par exemple à l'aide de TDR comme ceux utilisés pour l'angine, permettrait de diminuer la prescription d'antibiotique?

Un autre élément remarqué est la faible proportion de traitement antiviral prescrit, 13% seulement des PCR positives ont été traités. Plusieurs études pourtant ont démontrés qu'ils diminuaient l'incidence des complications, par conséquent permettraient-ils de diminuer aussi l'incidence des antibiothérapies?

Lors de l'analyse descriptive des patients constituant la cohorte ainsi que leur comparaison selon le résultat de la PCR, nous avons pu constater une différence non significative avec un p à 0.07 en lien avec le sexe avec des PCR positives surtout chez les femmes. Aucune étude n'a actuellement démontré que le sexe avait une influence sur l'infection grippale. Ce résultat demanderait à être vérifié avec une étude multicentrique et surtout l'augmentation de la taille de l'échantillon.

## 6 Conclusion

Ce travail prouve la proportion considérable d'antibiotiques prescrits aux urgences dans le cadre d'une suspicion de grippe.

Il met également en évidence plusieurs facteurs de risque concernant cette prescription, certains résultats comme la présence d'une image radiologique évocatrice d'une pneumopathie ou l'hospitalisation des patients ne sont pas surprenants.

Cependant la mise en évidence d'une augmentation des prescriptions à partir de 30 ans est intéressante et ouvre de nombreuses perspectives de recherche.

De la même façon, la différence entre la proportion de documentation des co-infections et des pneumopathies radiologiques par rapport à la proportion de prescription des antibiotiques avait déjà été illustrée dans de précédentes études, ce qui rappelle le manque actuel de recommandation en termes d'utilisation des antibiotiques dans le cadre de la grippe et par conséquent les difficultés à estimer le taux d'antibiothérapie évitable.

Sur la même dynamique de réflexion, l'absence de recommandation officielle concernant le traitement antibiotique chez les patients ayant des comorbidités est certainement un axe clé pour comprendre les antibiothérapies évitables.

## 7 Annexes

### Annexe 1



Même en cas de faible épidémie, les risques liés à la grippe restent élevés, surtout chez les personnes fragiles.

L'ANNÉE DERNIÈRE,  
**77%\*** DES CAS DE **GRIPPE** admis en réanimation étaient

- 65+ ANS** DES SENIORS
- DES MALADES CHRONIQUES**
- DES FEMMES ENCEINTES**

# 5 BONNES RAISONS de passer à LA VACCINATION contre la grippe

- LA GRIPPE EST DANGEREUSE**  
Elle peut provoquer des complications graves : pneumonie, aggravation d'une maladie chronique existante, perte d'autonomie... voire des décès.
- LA GRIPPE EST IMPRÉVISIBLE**  
Les virus changent d'une année sur l'autre. On ne peut prévoir l'arrivée de l'épidémie. Alors n'attendez pas pour vous faire vacciner !
- LE VACCIN SAUVE DES VIES**  
Il aide à combattre le virus et réduit le risque de complications graves. C'est le meilleur moyen de se protéger : ainsi, il réduit le risque de décès liés à la grippe de 35% en moyenne chez les 65 ans et plus.
- LE VACCIN EST SANS DANGER**  
Les effets indésirables sont sans gravité : petite fièvre, douleur et rougeur au point d'injection.
- LE VACCIN PROTÈGE VOTRE ENTOURAGE**  
Il réduit le risque de transmission à vos proches.

Document réalisé en collaboration avec le ministère des Affaires sociales et de la Santé, et Santé publique France.

**65 ANS ET + | MALADES CHRONIQUES | FEMMES ENCEINTES**

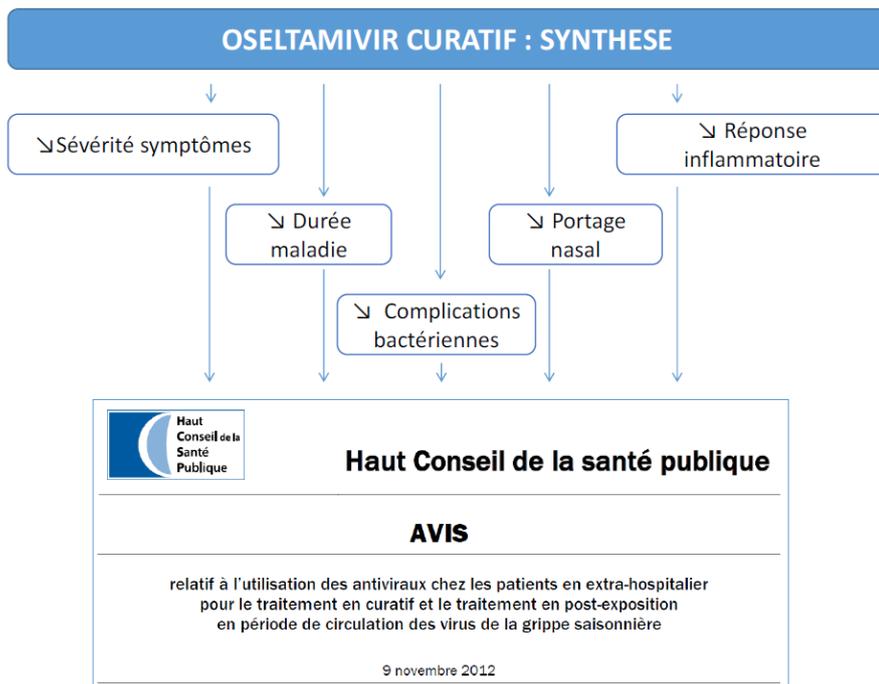
**POUR ÉVITER L'HOSPITALISATION, PASSEZ À LA VACCINATION.**

#lagrippejedison

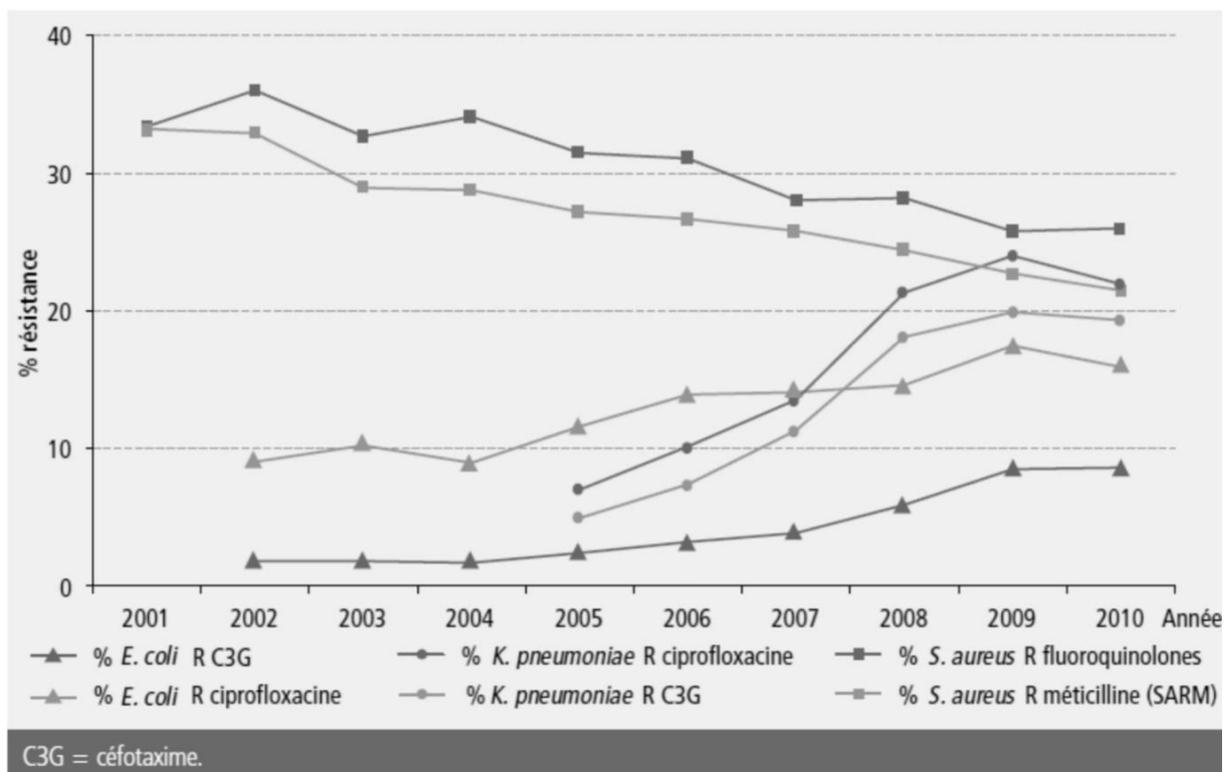
\* Source : Santé publique France pour l'hiver 2015 - 2016.

**PARLEZ-EN AVEC VOTRE MÉDECIN** [ameli-sante.fr](http://ameli-sante.fr)

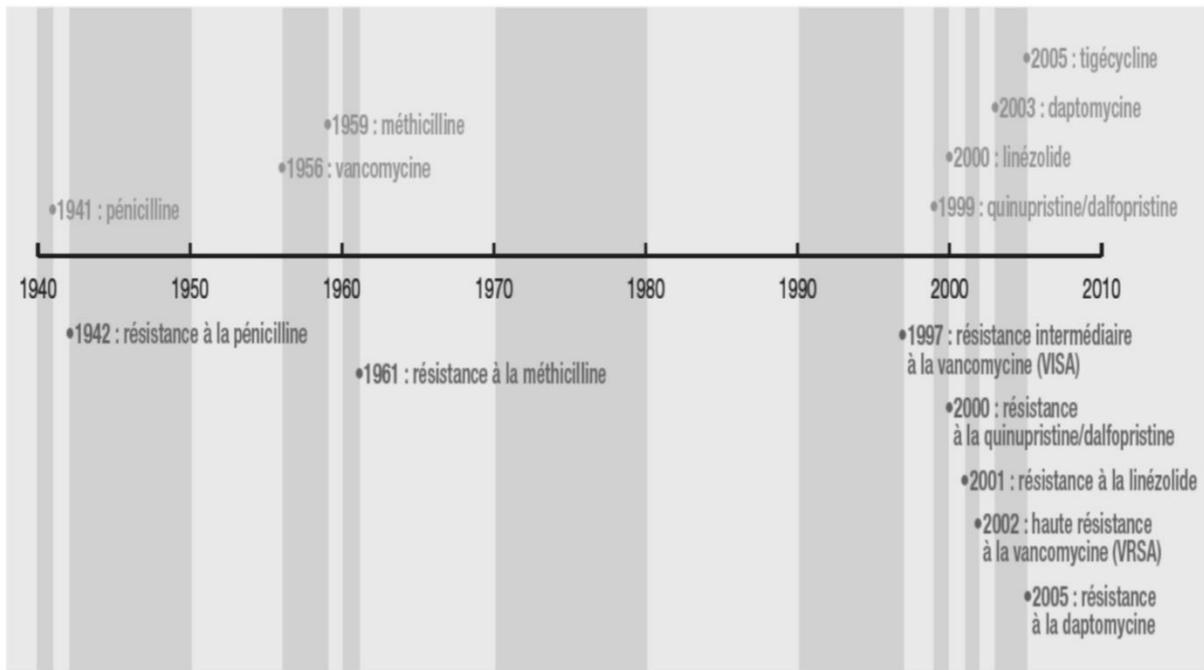
## Annexe 2



Annexe 3 : Evolution des pourcentages de résistance aux  $\beta$ -lactamines et aux fluoroquinolones chez *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* dans les bactériémies en France de 2001 à 2010. Réseau EARSS France. (Graphique issu du BEH de novembre 2012) (38)



Annexe 4 : Date de mise sur le marché des principaux antibiotiques anti-staphylococciques et isolement des premières souches résistantes. (36)



Annexe 5 : Base de donnée Libre office.

The screenshot shows a complex database form with multiple sections for data entry:

- Header:** Fields for patient identification (id, nom, prenom, naiss, ipp, nomUF, date.plvt) and a checkbox for 'sexe masculin'.
- Medical History (Anamnèse):** Includes symptoms like confusion, Fréq card / min, Fréq resp / min, SpO2, Temp, PA syst, PA diast, myalgies, frissons, rhinorrhée, sueurs, odynophagie, contage, asthénie, toux, dyspnée, and Fièvre.
- Antécédents (Past Medical History):** Lists conditions such as cancer, insuff card, mal cerebrovasc, mal rénale chron, mal hépat chron, mal card (hors insuff), immunodépression, obésité, grossesse en cours, diabète, mal neuro chron, mal resp chron, crépitations bilat, crépitations unilat, ronchi, sibilants, auctult pulm norm, pneumonie radio, pneumonie écho, épanch pleural, RP faite, Echo pulm faite, pH artériel, psO2, sodium, urée, glucose, hémotocrite, Procalcitonine, CRP, NTproBNP, leuco /mm3, PNN /mm3, lympho /mm3, ECBC prélevé, hémoc prélevée, Rés. hémoc, autre bact (hémoc), antigène Legionelle prélevé, antigène Legionelle positif, Rés. ECBC, and autre bact (ECBC).
- Antibiotic Treatment:** Six columns for antibiotics (antib n°1 to n°6), each with fields for 'autre', '1er jour', 'dernier jour', and checkboxes for 'avant', 'urgences', and 'sortie'.
- Diagnosis and Urgency:** Includes checkboxes for 'antiviral urg', 'aérosol urg', 'furosemide urg', 'Diagnostic urgences', and 'Diagnostic à la sortie de l'hôpital' (sepsis, pneumonie, grippe, bronchite, décomp resp, inf urin, inf dig, virose, OAP, autre).
- Disposition:** Fields for 'orientation après urg', 'isolement', 'transfert secondaire USI/USC', 'orient après serv soins aigus', and 'date décès'.

Annexe 6 : Antibiothérapie des infections respiratoires basses adultes immunocompétent.(29)

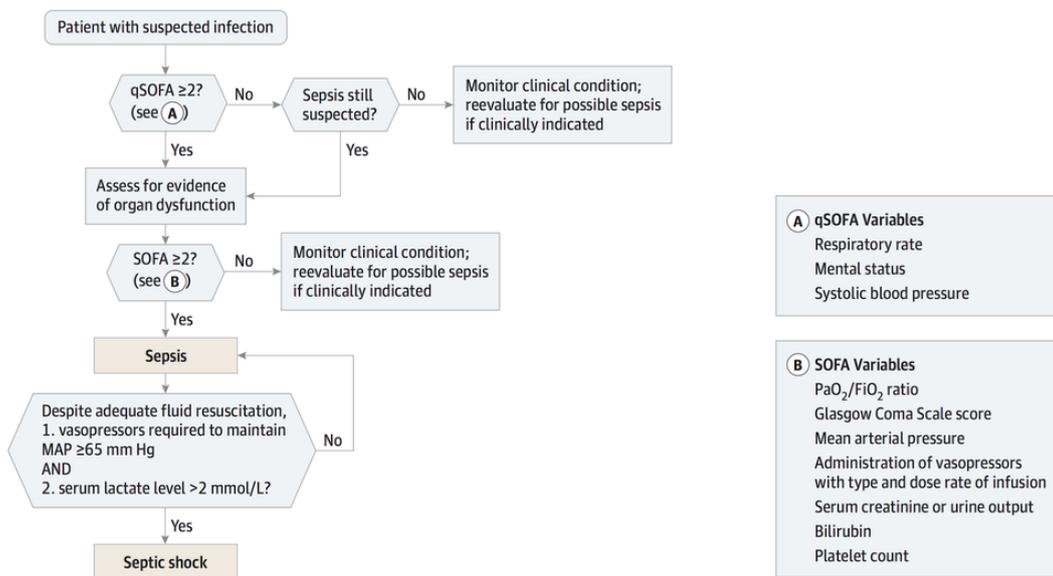
**Tableau 9 : Exacerbations de BPCO : Indications et choix de l'antibiothérapie**

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
<u>En absence d'EFR connus</u> <b>Absence de dyspnée</b>	<u>Résultats EFR connus</u> VEMS > 50%	Pas d'antibiotique	
<b>Dyspnée d'effort</b>	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement <b>purulente verdâtre</b>	<b>Amoxicilline</b> ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine <sup>1</sup>
<b>Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos</b>	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	<b>Amoxicilline/acide clavulanique</b> ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) <sup>2</sup>

\* L'émergence de souches sécrétrices de bêta-lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation  
Remarque : compte tenu des études, aucune hiérarchisation des molécules n'a pu être établie au sein de chaque groupe.

Annexe 7 : « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) »

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

## Annexe 8

Tableau 6  
Recommandations concernant le vaccin antigrippal inactivé : qui vacciner ?

Groupe à risque de complications élevé	Vaccination (grade des recommandations)
Personnes âgées de 65 ans et plus	recommandée (grade A)
Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge	recommandée (grade A)
Affections bronchopulmonaires chroniques obstructives dont <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme</li> <li>• Mucoviscidose, dysplasie bronchopulmonaire</li> </ul>	recommandée (grade C) recommandée (grade C) recommandée (grade C)
Insuffisance cardiaque graves et valvulopathies graves	recommandée (grade C)
Néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs	recommandée (grade C)
Diabète insulinodépendant ou non-insulinodépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime	recommandée (grade C)
Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose	recommandée (grade C)
Déficit immunitaire cellulaire dont <ul style="list-style-type: none"> <li>• les personnes atteintes par le VIH</li> </ul>	recommandée (grade C) recommandée (grade C)
Enfants et adolescents (six mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile)	recommandée (grade C)
grossesse (2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestre) durant la saison grippale	optionnelle <sup>a</sup> (grade C)
enfant de 6 à 23 mois	optionnelle <sup>a</sup> (grade C)
Groupe à risque de transmission élevé	Vaccination
Professionnel de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque	recommandée (grade A)
Personnel naviguant des bateaux de croisière et des avions, et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs.	recommandée (grade C)
Voyageur (à destination des tropiques, ou se rendant dans l'hémisphère nord entre novembre et mars ou dans l'hémisphère sud entre avril et septembre)	optionnelle <sup>a</sup> (grade C)

<sup>a</sup> Ces indications de vaccination n'ont pas été retenues par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

## 8 Bibliographie

1. Lina B. Grippe [Internet]. 2004 [cité 7 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP\\_2004\\_1\\_89.pdf](http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2004_1_89.pdf)
2. Berthélémy S. Prévention et traitement de la grippe. Actual Pharm [Internet]. janv 2015 [cité 10 mai 2018];54(542):36-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370014004327>
3. SPILF, COREB. Procédure actualisée de prise en charge globale d'un patient suspect de grippe saisonnière [Internet]. 2016 [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>
4. La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. INSTRUCTION N° DGS/RII/DGOS/DGCS /2016/4 du 08 janvier 2016 relative aux mesures de prévention et de contrôle de la grippe saisonnière [Internet]. 2016 [cité 7 janv 2018]. Disponible sur: [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/01/cir\\_40480.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/01/cir_40480.pdf)
5. Grippe [Internet]. Inserm. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/grippe>
6. Bonmarin I. Surveillance de la grippe en France métropolitaine, saison 2015-2016 - 2016\_32-33\_1.pdf. Bull Epidémiologique Hebd [Internet]. 11 oct 2016 [cité 19 janv 2017];(32-33). Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/32-33/pdf/2016\\_32-33\\_1.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/32-33/pdf/2016_32-33_1.pdf)
7. Campèse C. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017 / Influenza activity in France, season 2016 - 17. Bull Epidemiol Hebd. 2017;10.
8. Cellier F, Kergaravat P. Accueil aux urgences et hospitalisation d'un patient grippé. 2015.
9. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. Crit Care Med. 1 avr 2010;(38):91-7.
10. Mouton Y. Recommandations du groupe de travail « grippe face à une pandémie grippale due à virus non inclus dans le vaccin. Médecine Mal Infect [Internet]. févr 2000 [cité 30 août 2018];30(2):71-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X00887776>
11. Cesario TC, Yousefi S. Viral infections. Clin Geriatr Med. 1992;(8):735-43.
12. Upshur REG, Knight K, Goel V. Time-Series Analysis of the Relation between Influenza Virus and Hospital Admissions of the Elderly in Ontario, Canada, for Pneumonia, Chronic Lung Disease, and Congestive Heart Failure. Am J Epidemiol [Internet]. 1 janv 1999 [cité 29 sept 2018];149(1):85-92. Disponible sur: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a009731>
13. Chidiac C, Maulin L. Utilisation des antibiotiques au cours de la grippe. Médecine Mal Infect [Internet]. avr 2006 [cité 23 janv 2017];36(4):181-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X06000473>
14. Kaiser L, Keene ON, Hammond MJ, Elliott M, Hayden FG. Impact of Zanamivir on Antibiotic Use for Respiratory Events Following Acute Influenza in Adolescents and Adults. Arch Intern

- Med [Internet]. 27 nov 2000 [cité 29 sept 2018];160(21):3234-40. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485557>
15. Nayman Alpat S, Usluer G, Ozgunes I, Doyuk Kartal E, Erben N. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza Infection. *Influenza Res Treat* [Internet]. 2012 [cité 30 août 2018];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447285/>
  16. Rodríguez A, Álvarez-Rocha L, Sirvent JM, Zaragoza R, Nieto M, Arenzana A, et al. Recommendations of the Infectious Diseases Work Group (GTEI) of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC) and the Infections in Critically Ill Patients Study Group (GEIPC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) for the diagnosis and treatment of influenza A/H1N1 in seriously ill adults admitted to the Intensive Care Unit. *Med Intensiva Engl Ed* [Internet]. 1 mars 2012 [cité 30 août 2018];36(2):103-37. Disponible sur: <http://www.medintensiva.org/en/recommendations-infectious-diseases-work-group/articulo/S2173572712000409/>
  17. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-Acquired Respiratory Coinfection in Critically Ill Patients With Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus. *CHEST* [Internet]. 1 mars 2011 [cité 30 août 2018];139(3):555-62. Disponible sur: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(11\)60122-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(11)60122-0/fulltext)
  18. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, Bramley AM, Finelli L, for the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Influenza-Associated Pneumonia Among Hospitalized Patients With 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus--United States, 2009. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 mai 2012 [cité 30 août 2018];54(9):1221-9. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis197>
  19. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. 1 sept 2013 [cité 7 janv 2018];7:105-13. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12089/abstract>
  20. Sethi S. Bacterial pneumonia managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease. *Geriatrics*. mars 2002;57:56-61.
  21. Casalegno J-S, Escuret V, Celard M, Bouscambert M, Frobert E, Mekki Y, et al. Cas de pneumopathie nécrosante communautaire secondaire à la surinfection d'une grippe saisonnière H1N1 par un streptocoque invasif du groupe A. *Médecine Mal Infect* [Internet]. déc 2010 [cité 10 mai 2018];40(12):710-2. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X10000624>
  22. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie en 2005. Texte long. *Médecine Mal Infect* [Internet]. nov 2005 [cité 18 janv 2017];35:S245-73. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X05002064>
  23. Rapport COREB Grippe saisonnière v16122010 - 2010-12-16 - Rapport COREB Grippe saisonniere.pdf [Internet]. 2010 [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: <http://urgentologue.free.fr/dmdocuments/risque/Grippe/2010-12-16%20-%20Rapport%20COREB%20Grippe%20saisonniere.pdf>
  24. Doo Ryeon Chung, Kyungmin Huh. Novel pandemic influenza A (H1N1) and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 10 janv 2015;13(2):197-207.

25. Martinot M, Heller R, Martin A, Sagot E, Souply L, Mothes A, et al. Contribution of systematic RT-PCR screening for influenza during the epidemic season. *Médecine Mal Infect* [Internet]. mars 2014 [cité 12 mai 2016];44(3):123-7. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X14000250>
26. Busson L, Mahadeb B, De Foor M, Vandenberg O, Hallin M. Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. nov 2016 [cité 18 janv 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889316303984>
27. Dugas AF, Valsamakis A, Atreya MR, Thind K, Alarcon Manchego P, Faisal A, et al. Clinical diagnosis of influenza in the ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. juin 2015 [cité 12 mai 2016];33(6):770-5. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675715001527>
28. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire: air ou gouttelettes. Recommandations pour la pratique clinique. Hygiènes 2013. [Internet]. 2013 [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: [https://sf2h.net/wp-content/uploads/2013/03/SF2H\\_recommandations\\_air-ou-gouttelettes\\_2013.pdf](https://sf2h.net/wp-content/uploads/2013/03/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf)
29. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the Laboratory in Diagnosis of Influenza during Seasonal Epidemics and Potential Pandemics. *J Infect Dis* [Internet]. nov 2006 [cité 27 mai 2018];194(s2):S98-110. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/507554>
30. [Le\\_point\\_sur\\_reperes\\_TROP\\_grippe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_point_sur_reperes_TROP_grippe.pdf) [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le\\_point\\_sur\\_reperes\\_TROP\\_grippe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_point_sur_reperes_TROP_grippe.pdf)
31. Abraham MK, Perkins J, Vilke GM, Coyne CJ. Influenza in the Emergency Department: Vaccination, Diagnosis, and Treatment: Clinical Practice Paper Approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. *J Emerg Med* [Internet]. mars 2016 [cité 12 mai 2016];50(3):536-42. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467915011476>
32. Choudhary ML, Anand SP, Heydari M, Rane G, Potdar VA, Chadha MS, et al. Development of a multiplex one step RT-PCR that detects eighteen respiratory viruses in clinical specimens and comparison with real time RT-PCR. *J Virol Methods* [Internet]. avr 2013 [cité 10 mai 2018];189(1):15-9. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166093413000049>
33. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA*. 23 févr 2000;283(8):1016-24.
34. Zhang H-L, Tan M, Qiu A-M, Tao Z, Wang C-H. Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 12 déc 2017 [cité 30 août 2018];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5727987/>
35. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine Mal Infect* [Internet]. mai 2011 [cité 28 mai 2018];41(5):221-8. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X10002763>

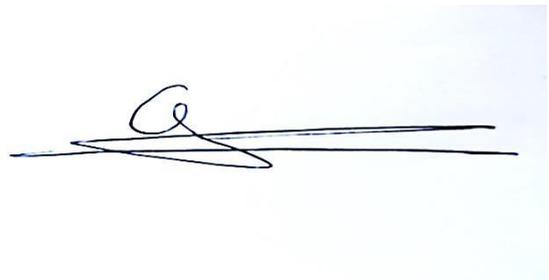
36. Mosnier A. Place de la prescription antibiotique dans la prise en charge de la grippe. In Paris; 2002 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.grog.org/documents/jour\\_2002/amm2.pdf](http://www.grog.org/documents/jour_2002/amm2.pdf)
37. Chidiac C. INA GRIPPE-DUATB. 9ème ICID. 2000.
38. Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2000 [cité 23 janv 2017];19(11):834–842. Disponible sur: <http://link.springer.com/article/10.1007/s100960000376>
39. Mirsuki DA, Lipson DA, Changolkar AK. Inappropriate antibiotic prescribing in managed care subjects with influenza. *Am J Manag Care*. 2011;17(9):601-9.
40. Carrat F, Schwarzinger M, Housset B, Valleron AJ. antibiotic treatment for influenza does not affect resolution of illness, secondary visits or lost workdays. [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.onionseek.com/fr/search/web/?q=antibiotic%20treatment%20for%20influenza%20does%20not%20affect%20resolution%20of%20illness&id\\_event=5b0c3dc18942b517c059de5d](https://www.onionseek.com/fr/search/web/?q=antibiotic%20treatment%20for%20influenza%20does%20not%20affect%20resolution%20of%20illness&id_event=5b0c3dc18942b517c059de5d)
41. Woerther P.L, Andremont A. Comment expliquer la résistance aux antibiotiques? *Rev Prat*. sept 2012;(62(7)):967-71.
42. Arlet G. Panorama épidémiologique des résistances aux antibiotiques en France et dans le monde. *Rev Prat*. sept 2012;(62):962-7.
43. Vaux S, Haus Cheymol R, La Ruche G, Rabaud C. Rapport Institut de Veille Sanitaire (INVS) : Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. France; 2012 nov p. 471-93. Report No.: 42-43.
44. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing Prevalence of Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200012283432603>. 2009 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200012283432603?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200012283432603?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
45. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. 23 juill 2011;378(9788):369-71.
46. Fromentin R, Passouant M-C, Daurès J-P, Bergé C. Coût des antibiotiques dans la grippe en Languedoc-Roussillon. In Paris; 2002 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: [http://www.grog.org/documents/jour\\_2002/fromentin\\_vf.pdf](http://www.grog.org/documents/jour_2002/fromentin_vf.pdf)
47. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 16. Bilan préliminaire. Saison 2017-2018 [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16.-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018>
48. Agence du médicament. Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire [Internet]. 1998 [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9456a84ac84d7bf9aa8beb37cfada46.pdf)
49. Thorpe JM, Smith SR, Trygstad TK. Trends in emergency department antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections. *Ann Pharmacother*. juin 2004;38(6):928-35.

50. Brown DW, Taylor R, Rogers A, Weiser R, Kelley M. Antibiotic prescriptions associated with outpatient visits for acute upper respiratory tract infections among adult Medicaid recipients in North Carolina. *N C Med J.* août 2003;64(4):148-56.
51. Ciesla G, Leader S, Stoddard J. Antibiotic prescribing rates in the US ambulatory care setting for patients diagnosed with influenza, 1997–2001. *Respir Med [Internet].* nov 2004 [cité 12 mai 2016];98(11):1093-101. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611104001507>
52. Delecour PA. Particularités de la grippe chez la personne âgée au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, hiver 2014-2015. :64.
53. Âge moyen et âge médian de la population en 2018 | Insee [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381476>
54. Irwin DE, Weatherby LB, Huang W-Y, Rosenberg DM, Cook SF, Walker AM. Impact of patient characteristics on the risk of influenza/ILI-related complications. *BMC Health Serv Res [Internet].* 21 août 2001 [cité 23 sept 2018];1:8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC57009/>
55. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 8 janv 2003;289(2):179-86.
56. Perrotta DM, Decker M, Glezen WP. Acute respiratory disease hospitalizations as a measure of impact of epidemic influenza. *Am J Epidemiol.* sept 1985;122(3):468-76.
57. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health [Internet].* juill 1986 [cité 23 sept 2018];76(7):761-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1646876/>
58. Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00052500.htm>
59. Payet C, Lutringer-Magnin D, Cassier P, Lina B, Argaud L, Allaouchiche B, et al. Description des cas confirmés de grippe A(H1N1)pdm09 admis en réanimation et identification des facteurs de gravité. *Médecine Mal Infect [Internet].* févr 2013 [cité 18 janv 2017];43(2):81-4. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X13000322>
60. Jacoby DB. Virus-Induced Asthma Attacks. *JAMA [Internet].* 13 févr 2002 [cité 23 sept 2018];287(6):755-61. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194627>
61. Myles P, Nguyen-Van-Tam JS, Semple MG, Brett SJ, Bannister B, Read RC, et al. Differences between asthmatics and nonasthmatics hospitalised with influenza A infection. *Eur Respir J [Internet].* avr 2013 [cité 23 sept 2018];41(4):824-31. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612580/>
62. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med [Internet].* 1 nov 2017 [cité 23 sept 2018];35(11):1730-3. Disponible sur: [https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(17\)30509-0/fulltext](https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(17)30509-0/fulltext)
63. Criswell BS, Couch RB, Greenberg SB, Kimzey SL. The lymphocyte response to influenza in humans. *Am Rev Respir Dis.* sept 1979;120(3):700-4.

64. Dolin R, Richman DD, Murphy BR, Fauci AS. Cell-mediated immune responses in humans after induced infection with influenza A virus. *J Infect Dis.* mai 1977;135(5):714-9.
65. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, Gregg KS, Riddell J, Mangino JE, et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013-14. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2016;80:12-9.



Vu, le Président du Jury,  
(*Monsieur le Professeur David BOUTOILLE*)



Vu, le Directeur de Thèse,  
(*Madame le Dr Océane GRIGNON*)

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(*Madame le Professeur Pascale JOLIET*)

## 9 Résumé

NOM : ANDRE

PRENOM : Sindy

**Titre de Thèse :** Fréquence et déterminants de la prescription des antibiotiques chez les patients ayant un prélèvement pour PCR grippe aux urgences.

---

**Contexte :** La grippe est une des pathologies infectieuses respiratoire les plus fréquentes. 2 à 8 millions de personnes en sont atteintes en France / an en moyenne. Les antibiotiques n'ont pas leur place dans le traitement de la grippe sauf en cas de suspicion de surinfection ou de co-infection bactérienne. Ces molécules sont trop fréquemment employées dans un contexte viral pur, avec une fréquence supérieure à l'incidence des complications. La fréquence des patients traités par antibiotiques aux urgences parmi ceux ayant une PCR grippe aux urgences n'est pas connue, de même que les facteurs de risque d'être traité par antibiotique aux urgences.

**Objectif :** Déterminer la proportion de patients traités par antibiotiques aux urgences adultes, parmi les patients ayant une PCR prélevée ainsi que les facteurs déterminants de cette prescription.

**Méthode :** Recueil rétrospectif des données concernant les patients ayant eu une PCR grippe prélevée aux urgences adultes du CHU de Nantes au cours de l'épidémie grippale de 2016-2017.

**Résultats :** Ont été inclus 258 patients, 107 PCR étaient positives avec 64,5% [54,7 – 73,5] de sérotype A. 53,5% [47,1 – 59,7] ont bénéficié d'une antibiothérapie aux urgences. La proportion de traitements antibiotiques était similaire dans les groupes PCR positive et négative. 49.5% [40 – 59.4] des PCR positives recevaient des antibiotiques au cours de l'hospitalisation. 95.7% [91-98.4] des patients recevant un antibiotique avaient plus de 30 ans, OR=7 ; 85.5% [75.5 – 91] présentaient au moins une comorbidité, p=0.002, 60%[51.5 – 68.4] avaient une dyspnée, p=0.0002 ; 55%[46.4 – 63.6] un signe de gravité, p=0.002 ; 12.3%[7.3 – 19] une hyperleucocytose > 18000/mm<sup>3</sup>, OR=3.8 ; 41% [33 – 50] présentaient une pneumopathie radiologique, OR=5.3 ; et 80% [83.6 – 94.3] étaient hospitalisés ( USI : OR=6.6 ; service MCO : OR=2.6). Une co-infection bactérienne a pu être documentée pour 9,4% des patients grippés. Une PCR positive était responsable d'une baisse de la prescription d'antibiotique au cours de l'hospitalisation.

**Conclusion :** La proportion d'antibiotiques prescrits aux urgences dans le cadre d'une suspicion de grippe est considérable. Plusieurs facteurs de risque sont identifiés dont certains restent discutables. La proportion de documentation des co-infections et des pneumopathies radiologiques par rapport aux prescriptions d'antibiotiques amènent au questionnement sur la part évitable d'antibiothérapie et au manque de recommandation.

---

### MOTS-CLES

Grippe; Infection bactérienne; Pneumonie; Inhibiteur de neuraminidase ; Antibiotique ; Service d'urgences