

La résistance a été mise en évidence par un test fluorimétrique *in vitro* qui permet de mesurer la concentration inhibitrice 50 % (CI50) des INA sur les virus grippaux. Les principales mutations de résistance aux INA concernent le gène codant la NA. Tous les virus définis comme résistants par le test phénotypique portent la substitution His274Tyr, connue pour conférer un haut niveau de résistance à l'oseltamivir aux virus A(H1N1). Cette même mutation de résistance a été décrite pour des virus A(H5N1) isolés de patients atteints de grippe aviaire sous prophylaxie ou traitement par oseltamivir.

En France, il a été observé un gradient géographique du pourcentage de virus H1N1 résistants à l'oseltamivir entre d'une part le nord et le sud et d'autre part l'ouest et l'est. En effet, selon la dernière mise à jour, les taux de virus résistants pour les cinq grandes inter-régions étaient les suivants : Nord-Ouest 61 %, Île-de-France 55 %, Nord-Est 40 %, Sud-Ouest 44 % et Sud-Est 36 %. Au cours de la surveillance, nous avons assisté à une progressive augmentation du pourcentage de souches résistantes, avec un taux passant de 30 % à près de 60 % de la semaine 48/2007 à la semaine 09/2008. Aucune différence clinique n'a été constatée entre les patients

infectés par les virus résistants ou sensibles. De même, aucune surmorbidity ou surmortalité n'a été observée avec ces souches résistantes. La fréquence importante de virus naturellement résistants à l'oseltamivir durant la saison 2007-08 en Europe (environ 24 %) est inattendue et les raisons de cette émergence restent pour le moment inexplicables. Même sans pression de sélection par les antiviraux, les virus grippaux sont en perpétuelle évolution. Il est possible qu'une souche résistante ait émergé spontanément ou chez un patient traité par l'oseltamivir et ait continué à se propager dans la collectivité.

La grippe nosocomiale chez les adultes à l'hôpital Edouard Herriot, Lyon (France), hivers 2004-2005, 2005-2006 et 2006-2007

Corinne Régis¹, Christine Gorain¹, Silene Pires-Cronenberger¹, Marie-Noëlle Crozet¹, Mounia Moalla¹, Fatiha Najjoulah², Vanessa Escuret², Florence Morfin², Laurence Pollissard³, Béatrice Barret³, Bruno Lina², Nicolas Voirin¹, Philippe Vanhems (philippe.vanhems@chu-lyon.fr)¹

¹ / Service d'hygiène, épidémiologie et prévention, hôpital Edouard Herriot, Lyon ; laboratoire d'épidémiologie et santé publique. CNRS UMR 5558, Université Lyon 1, France

² / Laboratoire de virologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France ³ / Sanofi Pasteur, Lyon, France

Résumé / Abstract

Introduction – La grippe est une infection qui peut être nosocomiale, mais la nosocomialité est peu documentée, notamment en court séjour. Une étude a été conduite à l'hôpital Edouard Herriot à Lyon afin de décrire les cas de grippe nosocomiale ainsi que les éventuelles transmissions intra-hospitalières.

Méthodes – Pendant trois saisons hivernales de 2004 à 2007, les patients hospitalisés et le personnel soignant présentant un syndrome grippal ont été inclus dans cette étude. Pour chaque cas, des données médicales étaient recueillies et un écouvillonnage nasal était réalisé afin de poser le diagnostic virologique. Les cas ont été définis de la manière suivante : cas index, cas secondaires, cas communautaires et cas nosocomiaux. Les contacts quotidiens du cas étaient documentés afin de décrire les potentielles transmissions pouvant avoir eu lieu au sein de l'hôpital.

Résultats – Parmi les 276 individus inclus dans l'étude, une grippe confirmée a été identifiée chez 61 personnes (22 %). Le caractère nosocomial a été retenu chez 11 patients (28 %) et 10 soignants (45 %). Des transmissions potentielles ont été observées lors de chaque saison.

Conclusion – La présence de grippe nosocomiale ainsi que la présence de cas de transmission interhumaine dans l'établissement chaque saison soulignent l'importance des mesures d'hygiène et de la vaccination.

Nosocomial influenza at Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France, winters 2004-2005, 2005-2006 and 2006-2007

Introduction – Influenza can be nosocomial, although the nature of this infection is little documented. A study was performed in Edouard Herriot hospital in Lyons to describe nosocomial cases of influenza and potential intra hospital transmissions.

Method – During three winter seasons from 2004 to 2007, hospitalised patients and health care workers with flu syndromes were included in the study. For each case, medical data were collected and a nasal swab was done for virological diagnosis. Cases were defined as index cases, secondary cases, community cases and nosocomial cases. Daily contacts with cases were also searched in order to describe potential transmissions within the hospital.

Results – Among the 276 cases included in the study, 61 individuals (22%) presented a confirmed influenza. Nosocomial influenza was observed within 11 patients (28%) and 10 health care workers (45%). Potential transmissions were documented for each season.

Conclusion – Nosocomial influenza and the existence of interhuman transmission each season highlight the importance of preventive measures and vaccination.

Mots clés / Key words

Grippe nosocomiale, épidémiologie, virologie / *Nosocomial influenza, epidemiology, virology*

Introduction

La grippe est une infection qui peut être nosocomiale. La transmission nosocomiale de la grippe a été mise en évidence dans des services de long séjour [1] et plus rarement dans les services de court séjour. Des épidémies y ont été décrites, mais le nombre de cas est probablement sous-estimé [2]. Chez les personnes âgées, la grippe peut avoir des conséquences graves et peut entraîner le décès [3]. Le personnel soignant participe à la chaîne de transmission, facilitée par une couverture vaccinale particulièrement basse [4]. Le Service d'épidémiologie, hygiène et prévention de l'hôpital Édouard Herriot (HEH) associé au laboratoire de virologie Est des Hospices civils de Lyon a mis en place une étude prospective visant à recenser les syndromes grippaux diagnostiqués à l'hôpital, afin d'estimer l'incidence de la grippe nosocomiale et de connaître l'intensité de la transmission nosocomiale pouvant avoir eu lieu au sein de l'établissement dans des services de court séjour.

Méthodes

L'hôpital Édouard Herriot est un hôpital pavillonnaire de 1 159 lits. Plusieurs unités (15 en 2004/2005, 32 en 2005/2006 et 33 en 2006/2007) réparties dans des services de chirurgie, médecine, gériatrie et urgences ont accepté de participer à l'étude.

Chaque hiver (2004/2005 ; 2005/2006 ; 2006/2007), la période de surveillance dépendait de l'intensité de l'épidémie (information des réseaux nationaux de surveillance de la grippe [5,6]). Elle s'est étendue du 15 novembre 2004 au 15 avril 2007.

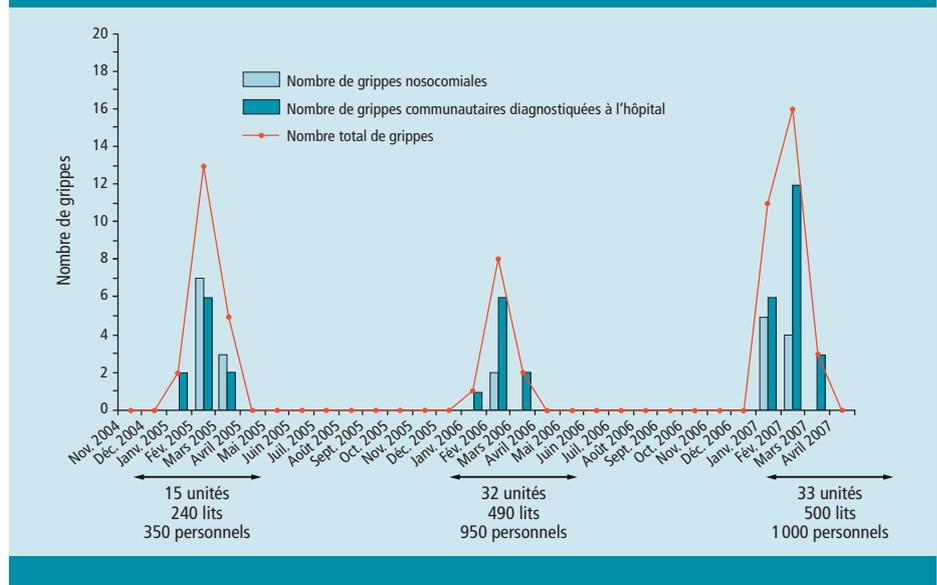
Une participation à cette étude était proposée à tous les individus présentant un syndrome grippal, soignants ou patients hospitalisés. Un syndrome grippal était défini par la présence d'une fièvre > 37,8 °C en l'absence de prise d'antipyrétique, ou d'une toux ou mal de gorge, ou d'un autre signe respiratoire (dyspnée...) ou général (myalgies, asthénie...). Des données médicales, les sources d'infection potentielles, ainsi que le statut vaccinal étaient documentés pour chaque individu qui acceptait de participer. Un prélèvement nasal permettant de confirmer le diagnostic virologique était réalisé.

Un cas communautaire était un patient ayant présenté ses symptômes moins de 72 heures après son admission à l'hôpital ou un soignant n'ayant pas de source connue dans l'hôpital. Un cas nosocomial était un patient ayant présenté ses symptômes 72 heures ou plus après son hospitalisation ou un soignant ayant eu un contact avec un individu ayant présenté un syndrome grippal à l'intérieur de l'hôpital.

Un cas index était un patient ou soignant n'ayant aucune source connue à l'hôpital et un cas secondaire était un individu patient ou soignant ayant eu un contact avec un cas index pendant sa période de contagion.

Chaque individu était suivi quotidiennement pendant cinq jours afin de connaître l'évolution de son syndrome. Ses contacts pouvant devenir éventuel-

Figure 1 Gripes confirmées observées entre 2004 et 2007 à l'hôpital E. Herriot (Lyon, France) chez les adultes / **Figure 1** Cases of confirmed influenza observed between 2004 and 2007 at E. Herriot Hospital (Lyons) in adults, France



lement des cas secondaires étaient recherchés. Chaque service où était diagnostiqué un cas était suivi pendant 10 jours.

Diagnostic virologique

Les prélèvements ont été réalisés à partir d'un écouvillonnage au niveau de la fosse nasale avec un écouvillon « virocult ». Les recherches du virus *influenza* ont été effectuées par immuno-capture ELISA, culture sur les cellules DMCK et Polymerase Chain Reaction.

Résultats

À l'hôpital, entre 2004 et 2007, l'épidémie de grippe a été d'intensité différente suivant les années. Durant les trois saisons, 276 cas de syndromes grippaux ont été inclus dans l'étude (71 en 2004/2005, 121 en 2005/2006 et 84 en 2006/2007), soit 168 patients adultes (Pa) et 108 soignants (S). Seulement 3 patients présentant un syndrome grippal ont refusé de participer à l'étude. Une grippe confirmée virologiquement a été identifiée chez 61 personnes, dont 39 patients adultes (12 en

2004/2005, 8 en 2005/2006 et 19 en 2006/2007) et 22 soignants (8 en 2004/2005, 3 en 2005/2006 et 11 en 2006/2007).

Parmi ces 61 gripes, 21 (34 %) étaient nosocomiales (figure 1) soit 11 Pa (28 % des patients grippés) et 10 S (45 % des soignants grippés). Chez les 11 patients ayant présenté une grippe nosocomiale, une grippe A a été identifiée chez 10 personnes d'âge médian 64 ans et une grippe B chez une patiente de 66 ans. Les 10 soignants ayant présenté une grippe nosocomiale étaient principalement des femmes (90 %) d'âge médian 49 ans. Parmi ces soignants, 3 ont eu une grippe B et 7 une grippe A (tableau 1). La durée des symptômes était identique, qu'il s'agisse des cas présentant une grippe communautaire (moyenne de 6,8 jours) ou des cas présentant une grippe nosocomiale (moyenne de 7,5 jours) ($p=0,41$). Les individus ayant une grippe nosocomiale avaient une température médiane à 38,9° C contre une température médiane à 38,7° C pour les individus avec une grippe communautaire.

Tableau 1 Caractéristiques des cas de gripes confirmées durant les trois saisons hivernales de 2004 à 2007, France / **Table 1** Characteristics of confirmed influenza cases during three winter seasons between 2004 to 2007, France

	Gripes communautaires		Gripes nosocomiales	
	Patients	Soignants	Patients	Soignants
Effectif	28	12	11	10
Sexe ratio (H/F)	0,12	0,2	0,38	0,11
Âge (années)				
Médian	80	36	66	49
Min-Max	24-97	22-53	22-92	33-58
Tabagisme	3 (10,7 %)	5 (42 %)	1 (9,1 %)	1 (10,0 %)
Typage grippe A / B	23 / 5	11 / 1	10 / 1	7 / 3
Hospitalisation en chambre individuelle	13 (46,4 %)	–	3 (27,3 %)	–
Autre infection dans le service	1 (3,6 %)	–	1 (9,1 %)	–

Au cours de l'étude, des prélèvements ont été réalisés de 0 jusqu'à 20 jours après l'apparition des symptômes (médiane : deux jours). Le virus a été retrouvé au plus tard cinq jours après le début des symptômes (médiane : deux jours) [8] sauf pour un patient pour lequel le virus a été retrouvé 12 jours après le début des symptômes lors d'un lavage broncho-alvéolaire.

Un cas de grippe secondaire est apparu chez un patient dès 24 heures après l'admission. Ce délai ne nous permet pas de le considérer comme un cas nosocomial (délai >72 heures) [7], cependant il existait une source avérée à l'intérieur du service (figures 2a et 2b).

Des transmissions nosocomiales sont survenues chaque saison, 9 en 2004/2005 (figure 3), 1 en 2005/2006 et 4 en 2006/2007. Ces transmissions ont été observées de Pa à Pa (36 %) de Pa à S (43 %) et de S à S (21 %). Parmi les soignants impliqués, 7 ont été cas secondaires (dont 1 vacciné) et 9 (dont 2 vaccinés) ont été impliqués dans ces 14 épisodes de cas groupés (≥ 2 cas). Pour 6 (43 %) de ces transmissions, un individu vacciné, patient ou soignant, en était à l'origine. En 2004/2005, aucune transmission n'a été observée dans un service où 75 % de personnel était vacciné. Au contraire, dans un autre service où 5 % du personnel était vacciné, 4 cas de transmission ont été observés (1 de Pa à S et 3 de S à S). Toutes les transmissions ont eu lieu à l'intérieur d'un service et aucune transmission n'a été observée entre différents services.

Parmi les individus inclus dans l'étude, 106/276 (38 %) étaient vaccinés contre la grippe. Une grippe confirmée a été retrouvée chez 16 individus vaccinés (15 %) dont 13 Pa et 3 S. Ces soignants avaient été vaccinés au minimum 81 jours avant leur syndrome grippal. Parmi les individus ayant présenté une grippe nosocomiale, 2 patients de 91 et 85 ans (2 grippe A au cours de la saison 2004/2005) et 2 soignants de 42 et 49 ans étaient vaccinés (1 grippe A et 1 grippe B en 2004/2005).

Figure 2b Délai entre la date d'entrée à l'hôpital et la date de début des symptômes pour les patients ayant présenté une grippe confirmée, France / Figure 2b Delay between the date of hospital admission and date of onset of symptoms for patients with confirmed flu, France

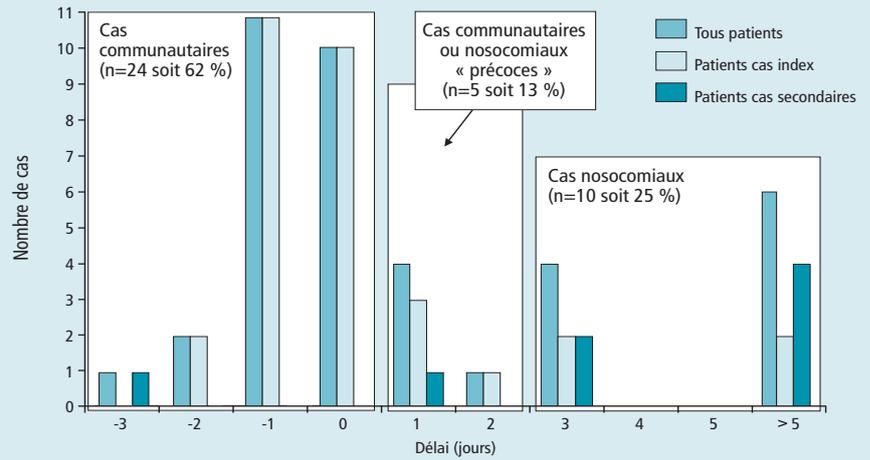


Figure 3 Exemple de chaîne de transmission de gripes confirmées dans deux unités d'un service de l'hôpital E. Herriot (Lyon, France) / Figure 3 Example of potential transmission of confirmed cases of influenza in two units of E. Herriot hospital (Lyon, France)

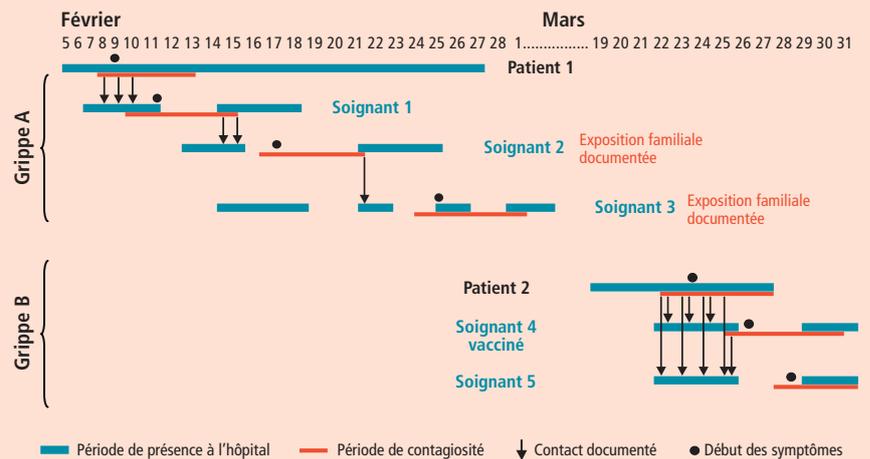
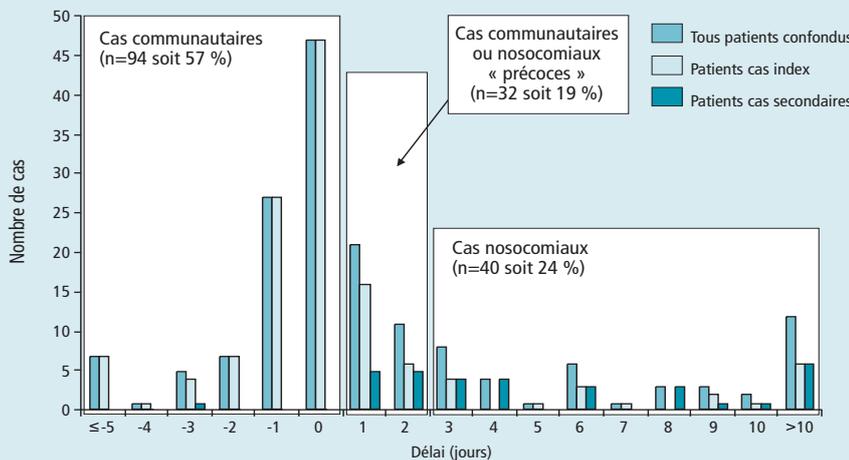


Figure 2a Délai entre la date d'entrée à l'hôpital et la date de début des symptômes pour les patients ayant présenté un syndrome grippal, France / Figure 2a Delay between the date of hospital admission and date of onset of symptoms for patients influenza like illness syndrome, France



Des complications liées au syndrome grippal ont été observées : 1 cas de complications cardiaques, 4 cas de complications respiratoires ont été identifiés chez les cas grippés. Chez les individus ayant présenté une grippe nosocomiale, un patient vacciné a présenté des complications cardiaques et un soignant non vacciné a eu sa grippe compliquée d'une angine. Une femme de 49 ans, non vaccinée, ayant pour antécédents un cancer du sein avec métastases et ayant une grippe nosocomiale est décédée durant son séjour à l'hôpital.

Discussion - Conclusion

Selon les Groupes régionaux d'observation de la grippe, les trois saisons étudiées ont été marquées par des épidémies de moyenne (2004/2005) et de faible intensité (2005/2006 et 2006/2007). Cependant, des cas de grippe nosocomiale et de transmission ont été observés chaque saison. L'épidémie de 2004/2005 a montré une différence

entre la souche circulante de type A et la souche vaccinale, ce qui peut expliquer les transmissions observées cette saison ayant pour origine des individus vaccinés (cette situation ne s'est pas reproduite les saisons suivantes). L'épidémie de 2005/2006 a présenté une majorité de grippe B. Il a été montré que la souche B pourrait être moins épidémiogène que la souche A [9], ce qui pourrait expliquer le faible nombre de transmission au cours de cette saison.

Selon la littérature, une grippe est considérée comme nosocomiale si elle apparaît 72 heures ou plus après l'admission [7]. Dans cette étude, 5 patients ont présenté une grippe confirmée après 24 ou 48 heures d'hospitalisation (4 patients après 24 heures ou 5 patients après 48 heures). La présence de ces cas pourrait nous amener à reconsidérer ce délai de 72 heures comme critère de définition d'une grippe nosocomiale.

Les transmissions observées, probablement limitées par la présentation pavillonnaire de l'hôpital, mettent en évidence le rôle essentiel de la vaccination chez les professionnels de santé pour diminuer la diffusion du virus. Malgré un retour des résultats chaque année auprès des services, la couverture vaccinale est restée faible sur cet hôpital avec

en moyenne 17 à 20 % du personnel vacciné. Plus de 40 % des soignants inclus ayant une grippe confirmée ont présenté une grippe nosocomiale, ce nombre élevé souligne l'importance des précautions d'hygiène dont le lavage des mains associé au port du masque pour éviter la transmission par gouttelettes. Par ailleurs, il est possible qu'au cours du temps les personnels aient été davantage sensibilisés aux mesures d'hygiène autour des cas

compte tenu de l'existence de l'étude. Une limite à cette étude peut être la définition retenue de la grippe qui est très sensible mais peu spécifique.

Suite à ces trois années, une surveillance a été mise en place à l'hôpital Edouard Herriot durant l'hiver 2007/2008 dans un contexte de routine et non de recherche. Les résultats, associés à ceux de 2004 à 2007 permettront de sensibiliser les soignants sur l'utilité de la vaccination et son importance pour limiter la transmission nosocomiale du virus.

Remerciements

Cette étude a été financée par un Programme hospitalier de recherche clinique régional obtenu en 2005, et par Sanofi Pasteur.

Nous remercions les patients pour leur participation, les responsables des services et tout le personnel ayant accepté

de participer, ainsi que le Docteur C. Luxemburger pour ses commentaires.

Références

[1] Monto AS, Rotthoff J, Teich E *et al.* Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(4):459-64.

[2] Andrieu AG, Paute J, Glomot L, Jarlier V, Belmin J. Épidémie de grippe nosocomiale dans un service de gériatrie. Efficacité des mesures de prévention. *Presse Med.* 2006; 35:1419-26.

[3] Newall AT, Wood JG, MacIntyre CR. Influenza-related hospitalisation and death in Australians aged 50 years and older. *Vaccine.* 2008; 26(17):2135-41.

[4] Valour F, Maulin L, Ader F, Perpoint T, *et al.* Vaccination against influenza: results of a study on vaccination coverage among health care workers in the Croix-Rousse Hospital (Hospitals of Lyon). *Med Mal Infect.* 2007; 37(1):51-60.

[5] GROG: Groupe régionaux d'observation de la grippe. <http://www.grog.org>

[6] Réseau Sentinelles, Inserm-UPMC UMR-S 707. <http://www.sentinweb.fr>

[7] Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(3):145-55.

[8] Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox JN, Bridge CB, Advisory committee on immunization (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54(RR-8):1-40.

[9] Guide des vaccinations. Saint-Denis: Éditions Inpes. 2006.

Journées de veille sanitaire

organisées par l'Institut de veille sanitaire

26-27-28 novembre 2008, Cité des sciences et de l'industrie, Paris

APPEL À COMMUNICATIONS ORALES DE DERNIÈRE MINUTE CONSACRÉES AUX ALERTES

L'Institut de veille sanitaire fête ses 10 ans en 2008 et organise la 10^e édition des « Journées de veille sanitaire ». Ces journées se proposent d'être un lieu privilégié d'échanges entre les différents acteurs et partenaires de la veille sanitaire (professionnels de santé, chercheurs, décideurs, citoyens, etc.), afin de mettre en lumière l'importance de leurs collaborations.

Les journées sont articulées en sessions plénières et en sessions parallèles ainsi qu'autour de présentations affichées par thématiques. L'appel à communication pour ces sessions est clos depuis le 24 mai 2008.

Une session de cinq communications orales de dernière minute, consacrée aux alertes, a été prévue dans le programme de ces journées.

Les personnes désirant présenter une communication à cette session sont invitées à soumettre un résumé au Comité scientifique par courriel à appelcomJVS2008@invs.sante.fr

Le résumé doit porter sur des alertes ayant eu lieu en 2008 et dont les résultats d'investigation n'étaient pas disponibles à la date du 24 mai 2008.

Date limite de soumission : 10 octobre 2008

Aucun résumé ne sera accepté au-delà

Pour tous renseignements sur cet appel à communications
http://www.invs.sante.fr/agenda/jvs_2008/appel_com_jvs_200608.html

Pour tous renseignements sur les Journées de veille sanitaire
http://www.invs.sante.fr/agenda/jvs_2008/infos_jvs_2008.html