

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE :2020

N°:111

THESE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Mention MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

KAYSER Damien, Simon, Lucien

né le 25/02/1990 à SÉLESTAT (67)

Intérêt d'un test de biologie moléculaire rapide couplant grippe et VRS dans la prise en charge des patients aux urgences et en réanimation.

Président de thèse : Monsieur le Professeur HANSMANN Yves

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur MARTINOT Martin

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE :2020

N°:111

THESE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Mention MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

KAYSER Damien, Simon, Lucien

né le 25/02/1990 à SÉLESTAT (67)

Intérêt d'un test de biologie moléculaire rapide couplant grippe et VRS dans la prise en charge des patients aux urgences et en réanimation.

Président de thèse : Monsieur le Professeur HANSMANN Yves

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur MARTINOT Martin

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LUDER Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfnieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)
--------------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital-Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

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

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury:

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur Yves Hansmann de faire l'honneur de présider ce jury. Vous avez considérablement contribué à ma passion pour les maladies infectieuses, notamment lors de visites inédites entre professeur et externes. Je vous en suis profondément reconnaissant.

Je remercie Monsieur le Professeur Pascal Bilbault d'avoir accepté de porter attention et juger mon travail. Vous aviez pris le temps de me présenter la clinique d'une fracture du col fémoral lors d'une de mes premières gardes d'externe. Merci pour cet enseignement et votre jugement, je vous en suis reconnaissant.

Je remercie Madame le Docteur et Maître de Conférence Universitaire Morgane Solis d'avoir accepté de porter attention et juger mon travail. Nous savons à quel point les liens sont étroits entre les cliniciens et les biologistes, je suis donc ravi que vous fassiez partie de ce jury et vous en suis reconnaissant.

Je remercie Monsieur le Docteur Nicolas Lefebvre d'avoir accepté de porter attention et juger mon travail. Vous avez également participé grandement à ma passion pour les maladies infectieuses et plus globalement à ma formation médicale. J'ai eu la chance d'être check-list auprès de vous puis externe dans votre service. Vous nous avez dispensé également de nombreux cours pendant l'externat ou durant le diplôme universitaire d'antibiothérapie. Je vous suis reconnaissant pour cet enseignement et votre participation à ce jury.

Au directeur de Thèse:

Merci à Monsieur le Docteur Martin Martinot d'avoir accepté de diriger et de m'accompagner tout au long de cette thèse. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta bienveillance. Mon parcours médical ne serait pas le même si je n'avais pas été en stage en premier semestre dans ton service. Tu es un exemple à suivre pour moi en terme d'expertise médical, d'abnégation et d'humilité. Je te remercie pour ton enseignement, ta confiance et la possibilité que tu me donnes de pratiquer une discipline qui me passionne.

Aux collaborateurs:

Merci à Monsieur le Docteur Dominique De Briel et au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Pasteur de Colmar pour avoir permis l'accès et l'analyse de leurs données.

Merci à Anne Pachart pour le long travail de collecte et de mise en forme des données, ainsi que pour ta rapidité de réponse lorsque je t'ai sollicité. Merci !

A ma famille:

Merci à mes parents de m'avoir soutenu tout au long de ma vie et de mes études. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et qui fait la personne que je suis aujourd'hui, m'offrant une ouverture d'esprit, une culture et une simplicité de vie qui vaut tout l'or du monde. Merci à vous !

Merci à mon frère et sa famille, Etienne, Inès et Victor, qui m'ont accompagné durant ces études et avec qui je suis heureux de partager des moments en famille, à brasser de la bière ou faire du sport. Merci à vous !

Merci à ma grand-mère, pour sa bienveillance, son soutien sans faille, ses pensées et son dynamisme. Sans oublier les samedis midi entre cousins ! Merci à toi !

Merci à ma chère et tendre, Adèle, qui a partagé ma vie pendant toutes ces années d'études. Merci pour ton beau sourire invétéré, ta tolérance et ton amour. Je t'aime.

A mes amis.

Merci à Amélie, Déborah, Jean, Fanny, Aurélie, Julie pour toutes ces belles années passées sur les bancs de la fac. Et dire qu'on est tous médecins maintenant !

Merci à tous mes co-internes et particulièrement à Claire, ma première co-interne avec qui les atomes étaient plus crochus que les autres.

Aux services de médecine.

Merci à l'équipe soignante de maladies infectieuses de l'hôpital de Colmar, vous êtes tous géniaux !

Merci à l'équipe soignante d'Unité de Surveillance Continue de Sélestat, une équipe humainement exceptionnelle, continuez ainsi !

Merci à l'équipe du service des urgences de Sélestat, une équipe avec du caractère et attachante.

A la nature.

Pour ton caractère ressourçant et inspirant inégalable.

LISTE DES ABREVIATIONS

HCC: Hôpitaux civils de Colmar

POC: Point of care (au lit du malade)

VRS: Virus respiratoire syncytial

HA: Hémagglutinine

NA: Neuraminidase

SDRA: Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

TDR: Test Diagnostic Rapide

TROD: Tests Rapide d'Orientation Diagnostique

NS : non significatif

RT-PCR : Transcriptase inverse et réaction en chaîne par polymérase

SPILF-COREB : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - Coordination
Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HAS : Haute Autorité de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

ECDC : European Center for Disease Prevention

ARN: acide ribo-nucléique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

IMC : Index de Masse Corporelle

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

SIADH : Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-Diurétique

ECIL: European Conference on Infection in Leukaemia

GVH: Réaction du greffon contre l'hôte

SAU : Service d'Accueil des Urgences

UHCD: Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	28
Partie I: généralités sur la grippe et le VRS.....	29
1. La grippe.....	29
1.1.Taxonomie et structure du virus de la grippe.....	29
1.2.Physiopathologie de l'infection.....	32
1.2.1.Entrée dans la cellule.....	32
1.2.2.Réplication virale.....	33
1.2.3.Variation antigénique.....	34
1.2.3.1.Le glissement antigénique.....	34
1.2.3.2.Les cassures antigéniques.....	35
1.2.4.Transmission virale.....	36
1.3.Epidémiologie.....	37
1.3.1.Répartition géographique et saisonnière.....	37
1.3.2.Modes épidémiques.....	37
1.3.2.1.La grippe saisonnière.....	37
1.3.2.2.La grippe pandémique.....	38
1.3.2.3.La grippe zoonotique.....	38
1.4.La clinique.....	39

1.4.1.Généralités.....	39
1.4.2.Chez l'adulte.....	40
1.4.3.Chez la femme enceinte.....	40
1.4.4.Chez l'enfant.....	41
1.4.5.Chez la personne âgée.....	41
1.5.Les complications.....	41
1.6.Paraclinique.....	43
1.7.Traitement.....	47
1.7.1.Curatif.....	47
1.7.1.1.En France.....	47
1.7.1.2.En Europe.....	49
1.7.1.3.Aux Etats-Unis.....	50
1.7.1.4.Médicaments utilisés.....	51
1.7.2.Le traitement préemptif.....	51
1.7.3.Les effets indésirables de l'OSELTAMIVIR.....	52
1.7.4.Le traitement préventif.....	53
1.7.5.Le traitement symptomatique.....	53
1.7.6.Le traitement antibiotique.....	54
1.8.La prévention.....	54

2.4.1.2.Chez l'adulte.....	69
2.4.1.3.Complications.....	70
2.4.1.4.Facteurs de risque.....	71
2.5.Paraclinique.....	72
2.5.1.La culture cellulaire.....	72
2.5.2.La détection directe des antigènes viraux.....	73
2.5.3.La RT-PCR et les autres méthodes d'amplification gé- nétique.....	74
2.6.Traitements.....	74
2.6.1.Ribavirine.....	75
2.6.2.Palivizumab.....	77
2.7.Prévention.....	78

Partie II: Etude sur l'apport d'un test de biologie moléculaire rapide Cepheid dual pour la grippe et VRS aux urgences et en réanimation aux HCC.....79

1. Introduction.....	79
2. Matériel et Méthodes.....	80
2.1.Méthodologie de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion.....	80
2.2.Le Test Cepheid dual.....	82

2.3.Objectifs de l'étude.....	83
2.4.Tests statistiques.....	84
3. Résultats.....	84
3.1.Caractéristiques socio-démographiques et biologiques des popula- tions adultes.....	84
3.2.Comparaison de la population adulte 2018/2019 et 2017/2018 pré- sents une grippe.....	88
3.2.1.Objectifs principaux.....	88
3.2.2.Objectifs secondaires.....	89
3.3.Caractéristiques de la population adulte 2018/2019 présentant une infection à VRS.....	91
3.4.Caractéristiques de la population pédiatrique 2018/2019 pour la grippe et le VRS.....	93
4. Discussion.....	94
Partie III: Conclusion.....	102
Bibliographie.....	105

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Schéma de la structure du virus de la grippe.....	31
Figure 2: Schéma de la réplication virale.....	34
Figure 3: Schéma du glissement antigénique.....	35
Figure 4: “Cette année encore, la grippe va faire très mal”. Campagne pour la vaccination anti-grippale.....	59
Figure 5: Contre les virus de l’hiver, les gestes barrières à adopter et à conseiller aux patients.....	63
Figure 6: Structure d’un virus respiratoire syncytial.....	66
Figure 7: Plan de l’hôpital Pasteur de Colmar en 2017.....	81
Tableau 1: Caractéristiques démographiques et biologiques des patients inclus pour la grippe et le VRS.....	86
Tableau 2: Caractéristiques de la population témoin de l’épidémie 2017/2018 en fonction du test réalisé.....	88
Tableau 3: Comparatif des résultats de prise en charge Cepheid® et Alere-i®.....	90
Tableau 4: Comparatif des résultats de prise en charge Cepheid® et RT-PCR classique.....	91
Tableau 5: Récapitulatif de la population Cepheid VRS et grippe adulte.....	92
Tableau 6: Caractéristiques démographiques de la population pédiatrique dans le groupe Grippe et VRS.....	93

Introduction:

La grippe est une maladie virale secondaire à l'infection d'un hôte par le virus *Myxovirus influenzae*. Elle est responsable chaque année d'une épidémie affectant entre 2.5 et 6 millions de personnes en France et est responsable de près de 10000 décès chaque année, principalement chez des sujets âgés et fragiles (1). Au niveau mondial il y aurait 5 millions de cas graves et entre 250000 et 650000 décès par an (2).

D'après le bulletin hebdomadaire N°28 d'octobre 2019 du réseau santé publique France, lors de l'épidémie 2018/2019, marquée par la circulation quasi-exclusive de virus A, 1,8 millions de personnes auraient consulté un médecin pour syndrome grippal (1). Durant l'épidémie, 65622 passages aux urgences pour grippe ont été enregistrés. Ces passages aux urgences ont été suivis par 10723 hospitalisations soit un taux d'hospitalisation de 16%.

Ceci engendre un coût majeur pour la société avec plusieurs centaines de millions d'euros rien que pour la médecine ambulatoire (3). Ces chiffres montrent bien qu'il s'agit d'un problème de santé publique majeur qui nécessite une prise en charge optimale.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est, quant à lui, un virus du genre *Pneumovirus* et est le virus majeur des infections respiratoires de l'enfant (4). Il est responsable de la bronchiolite aiguë. Longtemps considéré comme responsable d'infections respiratoires hautes et peu symptomatiques chez l'adulte, ce dernier n'était que très rarement recherché, en ambulatoire et chez les patients hospitalisés. Pourtant, il semblerait que son importance soit sous-estimée. En effet, une méta-analyse recensant les cas de VRS chez les adultes aux Etats-Unis montre que 15% des infections respiratoires aiguës seraient dues au VRS (5).

Plusieurs travaux, dont certains réalisés aux Hôpitaux Civils de Colmar (HCC), ont mis en évidence l'intérêt des tests de biologie moléculaire pour le diagnostic de grippe et notamment des tests de biologie moléculaire rapide au lit du patient (POC) (6). En 2018, le laboratoire de microbiologie des HCC a acquis un nouveau test rapide de biologie moléculaire Cepheid dual® qui se différencie du précédent, Alere-i®, par une utilisation en laboratoire et non au lit du patient, par une détection couplée de la grippe et du VRS. Nous avons cherché dans ce travail à évaluer l'intérêt de ce nouveau test sur de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la grippe et du VRS durant l'épidémie 2018-2019 aux HCC.

Partie I: Généralités sur la grippe et le VRS.

1. La grippe.

1.1. Taxonomie et structure du virus de la grippe.

Le virus de la grippe, *Myxovirus influenzae* appartient à la famille des *Orthomyxoviridae*. Il existe trois types majeurs de virus influenza en pathologie humaine que l'on distingue par les antigènes de leurs protéines de capsid : les virus influenza A, B et C. Les trois types sont issus d'un ancêtre commun mais tout en étant suffisamment divergent pour ne pas pouvoir faire d'échange de gènes. Les épidémies sont causées par le virus A et B principalement, le virus C n'étant lui, responsable que de cas sporadiques. La nomenclature des virus comprend le type de virus, le lieu d'isolement, le numéro de l'isolat, l'année d'isolement et, pour le virus A, le type d'hémagglutinine et

de neuraminidase, par exemple A/Hong Kong/4801/2004 (H3N2), ou pour le virus de la pandémie de 2009, toujours circulant, A/California/04/2009 (H1N1).

Les virus de la grippe ont une enveloppe dérivée de la membrane cytoplasmique et sont des virus à ARN monocaténaire, qui sont scindées en, 8 fragments d'ARN pour les virus A et B, et 7 pour le virus C, codant pour 11 protéines. Le virus Influenza A et B portent deux sortes de glycoprotéines de surface qui varient par des différences antigéniques : les antigènes d'hémagglutinine (HA) et de neuraminidase (NA). Pour le virus A, les hémagglutinines et neuraminidases permettent de caractériser le virus. Le réservoir naturel principal est composé par les oiseaux aquatiques chez qui il existe 16 types d'hémagglutinines et 11 types de neuraminidases. A noter que 2 nouveaux types d'hémagglutinines ont été découvertes chez la chauve-souris au début des années 2010 (7, 8). Chez l'Homme, seuls 3 hémagglutinines et 2 neuraminidases sont responsables d'épidémies humaines, les autres sous-types peuvent donner des infections de manière isolée. Actuellement les deux principaux virus A circulant à l'échelle mondiale sont A(H1N1) et A(H3N2) (9).

Le virus influenza B a un réservoir principalement humain mais le phoque est également un réservoir de découverte récente. Les deux souches de virus B circulant actuellement sont B/Yamagata et B/Victoria (9).

L'hémagglutinine intervient lors de la fixation du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules à infecter en fixant l'acide sialique. La neuraminidase est une sialidase et joue un rôle au moment du détachement des nouveaux virus en lysant les acides sialiques à la surface de la cellule. L'hémagglutinine est très immunogène et provoque une immunité avec des anticorps neutralisants, contrairement à la neuraminidase.

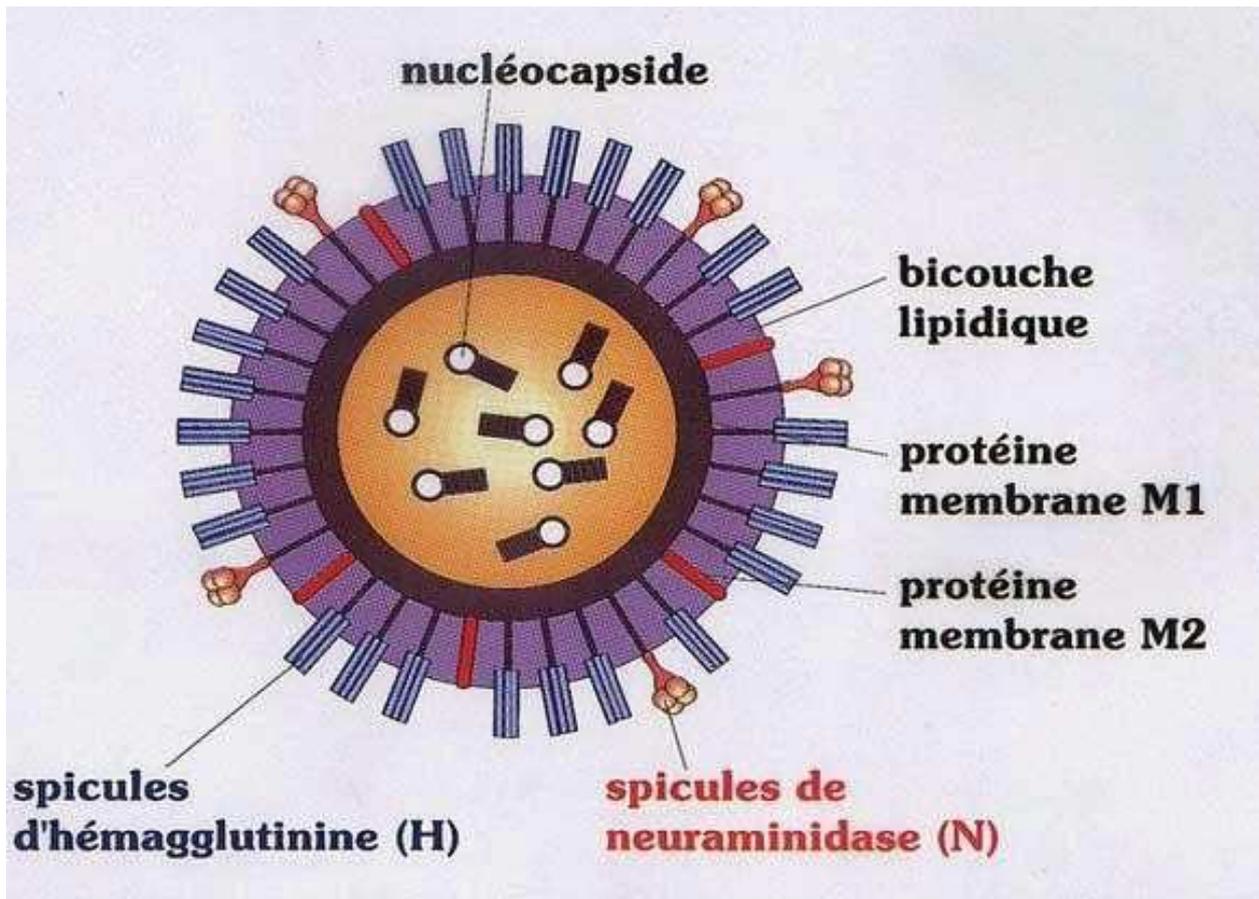


Figure 1: schéma de la structure du virus de la grippe.

Disponible en ligne sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/virus-respi.html>

L'enveloppe virale comprend également une protéine appelée M2 qui forme un canal ionique et dont la proportion est de l'ordre de 1 pour 10 à 100 HA. L'ensemble de l'enveloppe comprenant l'HA, la NA et M2 est soutenue par une autre protéine que l'on appelle la protéine M1.

A l'intérieur du virus se trouve principalement des complexes ribonucléoprotéiques. Il s'agit d'ensemble comprenant de l'ARN associé à des nucléoprotéines et des ARN polymérases ARN dépendantes.

Le virus influenza B présente une enveloppe constituée des mêmes éléments. Par contre, le virus influenza C, bien qu'ayant une architecture identique associant une enveloppe lipidique et des glycoprotéines, possède des constituants différents. La glycoprotéine majeure de l'enveloppe du virus C est l'hémagglutinin-esterase-fusion et dispose des mêmes fonctions que l'HA et la NA (10).

1.2. Physiopathologie de l'infection (figure2).

1.2.1. Entrée dans la cellule.

Le virus reconnaît l'acide N-acétyl-neuraminique, ou acide sialique, à la surface de la cellule hôte. Il s'agit d'un acide monosaccharidique ubiquitaire de nombreuses cellules animales qui participe à la formation du glycocalyx. Cet acide est associé au niveau de la cellule hôte, au carbone du galactose en position 3 ou 6 formant des associations α -2,3 ou α -2,6 reconnues par l'HA. Au niveau des cellules épithéliales du tractus respiratoire humain, la configuration α -2,6 est prédominante, alors que la configuration α -2,3 est prédominante chez le canard. Néanmoins, il existe également des cellules humaines présentant une configuration α -2,3 mais en proportion moindre. D'autre part la proportion de configuration α -2,3 est plus importante dans le tractus respiratoire bas. Ceci explique la transmission, possible mais rare, du virus influenza A entre l'avifaune et l'homme, et la plus grande propension de celui-ci à entraîner des pneumonies virales.

Pendant la réplication, l'HA est clivée par une sérine protéase en HA1 et HA2, HA1 contient le site de reconnaissance du récepteur et le site antigénique. L'HA2 permet la

fusion avec la cellule hôte. L'HA a le défaut majeur pour l'Homme, et l'avantage majeur pour le virus, de muter régulièrement par erreur de l'ARN polymérase, entraînant ce que l'on appelle la *dérive antigénique*.

Le virus va alors subir une endocytose par la cellule hôte. L'acidité de l'endosome va permettre un changement de conformation de l'HA permettant une fusion de l'enveloppe virale avec l'endosome. Par ailleurs, les ions hydrogène vont être internalisés par la protéine M2 dans le virus permettant d'interagir avec les liaisons protéines-protéines et libérer des complexes ribonucléoprotéiques dans le cytoplasme.

1.2.2.Réplication virale.

Une fois libérés, les complexes ribonucléoprotéiques sont internalisés dans le noyau où le virus se réplique par l'intermédiaire des protéines virales, de l'ARN viral et de l'ARN polymérase ARN dépendante. Celle-ci transcrit l'ARN viral en ARN messenger qui est traduit comme de l'ARNm de la cellule hôte en protéine.

Une fois le nouvel ARN virale transcrit et l'ensemble des protéines traduites, il y a un bourgeonnement viral par accumulation de matrice M1 à la face cytoplasmique de la cellule hôte. Une fois le bourgeonnement réalisé, le virus est toujours attaché à la cellule par la liaison entre l'acide sialique et l'HA. C'est à ce moment que la NA agit en rompant ce lien par son action sialidase. A noter que la NA retire également les résidus d'acide sialique de l'enveloppe virale afin d'éviter l'agrégation des virus entre eux (10).

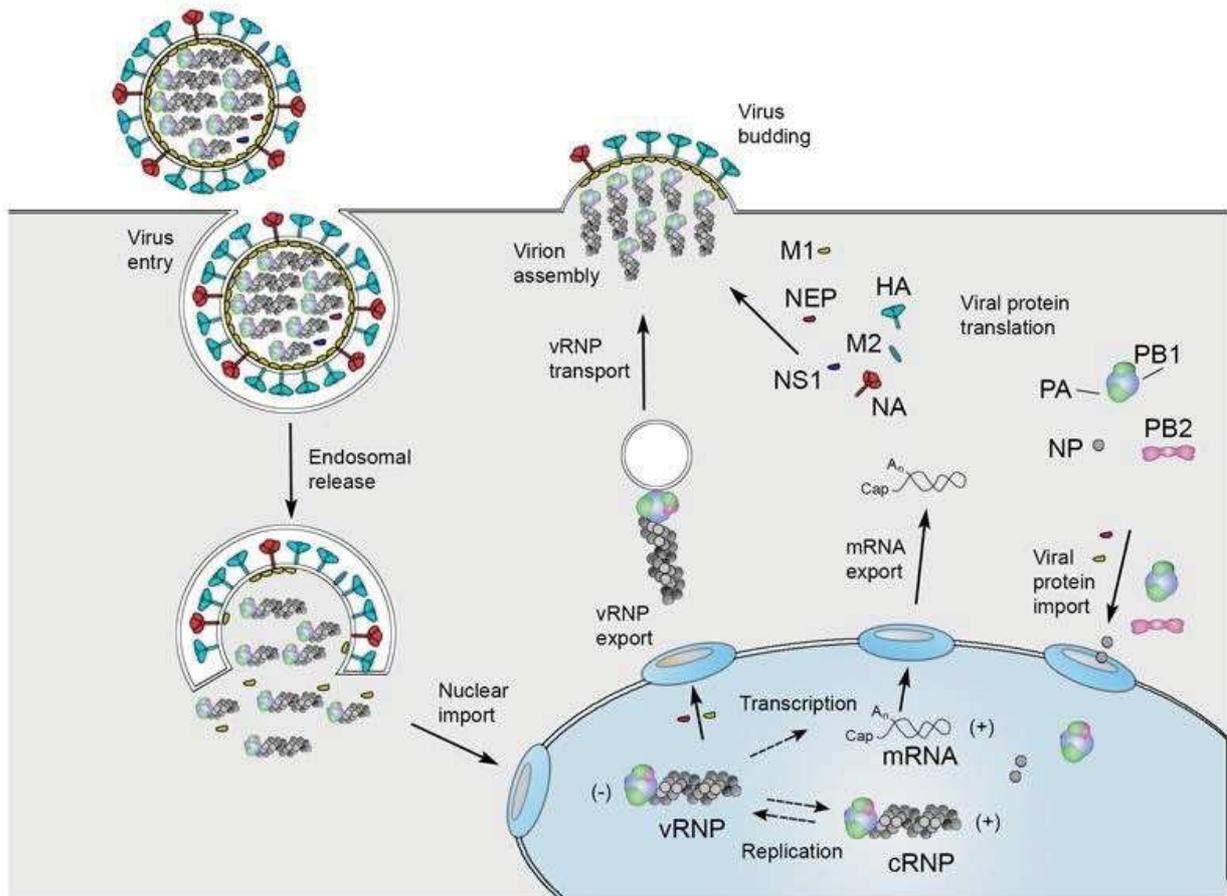


Figure 2: schéma de la réplication virale.

Disponible en ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966622/>

1.2.3. Variation antigénique.

1.2.3.1. Le glissement antigénique.

Il s'agit de modifications mineures au sein de la neuraminidase ou de l'hémagglutinine par mutation de l'ARN ou par infidélité de l'ARN polymérase virale. En effet, le virus ne bénéficie pas de mécanisme de relecture ou de correction des erreurs de transcription. Ce mécanisme entraîne la production d'une multitude de variants de la même

souche entraînant un échappement du virus vis à vis du système immunitaire. C'est ce mécanisme qui sous-tend l'évolution épidémique saisonnière de la grippe (Figure 3).

Glissements antigéniques au cours du temps

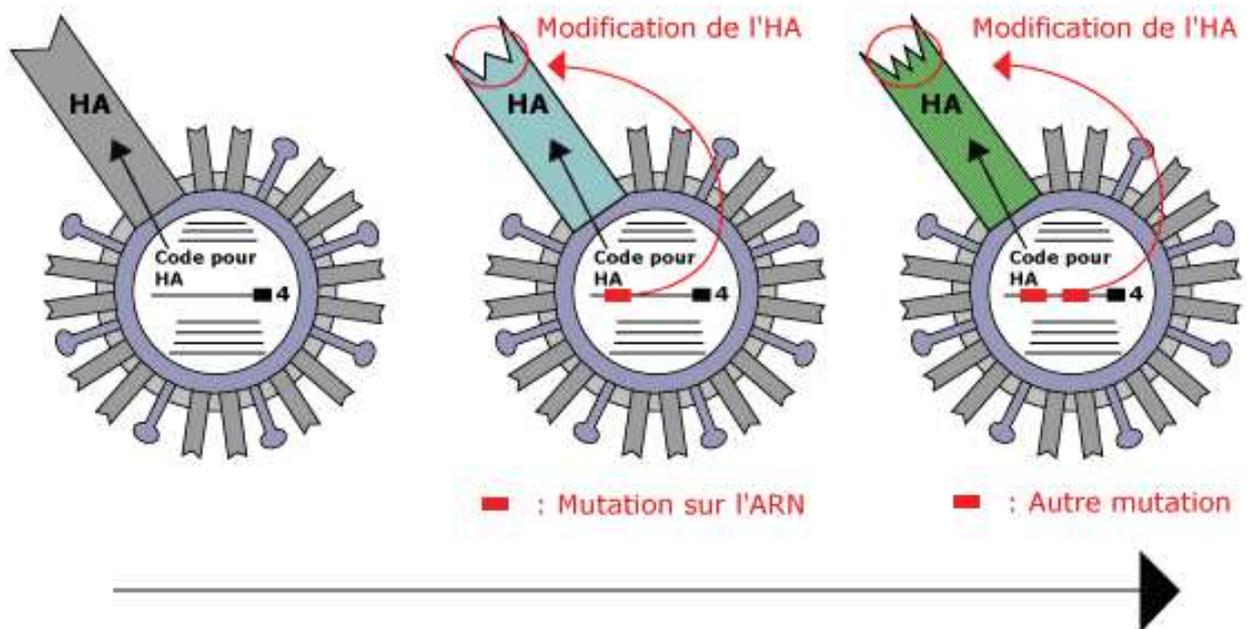


Figure 3: schéma du glissement antigénique.

Disponible en ligne sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/la-menace-pandemique>

1.2.3.2. La cassure antigénique.

La cassure antigénique consiste en un réarrangement génique majeur au niveau d'une glycoprotéine, la neuraminidase ou l'hémagglutinine. Cette cassure n'est possible que chez le virus A et intervient à l'occasion d'une co-infection d'une cellule hôte par deux virus présentant une hémagglutinine ou une neuraminidase différentes. Nous

avons vu plus tôt que le réservoir naturel du virus de la grippe A est l'avifaune aquatiques. Il faut donc qu'il y ait une co-infection et un réarrangement entre un virus humain et un virus aviaire. Cette situation est possible chez le porc qui peut être infecté par les virus humains et aviaires, de plus il existe une possibilité de transmission inter-espèce du virus entre le porc et l'Homme (11). A ce moment là il y a formation d'un virus hybride comprenant les gènes d'adaptation à l'Homme et les gènes codant pour l'HA et/ou la NA d'origine aviaire pour lesquelles l'Homme n'a aucune immunité préexistante. C'est ce mode de réarrangement génétique qui est responsable des pandémies.

1.2.4. Transmission virale.

La transmission virale se fait principalement par gouttelettes produites lors de l'éternuement ou de la toux. La clairance virale est maximale lors du 2ème et 3ème jour. La survie du virus Influenza A est d'autant plus longue que le taux d'humidité dans l'air est bas. Cette caractéristique peut expliquer, en plus des facteurs liés à l'hôte (baisse de la clairance ciliaire, sécheresse muqueuse etc...), la saisonnalité des épidémies de grippe (12). Il existe également un lien avec la température puisqu'il a été démontré que le taux d'infection était supérieur pour des températures froides chez le porc (13). Il existe par ailleurs une transmission manuportée, il a été démontré que la survie du virus de la grippe sur une surface dure et non poreuse est de 24-48h, inférieure à 8-12h sur du papier, les habits ou le tissu. Sur les mains la survie du virus est inférieure à 5 minutes.

1.3. Epidémiologie.

1.3.1.Répartition géographique et saisonnalité.

La répartition géographique évolue selon les saisons. Il y a un lien entre la température, le taux d'humidité et le taux d'infection (13). Certaines études ont également démontré un lien entre un taux de vitamine D bas et un taux d'infection plus élevé (14). De ce fait, la grippe évolue de manière épidémique en hiver dans les zones tempérées de l'hémisphère nord (décembre à mars) et durant l'hiver austral dans les zones tempérées de l'hémisphère sud. L'épidémie dure habituellement 6 à 8 semaines (15). Son expansion dans la communauté est favorisée par la proximité au sein des institutions ou encore dans les transports en commun (16). Un vecteur important est l'enfant qui présente une clairance virale plus longue et des présentations cliniques parfois différentes, moins symptomatique voire asymptomatique (17).

1.3.2.Modes épidémiques.

1.3.2.1.La grippe saisonnière.

Sous-tendue par le phénomène de glissement antigénique elle est habituellement consécutive au virus influenza A qui a le plus fort potentiel évolutif. Le virus influenza B évolue également sous forme épidémique mais de manière moins sévère et plus localisée par succession des souches Victoria et Yamagata. il est possible d'avoir des évolutions parallèles entre le virus A et B.

1.3.2.2.La grippe pandémique.

Elle est successive aux cassures antigéniques. Elles sont rares et se caractérisent par une rapidité de diffusion et une morbidité élevée. Il y a eu 3 pandémies au XXème siècle, en 1918, nommée la grippe espagnole, causée par le virus H1N1 et qui a fait entre 20 et 50 millions de morts (18). En 1957, nommée la grippe asiatique et causée par le virus H2N2. Elle a fait entre 0,7 et 1,5 millions de morts (19). Et finalement la grippe de Hong Kong en 1968, causée par le virus H3N2 (20), qui aurait fait 1 millions de morts dans le monde selon l’OMS.

Au XXIème siècle une seule pandémie a eu lieu en 2009/2010 causée par le virus H1N1. Elle a débuté au Mexique et a été responsable de 185000 décès dans le monde selon les chiffres officiels de l’OMS mais qui sont probablement très nettement sous-estimés et seraient plutôt entre 200000 et 400000 (21, 22). L’origine porcine est avérée, l’analyse du génome du virus ayant permis de démontrer qu’il s’agissait bien d’un virus comprenant des recombinaisons de virus porcins, aviaires et humains (23)

1.3.2.3. La grippe zoonotique (24).

Cette dernière forme de grippe, due au virus A et causée par un virus d’origine aviaire ou porcine, infecte un homme lors d’un contact physique proche. Ce type d’infection est rare. Elle nécessite un contact direct avec un animal infecté (plumage, la manipulation de carcasses etc...). Quelques cas de grippe A(H5N1) ont été rapportés suite à la consommation de plats à base de sang de volaille (25). Ces conditions sont réunies principalement en Asie, où la surveillance vétérinaire est moindre et où il existe une proximité importante entre les Hommes et les animaux, notamment dans les marchés des grandes villes. La transmission interhumaine est quasi-inexistante. La prévention de ces cas de grippe se fait par traitement des animaux infectés et des mesures de

prévention avec l'hygiène des mains (contact) et des précautions respiratoires, c'est à dire éviter les contacts étroits avec un patient présentant des symptômes respiratoires, utiliser des mouchoirs à usages uniques, porter un masque. Seuls quelques sous-types sont très pathogènes et entraînent des infections graves. La diversité des sous-types et les possibilités de recombinaison ne permettent pas d'exclure un potentiel pandémique de ces virus zoonotiques.

Les virus d'origine aviaire sont par exemple A(H5N1) et A(H7N9) responsables de petites épidémies par exposition à des animaux infectés, sans transmission interhumaine, comme en 1997 à Hong Kong pour H5N1 suite à une flambée de l'infection chez les poules et en 2013 pour A(H7N9) en Chine. Les virus d'origine porcine sont notamment A(H1N1) et A(H3N2).

1.4. Clinique (26, 27, 28).

1.4.1. Généralités.

La contagiosité débute 24h avant les symptômes et dure en moyenne 3 à 7 jours chez l'adulte sans comorbidités (29, 30). Chez l'enfant, la clairance virale peut durer jusqu'à 3 semaines, chez l'immunodéprimé ou avec comorbidités elle peut aller jusqu'à plusieurs semaines (31, 32). L'incubation est courte, en moyenne entre 24 et 72h. Elle est suivie par une phase d'invasion qui est brutale avec sensation de malaise, frissons, fièvre élevée, céphalées et myalgies. Elle est elle-même suivie par une phase d'état avec persistance de signes généraux importants et des signes physiques pauvres.

1.4.2. Chez l'adulte.

Les signes généraux sont habituellement de la fièvre jusqu'à 40°C avec frissons et tachycardie. Il peut y avoir une fièvre en V avec une décroissance de la fièvre après 2 ou 3 jours puis une nouvelle ascension 24h après. Il existe une rhinorrhée, des douleurs laryngo-pharyngées et des signes d'infection respiratoire basse avec une toux sèche. Des myalgies diffuses avec céphalées et lombalgies sont classiquement décrites.

L'évolution de la fièvre et de la majeure partie des signes généraux va vers la diminution entre 48 et 96h. Il est possible que l'asthénie persiste plusieurs semaines, tout comme la toux. Les formes pauci- ou asymptomatiques représenteraient 10 à 15% des cas.

1.4.3. Chez la femme enceinte.

Les complications pulmonaires sont plus fréquentes. Il existe également un risque accru d'avortement spontané, de prématurité et de malformation en cas de survenue lors du premier trimestre.

1.4.4. Chez l'enfant.

Avant 1 an les formes pauci- ou asymptomatiques peuvent aller jusqu'à 45% des cas. Les formes sévères sont également possibles. Globalement avant 5 ans le diagnostic est plus difficile. En effet, les symptômes les plus fréquents sont la somnolence (50%) et les signes gastro-intestinaux (40%).

1.4.5. Chez la personne âgée.

Une présentation clinique classique est possible mais elle est plus fréquemment frustrée. La dyspnée est plus fréquente, mais d'autres signes aspécifiques, et pouvant éloigner du diagnostic, sont fréquents. Les plus classiques sont: la confusion, l'anorexie, la déshydratation, les chutes ou les troubles digestifs (33).

1.5. Complications (27, 28).

La population à risque de complications est la même que celle pouvant bénéficier de la vaccination, c'est à dire (selon la conférence de consensus de 2005):

- Personnes âgées de plus de 65 ans;
- Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge;
- Affections broncho-pulmonaires chroniques obstructives dont la mucoviscidose, la dysplasie broncho-pulmonaire;
- Insuffisance cardiaque grave et valvulopathies graves;
- Néphropathies chroniques graves;
- Syndromes néphrotiques purs et primitifs;

- Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime;
- Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes, thalasso-drépanocytose;
- Déficits immunitaires cellulaires dont les personnes atteintes par le VIH;
- 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);
- Grossesse (deuxième et troisième trimestre) durant la saison grippale;
- Enfant de six à 23 mois.

L'obésité avec IMC supérieur à 40 est non mentionnée dans la conférence de consensus de 2005 mais est un facteur de risque avéré et révélé par la pandémie grippale de 2009 (34).

La complication la plus grave, directement liée au virus de la grippe, est la pneumonie virale ou grippe maligne. Il s'agit d'un œdème pulmonaire lésionnel entraîné par le virus et responsable d'un SDRA qui doit être suspectée devant l'apparition d'une dyspnée. L'évolution est souvent fatale.

La pneumonie bactérienne, secondaire à l'infection virale, survient dans 2-3% des cas en ambulatoire et jusqu'à 27% en institution. Elle apparaît en général entre J5 et J7. Les germes responsables sont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* et *Haemophilus influenzae*. A noter qu'il existe également des cas d'aspergillose pulmonaire invasive post-grippale, essentiellement en réanimation (35).

L'otite moyenne aiguë et l'otite séreuse sont les complications les plus fréquentes chez l'enfant. Elles toucheraient jusqu'à 20% des enfants. Des sinusites bactériennes au décours d'une grippe ont également été rapportées.

Il existe également des formes dites extra-respiratoires telles que des méningites, des encéphalites, des péricardites ou myocardites ainsi que des myosites, notamment chez l'enfant. De rares complications auto-immunes existent, telles que le syndrome de Guillain Barré ou l'encéphalomyélite aiguë disséminée.

Chez la personne âgée, le syndrome de détresse respiratoire aiguë est plus fréquent. Mais il existe de nombreuses complications indirectes de la grippe, notamment les décompensations de pathologies cardiaques ou respiratoires préexistantes, l'alitement avec un risque de maladie thromboembolique veineuse, les chutes et fractures, les escarres. Le risque de perte des capacités fonctionnelles au décours d'une grippe est très important.

1.6. Diagnostic paraclinique (26, 27, 28).

En ville, le diagnostic est avant tout clinique. Le groupe SPILF-COREB Emergences recommande de suspecter la grippe en présence d'un patient présentant une toux fébrile et ayant eu un contact avec un patient atteint de la grippe dans les 1 à 3 jours en période d'épidémie.

Les diagnostics différentiels sont principalement les virus à tropisme respiratoire: virus respiratoire syncytial, adénovirus, entérovirus, coronavirus. Mais également les infections pulmonaires bactériennes: *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*,

Staphylococcus aureus, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Les examens de biologie standards sont peu spécifiques. On note une leuco-neutropénie inconstante, la CRP est modérément augmentée. La radiographie du thorax peut être normale ou montrer, dans de rares cas, des images de pneumopathie interstitielle. Au scanner, on peut voir un aspect de pneumopathie virale avec des images réticulo-nodulaires périphériques et des images en verre dépoli. Le diagnostic biologique n'est pas recommandé en médecine de ville en France mais l'est en milieu hospitalier du fait de la nécessité de mise en place d'un isolement et d'un traitement spécifique.

Le groupe SPILF-COREB Emergences recommande de réaliser un test virologique dans certains cas précis:

- chez un patient présentant un signe de gravité,
- chez un patient à risque de complications,
- chez tout patient hospitalisé,
- en pédiatrie, en particulier aux urgences pédiatriques, du fait de la difficulté diagnostique clinique évoquée plus haut, d'autant plus chez les très jeunes enfants, et du fait de la meilleure sensibilité des TDR grippe chez l'enfant par rapport à l'adulte (charge virale plus élevée),
- pour un diagnostic virologique dans les collectivités de personnes à risque (maison de retraite, EHPAD, institutions handicaps, etc...),
- chez un patient dont un membre de l'entourage proche est à risque de complications.

Les différentes méthodes diagnostic sont:

Les tests directs:

- la culture (réservée à certains laboratoires et non adaptées à la pratique clinique);
- les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD);
- l'immunofluorescence indirecte;
- la RT-PCR et RT-PCR en temps réel.

Les tests indirects:

- la sérologie, qui n'a pas de place en pratique clinique actuellement.

Les TROD sont des tests qualitatifs par technique d'immunochromatographie directe. Ils permettent la détection d'antigènes spécifiques du virus influenza. Ils sont réalisés par écouvillonnage nasal ou pharyngé, au lit du malade, par n'importe quel personnel de santé et permet d'obtenir un résultat en 15 et 30 minutes. Le principal défaut de ces tests est leur sensibilité. En effet, une méta-analyse de 2012 a montré que la sensibilité des TROD est très variable, de 4,4% à 100% avec une moyenne sur l'ensemble des études de 62,3% (36). La spécificité, quant à elle, est de 98,2%. Elle a mis en évidence plusieurs facteurs influençant la sensibilité: la qualité du prélèvement, la sensibilité est statistiquement supérieur chez l'enfant (66,6% vs 53,9), probablement en raison d'une excrétion virale plus importante, il existe également une meilleure sensibilité pour le virus A que pour le B (62,6% vs 52,2%). Les tests réalisés entre le 2ème et le 3ème jour des symptômes montrent une sensibilité supérieure comparés à ceux réalisés le premier jour et au delà du 3ème jour.

En pratique les TROD ne sont pas indiqués en période épidémique en ambulatoire du fait de leur sensibilité trop faible. Ils peuvent être intéressants et sont recommandés par le Haut Conseil de la Santé Publique (37), devant une suspicion de plusieurs cas en collectivité. Il est recommandé de réaliser au moins 3 tests afin d'augmenter la sensibilité. Il est bien précisé que la négativité des tests ne doit pas retarder la mise en place d'un traitement.

L'immunofluorescence indirecte, permet de mettre en évidence la présence d'antigènes viraux à l'aide d'anticorps monoclonaux. Elles sont simples à mettre en place et peu coûteuses. Elles permettent également de préciser le type de grippe, A ou B. La sensibilité et la spécificité de cette technique est de l'ordre de 80, 85% (28). C'est la méthode la plus répandue.

La culture est toujours encore le gold standard au laboratoire puisqu'il s'agit de la seule technique permettant l'analyse complète de la souche virale. Elle consiste en la mise en culture du virus dans des œufs de poule en intra-amniotique ou intra-allantoïque. Plus récemment la culture se fait à l'aide de cellules de chien dites MDCK. Néanmoins le délai d'obtention des résultats est incompatible avec une quelconque utilisation en clinique. Son utilisation est réservée à certains laboratoires, notamment pour la réalisation d'analyses génétiques.

La RT-PCR est, quant à elle, une technique d'amplification génique. L'amplification a lieu à partir d'amorces spécifiques après retro-transcription d'une portion du génome. Elle a l'avantage d'avoir une sensibilité et une spécificité supérieure à 95% (38), mais avec un délai de quelques heures. Plus récemment sont apparus des tests de biologie moléculaire rapide avec un délai d'obtention de quelques minutes pour les derniers

tests (38, 39) et la possibilité de réaliser ces tests au lit du malade, comme le test Alere-i. Le principal inconvénient de ces tests est leur coût relativement élevé, mais qui est largement compensé par la diminution du nombre d'hospitalisations et des antibiothérapies (6).

1.7. Traitements.

1.7.1.Traitement curatif.

1.7.1.1.En France.

Le traitement curatif de la grippe repose sur l'utilisation d'un inhibiteur de la neuraminidase. En France, seul l'OSELTAMIVIR est disponible. Celui-ci a montré son efficacité pour la diminution de la durée des symptômes d'en moyenne une journée, les autres effets comme la réduction de la mortalité, de la durée d'hospitalisation ou des complications reste controversés mais avec des arguments en faveur (40, 41, 42).

Le phosphate d'OSELTAMIVIR est une prodrogue du métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir. Ce dernier est un inhibiteur sélectif des neuraminidases. Il empêche donc à la neuraminidase de cliver l'acide sialique pour libérer le nouveau virus.

Il existe des résistances à l'OSELTAMIVIR par mutation des neuraminidases N1 et N2. Elles tendent à être spécifique aux variants de A(H5N1) (43). Une étude globale sur les résistances des virus de la grippe aux inhibiteurs de la neuraminidase dans le monde montre qu'elle était de 1.7% en moyenne pour la grippe A(H1N1), 0.4% pour le virus B/Victoria et 0.5% pour le virus B/Yamagata (44).

L'OSELTAMIVIR par voie orale est absorbé par le tractus digestif et modifié en métabolite actif par les estérases hépatiques. La biodisponibilité est de 75%. Il est éliminé sous forme active dans les urines et sa demi-vie est de 6 à 10h.

Les posologies standards sont de 75 mg/12h chez l'adulte de plus de 40 kg en curatif et 75 mg/24h en prophylactique. Chez l'enfant de moins de 1 an la dose est de 2 mg/kg/12h jusqu'à 1 mois puis 2,5 mg/kg/12h jusqu'à 3 mois et 3 mg/kg/12h jusqu'à 1 an en doses curatives. Au delà d'un an la posologie curative est de 30 mg/12h jusqu'à 15 kg, 45 mg/12h jusqu'à 23 kg puis 60 mg/12h jusqu'à 40kg. Dans tous les cas le traitement curatif sera de 5 jours.

Selon le GPR, l'adaptation posologique se fait entre 60 et 40 ml/min de DFG ou la posologie est de 30 mg toutes les 12h. De 40 ml/min à 15 ml/min la dose est de 30 mg par 24h. En dessous de 15 ml/min il s'agit d'une dose de 30 mg trois fois par semaine.

A noter que l'OSELTAMIVIR est disponible par voie IV en ATU et que les posologies peuvent être doublées en cas de forme grave avec hospitalisation en réanimation.

Les recommandations officielles de traitements, qui sont différentes de l'AMM, sont fournies par le Haut Conseil de la Santé Publique (45). Le traitement est recommandé par la HCSP dans 3 situations:

- les personnes à risque de complications âgés de plus de 1 an, y compris les femmes enceintes et les personnes obèses, c'est à dire les patients éligibles à la vaccination.
- les personnes présentant une grippe grave.
- les personnes présentant une grippe et étant hospitalisés.

Ces recommandations sont valables quelque soit le statut vaccinal du patient. Le traitement est à débiter le plus tôt possible, idéalement dans les 48 premières heures, sans attendre les résultats des examens virologiques, c'est à dire uniquement si un test par PCR classique est réalisé, les autres techniques étant des tests de diagnostic rapide. Dans tous les autres cas, aucun traitement antiviral curatif n'est recommandé en France.

Le frein principal à la mise en place du traitement est la difficulté diagnostic. Devant le caractère aspécifique des symptômes de la grippe un traitement n'est souvent pas mis en place, autant curatif que préventif. Une étude réalisée dans le service d'infectiologie de l'hôpital Pasteur de Colmar montre l'intérêt d'un dépistage systématique de l'ensemble des patients présentant des signes pouvant faire évoquer la grippe (46). Une thèse sur la prise en charge de la grippe par les médecins généralistes alsaciens a été réalisée en 2018 et montre que les traitements aussi bien curatifs que préventifs ne sont prescrit que dans 51.2% pour les traitements curatifs et 27.3% pour les traitements préventifs (47).

1.7.1.2.En Europe (48).

Une enquête de l'ECDC réalisée sur l'année 2017-2018 montre que dans l'Union européenne, 20 membres recommandent un traitement pour les formes compliquées de grippe. Dix huit états recommandent de traiter les patients atteints de maladies chroniques. Huit pays recommandent un traitement chez l'enfant de moins de 5 ans, 15 pays pour les patients de 65 ans et plus, 11 pays pour les personnes fréquentant des personnes à risque, 15 pays pour les patients présentant une immunodépression sévère, 9 membres pour les femmes enceintes et également 9 membres pour les person-

nels de maison de retraite. Les inhibiteurs de la neuraminidases sont recommandés en première intention.

1.7.1.3.Aux États-Unis (49).

La mise en place d'un traitement antiviral est recommandé le plus tôt possible pour tout patient, adulte ou enfant présentant une suspicion ou une grippe confirmée peu importe le statut vaccinal s'il présente les critères suivant:

- hospitalisation,
- patient ambulatoire de tout âge ayant une pathologie chronique ou une pathologie grave,
- patient ambulatoire à haut risque de complications de la grippe, principalement les patients avec pathologies chroniques et immunodéprimés,
- les enfants de moins de 2 ans et les adultes de 65 ans et plus,
- Les femmes enceintes et jusqu'à 2 semaines post-partum.

Le traitement peut également être envisagé chez les patients qui ne répondent pas à ces critères mais qui:

- présentent des symptômes depuis moins de 2 jours,
- sont en relation étroite avec des patients à haut risque de complications de la grippe ou immunodéprimés,
- personnel soignant qui prend en charge des patients à haut risque de complications de la grippe ou qui sont immunodéprimés.

1.7.1.4.Médicaments utilisés (49, 50, 51, 52).

Les traitements recommandés aux Etats-Unis sont l'OSELTAMIVIR par voie orale, le ZANAMIVIR par voie inhalée et le PERAMIVIR par voie intraveineuse. Une grippe non compliquée doit être traitée par 5 jours d'OSELTAMIVIR oral ou de ZANAMIVIR inhalé ou une dose intraveineuse de PERAMIVIR.

Récemment le LANINAMIVIR a obtenu une autorisation d'utilisation au Japon. Sa voie d'administration est par voie inhalée.

D'autres molécules sont en cours d'étude en dehors de la famille des inhibiteurs de la neuraminidase: le FAVIPRAVIR et le BALOXAVIR. Le FAVIPRAVIR est une pro-drogue qui est phosphoribosylée en Favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate. Ce dernier est un inhibiteur de l'ARN polymérisase ARN dépendante. Le BALOXAVIR est une prodrogue également, elle est métabolisée en acide de BALOXAVIR. Ce dernier inhibe la polymérisase virale en se fixant au niveau de la protéine PA.

1.7.2.Traitement préemptif.

Il s'agit d'un traitement à doses curatives indiqué chez un patient à très haut risque, encore asymptomatique et ayant eu un contact étroit avec un cas confirmé et typique de grippe.

Un patient à très haut risque est défini comme une personne présentant une pathologie chronique décompensée ou à fort risque de décompensation en cas de grippe, par exemple une pathologie cardio-vasculaire sévère ou une immunodépression.

Il s'agit d'une prescription hors AMM mais dont le rapport bénéfice/risque est jugé comme favorable pour cette catégorie de patient.

1.7.3. Traitement préventif.

C'est un traitement administré à demi-doses (dose poids identique au schéma en doses curatives mais en administration quotidienne et non biquotidienne) chez un patient encore asymptomatique ayant eu un contact étroit avec un cas confirmé ou typique de grippe. Deux populations sont retenues par l'HCSP comme potentielles bénéficiaires de ce traitement:

- les personnes à risque de complications telles que décrites plus haut,
- les collectivités de personnes à risque, typiquement les EHPAD ou institutions de personnes handicapées.

Un contact étroit est défini comme un contact avec une personne partageant le lieu de vie ou comme un contact à moins d'un mètre avec un cas confirmé et typique de grippe lors d'une toux, d'un éternuement ou d'une discussion.

Dans les collectivités, s'il y a présence de cas groupés d'infection respiratoire aiguë, avec un test diagnostique direct positif et un nombre de cas augmentant tous les jours, l'ensemble de l'unité touchée sera traitée. Dans ce cas là, le traitement prophylactique sera poursuivi jusqu'à 7 jours après le dernier cas déclaré. Dans les autres cas le traitement sera pour une durée de 10 jours.

1.7.4.Effets indésirables de l'OSELTAMIVIR.

Selon le Vidal, les effets indésirables à doses curatives sont (53):

- très fréquents: nausées et céphalées
- fréquents: bronchite, sinusite, pharyngite, herpes, insomnie, toux, rhinorrhée, vomissements et douleurs abdominales, douleur, sensation vertigineuse, fatigue, fièvre.
- peu fréquents: réaction d'hypersensibilité, troubles de la conscience, convulsion, arythmie cardiaque, augmentation des enzymes hépatiques, eczéma, rash, urticaire.
- rare: thrombocytopénie, réaction anaphylactique, agitation, anxiété, confusion, délire, hallucinations, cauchemars, trouble visuel, saignement gastro-intestinaux, colite hémorragique, hépatite fulminante, oedème angioneurotique, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

1.7.5.Traitement symptomatique.

Il est l'unique traitement prescrit en dehors des situations suscitées. Le repos et une hydratation correcte sont recommandés. Les antipyrétiques peuvent être prescrits. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes n'ont pas leur place dans le traitement (47).

1.7.6.Traitement antibiotique.

Celui-ci n'est recommandé qu'en cas de complication bactérienne avérée ou en cas de persistance de fièvre au delà de 5 jours de traitement antiviral et symptomatique.

L'antibiothérapie recommandée est, selon la conférence de consensus de 2005:

- en ambulatoire ou en service de médecine: AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE 1 g/8h ou CEFTRIAXONE 1g/24h ou CEFOTAXIME 1g/8h. En cas d'allergie aux bêta-lactamines: LEVOFLOXACINE ou MOXIFLOXACINE.
- Patient traité en unité de soins intensifs: bêta-lactamine à large spectre (AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE ou C3G) et antibiotique ciblant les germes intracellulaire (macrolides). Intérêt à couvrir le *Staphylococcus aureus* d'après le groupe d'expert, fréquent en post-grippal.

1.8. Prévention de la grippe.

La prévention de la grippe passe par deux phases bien distinctes. La première vise à prévenir la contamination et repose sur la vaccination, la seconde vise, quant à elle, à prévenir la transmission du virus par la personne infectée en mettant en place des mesures d'isolement et d'hygiène et un traitement antiviral qui permet de prévenir les complications.

1.8.1.La vaccination.

1.8.1.1. Le vaccin.

La vaccination contre la grippe fait l'objet d'une campagne promotionnelle chaque année en automne et est essentielle pour la population concernée (Figure 4). Plusieurs études ont évalué son efficacité et celle-ci serait globalement de 40 à 60% (54, 55, 56). Le taux de vaccination est en baisse constante et est inférieur à 50% (1). Elle permettrait d'éviter chaque année environ 2000 décès. Ces données sont néanmoins à relativiser du fait de nombreux facteurs confondants rendant complexe l'estimation de l'efficacité du vaccin sur la mortalité imputable à la grippe.

Les vaccins utilisés en France sont d'origine virale et sont inactivés. Il existe deux types de vaccins. Le vaccin trivalent et quadrivalent. Le vaccin trivalent était utilisé jusqu'en 2018. Celui-ci visait les deux sous-types de grippe A circulants actuellement à l'échelle mondiale, c'est à dire A(H1N1) et A(H3N2) ainsi qu'un des deux sous-type de la grippe B, B/Yamagata ou B/Victoria (9). On comprend donc facilement qu'en cas de circulation de la souche B non comprise dans le vaccin ou d'une co-circulation des virus B ce dernier soit moins efficace. C'est dans ce contexte qu'une AMM a été obtenu par 3 vaccins quadrivalent contenant les deux souches B et les deux souches A et ont été disponible pour la saison 2018-2019.

Les vaccins sont mis à jour chaque année, du fait du glissement antigénique des virus. Les recommandations concernant les souches à prendre en compte pour l'année concernée sont données chaque année par l'OMS, et ce, indépendamment pour chaque hémisphère (57). Dans l'hémisphère Nord le choix des souches se fait en février-mars. La fabrication des vaccins ne commence qu'après l'obtention des recommandations de l'OMS.

Les recommandations de l’OMS pour 2018-2019 ont abouti à la composition suivante pour le vaccin quadrivalent:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-likevirus;
- B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage);
- B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

Pour le vaccin trivalent la dernière souche citée n’était pas incluse. L’absence d’une souche circulante présente un risque de non concordance entre le virus épidémique et celui présent dans le vaccin. Une étude réalisée sur 11 saisons (2002-2013) dans 9 pays européens a montré une absence de concordance entre le vaccin et la souche circulante au moins une fois dans chaque pays et au maximum 3 fois dans 5 pays (58). Ceci montre l’intérêt évident du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin trivalent. Autre avantage du vaccin quadrivalent, il est réalisé sur culture cellulaire et non sur œuf de poule permettant une utilisation chez les patients allergiques.

Néanmoins, la quadrivalence, bien qu’elle étende le nombre de souches couvertes par le vaccin, ne permet pas toujours de couvrir la ou les souches épidémiques, comme le montre les chiffres de la saison 2018-2019. D’après le bulletin épidémiologique hebdomadaire concernant la surveillance de l’épidémie de grippe 2018-2019 (1), la souche A(H1N1) ayant circulé en France était globalement couverte par le vaccin. Par contre le virus A(H3N2) présentait différents groupes génétiques dont la majorité était antigéniquement différents de la souche vaccinale. Concernant le virus B, il n’a quasiment pas circulé durant l’épidémie 2018-2019. Au total, l’efficacité vaccinale a été estimée à 59% tous virus confondus, 71% pour le virus A(H1N1) et 63% pour le virus A(H3N2).

Il existe également un vaccin inhalé quadrivalent ayant l'AMM chez les enfants de 24 mois à 18 ans. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué. La posologie est de deux doses à 4 semaines d'intervalle (59).

1.8.1.2. Les indications vaccinales.

Selon le calendrier vaccinal de 2019 (60), la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée de manière générale chez toutes les personnes de plus de 65 ans.

Il existe par ailleurs des recommandations particulières chez toutes les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée. C'est à dire les patients à partir de 6 mois présentant les pathologies suivantes:

- l'asthme et la BPCO;
- l'insuffisance respiratoire chronique obstructive ou restrictive de toutes causes;
- toutes maladies respiratoires chroniques pouvant être aggravée ou décompensée par la grippe;
- la dysplasie broncho-pulmonaire;
- la mucoviscidose;
- les cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec HTAP et/ou insuffisance cardiaque;
- l'insuffisance cardiaque grave;
- les valvulopathies graves;
- les troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours;
- les coronaropathies;

- les accidents vasculaires cérébraux;
- les formes graves d'affections neurologiques et musculaires;
- les néphropathies chroniques graves;
- les syndromes néphrotiques;
- les drépanocytoses et la thalasso-drépanocytose;
- les diabètes de type 1 et 2;
- les déficits immunitaires primitifs ou acquis;
- les pathologies onco-hématologiques, transplantation d'organes ou de cellules hématopoïétiques;
- les maladies auto-immunes nécessitant un traitement par immunosuppresseur;
- les patients infectés par le VIH;
- les maladies hépatiques chroniques;
- les patients présentant un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m²
- les patients en SSR ou en EHPAD;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois à risque de grippe grave, c'est à dire les enfants: prématurés, atteints de cardiopathies congénitales, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou ayant une affection de longue durée.
- l'entourage de personnes immunodéprimées.

Il existe également des recommandations pour les professionnels. La vaccination est indiquée pour (61):

- les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère;

- le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs.



Figure 4: “Cette année encore, la grippe va faire très mal”. Campagne pour la vaccination anti-grippale.

Disponible en ligne sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/campagnes-vaccination/vaccination-grippe-saisonniere>

1.8.1.3.Le schéma vaccinal.

Pour le vaccin trivalent:

- de 6 à 35 mois: 2 doses de 0,25 ml à 1 mois d'intervalle en cas de primovaccination, sinon 1 dose de 0,25 ml.
- de 3 ans à 8 ans: 2 doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle en cas de primovaccination, sinon 1 dose de 0,25 ml.
- au delà de 8 ans: 1 dose de 0,5 ml.

Pour les vaccins tétravalents Fluarix Tetra® et Vaxigrip Tetra®:

- de 6 mois à 8 ans: 2 doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle en cas de primovaccination, sinon 1 dose de 0,5 ml.
- au delà de 8 ans: 1 dose de 0,5 ml.

Pour le vaccin tétravalent Influvac Tetra® (AMM à partir de 3 ans):

- de 3 à 9 ans: 2 doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle en cas de primovaccination, sinon 1 dose de 0,5 ml.
- au delà de 9 ans: 1 dose de 0,5 ml.

Les contre-indications à la vaccination:

La seule contre-indication est l'allergie à un des composants du vaccin et notamment à l'ovalbumine pour les vaccins fabriqués sur œuf de poule.

1.8.1.4. Les effets indésirables des vaccins antigrippaux.

Les effets indésirables rapportés dans la base de données publique des médicaments sont (62):

- très fréquents: céphalées, myalgies, malaise et douleur au point d'injection;
- fréquents: fièvre, frissons, érythème ou gonflement au site d'injection;
- peu fréquents: lymphadénopathie, sensation vertigineuse, bouffées de chaleur, diarrhée, nausées, fatigue;
- rare: réaction allergique, somnolence, paresthésie, dyspnée, hyperhidrose, asthénie, syndrome pseudo-grippal.

Par ailleurs, il existe un risque potentiel mais très rare de réaction allergique grave avec choc, de syndrome de Guillain Barré, de névrite ou névralgie, de convulsions, d'encéphalomyélite ou encore de vascularites.

1.8.2.La prévention de la transmission.

La prévention de la transmission passe avant tout par un apprentissage des règles d'hygiène permettant d'éviter la transmission interhumaine et la contamination de l'environnement.

1.8.2.1.En ambulatoire.

L'hygiène des mains est un élément clé pour éviter la transmission du virus de la grippe comme toutes les autres pathologies épidémiques. Il est recommandé de se laver les mains régulièrement à l'eau avec du savon avec une friction de toutes les zones des mains et pendant au moins 30 secondes. Dans le cas des virus pneumotropes, il est recommandé de se laver les mains après la toux ou les éternuements. L'usage de solution hydroalcoolique est également possible.

Le ministère de la santé recommande également le port du masque chirurgical dans ses campagnes de prévention. Limiter les contacts est également un élément clé pour éviter la contagion et passe par un arrêt de travail. Il existe également d'autres gestes barrières tels que l'utilisation de mouchoirs à usage unique à jeter dans une poubelle avec couvercle, la toux ou éternuement dans le pli du coude (Figure 5).

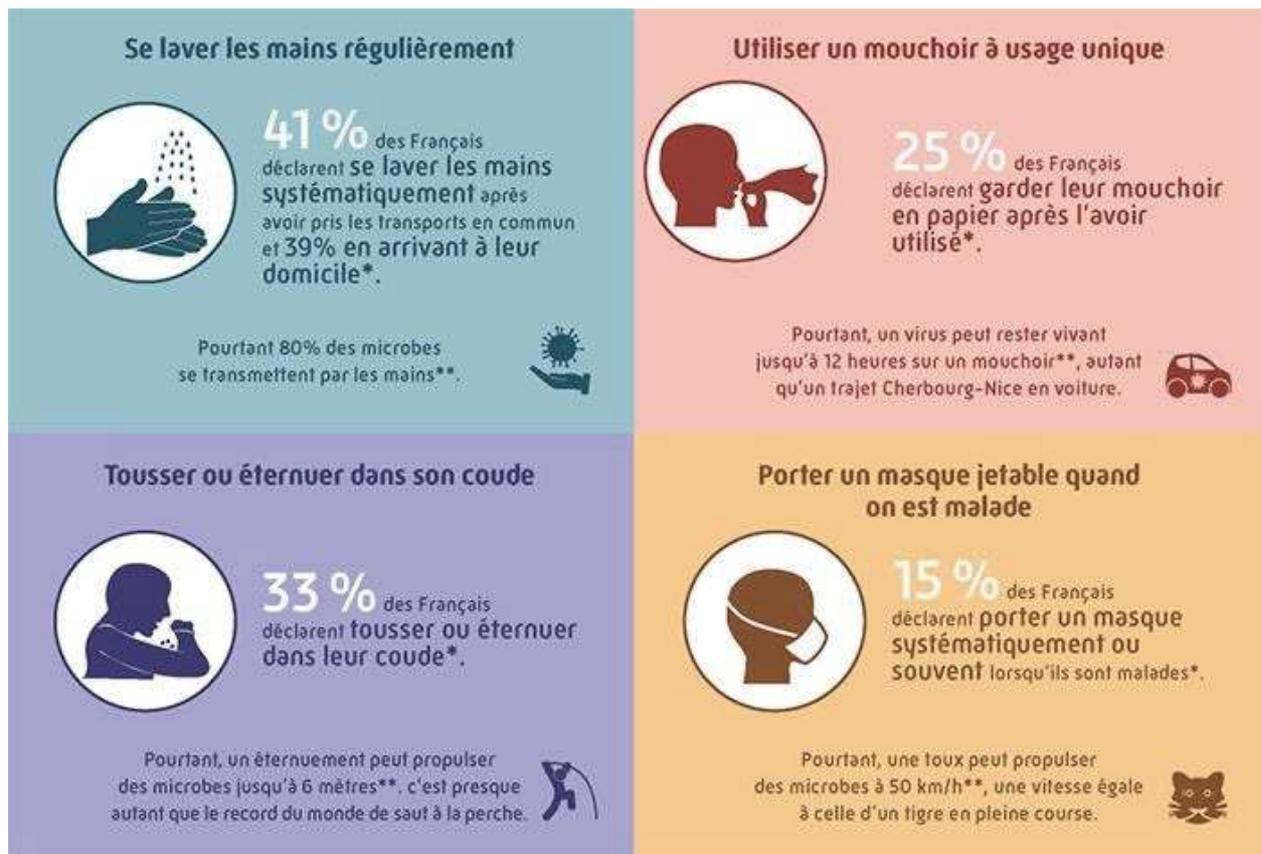


Figure 5: Contre les virus de l'hiver, les gestes barrières à adopter et à conseiller aux patients.

Disponible en ligne sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/contre-les-virus-de-lhiver-les-gestes-barrieres-adopter-et-conseiller-aux-patients>

1.8.2.2. En milieu de soins.

Il est recommandé d'appliquer les précautions standards et complémentaires goutte-lettes. De ce fait il est nécessaire que les malades de la grippe bénéficient d'une chambre individuelle indiquant un diagnostic précoce.

1.8.2.2.1. Les précautions standards (63).

L'hygiène des mains est l'élément clé des précautions standards. En préalable il est nécessaire d'avoir les avant-bras dégagés, sans bijoux avec les ongles courts et sans artifices. Il faut effectuer l'hygiène des mains avant et après contact avec le patient, après risque d'exposition à des produits biologiques, avant un geste aseptique et après contact avec l'environnement du patient. Si les mains ne sont pas souillées, l'hygiène des mains pourra se faire par friction avec de la solution hydroalcoolique, sinon un lavage simple au savon doux et à l'eau est recommandé.

Pour la limitation du risque infectieux dans le cadre des précautions standards, il est recommandé de désinfecter l'environnement proche du patient et les surfaces fréquemment utilisées ainsi que le matériel médical.

1.8.2.2.2. Les précautions complémentaires gouttelettes (64, 65).

Le port du masque chirurgical est recommandé pour le personnel et les visiteurs dès l'entrée dans la chambre. Une chambre individuelle est nécessaire. Enfin, le patient suspect d'infection respiratoire portera un masque chirurgical dès l'entrée dans l'hôpital et dès qu'il sort de la chambre. A noter que le masque chirurgical peut être gardé entre plusieurs chambres nécessitant un isolement type gouttelettes et que la durée de vie d'un masque chirurgical est de 3h en moyenne (selon fabricant). En cas de geste invasif à risque d'aérosolisation il est recommandé aux soignants de porter un masque type FFP2.

2. Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS).

2.1. Taxonomie et structure virale.

Le VRS a été découvert en 1956 chez le chimpanzé. Il est initialement nommé CCA (Chimpanzee Coryza Agent) avant la découverte de sa pathogénicité chez l'Homme et notamment chez l'enfant un an plus tard (66). Il est secondairement nommé virus respiratoire syncytial car il entraîne la fusion de la cellule infectée avec les cellules du voisinage formant un syncytium multinucléé.

Il s'agit d'un virus enveloppé faisant partie de la famille des *Paramyxoviridae* et du genre des *Pneumovirus*. C'est un virus à ARN simple brin codant pour 11 protéines. Son génome fait 15,2 kb et est non segmenté, contrairement au virus de la grippe (Figure 6).

Le VRS a été classé en deux sous-types, A et B, en raison d'une variabilité antigénique par rapport aux protéines de surface du virus (67). Les deux protéines qui présentent le plus de variabilités sont la glycoprotéine de surface, nommée G, et la protéine de fusion, nommée F. Le sous-type A est globalement plus virulent et plus contagieux que le sous-type B (68, 69).

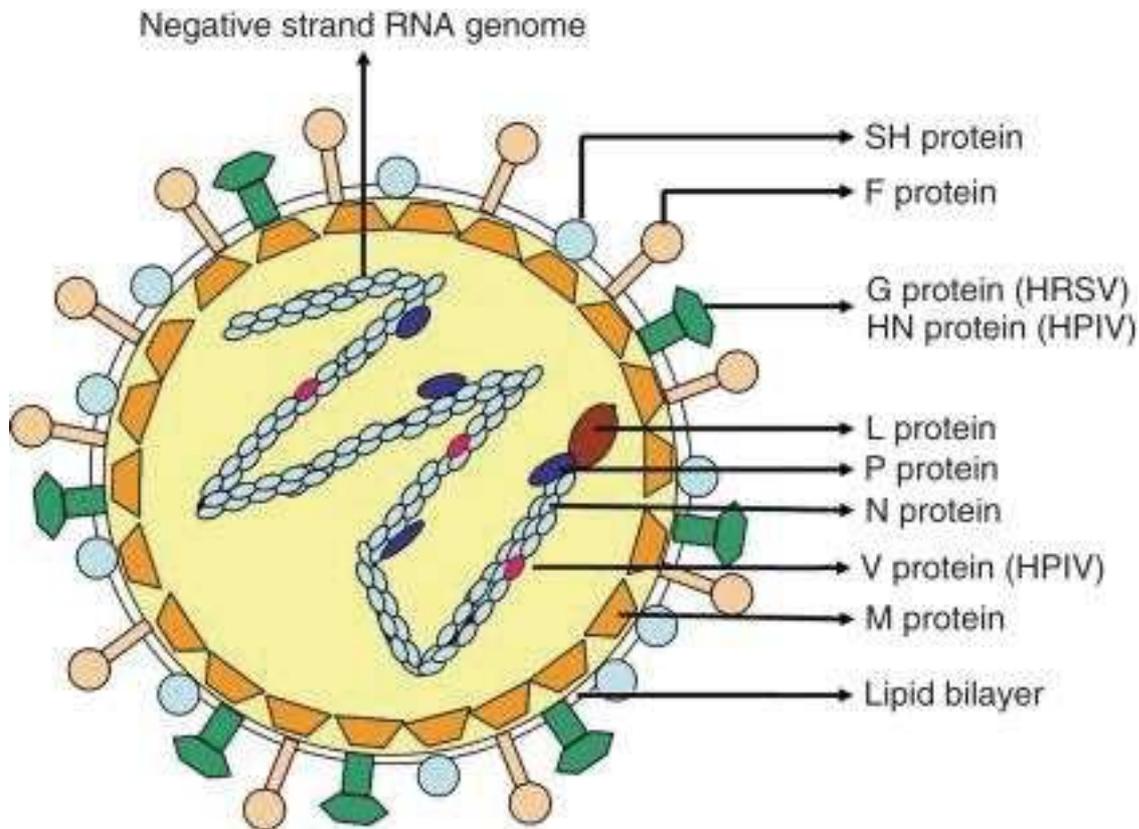


Figure 6: Structure d'un virus respiratoire syncytial.

Disponible en ligne sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/human-respiratory-syncytial-virus>

La surface du virus comprend 3 protéines principales : G, F et SH (Small Hydrophobic). La première joue un rôle dans la fixation à la cellule hôte, la seconde dans la fusion avec celle-ci, par contre le rôle exact de la protéine SH n'a pas encore été découvert (70, 71, 72). La protéine G est associée dans la membrane à des glycosaminoglycanes alors que la protéine F est associée à une petite GTPase nommée RhoA (73). Une fois la fusion réalisée, la nucléocapside est relarguée dans le cytosol permettant la réplication virale par l'intermédiaire d'une ARN polymérase ARN-dépendante nommée protéine L.

La protéine nucléoplasmique, protéine N, entoure rapidement l'ARN génomique d'une capsid. Cette technique de protection permet sans doute de diminuer la réponse immunitaire de la cellule hôte médiée par les Toll-Like récepteurs qui initient la réponse immunitaire innée par l'intermédiaire de la sécrétion d'interféron.

Une fois les protéines virales synthétisées, la protéine de matrice, appelée protéine M, inhibe la transcription virale et coordonne l'assemblage des protéines de la nucléo-capsid afin de faciliter la production de nouvelles particules virales (74).

2.2. Transmission virale.

La transmission virale se fait par inoculation au niveau du nez ou des conjonctives oculaires. Le virus est compris dans les particules d'aérosols de tous diamètres mais globalement plus grandes que celles de la grippe (75, 76). Le VRS est également retrouvé sur les surfaces jusqu'à 6 heures, sur les gants en caoutchouc jusqu'à 90 minutes, sur le tissu et les mouchoirs en papier pendant 30 à 45 minutes et sur la peau jusqu'à 20 minutes (77). La période d'incubation est de 2 à 8 jours (78). La durée d'excrétion du virus est de 7 jours en moyenne mais peut aller jusqu'à 3 semaines chez l'immunocompétent et jusqu'à plusieurs mois chez l'immunodéprimé (79, 80).

2.3. Epidémiologie.

Globalement, il est considéré que l'ensemble des enfants ont présenté une infection à VRS à l'âge de 2 ans. Dans l'hémisphère Nord, l'infection évolue par épidémie des mois d'octobre à mai avec un pic en janvier-février. Par ailleurs il semble exister une

interaction entre les différents virus respiratoires responsables d'épidémies concomitantes (81). Pour les régions subtropicales, la saisonnalité des infections à VRS est en rapport principalement avec la température basse et dans les régions tropicales avec la saison des pluies (82).

Chez l'adulte, le VRS touche plutôt les personnes âgées au dessus de 75 ans (32). L'insuffisance cardiaque et l'asthme sont des comorbidités plus fréquentes que pour la grippe. La mortalité dans l'année est également plus élevée par rapport à la grippe.

2.4. Diagnostic.

2.4.1. Clinique (83, 84).

2.4.1.1. Chez l'enfant.

La bronchiolite est un diagnostic clinique. Elle peut être de divers niveaux de gravité, allant de la dyspnée sans gravité jusqu'à la détresse respiratoire aiguë.

Elle débute par un syndrome grippal avec fièvre peu élevée, toux et rhinorrhée pendant 2 à 3 jours avec apparition secondaire d'une tachypnée associée à une respiration sifflante. Une détresse respiratoire peut apparaître dont les signes sont: un geignement expiratoire, un battement des ailes du nez, un tirage, une respiration abdominale. Il est intéressant de rechercher un antécédent d'exposition à une personne ayant une infection virale, notamment avec un enfant.

Dans les formes graves, il existe une tachypnée associée à des signes de détresse respiratoire plus ou moins importants, avec ou sans cyanose ainsi que des râles sibi-

lant à l'auscultation. La mesure de la saturation en oxygène révèle souvent une réduction des taux de saturation. Si la détresse respiratoire entraîne des troubles de l'alimentation, on peut observer des signes de déshydratation.

Les signes de gravité rapportés par la HAS dans leurs recommandations de novembre 2019 sont (85):

- fréquence respiratoire sur 1 minute supérieure à 60/ min ou inférieure à 30/min;
- fréquence cardiaque supérieure à 180/min ou inférieure à 80/min;
- pauses respiratoires;
- respiration superficielle;
- signes de lutte respiratoire intenses : mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sternocléidomastoïdiens, et un balancement thoraco abdominal, battement des ailes du nez;
- alimentation : inférieure à 50% de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou refus alimentaire;
- Saturation en oxygène inférieure à 92%

2.4.1.2.Chez l'adulte (86, 87, 32).

La clinique est beaucoup moins précise. Chez l'adulte jeune elle est souvent asymptomatique ou peut être une simple rhinite claire ou toux sèche fébrile. Chez la personne âgée elle est plus symptomatique et différente de la grippe sur certains points. En effet, les patients âgés atteints par le VRS présentent davantage de rhinorrhée, un wheezing et sont moins fébriles que lors de la grippe. Par ailleurs, ils présentent moins de signes

généraux, notamment moins de myalgies ou de signes gastro-intestinaux. La durée des symptômes est en moyenne plus longue que pour la grippe avec des durées d'hospitalisation plus élevées. Une pneumopathie est également plus fréquemment mise en évidence avec comme corollaire une oxygénodépendance plus importante.

Les diagnostics différentiels sont ceux d'un syndrome grippal chez l'adulte. Ils comportent principalement la grippe, une infection respiratoire d'origine bactérienne, une autre virose respiratoire comme un rhinovirus, adénovirus ou encore un coronavirus et actuellement le SARS-CoV-2.

Devant les éléments cliniques très peu spécifiques, les nombreux diagnostics différentiels et l'absence d'évocation du diagnostic de virose, surtout en hospitalisation, il semble nécessaire de bénéficier de tests diagnostics fiables pour le diagnostic de ces viroses.

2.4.1.3. Les complications (88).

La principale complication est la détresse respiratoire aiguë et la surinfection bactérienne chez l'enfant. Il existe également des complications extra-pulmonaires comme des atteintes cardiaques (myocardites), neurologiques (méningo-encéphalite, convulsions), endocrinologique (SIADH), hépatique (hépatite). Chez l'adulte, la pneumonie virale et la surinfection bactérienne sont les deux principales complications. Il existe également des atteintes du système nerveux central (méningo-encéphalite, cérébellite).

2.4.1.4. Les facteurs de risque d'infection grave à VRS.

Chez l'enfant sont (85, 89):

- la prématurité avec un âge gestationnel inférieur à 35 semaines d'aménorrhée;
- l'âge de moins de 2 mois;
- un poids de naissance inférieur ou égal à 2,5 kg;
- la naissance durant l'épidémie de VRS;
- le sexe masculin;
- avoir une fratrie ou la garde en crèche;
- un tabagisme maternel;
- l'atopie ou asthme dans la famille;
- l'absence d'allaitement;
- avoir des comorbidités.

Chez l'adulte (90) :

Ils sont globalement les mêmes que pour la grippe.

- âge supérieur à 65 ans,
- femme enceinte,
- pathologies hématologiques,
- diabète,
- immunodépression,
- insuffisance hépatique,
- Obésité (IMC > 40),

- insuffisance respiratoire chronique,
- insuffisance cardiaque.

2.5. Paraclinique.

D'après la HAS (85), aucun examen paraclinique n'est indiqué pour le diagnostic de bronchiolite. Il peut être discuté la réalisation d'une radiographie du thorax dans les formes graves ou en cas de recherche de diagnostics différentiels ainsi qu'une gazométrie dans les formes graves.

Le diagnostic virologique est intéressant dans certains cas:

- chez le nouveau-né afin d'éviter la réalisation d'examens complémentaires en milieu hospitalier;
- dans le cadre de la documentation épidémiologique;
- dans un but de cohorting en milieu hospitalier;

Les tests virologiques: (91, 92, 93):

Les tests virologiques permettant de mettre en évidence le VRS sont globalement les mêmes que ceux pour la grippe.

2.5.1.La culture cellulaire.

Elle était longtemps le gold standard, comme pour la grippe. Elle est réalisée en général sur des cellules humaines type HEp-2 ou sur des fibroblastes d'origine pulmonaire. Elle présente les mêmes inconvénients que pour la grippe, c'est à dire qu'elle est

longue et nécessite un laboratoire de virologie avec toutes les contraintes associées (milieu de transport adapté, sécurité etc...).

2.5.2. La détection directe des antigènes viraux.

Il existe deux techniques: l'immunofluorescence directe et l'immunochromatographie sur membrane. La première technique consiste en la centrifugation des cellules du prélèvement. Elles sont ensuite mise en contact avec des anticorps monoclonaux spécifiques du virus recherché qui sont eux-mêmes liés à de la fluorescéine. La préparation est ensuite examinée au microscope à fluorescence. De ce fait, cette technique nécessite une lecture par un technicien entraîné.

La seconde permet de mettre en évidence les antigènes viraux par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux fixés sur une membrane et associés à une enzyme. Le prélèvement est mis en contact d'une solution de lyse ainsi que du substrat de l'enzyme. Si les antigènes viraux sont présents il y a apparition d'une bandelette colorée liée à la réaction anticorps-antigène et de l'enzyme avec son substrat. Le résultat est obtenu après quelques minutes.

L'immunofluorescence montre une bonne sensibilité et spécificité autour de 95% par rapport à la RT-PCR (94). L'immunochromatographie est moins performante avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90% (94, 95).

2.5.3.La sérologie.

Elle consiste en la recherche d'immunoglobuline G et M spécifiques du VRS. Elle n'a pas de place en clinique de part le taux d'infection élevé dans l'enfance (>95%). En effet, ce dernier imposerait la réalisation de deux analyses à 10-14 jours d'intervalles afin de mettre en évidence une cinétique d'évolution du taux d'anticorps.

2.5.4.La RT-PCR et autres méthodes d'amplification génique.

Elle est le gold standard actuel. Elle permet, comme pour la grippe, la détection du virus par amplification d'une partie du génome après action de la reverse transcriptase. Elle a l'avantage d'être très sensible et très spécifique (4), elle permet un diagnostic rapide en quelques heures pour la RT-PCR classique en laboratoire de biologie moléculaire. De nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent la réalisation de la PCR en quelques minutes en laboratoire de biologie moléculaire mais aussi au lit du malade, par exemple le test Cepheid Xpert Flu/RSV, qui peut être réalisé au lit du malade et rend un résultat en moins d'une heure (96).

2.6. Traitement.

Le traitement de l'infection à VRS est considérablement différent qu'il soit chez l'immunocompétent ou chez l'immunodéprimé. En effet chez l'immunocompétent le traitement repose principalement sur un traitement symptomatique. Par contre chez l'immunodéprimé la stratégie thérapeutique est différente et notamment chez les patients pré-

sentant une hémopathie maligne ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Des recommandations pour la prise en charge du VRS dans cette population précise ont été formulés par l'ECIL en 2013 (97). Un traitement par RIBAVIRINE est recommandé et peut être associé soit à des immunoglobulines polyvalentes ou des anticorps monoclonaux spécifiques chez les patients allogreffés ayant une pneumonie à VRS ou à haut risque de pneumonie à VRS.

2.6.1. Ribavirine.

Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la guanosine dont l'action antivirale n'est pas pleinement comprise. Elle présente une demi-vie longue de l'ordre de 150h. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 45 à 65%. Son absorption est augmentée en cas de repas riche en graisse. Par ailleurs elle s'accumule massivement dans le plasma augmentant sa demi-vie à 300h à la fin du traitement.

La RIBAVIRINE est indiquée chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et ayant des facteurs de risque de complications. Les facteurs de risques sont:

Pour un risque de progression vers une infection respiratoire basse:

- Lymphopénie $<0.2 \times 10^9/L$
- Personne âgée
- GVH
- Transplantation il y a moins d'un mois
- Neutropénie $<500/\mu L$

- Pas de traitement préventif.

Risque de mortalité:

- Prétransplantation
- Lymphopénie $<0.2 \times 10^9/L$
- Transplantation il y a moins d'un mois
- Immunodépression sévère
- Âge supérieur à 65 ans.

La RIBAVIRINE peut être administrée par voie orale ou IV. Elle est également recommandée en aérosol mais de mise en place très contraignante et avec des effets indésirables tératogène et cancérigène chez l'animal, elle est donc non recommandée sous cette forme en France.

La posologie doit être croissante sur 3 jours en 3 administrations par jour. Le premier jour une dose de charge de 10 mg/kg puis 10 mg/kg en 3 fois, le second jour 20 mg/kg en 3 fois puis 30 mg/kg en 3 fois à partir du 3ème jour. La durée du traitement est habituellement de 7 à 10 jours.

Il est recommandé de baisser la dose en cas d'effets indésirables mineurs et tolérables. Dans les autres cas un arrêt du traitement est recommandé.

La posologie est à adapter en cas d'insuffisance rénale. Entre 50 et 30 ml/min il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 200 mg/8h. En dessous de 30 ml/min il n'y a pas de recommandations nettes. L'ECIL recommande une dose de 200 mg par jour avec des dosages.

Les effets indésirables rapportés par la base de données publique des médicaments sont très nombreux (98):

- Très fréquents: anémie, neutropénie, céphalée, dyspnée, diarrhée, fièvre.
- Fréquents: thrombocytopénie, dysthyroïdie, anxiété, troubles neurologiques (paresthésie, tremblements, somnolence etc...), palpitations, hypotension, troubles cutanées (hypersudations, psoriasis, photosensibilité etc...).
- Peu fréquents: sarcoïdose, thyroïdite, diabète, idées suicidaires, perte d'audition, hypertension, hémorragie digestive, hépatite.
- Rare: endocardite, pancytopenie, lupus, polyarthrite rhumatoïde, coma, convulsions, infarctus du myocarde, fibrillation atriale, pneumopathie interstitielle, embolie pulmonaire.
- Très rare: purpura thrombocytopénique, accident vasculaire cérébral, perte de la vision, nécrolyse épidermique, syndrome de Stevens Johnson.
- Fréquence inconnue: insuffisance rénale, colite ischémique.

2.6.2.Palivizumab.

Le PALIVIZUMAB est un anticorps monoclonal spécifique contre le VRS. D'après la commission de transparence de la HAS de novembre 2017 (99), il est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses dues au VRS nécessitant une hospitalisation, chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS, c'est à dire :

- Les enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,

- Les enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- Les enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

Il n'existe pas d'indication ayant l'AMM chez l'adulte pour le PALIVIZUMAB.

La posologie est de 15 mg/kg tous les mois et par voie intramusculaire uniquement.

Les effets indésirables sont:

- Très fréquent: éruption cutanée, fièvre.
- Fréquent: apnée, réaction au site d'injection.
- Peu fréquent: thrombocytopénie, convulsion, urticaire.
- Fréquence indéterminée: anaphylaxie.

2.7. Prévention.

Les modalités de prévention en terme d'isolement pour le VRS sont les mêmes que celles pour la grippe. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de vaccin contre le VRS malgré de nombreuses recherches en ce sens.

Partie II: Etude sur l'apport d'un test de biologie moléculaire rapide Cepheid dual® pour la grippe et VRS aux urgences et en réanimation aux HCC.

1. Introduction.

En 2018, le laboratoire de microbiologie a fait l'acquisition d'un test de diagnostic moléculaire rapide grippe et VRS Cepheid dual®. Ce test a remplacé le test Alere-i® positionné au SAU adulte. Le test Alere-i® est un test de diagnostic de biologie moléculaire rapide POC (au lit du patient). Un travail précédent lors de l'épidémie 2017-2018 a mis en évidence l'apport de ce test en termes de réduction de temps de passage aux urgences, de précocité de mise en place du traitement par OSELTAMIVIR, de réduction des hospitalisations et des antibiothérapies. Néanmoins les limites de ce test étaient le diagnostic du seul agent grippal, le positionnement dans le seul SAU adulte, ainsi que la nécessité de formation des agents, la quantité limitée de kit et leur coût, obligeant la réalisation en parallèle de RT-PCR classique. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'apport du nouveau test rapide de biologie moléculaire Cepheid dual®, positionné au laboratoire avec rendu rapide du résultat par téléphone, pour le diagnostic de la grippe et le VRS. Les performances de cette stratégie seront évaluées et comparées au test Alere-i® mis en œuvre lors de l'épidémie 2017/2018 pour la prise en charge de la grippe et d'évaluer l'intérêt du dépistage du VRS.

Le test Cepheid dual®, basé au laboratoire, est ouvert aux 3 SAU (adulte, pédiatrique et gynécologie/obstétrique) et 2 réanimations (médicale et chirurgicale) des HCC. Les

critères de jugement étudiés sont pour la grippe: le nombre de diagnostics, le temps entre l'admission aux urgences et la première dose d'OSELTAMIVIR, le temps passé au service des urgences, le taux d'hospitalisation ainsi que la proportion d'antibiothérapie et la mise en place d'isolements. Pour le VRS les critères de jugement étaient le nombre de diagnostics positifs, les caractéristiques de la population infectée, le temps passé au SAU, les antibiothérapies et les hospitalisations.

2. Matériel et méthode.

2.1. Méthodologie de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion.

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, réalisée dans les services d'urgences adulte, pédiatrique, obstétrique et en réanimation, évaluant la méthode de diagnostic de la grippe et du VRS par biologie moléculaire rapide Cepheid dual® durant l'épidémie 2018-2019 du 10 décembre 2018 au 30 avril 2019. Cette étude est réalisée à l'hôpital Pasteur de Colmar, hôpital de 1000 lits du GHT11 centre Alsace.

Ont été inclus tous patients admis dans les 5 services d'urgences et de réanimations (adultes, pédiatriques, obstétriques, réanimation chirurgicale, réanimation médicale) ayant bénéficié d'un test de biologie moléculaire rapide Cepheid Xpert Xpress Flu® pour la grippe et le VRS avec un résultat positif du 10/12/18 au 30/04/2019. Le prélèvement nasopharyngé était réalisé aux urgences puis acheminé au service de microbiologie, situé dans un autre bâtiment de l'hôpital (Figure 7). Les résultats étaient ensuite transmis au prescripteur par appel téléphonique.

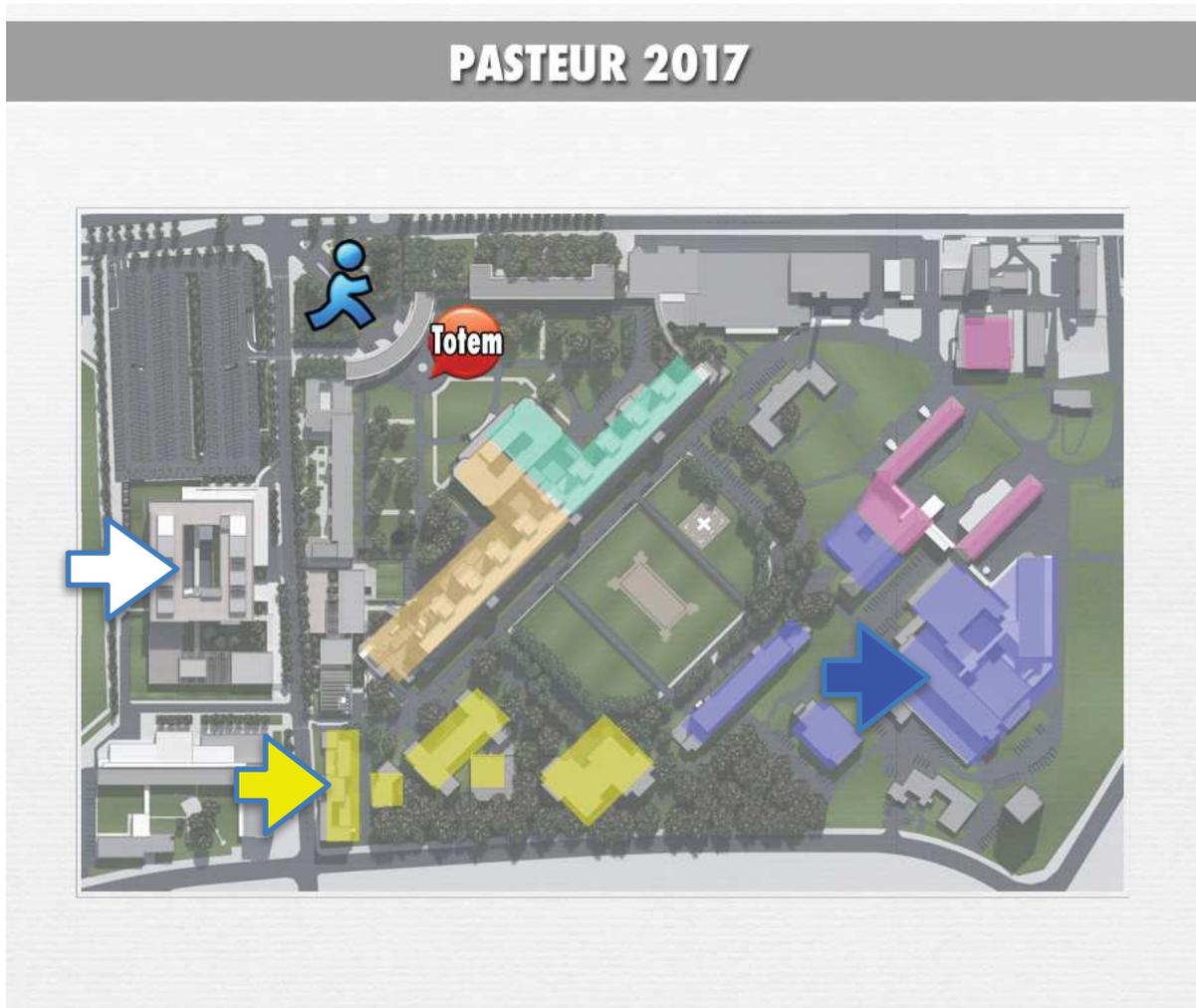


Figure 7: plan de l'hôpital Pasteur de Colmar en 2017.

La flèche jaune indique le laboratoire, la flèche bleue le service d'accueil des urgences et la flèche blanche les services de réanimation et pédiatrie.

Disponible sur: <https://web.ch-colmar.fr/KIOSQUE/VISITE/visite/plan-masse-pasteur-2017.html>

Le critère d'exclusion était un transfert en dehors des HCC ou l'absence de dossier clinique.

La population témoin est celle de l'épidémie 2017-2018 (du 1er novembre 2017 au 30 avril 2018) incluant les patients passés par le SAU adulte avec un diagnostic positif de grippe par test Alere-i® ou RT-PCR classique. Dans cette population, le diagnostic portait uniquement sur la grippe. Deux tests étaient réalisés, la première possibilité était un test de biologie moléculaire rapide Alere-i Influenza A & B®, le prélèvement naso-pharyngé et le test Alere-i® étaient alors réalisés au lit du malade dans le service des urgences avec résultat dans les 15 minutes. La seconde possibilité était la réalisation d'un test par RT-PCR classique (Influenza A/B r-gene kit®) lorsque le test Alere-i Influenza A & B® était en rupture de stock. La RT-PCR classique était réalisée une fois par jour, au laboratoire, pour tous prélèvements acheminés avant 9h du matin. Ils n'étaient pas réalisés les dimanches et jours fériés. Avec cette dernière technique la durée minimale de rendu des résultats était de 6h et pouvait aller jusqu'à 79h le week end de Noël.

2.2. Le test Cepheid dual®.

Le modèle évalué dans l'étude est le modèle Cepheid dual®. Il s'agit d'un automate permettant la réalisation en un temps d'une PCR Influenza A, Influenza B et VRS. Elle nécessite la réalisation d'un prélèvement naso-pharyngé par écouvillonnage ou d'un lavage de sécrétions nasales, ce dernier va être placé dans l'automate qui va réaliser une détection qualitative des différents virus. L'automate réalise l'extraction, la purification, l'amplification et la détection des séquences cibles d'acides nucléiques. Secondairement, est réalisé une transcription inverse suivi d'une PCR en temps réel. Les amorces et les sondes du test Cepheid Xpert Flu/RSV® sont conçues pour amplifier les

séquences des protéines M de influenza A, PB2 pour influenza B et le gène de la nucléocapside du VRS. A noter qu'en cas de mutation du virus il est possible que le test soit moins performant.

Le test est réalisé à partir d'un kit nommé Test Flu/RSV contenant du réactif pour traiter 10 prélèvements simultanément. Pour réaliser le test, il faut transférer 300µl de la solution du tube de milieu de transport, dans lequel a été placé le frottis naso-pharyngé, dans la chambre d'échantillon de la cartouche Xpert®. Une fois la cartouche pleine ou dans les 60 minutes suivant l'ajout du premier échantillon, il suffit de démarrer le test avec le système GeneXpert®. Ces nouveaux automates permettent un diagnostic en moins de 30 minutes et sans manipulation technique particulière pour la mise en place du test. Son principal désavantage est le coût de l'examen.

2.3. Objectifs de l'étude.

L'objectif principal de cette étude est, pour la grippe, le nombre de diagnostics et l'analyse du temps entre l'admission au service des urgences et l'administration de la première dose d'OSELTAMIVIR. L'objectif principal pour le VRS est le nombre de diagnostics réalisés en test rapide. Les objectifs secondaires sont, pour la grippe et le VRS, le taux d'antibiothérapie et leur durée, le temps de passage aux urgences, le taux d'hospitalisation et leur durée ainsi que la mise en place de mesures d'isolement.

Seuls les patients présentant un test positif pour la grippe ou pour le VRS ont été analysés. L'analyse réalisée a porté sur les données démographiques, les facteurs de risques (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique ou insuffisance cardiaque, les pathologies pulmonaires, le diabète, les pathologies neurologiques, les can-

cers, l'immunodépression ou la grossesse), les données biologiques à l'admission, le temps entre l'admission et la première dose d'OSELTAMIVIR pour la grippe, les antibiothérapies et la durée de l'antibiothérapie. Ont été également analysés : le temps de passage au SAU, le taux d'hospitalisation en service conventionnel, en réanimation, les mesures d'isolement et la mortalité. Ces analyses ont été réalisées par l'intermédiaire des dossiers informatiques du logiciel Cristalink® utilisé aux HCC.

Une comparaison du temps de passage aux urgences, du délai de mise en place du traitement, du taux d'antibiothérapie, du taux d'hospitalisation a été réalisée pour la population adulte uniquement par rapport à la population témoin de 2017-2018.

2.4. Tests statistiques.

Les résultats quantitatifs ont été donnés en moyennes et extrêmes. Pour la comparaison entre valeurs qualitatives le test du Chi2 a été utilisé. Pour les variables quantitatives le test de t-Student a été utilisé lorsque les effectifs suivaient la loi Normale et le test Mann-Whitney lorsque les effectifs étaient petits ou ne suivaient pas la loi Normale. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Les tests ont été réalisés sur le site internet BiostaTGV.com (100).

3. Résultats.

3.1. Caractéristiques socio-démographiques et biologiques des populations adultes.

Durant l'épidémie 2018-2019, 1453 tests Cepheid Dual® ont été réalisés, 366 étaient positifs à la grippe A, 0 à la grippe B et 181 étaient positifs au VRS, soit 37,7% de tests

positifs, 25,2% pour la grippe A et 12,5% pour le VRS, avec une co-infection grippe A et VRS.

Quarante trois patients ont été exclus dans le groupe grippe et 13 dans le groupe VRS en raison de transfert en dehors des HCC ou en raison d'absence de dossier de passage aux urgences.

Au total, 323 ont été inclus dans l'analyse finale pour la grippe de l'épidémie 2018-2019 et 168 pour le groupe VRS de l'épidémie 2018-2019. Les caractéristiques des patients adultes inclus sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et biologiques des patients adultes inclus pour la grippe et le VRS.

Les résultats sont donnés en moyenne, minimal et maximal. Pour la PCT en médiane. M : homme, F : femme, SAU : service d'accueil des urgences, CRP : protéine C réactive, PCT : procalcitonine, hémocs: hémocultures, ECBC: examen cytbactériologique des crachats.

	Grippe	VRS	
Nombre de patients inclus	188 (82.1%)	41 (17.9%)	-
Sexe (M/F)	80/108	17/24	NS
Âge (années)	64 (19-99)	75 (27-99)	p=0.003
Prélèvements SAU (adulte/obstétrique)	173/3	35/3	-
Prélèvements réanimation (médicale/chirurgicale)	10/2	3/0	-
Facteurs de risque*	130 (69.1%)	26 (61.9%)	NS
Vaccination anti grippale**	13	0	NS
Transfert en réanimation depuis les services de médecine	10 (5.3%)	1 (2.4%)	NS
Décès	2 (1.1%)	2 (7.1%)	NS
Leucocytes giga/l	8.05 (0.81-80.39)	10.69 (4.21-36.80)	p=0.001
CRP (mg/l)	48 (1-358)	34 (1-303)	NS
PCT (médiane)	0.20 (0.06-72)	0.14 (0.08-44.1)	NS
Microbiologie	2 hémocs (<i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i> , <i>S. capitis</i>) 5 ECBC (<i>H. influenzae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. haemolyticus</i> et <i>C. albicans</i>)	1 hémoc (<i>K. pneumoniae</i> et <i>E. coli</i>)	-
Isolement gouttelette	32 (17%)	10 (24.3%)	p=0.37

***:insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique ou insuffisance cardiaque, les pathologies pulmonaires, le diabète, les pathologies neurologiques, les cancers, l'immunodépression ou la grossesse**

**** : mentionné dans le dossier**

Les caractéristiques de la population témoin de l'épidémie 2017/18 ayant bénéficié des tests Alere-i® et RT-PCR classique sont résumés dans le tableau 2. Soixante douze patients avaient bénéficié d'un test Alere-i®, et de 106 d'une RT-PCR classique.

Durant l'épidémie 2017-2018, 451 tests Alere-i® ont été réalisés, 119 étaient positifs, 50 invalides et 282 négatifs soit respectivement 26,4%, 11,1% et 62,5%. Pour la RT-PCR 365 tests ont été réalisés, 128 étaient positifs, 5 invalides et 232 négatifs soit 35,1%, 1,3% et 63,6%.

Tableau 2: Caractéristiques de la population témoin de l'épidémie 2017/2018 en fonction du test réalisé.

Les résultats sont donnés en moyenne, minimal et maximal sauf pour la PCT en médiane. M : homme, F : femme, CRP : protéine C réactive, facteurs de risque : insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique ou insuffisance cardiaque, les pathologies pulmonaires, le diabète, les pathologies neurologiques, les cancers, l'immunodépression ou la grossesse.

	Alere-i	RT-PCR standard
Nb patients inclus	72	106
Âge	63 (25-92)	66 (22-95)
Sexe M/F	35/37	56/50
Grippe A/B	25/47	28/78
Facteurs de risques	38 (52.8%)	69 (65.1%)
Décès	1 (1.4%)	4 (3.8%)
Transfert en réanimation	3 (4.2%)	1 (0.9%)
Leucocytes (giga/L)	7.09 (1.98-17.40)	7.41 (2.02–17.72)
CRP mg/L (moyenne)	50 (2–448)	65 (1–608)
Microbiologie	1 ECBC	3 Hémocs

3.2. Comparaison de la population adulte 2018/2019 et 2017/2018

présentant une grippe.

3.2.1.Objectifs principaux.

Le nombre de traitement était de 126 pour le groupe Cepheid®, 72 pour le groupe Alere-i® et 106 pour le groupe RT-PCR. La durée entre l'admission aux urgences et la

première dose d'OSELTAMIVIR était de 13h11 pour le groupe Cepheid® contre 9h32 pour le groupe Alere-i® ($p=0.250$), et 23h41 pour le groupe RT-PCR ($p=0.0016$) (Tableau 3 et 4).

3.2.2.Objectifs secondaires.

Le taux d'antibiothérapie initiée aux urgences n'est pas différent entre le groupe Cepheid® (43%) et Alere-i® (38.9%) mais est statistiquement différent entre les groupes Cepheid® et RT-PCR 55.7% ($p=0.038$). La durée de l'antibiothérapie est identique dans les différents groupes entre 5.6 et 6 jours de traitement en moyenne.

Le pourcentage d'hospitalisation montre une différence non statistiquement significative entre le groupe Cepheid® (46,3%) et Alere-i® (38.9%), mais il existe une différence entre Cepheid® et RT-PCR 61.3% ($p=0.013$). Il n'y a pas de différences de durée d'hospitalisation dans les 3 groupes avec respectivement pour Cepheid®, Alere-i® et RT-PCR 8.6, 8.5 et 7.9 jours.

Concernant le temps passé aux urgences, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les groupes Cepheid® (11h03) et Alere-i® (10h17) et entre les groupes Cepheid® et RT PCR (12h52). Par contre, il existe une différence entre la RT-PCR et Alere-i® (32).

La proportion de mesures d'isolement est de 17% dans le groupe grippe pour l'épidémie 2018-2019. Ce chiffre diffère significativement avec l'épidémie 2017-2018 où les isolements étaient mis en place dans 78.5% des cas dans le groupe Alere-i® et 61.5% dans le groupe RT-PCR.

Tableau 3: Comparatif des résultats de prise en charge Cepheid® et Alere-i®.

Les résultats sont donnés en moyenne, minimum et maximum ou effectif et pourcentage. Valeur de p significative <0.05.

	Cepheid 2018/19 Grippe A = 188	Population témoin 2017/18 Alere-i = 72	
Traitement Oseltamivir	126 (66.5%)	41 (56.9%)	NS
Première dose Oseltamivir (h)	13h11 (1h29-137h57)	9h32 (1h41–53h54)	NS
Traitement antibiotique	81 (43%)	28 (38.9%)	NS
Première dose d'antibiotique	19h39 (2h33-144h01)	37h57 (1h19–300h57)	NS
Durée antibiothérapie	5.6 (0-19)	6 (1-15)	NS
Temps passé aux urgences	11h03 (0h41-57h37)	10h17 (1h00–52h56)	NS
Hospitalisation	87 (46.3%)	28 (38.9%)	NS
Durée hospitalisation (jours)	8.6 (1-35)	8.5 (2–33)	NS
Isolements Nb(%)	32 (17)	22 (78.5)	p<0.001

Tableau 4: Comparatif des résultats de prise en charge Cepheid® et RT-PCR classique.

Les résultats sont donnés en moyenne, minimum et maximum ou effectif et pourcentage. Valeur de p significative <0.05.

	Cepheid 2018/19	Population témoin 2017/18	
	Grippe A= 188	RT-PCR= 106	
Traitement Oseltamivir	126 (66.5%)	66 (62.3%)	NS
Première dose Oseltamivir	13h11 (1h29-137h57)	23h41 (1h39–101h32)	p=0.0016
Traitement antibiotique	81 (43%)	59 (55.7%)	p= 0.038
Première dose d'antibiotique	19h39 (2h33-144h01)	19h32 (1h22–224h58)	NS
Durée antibiothérapie	5.6 (0-19)	6 (1-13)	NS
Temps passé aux urgences	11h03 (0h41-57h37)	12h52 (0h50–59h15)	NS
Hospitalisation	87 (46.3%)	65 (61.3%)	p=0.013
Durée hospitalisation (jours)	8.6 (1-35)	7.9 (1–29)	NS
Isolements Nb(%)	32 (17)	40 (61.5)	p<0.001

3.3. Caractéristiques de la population adulte 2018/2019 présentant une infection à VRS.

Pour le groupe VRS, l'âge moyen des patients positifs est significativement plus élevé que pour le grippe avec 75 ans en moyenne pour le VRS contre 64 ans pour la grippe (Tableau 1). La majorité, 61.9%, présentaient des comorbidités. Le taux d'hospitalisation est significativement plus élevé que pour la grippe avec 70.7% contre 46.3%. La durée d'hospitalisation est plus longue avec 10.8 jours contre 8.6 jours pour la grippe mais non significative. De même, le taux d'antibiothérapie est significativement plus élevé dans le groupe VRS avec 61.9% contre 43% pour le groupe grippe et de

durée significativement plus longue. Sur le plan biologique, le taux de CRP est légèrement plus bas que pour la grippe à 34 mg/l contre 48 mg/l. La PCT a été déterminée sur 5 prélèvements à 0.14ng/l de médiane pour le VRS contre 0.20ng/l pour la grippe sur 45 prélèvements. Les leucocytes sont légèrement plus élevés avec 10.69 giga/l contre 8.05 giga/l pour la grippe. Le temps de passage aux urgences pour le groupe VRS est légèrement plus long que pour les autres groupes (12h59). Au SAU gynéco-obstétrique, 3 patientes sont positives pour le VRS et 3 pour la grippe. Concernant les mesures d'isolement, ils ont été mis en place dans 24.3% des cas seulement.

Tableau 5 : récapitulatif de la population Cepheid VRS et grippe adulte.

Les résultats sont donnés en moyenne, maximum et minimum ou effectif et pourcentage. La valeur de p significative est <0,05.

	VRS = 41	Grippe A = 188	
Traitement antibiotique	26 (63%)	81 (43%)	p=0.03
Première dose d'antibiotique	49h58 (1h07-276h48)	19h39 (2h33-144h01)	NS
Durée antibiothérapie (jours)	8 (1-24)	5.6 (0-19)	p=0.03
Temps passé aux urgences	12h59 (1h46-67h05)	11h03 (0h41-57h37)	NS
Hospitalisation	29 (70.7%)	87 (46.3%)	p=0.007
Durée hospitalisation (jours)	10.8 (1-39)	8.6 (1-35)	NS
Isolements (%)	10 (24.3)	32 (17)	NS

3.4. Caractéristiques de la population pédiatrique pour le VRS et la grippe.

Chez les enfants, le nombre de cas de VRS et de grippe est quasiment identique avec 51.5% de grippe et 48.5% de VRS. Les enfants présentant une grippe sont plus âgés (4 ans contre 11 mois). Le sexe ratio est identique dans les deux populations avec, approximativement, 57% de garçons et 43% de filles. Le groupe grippe présente plus de facteurs de risque, principalement de l'asthme et un diabète de type 1. Aucun décès n'a été rapporté dans les deux populations. Biologiquement, le taux de leucocytes est plus élevé dans le groupe VRS que dans le groupe grippe (10.95 giga/l contre 7.53 giga/l).

Tableau 6: Caractéristiques démographiques de la population pédiatrique dans le groupe Grippe et VRS.

Les résultats sont donnés en moyenne, maximum et minimum ou effectif et pourcentage. M : homme, F : femme, CRP : protéine C réactive.

	Grippe	VRS
Nb patients inclus	135 (51.5%)	127 (48.5%)
Âge	4 ans (39 jours-16ans)	11 mois (9 jours-14 ans)
Sexe M/F	78/57 (57.8%/42.2%)	72/55 (56.7%/43.3%)
Facteurs de risques	13 (9.6%)	1 (0.7%)
Vaccination	1	0
Décès	0	0
Leucocytes (giga/l)	7.53 (2.27-15.84)	10.95 (4.3-36.8)
CRP (mg/l)	21 (1-198)	18

Un traitement par OSELTAMIVIR a été mis en place chez 7 enfants soit 5.2% de la population. Un traitement antibiotique a été mis en place chez 6 enfants ayant une grippe soit 4.4% de la population et 16 enfants ayant une bronchiolite soit 12.5% de la population. Aucune antibiothérapie n'a été débutée aux urgences dans le groupe grippe. Dans le groupe VRS le délai moyen entre l'admission et la première dose d'antibiotique est de 18h26. Le temps passé aux urgences est non analysable en raison de la prise en compte du temps passé en unité d'hospitalisation de courte durée. Le nombre d'hospitalisation est de 97 dans le groupe VRS, soit 76% des enfants alors que dans le groupe grippe, aucun enfant n'a été hospitalisé en service conventionnel. La durée d'hospitalisation moyenne est de 4.2 jours.

4. Discussion.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer un nouveau dispositif de diagnostic réalisé 24h/24 avec rendu rapide des résultats, couplant grippe et VRS dans la bonne prise en charge des patients aux urgences et en réanimation. Une première étude avait montré l'intérêt des tests de biologie moléculaire rapide POC Alere-i® au SAU adulte aux HCC. Néanmoins ce test avait certaines limites et nous avons cherché à observer si le test Cepheid dual®, couplé à un rendu rapide des résultats par téléphone, gardait ces intérêts. Les résultats de cette étude ont confirmé l'intérêt du test rapide centralisé au laboratoire par rapport au test au lit du malade. Malgré une discrète augmentation de l'ensemble des paramètres étudiés, de manière non significative, cette organisation présente une bonne efficacité. Ces résultats confirment également qu'un délai rapide

de rendu des résultats permet de diminuer le taux d'antibiothérapie et d'hospitalisation comparé à la RT-PCR comme constaté pour le test Alere-i®.

Bien que non significativement différents, il semble logique que les différents paramètres étudiés soient un peu plus long pour le groupe Cepheid car non fait au lit du malade. Malgré le temps d'acheminement au laboratoire, on peut noter que l'organisation avec appel téléphonique pour transmission des résultats a sans doute contribué aux bons résultats en termes de délai d'instauration de l'OSELTAMIVIR. Autre avantage de la centralisation au laboratoire, elle permet de réaliser le test pour l'ensemble des SAU et réanimations, et non le seul SAU adulte comme c'était le cas avec le test Alere-i®, même si les services conventionnels ont conservé un test classique par RT PCR, moins coûteux. De plus, la réalisation des tests par un personnel de laboratoire formé, avec validation par un biologiste, permet de diminuer le risque de contamination et d'erreur dans la réalisation du test. Ceci est bien illustré par le nombre élevé de tests invalides dans le groupe Alere-i® dans l'étude concernant l'épidémie 2017-2018 (6). Les résultats, en termes de délivrance d'OSELTAMIVIR, sont importants car il est recommandé d'initier le traitement antiviral le plus rapidement possible après l'apparition des symptômes. Cette différence constatée entre le groupe RT-PCR et les groupes de biologie moléculaire rapide, Alere-i® et Cepheid®, pour l'administration de la première dose d'OSELTAMIVIR peut être expliquée par la difficulté de diagnostic clinique de la grippe. En effet, chez les patients âgés, présentant des comorbidités avec des symptômes aspécifiques, les diagnostics différentiels, notamment les pneumopathies bactériennes, posent un vrai problème dans la prise en charge. Dans ce contexte, alors que les patients sont fréquemment hospitalisés, il est rare que le traitement antiviral soit initié aux urgences avant l'obtention de la confirmation biologique par PCR (6).

Cette étude a aussi mis en exergue la diminution du taux d'antibiothérapie dans les groupes Alere-i® et Cepheid® par rapport à la RT-PCR classique. Le groupe RT-PCR classique présente un taux d'antibiothérapie significativement supérieur à celui du groupe Cepheid® et Alere-i® avec, respectivement 55.7%, 43% et 38,9%. L'obtention aux urgences du diagnostic microbiologique de grippe permet donc une meilleure gestion de l'antibiothérapie avec, de ce fait, une baisse de la pression de sélection et de l'antibiorésistance, et surtout, une baisse des effets indésirables liés à une antibiothérapie inefficace. En l'absence de résultat de RT-PCR, car obtenu après passage aux urgences, une antibiothérapie est mise en place dans le doute en attendant le résultat.

Le taux d'hospitalisation est également significativement supérieur lorsque le résultat de la PCR n'est pas obtenu rapidement lorsque le patient est encore aux urgences. Le pourcentage d'hospitalisation est de 61.3% dans le groupe RT-PCR classique alors qu'il est de 46.3 et de 38.9% dans les groupes Cepheid® et Alere-i®. Cet élément est crucial dans le cadre de la diminution des dépenses de santé publique et dans l'optimisation de la gestion des lits durant des périodes où la tension sur les lits de médecine est toujours la plus élevée.

L'étude ne montre pas de différence en termes de durée d'antibiothérapie dans les différents groupes. Il semble donc qu'une antibiothérapie initiée aux urgences est habituellement poursuivie, d'où l'intérêt de diminuer au maximum le nombre d'antibiothérapies initiées aux urgences.

L'analyse du temps passé aux urgences ne montre pas de différence statistiquement significative entre le Cepheid® et la RT-PCR malgré une tendance à la diminution avec le test rapide. Néanmoins une différence était constatée dans l'étude concernant l'épi-

démie 2017-2018 entre Alere-i® et RT PCR (6). Logiquement, le test au lit du malade permet de diminuer modérément le temps de passage aux urgences.

Lors de la saison 2018-2019 a été mis en place pour la première fois un test couplé grippe et VRS. L'analyse de données concernant le VRS montrent que cette infection est fréquente, y compris chez l'adulte (42 cas soit 17.9% des tests positifs) et touche les 3 services d'urgences et la réanimation. Ces cas étaient le plus souvent non diagnostiqués avant. Les tests positifs pour le VRS représentent entre 15 et 20% des tests positifs aux urgences adultes et en réanimation médicale, d'autres études utilisant la PCR multiplex avaient tendance à montrer une proportion plus importante, pouvant aller jusqu'à 50% des hospitalisations (101, 102, 103). Il est à noter qu'aux urgences gynéco-obstétricales il y a eu autant de cas de grippe que de cas de VRS. L'infection à VRS durant la grossesse a été très peu étudiée (104). Au SAU adulte, la population infectée est globalement plus âgée que celle concernant la grippe. L'âge moyen des patients présentant une PCR VRS positive est de 75 ans quand il est autour de 65 ans pour la grippe. Si l'on considère uniquement les patients de plus de 50 ans, le VRS représente 26% des prélèvements positifs. Ceci a déjà été démontré dans de nombreuses études (33, 103, 105). Les transferts en réanimation sont moins fréquents dans la groupe VRS que dans le groupe grippe, respectivement 1 et 10, mais les décès sont plus nombreux, 1.1% contre 7.1% mais de manière non significative. La mortalité est plus élevée dans le groupe VRS, comme cela a déjà été mis en évidence dans d'autres études (33, 105).

Le taux d'hospitalisation pour les patients ayant une PCR VRS positive est plus élevé (69%) que tous les groupes présentant une PCR grippe positive (61.3% pour le groupe RT-PCR, 46.3% pour le groupe Cepheid® et 38.9% pour le groupe Alere-i®). Ce résultat n'est pas retrouvé dans les autres études comparant VRS et grippe (32, 100,

102, 104). Il pourrait s'expliquer par une population globalement plus âgée avec plus de comorbidités que les populations présentant une grippe. Il est probable que pour cette même raison la durée d'hospitalisation soit plus longue avec 10.8 jours d'hospitalisation dans le groupe VRS contre 8.5 en moyenne dans les groupes grippe. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective pour analyser cette différence.

Les antibiothérapies sont également plus fréquentes dans le groupe VRS avec 61.9% d'antibiothérapie contre 38.9%, 43% et 55.7%, respectivement pour Alere-i®, Cepheid® et RT-PCR pour la grippe. Cette différence s'explique principalement par les tableaux cliniques plus sévères (105, 106). Le manque d'expérience des praticiens concernant le VRS chez l'adulte est également une explication pouvant expliquer la différence entre la grippe et le VRS. Les durées d'antibiothérapie sont légèrement supérieures avec 8 jours de traitement dans le groupe VRS contre 6 dans les groupes grippe et ce de manière significative et mais est proche des recommandations de 7 jours. Là encore, la population plus âgée et les tableaux plus graves sont l'explication la plus probable.

Le taux d'isolement mis en place est significativement plus faible durant l'épidémie 2018-2019 que durant l'épidémie précédente avec seulement 17% pour le groupe grippe et 24.3% pour le groupe VRS, alors qu'il était de 78.5% et 61.5% dans les groupes Alere-i® et RT-PCR en 2017-2018. Il n'y a pas d'explication évidente permettant d'expliquer cette différence majeure pour la grippe. Pour le groupe VRS, un manque d'habitude dans la prise en charge des infections à VRS chez l'adulte peut être une explication.

Concernant la pédiatrie, cette dernière a bénéficié pour la première fois d'un test de biologie moléculaire rapide, nous n'avons donc pas de population témoin. Les résultats de cette étude montre qu'il y a quasiment autant de cas de grippe que de cas de VRS (respectivement 51.5% et 48.5%). Le sex ratio est de 1.32, ce qui est retrouvé habituellement dans les données épidémiologiques (85). L'infection à VRS étant une pathologie du nourrisson, l'âge moyen est, logiquement, nettement inférieur dans le groupe VRS que dans le groupe grippe. Les facteurs de risques sont plus fréquents dans le groupe grippe car la population est plus âgée et le facteur de risque principalement retrouvé est l'asthme, pathologie de diagnostic difficile chez le nourrisson et intimement intriqué avec le diagnostic de bronchiolite.

Un traitement par OSELTAMIVIR a été mis en place chez 5.6% des enfants. Ce dernier est recommandé chez les enfants présentant des facteurs de risque de forme grave. Dans cette étude, 9.2% des enfants présentaient des facteurs de risque et auraient pu donc bénéficier d'un traitement par OSELTAMIVIR.

Une antibiothérapie a été initiée dans 12.5% des cas de VRS contre seulement 4.4% des cas de grippe. Cette différence peut s'expliquer par la différence d'âge des deux populations. En effet, chez le nourrisson, la clinique est moins spécifique avec un doute diagnostic bien plus important, notamment concernant les surinfections bactériennes. Il a été démontré que l'obtention d'un diagnostic virologique rapide permettait de diminuer significativement le nombre d'antibiothérapie en pédiatrie (107).

Le temps passé aux urgences dans les deux groupes est supérieur à 24h. Ceci s'explique par la comptabilisation du temps passé dans l'unité d'hospitalisation de courte

durée comme un temps de passage aux urgences. Il existe donc un biais majeur rendant ces données ininterprétables.

Il y a une différence en terme d'hospitalisation dans le groupe grippe où il n'y a eu aucune hospitalisation hors UHCD et le groupe VRS où 76% des enfants ont été hospitalisés. Un tel taux d'hospitalisation n'est pas retrouvé dans les autres études (108, 109), il est plus de l'ordre de 15 à 20%. Cette différence peut, peut être, être expliquée par un biais dans les critères de décision de réalisation du test. En effet, il est probable que ce dernier soit réalisé chez les nourrissons les plus graves et nécessitant une hospitalisation.

Cette étude présente des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective comparant les effectifs de deux épidémies différentes. La différence principale entre les deux épidémies est l'absence de circulation du virus grippal B durant l'épidémie 2018/2019 alors qu'elle représentait deux tiers des cas des infections en 2017/2018 à Colmar (6). En 2017/2018 l'épidémie a duré 16 semaines. Les décès attribués à la grippe sont au nombre de 17900, le nombre de passages aux urgences pour grippe est estimé à 75500. L'efficacité vaccinale lors de l'épidémie 2017/2018 était, sur le plan national, de 75% pour le virus A(H1N1) et 54% pour le virus B/Yamagata. Lors de l'épidémie 2018/2019, l'épidémie a duré 8 semaines. C'est le virus A(H3N2) qui était majoritaire (65%) et co-circulait avec le virus A(H1N1) (34% des cas). L'excès de mortalité est estimé à 11,8% soit environ 13 100 décès et le nombre de passage aux urgences pour grippe est de 65622. L'efficacité vaccinale est estimée à 64% pour le virus A(H1N1) et à 33% pour le virus A(H3N2). Tous ces éléments ont modifié les flux aux SAU et en réanimation et rendent les comparaisons difficiles entre ces deux épidémies. On peut toutefois noter que le nombre de tests moléculaires faits pendant ces deux épidémies est

assez similaire (188 contre 178) et confortent la comparaison des 2 épidémies. Concernant le VRS, il n'y a pas de population témoin, de ce fait aucune comparaison est possible.

Partie III: Conclusion

La gestion des cas d'infection respiratoire aiguë à l'hôpital, et en particulier dans les services d'accueil des urgences, est un problème majeur de santé publique de par leur fréquence et leur gravité potentielle. Les intérêts d'un diagnostic rapide sont multiples: mise en place d'un traitement précoce, diminution du risque de contagion par un isolement adapté, fluidité de l'organisation des services des urgences, bon usage des antibiotiques et réduction des hospitalisations.

Cette étude a permis de confirmer l'apport des techniques de biologie moléculaire rapide dans la gestion des épidémies saisonnières de grippe et VRS dans les services d'urgences adultes et pédiatriques de l'hôpital Pasteur de Colmar. La mise en place du test de biologie moléculaire Cepheid dual® centralisé au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Pasteur a permis la réalisation de ce test sur l'ensemble de l'hôpital et non plus au seul service d'accueil des urgences adultes. Cette centralisation a, de plus, permis le contrôle du test par un biologiste référent, évitant les problèmes liés à la réalisation d'un test de biologie moléculaire au lit du malade.

Cette organisation semble très légèrement majorer certains paramètres via le temps d'obtention des résultats, nécessairement plus long par rapport au test au lit du malade. La prise en charge des patients est donc allongée mais sans conséquence significative, notamment en terme de délai d'administration de l'OSELTAMIVIR en cas de grippe. A ce titre, il contribue à une moindre dispensation d'antibiotique et diminue le nombre d'hospitalisations de manière significative.

Cette étude souligne par ailleurs l'intérêt de la détection du VRS en test moléculaire rapide, chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte où le nombre de cas diagnostiqués est important et échappait au clinicien lors des tests de grippe seule. Malgré un diagnostic rapide de VRS le taux d'hospitalisation et d'antibiothérapie apparaissent toutefois dans cette population plus élevés par rapport aux patients présentant une grippe. Ceci peut être, du fait d'une population plus âgée et probablement d'une moindre connaissance de la pathologie par les médecins. Par ailleurs, cette étude montre le peu de mise en place d'isolement, surtout pour les patients adultes atteints par le VRS, probablement pour les mêmes raisons que pour le taux d'hospitalisation et d'antibiothérapie initiés par des médecins non pédiatres.

Cette étude montre, outre l'intérêt des tests moléculaires rapides sensibles et spécifiques, la nécessité d'une organisation permettant un rendu rapide des résultats par le laboratoire lorsque le patient est encore au service des urgences. Sous réserve que ce dernier ne soit pas réalisé au lit du malade.

La mise en place de tests rapides moléculaires de type PCR Multiplex (panel de virus à tropisme respiratoire) pour les infections respiratoires aiguës sera probablement un outil important de développement pour l'avenir sous réserve du coût et d'une bonne connaissance de l'outil par les cliniciens. L'apparition du SARS-CoV-2 au décours de l'épidémie de grippe 2019-2020, sous réserve de sa persistance et de sa saisonnalité, souligne un peu plus l'intérêt de tels outils.

L'optimisation du diagnostic microbiologique rapide des infections respiratoires aiguës, virales et bactériennes, permettra une mise en place de circuits spécifiques dans les services d'accueil des urgences et des isolements des services de médecine. Ceci

permettant une meilleure protection des patients et du personnel soignant, une amélioration dans l'initiation de traitements spécifiques et une économie en terme de coût par une réduction des hospitalisations et des antibiothérapies inadaptées.

VU

Strasbourg, le 2.06.2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Yves HANSMANN



VU et approuvé

Strasbourg le 03/06/2020

Le Doyen de la faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Bibliographie:

1. Santé Publique France - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019. [En ligne]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/28/2019_28_1.html. Consulté le 25 février 2020.
2. Organisation Mondiale de la Santé - Grippe saisonnière [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Consulté le 25 février 2020.
3. Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe - La Grippe - Impact économique [En ligne]. Disponible sur: <http://www.grippe-geig.com/impact-economique.html>. Consulté le 25 février 2020.
4. Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM, Hall CB, Walker FJ, Griffin MR, et al. Superiority of reverse-transcription polymerase chain reaction to conventional viral culture in the diagnosis of acute respiratory tract infections in children. *J Infect Dis.* 15 févr 2004;189(4):706-10.
5. Colosia AD, Yang J, Hillson E, Mauskopf J, Copley-Merriman C, Shinde V, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *Drugs* SJ, éditeur. *PLoS ONE.* 10 août 2017;12(8):e0182321.
6. Martin Martinot, Valentin Greigert, Simon Gravier, Stephane Klein, Magali Eyriey, Anne Pachart, Jean-Daniel Kaiser, Mahsa Mohseni Zadeh, Dominique De Briel, Yannick Gottwalles, Eric Thibaud, Positive Impact of a Point-of-Care Molecular Influenza Test in the Emergency Department During the 2017–2018 Seasonal Influenza Epidemic, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 6, Issue 7, July 2019, ofz312, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz312>
7. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013;9(10):e1003657.
8. Tong S, Li Y, Rivaller P, Conrardy C, Castillo DAA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 mars 2012;109(11):426974.
9. Mosnier A, Launay O, Martinez L, Gavazzi G, Josset L, Crepey P, et al. Vaccin grippal quadrivalent : quels changements pour quels bénéfices ? *La Presse Médicale.* 1 oct 2018;47(10):84253.
10. Bouvier NM, Palese P. THE BIOLOGY OF INFLUENZA VIRUSES. *Vaccine.* 12 sept 2008;26(Suppl 4):D4953.
11. Claas E, Kawaoka Y, de Jong J, Masurel N, Webster R. Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology.* 1 oct 1994;204(1):4537.

12. Tellier R. Review of Aerosol Transmission of Influenza A Virus. *Emerg Infect Dis.* nov 2006;12(11):165762.
13. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog.* 19 oct 2007;3(10):1470-6.
14. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology & Infection.* déc 2006;134(6):112940.
15. Réseau Sentinelles – Historique des épidémies. [En ligne]. Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=257>. Consulté le 25 février 2020.
16. Leder K, Newman D. Respiratory infections during air travel. *Internal Medicine Journal.* 2005;35(1):505.
17. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of Interpandemic Influenza in Children Younger than 5 Years: A 25-Year Prospective Study. *J Infect Dis.* 15 janv 2002;185(2):14752.
18. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. *Science.* 7 oct 2005;310(5745):7780.
19. Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA, Chowell G. Global Mortality Impact of the 1957–1959 Influenza Pandemic. *J Infect Dis.* 1 mars 2016;213(5):73845
20. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerging Infect Dis.* janv 2006;12(1):9-14.
21. Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. Épidémiologie de la pandémie de grippe A (H1N1) de 2009. [En ligne]. Disponible sur: <https://ccnmi.ca/publications/epidemiologie-de-la-pandemie-de-grippe-a-h1n1-de-2009/>. Consulté le 25 février 2020.
22. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med.* nov 2013;10(11):e1001558.
23. Smith, G., Vijaykrishna, D., Bahl, J. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* **459**, 1122–1125 (2009). <https://doi.org/10.1038/nature08182>
24. Organisation Mondiale de la Santé - Grippe aviaire et autres grippes zoonotiques [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)). Consulté le 25 février 2020.

25. Organisation Mondiale de la Santé - Avian influenza – situation in Viet Nam – update 5 [En ligne]. Disponible sur: https://www.who.int/csr/don/2005_01_21/en/. Consulté le 25 février 2020.
26. Groupe SPILF COREB Emergences - Procédure actualisée de prise en charge globale d'un patient suspect de grippe saisonnière. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>. Consulté le 25 février 2020.
27. ECN.Pilly 2020 - Item N°162 Grippe. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly-edition-2020-disponible-en-librairie.html>. Consulté le 25 février 2020.
28. Société de Pathologie Infectieuses de Langue Française - Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/grippe-court-2005.pdf>. Consulté le 25 février 2020
29. Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH. Survival of Influenza Viruses on Environmental Surfaces. *J Infect Dis.* 1 juill 1982;146(1):4751.
30. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* sept 2007;28(9):10716.
31. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi K-W, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis.* 15 août 2009;200(4):492-500.
32. Weinstein RA, Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of Influenza: Implications for Control in Health Care Settings. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2003;37(8):1094-101.
33. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 28 avr 2005;352(17):1749-59.
34. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A Novel Risk Factor for a Novel Virus: Obesity and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis.* 1 févr 2011;52(3):301-12.
35. Nancy F. Crum-Cianflone, Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 3, Issue 3, Summer 2016, ofw171, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw171>
36. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests. *Annals of Internal Medicine.* 3 avr 2012;156(7):50011.

37. Haut Conseil de la Santé Publique - Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës en Ehpad [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=288>. Consulté le 25 février 2020.
38. Hassan F, Crawford J, Bonner AB, Ledebor NA, Selvarangan R. Multicenter evaluation of the AlereTM i influenza A&B assay using respiratory specimens collected in viral transport media. *Diagn Microbiol Infect Dis*. déc 2018;92(4):2948.
39. Chen J, Lam H, Yip C, Cheng V, Chan J, Leung T, et al. Evaluation of the molecular Xpert Xpress Flu/RSV assay vs. Alere i Influenza A & B assay for rapid detection of influenza viruses. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 mars 2018;90(3):17780.
40. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60348.
41. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2017;72(11):29903007.
42. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya IJ, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
43. Moscona A. Oseltamivir Resistance — Disabling Our Influenza Defenses. *New England Journal of Medicine*. 22 déc 2005;353(25):26336.
44. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Eurosurveillance*. 31 janv 2008;13(5):34.
45. Haut Conseil de la Santé Publique - Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière. Rapport de l'HCSP de mars 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>. Consulté le 25 février 2020
46. 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 et Maladies Infectieuses*. 1 mars 2014;44(3):123-7.
47. Kuentzmann P. Prise en charge de la grippe saisonnière en cabinet de médecine générale en Alsace. Thèse de médecine. Université de Strasbourg ; 2019, 172 p.
48. European Centre for Disease Prevention and Control - Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EA/EAA Member States. [En ligne]. Disponible sur : <https://>

www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf. Consulté le 14 juin 2020.

49. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 5 mars 2019;68(6):e1-47
50. Nakano T, Ishiwada N, Sumitani T, Uemori M, Isobe K, Laninamivir Prophylaxis Study Group. Inhaled Laninamivir Octanoate as Prophylaxis for Influenza in Children. *Pediatrics*. 2016;138(6).
51. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 6 sept 2018;379(10):913-23.
52. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 mai 2020;209:107512.
53. VIDAL - TAMIFLU 75 mg gél - Synthèse [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/tamiflu_75_mg_gel-19576.htm. Consulté le 14 juin 2020.
54. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. janv 2012;12(1):3644.
55. Beyer WEP, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus ADME. Cochrane re-arranged: Support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine*. 5 déc 2013;31(50):60303.
56. Jackson L, Jackson ML, Phillips CH, Benoit J, Belongia EA, Cole D, et al. Interim Adjusted Estimates of Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness — United States, February 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 22 févr 2013;62(7):11923.
57. Organisation Mondiale de la santé - Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2018_19_north/en/. Consulté le 25 février 2020.
58. Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother*. 02 2016;12(4):9931002.
59. Haute Autorité de Santé - FLUENZ TETRA, vaccin tétravalent contre la grippe saisonnière de l'enfant [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant. Consulté le 14 juin 2020.

60. Ministère des Solidarités et de la Santé - Le calendrier vaccinal 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>. Consulté le 25 février 2020.
61. Haut Conseil en Santé Publique - Vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. Rapport de l'HCSP mars 2014 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=424>. Consulté le 25 février 2020.
62. Base de données publique des médicaments - INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface - [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichage-Doc.php?specid=60716805&typedoc=N>. Consulté le 14 juin 2020.
63. Société Française d'Hygiène Hospitalière - Actualisation des Précautions standard. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/actualisation-precautions-standard-2017>. Consulté le 25 février 2020.
64. Haut Conseil de la Santé Publique - Prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières [Internet]. Rapport de l'HCSP de septembre 2015 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=521>. Consulté le 25 février 2020.
65. Société Française d'Hygiène Hospitalière - Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes | [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-de-transmission-croisee-voie-respiratoire-air-goutelettes>. Consulté le 25 février 2020
66. Chanock R, Finberg L. RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA) EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF INFECTION IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN. *Am J Epidemiol.* 1 nov 1957;66(3):291300.
67. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol.* oct 1985;66 (Pt 10):2111-24.
68. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *The Journal of Pediatrics.* 1 juill 1990;117(1, Part 1):5262.
69. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respiratory Medicine.* 1 sept 2004;98(9):87982.
70. Levine S, Klaiber-Franco R, Paradiso PR. Demonstration that glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol.* sept 1987;68 (Pt 9):25214.

71. Walsh EE, Brandriss MW, Schlesinger JJ. Purification and characterization of the respiratory syncytial virus fusion protein. *J Gen Virol.* mars 1985;66 (Pt 3):409-15.
72. Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peebles ME. Glycosaminoglycan Sulfation Requirements for Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Virol.* 15 nov 2000;74(22):1050813.
73. Pастey MK, Gower TL, Spearman PW, Crowe JE, Graham BS. A RhoA-derived peptide inhibits syncytium formation induced by respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3. *Nat Med.* janv 2000;6(1):35-40.
74. Ghildyal R, Mills J, Murray M, Vardaxis N, Meanger J. Respiratory syncytial virus matrix protein associates with nucleocapsids in infected cells. *Journal of General Virology.* 2002;83(4):7537.
75. Lindsley WG, Blachere FM, Davis KA, Pearce TA, Fisher MA, Khakoo R, et al. Distribution of Airborne Influenza Virus and Respiratory Syncytial Virus in an Urgent Care Medical Clinic. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2010;50(5):6938.
76. Kulkarni H, Smith CM, Lee DDH, Hirst RA, Easton AJ, O'Callaghan C. Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* 18 févr 2016;194(3):30816.
77. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Possible Transmission by Fomites of Respiratory Syncytial Virus. *J Infect Dis.* 1 janv 1980;141(1):98102.
78. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* déc 2014;35(12):51930.
79. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: Quantitation and duration of shedding. *The Journal of Pediatrics.* 1 juill 1976;89(1):115.
80. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C, Wedde M, Puthenparambil J, Weissbrich B, et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0148258.
81. Gröndahl B, Ankermann T, von Bismarck P, Rockahr S, Kowalzik F, Gehring S, et al. The 2009 pandemic influenza A(H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children. *Infection.* avr 2014;42(2):3038.
82. Weber MW, Weber MW, Mulholland EK, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Tropical Medicine & International Health.* 1998;3(4):26880.

83. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois. *Paediatr Child Health*. nov 2014;19(9):4928.
84. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 5 févr 2009;360(6):588-98.
85. Haute Autorité de Santé - Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois. Consulté le 25 février 2020.
86. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory Syncytial Virus Infections in Previously Healthy Working Adults. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2001;33(6):7926.
87. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical Recognition of Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Elderly and High-Risk. *J Infect Dis*. 1 avr 2007;195(7):104651.
88. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Crit Care*. 2006;10(4):R107.
89. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. déc 2015;5(2):020416.
90. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly Persons. *J Infect Dis*. 15 janv 2004;189(2):233-8.
91. Leruez-Ville M. Diagnostic virologique des infections respiratoires. *Archives de Pédiatrie*. 1 avr 2007;14(4):4049.
92. Waner JL, Whitehurst NJ, Todd SJ, Shalaby H, Wall LV. Comparison of directigen RSV with viral isolation and direct immunofluorescence for the identification of respiratory syncytial virus. *Journal of Clinical Microbiology*. 1990;28(3):4803.
93. Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol*. mars 2002;40(3):81720.
94. Aslanzadeh J, Zheng X, Li H, Tetreault J, Ratkiewicz I, Meng S, et al. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *J Clin Microbiol*. mai 2008;46(5):1682-5.
95. Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, Ukae S, Mori T, Hotsubo T, et al. Comparison of an Immunochromatography Test with Multiplex Reverse Transcription-PCR for Rapid

Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections. *J Clin Microbiol.* oct 2004;42(10):48124.

96. Cohen DM, Kline J, May LS, Harnett GE, Gibson J, Liang SY, et al. Accurate PCR Detection of Influenza A/B and Respiratory Syncytial Viruses by Use of Cepheid Xpert Flu+RSV Xpress Assay in Point-of-Care Settings: Comparison to Prodesse ProFlu. *J Clin Microbiol.* 2018;56(2).

97. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2013;56(2):25866.

98. Base de données publique des médicaments - RIBAVIRINE MYLAN 200 mg, comprimé pelliculé [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67717315&typedoc=N>. Consulté le 14 juin 2020.

99. Haute Autorité de Santé - Avis de la CT du 05 avril 2017 [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2756580/fr/synagis. Consulté le 25 février 2020

100. BiostaTGV - Statistiques en ligne [En ligne]. Disponible sur: <http://biostatgv.sentiweb.fr/>. Consulté le 25 février 2020.

101. Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Yield of Sputum for Viral Detection by Reverse Transcriptase PCR in Adults Hospitalized with Respiratory Illness. *J Clin Microbiol.* janv 2012;50(1):214.

102. Malosh RE, Martin ET, Callear AP, Petrie JG, Lauring A, Lamerato L, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization in middle-aged and older adults. *J Clin Virol.* nov 2017;96:3743.

103. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza Virus in Older Adults. *J Infect Dis.* 1 juill 2012;206(1):5662.

104. Englund JA, Chu HY. Respiratory Virus Infection During Pregnancy: Does It Matter? *J Infect Dis.* 15 août 2018;218(4):512-5.

105. Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High Morbidity and Mortality in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2013;57(8):106977.

106. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, Green K, Al-Den A, Hunter P, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 13 déc 2014;14(1):665.

107. Ferronato ÂE, Gilio AE, Ferraro AA, Paulis M de, Vieira SE. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinics*. sept 2012;67(9):10016.
108. Gong C, Byczkowski T, McAneney C, Goyal MK, Florin TA. Emergency Department Management of Bronchiolitis in the United States. *Pediatr Emerg Care*. mai 2019;35(5):3239.
109. Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA, et al. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000-2016. *Pediatrics*. 2019;144(6).

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : KAYSERPrénom : Damien

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Saint Hippolyte, le 01 juin 2020.

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.