

Faculté de santé publique

Fardeaux économiques et de santé du virus Influenza en Belgique de 2013 à 2017

Mémoire réalisé par
NASIADKA Léonore

Promoteur(s)
SPEYBROECK Niko
DEVLEESSCHAUWER Brecht

Année académique 2020-2021
Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

“There are only three things that are inevitable in this world. Deaths, taxes, and flu pandemics. “

*Dr. Allison McGEER.
Former Director of Infection Control, Mount Sinai Hospital.*

Faculté de santé publique

Fardeaux économiques et de santé du virus Influenza en Belgique de 2013 à 2017

Mémoire réalisé par
NASIADKA Léonore

Promoteur(s)
SPEYBROECK Niko
DEVLEESSCHAUWER Brecht

Année académique 2020-2021
Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens à remercier Mr SPEYBROECK. N, professeur à l'Université Catholique de Louvain et promoteur de ce mémoire et Mr. DEVLEESSCHAUWER. B, épidémiologiste à SCIENSANO et co-promoteur de ce mémoire, pour leur aide, leur patience et leur réactivité tout au long de cette année.

Mme BOSSUYT. N du Centre National de Référence du virus Influenza, pour son expertise et son temps consacré à ma demande malgré un emploi du temps chargé.

Mr PARMENTIER de la Cellule Technique de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité, pour ses conseils et sa disponibilité.

Et Paul, pour ton soutien quotidien et ton support aussi bien mathématique qu'émotionnel.

Le plagiat

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain.

Table des matières

I. Introduction	1
II. Méthodes	7
A. Méthodologie de l'impact sur la santé	7
1. Years Lived with Disability – Années de Vie en Incapacité	7
i. L'estimation des cas communautaires	7
ii. L'estimation des cas d'Influenza Like Illness (ILI)	8
iii. L'estimation des cas de Severe Acute Respiratory Infection (SARI)	9
iv. Estimation des Années de Vie en Incapacité (YLD)	10
2. Years of Life Lost – Années de Vie Perdues	11
3. Disability Adjusted Life Years	13
B. Méthodologie de l'étude de l'impact économique	14
1. Coûts directs	14
i. Les coûts médicaux	14
ii. Les coûts non-médicaux	18
2. Coûts indirects	18
III. Résultats	21
A. Disability Adjusted Life Years – Années de Vie Ajustées à l'Incapacité	21
1. Globaux	21
2. Par classes d'âge	22
B. Impact économique de la grippe sur la période 2013 à 2017	23
IV. Discussion et perspectives	25
A. L'encodage des décès causés par la grippe	27
B. Les pneumonies virales	28
1. Les techniques et pathogènes sélectionnés	28
2. La prise en charge	30
C. Les saisons 2019-2020 et 2020-2021	33
V. Conclusion	38
VI. Bibliographie	39

Table des annexes :

Annexe 1 : Table d'espérance de vie du Global Burden of Disease de 2019

Annexe 2 : Revue de littérature concernant l'étiologie des pneumonies chez les adultes et les enfants

Annexe 3 : Tables des YLD, YLL et DALYs par classes d'âge, de 2013 à 2017 en Belgique

Annexe 4 : Détail des coûts directs médicaux et non médicaux, de 2013 à 2017 en Belgique

Annexe 5 : Détail des coûts indirects, de 2013 à 2017 en Belgique

Annexe 6 : Table des abréviations

I. Introduction

Global Burden of Disease

Le concept de « *fardeau de la maladie* » se traduit par l'impact d'un problème de santé sur une population ou un groupe spécifique d'individus. Il peut se mesurer selon différents indicateurs : le coût, la mortalité, la morbidité, etc. L'étude de la charge globale des maladies (« *Global Burden of Disease study* » ou GBD) est un programme de recherche évaluant la mortalité et l'invalidité causées par des maladies, blessures et facteurs de risques depuis 1990 sur la population mondiale. Dirigée par l'Institut pour les Mesures et l'Evaluation de la Santé (IHME – *Institute for Health Metrics and Evaluation*), elle fournit un outil quantifiant les *pertes* de santé et a pour finalité la comparaison de l'impact des différents problèmes de santé étudiés ^[1]. Cette comparaison permet de prioriser certaines pathologies et recherches en fonction des populations. Dans un environnement de ressources limitées et une demande de soins en augmentation, il est important de pouvoir fournir un *guide* à ceux qui déterminent, planifient et décident des investissements faits dans les systèmes de santé et les interventions sanitaires ; qu'ils puissent comprendre les défis sanitaires et les besoins en santé des populations qu'ils servent.

Ce travail se concentre sur deux aspects de la pathologie : l'impact sur la santé de la population et l'impact économique de la maladie.

Évaluation de l'impact sur la santé

La mortalité n'est pas suffisante pour représenter le fardeau sanitaire supporté par les individus. Le fardeau global d'une maladie peut être considéré comme l'écart entre l'état de santé actuel d'une population et une situation idéale dans laquelle chacun vivrait jusqu'à un âge avancé sans maladie ou handicap. Les causes de cet écart sont la mortalité prématurée, le handicap et l'exposition à certains facteurs de risques qui contribuent au développement de maladie.

La charge globale de mortalité et morbidité est évaluée avec une unité appelée « *Année de Vie Corrigée par l'Incapacité* » (AVCI, « *Disability-Adjusted Life Years* » ou DALYs en anglais) qui correspond plus précisément aux années de vie perdues en *bonne santé* ^[2].

Celle-ci se compose de deux éléments :

- Les années de vie perdues à cause d'une mort prématurée (« *Years of Life Lost* » ou YLL)
- Et les années de vie perdues en raison du temps passé dans un état de santé *imparfait* ou les années de vie en bonne santé perdues à cause d'une incapacité (« *Years Lived with Disability* » ou YLD).

1 DALY¹ représente la perte de l'équivalent d'une année en bonne santé. L'utilisation de cette méthode permet de comparer différents types de pathologies ; par exemple celles causant une mort prématurée avec peu d'incapacité à celles n'entraînant pas de décès mais causant une incapacité importante.

Les transitions démographiques telles que le vieillissement de la population et la réduction de la mortalité dans de nombreuses régions du monde appuient l'intérêt et le suivi de cette mesure. Elle s'inscrit dans un environnement changeant où plusieurs événements peuvent rapidement transformer la charge de morbidité des populations. Ces transformations peuvent être positives comme les avancées médicales dans la mise au point de nouveaux traitements ou thérapies ; ou bien négatives telles que l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'obésité dans de nombreuses régions du monde^[1].

Évaluation des coûts de la maladie

L'évaluation des coûts d'une maladie est un domaine important de l'économie de la santé car il prend en compte les conséquences globales de la maladie sur la société étudiée^[3]. Dans le même cadre que l'évaluation de l'impact sur la santé, l'évaluation des coûts permet de statuer sur des dépenses et d'établir d'éventuelles priorités dans le cadre d'une planification budgétaire et sanitaire. Le but d'une évaluation du coût d'une maladie (« *Cost of Illness* » en anglais) est d'identifier et de mesurer tous les coûts associés à une maladie, ce sont les ressources dépensées et mobilisées en raison d'un problème de santé. Son résultat, exprimé en termes monétaires, est une estimation de la charge économique définie par des coûts directs et indirects induits par la maladie ou le traumatisme^[4].

¹ Ce sont les acronymes anglais de DALY, Years of Lost Life (YLL) et Years Lived with Disability (YLD) qui seront utilisés dans ce mémoire ; ainsi que leur traduction littérale.

Les coûts directs se définissent comme l'ensemble des ressources consommées directement pour traiter la maladie. Il se divisent en deux catégories : les coûts médicaux et non-médicaux.

- Les coûts médicaux comprennent les coûts de consultations, d'hospitalisations, de soins, de médicaments, etc.
- Les coûts non-médicaux relèvent des frais de déplacements dus à la maladie.

Les coûts indirects expriment une perte de productivité au niveau de l'économie nationale. Ils se calculent par la somme des pertes dues au déficit de pleine performance, à l'absentéisme au travail à cause de la maladie, à une retraite anticipée ou à un décès prématuré.

Il est à noter que l'estimation des coûts de la maladie est généralement sociétale, facilitant sa compréhension mais omettant de prendre en compte certains aspects comme les aides possiblement versées individuellement ^[3].

La charge économique peut être estimée sous deux approches. La 1^{ère} fondée sur la prévalence estime la charge économique par le nombre de décès et d'hospitalisations attribuables à la pathologie sur une période donnée (c'est-à-dire le nombre de cas à un moment quelconque), généralement une année, et les coûts qui y sont associés ; cette méthode est majoritairement utilisée pour les affections de longue durée. La 2^{nde} méthode, qui se fonde sur l'incidence, renvoie au nombre de nouveaux cas survenus au cours d'une période prédéfinie et estime les coûts de la maladie depuis son apparition jusqu'à sa disparition (par guérison ou décès) ^[4].

Cette valeur n'est pas à visualiser comme une dépense globale, mais une analyse où certaines parties allouées peuvent potentiellement être réduites avec des traitements, dépistages en amont ou des actions de prévention permettant de baisser l'incidence de la maladie. Ainsi ce type d'étude permet de démontrer que les dépenses de santé, si elles restent adéquates, ne constituent pas seulement des dépenses *à perte* pour la société mais peuvent aussi être considérées comme un *investissement* financier ^[3].

La grippe

La grippe saisonnière est une infection virale aiguë provoquée par un virus grippal nommé « *Influenza* », de la famille des Orthomyxoviridae. Les virus Influenza se regroupent en trois types ^[5] :

- Les virus A peuvent être à l'origine des pandémies (à l'exemple du A-H1N1(pdm09) de 2009) ; ce sont des virus circulants chez l'Homme et les animaux.
- Les virus B (Yamagata et Victoria), strictement humains.
- Le virus C, rarement détecté, ne cause généralement que des infections bénignes.

Le virus grippal² peut connaître un phénomène de « *drifts antigéniques* », c'est-à-dire une ou plusieurs mutations ponctuelles de son génome viral. Cette capacité à muter produit un variant au virus, éventuellement plus pathogène que le précédent. Ce sont ces petites mutations qui sont à l'origine de la réduction de notre protection immunitaire face au virus Influenza, expliquant l'apparition des épidémies saisonnières (Figure 1) ^[6].

Une mutation plus brutale, appelée « *shift* », mène à un réassortiment de segments entiers de gènes entre plusieurs sous-types viraux ; créant ainsi de nouveaux sous-types du virus de la grippe. Ce type de mutation n'est généralement pas viable ou ne produit pas nécessairement un virus plus pathogène ; mais dans le cas inverse ce sont ces nouveaux sous-types de virus qui sont responsables des pandémies (Figure 1) ; c'est-à-dire une épidémie qui s'étend à la quasi-totalité d'une population d'une large zone géographique internationale ^[6].

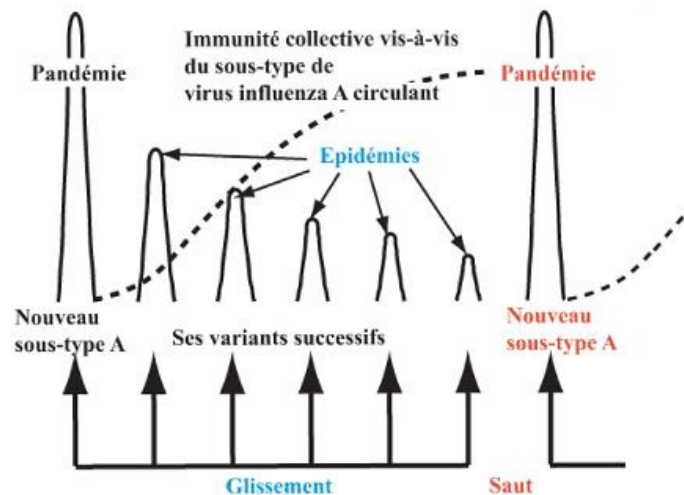


Figure 1. Schéma simplifié de l'épidémiologie du virus Influenza.³ ^[6]

² Pour faciliter la lecture dans ce travail, les trois types du virus Influenza sont regroupés sous une appellation au singulier.

³ Les auteurs du schéma précisent que celui-ci a été remis en cause depuis la réapparition de souches AH1N1 qui n'a pas éliminé les souches A H3N2, de sorte que chaque année cocirculent désormais 3 souches : AH1N1, AH3N2 et B. Ce schéma est utilisé à titre d'exemple illustratif.

Une épidémie désigne l'apparition et la propagation rapide d'une maladie infectieuse à un grand nombre de personnes. Une épidémie saisonnière de grippe dure en moyenne de 6 à 12 semaines. Dans l'hémisphère Nord le virus de la grippe produit des épidémies en hiver, entre décembre et avril ; alors que dans l'hémisphère Sud les épidémies s'étendent de mai à septembre.

En Belgique, la déclaration d'une épidémie de grippe fait acte de la réunion de plusieurs conditions ^[7] :

- Un taux de consultations pour syndrome grippal plus élevé que le seuil épidémique (environ 140 consultations pour 100 000 habitants par semaine)⁴,
- Le seuil épidémique est franchi pendant au moins 2 semaines consécutives,
- Les analyses virologiques montrent qu'au moins 20% des échantillons respiratoires analysés sont positifs pour le virus Influenza.

Chaque année ce sont environ 2 à 8% de la population belge qui sont touchés par un syndrome grippal. Une épidémie modérée touche environ 5% de la population (550 000 sur 11 millions d'habitants), une épidémie plus intense en touche environ 10%.

La grippe partage une symptomatologie commune à différentes pathologies : forte fièvre brutale, toux sèche et maux de gorge, écoulements nasaux, céphalées, douleurs musculaires et articulaires et une fatigue générale. La plupart des sujets guérissent rapidement (entre 5 et 10 jours) sans besoin d'un traitement médical. Le potentiel hautement contagieux du virus grippal facilite sa propagation et se transmet par le simple contact avec une personne ou un objet contaminé. Le virus Influenza est présent dans les sécrétions respiratoires et se propage par voie aérienne (éternuement ou quintes de toux) et infecte les muqueuses respiratoires (nez et gorge) ^[5 – 7].

Il reste tout de même un risque de complication pour certaines populations à risques telles que les femmes enceintes, les enfants de moins de 5 ans, les personnes âgées et les individus présentant certaines affections chroniques (par exemple : les affections au Virus de l'Immunodéficience Humaine VIH, l'asthme, les cardiopathies et les pneumopathies chroniques) ^[5].

⁴ Le seuil épidémique est établi par le Centre européen de contrôle et prévention des maladies (ECDC), et peut changer d'une année à l'autre.

Ces complications regroupent :

- Une surinfection bactérienne, avec au 1^{er} plan la pneumonie,
- Une décompensation (ou aggravation) d'une maladie chronique préexistante,
- Et plus rarement un syndrome de détresse respiratoire aiguë d'origine purement virale.

Les infections grippales concernent ainsi les voies respiratoires hautes et basses.

Au niveau mondial, les épidémies annuelles seraient responsables d'environ 3 à 5 millions de cas graves et de 290 000 à 650 000 décès. En Belgique, en moyenne 1 cas de grippe sur 1 000 développe des complications nécessitant une hospitalisation et 1 cas sur 10 000 aboutirait à un décès (90% des décès concernent les plus de 65 ans)^[7].

Le projet de ce travail est d'estimer l'impact du virus de la grippe sur la santé de la population belge ainsi que son impact financier de 2013 à 2017.

II. Méthodes

A. Méthodologie de l'impact sur la santé

L'étude de l'impact sanitaire de la grippe se décompose en trois parties :

- Le calcul des YLD par année et par classes d'âge
- Le calcul des YLL par année et par classes d'âge
- Le calcul des DALYs par année et par classes d'âge

Notre étude analyse la période de 2013 à 2017 et selon les classes d'âge suivantes : 0 – 4 ans, 5 – 14 ans, 15 – 64 ans et plus de 65 ans. Il a été choisi de ne pas faire l'analyse selon le sexe, l'impact des infections grippales étant relativement équivalente. Cette analyse s'est appuyée sur les recommandations du manuel de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) « *Estimating Disease Burden Associated With Seasonal Influenza* »^[8].

Les épidémies de grippe sont généralement suivies sur des années chevauchantes (par exemple semaine X de 2015 à semaine Y de 2016). Dans ce travail les épidémies saisonnières seront décrites par une seule année, de la semaine 1 à la semaine 52 (53 pour 2015) de cette même année.

1. Years Lived with Disability – Années de Vie en Incapacité

Du fait de sa symptomatologie particulière, la grippe n'est pas toujours responsable de ce qui est appelé un *syndrome grippal* (« *Influenza Like Illness* » ou ILI en anglais). Une infection par le virus de la grippe se doit d'être confirmée en laboratoire ; c'est pourquoi le nombre de cas validés en laboratoire a été priorisé dans nos calculs. Dans cette étude les cas confirmés de grippe sont définis comme des cas associés à l'Influenza.

Le calcul des YLD prend en considération les différents états que peut entraîner une pathologie. Dans l'étude de la maladie grippale, il existe trois cas possibles à prendre en compte.

i. L'estimation des cas communautaires

Les cas communautaires sont les individus souffrant d'un ou plusieurs syndromes grippaux (dont la présence du virus Influenza est non confirmée en laboratoire) et qui ne consultent pas de médecin généraliste (MG) pendant leurs épisodes infectieux. L'estimation du nombre de cas communautaires se base sur l'étude : « *Influenza-Like-Illness and Clinically*

Diagnosed Flu : Disease Burden, Costs and Quality of Life for Patients Seeking Ambulatory Care or No Professional Care at all.» (Bilcke et al. 2014) ^[9].

On peut définir à partir de cette étude qu'une grande partie des personnes souffrant de syndromes grippaux ne vont pas consulter un médecin : sur les 2 682 participants à l'étude, 1 107 soit 41,27% ne sont pas allés consulter un médecin généraliste.

A partir de l'observation précédente et du nombre de consultations MG pour syndrome grippal associé à l'Influenza par année, on peut estimer le nombre de cas communautaires. Le nombre de consultations MG pour syndrome grippal associé à la grippe provient de calculs expliqués dans « *L'estimation des cas ILI* » suivante.

$$(1) \text{ Nombre total de cas communautaires pour syndrome grippal associé à l' Influenza, pour un an} \\ = \frac{\text{Nombre total de visites MG pour ILI associés à l'Influenza sur un an} * 0.4127}{0.5873}$$

Ce même calcul est utilisé sur nos différentes classes d'âge pour connaître le nombre de cas communautaires estimés par classes d'âge. L'étude utilisée proposait des pourcentages différents par classes d'âge mais regroupait deux classes d'âge qui ne sont pas impactées de la même manière par les infections grippales ; nous avons préféré ne pas les utiliser.

ii. L'estimation des cas d'Influenza Like Illness (ILI)

La surveillance des ILI ou syndromes grippaux est faite annuellement par un réseau de médecins généralistes (environ 90 chaque année) coordonnés par le Centre National de Référence du virus Influenza (CNRI – Sciensano). Ceux-ci rapportent de manière hebdomadaire chaque patient se présentant en consultation chez un MG pour un syndrome grippal. Les critères de report sont : l'apparition soudaine de symptômes, une forte fièvre (supérieure à 38°C) et des symptômes respiratoires (toux et/ou dyspnée) ^[10].

La recherche virologique de l'Influenza se fait par l'analyse de prélèvements nasopharyngés via une Réaction en Chaîne par Polymérase (RT – PCR). Ceux-ci sont choisis arbitrairement parmi les cas enregistrés à la suite d'une consultation. Tous les cas d'ILI ne sont alors pas testés.

L'incidence hebdomadaire des visites ambulatoires a été calculée par le CNRI en fonction d'une population d'attraction. L'estimation du nombre de nouveaux cas incidents d'ILI associés à la grippe s'est faite avec les données épidémiologiques hebdomadaires du CNRI et les données démographiques de l'Office belge de Statistique (Statbel) ^[11].

Dans cette partie d'estimation de l'impact sur la santé, les cas d'ILI ne concernent que les personnes qui ont été à la recherche de soins chez un médecin généraliste, non hospitalier.

(2) Nombre de nouveaux cas incidents d'ILI associés à la grippe, par semaine et par classe d'âge

$$= \frac{\text{Incidence hebdomadaire des visites MG pour ILI} * \text{Pourcentage de tests ILI positifs à l'influenza, par semaine}}{\text{Population de la classe d'âge}}$$

L'estimation annuelle des nouveaux cas incidents d'ILI associés à la grippe se fait par la somme des nombres de cas incidents calculés par semaine et par classe d'âge.

(3) Nombre annuel de cas d'ILI associés à la grippe

$$= \sum_{i=1}^{52} \text{Nombre de nouveaux cas incidents d'ILI associés à la grippe, par semaine et par classe d'âge}$$

iii. L'estimation des cas de Severe Acute Respiratory Infection (SARI)

Les SARIs ou infections respiratoires aiguës sévères sont des affections des voies respiratoires hautes et/ou basses dont l'origine peut être une infection sévère ou une surinfection par un virus de la grippe. Tout comme les syndromes grippaux, ces infections sévères ont une étiologie extrêmement diverse (virale, bactérienne ou fongique) ; un test est nécessaire pour connaître son origine. Les SARIs enregistrées présentent des caractéristiques spécifiques : l'apparition des symptômes grippaux depuis plus de 10 jours, une fièvre élevée (ou un historique de fièvre), une toux et/ou dyspnée et au minimum une nuit d'hospitalisation ^[10].

La surveillance des SARIs est faite par un réseau de 6 hôpitaux. Les enregistrements débutent dès la détection des premières circulations du virus Influenza par le réseau de médecins généralistes et prennent fin au moins 3 semaines après que l'incidence des syndromes grippaux enregistrés par le même réseau soit repassée sous le seuil épidémique. Pour chaque épisode, un échantillon est prélevé chez chaque patient en vue de l'identification du virus ou de la bactérie en cause ^[10].

L'estimation du nombre de nouveaux cas incidents de cas SARIs associés à la grippe suit la même méthode que pour les cas d'ILI. Les données utilisées proviennent des mêmes institutions.

(4) Nombre de nouveaux cas incidents de SARIs associés à la grippe par semaine, par classe d'âge

$$= \frac{\text{Incidence hebdomadaire des admissions hospitalières pour SARI} * \text{Pourcentage de tests SARIs positifs à l'Influenza, par semaine}}{\text{Population de la classe d'âge}}$$

L'estimation annuelle des nouveaux cas incidents de SARIs associés à la grippe se fait par la somme des nombres de cas incidents calculés par semaine et par classes d'âge selon la même formule que celle des ILI (3).

Nous n'avons pas utilisé les données d'hospitalisations du Service Public Fédéral (SPF) Santé Publique car les données transmises se font sous le système de codification internationale des maladies ICD – 9/10. Dans les cas d'infection grippale et selon le manuel « *Global Burden of Influenza* »^[8] de l'OMS les codes 487 et 488 (ICD – 9) et J09 à J11 (ICD – 10), relatifs aux infections provoquées par le virus Influenza, contiennent à la fois le décompte des cas d'ILI et de SARIs^[8]. Le niveau de granularité des données d'hospitalisations n'était pas suffisant pour identifier les différents cas.

iv. Estimation des Années de Vie en Incapacité (YLD)

Les Années de Vie en Incapacité se définissent par :

(5) $YLD = \text{Nombre de cas incidents par cause, par classe d'âge à l'année } t$

* Poids d'incapacité par cause * Durée moyenne du cas jusqu'à rémission ou décès

Le poids d'incapacité (« *Disability Weight* » ou DW en anglais) représente l'amplitude des pertes en santé associées à un résultat spécifique en santé. Les poids sont mesurés sur une échelle de 0 à 1, où 0 est égal à un état « *parfait* » de santé et 1 au décès^[2]. Dans cette étude la table des poids d'incapacité utilisée provient de l'étude GBD de 2019 pour les infections légères, modérées et sévères des voies respiratoires (hautes et basses)^[1]. Les poids et les durées moyennes avant guérison ou décès ont été attribués après l'analyse des symptômes décrits dans l'étude de Bilcke et al. de 2014^[9] et selon les recommandations européennes^[12].

Tableau 1. Caractéristiques des différents cas communautaire, ILI et SARI pour l'estimation des YLD.

	Cas communautaire	ILI associé à la grippe	SARI associé à la grippe
Poids d'incapacité (DW)	0.006	0.051	0.133
Définition du GBD 2019	« a une faible fièvre et un léger inconfort, mais n'a pas de difficulté à accomplir ses activités quotidiennes. »	« a de la fièvre, des courbatures et se sent faible, ce qui entraîne des difficultés dans les activités quotidiennes. »	« a une forte fièvre et des douleurs, et se sent très faible, ce qui entraîne de grandes difficultés dans les activités quotidiennes »
Durée moyenne avant rémission ou décès	2 jours soit 0.0055 an	5 jours soit 0.014 an	5 jours soit 0.014 an

2. Years of Life Lost – Années de Vie Perdues

Le nombre total de décès pour une cause spécifique ne fournit pas une bonne indication relative de l'impact sur la santé d'une population. Selon cette mesure on assignerait le même poids à un décès à l'âge de 80 ans qu'à l'âge de 1 an. Les années de vie perdues à cause d'une mort prématurée prennent en compte la fréquence des décès et l'âge auquel ils se produisent [2]. Elles sont définies par :

$$(6) YLL = \text{Nombre de décès par cause et par âge à l'année } t * \text{Espérance de vie résiduelle par âge}$$

L'espérance de vie résiduelle est la différence entre l'âge actuel d'un individu et l'espérance de vie standard mondiale à l'âge auquel le décès survient. La table utilisée dans ce travail est celle du *Global Burden of Disease* de 2019 [1] (Annexe 1).

Comme précédemment expliqué, la confirmation que le virus de la grippe soit à l'origine d'une infection demande une analyse en laboratoire. Cette analyse n'est pas systématiquement réalisée. Le système médical belge utilise le code international de classification des pathologies permettant une documentation clinique partagée entre institutions.

Les infections par le virus de la grippe sont renseignées par les codes ICD – 9 (années 2013 à 2014) 487 à 488 et les codes ICD – 10 (années 2015 à 2017) J09 à J11 ; dont les définitions se trouvent dans le tableau 2.

Tableau 2. Description des codes ICD-9 et ICD-10 de l'Influenza

ICD-9 [13]	487 Grippe
	- 0 : Avec pneumonie
	- 1 : Avec d'autres manifestations respiratoires
	- 8 : Avec d'autres manifestations
	488 Grippe due à un virus de l'influenza aviaire identifié
	J09 Grippe due à un virus grippal zoonotique ou pandémique identifié
ICD-10 [14]	J10 Grippe due à un virus de la grippe saisonnière identifié
	- 0 : Grippe avec pneumonie, virus de la grippe saisonnière identifié
	- 1 : Grippe avec autres manifestations respiratoires, virus de la grippe saisonnière identifié
	- 8 : Grippe avec autres manifestations, virus de la grippe saisonnière identifié
	J11 Grippe, virus non identifié
	- 0 : Grippe avec pneumonie, virus non identifié
	- 1 : Grippe avec autres manifestations respiratoires, virus non identifié
	- 8 : Grippe avec autres manifestations, virus non identifié

Une des complications majeures d'une infection grippale est le développement d'une pneumonie. L'infection virale peut être seule à l'origine d'une pneumonie ou faire part d'une co-infection avec une bactérie (l'une ou l'autre causant une surinfection). Les pneumonies sont enregistrées avec les codes ICD – 9 et ICD – 10 décrits dans le tableau 3 suivant :

Tableau 3. Description et correspondances des codes ICD-9 et ICD-10 pour les cas de pneumonies

ICD 9 <small>[13]</small> et ICD-10 <small>[14]</small>	480/ J12	Pneumonie virale
		<ul style="list-style-type: none"> - 480.0 / J12.0 : due à un adénovirus - 480.1 / J12.1 : due au virus respiratoire syncytial - 480.2 / J12.2 : due au virus Parainfluenza - 480.3 / J12.3 : due au coronavirus associé au SRAS - 480.8 / J12. 8 : due à un autre virus non classé ailleurs - 480.9 / J12.9 : non spécifié
	481/ J13	Pneumonie à pneumocoque [pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>].
	482/ J15	Autres pneumonies bactériennes
		<ul style="list-style-type: none"> - 482.0 / J15.0 : due à <i>Klebsiella pneumoniae</i> - 482.1 / J15.1 : due à <i>Pseudomonas</i> - 482.2 / J14 : due à <i>Hemophilus influenzae</i> - 482.3 / J15.3 : due à <i>Streptococcus</i> - 482.4 / J15.2 : due à <i>Staphylocoque</i> - J15.5 : Pneumonie due à <i>Escherichia coli</i> - J15.6 : Pneumonie due à d'autres bactéries Gram-négatives - 482.8 / J15.8 : due à d'autres bactéries spécifiées - 482.9 / J15.9 : non spécifié
	483/J16	Pneumonie due à un autre organisme spécifié
		<ul style="list-style-type: none"> - 483.0 : <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - 483.1 / J16.0 : <i>Chlamydia</i> - 483.8 / J16.8 : Autre organisme spécifié
	484/J17	Pneumonie dans les maladies infectieuses classées ailleurs
		<ul style="list-style-type: none"> - 484.1 / J17.1 : Pneumonie dans la maladie des inclusions cytomégaliqes - 484. 3 / J17.0 : Pneumonie dans la coqueluche - 484.5 / J17.0 : Pneumonie dans l'anthrax - 484.6 / J17.2 : Pneumonie dans l'aspergillose - 484.7 / J17.2 : Pneumonie dans les autres mycoses systémiques - J17.3 : Pneumonie dans les maladies parasitaires - 484.8 / J17.8 : Pneumonie dans les autres maladies infectieuses classées ailleurs
	485/J18	Bronchopneumonie, organisme non spécifié
486/J18	Pneumonie, organisme non spécifié	

Par l'étude de ces tableaux, nous pouvons remarquer que l'origine d'un certain nombre de pneumonies n'est pas spécifiée (485 et 486 / J18). Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une partie des infections sévères causées par le virus Influenza se trouve dans cette classe. Afin d'estimer au plus juste la charge que représente la maladie grippale, nous avons décidé de réaliser une étude en trois scénarios :

- Un 1^{er} scénario ne prenant en compte que les classements d’Influenza J09 à J11 (sous-estimation)
- Un 2^{ème} scénario prenant en compte l’ensemble des classements d’Influenza et de Pneumonie J09 à J18 (surestimation)
- Un 3^{ème} scénario réattribuant une partie des pneumonies J18 aux classements J09 à J1

Pour cette partie du travail, nous utiliserons seulement le système de codification ICD – 10 pour présenter nos résultats quelle que soit l’année, car les bases de données nécessaires à cette analyse utilisent le système ICD – 10 pour toutes les années étudiées. Les données de mortalité sont extraites de la base de données d’Analyse de Mortalité par Procédures Standardisées en Belgique (*Standardized Procedures for Mortality Analysis (SPMA)* de Sciensano [15]).

Pour le 3^{ème} scénario, une revue de la littérature internationale a été réalisée pour estimer la part des pneumonies dont l’origine est le virus Influenza. L’étiologie des pneumonies étant différentes selon les âges, notre revue s’est concentrée sur les études proposant les classes d’âge les plus détaillées possibles et présentant une identification du virus Influenza. Les pourcentages trouvés et calculés se trouvent dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4. Pourcentage de pneumonies dont l’étiologie dont l’origine grippale est confirmée par classe d’âge

Classe d’âge	0 à 4 ans	5 à 44 ans	45 à 64 ans	Plus de 65 ans
Pourcentage de pneumonies dont l’origine est le virus de la grippe	7,6%	4,2%	8,0%	9,6%

L’ensemble des études utilisées pour calculer les différents pourcentages se trouvent dans l’Annexe 2.

3. Disability Adjusted Life Years – Années de Vie Corrigées par l’Incapacité

Les années de vie corrigées par l’incapacité par année et pour la période étudiée ont été calculées selon les formules 7 et 8 :

$$(7) DALYs_{année\ t} = \sum YLD_{année\ t} + \sum YLL_{année\ t}$$

$$(8) DALYs_{2013-2017} = \sum DALYs\ des\ années\ étudiées$$

Les infections grippales ont un impact différent selon l’âge des individus, le calcul de DALYs a été également réalisé pour nos 4 classes d’âge définies. L’incidence annuelle des DALYs pour 100 000 habitants a été calculée à l’aide de la base de données démographique de l’Office belge de Statistique [11].

B. Méthodologie de l'étude de l'impact économique

L'étude économique de l'impact grippal sur la population belge a suivi plusieurs recommandations : celles du guide « *Recommandations belges pour les évaluations économiques et les analyses d'impact budgétaire* »^[16] de 2012 du Centre Fédéral d'Expertise belge (KCE), ainsi que celles du « *Manual for Estimating Disease Burden Associated With Seasonal Influenza* »^[17] de l'OMS. L'analyse réalisée a été faite selon une perspective sociétale.

Décrit en introduction, il existe deux principales approches pour estimer la charge économique. Une infection grippale est souvent de courte durée et le nombre de cas présentant des symptômes dans une population peut varier d'un jour à l'autre. Par conséquent et selon les indications du manuel de l'OMS^[17], l'approche par prévalence ne permettrait pas de déterminer correctement la charge économique de la maladie car le nombre de cas à un moment quelconque ne serait pas un indicateur fiable. L'approche par incidence, qui s'intéresse uniquement aux nouveaux cas survenus sur une période donnée, permet une meilleure estimation de l'impact d'une maladie infectieuse.

1. Coûts directs

i. Les coûts médicaux

Pour les coûts médicaux, le nombre de **consultations de médecins généralistes** pour ILI associés à la grippe a été repris des calculs précédemment faits à partir des données du CNRI ; et le coût d'une consultation a été fixé à 26,78 euros (honoraires au 1^{er} janvier 2020)^[18]. Nous avons considéré que dans les cas de syndromes grippaux, les individus ne consultaient pas de spécialistes. La tarification d'un test PCR (30 euros par test pour Influenza A ou B^[19]) n'a pas été comptabilisée dans cette étude. Le nombre exact de tests réalisés n'étant pas connu.

Concernant la **consommation de médicaments** pour les syndromes grippaux (Tableau 5), les pourcentages d'utilisation des différents types de produits pharmaceutiques ont été calculés à partir de l'étude belge de Bilcke et al. de 2014^[9]. Ils ont été considérés équivalents quelle que soit la classe d'âge. Une distinction a été faite entre les cas communautaires et ambulatoires.

Les prix unitaires des médicaments remboursés et non-remboursés sont extraits du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (BCFI-CBIP)^[20]. Selon les recommandations du KCE, lorsqu'il existe des produits relevant du système de prix de références ou des produits pharmaceutiques génériques, le produit le moins cher doit être utilisé dans l'évaluation

économique même s'il n'est pas fréquemment utilisé en Belgique : « *La justification de cette approche est que l'utilisation limitée du produit le moins cher est une question de politique qui sort du cadre de l'évaluation économique* » (KCE) ^[16].

Tableau 5. Descriptif de la consommation de médicaments des cas communautaires et ambulatoires pour ILI

				COMM, ILI	AMB, ILI
Utilisation globale des médicaments				66%	91%
Type de médicament	Descriptif		Prix unitaire (€)		
Antibiotique	Amoxicilline	Oral 500 mg	6,77	4%	43%
Antipyrétique	Paracétamol	Oral 500 mg	1,85	28%	44%
Anti-douleur	Paracétamol	Oral 500 mg	1,85	30%	36%
Anti-inflammatoire	Ibuprofen Teva	Oral 200 mg	3,15	14%	30%
Antiviral	Oséltamivir (Tamiflu)	Oral 30 mg	16,09	5%	10%
Contre la toux	Dextrométhorphane (Vicks)	Oral 7,3 mg	3,71	41%	49%
Contre maux de gorges	Euphon	Pastille 50g	5,11	38%	39%
Spray nasal	Soframycyne	Solution pulvérisation	4,22	45%	45%

COMM : cas communautaires ; AMB : cas ambulatoires

La vaccination contre les infections grippales est recommandée en Belgique pour certaines catégories de personnes, mais reste non obligatoire ^[21]. Elle est conseillée aux :

- Enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'aspirine au long cours ou présentant une affection chronique sous – jacente même stabilisée,
- Femmes enceintes quel que soit le stade de grossesse,
- Personnes présentant une affection sous-jacente d'origine pulmonaire, cardiaque, hépatique, rénale, métabolique, neuromusculaire ou immunitaire,
- Personnes âgées de plus de 65 ans,
- Personnels du secteur médical⁵.

⁵ Le personnel de santé n'appartient pas au 1^{er} groupe prioritaire mais à la 1^{ère} catégorie pour laquelle la vaccination est recommandée. Le 1^{er} groupe est constitué des 4 groupes décrits précédemment, définis comme « les personnes à risques de complications ». Les personnes séjournant en institution sont également prioritaires mais l'absence de données n'a pas permis de les prendre en compte.

Il n'existe pas de registres indiquant le nombre de doses vaccinales commandées par l'Etat belge pour les saisons grippales étudiées. Pour les années 2019 – 2020 et 2020 – 2021, ce chiffre se trouve aux environs de trois millions de doses et il semble que les doses commandées augmentent d'une année à l'autre ^[21]. Il est donc complexe de faire une estimation à partir de cette donnée.

Pour évaluer la quantité de personnes vaccinées, nous avons fait une estimation sur différentes populations considérées à risque, reprises dans le tableau 6. La définition des populations a été faite de sorte à éviter au maximum un chevauchement entre elles.

Tableau 6. Pourcentage de vaccination contre la grippe selon des groupes spécifiques

Population	Pourcentage de vaccinés contre la grippe
0 à 4 ans ¹	0,60% ^[22]
5 à 14 ans	1,70% ^[22]
15 à 64 ans présentant une affection chronique ²	27,40% ^[22]
65 ans et plus	63,00% ^[22]
Femmes enceintes ³	22,60% ^[23]
Personnel du secteur médical ⁴	26,90% ^[23]

¹ Il n'existe pas de données précises concernant les enfants de 6 mois à 18 ans présentant une pathologie chronique ou sous thérapie à l'aspirine au long cours, ce sont seulement les classes d'âge qui sont considérées ici.

² Les affections chroniques prises en compte sont l'infarctus du myocarde, les maladies coronaires (sauf l'hypertension), l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la bronchite et l'emphysème, le diabète, l'affection thyroïdienne, les affections rénales et hépatiques.

³ Les données concernant les femmes enceintes proviennent de l'office belge de Statistique ^[11]

⁴ Le personnel du secteur médical reprend les médecins généralistes et spécialistes, dentistes, pharmaciens, physiothérapeutes, infirmiers et sages-femmes et aides-soignants en institution et à domicile. Les données proviennent du site de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE).

Les données et pourcentages utilisés proviennent des enquêtes belges sur la santé par interview (HISIA) de 2013 et 2018 ^[22] ainsi que du projet « *Vaccine European New Integrated Collaboration Effort* » (VENICE) du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) ^[23]. Nous avons également considéré que pour chaque personne vaccinée, celle-ci avait fait l'objet d'une consultation de médecin généraliste à l'exception du personnel médical qui généralement réalise sa vaccination au sein de son établissement de travail.

Pour les **hospitalisations**, les coûts globaux associés aux séjours hospitaliers pour les codes ICD – 9 et ICD – 10 relatifs aux infections par Influenza et aux pneumonies proviennent de la base de données de l’Institut National d’Assurance Maladie-Invalidité (INAMI). Sont concernées, uniquement les hospitalisations classiques (codes H et F de la nomenclature du Résumé Hospitalier Minimum) c’est-à-dire les hospitalisations avec nuitée où les individus payent un prix à la journée d’hospitalisation ; elles comprennent également les séjours pour les nourrissons et les patients étrangers. Les séjours sans nuitée entrent en considération s’ils donnent lieu à une facturation d’une journée d’hospitalisation ^[24].

Le coût total du séjour reprend toutes les prestations remboursées par l’INAMI au cours du séjour hospitalier (soins et prestations, médicaments, biologie clinique, etc.) ainsi que le prix de journée recalculé à 100%. Comme pour le calcul de l’impact sanitaire, les coûts hospitaliers ont été calculés pour les trois scénarios décrits précédemment.

Une assomption a été faite concernant **l’année 2015**. Celle-ci étant l’année de transition des codes ICD – 9 à ceux ICD – 10, l’enregistrement des cas hospitaliers n’a pas été réalisé. L’épidémie de 2015 a été longue et de forte intensité; son incidence d’ILI pour 100 000 habitants se rapproche fortement de la saison de 2013 (Figure 2). Comme précisé précédemment (*cf. L’estimation des cas de Severe Acute Respiratory Infection*), les hospitalisations pour cause de grippe proviennent majoritairement de cas d’ILI dont la surinfection ou les comorbidités entraînent une forme sévère d’infection. Le nombre de cas SARIs testés par les sites sentinelles sont relativement proches avec un nombre légèrement plus élevé pour l’année 2015 (1 235 pour 571 positifs à l’Influenza en 2015 (46%) ; 990 pour 427 positifs à l’Influenza en 2013 (43%)). De ces deux constatations, nous avons donc estimé que le nombre d’hospitalisations pour l’année 2015 était de 1.33 fois plus élevé que celui de 2013.

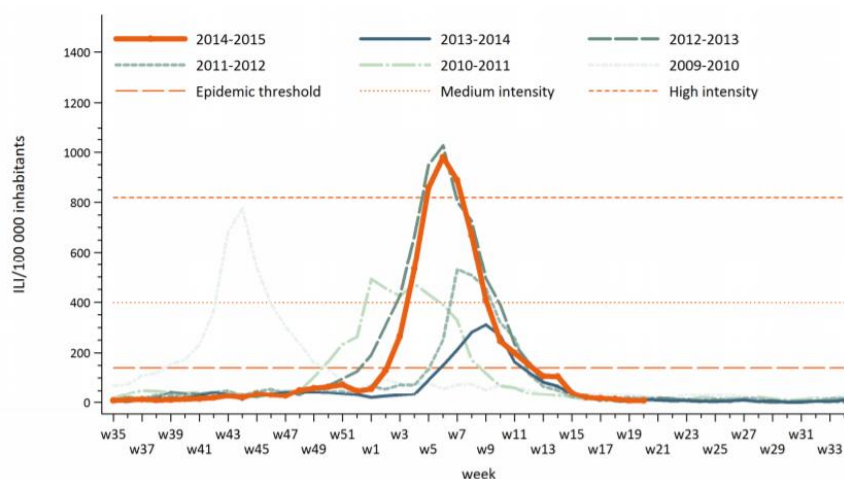


Figure 2. Schéma du nombre de cas d’ILI pour 100 000 habitants des saisons grippales de 2009 à 2015 en Belgique ^[10].

ii. Les coûts non-médicaux

Pour les coûts non-médicaux, reprenant les frais de déplacement, certaines conditions ont été reprises de l'étude « *The health and economic impact of acute gastroenteritis in Belgium* » (Papadopoulos et al. 2019) réalisée pour la période 2010–2014 ^[25] ; nous avons considérés qu'en Belgique :

- La distance moyenne entre le foyer d'un individu et un médecin généraliste est de 1.8 km et que la moitié de la population n'utilisait pas de transport payant pour s'y rendre.
- La distance moyenne entre le foyer d'un individu et l'hôpital le plus proche est de 7 km et que la totalité de la population utilise des transports pour s'y rendre.

Les frais de déplacement sont estimés à 0.30 euros par kilomètres (ce qui correspond aux remboursements des frais de transport par l'INAMI pour les patients admis dans un centre de soins) et qu'il n'y a pas d'ajustement fait pour le type de transport (voiture personnelle, transport public, etc.) ^[16]. Les frais de parking n'ont pas été inclus. Pour les déplacements en pharmacie, nous n'avons pas estimé qu'il était nécessaire d'ajouter des coûts de déplacement car dans le cas le plus général les individus s'y rendent à pied ou en revenant de consultation ^[25].

2. Coûts indirects

Il existe plusieurs méthodes de calculs pour les coûts indirects ; la plus fréquemment utilisée et recommandée par le KCE est l'approche par capital humain. Sa valeur est approximée par la valeur du revenu d'un individu moyen et la période entière d'absence au travail pour cause de maladie ^[16]. Il est notifié par plusieurs études que cette méthode entraîne généralement une estimation à la hausse par rapport aux autres approches ^[4].

Pour correspondre à l'approche par capital humain, dans cette partie plusieurs assumptions ont été faite à partir de l'étude de Blicke et al. de 2014 ^[9]. Comme notifié précédemment, les classes d'âge sont différentes de celles que nous avons étudiées ; mais dans cette partie nous avons regroupé certaines classes d'âge et nous avons donc estimé qu'elles étaient suffisamment proches pour être utilisées.

Nous avons considéré que pour les classes d'âge de 0 – 4 ans, 5 – 14 ans et plus de 65 ans, 29,57% de la classe d'âge active (15 – 64 ans) a interrompu ses activités pour prendre soin de la personne présentant des syndromes grippaux. Pour cette même classe d'âges ce sont 76% des individus qui ont interrompu leurs activités à cause de syndrome grippaux.

Dans le cas des hospitalisations, pour les classes d'âge de 0 – 4 ans, 5 – 14 ans et plus de 65 ans, ce sont 61.30% de la classe d'âge active qui ont interrompu leur activité pour prendre soin de la personne hospitalisée. Pour cette même classe d'âge ce sont 90% des individus qui ont interrompu leurs activités à cause d'une hospitalisation pour syndrome grippal.

Pour les cas communautaires, ce sont 12% de la classe d'âge active qui suspend ses activités pour prendre soin d'un individu des classes 0 – 4 ans, 5 – 14 ans et plus de 65 ans. Pour cette même classe active se sont 34% des individus qui interrompent leurs activités pour cause de syndrome grippal.

Ces données, ainsi que le nombre de jours d'absence pour symptôme grippal⁶, par catégorie est repris dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7. Récapitulatif des pourcentages d'interruptions d'activités professionnelles et le nombre de jours d'absence correspondant par classe d'âge et selon le type de cas (ambulatoire, hospitalier, communautaire).

Classe d'âge		AMB	HOSP	COMM
15 – 64 ans	Interruption de son activité pour ILI ($I_{\text{activitéIII}}$)	76%	90%	34%
	Nombre de jours absents au travail (N_{absent})	4	8,6*	2
0 – 14 ans	Quelqu'un a interrompu son activité pour prendre soin d'un cas ILI ($I_{\text{activitépoursoinILI}}$)	29,7%	61,3%	12%
	Nombre de jours interrompu pour un enfant (N_{soin})	3	5	2
Plus de 65 ans	Quelqu'un a interrompu son activité pour prendre soin d'un cas ILI	29,7%	61,3%	12%
	Nombre de jours interrompu pour un adulte (N_{soin})	3	5	2

AMB : cas ambulatoire ; HOSP : cas hospitalier ; COMM : cas communautaire

* Cette donnée n'est pas prise de l'étude de Blicke et al. (2014) car elle ne représentait que 2 patients de l'étude et nous semblait trop éloignée de la réalité. Cette donnée vient du rapport de surveillance des infections à influenza pour la saison 2017 – 2018 du CNRI ^[26].

Le taux d'emploi pour la tranche d'âge 15 – 64 ans est extrait du site de la Commission Européenne ^[27]. Ces données sont reprises dans le tableau 8 :

Tableau 8. Taux d'emploi pour la classe d'âge 15 à 64 ans de 2013 à 2017 en Belgique.

	2013	2014	2015	2016	2017
Taux d'emploi pour la classe d'âge 15 – 64 ans	62%	62%	60%	62%	63%

⁶ Les termes « ILI » ou « syndrome grippal » sont utilisés car les cas étudiés n'ont pas été confirmés en laboratoire.

Pour les classes d'âges de 0 – 4 ans, 5 – 14 ans et plus de 65 ans, le nombre de jours perdus par an, par la classe d'âge active pour prendre soin de quelqu'un a été calculé selon les formules (9) :

$$\begin{aligned} & \text{(9) Nombre de jours perdus par an, pour les cas ambulatoires} \\ & = \text{Nombre de consultations MG pour ILI par classe d'âge} * N_{\text{soin, amb}} * I_{\text{activitésoinILI, amb}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Nombre de jours perdus par an, pour les cas hospitaliers}^7 \\ & = \text{Nombre d'hospitalisations par classe d'âge} * N_{\text{soin, hosp}} * I_{\text{activitésoinILI, hosp}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Nombre de jours perdus par an, pour les cas communautaires} \\ & = \text{Nombre de cas communautaires par classe d'âge} * N_{\text{soin, comm}} * I_{\text{activitésoinILI, comm}} \end{aligned}$$

Pour la classe d'âge de 15 – 64 ans, le nombre de jours perdus à cause d'un syndrome grippal a été calculé selon les formules (10) :

$$\begin{aligned} & \text{(10) Nombre de jours perdus par an, pour les cas ambulatoires} \\ & = (\text{Nombre de consultations pour ILI pour la classe 15-64 ans} * N_{\text{absent, amb}} * I_{\text{activitéILI, amb}}) * \text{Taux d'emploi de} \\ & \quad \text{la classe d'âge 15 – 64 ans par an} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Nombre de jours perdus par an, pour les cas hospitaliers} \\ & = (\text{Nombre d'hospitalisations pour la classe 15-64 ans} * N_{\text{absent, hosp}} * I_{\text{activitéILI, hosp}}) * \text{Taux d'emploi de la classe} \\ & \quad \text{d'âge 15 – 64 ans par an} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Nombre de jours perdus par an, pour les cas communautaires} \\ & = (\text{Nombre de cas communautaires pour la classe 15-64 ans} * N_{\text{absent, comm}} * I_{\text{activitéILI, comm}}) * \text{Taux d'emploi de} \\ & \quad \text{la classe d'âge 15 – 64 ans par an} \end{aligned}$$

Les données d'hospitalisation pour les différentes classes d'âge proviennent des Résumés Hospitaliers Minimums tenus par le SPF Santé Public, Sécurité de la Chaine Alimentaire et Environnement. Le nombre total de jours perdus par an à cause d'un syndrome grippal est la somme du nombre de jours perdus pour les cas ambulatoires, hospitaliers et communautaires pour les 4 classes d'âge au cours d'une même année. Selon les recommandations du KCE, le coût moyen d'un jour travaillé en Belgique est évalué à 257 euros^[16]. Les pertes de productivité totale d'une année ont été calculé selon la formule (11) :

$$\text{(11) Perte de productivité annuelle} = \text{Nombre total annuel de jours perdus à cause d'un syndrome grippal} * 257$$

⁷ Pour les cas hospitaliers, l'estimation en fonction des 3 scénarios a été réalisée.

III. Résultats

A. Disability Adjusted Life Years – Années de Vie Ajustées à l’Incapacité

1. Globaux⁸

Tableau 9. Récapitulatif des YLD, YLL, DALYs et DALYs pour 100 000 habitants en Belgique, 2013 - 2017

		2013	2014	2015	2016	2017	Moyenne sur les 5 ans étudiés
YLD	Communautaires	12,48	2,92	9,85	9,07	6,48	8,16
	ILI	384,18	90,05	303,34	279,13	199,46	251,23
	SARI	2,22	0,86	2,51	2,24	2,54	2,07
	Total	400,96	94,30	317,34	291,95	209,55	262,82
YLL	Influenza J09 à J11	2 461,54	724,52	3 636,91	2 632,70	3 565,22	2 604,18
	Influenza et Pneumonie J09 à J18	52 057,84	45 075,09	56 172,58	53 164,96	58 405,94	52 975,28
	Influenza estimée	6 739,21	4 511,47	8 164,42	7 028,60	8 348,52	6 958,44
DALYs	Influenza J09 à J11	2 862,50	818,82	3 954,25	2 924,65	3 774,77	2 867,00
	Influenza et Pneumonie J09 à J18	52 458,80	45 169,39	56 489,93	53 456,91	58 615,49	53 238,10
	Influenza estimée	7 140,17	4 605,76	8 481,77	7 320,55	8 558,07	7 221,26
DALYs /100000 habitants	Influenza J09 à J11	25,79	7,34	35,28	25,96	33,34	25,54
	Influenza et Pneumonie J09 à J18	472,62	405,09	503,97	474,42	517,71	474,76
	Influenza estimée	64,33	41,31	75,67	64,97	75,59	64,37

Sur les 5 ans étudiés on peut observer une réelle fluctuation des différents indicateurs d’une année à l’autre (Tableau 9). Ce sont 262,82 années vécues en incapacité (YLD) en moyenne par an pour la population belge et 6 958,44 (2 604 – 52 975) années de vie perdues (YLL) en moyenne par an sur la période 2013 à 2017.

Sur la même période ; ce sont 7 221,26 (2 867 – 53 238) années de vie en bonne santé perdues en moyenne par an pour la population belge. Ce qui équivaut à 64,37 DALYs (26 – 475) pour 100 000 habitants par an.

⁸ Les résultats sont écrits de la manière : Valeur du scénario d’estimation (Valeur du scénario « Influenza seule » - Valeur du scénario « Influenza et Pneumonie »)

2. Par classes d'âge

Les différentes classes d'âge ne subissent pas l'impact de grippe de manière équitable, les personnes âgées de plus de 65 ans étant les plus touchés (Figure 3). Selon le scénario d'estimation de l'impact de la grippe, la moyenne annuelle de DALYs pour 100 000 habitants et par classe d'âge pour la période de 2013 à 2017 est de :

- 19,86 DALYs pour 100 000 personnes pour la classe d'âge de 0 à 4 ans
- 7,47 DALYs pour 100 000 personnes pour la classe d'âge de 5 à 14 ans
- 16,84 DALYs pour 100 000 personnes pour la classe d'âge de 15 à 64 ans
- 283,81 DALYs pour 100 000 personnes pour la classe d'âge de 65 ans et plus

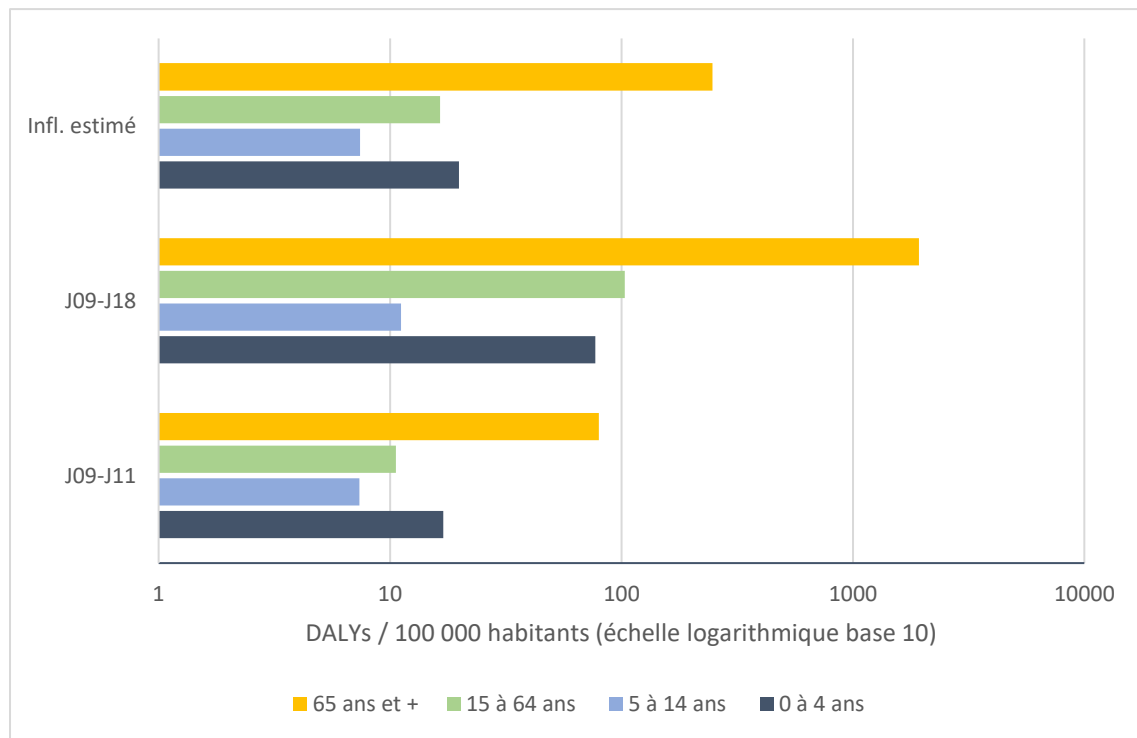


Figure 3. Histogramme du nombre de DALYS pour 100 000 habitants et par classe d'âge selon les 3 scénarios d'estimation.

Le détail des résultats, par classe d'âge et par scénario, sont disponibles dans l'annexe 3.

B. Impact économique de la grippe sur la période 2013 à 2017

Sur la période de 2013 à 2017, les coûts directs (médicaux et non médicaux) associés à la grippe auront coûté en moyenne 118,81 millions d'euros (107,36 M€ - 357 M€) par an en Belgique (Tableau 10). Le détail des différents coûts médicaux (consultations de médecins généralistes, hospitalisations, vaccinations, consommation de médicaments) et non-médicaux (relatif aux transports) par année est dans l'annexe 4. Le pourcentage attribué à chaque éléments composant les coûts directs sont repris dans la figure 4.

Tableau 10. Coûts directs associés aux infections grippales en Belgique, 2013 -2017

		2013	2014	2015	2016	2017	Moyenne
COÛTS MÉDICAUX DIRECTS	J09-J11	110,58 M€	88,36 M€	111,04 M€	113,56 M€	112,23 M€	107,15 M€
	J09-J18	349,71 M€	318,20 M€	407,56 M€	355,60 M€	352,03 M€	356,62 M€
	Influenza estimée	120,23 M€	97,55 M€	125,02 M€	125,80 M€	124,34 M€	118,59 M€
COÛTS NON MÉDICAUX DIRECTS	J09-J11	0,31 M€	0,08 M€	0,25 M€	0,23 M€	0,17 M€	0,21 M€
	J09-J18	0,46 M€	0,22 M€	0,45 M€	0,39 M€	0,32 M€	0,37 M€
	Influenza estimée	0,32 M€	0,08 M€	0,26 M€	0,24 M€	0,18 M€	0,22 M€
COÛTS DIRECTS TOTAUX	J09-J11	110,89 M€	88,43 M€	111,29 M€	113,80 M€	112,40 M€	107,36 M€
	J09-J18	350,17 M€	318,42 M€	408,01 M€	355,99 M€	352,35 M€	357,00 M€
	Influenza estimée	120,55 M€	97,63 M€	125,29 M€	126,04 M€	124,51 M€	118,81 M€

M€ : Millions d'euros

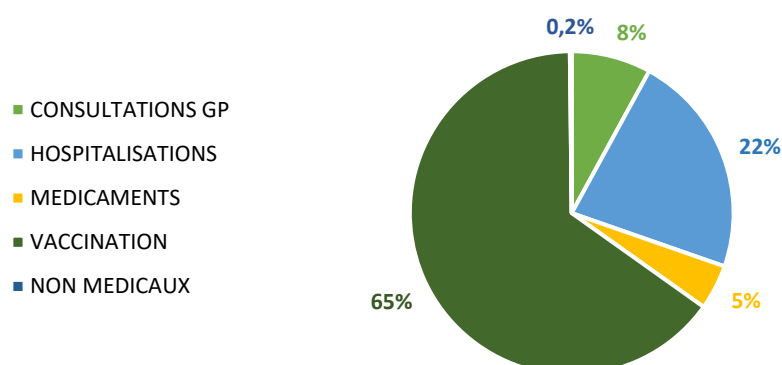


Figure 4. Pourcentages attribués à chaque éléments des coûts directs pour les infections grippales.

Sur cette même période, les coûts indirects concernant la perte de productivité s'élèvent à 170,69 millions d'euros (168,69 M€ - 204,14 M€) en moyenne par an en Belgique (Tableau 11). La description en détail des différents composants des coûts indirects est dans l'annexe 5.

Tableau 11. Coûts indirects associés aux infections grippales en Belgique, 2013 -2017

		2013	2014	2015	2016	2017	Moyenne
COÛTS INDIRECTS TOTAUX	J09-J11	255,87 M€	62,57 M€	203,40 M€	184,82 M€	136,78 M€	168,69 M€
	J09-J18	289,83 M€	94,87 M€	248,57 M€	218,59 M€	168,84 M€	204,14 M€
	Influenza estimée	257,83 M€	64,40 M€	206,01 M€	186,61 M€	138,59 M€	170,69 M€

M€ : Millions d'euros

Nous estimons que la charge économique des infections grippales est de 289,49 millions d'euros (276, 05 M€ - 561,13 M€) en moyenne par an, sur la période de 2013 à 2017 en Belgique (Tableau 12).

Tableau 12. Coûts totaux de la grippe en Belgique de 2013 à 2017

		2013	2014	2015	2016	2017	Moyenne
COÛTS TOTAUX	J09-J11	366,76 M€	151,00 M€	314,68 M€	298,62 M€	249,18 M€	276,05 M€
	J09-J18	640,00 M€	413,29 M€	656,58 M€	574,57 M€	521,19 M€	561,13 M€
	Influenza estimée	378,38 M€	162,03 M€	331,30 M€	312,66 M€	263,10 M€	289,49 M€

M€ : Millions d'euros

IV. Discussion et perspectives

Par cette étude, nous avons pu discerner que la charge causée par la grippe fluctue de manière plus ou moins importante d'une année à l'autre et selon les groupes d'âge mais avoisine les 64 DALYs pour 100 000 habitants en moyenne par an, soit 7 221 DALYs par an. Notre estimation est inférieure à la moyenne européenne évaluée à 81,8 DALYs pour 100 000 habitants ^[29]. Un élément peut expliciter les défauts de comparaison entre études qui est la période de l'étude, c'est-à-dire les saisons grippales couvertes par celle-ci. Les maladies saisonnières connaissent des taux « d'attaque » variables selon les saisons et les années, une étude néerlandaise recommande l'analyse d'à *minima* 5 ans afin de lisser les fluctuations temporelles et d'estimer une incidence annuelle moyenne ^[30]. La pertinence de cette recommandation est observable au travers des études ne s'intéressant qu'à l'année 2009 de la pandémie d'H1N1, où globalement la charge de la grippe sur la santé de la population était doublée. Il apparaît important de savoir si la période étudiée comprend plusieurs épisodes épidémiques très forts ou non : ce qui est le cas de l'étude européenne dont l'analyse s'étend de 2009 à 2013. La divergence des périodes étudiées peut entraîner une estimation à la hausse ou à la baisse de l'impact de la grippe sur la santé des populations.

Un des principe énoncé en introduction est la comparaison avec les autres pathologies occurrence dans un pays. Aujourd'hui la charge de plusieurs maladies et pathogènes est étudiée en Belgique dans le programme « *Belgian National Burden of Disease Study* » de Sciensano ^[31]. Selon le classement GBD concernant les pathologies causant le plus de DALYs par 100 000 habitants en Belgique en 2017, les infections respiratoires se placent en 13^{ème} position sur 22 ^[32]. Il semble évident que la comparaison aux néoplasmes (environ 4 401,85 DALYs pour 100 000 habitants en 2015 ^[33]) ou bien les troubles musculosquelettiques (2 514,69 DALYs pour 100 000 habitants en 2018 pour les lombalgies et les cervicalgies ^[34]) ne soit pas nécessaire à faire, ces pathologies engendrant une bien plus grande perte en années de vie en bonne santé que le virus Influenza.

Mais une comparaison au niveau des maladies transmissibles peut être valable. Au classement GBD de 2017 ^[32] en Belgique les infections respiratoires et la tuberculose étaient en 1^{ère} place des pathologies causant le plus de perte de qualité de vie ; mais la grippe se trouve regroupée sous une appellation commune ne permettant pas d'apprécier son poids. En augmentant la granularité des données pour obtenir l'étiologie des maladies transmissibles, le virus Influenza est à la 4^{ème} place avec 33,29 DALYs pour 100 000 habitants. Cette valeur

semble éloignée de notre valeur calculée de 75,59 DALYs pour 100 000 habitants pour 2017 (tableau 9) qui placerait les infections grippales alors en 2^{ème} place de ce classement. Il semblerait alors que les valeurs décrites par le GBD se base sur les codes ICD 487 – 488 et J09 – J11, se rapprochant fortement de la valeur de 33,34 DALYs pour 100 000 habitants de notre 1^{er} scénario (tableau 9) mais que nous avons supposée être une sous-estimation de l'impact sanitaire grippal.

Les disparités trouvées entre le GBD et les données calculées par les institutions belges (par exemple les 9 DALYs pour 100 000 habitants pour les infections au *Campylobacter* [35] contre les 13,35 DALYs pour 100 000 du GBD en 2014 [32]) peuvent avoir un impact sur le classement des pathologies, bien que ce soit dans un champ réduit comme celui des maladies infectieuses. Ces disparités montrent l'importance des études locales de charge pathologique pour réaliser des ajustements à notre échelle, et potentiellement engager des changements dans le contexte des ressources limitées qu'est celui des soins de santé. Notre étude montre également l'importance de l'analyse par classe d'âge, éclairant l'importante charge que représente les infections grippales sur les personnes âgées de plus de 65 ans (283 DALYs pour 100 000 habitants en moyenne) ; qui n'est pas reflété par la moyenne annuelle.

Concernant les coûts totaux associés à l'Influenza, les résultats annoncés semblent colossaux mais se doivent d'être remis en contexte. La part des dépenses allouée au secteur de la santé est d'environ 10,6% du Produit Intérieur Brut de Belgique (de 2013 à 2017) [28]. A l'échelle de ces 10% les coûts des infections grippales représentent 0,54% en moyenne sur les 5 ans étudiés (0,28% à 0,68%). Il est à surveiller que cette part n'augmente pas avec des saisons de grippe relativement importantes ces 4 dernières années, à l'exception de celle de 2021 (Figure 5).

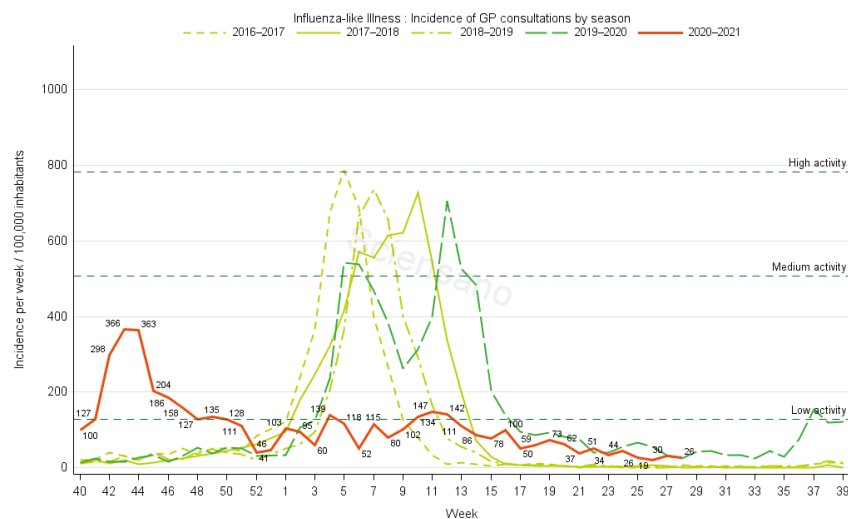


Figure 5. Incidence par semaine des consultations de MG pour ILI sur les 5 dernières saisons grippales [10]

De part cette étude nous avons tenté d'estimer la charge que peut représenter les infections grippales sur la population belge de 2013 à 2017. Mais cette étude connaît plusieurs limitations.

Que ce soit dans le calcul de l'impact économique ou sanitaire, des défauts de précision sont à noter. Ceux-ci se trouvent dans la méthode, tel que l'omission du coût des tests PCR dans les coûts directs, le manque de détails dans le calcul de DALYs pour les groupes à risque, etc. et dans les données de référence avec comme exemples l'utilisation d'une seule étude pour la distribution des cas communautaires, la consommation des différents médicaments, etc., l'absence de poids d'incapacité précis relatifs aux infections à l'Influenza dans les tables de référence du GBD de 2019 ^[1], ou encore un manque de données (*cf* : l'absence d'encodage des hospitalisations pour l'année 2015).

Cet ensemble de détails a mené à l'introduction de plusieurs assomptions qui ne permettent pas de donner la valeur exacte de la charge que représente la grippe sur cette période mais de donner une estimation ainsi qu'un ordre de grandeur. Les approximations tiennent également d'autres éléments :

A. L'encodage des décès causés par la grippe

La confusion entre la grippe et les maladies de type grippal (ILI, SARI, pneumonie) complique l'évaluation de l'impact réel du virus Influenza sur la mortalité. Le virus Influenza n'est que l'un des très nombreux virus et bactéries respiratoires à provoquer des syndromes grippaux ; sans confirmation en laboratoire l'infection grippale est cliniquement impossible à distinguer des autres ILI. Des études additionnent le fait qu'en pratique bien que l'infection par un virus grippal soit confirmée en laboratoire, certains résultats ne sont pas rapportés par les praticiens sur les certificats de décès ^[36].

Comme il a pu être démontré dans notre analyse, le nombre de décès causés par le virus de la grippe (487 – 488 / J09 – J11) est très faible par rapport à celui des pneumonies. Ce faible nombre peut être, en partie, expliqué par le fait qu'il est hautement probable qu'un certain nombre de décès dus à la grippe soient codés sous « *décès provoqué par une pneumonie* », comme exprimé précédemment.

Face à ce constat, il n'existe pas de recommandations précises mais il en ressort deux approches. Des modèles statistiques existent et sont globalement acceptés pour évaluer les décès manquants portés par le virus de la grippe ^[36 – 41]. Ces modèles demandent une granularité des

décès par codes ICD – 9 ou ICD – 10 par mois voire par semaine, à laquelle nous n'avions pas accès. Ceux-ci sont remis en question par certains chercheurs préconisant une 2^{nde} méthode : la grippe et les pneumonies se doivent d'être analysées comme une cause combinée [42 – 43].

La prise en compte de l'entièreté des pneumonies dans l'évaluation de la charge de la grippe nous semblait peu correcte lorsque l'on s'intéresse à l'étiologie des pneumonies. Les pneumonies ont une origine tant virale, que bactérienne et dans certains cas particuliers même fongique. Il semblait alors important de pouvoir identifier le nombre de pneumonies dont l'origine était virale et particulièrement causée par le virus Influenza.

B. Les pneumonies virales

Malgré les progrès technologiques, il est ressorti de notre revue de littérature une réelle difficulté lors de la détermination de la cause d'une pneumonie.

1. Les techniques et pathogènes sélectionnés

Il a été déterminé que le *Streptococcus pneumoniae* ou Pneumocoque (bactérie) était le pathogène le plus communément isolé chez les patients souffrant d'une pneumonie en Europe [44 - 45]. Les infections virales constitueraient 1/5^{ème} à 1/4^{rt} de l'origine des pneumonies chez les patients adultes et cette étiologie virale est encore plus courante chez les enfants avec une prédominance du virus respiratoire syncytial (VRS) [44 – 50]. L'identification virale fait l'objet de plusieurs techniques diagnostic telles que l'analyse sérologique, la mise en culture, la détection antigénique, dont la plus fiable et plus sensible est aujourd'hui le diagnostic par test PCR (2 à 5 fois plus sensible que les méthodes conventionnelles pour les infections respiratoires [44, 49]). Ces avantages trouvent leur importance dans les études se concentrant sur les adultes et personnes âgées qui peuvent présenter une charge virale plus faible que les enfants [50].

Mais il reste cependant des limitations aux études que nous avons analysées. Bien qu'ils soient majoritairement utilisés, les tests PCR ne recherchent précisément que les éléments (virus ou bactérie) qu'on leur indique et ce ne sont pas les mêmes « *jeux de virus et bactéries* » qui sont testés d'une étude à l'autre (Annexe 2) ; c'est pourquoi la plupart des méta-analyses sur le sujet utilisent le terme général de « *virus* » [45]. Une autre question importante est de savoir si les virus détectés dans le nasopharynx représentent bien une colonisation des voies inférieures ; la pneumonie étant une atteinte basse (des alvéoles des poumons) des voies respiratoires. La

détection d'un virus dans le nasopharynx pourrait représenter une infection coïncidente des voies supérieures ou l'agent pathogène de la pneumonie. C'est-à-dire que même lorsque des virus sont détectés dans un prélèvement des voies respiratoires inférieures une contamination de l'échantillon par des agents des voies supérieures peut avoir eu lieu (Figure 6), dans ce cas nous pouvons remettre en cause la fiabilité des échantillons d'expectorations.

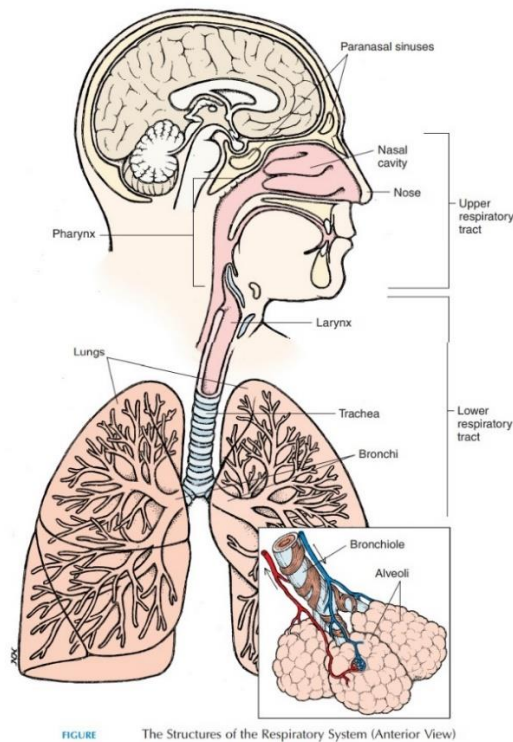


Figure 6. Schématisation des voies respiratoires supérieures et inférieures.
Le nasopharynx est la région supérieure du pharynx.

De plus, deux études notent un effet trompeur des tests PCR sur écouvillons nasopharyngés (ENP) [51 – 52]. Ces tests peuvent donner des résultats négatifs pour certains cas d'infection virale des voies inférieures. Ces études ont analysé chez des patients des écouvillons nasopharyngés et des échantillons de voies respiratoires (lavages broncho-alvéolaire LBA). Les différences de détection : 21 virus (LBA) contre 7 (ENP) et 49 virus (LBA) contre 23 (ENP) ; peuvent expliquer les résultats négatifs des tests PCR si les virus en question ne sont pas sélectionnés dans la recherche, comme expliqué plus tôt.

Il semble alors, malgré les avancées technologiques, que la détermination étiologique des pneumonies reste délicate. Se traduisant par une observation importante et commune à l'ensemble des études ; ce sont généralement plus de 50% des cas de pneumonies étudiées dont l'origine ne peut être identifiée [44 – 50].

Il est également important de noter que nous n'avons pas relevé les pourcentages de co-infections où le virus Influenza était présent. Nous avons sélectionné uniquement des études où la recherche étiologique ciblait à la fois des bactéries et des virus ; mais nous avons pris la décision de ne prendre en compte que les infections purement virales à l'Influenza, identifiées comme responsable de la pneumonie. Cette décision s'est faite vis-à-vis du commentaire précédent sur les contaminations d'échantillons et d'autre part car nous n'avons pas trouvé de recommandation sur le sujet. Il est probable que ce choix ait mené à une estimation à la baisse de l'impact du virus sur les pneumonies, le virus Influenza ayant une présence importante dans les cas présentant une co-infection ^[44 – 50].

C'est donc un ensemble d'éléments qui a rendu notre estimation des pneumonies associées à l'Influenza complexe. Les différents tests utilisés, pathogènes sélectionnés dans la recherche et les protocoles d'admission constituent des facteurs importants susceptibles de contribuer à des fréquences étiologiques très différentes d'une étude à l'autre. S'y ajoute le fait que notre gamme d'études s'étendait des années 2000 à 2015⁹ ; il a été remarqué par une méta-analyse l'existence d'une tendance significativement plus faible à l'identification des agents pathogènes dans les études publiées entre 2001 et 2009 que celles publiées après 2010 ^[44]. La pandémie de 2009 A/H1N1 a permis de mettre l'accent sur des stratégies d'identification et des techniques de diagnostic différentes (PCR, sérologie, radiologie pulmonaire, etc.) augmentant ainsi le dépistage des virus Influenza dans la population.

Mais il faut garder à l'esprit que malgré ces améliorations, l'utilisation de techniques moléculaires telles que les tests PCR ne font pas partie du bilan diagnostic de routine des pneumonies ^[46]. Ce sont peu de patients admis à l'hôpital ou dans les unités de soins intensifs pour cause d'affections respiratoires qui sont soumis à des dépistages pathogéniques.

2. La prise en charge

Le pneumocoque étant la 1^{ère} cause des pneumonies, la prise en charge hospitalière des pneumonies aiguës passent par la mise en place d'antibiotiques en traitement de première intention que l'on soit ou non dans un contexte grippal ^[45, 53]. Dans une situation d'urgence certains patients auront reçu un traitement antibiotique avant le prélèvement, pouvant conduire

⁹ Cette large temporalité vient du fait que le nombre d'études pour nos classes d'âge ou après 2012 sont peu nombreuses. Ce choix d'étendre la période couverte a été fait afin d'avoir un ensemble de données le plus représentatif possible de l'étiologie des pneumonies.

ainsi à des estimations inexactes de la prévalence des agents pathogènes dans les pneumonies étudiées.

Ce traitement de première intention souligne un problème de pratique, celui de la précision du traitement. Bien qu'une majorité des pneumonies soit d'origine bactérienne ou mixte, c'est-à-dire une co-infection d'un virus et d'une bactérie, certaines pneumonies n'ont pour cause qu'une ou plusieurs espèces virales. Situation qui peut soulever la question de la prescription d'antibiotiques à large spectre, inutiles contre les atteintes virales, et le possible développement d'agents multirésistants. Les agents multirésistants sont un ensemble de pathogènes contre lesquelles un traitement antimicrobien devient non efficace du fait d'un mauvais usage de ceux-ci rendant certaines pathologies, comme les pneumonies, plus difficiles à traiter ^[54 - 55] (dans notre cas il s'agirait du traitement antibiotique contre les bactéries responsables des infections du système respiratoire). Des directives existent concernant l'utilisation raisonnée des antibiotiques mais elles ne font pas cas des pneumonies. Une étude a montré que les agents pathogènes multirésistants ne semblaient pas être une cause majeure des pneumonies en Europe, mais leur gravité était plus élevée ^[45]. Cilloniz. C ajoute en commentaire qu'un traitement antimicrobien initial inapproprié est un facteur prédictif de l'accélération du développement grave des infections pulmonaires et de l'augmentation de la mortalité hospitalière ^[47]. Ces dernières indications soulignent l'importance des tests systématiques de dépistage des agents pathogènes pour les atteintes respiratoires quelles qu'elles soient.

L'utilisation des antibiotiques en contexte viral est un événement également vu dans notre étude (tableau 5) où dans une situation grippale et sans confirmation en laboratoire, la prescription d'antibiotiques et leur consommation était relativement élevée (de 4% à 43% des cas), même pour les cas communautaires c'est-à-dire sans ordonnance médicale.

Une alternative possible reste la vaccination qu'elle soit pour les pneumocoques ou le virus Influenza¹⁰. La vaccination contre la grippe s'est avérée efficace pour prévenir les infections virales et plus particulièrement chez les personnes atteintes de maladies pulmonaires chroniques qui sont plus enclines au développement de pneumonies ^[45, 50].

Les infections de base virale rendent leurs hôtes plus sensibles aux infections bactériennes secondaires, à cause d'une 1^{ère} altération des barrières naturelles des voies respiratoires

¹⁰ Il est important de noter que la couverture vaccinale contre le pneumocoque ou la grippe n'a pas été pris en compte dans la majorité des études de notre revue de littérature ; pouvant également fausser certains résultats.

facilitant l'installation bactérienne et donc le développement de pathologies respiratoires sévères ^[45]. Ce constat ajoute un argument en faveur de la vaccination.

Il semble alors, comme recommandé en Belgique, qu'une vaccination régulière et systématique contre la grippe soit nécessaire pour réduire sa charge et celle des pneumonies engendrées par le virus Influenza. Bien que la vaccination ne soit pas synonyme d'immunité intégrale dans le cas de la grippe (l'efficacité est de 60% chez les adultes de 18 à 64 ans en bonne santé, mais varie d'une année à l'autre ^[56]), elle reste le seul moyen efficace pour réduire le risque de complication grave. En outre les médicaments antigrippaux récemment mis sur le marché que sont les inhibiteurs de la neuraminidase (Oseltamivir et Zanamivir) jouent un rôle dans le traitement précoce des infections grippales en réduisant la durée de la maladie et permettant de réduire le risque de pneumonie ^[44, 50]. Ces deux outils fournissent aux cliniciens des ressources pour une meilleure prise en charge des infections grippales. Mais en pratique quotidienne leur utilisation reste mitigée : 26,6% de la population de plus de 15 ans a été vaccinée contre la grippe en Belgique pour la saison grippale 2017 – 2018, cette proportion atteint 67,6% chez les plus de 75 ans pour la même saison ^[22]. Comparativement, l'OMS recommande la couverture vaccinale d'à minima 75% de la population de plus de 75 ans ^[23]. Pour les médicaments antigrippaux : l'Oseltamivir, plus consommé en Belgique, n'est utilisé que dans 9,9% des cas ambulatoires et 20% des cas hospitaliers concernés par des syndromes grippaux (tableau 5).

Dans le rapport de vaccination de l'enquête de santé de 2018 de Sciensano ^[22], les auteurs précisent le débat autour de l'extension de la vaccination « obligatoire » aux enfants : « [...] ces derniers semblent en effet être un des éléments clés dans la propagation du virus. Une étude coût-efficacité réalisée au Royaume-Uni a montré que la vaccination des enfants de 2 à 16 ans en bonne santé serait très rentable (1.949 £ par année de vie ajustée en fonction de la qualité, QALY) et réduirait l'utilisation des ressources de soins de santé grâce à la protection directe des enfants ainsi qu'à la protection indirecte des groupes à risque clinique et des personnes âgées. De même, une estimation effectuée aux Etats – Unis a montré que la vaccination contre l'influenza a permis d'éviter un grand nombre de cas et d'économiser en une saison 3 millions de visites médicales et 90.000 hospitalisations. Il faudrait bien sûr augmenter encore l'efficacité du vaccin mais les résultats obtenus jusqu'à présent en termes de diminution de la consommation de soins, d'une part, et de la morbidité, d'autre part, justifient déjà amplement le programme de vaccination. »

C. Les saisons 2019-2020 et 2020-2021

Décembre 2019 a vu émerger un nouveau virus respiratoire, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), dont la symptomatologie varie du syndrome grippal à la pneumonie. Après les craintes d'une « *twin-demic* » (double épidémies coïncidentes), il a été noté que la circulation de ce virus a entraîné une absence de la grippe par le monde. Le Centre de Contrôle et de Prévention des maladies aux Etats – Unis (CDC) indiquait qu'au 30 janvier 2021 leur réseau de surveillance clinique n'avait enregistré que 1 316 cas de grippe confirmée depuis septembre, ce chiffre s'élevait à 129 997 cas l'année précédente sur la même période ^[57].

L'absence de la grippe peut s'éclairer par plusieurs phénomènes avec dans un 1^{er} temps le faible niveau d'immunité préexistante au SARS-CoV-2. Les vaccinations et les infections antérieures aux diverses et changeantes souches du virus Influenza font qu'une partie de la population possède une certaine immunité contre celles-ci permettant de limiter le nombre de cas observés chaque année ^[58]. Les individus sont sensibles à de nouvelles souches de la grippe chaque année, mais moins qu'à des virus totalement inconnus. Il semble alors que nous ayons atteint un certain degré d'immunité collective contre les virus respiratoires saisonniers et cette immunité existante fait augmenter la dose d'exposition requise pour qu'une maladie se développe ^[58 - 60]. Il existe de nombreuses similitudes entre les modes de propagations des deux virus, mais c'est le nombre de personnes sensibles qui a permis au SARS-CoV-2 de se propager plus facilement.

Certains spécialistes accentuent le fait qu'il n'y a souvent qu'un seul virus respiratoire dominant dans une population donnée, l'un de ces virus à tendance à écartier les autres ^[58, 61] C'est pourquoi la grippe n'est pas le seul virus à avoir *disparu* au cours de l'année ; d'autres pathologies respiratoires telles que le VRS ont connu une baisse importante.

Ce plus faible nombre de personnes susceptibles s'est accentué lorsque le renforcement des mesures contre la propagation du virus a été décrété par une majorité des pays (lavages des mains et des lieux commun plus réguliers, port du masque, distanciation, confinement, etc.) ^[58 -60,62]. Aujourd'hui il n'existe pas de consensus sur les raisons exactes de l'absence de la grippe saisonnière, bien que la majorité des scientifiques s'accordent sur l'effet positif de l'intensification des mesures d'hygiène personnelles et sociétales, mais d'autres interventions sont questionnées. A l'exemple de l'Amérique du Sud où les mesures de contrôle du SARS-CoV-2 ont été peu respectées et où les contaminations de grippe ont été faibles, les scientifiques

s'orientent plus vers la réduction des voyages internationaux comme explication [62]. Généralement la grippe se déplace dans le monde d'un hiver à l'autre, les restrictions de déplacement peuvent être envisagées comme une cause de l'absence de grippe dans ce contexte ci. Le confinement et/ou le télétravail peuvent être également un argument avancé. Dans une étude [60] concernant les comportements face à la grippe, la question « *Etes-vous resté à la maison parce que vous aviez la grippe ?* » obtenait majoritairement une réponse négative, phénomène que nous avons pu observer dans notre analyse où seulement 34% des cas communautaires et 85% des cas ambulatoires interrompaient leurs activités pour syndrome grippal (tableau 7). L'obligation de rester chez soi et la mise en place du télétravail, recommandée par les gouvernements et acceptée par les entreprises, a pu limiter la propagation du virus Influenza par les asymptomatiques et les symptomatiques. La fermeture des écoles est un élément qui reste en questionnement : l'Australie et les Etats – Unis ont connu très peu de cas de grippe chez les enfants, bien qu'ils aient opté pour des stratégies différentes (l'Australie avait décidé de garder ses écoles ouvertes).

Il n'existe donc pas de raison universelle à la baisse des contaminations de grippe mais il est fort probable que l'accumulation des mesures de santé publique et de prévention ont contribué à celle-ci. Ce phénomène est encore visible aujourd'hui en Australie, le pays entame sa 2nde saison de grippe « *sous coronavirus* » est présente un niveau très faible de contamination à l'Influenza (Figure 7).

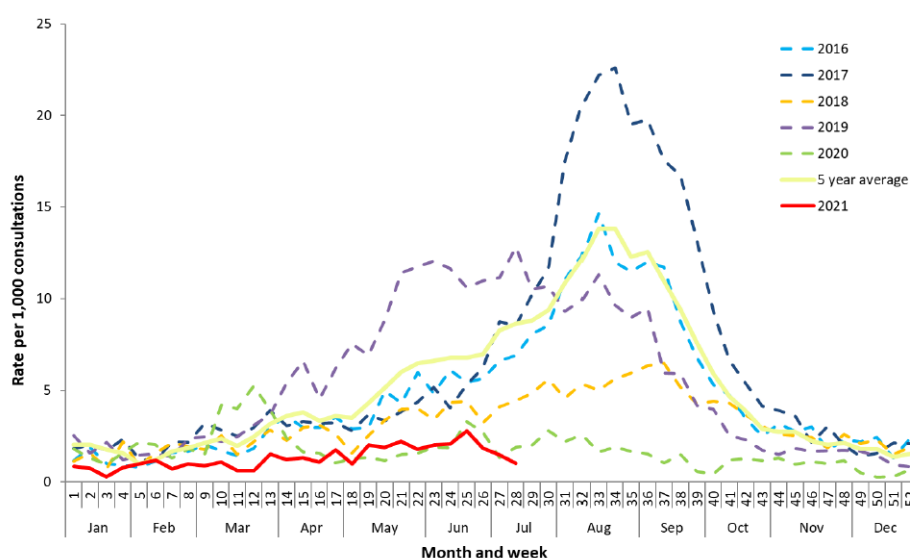


Figure 7. Taux d'ILI signalés par les systèmes de surveillance sentinelles des MG ASPREN, du 1er janvier 2016 au 18 juillet 2021, par mois et par semaine. En date du 18 juillet 2021, ce sont 90 697 tests de confirmation qui ont été réalisés dont 18 (0.02%) étaient positifs à l'Influenza [63].

Il est à noter que cette absence de saison grippale n'est pas due à un sous-rapportage. Des pays mettent en garde vis-à-vis de certaines déductions faites à partir des tests d'analyse de l'Influenza ; car pendant une partie de l'année sa surveillance s'est vue diminuée (c'est-à-dire une baisse des tests effectués en laboratoires sentinelles) en raison des efforts pour lutter contre la propagation du SARS-CoV-2. Néanmoins l'identification de la grippe en laboratoire a continué sur plusieurs territoires, à l'exemple des Etats – Unis qui avaient réalisé 1 145 555 tests sur la saison 2018 – 2019 (avec 183 483 cas positifs soit 16%) contre 1 081 671 pour la saison 2020 – 2021 (avec 1 899 positifs soit 0.2%) [57 - 58].

Cependant le faible nombre de contaminations questionne les virologues. Si l'immunité contre la grippe a diminué pendant la pandémie du SARS-CoV-2 en raison du manque d'exposition au virus, il est possible que davantage de personnes soient devenues sensibles au virus [58, 60]. Une immunité populationnelle plus faible pourrait se traduire par davantage d'infections et de résultats plus graves menant à plus d'hospitalisations ou de décès. Sont envisagées des épidémies, de grippe mais également des autres virus respiratoires, plus importantes et potentiellement « hors saison ». Cet exemple est déjà visible aux Etats – Unis où le cas du VRS, discuté précédemment, généralement en baisse en avril était en hausse à cette même période [58].

Une 2^{nde} réflexion se positionne sur un avantage potentiel à l'absence de grippe : une diminution des cas entraîne généralement une diminution des mutations. Le virus ne circulant pas autant que les années précédentes, il est possible qu'il n'ait pas eu autant d'occasion de muter ou bien de manière plus lente que d'habitude, rendant le tableau virologique plus simple (moins de nouvelles souches du virus) [59, 62].

De cette constatation les scientifiques postulent sur le fait que les souches détectées l'année prochaine soient peu différentes de celles qui ont circulées l'année précédente ; ce qui serait bénéfique pour le vaccin contre la grippe. Chaque année, les scientifiques fabriquent le vaccin contre la grippe en observant les souches qui circulent dans le monde et en évaluant celles qui développent des symptômes dans la population (en nombre et en gravité), pour prédire celles qui seront probablement les plus fréquentes au cours de la saison à venir [64]. Une moindre diversité de virus et un tableau virologique plus prévisible, restreignent les choix de souches contenues dans le vaccin avec plus de chances de contenir celles qui seront réellement en

circulation ^[63]. Des virologues hypothétisent le fait que les vaccins précédemment formulés puissent alors être plus efficaces que d'habitude ^[58, 61 – 62].

Cette supposition est importante car les formes graves se développent majoritairement chez des groupes spécifiques d'individus à risque (présentant une comorbidité ou âgés de plus de 65 ans). Ces groupes à risques sont généralement alertés vis-à-vis des recommandations de vaccinations annuelles, et si celles-ci ont été suivies alors il se peut que la couverture vaccinale de ses individus soit effectivement meilleure. Or en Belgique ce suivi n'est pas optimal : pour reprendre les données de vaccination de la saison 2017 – 2018 en Belgique, la part de la population à risque vaccinée contre la grippe (15 ans et plus avec une maladie chronique spécifique et les personnes de plus de 65 ans) n'était que de 46,2% ^[22].

En outre, le choix des souches virales composant le vaccin ne se fonde pas uniquement sur celles circulantes et malheureusement l'absence de cas de grippe semble, pour plusieurs scientifiques, être plus une complexité dans la prédiction qu'un avantage ^[58]. Il ne faut pas oublier que la mutation du virus de la grippe reste surtout une incertitude, que son évolution est imprévisible mais que son retour est certain : « *Nous n'avons aucune idée de la manière dont le fait d'oblitérer la grippe pendant une année entière affecte son évolution [...] Nous ne savons pas s'il sera plus facile de prédire la souche de grippe de l'année prochaine, parce qu'elle ne s'est pas autant répandue. Ou si ce sera beaucoup plus difficile, parce qu'elle est passée par ce que nous appelons un goulot d'étranglement évolutif très serré* » (Kissler. S, épidémiologiste, Université de Harvard) ^[60].

Les épidémies de grippe pourraient alors, soit être plus répandues que d'habitude ou à des moments inhabituels de l'année pour reprendre notre 1^{ère} réflexion, avec une population potentiellement plus vulnérable. Ou alors il est également possible que le virus revienne moins dangereux, n'ayant pas eu l'occasion d'évoluer. Avec autant d'inconnues autour des virus respiratoires, la plupart des scientifiques préconisent la préparation au pire des scénarios d'une mauvaise saison de grippe, et possiblement associée à une épidémie de SARS-CoV-2 non terminée ^[59 – 61, 65].

Certains chercheurs s'alertent sur la porte ouverte que peuvent laisser la baisse de circulation du virus Influenza et, espérons, à l'avenir celle du SARS-CoV-2. A l'exemple de variants annuels de la grippe porcine qui sont généralement retenus par l'immunité collective naturelle, de faible contamination au virus Influenza sur plusieurs saisons pourrait entraîner la résurgence d'autres virus respiratoires saisonniers contre lesquels notre immunité est très faible ^[62].

La dernière question que se posent les experts concernent les comportements. Des chercheurs s'interrogent sur la nécessité de concentrer tous les efforts sur le développement d'un vaccin, s'il ne serait pas plus utile d'investir dans le renforcement de la prévention et des traitements qui peuvent également fonctionner sur d'autres agents pathogènes respiratoires [59]. La pandémie de SARS-CoV-2 n'est pas la première que la société contemporaine connaît, la pandémie récente H1N1 de 2009 n'a pas réellement réussi à faire inscrire des comportements sanitaires auprès de la population [58]. Il reste donc un facteur difficile à prévoir et qui pourrait jouer un rôle important lors du retour de la grippe : Est-ce que la société conservera les comportements acquis pendant la pandémie et qui sont bénéfiques à la santé publique ? Le port du masque pourrait-il devenir une norme en saison grippale ? Le rejet fort de certaines personnes face aux masques obligatoires montre que son adhésion risque de ne pas être acceptée par tous mais est-ce que cela pourrait devenir un frein personnel ? La question que l'on pourrait se poser devrait être reformulée de manière individuelle : « *Portez-vous votre masque, même si personne d'autre ne le fait ?* »

V. Conclusion

Les maladies infectieuses n'ont pas la primauté dans le classement des pathologies à charge majeure en santé mais leur impact reste conséquent. Il est nécessaire d'apprécier le fardeau national des maladies, aussi bien au niveau de la santé de la population qu'au niveau de la mobilisation des ressources médicales et des pertes de productivité du pays.

Le calcul des DALYs par un modèle basé sur l'incidence représente une approche appropriée pour les maladies infectieuses telles que les infections grippales et peut fournir des informations utiles à ce champ de pathologies pour la priorisation et la planification des interventions en santé publique. La surveillance et l'identification des groupes d'individus présentant les DALYs les plus élevés, c'est-à-dire des groupes à risque (par âge ou par conditions de comorbidité), sont des points essentiels afin de garder une stratégie de vaccination efficace.

Ce travail a pour but de compléter les données existantes et d'explicitier de manière la plus précise possible la méthodologie suivie dans le cas d'approximation de données. L'impact en termes de santé des infections par le virus de la grippe en Belgique a été estimé à 7 221 années de vie en bonne santé perdues en moyenne par an ; et un impact financier de 289,49 millions d'euros en moyenne par an sur la période de 2013 à 2017. La grippe ne représente pas l'impact le plus conséquent sur la population belge, mais constitue tout de même plus de 350 000 consultations de généralistes et 6 659 hospitalisations en moyenne à cause de ses mutations constantes. Le virus Influenza demande une surveillance et une prévention continue. Vis-à-vis des services de santé nous avons évalué le coût de la vaccination par personne à 41,95 € en moyenne ; contre 52,87 € pour le coût moyen par contamination de la grippe selon le 1^{er} scénario (ce coût monte à 75,57 € pour le 3^{ème} scénario).

La collecte augmentée de données locales permettrait de lever certaines assomptions et d'éviter une trop grande incertitude de résultat pour obtenir un bilan plus complet et proche de la réalité belge.

VI. Bibliographie

- [1] IHME. Global Burden of Disease (GBD 2019). *Institute for Health Metrics and Evaluation*. [consulté le 20 janvier] Disponible à l'adresse : <http://www.healthdata.org/gbd/2019>
- [2] WHO. Indicator Metadata Registry Details » [consulté le 30 juin 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>
- [3] BERESNIAK. A et DURU.G. *Economie de la santé*. Elsevier Masson, 2020. 224 p.
- [4] JO, C. (2014). Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology* 20(4): 327-37.
- [5] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Factsheet about Seasonal Influenza. [consulté le 16 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
- [6] FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE. Virologie Niveau DCEM1. (2008) [consulté le 8 juillet 2021] Disponible à l'adresse : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.7.1.4.html>
- [7] SCIENSANO. Influenza. [consulté le 18 novembre 2020] Disponible à l'adresse : <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/influenza>
- [8] WHO, GLOBAL INFLUENZA PROGRAMME, UNIVERSITY OF EDINBURGH, ET WORLD HEALTH ORGANIZATION. *A Manual for Estimating Disease Burden Associated with Seasonal Influenza*. WHO, 2015. 128 p.
- [9] BILCKE. J, SAMUEL C, BEUTELS.P. (2014). Influenza-Like-Illness and Clinically Diagnosed Flu: Disease Burden, Costs and Quality of Life for Patients Seeking Ambulatory Care or No Professional Care at All. éd. Stefano Merler. *PLoS ONE* 9(7): e102634.
- [10] CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DU VIRUS INFLUENZA – SCIENSANO. Influenza. [consulté le 16 octobre 2020]. Disponible à l'adresse : <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx>
- [11] STATBEL. Structure de la population. [consulté le 2 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://statbel.fgov.be/fr/themes/population/structure-de-la-population#panel-13>

- [12] EUROSURVEILLANCE. Document Supplémentaire de l'article « *Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic countries, 2009 to 2013* » Cassini et al. (2014) (Influenza, page 77)
- [13] Online ICD9/ICD9CM codes (2009) [consulté le 18 novembre 2020] Disponible à l'adresse : <http://icd9.chrisendres.com/index.php?action=child&recordid=4938>
- [14] WHO. ICD-10 Version :2019 (2019) [consulté le 18 novembre 2020] Disponible à l'adresse : <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- [15] SCIENSANO. SPMA: Standardized Procedures for Mortality Analysis – Belgium. [consulté le 2 juillet 2020] Disponible à l'adresse : <https://spma.wiv-isp.be/SitePages/Home.aspx>
- [16] CENTRE FEDERAL D'EXPERTISE DES SOINS DE SANTE (KCE). *Recommandations belges pour les évaluations économiques et les analyses d'impact budgétaire : Deuxième édition*. KCE, 2012. 96 p.
- [17] WHO DEPARTMENT OF IMMUNIZATION, VACCINES AND BIOLOGICALS. *WHO Manual for estimating the economic burden of seasonal influenza*. WHO, 2016. 63 p.
- [18] INAMI. Honoraires, prix et remboursements. [consulté le 4 novembre 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/prestations-individuelles/prix/Pages/default.aspx>
- [19] GILOT. N. (2021). Tarification des analyses - IBC - ULB %. *IBC - ULB*. <https://www.ulb-ibc.be/tarification-des-analyses/>
- [20] CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE (BCFI-CBIP) *CBIP*. [consulté le 8 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.cbip.be/fr/chapters/9?frag=6403&matches=antalgique%7Cantalgiques>
- [21] AFMPS. Questions et réponses sur le vaccin contre la grippe 2020-2021. [consulté le 15 juillet 2021] Disponible à l'adresse : https://www.afmps.be/fr/questions_et_reponses_sur_le_vaccin_contre_la_grippe_2020_2021
- [22] DRIESKENS S., BRAEKMAN E., CHARAFEDDINE R., DEMAREST S., BERETE F., GISLE L. & VAN DER HEYDEN J. *Health Interview Survey, Belgium, 1997 - 2001 - 2004 - 2008 - 2013 - 2018: Health Interview Survey Interactive Analysis*. Brussels: Sciensano. <https://hisia.wiv-isp.be/>

- [23] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (2017) *Seasonal Influenza Vaccination in Europe: Vaccination Recommendations and Coverage Rates in the EU Member States for Eight Influenza Seasons 2007–2008 to 2014–2015*. LU: Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2900/153616>
- [24] FPS SANTE PUBLIC. *Enregistrement des données administratives des hospitalisations*. (2017).https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/directives_domaine_3_donnees_administratives_a_2017_12.pdf
- [25] PAPADOPOULOS, THEOFILOS ET AL. (2019). The health and economic impact of acute gastroenteritis in Belgium, 2010–2014. *Epidemiology and Infection* 147: e146.
- [26] SCIENSANO / CNRI. *Surveillance des infections à Influenza. Saison 2017 – 2018*. SCIENSANO, 2019. 20 p.
- [27] EUROSTAT. Taux d'emploi par âge – Belgique. [consulté le 15 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tepsr_wc110/default/table?lang=fr
- [28] ORGANISATION DE COOPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUES. *Statistiques*. [consulté le 16 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://stats.oecd.org/#>
- [29] CASSINI, A. ET AL. (2018) Impact of Infectious Diseases on Population Health Using Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years (DALYs): Results from the Burden of Communicable Diseases in Europe Study, European Union and European Economic Area Countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance* 23(16). <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>.
- [30] VAN LIER, ALIES et al. (2016). Disease Burden of 32 Infectious Diseases in the Netherlands, 2007-2011. *PloS One* 11(4): e0153106.
- [31] SCIENSANO. Belgian National Burden of Disease Study. *sciensano.be*. [consulté le 20 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciensano.be/en/projects/belgian-national-burden-disease-study>
- [32] INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. *GBD Compare | IHME Viz Hub*. [consulté le 20 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- [33] CORNEZ.A (2018). *Le fardeau du cancer en Belgique, 2004 - 2015*

- [34] LOSSEAU. D (2019) *Impacts des fardeaux économiques et de santé des douleurs lombaires et cervicales, en Belgique, en 2018.*
- [35] MAERTENS DE NOORDHOUT, C. et al. (2017). Burden of Salmonellosis, Campylobacteriosis and Listeriosis: A Time Series Analysis, Belgium, 2012 to 2020. *Eurosurveillance* 22(38). <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.38.30615>
- [36] THOMPSON, WILLIAM W. et al. (2009). Estimating Influenza-Associated Deaths in the United States. *American Journal of Public Health* 99(S2): S225-30.
- [37] SCHANZER, D. L., T. W. S. TAM, J. M. LANGLEY, et B. T. WINCHESTER. (2007). Influenza-attributable deaths, Canada 1990–1999. *Epidemiology and Infection* 135(7): 1109-16.
- [38] SERFLING, ROBERT E. (1963). Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Reports* 78(6): 494-506.
- [39] NEWALL, A. T., C. VIBOUD, ET J. G. WOOD. (2010). Influenza-attributable mortality in Australians aged more than 50 years: a comparison of different modelling approaches. *Epidemiology & Infection* 138(6): 836-42.
- [40] DOSHI, P. (2008). Trends in Recorded Influenza Mortality: United States, 1900–2004. *American Journal of Public Health* 98(5): 939-45.
- [41] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). (2010). Estimates of Deaths Associated with Seasonal Influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 59(33): 1057-62.
- [42] NOYMER, A. (2008.). Influenza analysis should include pneumonia. *American Journal of Public Health* 98(11): 1927-28.
- [43] NOYMER, A ET. NGUYEN. A (2013). Influenza as a proportion of pneumonia mortality: United States, 1959–2009. *Biodemography and social biology* 59(2): 10.1080/19485565.2013.833816.
- [44] ALIMI, Y. et al. (2017). Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *Journal of Clinical Virology* 95: 26-35.

- [45] TORRES, A. et al. (2014). The Aetiology and Antibiotic Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults in Europe: A Literature Review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 33(7): 1065-79.
- [46] CILLÓNIZ, C. et al. (2011). Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Critical Care* 15(5): R209.
- [47] CILLONIZ, C. et al. (2016). Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *International Journal of Molecular Sciences* 17(12): 2120.
- [48] ISHIGURO, T. et al. (2013). Etiology and Factors Contributing to the Severity and Mortality of Community-Acquired Pneumonia. *Internal Medicine* 52(3): 317-24.
- [49] JOHANSSON, N. et al. (2010). Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods. *Clinical Infectious Diseases* 50(2): 202-9.
- [50] WU, X. et al. (2015). Incidence of Respiratory Viral Infections Detected by PCR and Real-Time PCR in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiration* 89(4): 343-52.
- [51] CHOI, S et al. (2012). Viral Infection in Patients with Severe Pneumonia Requiring Intensive Care Unit Admission. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186(4): 325-32.
- [52] KARHU, J. et al. (2014). Lower Respiratory Tract Virus Findings in Mechanically Ventilated Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 59(1): 62-70
- [53] VIDAL. Recommandations Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte. VIDAL. [consulté le 24 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/pneumonie-aigue-communautaire-de-l-adulte-1506.html>
- [54] SANTE PUBLIQUE France. Résistance aux antibiotiques. [consulté le 24 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>

- [55] WHO. Résistance aux antibiotiques. [consulté le 16 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- [56] WHO. Vaccination contre la grippe. [consulté le 24 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/influenza-vaccination-frequently-asked-questions>
- [57] CENTER OF CONTROL AND PREVENTION OF DISEASE. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report | CDC. 2021. [consulté le 19 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>
- [58] COLLINS, K. (2021). The Flu Vanished During Covid. What Will Its Return Look Like? *The New York Times*. [consulté le 22 juillet] Disponible à l'adresse : <https://www.nytimes.com/interactive/2021/04/22/science/flu-season-coronavirus-pandemic.html>
- [59] GORVETT, Z. How Covid-19 Is Changing the Flu. *BBC Future*. [consulté le 23 juillet 2021] Disponible à l'adresse : <https://www.bbc.com/future/article/20201009-could-social-distancing-make-the-flu-extinct>
- [60] RESNICK, B. (2021). We Wiped out the Flu This Year. Could We Do It Again? *Vox*. [consulté le 22 juillet 2021] Disponible à l'adresse : <https://www.vox.com/science-and-health/22272237/flu-cases-down-historic-what-does-it-mean>
- [61] RETTNER, R. 2 Types of Flu Viruses May Have Gone Extinct. *livescience.com*. [consulté le 22 juillet 2021). Disponible à l'adresse : <https://www.livescience.com/flu-virus-types-extinct-covid-19.html>
- [62] JONES, N. (2020). How COVID-19 Is Changing the Cold and Flu Season. *Nature* 588(7838): 388-90
- [63] AUSTRALIAN GOVERNMENT – DEPARTMENT OF HEALTH. *Australian Influenza Surveillance Report. Reporting fortnight: 05 July to 18 July 2021*. No 08, 2021. 11 p.
- [64]. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION CDC (2020). Selecting Viruses for the Seasonal Flu Vaccine. [consulté le 23 juillet 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.cdc.gov/flu/prevent/vaccine-selection.htm>

[65] TANG, J et al. (2021). Where Have All the Viruses Gone? Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Medical Virology* 93(7): 4099-4101.

