



HAL
open science

Étude comparative rétrospective des enfants hospitalisés au Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) pour grippe, entre la pandémie de 2009/2010 et la première épidémie post-pandémique 2010/2011

François Lalanne-Magné

► To cite this version:

François Lalanne-Magné. Étude comparative rétrospective des enfants hospitalisés au Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) pour grippe, entre la pandémie de 2009/2010 et la première épidémie post-pandémique 2010/2011. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01110955

HAL Id: dumas-01110955

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110955>

Submitted on 29 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ de BORDEAUX
Collège Santé

Année 2014

N°.....

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LALANNE-MAGNÉ François
Né le 12 février 1985 à Dax

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2014

Etude comparative rétrospective des enfants hospitalisés au Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) pour grippe, entre la pandémie de 2009/2010 et la première épidémie post-pandémique 2010/2011.

JURY

Président : Monsieur le Professeur Yves Pérel
Assesseurs : Madame le Professeur Marie-Edith Lafon
Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph
Monsieur le Docteur Jean Sarlangue
Madame le Docteur Leïla Lazaro

Directrice de thèse : Madame le Docteur Leïla Lazaro

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Yves Pérel,
Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, chef du service d'onco-hématologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants du CHU de Bordeaux.
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Leïla Lazaro,
Praticien Hospitalier, chef du pôle Mère-Enfant et chef du service des urgences pédiatriques du Centre Hospitalier de la Côte Basque.

Merci pour ton accueil et ton enseignement au cours de mon stage en pédiatrie. Tu as contribué à développer chez moi le plaisir de soigner les enfants, par la transmission de tes connaissances et ton approche des tout-petits, et de leurs parents. Merci pour ton aide au cours de ce travail, pour m'avoir accordé autant de place dans ton temps libre afin de me guider par tes conseils.

À Madame le Professeur Marie-Edith Lafon,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en virologie médicale, service de virologie et unité de surveillance biologique du CHU de Bordeaux.

Merci pour la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve au cours de mon travail de recherche. Je vous suis reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté au sujet, et de me faire l'honneur de juger mon travail.

À Monsieur le Docteur Jean-Philippe Joseph,
Professeur associé et coordonnateur du DES de médecine générale.

Vous avez si spontanément accepté de m'accorder de votre temps pour faire partie du jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Jean Sarlangue,
Pédiatre, responsable de l'unité de néonatalogie de l'Hôpital des Enfants du CHU de Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

À Florence, ma compagne, merci de m'avoir supporté si intelligemment et si patiemment pendant tout ce temps. Ton aide et ta motivation auront été indispensables à l'achèvement de ce travail. Merci à Louis, mon fils, de m'avoir fait réaliser combien il est important de dormir plusieurs heures d'affilé pour travailler efficacement.

À mes parents, pour m'avoir toujours soutenu et permis de réaliser ces longues études dans les meilleures conditions. A ma petite sœur Sophie, qui a su combler mes lacunes en langues étrangères.

À mes grands-parents Dédé et Gigi, pour leur accueil et leurs encouragements durant ma première année, leur patience et les bons petits plats.

Merci à Benoit et Benjamin, mes deux indestructibles camarades d'étude, qui ont transformé chaque séance de travail en un bon souvenir.

Merci à tous les amis qui m'ont soutenu, par leur présence durant les moments difficiles, ou en me posant régulièrement la question qui fâche : « Et ta thèse, c'en est où » ?

Camille et Ronan, JB et Charlotte, Nico et Naïma, Johann et Marion, Maritxu, Polo, Guitou, mes co-internes.

Merci à mes maîtres de stage, les Dr Pétriacq, De Casanove, Gayraud, Prouff et Leplaideur, de m'avoir enseigné les spécificités de la médecine générale et transmis leur passion.

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>GÉNÉRALITÉS</u>	9
1- <u>Le virus de la grippe</u>	9
1.1- Structure du virus	9
1.2- Nomenclature	9
1.3- Rôle des éléments constituant le virus	10
1.4- Physiopathologie	10
1.4.1. Cycle viral	10
1.4.2. Conséquences	11
1.4.3. Mode de transmission	11
1.4.4. Répartition géographique	11
1.4.5. Réservoir naturel	11
1.4.6. Barrière d'espèce	11
1.5- Dangerosité d'un virus	11
1.5.1. Virulence	12
1.5.2. Transmission interhumaine	12
1.5.3. Mémoire immunitaire	12
1.6- Labilité génétique	13
1.6.1. Les variants	13
1.6.2. Les cassures	13
2- <u>Histoire des épidémies grippales</u>	14
2.1- Les pandémies du XXème siècle	14
2.1.1 Grippe espagnole	14
2.1.2 Grippe asiatique	15
2.1.3 Grippe de Hong-Kong	15
2.1.4 Grippe russe	15
2.2- La découverte du virus	16
2.3- A travers les pandémies et les menaces	16
2.3.1 La grippe espagnole	16
2.3.2 La grippe aviaire	18
2.3.3 Situation en 2009	20
2.3.4 Pandémie de 2009	20
3- <u>Les moyens de lutte contre le virus de la grippe et leur utilisation pendant la pandémie de 2009</u>	
3.1- Le vaccin antigrippal	23
3.1.1 Historique de la vaccination antigrippale	23
3.1.2 Efficacité du vaccin antigrippal	24
3.1.3 Vaccination antigrippale 2009/2010	25
3.1.4 Vaccination antigrippale 2010/2011	26
3.2- Les antiviraux	26
3.2.1 Inhibiteurs de la protéine M2	26
3.2.2 Inhibiteurs de la neuraminidase	26
3.3- Surveillance de la grippe	29
3.3.1 Les Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe	29
3.3.2 Seuil épidémique utilisé par les GROG	30
3.3.3 Bilan du GROG pour la saison 2009/2010	30
3.3.4 Impact de la pandémie	31
3.3.5 Bilan du GROG pour la saison 2010/2011	31
3.4- Organisation du CHCB pendant la pandémie	32

3.4.1	Mesures communes à l'ensemble du centre hospitalier	32
3.4.2	Organisation en pédiatrie	32
3.4.3	Population pédiatrique au CHCB	33
<u>MATÉRIEL ET MÉTHODE</u>		34
1-	Matériel	34
2-	Méthode	35
<u>RÉSULTATS</u>		37
1-	<u>Population étudiée</u>	37
1.1-	Âge des enfants hospitalisés.	37
1.2-	Facteur de risque de grippe sévère.	38
1.3-	Couverture vaccinale.	39
1.4-	Répartition des cas dans le temps.	39
1.5-	Diagnostic viral.	41
2-	<u>Parcours de soin des enfants hospitalisés</u>	42
2.1-	Recours au médecin généraliste.	42
2.2-	Motifs de consultation du médecin généraliste.	42
2.3-	Résultats de la consultation avec le médecin généraliste.	43
2.4-	Parcours de soin des enfants hospitalisés.	44
2.5-	Consultations aux urgences en première intention.	44
2.6-	Délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation	45
2.7-	Consultation chez le médecin généraliste et délai avant hospitalisation.	46
3-	<u>Motifs de consultation aux urgences et tableaux cliniques</u>	48
3.1-	Différence entre motifs de consultation et signes cliniques retrouvés à l'examen.	49
3.2-	Prévalence des différents signes avant et après examen.	51
3.3-	Symptômes de la grippe chez les enfants hospitalisés pendant les deux périodes.	52
3.4-	Critères d'hospitalisation.	53
3.5-	Augmentation de la prévalence des symptômes digestifs pendant l'hospitalisation.	54
4-	<u>Sévérité de la grippe chez les enfants hospitalisés</u>	54
4.1-	Réhydratation parentérale	54
4.1.1	Taux de réhydratation parentérale.	54
4.1.2	Facteurs de risque de grippe sévère et taux de réhydratation intraveineuse.	56
4.1.3	Facteur de risque de grippe sévère et durée moyenne de la réhydratation intraveineuse.	57
4.2-	Traitement à visée respiratoire	58
4.3-	Durée d'hospitalisation	59
4.3.1	Moyennes des durées d'hospitalisation	59
4.3.2	Hospitalisation > 48 heures et facteur de risque	60
4.3.3	Durée d'hospitalisation et prise de Tamiflu®	60
4.4-	Surinfections bactériennes	61
4.5-	Traitement curatif	62
4.6-	Cas sévères.	63
<u>TABLEAU DES RÉSULTATS</u>		64
<u>DISCUSSION</u>		71
<u>CONCLUSION</u>		85

ANNEXES

86

BIBLIOGRAPHIE

91

Principales abréviations utilisées

CIRE : cellule de l'InVS en région

CHU : centre hospitalier universitaire

CHCB : centre Hospitalier de la Côte Basque

CPAM : caisse primaire d'assurance maladie

GROG : groupes régionaux d'observation de la grippe

HA : hémagglutinine

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

NA : neuraminidase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSCOUR : organisation de la surveillance coordonnée des urgences

RT-PCR : reverse transcriptase – polymerase chain reaction

SAU : service d'accueil d'urgence

TDR : test de diagnostic rapide

UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée

USI : unité de soins intensifs

INTRODUCTION

La grippe est une maladie virale contagieuse commune en France, qui touche une partie importante de la population, sévissant par épidémies annuelles hivernales. Son expression clinique classique est une infection respiratoire aiguë fébrile habituellement bénigne et de guérison spontanée, mais pouvant se compliquer chez des personnes fragiles ou porteuses de comorbidités.

La grippe saisonnière touche chaque année entre 2,5 et 3,3 millions de personnes soit 3 à 8% de la population. Elle est associée en moyenne à 1500 à 2000 décès, touchant pour 90% des personnes âgées de plus de 65 ans.

En 2009, l'épidémie de grippe due à un nouveau virus grippal, le sous-type A(H1N1), s'est répandue rapidement à travers le monde, touchant un nombre inhabituellement élevé de personnes et constituant une pandémie.

La crainte du développement d'une pandémie ayant pour conséquences de nombreuses pertes humaines comme cela fut le cas en 1918 conduisit les organisations sanitaires mondiales et nationales à engager tous les moyens susceptibles de diminuer l'impact du virus. La population a été alertée des risques encourus, une campagne de vaccination massive a été organisée, et les médias ont quotidiennement participé à la diffusion de l'information, qu'il s'agisse de recommandations de mesures de sécurité et d'hygiène, ou du nombre de décès causés par le virus. Les sujets sévèrement atteints étaient inhabituellement jeunes et sains.

Les professionnels de la santé ont dû adapter leur organisation et leurs pratiques à la demande de soins croissante et au besoin d'information de la population, afin de limiter l'impact du virus.

L'analyse a posteriori de la pandémie a montré un nombre de cas supérieur aux moyennes de la grippe saisonnière, une augmentation du nombre d'hospitalisations, de cas sévères et de décès. Ces données ont servi à l'élaboration de recommandations et à la surveillance de la grippe pendant l'épidémie suivante de l'hiver 2010/2011, le virus de la grippe pandémique étant toujours en circulation.

La population ayant été largement avertie de la dangerosité du virus, nous nous attendions à ce que l'épidémie suivante soit nettement contenue par l'apprentissage et le respect des mesures de préventions. Nous avons pourtant observé à l'hôpital de Bayonne une épidémie d'une intensité comparable à la pandémie, si ce n'est supérieure, en raison de l'atteinte d'enfants très jeunes ayant nécessité des soins et une surveillance accrues.

Nous avons donc souhaité étudier l'impact de la pandémie sur l'épidémie suivante, en comparant les populations des enfants hospitalisés pour la grippe pendant la pandémie de 2009/2010 avec les enfants hospitalisés pour grippe pendant l'épidémie suivante, ainsi que la sévérité des atteintes cliniques sur ces deux hivers consécutifs.

La comparaison des deux populations s'appuie d'abord sur les données épidémiologiques. La description des cas a ensuite permis d'étudier les parcours de soin et le recours au médecin généraliste avant l'hospitalisation. Enfin nous avons comparé les deux groupes d'enfants sur des critères cliniques d'expression de la grippe et de sévérité.

GÉNÉRALITÉS

1 - Le virus de la grippe

Les virus responsables de la grippe, myxovirus influenzae, appartiennent à la famille des orthomyxoviridae (nom évoquant leur affinité pour le mucus) qui sont des virus à ARN monocaténaire, à symétrie hélicoïdale.

Ils sont répartis en trois genres (dits types) d'après leurs caractères antigéniques : influenzae A, B et C, totalement distincts, avec absence d'immunité croisée. Ils sont différenciés par la protéine NP, un antigène interne.

L'influenzavirus de type A est classé en plusieurs sous-types selon l'hémagglutinine et la neuraminidase qui sont des molécules membranaires ou antigènes externes.

1.1 - Structure du virus

La structure des virus influenzae de type A est caractérisée par :

- un ARN monocaténaire divisé en huit fragments correspondants chacun à un gène ;
- une nucléocapside pelotonnée sous une enveloppe membranaire ;
- une membrane interne tapissant la face interne de l'enveloppe, composée de deux protéines de membrane M1 et M2 ;
- des spicules, portées par l'enveloppe, correspondant aux glycoprotéines antigéniques externes : la neuraminidase (NA) et l'hémagglutinine (HA). Ces dernières structures jouent un rôle important dans la multiplication virale. Il existe 9 NA et 16 HA différentes qui caractérisent les sous-types d'influenzavirus A.

1.2 - Nomenclature

Une nomenclature officielle des virus grippaux a été définie dès les années 1970. Les souches sont classées suivant le type antigénique du virus A, B ou C, puis l'hôte d'origine est indiqué pour les souches d'origine non humaine, puis l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et le sous-type d'HA et de NA pour les virus de type A. S'il s'agit d'un nouveau virus variant d'origine porcine, on ajoute le v de variant.

Ainsi le virus émergent était identifié par : A/ California/ 7/ 2009(H1N1) v. Initialement appelée grippe porcine par l'OMS, puis grippe nord-américaine ou grippe mexicaine par diverses institutions internationales, le terme de grippe A(H1N1) a été recommandé par l'OMS le 30 avril 2009.

Par la suite le virus était fréquemment identifié par l'appellation A(H1N1)2009 puis A(H1N1) pdm09.

1.3 - Rôle des éléments constituant le virus

L'hémagglutinine fixe le virus sur les récepteurs cellulaires et permet d'agglutiner les hématies de certaines espèces animales. Elle présente une grande affinité pour l'acide sialique, expliquant la capacité du virus à se développer dans les voies respiratoires. La fixation du virus à la cellule de l'hôte est l'étape préalable à l'infection de cette cellule.

La neuraminidase permet la libération de la nouvelle particule virale. Après infection et réplication dans la cellule hôte, le complexe viral nouvellement assemblé reste fixé sur les cellules respiratoires par l'hémagglutinine. La neuraminidase agit en rompant la liaison entre l'hémagglutinine et l'acide sialique, et permet la dissémination du virus dans l'épithélium respiratoire.

Les protéines membranaires M1 et M2.

M1 a un rôle de structure de l'enveloppe virale.

M2 est un canal ionique transmembranaire.

Les protéines PB1, PB2, et PA forment un complexe qui permet la réplication des segments d'ARN pour la fabrication des protéines virales dans la cellule et pour renouveler le matériel génétique des nouveaux virions. C'est lors de cette étape de réplication qu'ont lieu les mutations.

La nucléoprotéine ou NP s'associe aux brins d'ARN pour former une nucléocapside et permettre l'entrée dans le noyau de la cellule infectée.

Les protéines non structurales.

La protéine NS2 ou NEP est nécessaire au passage des nucléocapsides nouvellement formées du noyau vers le cytoplasme cellulaire, avant assemblage du virion.

La protéine NS1 est une protéine dite non structurale, qui est formée dans la cellule infectée pour participer à de nombreux rôles dans la fabrication des nouvelles protéines virales, et bloquer le processus d'apoptose cellulaire après l'infection.

Les huit gènes de l'ARN viral codent pour les éléments constituant le virus et sont identifiés ainsi :

- 3 gènes PB1, PB2 et PA codent pour des éléments du complexe ARN-polymérase ;
- 2 gènes pour HA et NA ;
- 1 gène NP pour nucléoprotéine ;
- 1 gène M1 et M2 pour protéines membranaires ;
- 1 gène NS1 et NS2 pour protéines non structurales.

1.4 - Physiopathologie

1.4.1 - Cycle viral : l'hémagglutinine du virus grippal se fixe d'abord de façon réversible puis irréversible à un récepteur spécifique de la surface des cellules des voies respiratoires. Cette fixation est suivie de la pénétration intracellulaire puis de la réplication virale. Les nouveaux virions sont libérés grâce à la neuraminidase. Ceci aboutit à la nécrose et la lyse cellulaire.

1.4.2 - Conséquences : c'est dans les cellules ciliées et à mucus de l'épithélium des voies respiratoires que le virus se multiplie. Une réaction inflammatoire sous-muqueuse se développe avec œdème interstitiel, afflux de cellules macrophagiques, desquamation hémorragique des cellules alvéolaires, œdème pulmonaire et thrombose capillaire. La virémie est inconstante et transitoire.

1.4.3 - Mode de transmission

La transmission est directe, interhumaine et se fait par l'intermédiaire de la projection de sécrétions respiratoires chargées de virus (aérosol). Le virus diffuse rapidement, il est extrêmement contagieux et l'incubation est courte. Un sujet infecté est contagieux depuis 1 jour avant jusqu'à 6 jours après le début des symptômes.

1.4.4 - Répartition géographique

Elle varie selon les saisons. La grippe est associée, sous les climats tempérés, à l'hiver et aux temps froids et humides, avec deux vagues successives : l'une brutale liée au virus A, et l'autre plus étendue allant jusqu'au printemps. Ainsi, en France, les épidémies surviennent de novembre à février, alors qu'elles surviennent de juin à août dans les zones tempérées de l'hémisphère sud.

1.4.5 - Réservoir naturel

Les virus de type B et C infectent presque exclusivement l'homme.

Les virus de type A infectent d'autres espèces animales (chevaux, mammifères marins, oiseaux, porcs), mais les oiseaux sont les seuls animaux à héberger tous les sous-types et sont considérés comme le réservoir des virus de type A.

L'homme héberge comme sous-types H1, H2 et H3 (ponctuellement H5 et H6), ainsi que les sous-types N1 et N2. Les virus actuellement en circulation sont A(H1N1) et A(H3N2).

Le porc héberge principalement les sous-types H1, H3 et N1, N2.

1.4.6 - Barrière d'espèce

Il existe une « barrière d'espèce », les caractéristiques de multiplication et de pathogénicité d'un virus ne lui permettent pas de se développer partout. Un virus dont le réservoir habituel est animal ne sera pas forcément pathogène s'il infecte un homme. Une mutation ou une recombinaison peuvent permettre de franchir la barrière d'espèce. Un virus peut ainsi être transmis à l'homme et exercer un pouvoir pathogène.

1.5 - Dangerosité d'un virus

La dangerosité intrinsèque du virus de la grippe chez l'homme est conditionnée par trois éléments: la virulence, la transmission interhumaine et la mémoire immunitaire.

1.5.1 - Virulence

Le virus est considéré comme dangereux s'il fait preuve d'un important pouvoir pathogène, ou virulence. C'est la capacité de destruction de l'épithélium respiratoire d'un sujet infecté, causant la sévérité de l'atteinte clinique et les complications. Par exemple, le virus de la grippe aviaire A(H5N1) est considéré comme particulièrement virulent en raison de l'estimation d'un fort taux de mortalité chez les personnes infectées.

Les facteurs responsables de la virulence d'une souche virale ne sont pas encore tous connus. Certains font encore l'objet d'études, mais il a été prouvé que la capacité de clivage de l'hémagglutinine en deux sous-unités était reliée à la capacité à infecter une cellule, et donc à la virulence de la souche.

Un virus présent dans un réservoir animal n'est donc pas systématiquement pathogène chez l'homme, il doit posséder certaines caractéristiques antigéniques pour le devenir et franchir la « barrière d'espèce ».

1.5.2 - Transmission interhumaine

Le virus grippal, aussi pathogène soit-il, ne sera pas systématiquement à l'origine d'une épidémie ou pandémie. Si le réservoir est animal comme l'oiseau ou le porc, la transmission à l'homme se fera par contact direct. L'infection ne peut se produire que chez les sujets qui ont des contacts proches ou répétés avec l'animal réservoir. Il en résulte une infection des voies respiratoires.

Le virus dont le réservoir habituel est l'animal, peut donc posséder les éléments nécessaires à la destruction des cellules des voies respiratoires de l'homme. Mais il n'a pas les outils nécessaires à sa réplication dans la cellule hôte et à sa dissémination dans l'arbre respiratoire. Il ne peut donc pas être transmis par voie aérienne à d'autres sujets. La particule virale est détruite en même temps que sa cellule hôte. Une épidémie ne peut pas se développer.

Le virus de la grippe doit posséder certains types de protéines internes pour pouvoir se répliquer dans une cellule humaine et être transmissible entre un sujet infecté et un sujet sain.

1.5.3 - Mémoire immunitaire

La mémoire est la capacité du système immunitaire à reconnaître un antigène avec lequel il a déjà été en contact. Cette mémoire permet à un sujet de se défendre de manière efficace contre un virus l'ayant déjà infecté, en reconnaissant les antigènes de surface.

L'identité antigénique évolue selon les modifications génétiques auxquelles est en permanence soumis le virus de la grippe. Ainsi, un changement minime de l'antigène de surface peut permettre une réaction immunitaire croisée. Le système immunitaire de l'hôte reconnaît l'antigène viral, car il diffère peu de l'antigène responsable de la réponse immunitaire antérieure.

En revanche, si la modification génétique est responsable d'une évolution importante de l'antigène, celui-ci ne sera pas reconnu par le système immunitaire comme un virus à éliminer. L'infection aura alors le temps de se développer avant que la réponse immunitaire efficace ait lieu.

Cette mémoire immunitaire peut-être prise en défaut par les variations génétique ou la réapparition d'un virus ancien.

1.6 - Labilité génétique

Les myxovirus sont caractérisés par leur **grande labilité génétique** : les gènes codant pour les protéines de surface se modifient constamment par divers mécanismes (recombinaison, délétion, insertion, mutation). Ces modifications apparaissent habituellement en premier dans les pays d'extrême Orient, permettant la préparation des souches vaccinales pour chaque campagne annuelle.

Les modifications antigéniques sont de deux sortes : mineures (ou glissements) et majeures (appelées « cassures » ou « sauts antigéniques») résultant de modifications génétiques.

La plasticité très particulière des virus grippaux surtout de type A, explique pour l'essentiel l'absence d'immunisation durable et aussi les difficultés de la prophylaxie vaccinale. Le rôle des recombinaisons virales, des échanges de matériel génétique entre différentes souches dans le réservoir animal, est important pour la compréhension des conséquences sur l'homme.

1.6.1 - Les variants

Les modifications mineures de type « glissements » concernent les types A et B et sont le fait de mutations ponctuelles favorisant des dérivés antigéniques progressives. Celles-ci ne provoquent pas l'apparition de nouveaux sous-types mais de nouveaux variants, à l'origine des épidémies annuelles. Ces épidémies sont saisonnières et hivernales se propageant d'est en ouest, atteignant en premier les enfants d'âge scolaire non immunisés. Il existe une immunité croisée partielle entre deux variants consécutifs.

Cependant, une mutation ponctuelle peut aussi être à l'origine du franchissement de la barrière d'espèce.

1.6.2 - Les cassures

Les modifications antigéniques majeures de type « cassures » concernent uniquement les virus influenza de type A et sont le résultat d'un réassortiment de gènes chez les virus animaux entraînant des changements majeurs des gènes de NA et HA.

La recombinaison est un phénomène qui nécessite la présence de deux virus grippaux différents chez un sujet hôte. De nouveaux sous-types A apparaissent sans immunité croisée avec les sous-types existants. Il s'agit donc d'antigènes nouveaux, inconnus de l'homme. S'ils sont associés aux protéines internes que l'on retrouve chez les virus infectant habituellement l'homme, la barrière d'espèce est franchie. La conséquence épidémiologique peut être une pandémie, caractérisée par la rapidité et l'intensité de la diffusion de la maladie.

2 - Histoire des épidémies grippales

La première description évocatrice d'épidémie grippale remonte aux environs de 400 avant Jésus-Christ avec Hippocrate, qui rapporte une toux contagieuse parfois suivie de pneumonie dans le nord de la Grèce. Cependant cette observation peut correspondre à un autre virus ou même à la coqueluche. La première description assez caractéristique et convaincante de la grippe date de 1173-1174 [1].

Les épidémies de fièvres catarrhales aiguës et de diffusion rapide qui ont été décrites au cours de ces cinq derniers siècles étaient très certainement des épidémies de grippe. Les premières études compilatrices sur les épidémies de grippe ont été réalisées par Thompson en 1852 et par Creighton en 1891. Selon eux et d'autres auteurs, il y aurait eu des pandémies grippales en 1510, 1557, 1729-1733, 1781-1782, 1829-1833 et 1889-1890. Il y aurait également eu une pandémie de grippe en l'an 1900.

En dehors des épidémies saisonnières annuelles, la grippe peut se manifester sous forme de pandémie. Une pandémie grippale correspond à une forte augmentation, au niveau mondial, dans l'espace et le temps, du nombre de cas et de leur gravité du fait de l'apparition d'un nouveau virus grippal de type A doté de caractères phénotypiques inédits (antigéniques par exemple), résultant d'une modification génétique majeure et contre lequel la population mondiale n'est pas protégée.

2.1 - Les pandémies du XXème siècle

2.1.1 - Grippe espagnole

La pandémie la plus meurtrière de tous les temps est la pandémie dite de grippe espagnole qui a sévi en 1918-1919. Elle fit entre 20 et 50 millions de morts, selon les estimations, et aurait touché au total environ la moitié de la population mondiale. En France, les premiers cas identifiés à ce jour ont été observés en avril 1918 dans les formations armées présentes en Normandie. La progression de l'infection reste à ce jour à l'état d'hypothèse, et aurait été différente du schéma classique d'est en ouest avec l'Asie comme point de départ.

La première épidémie aurait touché les Etats-Unis où le virus aurait muté pour devenir beaucoup plus virulent. Les transports de troupes militaires auraient amené le virus outre-Atlantique, avec les premiers cas sur les côtes françaises. La grippe se serait alors répandue à travers l'Europe, puis dans les colonies sur tous les continents. Cette première vague s'est terminée en août 1918.

Une deuxième vague débuta en septembre 1918 pour atteindre son pic à la fin d'octobre 1918 sauf en Australie où elle a culminé en janvier 1919.

Cette pandémie grippale s'est développée très rapidement, contaminant un très grand nombre de personnes et a surpris par la sévérité de l'atteinte clinique. Le taux de mortalité dû à la grippe aurait été de 3% environ, contre moins d'un pour mille pendant une épidémie classique. La maladie et les complications graves ont touché les adultes jeunes en bonne santé de façon inhabituelle, 99% des décès étant survenus avant soixante-cinq ans et plus de la moitié entre vingt et quarante ans [2].

Les conséquences sur le système de santé et la désorganisation de l'Etat ont été considérables, probablement majorées dans un pays en guerre comme la France par la censure et le manque d'information.

2.1.2 - Grippe asiatique

En 1957, un nouveau virus de grippe de type A émergea, causant la pandémie de grippe asiatique : c'était un deuxième sous-type de virus de grippe A humain qui se différenciait de ceux isolés précédemment par la nature de ses antigènes de surface (H2N2). La pandémie a été décrite d'abord au sud de la Chine en février 1957, ce qui explique son nom. La grippe asiatique s'est ensuite étendue à la province du Yunnan, puis à Hong Kong en avril 1957, puis à Singapour, au Japon et dans le reste de l'Extrême-Orient. Le Moyen-Orient a été touché en juillet avant que l'épidémie n'atteigne l'Afrique. Le nouveau virus est peut-être arrivé durant l'été 1957 en Europe, mais la grippe due à ce virus n'a démarré qu'à l'automne.

Le nombre de personnes atteintes lors de cette pandémie a été considérable, mais la grippe asiatique n'a pas été particulièrement sévère.

2.1.3 - Grippe de Hong-Kong

Plus tard, en 1968, ce virus, aujourd'hui désigné comme A(H2N2) fut supplanté par un troisième sous-type de virus de grippe A, résultat d'un réassortiment génétique, qui aboutit, notamment, à la substitution de l'hémagglutinine du virus A(H2N2) par une HA de virus aviaire, donnant naissance au sous-type A(H3N2). Cet événement fut à l'origine de la dernière pandémie en date, dite grippe de Hong Kong. C'est en effet là qu'a été observée, en juillet 1968, une augmentation du nombre de syndromes grippaux due à un virus proche mais différent du virus A(H2N2).

Le déroulement géographique de la grippe de Hong Kong est assez semblable à celui de la précédente pandémie : extension dans l'Asie du sud-est et l'extrême orient, puis l'Inde et l'Australie (septembre 1968). L'épidémie de grippe A(H3N2) qui a débuté en Europe de l'Ouest, épargnée par le nouveau virus jusque-là, fut plus sévère et atteignit son pic en décembre 1969 avant de s'éteindre complètement en mars 1970.

2.1.4 - Grippe russe

En 1977, les virus, aujourd'hui classés dans le sous-type A(H1N1), qui avaient été supplantés par le virus de la grippe asiatique en 1957 resurgirent, provoquant l'épidémie dite de « grippe russe ». Elle ne toucha que les personnes de moins de vingt-trois ans car les autres possédaient une mémoire immunologique. L'atteinte quasi-exclusive des sujets jeunes l'exclut de la définition de pandémie.

C'est ainsi qu'actuellement chez l'homme circulent deux sous-types de virus de grippe A : A(H1N1) et A(H3N2), aux côtés des virus des gripes B et C.

Les trois pandémies du XXème siècle ont permis de commencer à appréhender les mystères de la grippe et notamment la compréhension des mécanismes de variations des virus influenza.

Grippe espagnole A(H1N1), virus hautement contagieux et hautement pathogène : 1918-1920, index de sévérité 5 ; 30 à 100 millions de décès.

Grippe asiatique A(H2N2), virus très contagieux et fortement pathogène: 1957-1958, index de sévérité 2 ; 1,5 à 3 millions de décès.

Grippe de Hong Kong A(H3N2), virus contagieux mais moyennement pathogène: 1968-1969, index de sévérité 2 ; 0,75 à 1,5 millions de décès.

Grippe russe A(H1N1), virus ré émergent : 1977-1978, non classée comme pandémie car atteinte prédominante chez les personnes de moins de 23 ans, environ 700 000 décès.

2.2 - La découverte du virus

Le chemin fut long pour aboutir à la connaissance de l'agent étiologique de cette maladie. La pandémie de grippe espagnole a stimulé l'intérêt des microbiologistes pour cette maladie. C'est au lendemain de la Grande Guerre et de la première pandémie du vingtième siècle, que Dujarric de la Rivière, chercheur à l'Institut Pasteur, qui fut l'un des premiers scientifiques à s'intéresser à la grippe au laboratoire, démontra que l'agent étiologique de la grippe était un «virus filtrable ».

Il a fallu attendre 1931 pour que Shope, frappé par la concomitance de la grippe espagnole chez l'homme et d'une maladie similaire chez le porc vers 1918-1919, isolât le premier virus de grippe chez le porc. Ce n'est que 2 ans plus tard, en 1933, à la faveur d'une épidémie de grippe en Grande-Bretagne, que trois chercheurs du National Institute for Medical Research de Londres (Smith, Andrews et Laidlaw) isolèrent pour la première fois un virus de grippe humaine, de type A, grâce à l' injection chez le furet du produit d'un prélèvement naso-pharyngé. Toutes ces études ont confirmé le caractère ultrafiltrable de l'agent étiologique de la grippe. Une contamination de laboratoire permit en 1936 de confirmer que l'isolat de 1933 était bien l'agent de la grippe humaine.

Depuis, deux autres types de virus grippaux humains ont été identifiés : en 1940, Francis Jr. découvrit le virus de la grippe B et, en 1947, Taylor isola le premier virus de grippe C.

Depuis les débuts des groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG) en 1984, les deux centres nationaux de référence (CNR) français travaillent directement avec les médecins libéraux pour surveiller la grippe là où elle circule en premier.

2.3 - A travers les pandémies et les menaces

2.3.1 - La grippe espagnole

En 1918-1919, la pandémie de grippe dite « espagnole » est responsable de pertes humaines considérables estimées autour de 40 millions de personnes. L'infection aurait touché près de la moitié de la population mondiale.

Cette pandémie a été causée par un virus particulièrement virulent et d'une grande contagiosité, qui a depuis fait l'objet d'études et d'un séquençage génomique.

Les outils actuels de la biologie moléculaire du gène ont permis à l'équipe de Taubenberger de détecter puis de séquencer des fragments d'acide ribonucléique (ARN) génomiques issus de trois personnes décédées de la grippe espagnole : deux soldats dont des préparations (inclusions) de poumon en paraffine étaient conservées dans des archives histologiques, et une Esquimaude inuit conservée dans le permafrost et exhumée en 1997 en Alaska.

Grâce à ses études, l'équipe de Taubenberger a pu démontrer que le virus de la grippe espagnole était bien un représentant du sous-type A(H1N1), comme le laissaient prévoir les résultats d'« archéosérologie ». Aujourd'hui, la séquence entière reconstituée de l'HA de ces virus de grippe espagnole, ainsi que celle de la neuraminidase sont connues.

Virulence de la souche

L'analyse de la séquence du site de clivage de l'HA n'a pas mis en évidence de séquence polybasique à ce site, associée chez les virus aviaires à une forte virulence, qui aurait pu expliquer la sévérité extrême de la grippe pandémique de 1918-1919.

L'analyse de la séquence de l'HA des trois souches a montré que ces dernières se plaçaient toujours dans le groupe des virus de mammifères et notamment des virus porcins classiques. Il semble donc que, même si l'origine du virus est aviaire, le virus A(H1N1) responsable de la grippe espagnole ait été introduit dans une espèce de mammifère quelques années (1910-1915 ?) avant le début de la pandémie. Il aurait alors évolué, s'éloignant des virus aviaires pour devenir un virus mammalien [3].

Il est désormais établi qu'il y a eu deux vagues épidémiques, caractérisées par une très grande contagiosité. Ainsi, les sujets touchés lors du premier épisode furent immunisés pour la deuxième vague, alors que le virus avait évolué pour devenir beaucoup plus virulent, causant de nombreuses pertes humaines.

La théorie actuelle expliquant la virulence de la souche responsable de la grippe espagnole est qu'une mutation ponctuelle a permis le franchissement de la barrière d'espèce. Le virus s'est adapté pour devenir pathogène chez l'homme et doué de transmission interhumaine, tout en présentant une identité antigénique inconnue du système immunitaire.

L'adaptation à l'homme ne se serait donc pas faite par recombinaison avec un virus circulant chez l'homme, expliquant ainsi la virulence observée par une réponse immunitaire faible. Ce processus d'adaptation à l'homme reposerait sur la modification de quelques acides aminés appartenant aux protéines constituant la polymérase.

Cette théorie est étayée par l'étude des deux pandémies suivantes. Les souches de 1957, A(H2N2) et 1968, A(H3N2) seraient le résultat de réassortiments entre des virus aviaires et un virus circulant déjà chez l'homme. La virulence de ces souches pandémiques aurait ainsi été considérablement atténuée.

Le séquençage du génome de la souche A(H1N1) de 1918 a permis de construire de nouvelles hypothèses concernant la virulence particulière de ce virus. Les gènes codant pour l'hémagglutinine (qui permet l'entrée dans la cellule) et la polymérase (responsable de la réplication) sont primordiaux [4].

Une autre étude a permis de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique à l'origine des destructions tissulaires sévères causées par le virus de la grippe espagnole. Après infestation de la cellule hôte, de nombreux gènes liés à la réaction inflammatoire sont activés augmentant la production de chemokines et cytokines. Certains gènes qui jouent un rôle dans la médiation de la réponse immunitaire antivirale sont inactivés (notamment RIG-1). Il s'en suit un emballement de la réponse immunitaire non contrôlé responsable de lésions sévères. Ce mécanisme pourrait expliquer le grand nombre de cas sévères et la mortalité chez les sujets jeunes et en bonne santé [5].

Contagiosité

La très forte contagiosité du virus de la grippe espagnole a permis sa dissémination rapide et l'atteinte d'une importante population. Par exemple, 70% de la population madrilène a présenté des symptômes grippaux, en un délai de trois jours seulement. Les caractéristiques du virus qui favorisent cette contagiosité ne sont pas encore connues.

Les équipes scientifiques ont réussi à séquencer tout le génome de l'influenza virus A(H1N1) responsable de la pandémie de 1918. Cette étape a ensuite permis de synthétiser l'intégralité de la particule virale. L'utilisation de cette souche particulièrement dangereuse sur des modèles animaux et cultures cellulaires humaines est primordiale pour connaître les phénomènes conduisant à la destruction des tissus pulmonaires. De la même façon, la connaissance des séquences basiques spécifiques au génome de ce virus encourage une surveillance des souches actuellement en circulation pour dépister des ressemblances alarmantes.

Si le risque bio terroriste de la synthèse du virus le plus meurtrier de l'histoire est évident, les avantages qu'en attendent les scientifiques pour la population sont plus importants. Les arguments en faveur de ces recherches ont été étayés par l'apparition de la souche A(H5N1), aussi appelée grippe aviaire.

2.3.2 - La grippe aviaire

Dans une histoire bien plus récente que la grippe espagnole, la menace de la grippe aviaire a été fortement médiatisée.

Les épizooties touchent régulièrement diverses espèces d'oiseaux dans plusieurs endroits du monde. Mais en 1997 à Hong-Kong, des élevages de poulets ont été infectés par un virus aviaire H5N1. L'élément nouveau et source d'inquiétude était le premier cas humain à Hong-Kong attestant de la transmissibilité à l'homme. Dix-huit personnes ont été infectées et six sont décédées. La barrière d'espèce avait été franchie, le virus était capable d'infecter l'homme et de détruire les tissus pulmonaires.

Les années suivantes, le virus est resté responsable d'épizooties confinées dans l'Asie du sud-est. La médiatisation de l'inhabituelle virulence du virus H5N1 a eu lieu en Janvier 2004, quand l'infection des oiseaux s'est rapidement répandue dans une vaste zone de l'Asie du sud-est, puis jusqu'en Europe et en Afrique. Des personnes en contact prolongés et répétés avec les volatiles malades ont été infectées. Le nombre de cas est alors resté limité mais le

taux de mortalité de l'infection était très important, bien supérieur à celui imputable à la grippe saisonnière. Au 24 janvier 2014, 650 cas confirmés, 386 décès [6].

Risque de pandémie

Tant que les cas humains restaient limités aux personnes en contact avec les oiseaux infectés, le risque de pandémie n'existait pas. Mais le virus H5N1 pouvait infecter une autre espèce animale comme le porc, situation pouvant alors favoriser une recombinaison en cas de contact avec un virus porcin. Un réassortiment dont le porc serait le creuset permettrait l'apparition d'un virus doté de la virulence d'H5N1 et capable d'une transmission interhumaine.

Cette hypothèse de virus au potentiel pandémique très grave était étayée par les résultats d'études analysant le virus H1N1 responsable de la grippe espagnole.

En effet, l'étude de la physiopathogénie de la souche A(H5N1) a montré le même phénomène que pour la grippe espagnole : l'inactivation du gène RIG-1 conduisant à un emballement du système immunitaire détruisant les tissus pulmonaires. Ceci explique l'exceptionnelle morbi-mortalité de la grippe aviaire avec de nombreuses complications et une létalité dépassant 50%.

Plus récemment, les hypothèses s'orientent vers une régulation de l'expression de RIG-1 induisant une modulation de la réponse immunitaire par la production d'interféron beta [7].

Cette exceptionnelle virulence a donc fait craindre une pandémie très sévère en cas de transmission interhumaine, les chiffres les plus pessimistes allant jusqu'à 360 millions de personnes atteintes.

Connaissant les mécanismes des précédentes pandémies grippales, il est possible d'établir deux hypothèses :

- Le virus de la grippe aviaire peut acquérir la capacité de transmission interhumaine par un réassortiment avec une souche virale mammalienne qui circule chez le porc ou chez l'homme. La présence des deux souches virales en même temps chez un sujet est nécessaire pour que le réassortiment ait lieu. Le moyen de diminuer la probabilité de cette hybridation est d'éviter le contact avec les animaux malades, séparer les réservoirs que sont les porcs et les oiseaux, et vacciner la population pour éviter la circulation de la souche humaine.

D'après l'observation des pandémies de 1957 et 1968, il est probable que le virus de la grippe aviaire perdrait de sa virulence en s'adaptant à l'homme après une recombinaison avec une souche circulante connue. La morbi-mortalité serait bien inférieure à ce qui est observé.

- Le virus peut acquérir la capacité de se répliquer dans la cellule humaine et devenir transmissible suite à une ou plusieurs mutations ponctuelles. Les travaux de Taubenberger ont montré que les virus habituellement circulants chez l'homme, dont la souche de 1918, ne différaient des souches aviaires que par dix acides aminés dans le complexe polymérase : 4 pour PA, 1 pour PB1 et 5 pour PB2. Ces dix acides aminés seraient donc essentiels au développement du virus chez l'homme, et à sa propagation. Or la souche aviaire H5N1 présente déjà un certain nombre de ces acides aminés la rapprochant de la souche humaine, ce qui peut-être identifié comme un début d'adaptation. La souche H5N1 actuelle serait en transition entre les souches aviaires classiques et les souches adaptées à la transmission

interhumaine. Ces données justifient la surveillance régulière de la séquence génétique des virus en circulation, afin de dépister des mutations susceptibles de favoriser une pandémie [8].

2.3.3 - Situation en 2009

La compréhension de l'évolution des virus grippaux et l'histoire des pandémies incitent donc à la prudence. Les observateurs peuvent prédire une pandémie prochaine, d'autant plus que les celles-ci se répètent depuis 300 ans, espacées de 10 à 49 ans, en moyenne 24 ans. La dernière datant de 1977, les cas de grippe aviaire de 2004 ont fait ressurgir la crainte d'une nouvelle pandémie très prochaine et incité l'OMS et les institutions sanitaires nationales à l'anticiper : mesures d'hygiène préventives, vaccinations, organisation des systèmes de santé et des collectivités en cas de quarantaine, traitements préventifs et curatifs. Depuis 2004, la question de la possibilité d'une nouvelle pandémie grippale ne se pose plus. La communauté internationale maintient une surveillance accrue pour savoir quand et où cela va commencer.

C'est dans ce climat de surveillance et d'attente que le virus A(H1N1) a fait son apparition en Amérique centrale en 2009.

2.3.4 - Pandémie de 2009

Chronologie de la pandémie 2009:

Janvier 2009 à Avril 2009 : quelques cas de grippe A(H1N1) sw1 (sw pour swine, le porc) aux USA.

17 avril 2009 : 2 nouveaux cas en Californie.

21-23 avril 2009 : nombreux cas groupés au Mexique.

24 avril 2009 : alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1) v confirmés virologiquement avec transmission interhumaine au Mexique et aux Etats-Unis. Le virus isolé est un virus émergent susceptible d'être à l'origine d'une pandémie du fait de l'existence d'une transmission interhumaine identifiée (le premier cas de l'épidémie A(H1N1) v a été identifié *a posteriori* à la date du 17 mars).

26 avril 2009 : l'OMS relève le niveau d'alerte pandémique de 3 à 4.

27 avril 2009 : trois premiers cas en Europe, l'OMS passe au niveau d'alerte 5.

28 avril 2009 : définition du « cas probable », conduite à tenir.

29 avril 2009 : propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont touchés.

30 avril 2009 : en France, passage au niveau 5A du plan pandémique français.

Avril-Mai 2009 : mise à jour régulière de la « définition cas » et de la liste des pays d'exposition par l'INVS.

2 mai 2009 : apparition du virus en Asie (Corée du Sud et Hong-Kong).

A partir du 8 mai 2009 : le nombre des cas déclarés aux Etats-Unis et au Mexique est devenu plus difficile à suivre car ces pays ont abandonné progressivement la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type surveillance de la grippe saisonnière.

2 juin 2009 : premier cas avéré sur le continent africain, en Egypte.

11 juin 2009 : l'OMS décide le passage en phase 6. L'état de pandémie est déclaré.

6 juillet 2009 : le virus s'est répandu à tous les continents, 95509 cas confirmés, 429 décès.

D'après les données disponibles à cette date, les tableaux cliniques des cas de grippe vont d'une atteinte bénigne et non fébrile des voies respiratoires supérieures à des pneumonies sévères voire mortelles. Des symptômes digestifs (nausées, vomissement et/ou diarrhées) ont également été observés chez 38% des patients ambulatoires aux Etats-Unis.

Le déroulement initial de la pandémie a été très alarmant en raison de plusieurs éléments. Le 26 avril, le Mexique déplorait environ 800 cas d'infections respiratoires sévères, responsables d'une soixantaine de décès, sans confirmation virologique toutefois. Ces premières observations sur le continent nord-américain étaient en faveur d'un virus particulièrement virulent, remarquable par sa propension à affecter les sujets jeunes en bonne santé. Dans les semaines suivantes, l'inquiétude des organismes de surveillance a été majorée par la rapidité de diffusion du virus au monde entier en peu de temps. Ce phénomène s'explique par la rapidité des moyens de transport modernes et le refus de la communauté internationale de mettre en quarantaine le Mexique et les Etats-Unis.

Les premiers cas au Centre Hospitalier de la Côte Basque [9]

24 mai 2009 : patient de retour de la République Dominicaine.

23 juin : les premiers cas groupés sont les joueurs de rugby Barbarians et leurs contacts.

Juin à août 2009 : quelques cas probables isolés non confirmés.

août 2009 : colonie de vacances, auberge de jeunesse, camping, caserne des CRS...

Estimation de la gravité de la pandémie.

Dès le 5 mai 2009, Nancy Cox, directrice du département grippe du Center Disease Control annonce l'analyse génomique du virus : les gènes responsables de la virulence de la grippe espagnole ou de la grippe aviaire sont absents. Le virus A(H1N1)v possède un génome différent issu du réassortiment d'une souche porcine américaine circulant depuis les années 90 (issue elle-même d'un réassortiment de 3 souches) et d'une souche porcine eurasiatique. Cette souche a acquis la capacité de se transmettre du porc à l'homme, puis la capacité de la transmission interhumaine.

Le génome du virus A(H1N1)v contient cinq gènes d'origine porcine, deux d'origine aviaire et un d'origine humaine provenant de la souche H3N2 responsable de la grippe de Hong-Kong en 1968 [8]. Cette souche est elle-même originaire de la souche de la grippe asiatique de 1957.

L'identification du génome viral montrant qu'il s'agissait d'une modification d'un virus préexistant était un élément rassurant, comme les données issues des études menées dans les pays les plus touchés (USA, Canada, Mexique et Australie) et l'hémisphère sud, qui témoignaient d'une grippe d'intensité assez modérée avec des taux de mortalité comparables à ceux de la grippe saisonnière [10].

L'incertitude quant à la gravité de la pandémie venait de la vitesse de propagation et de la forte atteinte des adultes jeunes. La vitesse de propagation pouvait être relativisée par les moyens de transport et l'intensité des échanges actuels, incomparables à ceux de 1968.

La connaissance des caractéristiques antigéniques du virus et de leurs origines a permis d'émettre une hypothèse pour expliquer l'atteinte prédominante chez les sujets de moins de 65 ans. Les personnes âgées possèderaient une mémoire immunitaire. Elles ont pu être antérieurement infectées par A(H1N1) antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole et qui circulait jusqu'en 1957, dont l'hémagglutinine partage un ancêtre commun avec l'hémagglutinine portée par les virus du lignage porcine classique, et contenu dans A(H1N1)v [11]. L'atteinte prédominante des sujets jeunes était donc le reflet de cette mémoire immunitaire chez les sujets âgés.

Le gouvernement français est resté prudent car les données ne permettaient pas de prévoir une absence de virulence durable. Une mutation pouvait modifier les caractéristiques du virus. La possibilité d'un réassortiment avec d'autres virus circulants, et notamment la souche (H5N1), était évoquée et crainte. De plus, le taux d'attaque était estimé à partir d'études aux résultats discordants. Un taux d'attaque plus élevé que prévu aurait affecté à la hausse le nombre total de décès [12].

3 - Les moyens de la lutte contre le virus de la grippe et leur utilisation pendant la pandémie de 2009

3.1 - Le vaccin antigrippal

3.1.1 - Historique de la vaccination antigrippale

Dès 1931, Goodpasture a réussi à cultiver des virus dans l'œuf de poule embryonné, technique préalable à la préparation du vaccin. C'est Jonas Salk qui a été encouragé par les autorités militaires américaines pour préparer le premier vaccin efficace à grande échelle. Le vaccin, fut mis au point à partir de virions, cultivés comme aujourd'hui sur œuf embryonné de poule, purifiés et inactivés au formol, celui-ci fut utilisé pour vacciner le Corps Expéditionnaire américain en Europe en 1944-1945 [13].

Le laboratoire de la grippe inauguré peu après à l'Institut Pasteur de Paris utilisa la même technique pour préparer le vaccin dirigé contre la souche A(H1N1) dès 1947.

En 1958, après la pandémie de grippe asiatique, le virus responsable A(H2N2) remplace le virus A(H1N1) dans la composition du vaccin.

L'époque contemporaine de la vaccination telle que nous la connaissons n'a véritablement débuté qu'après la pandémie de 1968. En cette année, le vaccin H2N2 s'est avéré inefficace contre le nouveau virus H3N2 circulant aux Etats-Unis. La pandémie ne s'est propagée en Europe qu'en 1969, ce qui a laissé le temps nécessaire à la préparation du vaccin adapté. Cette observation fut à l'origine du renforcement de la surveillance mondiale des virus circulants par l'OMS.

Au cours des années suivantes, une souche de type B a été incorporée par les différents fabricants.

En 1977, la réémergence du virus A(H1N1) responsable de l'épidémie de grippe russe conduit à la création du vaccin trivalent.

Les vaccins d'aujourd'hui dérivent essentiellement de ces vaccins, mais de considérables progrès technologiques permettent désormais d'obtenir des préparations vaccinales d'une efficacité optimale à partir de virus fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés.

Le vaccin antigrippal doit sa performance actuelle à l'adéquation entre les souches qui entrent dans sa composition et celles qui circulent. Ceci est permis grâce à la surveillance mondiale de la grippe qui fut établie dès 1947 sous l'impulsion de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et qui repose sur environ 110 centres nationaux de référence.

Chaque année en Février, l'OMS réunit à Genève les virologues des centres collaborateurs de référence pour choisir les 3 souches de virus grippaux recommandées pour la fabrication du vaccin destiné aux pays de l'hémisphère nord. Ce choix est guidé par l'analyse de la situation épidémiologique de la grippe observée depuis l'automne précédent :

potentiel épidémique des virus en circulation, analyse virologique fine des virus isolés dans le monde...

Le vaccin actuel contient trois souches virales : 2 souches de sous-type A et une souche B.

Le 25 Février 2009, au sortir de l'épidémie grippale de l'hiver 2008/2009, la composition du vaccin antigrippal à utiliser pour la saison 2009/2010 était annoncée par l'OMS. Le vaccin contenait les souches suivantes :

-A/Brisbane/59/2007(H1N1)

-A/Brisbane/10/2007(H3N2)

-B/Brisbane/60/2008.

Les deux souches de type A étaient inchangées par rapport au vaccin de la saison précédente.

3.1.2 - Efficacité du vaccin antigrippal

L'efficacité du vaccin antigrippal est démontrée chez la personne âgée, diminuant le nombre de cas de grippe ainsi que les complications et les décès. La balance bénéfico-risque est favorable, surtout chez les personnes vivant en collectivité et les sujets fragiles ainsi que leur entourage. La vaccination contre la grippe annuelle est prise en charge à 100% par la sécurité sociale. La CNAM a instauré la gratuité du vaccin pour les personnes de plus de 75 ans en 1985. Cet âge a été abaissé à 70 ans en 1989, puis 65 ans en 2000.

De récentes méta-analyses mettent en évidence l'absence de preuves scientifiques de haut niveau en faveur de la vaccination antigrippale, chez les adultes comme les enfants.

Chez les enfants de plus de deux ans sans comorbidités, les vaccins inactivés ont une efficacité clinique (prévention de la grippe confirmée) de 28% (IC à 95% de 22 à 33). Cette efficacité clinique n'est pas démontrée chez les enfants de moins de deux ans [14].

Avec le vaccin inactivé, vingt-huit enfants en bonne santé et de plus de six ans ont besoin d'être vaccinés pour prévenir un cas de grippe. Il n'y a pour l'instant pas de preuve de l'effet sur des cas secondaires, des maladies des voies aériennes inférieures, la prescription des médicaments, les otites et leurs conséquences, ou l'impact socio-économique.

Le but de la vaccination chez les enfants porteurs de comorbidités est de diminuer le nombre de décès et d'hospitalisations. Il est actuellement impossible d'affirmer que la vaccination remplit ce rôle au vu des résultats d'études, souvent de faibles niveaux de preuves [15].

L'état actuel des résultats d'études ne permettent pas d'effectuer de méta-analyses des données d'innocuités alors que le vaccin antigrippe est, dans des cas spécifiques, associé à de graves risques tels que la narcolepsie et les convulsions fébriles.

3.1.3 - Vaccination antigrippale 2009/2010

Les recommandations vaccinales publiées par l'InVS en Avril 2009 étaient identiques aux années précédentes et concernaient les personnes âgées de plus de 65 ans et les sujets atteints d'une pathologie susceptibles de s'aggraver en cas d'infection, ou de favoriser une grippe sévère.

L'apparition de cas humains de gripes dues à la souche A(H1N1)v a conduit les autorités sanitaires à réviser la stratégie vaccinale habituelle. Il s'agissait d'une souche nouvelle, sans immunité croisée avec les souches circulantes, et contre laquelle le vaccin saisonnier n'était pas efficace.

Le 8 Juillet 2009, le Comité de lutte contre la grippe émettait un avis sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent dirigé contre le virus A(H1N1)v, avec ou sans adjuvant, pour lutter contre la pandémie.

Les simulations de divers scénarii de développement de la pandémie sur le territoire français montraient que la vaccination précoce associée à une bonne couverture était la meilleure stratégie en termes d'impact sur l'épidémie. Cependant, la réalité de la disponibilité tardive des vaccins pandémiques A(H1N1)v pouvait retarder la campagne de vaccination par rapport au début de la vague pandémique. La production des vaccins et l'obtention des autorisations de mise sur le marché nécessitaient plusieurs semaines à partir de l'isolement de la souche. Or il était démontré qu'une vaccination initiée trente jours après le début de la circulation active du virus en France n'aurait aucun impact sur l'évolution de la pandémie.

Les instances internationales se sont donc tournées vers le développement d'un vaccin sous forme d'une variation des vaccins prototypes A(H5N1) pour minimiser les évaluations d'immunogénicité et innocuité avant utilisation. Ces vaccins prototypes contenaient des adjuvants de type émulsion lipidique, qui contribuent à majorer la réponse immunitaire cellulaire et humorale induite, permettant ainsi de diminuer la dose d'antigène vaccinal à injecter. Ceci permet d'augmenter le nombre de doses produites et diminuer le délai de mise à disposition. La stimulation de la réponse immunitaire élargit l'éventail des souches couvertes en procurant une immunité croisée face à des souches mutées.

La bonne tolérance des vaccins avec adjuvants était soutenue par les données de pharmacovigilance, mais ces données restaient insuffisantes pour les enfants, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés. Avec le recul, les observations dans différents pays rapportent un lien entre l'utilisation d'un vaccin inactivé dirigé contre la souche A(H1N1)v, le Pandemrix®, et des cas de narcolepsie. Le lien est en cours d'étude, notamment le rôle joué par l'adjuvant AS03.

Il était donc impératif de développer un vaccin monovalent A(H1N1) sans adjuvant pour ces populations. Le délai nécessaire pour connaître les doses et le nombre d'injection supposait une mise à disposition trop tardive pour influencer sur le développement de la pandémie, mais le vaccin gardait un intérêt de protection individuelle.

Au 7 Septembre 2009, le Haut Conseil de Santé Publique établit un ordre de priorité pour la vaccination contre le virus pandémique pour réduire le risque de forme grave et de décès. Il n'est plus question de maîtriser la dynamique épidémique car les vaccins et les données d'immunogénicité et de tolérance seront connues trop tard.

Les recommandations évolueront ensuite au fur et à mesure de la connaissance des données vaccinales et épidémiologiques et du développement de la pandémie.

3.1.5 - Vaccination antigrippale 2010/2011

Les indications vaccinales ont évolué au cours de la saison 2009/2010. Les connaissances acquises durant la pandémie ont influé les sur les recommandations vaccinales de la saison 2010/2011 en raison de la circulation de la souche A(H1N1)v.

Le vaccin antigrippal pour la saison 2010/2011 était composé des souches suivantes :

- A/California/7/2009(H1N1)
- A/Perth/16/2009(H3N2)
- B/Brisbane/60/2008.

Les indications vaccinales habituelles antérieures à 2009 ont été modifiées en intégrant les sujets à risque selon l'âge et les comorbidités, et les résultats de la campagne vaccinale.

Une chronologie des recommandations du Haut Conseil de Santé Publique et des indications vaccinales a été établie, afin de savoir si à la date de l'hospitalisation, le patient (ou son entourage) aurait dû être vacciné, et s'il était désigné comme un sujet à risque de grippe sévère ou de complication (annexe).

3.2 - Les antiviraux

3.2.1 - Inhibiteurs de la protéine M2

Amantadine et rimantidine

L'indication du traitement est une prophylaxie de la grippe due au virus influenzae de type A. Il est utilisé comme complément de la vaccination lors de l'apparition d'un foyer grippal, en particulier dans les collectivités et établissements de long séjour.

Ces molécules nécessitent une utilisation prudente chez les patients avec des antécédents de troubles psychiatriques ou d'insuffisance cardiaque congestive. Une adaptation de la posologie est nécessaire chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux.

Lors de la première phase de propagation du virus d'Avril à Juin 2009, les données disponibles ont montré une absence d'efficacité sur le nouveau virus A(H1N1).

3.2.2 - Inhibiteurs de la neuraminidase

Ils sont spécifiques des virus de la grippe et actifs in vitro sur les types A et B. Leur utilisation augmente le risque de sélection d'une souche résistante.

Zanamivir : poudre pour inhalation. Nom commercial= Relenza®.

Effets indésirables : bronchospasmes, réactions d'hypersensibilité ; des troubles neuropsychiques ont aussi été signalés.

Oseltamivir : administration par voie orale, gélules ou comprimés sécables et pouvant être dissous dans l'eau pour préparer une solution buvable. Nom commercial = Tamiflu®.

Effets indésirables : nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du sommeil et du comportement ; et plus rarement troubles neuropsychiques, cutanés, visuels et cardiaques.

Evolution de l'indication au traitement antiviral curatif

Le comité de lutte contre la grippe au **12 août 2009**, recommandait le traitement curatif :

-Pour les enfants de plus d'un an :

- en cas de syndrome grippal caractérisé si la forme est jugée sévère,
- en cas de suspicion de grippe avec facteurs de risque particuliers,
- en cas de forme clinique grave d'emblée ou compliquée.

-Pour les nourrissons de moins d'un an :

- de 0 à 5 mois avec ou sans facteur de risque,
- de 6 à 11 mois avec facteurs de risque,
- de 6 à 11 mois sans facteur de risque si le tableau clinique est jugé sévère.

Le traitement antiviral curatif devait être prescrit dans un délai de 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes en cas de forme clinique modérée et non compliquée, et quel que soit le délai pour les formes cliniques graves ou compliquées.

La dernière évaluation de l'oseltamivir par la HAS datant du 21 Octobre 2009 confirmait un SMR insuffisant dans toutes les situations à partir de 12 mois, depuis l'évaluation initiale. L'efficacité attendue était au maximum la réduction de la durée des symptômes d'un jour, sans preuve de la diminution des complications ou des hospitalisations dues à la grippe, même chez les patients à risque. Cette efficacité est démontrée quand le traitement est instauré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

En prophylaxie post-exposition, le SMR est insuffisant pour les sujets sans comorbidités. Le SMR est faible pour les sujets de plus d'un an souffrant de comorbidités ou de plus de 65 ans. Le SMR est évalué modéré pour les sujets à risque : vivant en collectivité, contre-indication vaccinale, ou immunodéprimés.

Le 8 décembre 2009, le traitement antiviral curatif a été recommandé de façon systématique à tous les âges, qu'elle que soit la forme clinique et indépendamment de la présence ou non de facteurs de risque de grippe sévère ou compliquée.

Cette recommandation s'appuie sur une étude de l'InVS menée entre le 1^{er} Juillet et le 16 Décembre 2009 : le risque de forme grave ou de décès de la grippe a été évalué en fonction de la prise ou non d'antiviraux dans les 48h après le début des signes cliniques. Il a été observé qu'il y avait moins de formes graves (admis en USI ou réanimation ou décédés) chez les patients ayant reçu un traitement dans les 48 premières heures, en comparaison avec les formes non graves. Cette étude, ainsi que d'autres publications, suggèrent un effet protecteur du traitement précoce par oseltamivir pour réduire les risques de formes graves ou de décès de grippe A(H1N1)2009. Cette efficacité se manifesterait également chez les sujets sans facteur de risque de grippe sévère ou de complication [18].

A la suite de cette observation, le Ministère de la Santé modifie l'indication du traitement antiviral curatif par un communiqué le 10 Décembre 2009. Le traitement curatif doit devenir systématique pour tout cas de grippe clinique, et le traitement prophylactique post-exposition devient un traitement préemptif avec administration de doses curatives pendant 5 jours pour les patients avec un facteur de risque, notamment les nourrissons de moins d'un an.

Cette décision repose sur un avis d'expert sans argumentation précise [19] et a divisé le monde médical dès la parution du communiqué. La balance bénéfice/risque de l'oseltamivir est très incertaine [20] et elle n'a pas été estimée pour une utilisation à grande échelle au cours de la pandémie. Le bénéfice attendu était une diminution des cas graves de grippe, dont l'incidence restait très modeste rapportée au nombre de cas total. Mais le risque des effets indésirables fréquents n'a pas été évalué sur une très grande population. Par ailleurs, l'observation de l'InVS est entachée de biais : biais d'indication, les modalités du traitement ne sont rapportées que dans 50% des cas, l'odds ratio est calculé par rapport aux cas non graves qui ne sont plus recensés depuis le 2 Novembre, *etc.*

Actualisation des recommandations le 2 février 2010

-Pour les enfants de plus d'un an, retour aux recommandations du 13 août 2009 : traitement curatif en cas de forme sévère, ou compliquée, ou facteur de risque.

-Pour les nourrissons de moins d'un an, traitement curatif :
 -si facteur de risque de grippe grave quel que soit l'âge,
 -tableau clinique jugé sévère,
 -forme grave d'emblée ou compliquée.

Actualisation des recommandations le 24 décembre 2010

-Pour les enfants de plus d'un an : pas de modification des recommandations, quels que soient les antécédents vaccinaux contre la grippe.

-Pour les nourrissons de moins d'un an : pas de modification. Le traitement antiviral curatif recommandé en cas de facteur de risque de grippe grave bénéficie d'un avis favorable pour une utilisation hors AMM en dehors du contexte de pandémie de niveau 6 déclarée par l'OMS.

Commission de transparence de l'HAS, avis du 2/11/2011 sur le Tamiflu®

Une synthèse des études a été effectuée après la pandémie de 2009. Aucun essai clinique ou étude n'a été élaboré pour étudier spécifiquement l'efficacité de l'oseltamivir. Il existe un fort biais d'indication, car le traitement était administré selon la décision du médecin ou du patient. Les groupes traités et non traités ne sont pas comparables en terme de risque de mortalité.

Les chiffres extraits des études observationnelles, d'un faible niveau de preuve, constituent un faisceau d'argument en faveur d'une diminution des formes graves, des complications et des décès en cas d'administration précoce du traitement antiviral.

En conclusion, le Tamiflu® ne présente pas d'intérêt de santé publique en période d'épidémie grippale. Cet intérêt est non quantifiable en l'état actuel des connaissances dans une situation de pandémie.

Le SMR du Tamiflu® est faible dans une indication curative chez les sujets atteints de forme jugée sévère de grippe ou compliquée, ou présentant des facteurs de risque particuliers.

Le SMR est insuffisant dans les autres situations.

Chez l'enfant de moins d'un an, l'impact du Tamiflu® en termes de morbi-mortalité est inconnu et le traitement a obtenu l'AMM uniquement en période de pandémie de niveau 6. Mais en situation exceptionnelle de pandémie, chez l'enfant de moins d'un an, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique, c'est-à-dire une limitation du taux de morbi-mortalité.

Le SMR dans une indication curative à titre individuel, toujours en période de pandémie, chez l'enfant de moins d'un an, est faible. Le traitement curatif est indiqué en cas de grippe jugée sévère ou facteur de risque.

Le SMR est insuffisant dans l'indication prophylactique mais le traitement est recommandé s'il existe un facteur de risque de grippe sévère.

Les résultats de méta-analyses réalisées après la pandémie concluent ceci : le Tamiflu® réduit la durée des symptômes grippaux de 21 heures, mais pas les taux d'admission à l'hôpital. Il n'existe pas d'information disponible sur les taux de complications [21].

Les auteurs de ces méta-analyses ont mis en évidence l'absence d'accessibilité aux résultats de 8 des 10 essais cliniques effectués par Roche, et ayant servi de base à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du Tamiflu®. Depuis 2009, les données d'évaluation clinique de l'oseltamivir ne sont toujours pas disponibles. Ce manque de transparence rend la balance bénéfico-risque de l'oseltamivir au mieux indéterminée, et peut-être défavorable [22].

3.3 - Surveillance de la grippe

- Les centres nationaux de référence : zone nord (Institut Pasteur à Paris) et zone sud (Lyon) ;
- Les réseaux sentinelles : déclarent les consultations pour syndromes grippaux ;
- SOS médecins ;
- Le réseau des GROG : déclarent les consultations pour infections respiratoires aiguës.

3.3.1 - Les Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

Depuis les débuts des groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG) en 1984, les deux centres nationaux de référence (CNR) français et l'InVS travaillent directement avec les médecins libéraux pour surveiller la grippe là où elle circule en premier.

Les GROG constituent un réseau régionalisé d'alerte épidémiologique pour :

- une détection précoce de la circulation des virus grippaux ;
- une détermination du début de l'épidémie de grippe et de son évolution régionale et nationale ;
- une surveillance des caractéristiques antigéniques des virus grippaux et de l'adéquation de la composition vaccinale.

Ils confrontent des données virologiques (prélèvements) avec des données sanitaires (nombre de consultations pour infection respiratoire aiguë notamment) collectées par un réseau de vigies : médecin généralistes, pédiatres, EHPAD, militaires, SOS médecin, services médicaux d'entreprises, pharmaciens.

Les observations faites permettent d'extrapoler le nombre de consultations pour grippe réalisées en France pendant une saison.

3.3.2 - Seuil épidémique utilisé par les GROG

Une semaine est considérée comme épidémique lorsque :

1- plusieurs virus grippaux similaires sont détectés ou isolés dans des zones différentes d'une même région (le pourcentage des prélèvements positifs dépasse alors souvent 10%) ;

2- au moins 2 indicateurs d'activité sanitaire (dont IRA en médecine générale) sont augmentés de plus de 20% (par rapport à leur moyenne d'octobre) sans explication possible par un autre phénomène ;

3- une semaine n'est retenue comme épidémique que si la semaine précédente ou la suivante satisfait aux conditions 1 et 2.

3.3.3 - Bilan du GROG pour la saison 2009/2010.

Après l'alerte OMS le 24 avril 2009, l'annonce des premiers cas français le 1^{er} mai, l'InVS a demandé au GROG de réactiver précocement la surveillance clinique qui a débuté dès la semaine 19/2009 (4 au 10 mai). La surveillance virologique a été initiée la semaine 31/2009 (27 juillet au 2 août).

Suivi de la situation épidémiologique

- Détection de virus et très faible part des infections respiratoires aiguës dans l'activité des généralistes et pédiatres au mois d'août.

- Vague d'IRA non grippales en septembre, moins de 5% de prélèvements positifs pour la grippe, rhinovirus fréquents.

- Augmentation progressive du taux de prélèvements positifs pour la grippe en octobre, sans impact sur la fréquence des consultations pour IRA.

- Franchissement précoce du seuil d'alerte GROG la deuxième semaine de novembre (semaine 46) avec une circulation épidémique encore en cours au 31 décembre 2009.

- Pic épidémique franchi la première semaine de décembre (semaines 48-49).

Au sein du réseau GROG, le nombre hebdomadaire de détections et isolements de virus grippaux dépasse rarement 250 au cours des épidémies saisonnières. En 2009-2010, ce nombre a dépassé 250 pendant 6 semaines.

Le virus A(H1N1)2009 a été présent de façon continue et inhabituelle pour un virus grippal entre mai 2009 et mi-mars 2010. La durée de l'épidémie a été estimée à 10 semaines.

10390 prélèvements ont été effectués par les vigies du réseau des GROG et analysés. 30,5% de virus grippaux ont été diagnostiqués, dont 95,5% étaient de type A(H1N1)2009. Quasi-absence de circulation des virus grippaux saisonniers.

3.3.4 - Impact de la pandémie

L'estimation effectuée à partir des données du protocole prélèvement mené par le réseau des GROG en partenariat avec l'InVS évalue à 4 300 000 le nombre de patients ayant consulté un MG ou un pédiatre de ville pour grippe en France au cours de la saison 2009/2010. Ce chiffre a été revu à la hausse à 6,4 millions dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire de juin 2010.

Le réseau Sentinelles a estimé le nombre de personnes ayant consulté un médecin généraliste pendant la période pandémique à **3,14 millions**.

L'InVS a estimé qu'entre 7,7 et 14,7 millions de personnes auraient été infectées par la grippe A(H1N1)2009, soit entre 13% et 24% de la population de France métropolitaine.

Le taux d'hospitalisation parmi les syndromes grippaux rapportés par le réseau Sentinelles a été de 1%, alors que le taux moyen sur les 10 épidémies précédentes était de 0,3%. Le nombre d'hospitalisations pour grippe après passage aux urgences a été multiplié par 8 comparé à l'hiver précédent.

En Aquitaine, le total cumulé des cas de grippe clinique vus en médecine de ville a été estimé à 178 030 cas pendant les semaines épidémiques, soit une incidence de 5,6%. Le nombre estimé de personnes infectées par la grippe A(H1N1)2009 dans la population est de 413 000 à 762 000 selon la cellule d'InVS en région Aquitaine.

3.3.5 - Bilan du GROG pour la saison 2010/2011

La surveillance épidémiologique active de la grippe a débuté la semaine 39/2010 (6 au 12 septembre) et a été arrêtée la semaine 15/2011 (11 au 17 avril 2011).

Suivi de la situation épidémiologique

-La part des IRA dans l'activité des médecins a augmenté à partir de la deuxième semaine de décembre (49/2010) pour réaliser un double sommet culminant fin décembre puis, après une légère décroissance, début février (5/2011).

-Le seuil d'alerte GROG a été franchi fin décembre (51/2010) avec un pic pendant la première semaine de février, et la circulation épidémique s'est poursuivie jusqu'à la mi-février (8/2011).

5368 prélèvements ont été effectués, 2007 virus grippaux ont été diagnostiqués. 47,7% des virus étaient de type B et 41,7% étaient de type A(H1N1) pdm2009. Les deux virus grippaux A et B ont activement co-circulé partageant à presque égalité la responsabilité de la vague épidémique. Pic épidémique à VRS au changement d'année.

Le réseau Sentinelles a estimé à **2,78 millions** de consultations chez les médecins généralistes pour syndrome grippal pendant la période épidémique. Le taux d'hospitalisation suite à la consultation était de 0,3%.

La proportion d'hospitalisation pour grippe après passage aux urgences a été de 5,4% en moyenne, 6% pour les moins de 5 ans et 3% pour les 5 à 14 ans.

L'impact de la saison 2010/2011 a été réduit globalement de moitié en terme de formes graves et de décès liés au A(H1N1)2009 par rapport à la pandémie.

3.4 - Organisation du CHCB pendant la pandémie

3.4.1 - Mesures communes à l'ensemble du centre hospitalier

Le fonctionnement habituel du CHCB a été modifié dans le contexte de pandémie, en adaptant le plan de « grippe aviaire » élaboré auparavant.

Il fallait préparer les locaux, le matériel et le personnel à un éventuel afflux massif de patients atteints de grippe.

La prévention de l'atteinte du personnel soignant était un élément central du dispositif et motivait la mise en place d'une vaccination systématique et de mesures d'hygiène spécifiques.

Des fiches reflexes ont été élaborées pour structurer la prise en charge des patients en accord avec les recommandations du Ministère de la Santé et du comité de lutte contre la grippe. Ces fiches devaient être modifiées avec remise à jour systématique à chaque nouvelle circulaire. Elles évoluaient donc au fil des changements de recommandations concernant l'isolement, le prélèvement des patients, le traitement.

Des fiches reflexes ont été élaborées pour l'entretien d'un local après la prise en charge d'un patient suspect ou atteint de grippe A.

Des fiches expliquant au personnel et aux visiteurs les mesures d'hygiène à respecter en entrant dans une pièce et en sortant ont été affichées dans les chambres.

3.4.2 - Organisation en pédiatrie

En pédiatrie, il a été conseillé aux visiteurs de limiter les visites aux parents des enfants hospitalisés.

Un pédiatre a été désigné « référent grippe » et était le référent en lien avec les autres interlocuteurs : urgences adultes et obstétricales, régulation téléphonique du SAMU.

Afin de diminuer les risques de transmission du virus et protéger les patients des urgences, leurs familles et le personnel, des préfabriqués de type « Algeco » ont été installés sur le parking devant l'entrée des urgences pédiatriques.

Les enfants présentant des signes grippaux devaient sonner à l'interphone des urgences pédiatriques afin qu'un soignant évalue l'état clinique en recherchant des signes associés et des facteurs de gravité.

En l'absence de facteur de gravité, l'enfant suspect de grippe et son accompagnant étaient accueillis dans un préfabriqué d'accueil par un soignant, qui s'était soumis aux mesures protectrices d'hygiène : gants, sur blouse, masque, lunettes. Il fallait pour cela que le préfabriqué soit disponible et l'entretien des locaux effectué selon les recommandations après le passage du patient précédant. Le soignant mettait un masque chirurgical à l'enfant, avant de l'installer dans le préfabriqué de consultation où il était examiné par un médecin en tenue de protection complète.

En présence de facteur de gravité, l'enfant mettait un masque chirurgical et était installé dans une chambre de l'hôpital de jour dédiée à l'accueil des patients suspects de grippe, en passant par l'extérieur du bâtiment. Une chambre de l'hôpital de jour était donc quotidiennement réquisitionnée pour l'accueil des patients suspects de grippe.

L'hôpital de jour habituellement situé dans la structure des urgences a été fermé. L'activité d'hôpital de jour a été transférée dans la salle de jeu du service de pédiatrie au premier étage. La salle accueillait plusieurs enfants et leurs familles, rendant difficile le respect de l'intimité nécessaire aux soins.

L'hospitalisation dans le service de pédiatrie nécessitait l'attribution de chambres réservées afin d'éviter la contamination dans le service et optimiser l'hygiène des locaux.

L'application des nouveaux protocoles de prise en charge pendant la pandémie a modifié de façon importante l'organisation de filière pédiatrique et augmenté la charge de travail du personnel.

3.4.3 - Population pédiatrique au CHCB

Nombre de consultations aux urgences pendant la période pandémique étudiée, du 26 août 2009 au 18 février 2010 : 4898, soit 29 par jour.

Nombre d'épisodes d'hospitalisation en pédiatrie pendant cette période : 2852, soit 17 par jour.

Nombre de consultations aux urgences pendant la période pandémique étudiée, du 24 décembre 2010 au 12 mars 2011 : 2812, soit 36 par jour.

Nombre d'épisodes d'hospitalisation en pédiatrie pendant cette période : 1320, soit 17 par jour.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1 - Matériel

Objectifs :

L'objectif de ce travail est d'observer deux épidémies de gripes successives à travers tous les enfants hospitalisés en pédiatrie pour ce motif, et de les comparer afin d'évaluer l'impact de la pandémie grippale de 2009/2010 sur cette population et sur l'épidémie suivante.

Type d'étude :

Le recueil de données concernant les patients hospitalisés en pédiatrie au CHCB *a posteriori* et leur utilisation constitue une étude épidémiologique descriptive et analytique, rétrospective, mono-centrique.

Définition des sujets étudiés :

Les dossiers de patients hospitalisés en pédiatrie au CHCB au motif de grippe ont été identifiés par le Programme de Médicalisation des Services Informatiques (PMSI). Les patients avaient moins de 15 ans et 3 mois lors de l'hospitalisation.

Le code de diagnostic commençait par J09 (grippe, à virus aviaire identifié), J10 (grippe, à autre virus grippal identifié) ou J11 (grippe, virus non identifié). Le type de diagnostic était diagnostic principal ou significatif.

Seuls ont été retenus les cas de grippe confirmés selon la définition de l'OMS, c'est à dire les patients pour lesquels le diagnostic de grippe a été confirmé par un test de diagnostic rapide ou par RT-PCR.

La condition de l'hospitalisation en pédiatrie incluait les patients hospitalisés en secteur de soins continus, en pédiatrie générale, et unité d'hospitalisation de courte durée.

L'intervalle de temps de la recherche allait du 1^{er} août 2009, mois au cours duquel sont apparus les premiers cas confirmés dans le département, jusqu'au 30 avril 2011, fin de la période épidémique saisonnière. Cet intervalle permettait de retrouver tous les enfants hospitalisés pour grippe pendant la pandémie et l'épidémie hivernale de l'année suivante.

Recueil des données :

Les éléments recueillis pour l'étude étaient disponibles dans les dossiers médicaux des patients archivés et dans le logiciel médical du CHCB, Clinicom.

- Date de naissance
- Sexe
- Antécédents
- Statut vaccinal vis-à-vis de la grippe
- Date d'admission
- Libellé de diagnostic dans le PMSI
- Motifs d'une éventuelle consultation de médecin en ville, et traitement reçu
- Motifs d'une éventuelle consultation aux urgences antérieure, et traitement reçu
- Motifs de la consultation conduisant à l'hospitalisation
- Délai entre l'apparition des premiers signes et l'hospitalisation
- Symptômes retrouvés à l'examen clinique aux urgences
- Diagnostic viral et test utilisé
- Critères d'hospitalisation
- Durée des soins hospitaliers
- Traitements reçus
- Surinfection
- Evènements marquant le séjour hospitalier

2 - Méthode

Les dossiers des patients sélectionnés pour l'étude étaient consultés aux archives de l'hôpital et dans le service de pédiatrie. Les données recueillies étaient consignées dans un tableau Excel.

Les patients étaient séparés en deux groupes chronologiquement distincts selon leur période d'hospitalisation :

- La période 1 définissait la période pandémique allant du 1^{er} août 2009 au 24 septembre 2010, date de la déclaration par l'OMS de la fin de la pandémie.

- La période 2 définissait l'épidémie grippale de l'hiver 2010/2011, allant de la fin de la période 1 jusqu'en avril 2011, date de la déclaration de fin de l'épidémie par l'INVS.

Analyse comparative

Nous avons comparé les deux groupes, période 1 et période 2, en fonction de trois catégories d'items :

Caractéristiques épidémiologique :

- Age
- Sexe
- Présence de facteurs de risque de grippe sévère ou compliquée
- Statut vaccinal

Le parcours de soin :

- Consultation aux urgences ou chez le médecin généraliste, traitement reçu
- Motifs de consultation et évolution dans le temps de ces motifs

-Délai entre les premiers signes et l'hospitalisation, influence d'une consultation préalable chez le médecin généraliste

-Consultations multiples

-Décalage entre le motif de la consultation et l'atteinte réelle

Caractéristiques cliniques de la grippe :

-Diagnostic viral

-Critères d'hospitalisation

-Symptômes

-Sévérité de l'atteinte estimée par la durée d'hospitalisation, la durée d'un traitement par voie intraveineuse, la nécessité d'un traitement à visée respiratoire.

-Présence ou non d'une surinfection

-Traitements administrés

Tests statistiques :

Comparaison des moyennes avec le test de Student et calcul des Chi2 avec le logiciel R, disponible sur le site de bio statistiques en ligne de la faculté de Jussieu, BiostaTGV.

Logiciels utilisés :

Le recueil de données et la réalisation de graphiques ont été faits avec le logiciel Excel®.

RESULTATS

1 - Population étudiée

Durant la période pandémique 2009/2010, il y a eu 30 cas d'enfants hospitalisés en pédiatrie entre le 26 Août 2009 et le 18 Février 2010, soit 177 jours.

Durant la période épidémique 2010/2011, il y a eu 29 cas d'enfants hospitalisés en pédiatrie entre le 24 Décembre 2010 et le 12 Mars 2011, soit 79 jours. Deux enfants ont été hospitalisés 2 fois, et un enfant a été hospitalisé pour un motif différent de l'infection grippale.

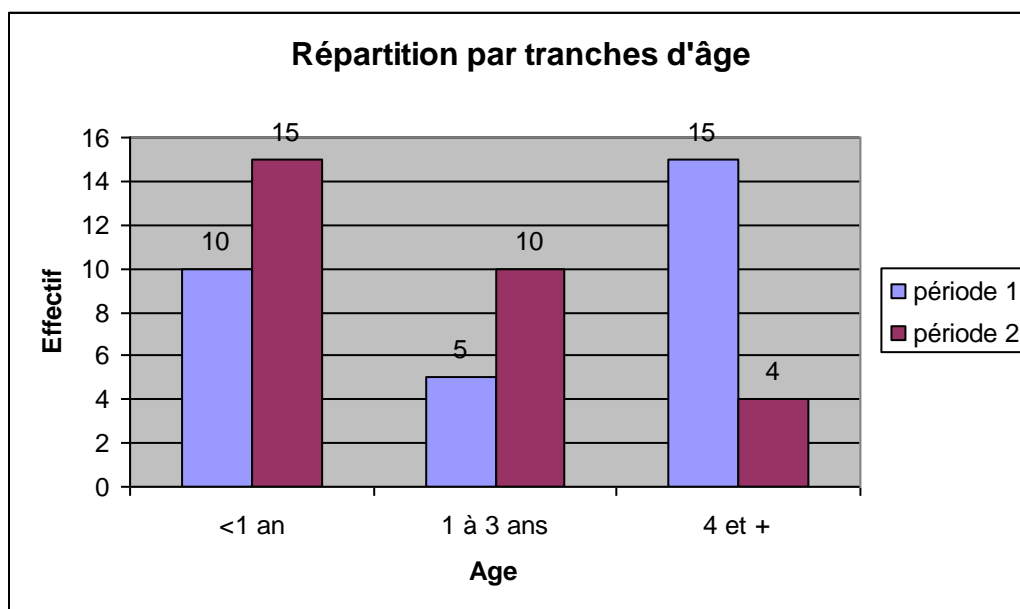
Un enfant a été hospitalisé une fois lors de chaque période : pour grippe A compliquée d'une surinfection pulmonaire en période 1, et grippe B compliquée d'une surinfection pulmonaire en période 2.

La population était composée à 53% de filles, dans les 2 périodes.

1.1 – Âge des enfants hospitalisés.

La moyenne d'âge était 4 ans et 8 mois en période 1, contre 2 ans et 1 mois en période 2.

Les enfants étaient plus jeunes en période 2 avec une médiane d'âge de 9 mois, contre 4 ans et un mois en période 1.



Plus de la moitié des enfants avaient moins d'un an en période 2, ils étaient un tiers en période 1.

La moitié des enfants avaient 4 ans ou plus en période 1, ils étaient près de 14% en période 1.

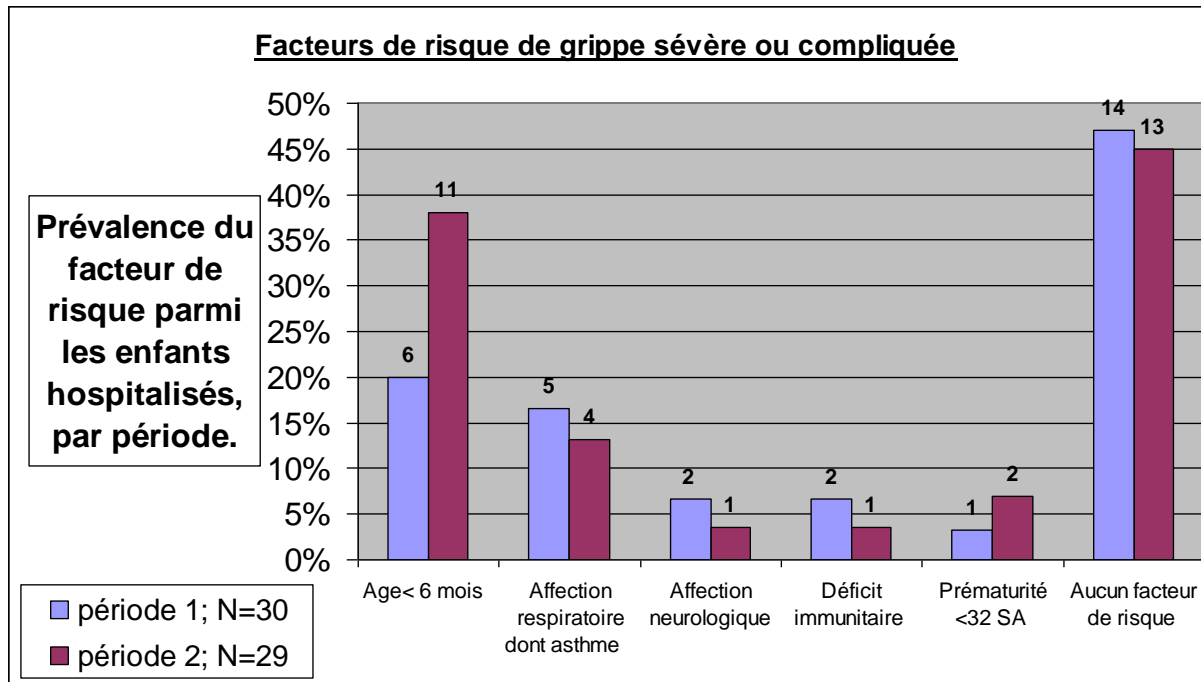
1.2 - Facteurs de risque de grippe sévère.

Parmi les 59 enfants hospitalisés, 32 étaient porteurs d'au moins un facteur de risque, 16 à chaque période. Un même enfant pouvait être porteur de plusieurs facteurs de risque.

Le pourcentage d'enfants porteurs d'un facteur de risque parmi les enfants hospitalisés est similaire pour les 2 périodes :

-53% en période 1

-55% en période 2



Le facteur de risque « âge inférieur à 6 mois » concerne un pourcentage d'enfants hospitalisés plus important en période 2.

38% des enfants en période 2 avaient moins de 6 mois, ils étaient 20% en période 1.

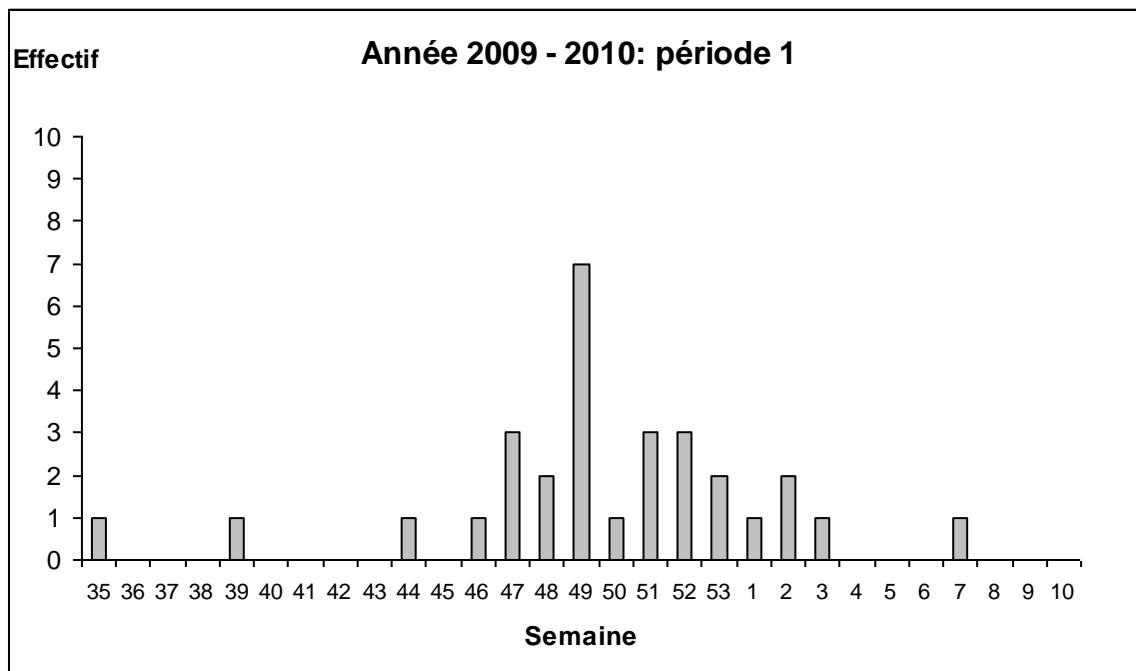
Les autres facteurs de risque sont retrouvés à des taux similaires dans les 2 périodes.

1.3 - Couverture vaccinale.

En période 1, dix enfants porteurs de facteur de risque relevaient d'une priorité vaccinale de grades 1 ou 2, trois ont été vaccinés. Aucun entourage des 6 enfants de moins de 6 mois n'a été vacciné.

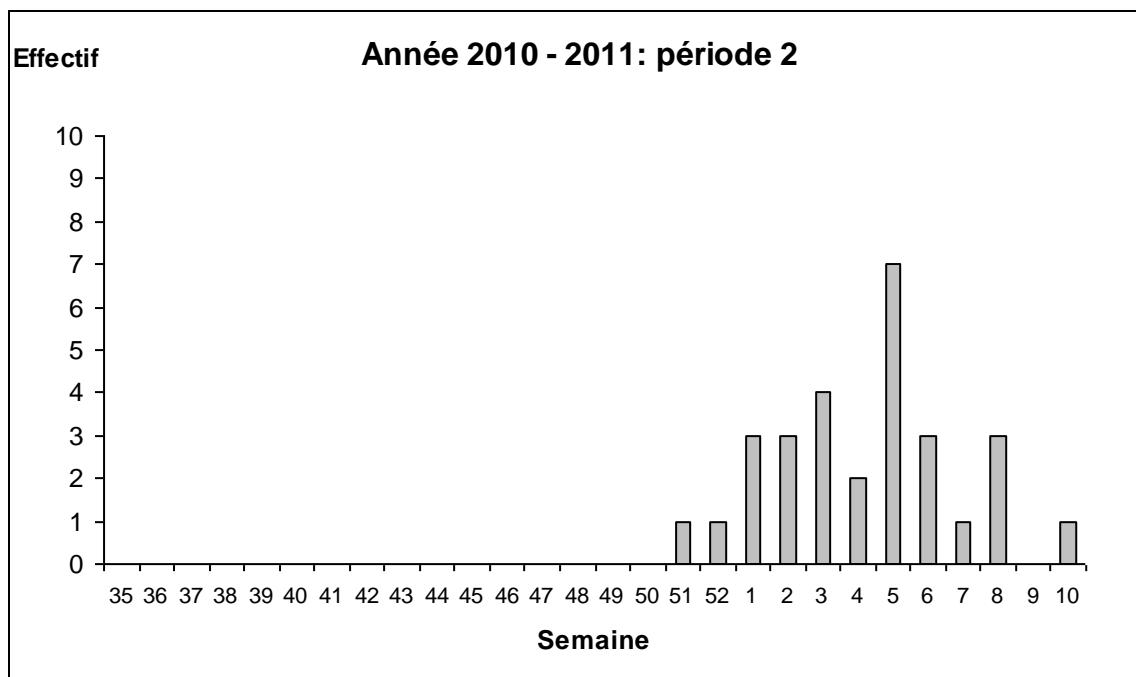
En période 2, la vaccination était recommandée pour cinq enfants hospitalisés. Aucun n'a été vacciné.

1.4 – Répartition des cas dans le temps.



Le premier cas a été hospitalisé pendant la semaine 35 (24 au 30/08), alors qu'il n'y avait pas d'activité grippale en Aquitaine selon le GROG. Tous les enfants ont été hospitalisés dans un intervalle de 26 semaines.

Le nombre d'hospitalisations maximal a eu lieu durant la semaine 49 de l'année 2009 (30/11 au 6/12).



Le premier cas a été hospitalisé en semaine 51 de l'année 2010 (20 au 26). Tous les enfants ont été hospitalisés dans un intervalle de 12 semaines.

Le pic d'hospitalisations a eu lieu en semaine 5 de l'année 2011 (31/01 au 06/02).

1.5 – Diagnostic viral.

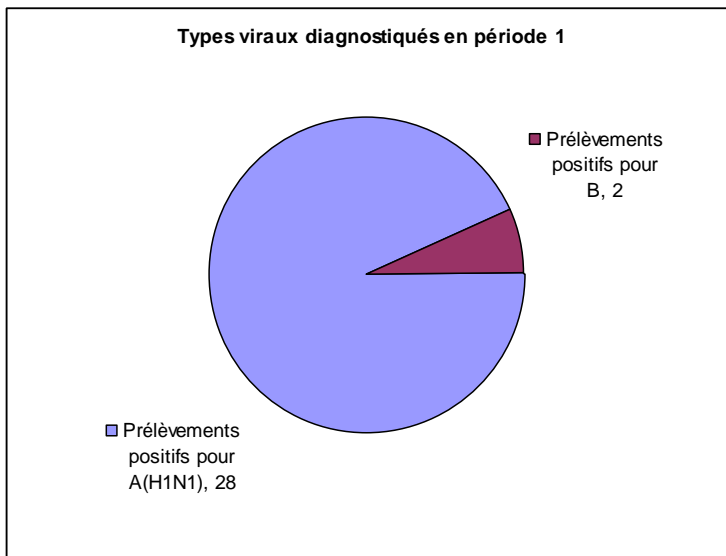
Période 1 :

23 PCR positives pour la grippe A, 5 TDR positifs pour la grippe A, 2 TDR positifs pour la grippe B.

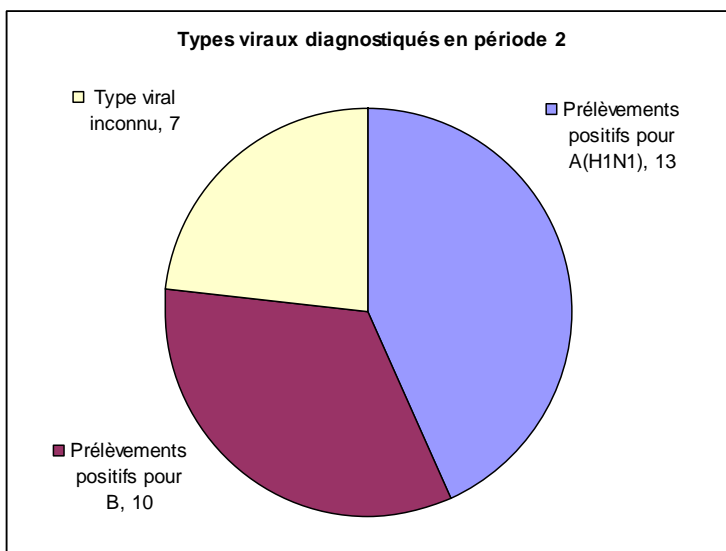
Période 2 :

12 TDR positifs pour la grippe A, dont deux chez le même patient à 11 jours d'intervalle. 9 TDR positifs pour la grippe B, 1 TDR positif pour grippes A et B.

7 TDR positifs avec souche non précisée dans le dossier.



En période 1, la souche A(H1N1) a été retrouvée chez 93% des enfants hospitalisés, et la souche B chez 7% des enfants hospitalisés.



En période 2, 45% des enfants portaient la souche A et 34,5% la souche B.

La souche n'a pas été précisée dans le dossier pour 24% des patients.

Un enfant était porteur des 2 types lors de son hospitalisation.

2-Parcours de soin des enfants hospitalisés

2.1 - Recours au médecin généraliste.

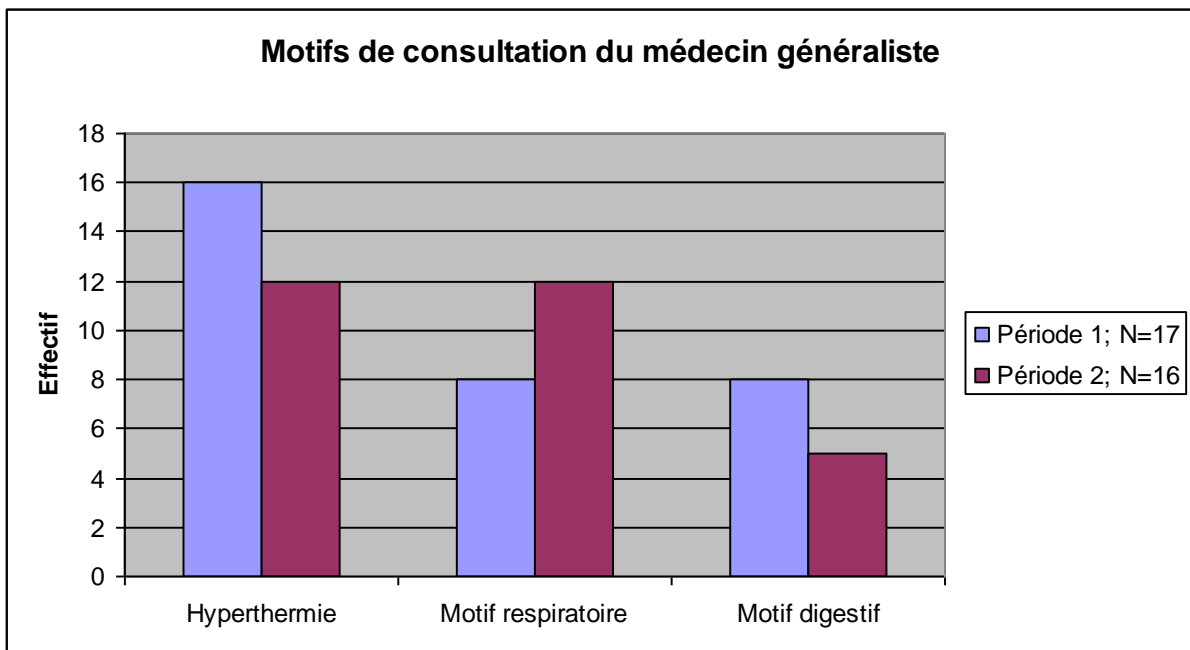
En période 1, parmi les 30 enfants hospitalisés pour grippe, 17 avaient au préalable consulté un médecin généraliste (médecin traitant ou médecin de garde), soit 57%.

En période 2, parmi les 29 enfants hospitalisés pour grippe, 16 avaient au préalable consulté un médecin généraliste, soit 55%.

2.2 - Motifs de consultation du médecin généraliste.

Les motifs de consultation d'un médecin généraliste pouvaient être l'hyperthermie, des signes digestifs (anorexie, vomissement, diarrhée, douleur abdominale) et des signes d'infection des voies respiratoires (toux, dyspnée, rhinorrhée, odynophagie).

Ces motifs pouvaient être associés chez un même enfant.



L'hyperthermie était le motif de consultation du médecin généraliste le plus fréquemment rapporté par les parents, chez 94% des enfants en période 1 et 75% en période 2.

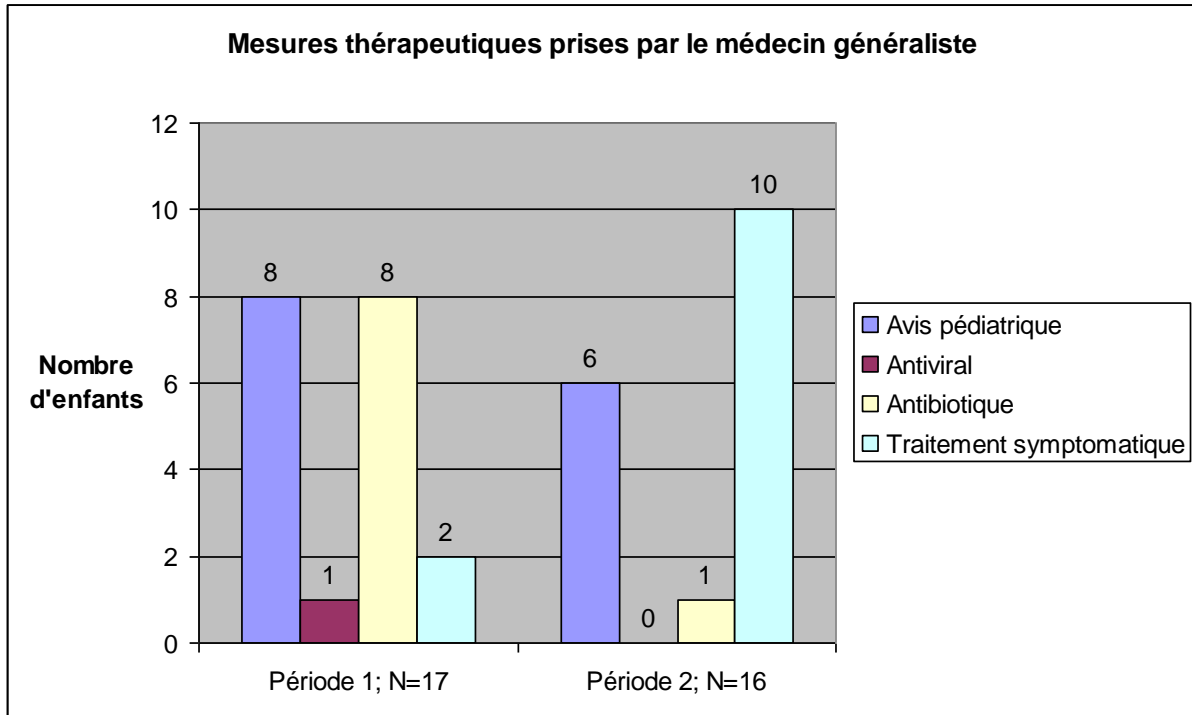
Les signes d'atteinte des voies respiratoires et les signes digestifs étaient des motifs de consultation retrouvés en même proportion en période 1, chez 47% des enfants.

En période 2, les motifs respiratoires étaient retrouvés chez 75% des enfants ayant consulté un médecin généraliste alors que les motifs digestifs ne concernaient que 31% des consultations. $p=0,035$.

2.3 - Résultats de la consultation avec le médecin généraliste.

Certains enfants ont été directement adressés au service des urgences pédiatriques par le médecin pour un avis spécialisé ou une prise en charge thérapeutique adaptée.

D'autres ont regagné leur domicile avec un traitement, antiviral, antibiotique ou symptomatique seul, avant de venir consulter spontanément aux urgences pédiatriques devant l'absence d'amélioration clinique.



En période 1, 47% des enfants qui ont consulté un médecin généraliste ont reçu un traitement antibiotique. Un seul enfant a reçu une antibiothérapie en période 2.

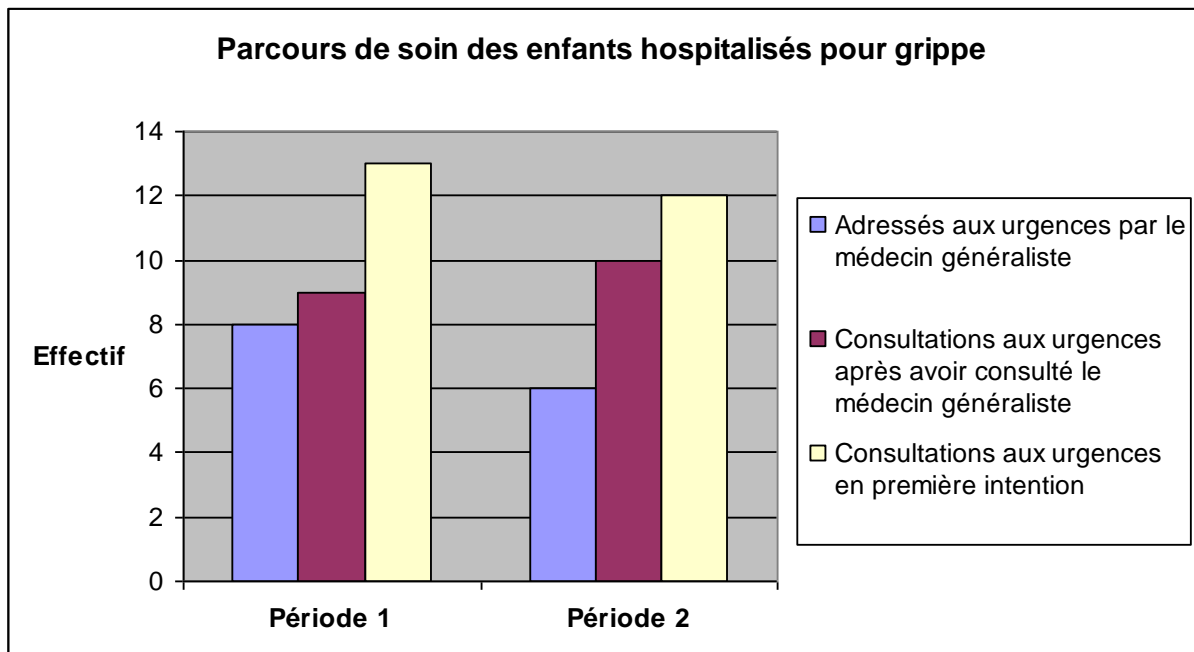
En période 2, un traitement symptomatique au domicile a été prescrit pour 62% des enfants. Cette prescription a concerné 12% des enfants en période 1.

Les médecins généralistes en période 1 ont plus souvent prescrit un traitement curatif par rapport aux médecins de la période 2. $p=0,002$.

Huit enfants ont été adressés aux urgences pédiatriques en période 1. Parmi eux, deux avaient débuté un traitement prescrit par le médecin (antibiotique, antiviral, traitement de l'asthme), et un a été adressé lors d'une deuxième consultation par le médecin de garde avec une modification des symptômes. Donc le conseil de se rendre aux urgences délivré à la fin de la première consultation du médecin traitant a concerné 5 enfants.

Parmi les 6 enfants adressés aux urgences pédiatriques en période 2, deux avaient débuté un traitement prescrit par le médecin, et deux ont été adressés lors d'une deuxième consultation par le médecin de garde. Donc le conseil de se rendre aux urgences délivré à la fin de la consultation du médecin concernait 2 enfants.

2.4 – Parcours de soin des enfants hospitalisés.



-En période 1, parmi les trente, huit enfants ont été hospitalisés directement et un a été hospitalisé au deuxième passage.

-En période 2, parmi les vingt-huit, huit enfants ont été hospitalisés directement et deux ont été hospitalisés au deuxième passage aux urgences.

La consultation aux urgences après avoir consulté le médecin généraliste était motivée par une modification des symptômes.

Ces dix-neuf enfants ont reçu un traitement à leur domicile après la consultation avec le médecin généraliste, avant de se rendre aux urgences pédiatriques sans être adressés. ***Pour quinze enfants, la consultation aux urgences pédiatriques était motivée par l'apparition de nouveaux signes.*** Quatre enfants ont consulté aux urgences pour le même motif que lors de la consultation du médecin généraliste : persistance de signes digestifs et hyperthermie.

2.5 – Consultations aux urgences en première intention.

-En période 1, neuf enfants ont été hospitalisés directement et quatre ont reçu un traitement à leur domicile avant d'être hospitalisés après la deuxième consultation aux urgences. Soit 43,3% des enfants ont consulté directement au SAU pédiatrique.

-En période 2, dix enfants ont été hospitalisés directement et deux ont reçu un traitement à leur domicile et avant d'être hospitalisés après la deuxième consultation aux urgences. Soit 42,9% des enfants ont consulté directement au SAU pédiatrique.

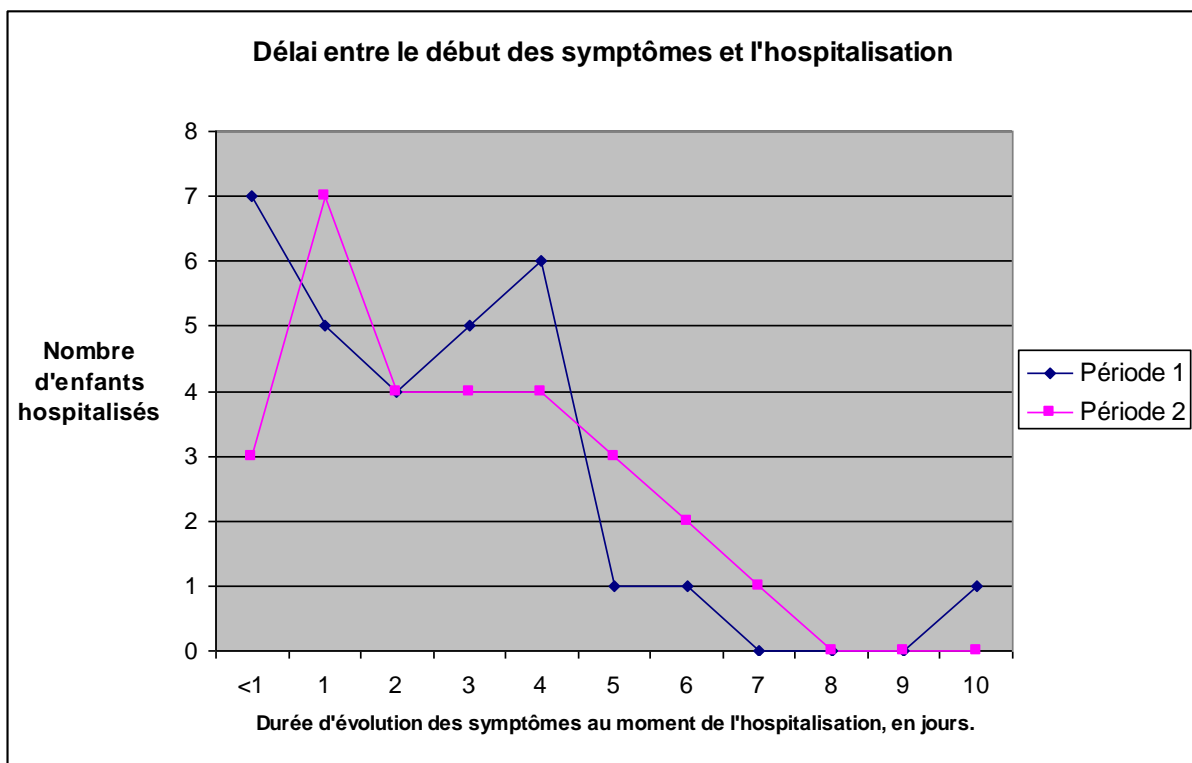
Consultations multiples aux urgences pédiatriques

En période 1, cinq enfants sur trente ont consulté une fois aux urgences pédiatriques avant l'hospitalisation, dont un a consulté deux fois avant d'être admis au troisième passage.

En période 2, trois enfants sur vingt-neuf ont consulté au moins une fois aux urgences pédiatriques avant d'être hospitalisés. Un autre enfant a été hospitalisé d'emblée deux fois.

Parmi eux, huit ont été hospitalisés pour complication de la grippe de type surinfection (absente lors du premier passage aux urgences), et un pour persistance de gastro-entérite.

2.6 – Délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation.



En période 1, c'est après une durée d'évolution des symptômes de moins de 24 heures que le nombre d'enfants hospitalisés a atteint son maximum. Au cinquième jour d'évolution des symptômes grippaux, il y a eu un pic d'hospitalisations. Médiane à 48 heures d'évolution.

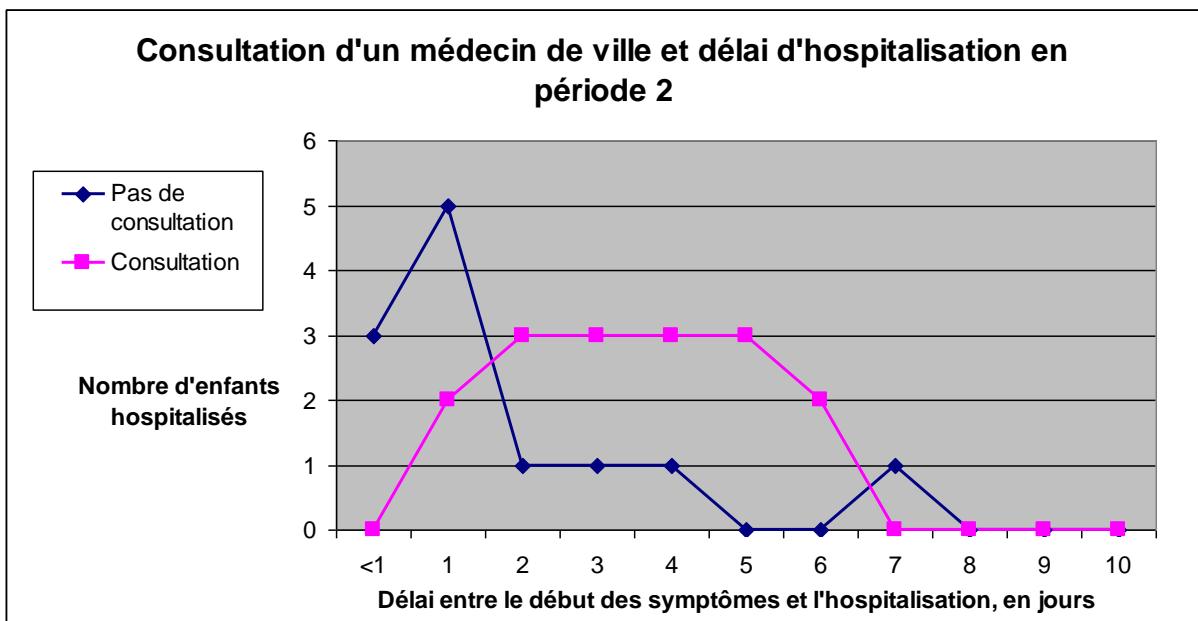
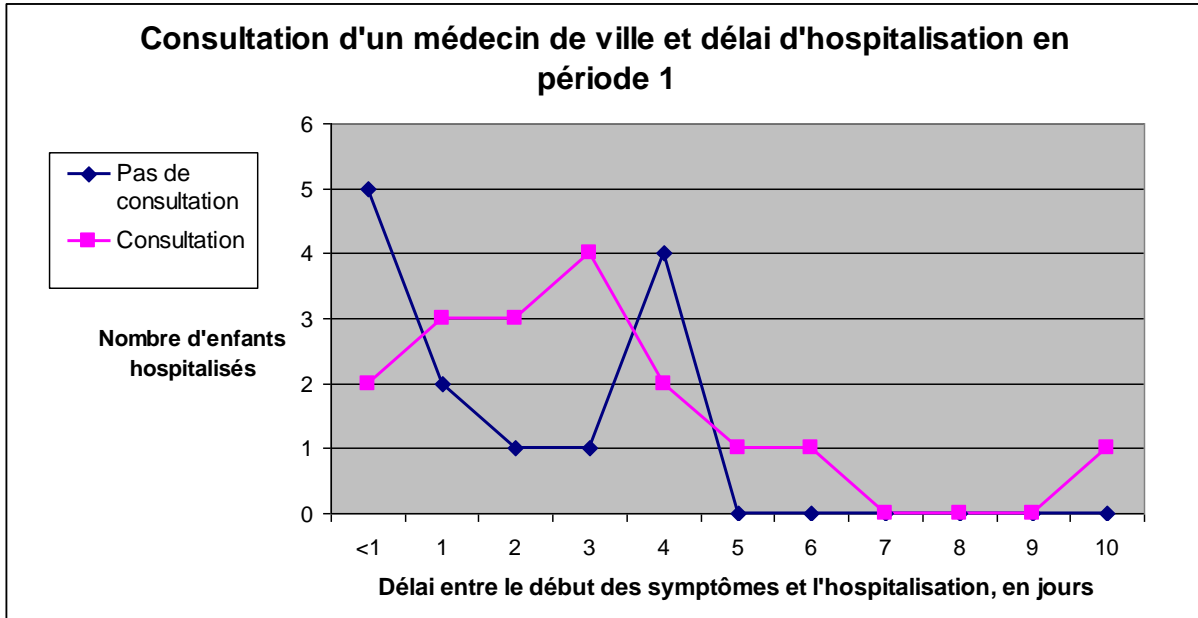
En période 2, il y a eu un pic du nombre d'enfants hospitalisés entre 24 et 48 heures d'évolution des symptômes suivi d'une décroissance progressive. Médiane entre 48 et 72 heures d'évolution.

2.7 - Consultation chez le médecin et délai avant hospitalisation.

Total sur les 2 périodes :

-Délai moyen sans consultation du médecin généraliste: 1,3 jour

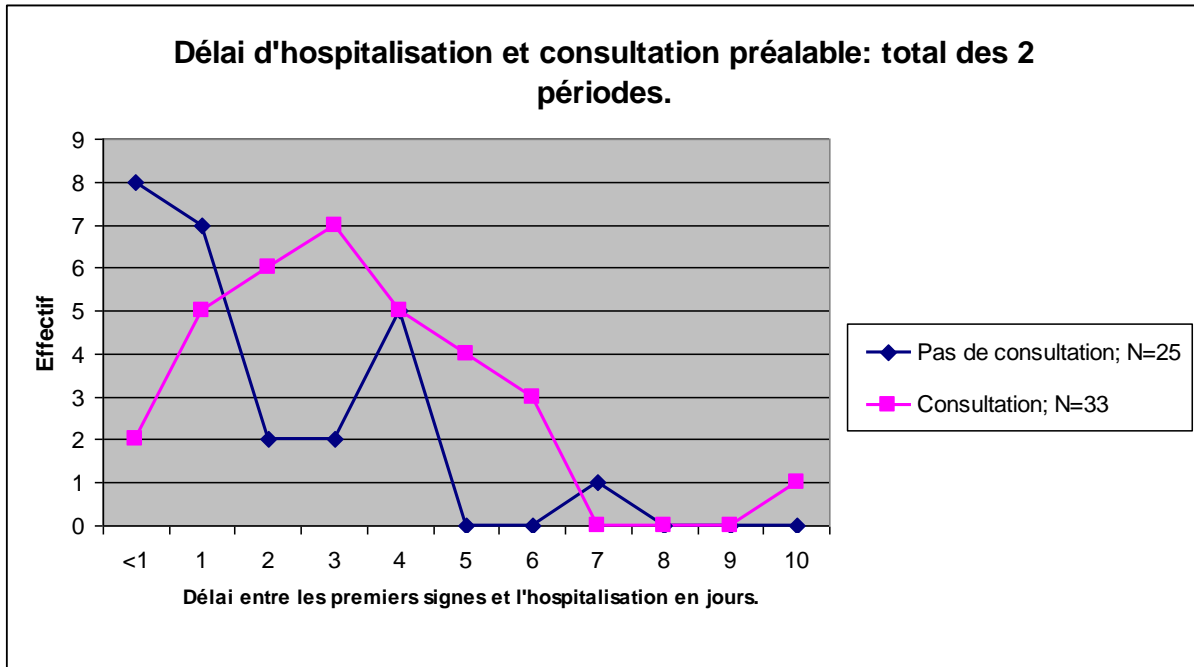
-Délai moyen avec consultation du médecin généraliste : 4 jours



Le pic d'hospitalisation au premier jour suivant l'apparition des symptômes est constitué par des enfants qui se sont rendus aux urgences en première intention, sans consulter un médecin généraliste.

Après quatre jours d'évolution des symptômes, il y a une nouvelle hausse du nombre d'hospitalisation sans consultation préalable en période 1. Elle correspond au « V » grippal.

Le nombre d'hospitalisations parmi les enfants qui avaient consulté un médecin généraliste augmente progressivement pour atteindre son maximum après 3 jours d'évolution des symptômes, avant une décroissance continue.



La majorité des enfants hospitalisés alors que les symptômes évoluaient depuis moins de 48 heures n'ont pas consulté de médecin avant de se rendre aux urgences.

La majorité des enfants hospitalisés après 2 jours d'évolution des symptômes ont consulté un médecin généraliste avant de consulter aux urgences.

3-Motifs de consultation aux urgences et tableaux cliniques

Les signes cliniques énoncés par les parents à l'accueil des urgences pédiatriques comme motif de consultation étaient classés ainsi:

-**Hyperthermie seule** en l'absence de signes digestifs ou respiratoires. Cette hyperthermie pouvant être associée à d'autres motifs : convulsions, pleurs, hypotonie, *etc.*

-**Des signes digestifs** : vomissement, diarrhée, diminution de l'appétit, anorexie, douleur abdominale, en l'absence de signes d'infection des voies respiratoires. Une hyperthermie pouvait être associée.

-**Des signes d'infection des voies respiratoires** : rhinorrhée,odynophagie, toux, gêne respiratoire, en l'absence de signes digestifs. Une hyperthermie pouvait être associée.

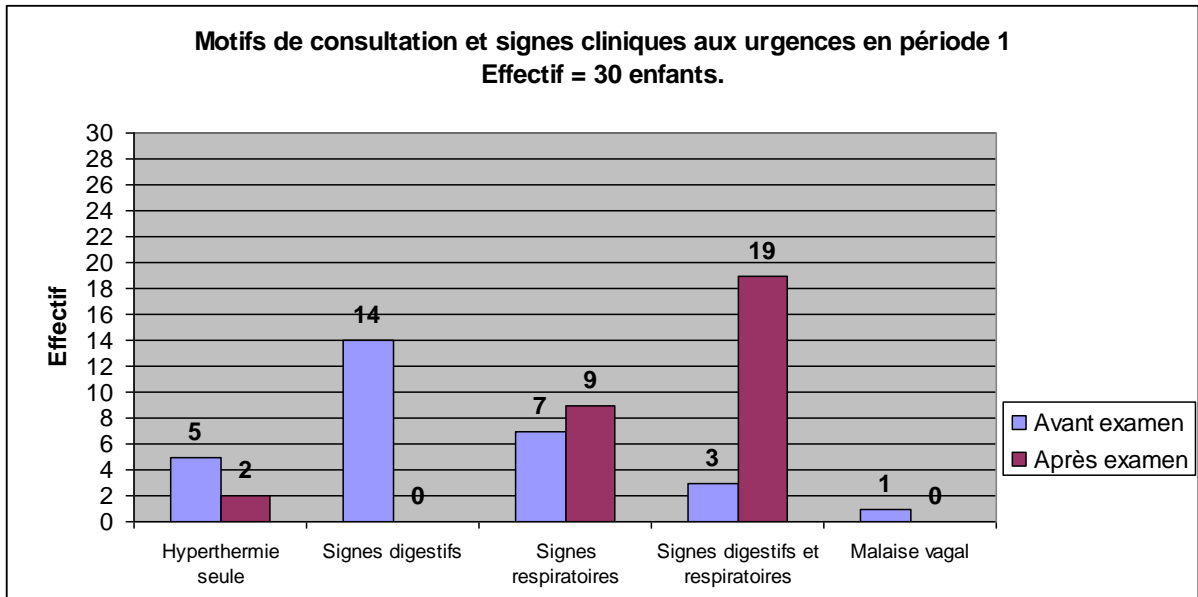
-**Association de signes digestifs et respiratoires**, avec ou sans hyperthermie.

-**Autres** motifs de consultation, excluant l'hyperthermie, les signes digestifs et respiratoires.

Les parents pouvaient avancer plusieurs signes pour un même enfant lors de l'admission aux urgences. Ex : toux, vomissement et fièvre.

Ils pouvaient également ne pas mentionner des signes effectivement présents, soit parce qu'ils leur semblaient d'importance moindre, soit parce qu'ils n'y avaient pas prêté attention. Des symptômes tels qu'une anomalie auscultatoire ou une otite ne pouvaient pas être connus. Ces signes étaient alors secondairement retrouvés à l'examen clinique des urgences.

3.1 – Différence entre motifs de consultation et signes cliniques retrouvés à l'examen.



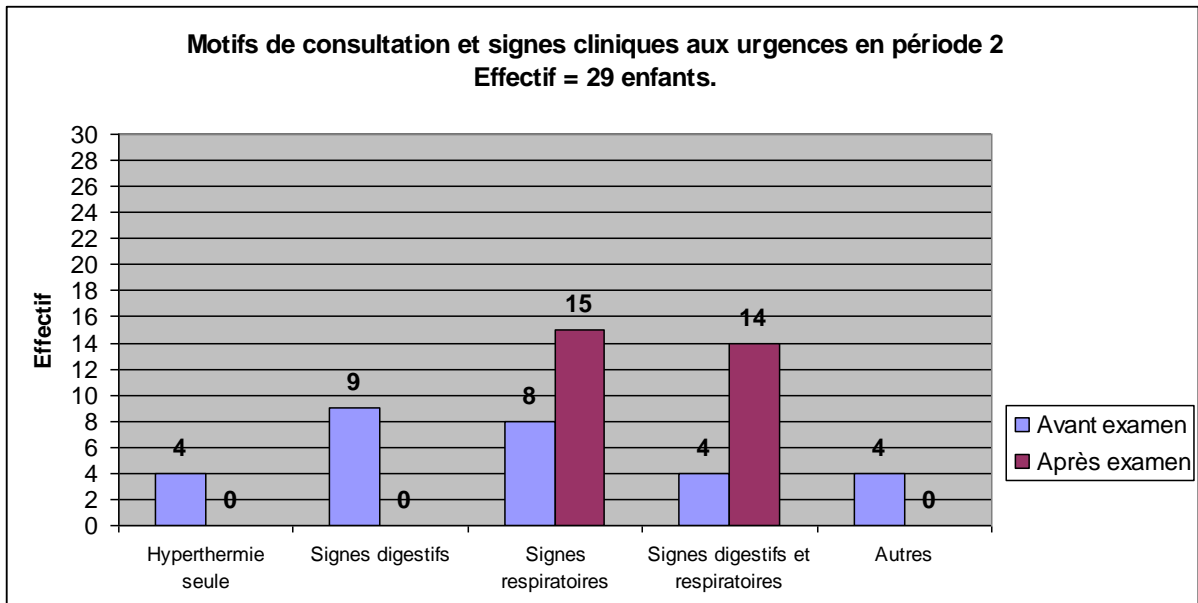
En période 1, les signes digestifs ont été avancés par les parents comme motif de consultation pour 14 enfants, soit 47% des enfants hospitalisés pendant la pandémie.

Après examen clinique, la totalité de ces 14 enfants présentait également au moins un signe d'infection des voies respiratoires, non mentionné comme motif à l'accueil des urgences.

Des signes digestifs ont été retrouvés après examen clinique chez 63% des enfants.

Des signes respiratoires ont été retrouvés après examen clinique chez 93% des enfants, et 30% des enfants avaient un tableau d'infection respiratoire sans signe digestif.

Seulement 2 enfants ne présentaient pas de symptôme respiratoire ou digestif après examen, soit environ 7% des enfants hospitalisés.



En période 2, les signes digestifs ont été avancés par les parents comme motif de consultation pour 45% des enfants. Après examen clinique, la totalité de ces 9 enfants présentait également un signe d'infection des voies respiratoires, non mentionné comme motif à l'accueil des urgences.

Des signes digestifs ont été retrouvés après examen clinique chez 48% des enfants.

Des signes respiratoires ont été retrouvés après examen clinique chez 100% des enfants hospitalisés, dont 52% avaient un tableau d'infection respiratoire sans signe digestif.

Les motifs de consultation autres étaient : cyanose péribuccale, hypotonie, asthénie, arthralgie de la cheville. Des signes digestifs ou respiratoires ont été retrouvés après examen pour les 4 enfants.

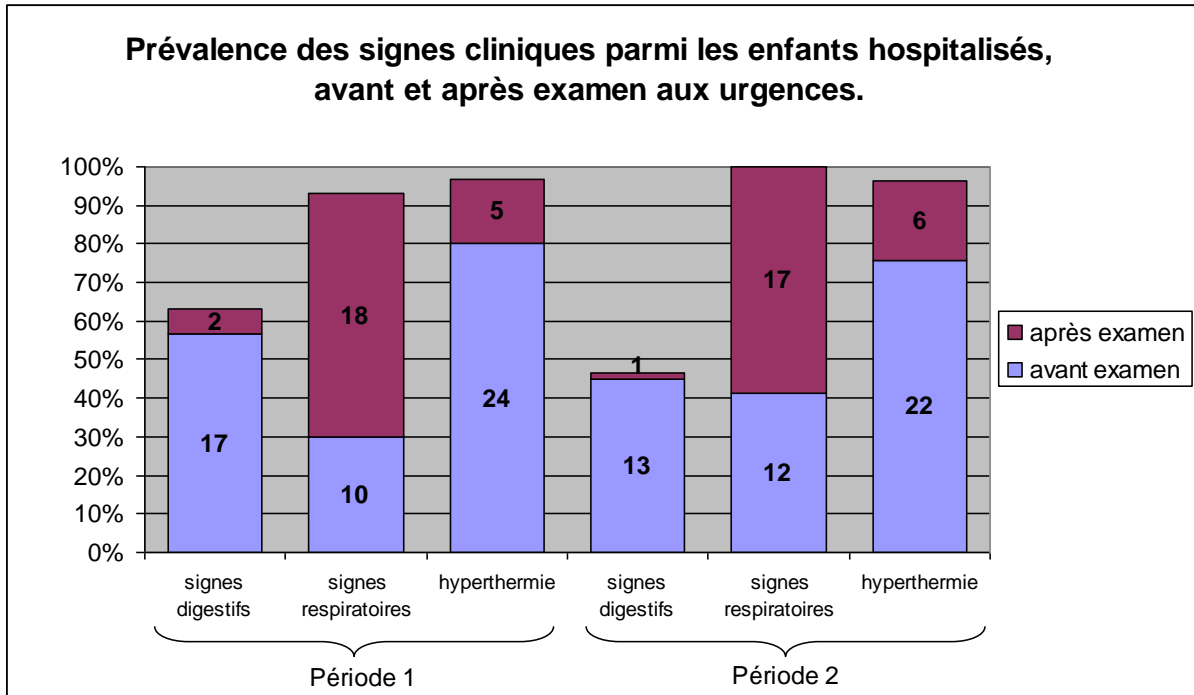
Après examen clinique :

Signes digestifs associés: 63% en période 1 et 48% en période 2.

Signes respiratoires seuls : 30% des enfants en période 1 et 52% en période 2.

Les consultations aux urgences étaient majoritairement motivées par des signes digestifs alors que l'examen clinique trouvait des symptômes respiratoires chez tous les enfants.

3.2 – Prévalence des différents signes cliniques d'infection grippale.



Le motif de consultation le plus fréquemment retrouvé est l'hyperthermie. Au cours de chaque période, il n'y a eu qu'un enfant hospitalisé pour grippe sans hyperthermie.

Après examen clinique, la prévalence des signes digestifs augmente de 12% en période 1 et 8% en période 2 : l'examen n'a retrouvé des signes digestifs non mentionnés comme motif de consultation que chez 3 enfants.

Après examen aux urgences, la prévalence des signes respiratoires augmente de 180% en période 1, et 142% en période 2 par rapport au motif de consultation, pour concerner respectivement 93% et 100% des enfants hospitalisés.

L'examen a retrouvé chez 35 enfants des signes d'atteinte respiratoire qui n'étaient pas mentionnés comme motif de consultation par les parents.

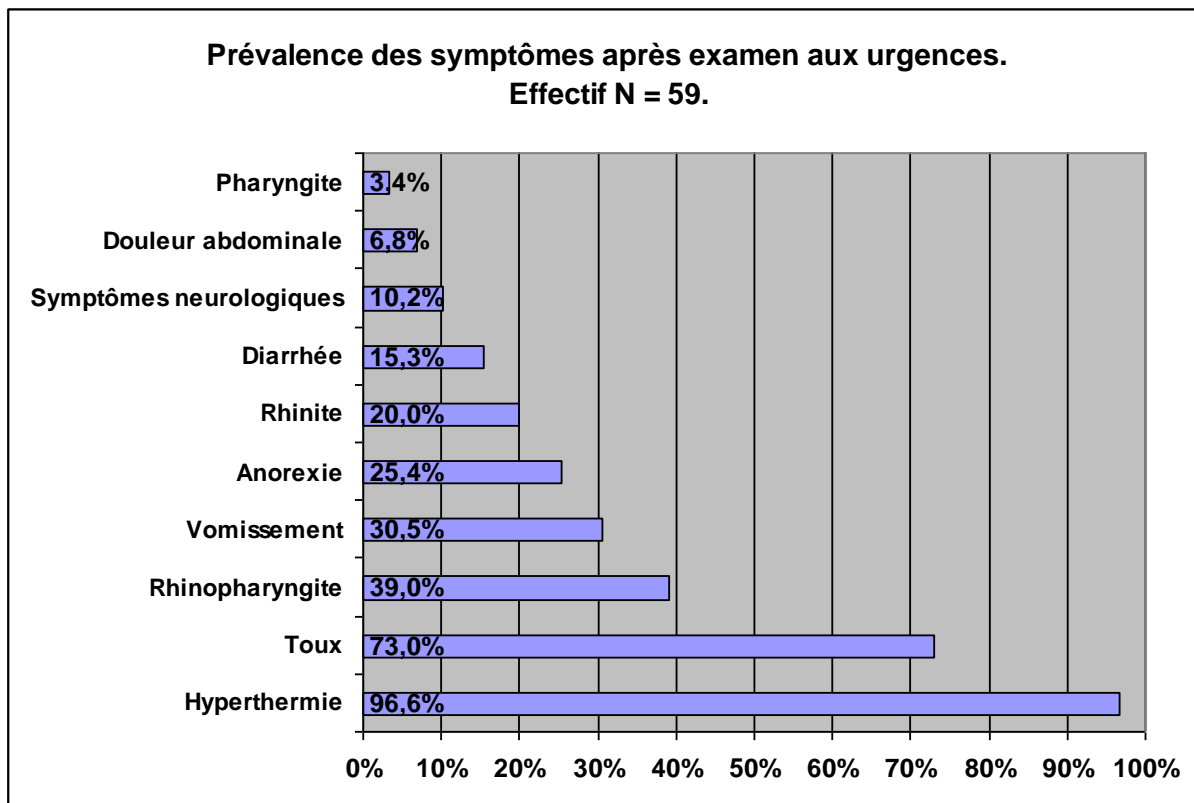
Après examen clinique, sur l'ensemble des enfants hospitalisés pendant les 2 périodes :

-54% ont présenté une association de symptômes respiratoires et digestifs lors de l'examen initial aux urgences.

-41% ont présenté des symptômes respiratoires sans symptôme digestif.

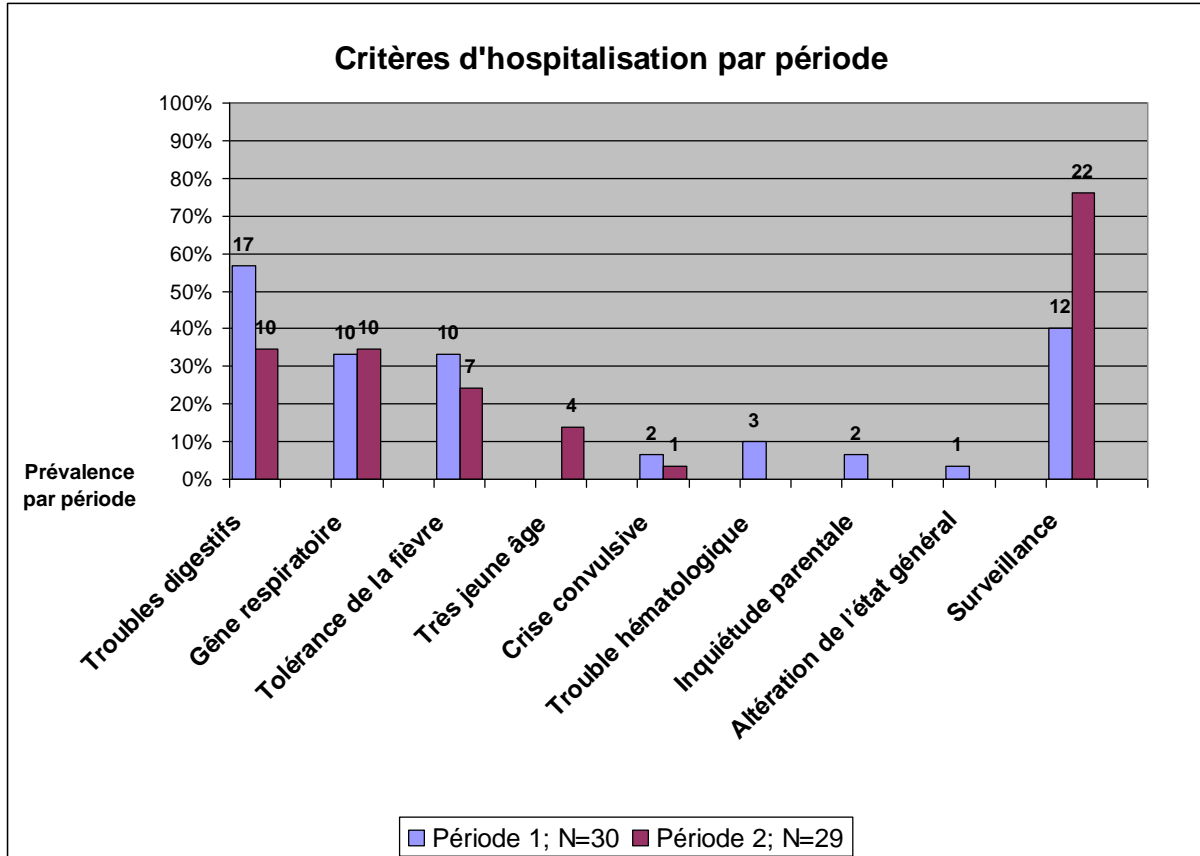
-Seulement 2 enfants n'avaient ni signe digestif ni signe d'atteinte des voies respiratoires, mais un syndrome grippal pour l'un et une hyperthermie isolée pour l'autre.

3.3 - Symptômes de la grippe chez les enfants hospitalisés pendant les deux périodes.



3.4 - Critères d'hospitalisation.

Les critères d'hospitalisation consignés en conclusion des observations médicales réalisées aux urgences pouvaient être multiples pour un même enfant.



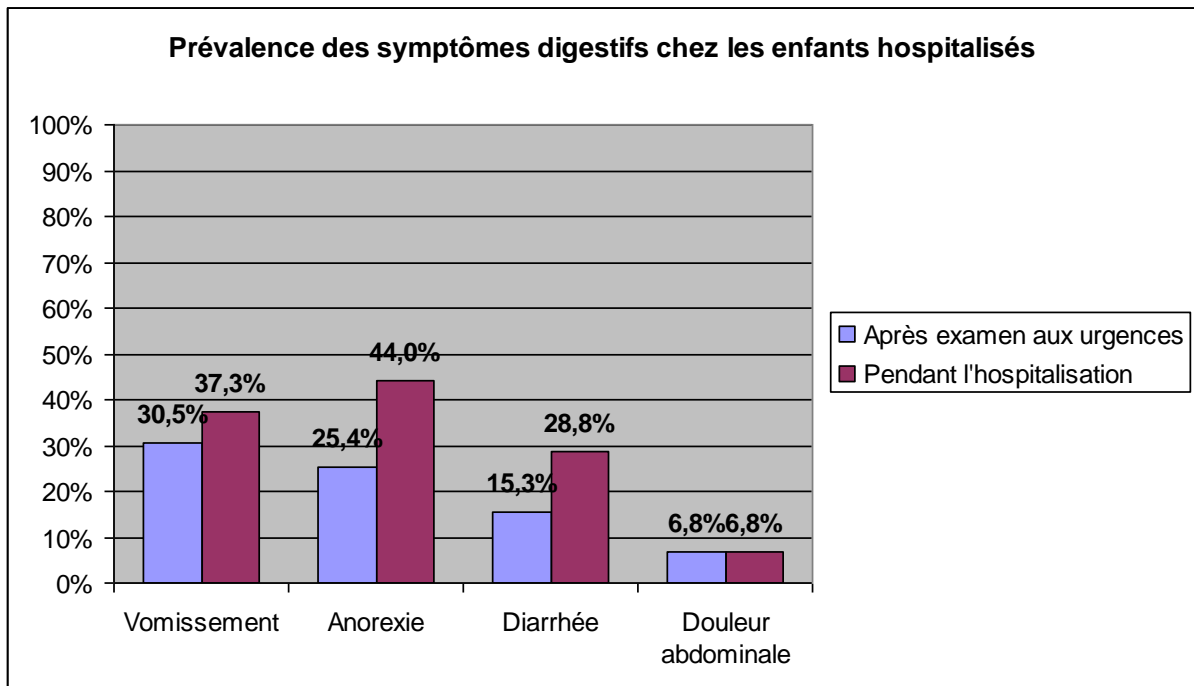
Les troubles digestifs et de l'alimentation ont été le critère d'hospitalisation le plus fréquent sur les 2 périodes, retrouvé chez 46% des enfants.

L'hospitalisation a été motivée par les troubles digestifs chez près de 57% des enfants en période 1, et environ 35% en période 2.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative : $p= 0,087$.

La gêne respiratoire a motivé l'hospitalisation de 34% des enfants, lors des deux périodes.

3.5 – Augmentation de la prévalence des symptômes digestifs pendant l'hospitalisation.



Des symptômes digestifs tels que vomissements, anorexie et diarrhée sont apparus pendant l'hospitalisation. L'anorexie a ainsi concerné jusqu'à 44% des enfants.

4-Sévérité de la grippe chez les enfants hospitalisés

Plusieurs critères cliniques ont été utilisés pour définir la gravité de l'atteinte chez les enfants hospitalisés au motif de grippe : taux et durée de la réhydratation parentérale, traitement à visée respiratoire, durée d'hospitalisation, surinfections bactériennes.

4.1 – Réhydratation parentérale

Taux de réhydratation parentérale

Période 1 : 25 enfants ont été perfusés.

Période 2 : 15 enfants ont été perfusés.

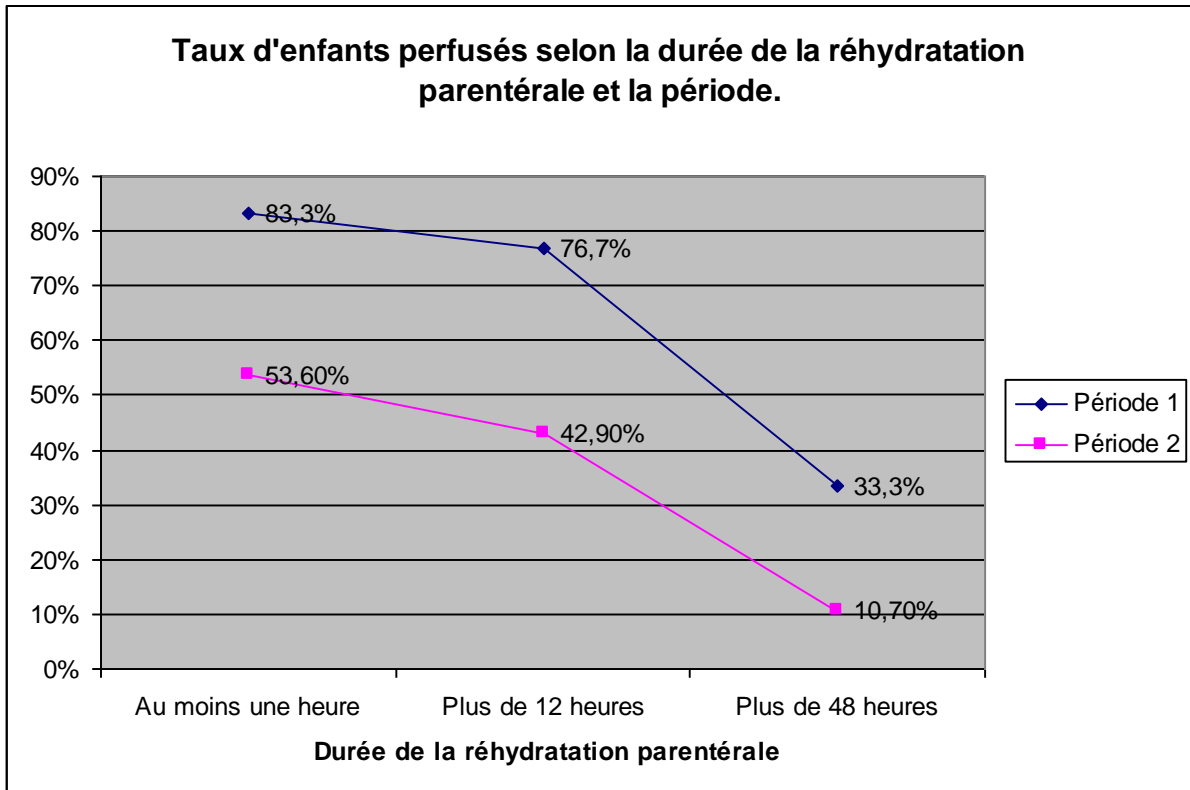
Les enfants ont été plus souvent perfusés en période 1 ; $p=0,014$

Durée de la réhydratation par voie intraveineuse

Classée en 3 tranches de durée :

- Moins de 12 heures ;
- 12 à 48 heures ;
- Plus de 48 heures.

4.1.1 - Taux de réhydratation parentérale.

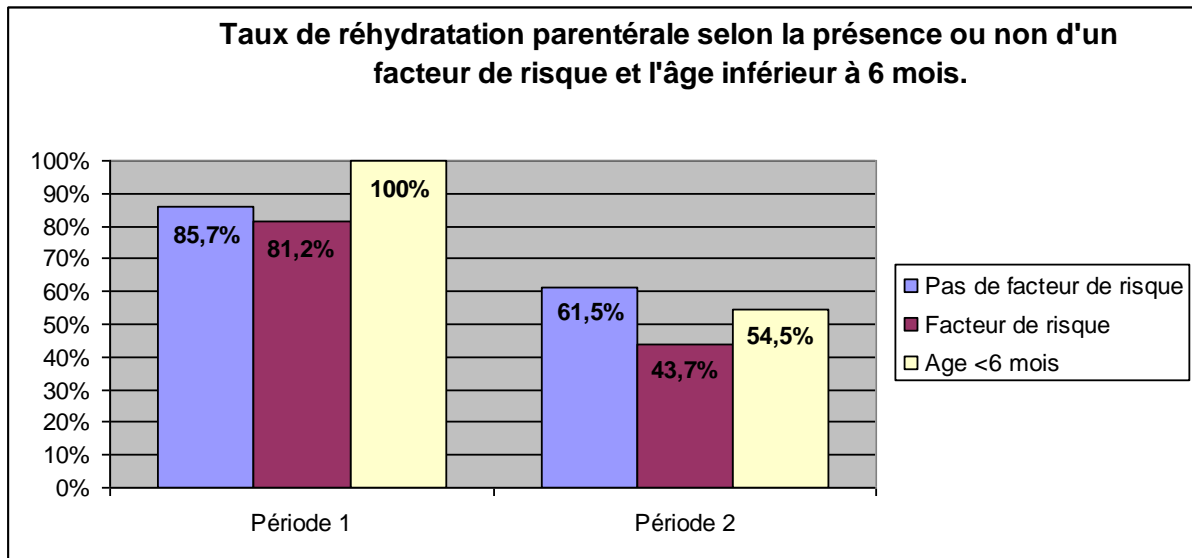


Le taux de réhydratation parentérale a été supérieur de 30% en période 1.

Un tiers des enfants a reçu une perfusion durant plus de 48 heures en période 1, contre seulement 1 sur 10 en période 2.

L'ensemble des enfants hospitalisés totalise un cumul de 1635 heures de perfusion, soit environ 68 jours, pour 58 enfants. Ces heures sont réparties ainsi : 1067 heures en période 1, et 568 heures en période 2.

4.1.2 - Facteurs de risque de grippe sévère et réhydratation intraveineuse.



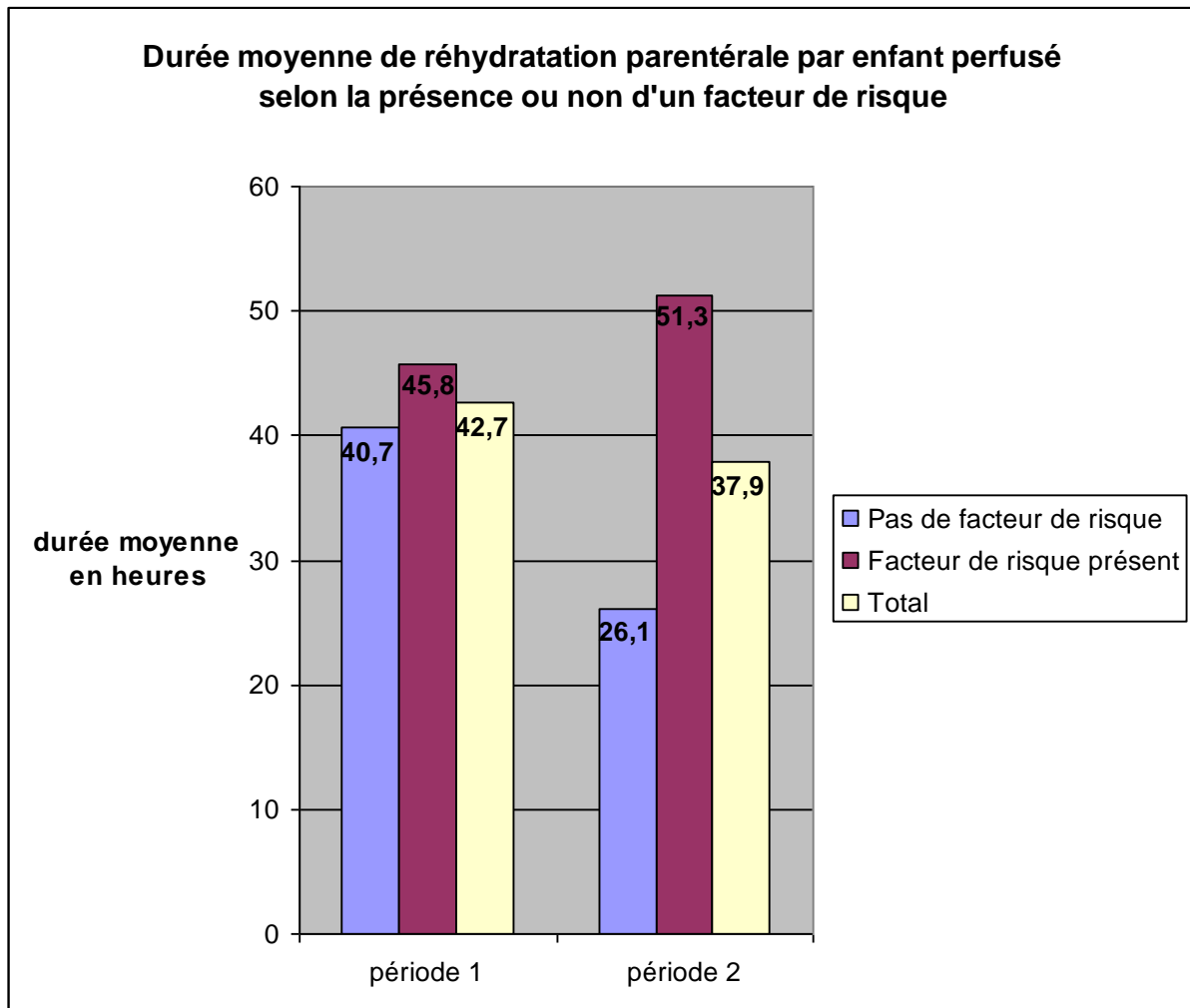
Le taux de réhydratation par voie intraveineuse a été plus élevé chez les enfants sans facteur de risque de grippe sévère ou compliquée.

Cette différence n'est pas statistiquement significative : $p=0,74$ en période 1 ; $p=0,34$ en période 2.

Seuls les nourrissons d'âge inférieur à 6 mois en période 1 ont eu un taux de réhydratation parentérale plus élevé que les enfants sans facteur de risque.

Cette différence n'est pas statistiquement significative : $p=0,33$ en période 1 ; $p=0,73$ en période 2.

4.1.3 - Facteur de risque de grippe sévère et durée moyenne de la réhydratation intraveineuse.



La durée moyenne de réhydratation parentérale a été plus grande pendant la période 1. Il n'y a pas de différence significative de la durée moyenne de réhydratation parentérale par enfant perfusé entre les 2 périodes : $p=0,67$.

Les enfants avec un facteur de risque de grippe sévère ou compliquée ont été perfusés plus longtemps que ceux qui n'avaient pas de facteur de risque, surtout en période 2. $p=0,58$ en période 1 ; et $p=0,25$ en période 2.

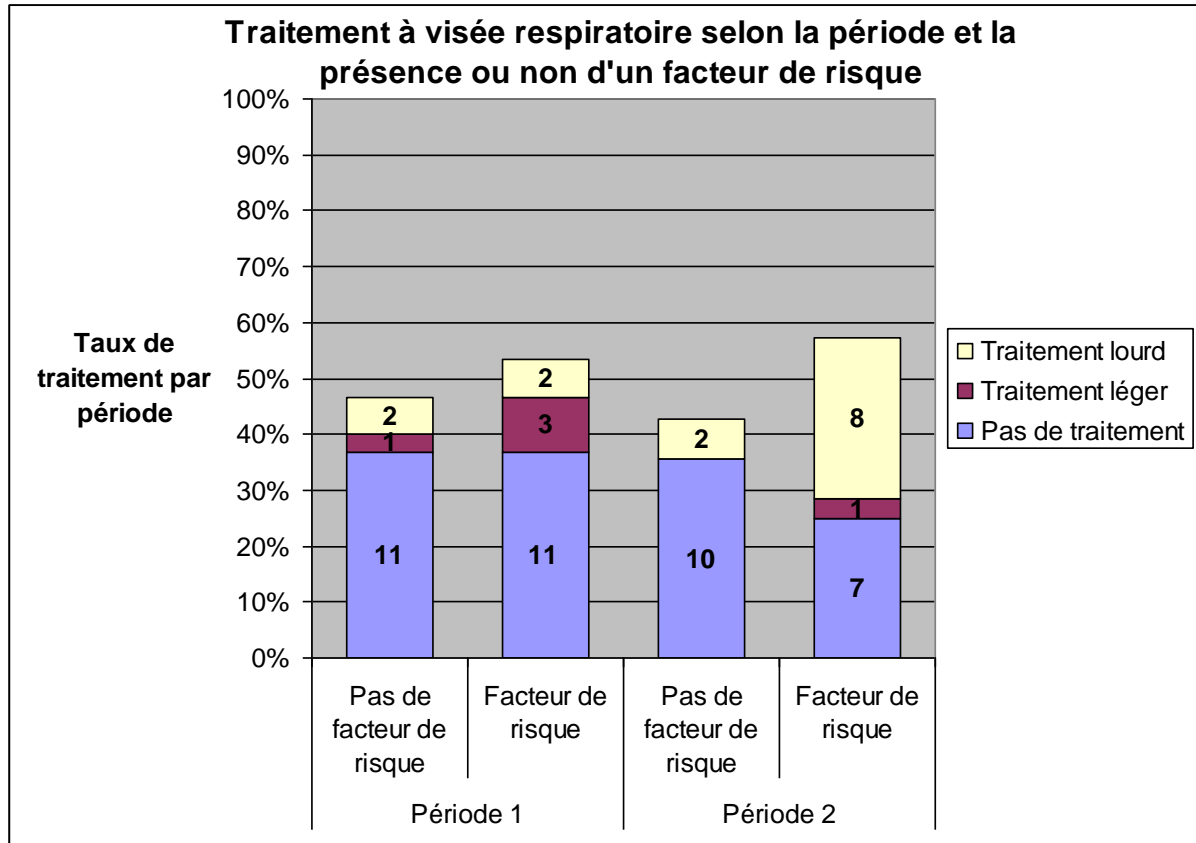
Les enfants avec facteur de risque de la période 2 ont été perfusés pour réhydratation par voie veineuse en moyenne deux fois plus longtemps que les enfants sans facteur de risque de la même période.

Pendant la période 1, la durée moyenne de perfusion a peu différencié selon la présence ou non d'un facteur de risque.

4.2 - Traitement à visée respiratoire

Traitement léger : moins de 6 aérosols de traitement bronchodilatateur.

Traitement lourd : 6 aérosols ou plus, et/ou oxygénothérapie.



Le taux de traitement à visée respiratoire a été plus élevé en période 2, 65% des enfants ont reçu un traitement en période 2, contre 27% en période 1 ($p=0,3$).

Le taux de traitement lourd par 6 aérosols ou plus et/ou oxygénothérapie a été plus élevé en période 2, $p=0,046$.

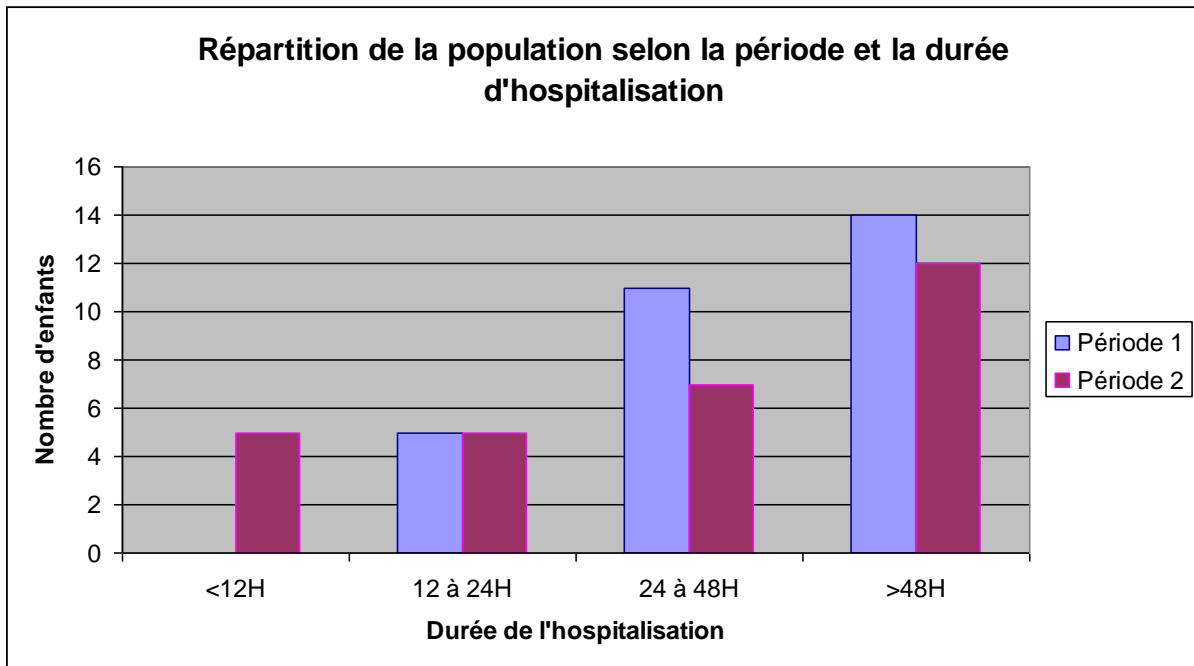
Les enfants porteurs d'un facteur de risque ont plus souvent reçu un traitement respiratoire, mais seulement en période 2.

En période 1, le taux de traitement respiratoire a été peu modifié par la présence d'un facteur de risque de grippe sévère ou compliquée.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes avec et sans facteur de risque : tous traitements $p=0,54$; traitement lourd $p=0,89$.

En période 2, le taux de traitement à visée respiratoire était de 16,7% en l'absence de facteur de risque, et 56,3% chez les enfants porteurs d'un facteur de risque de grippe sévère ; **$p=0,04$** (test exact de Fisher).

4.3 - Durée d'hospitalisation



Il y a eu plus d'hospitalisations de plus de 24 heures en période 1.

Cinq enfants ont été hospitalisés moins de 12 heures en période 2, aucun en période 1.

4.3.1 - Moyennes des durées d'hospitalisation :

Période 1 : la durée moyenne d'une hospitalisation a été d'environ 60 heures.

Période 2 : la durée moyenne d'une hospitalisation a été d'environ 59 heures.

Il n'y a pas de différence significative de la durée d'hospitalisation moyenne entre les 2 périodes : $p=0,81$.

-Enfants avec au moins un facteur de risque :

Période 1 : durée moyenne de 69 heures.

Période 2 : durée moyenne de 82 heures.

-Enfants sans facteur de risque :

Période 1 : 50 heures

Période 2 : 31 heures

Il n'y a pas de différence significative de la durée d'hospitalisation moyenne entre les enfants avec facteur de risque de grippe sévère ou compliquée et les autres en période 1.
 $p=0,11$

Il n'y a pas de différence significative de la durée d'hospitalisation moyenne entre les enfants avec facteur de risque de grippe sévère ou compliquée et les autres en période 2.
 $p=0,22$

Si l'on exclut l'enfant hospitalisé pendant 528 heures en période 2, alors les enfants avec facteur de risque ont été hospitalisés plus longtemps que les autres, sur le total des 2 périodes. $p < 10^{-6}$

Durée moyenne sans facteur de risque = 41,1 heures ; avec facteur de risque = 60,8 heures.

4.3.2 - Hospitalisation > 48 heures et facteur de risque

Les enfants porteurs d'au moins un facteur de risque ont été plus souvent hospitalisés pendant plus de 48 heures que les autres, sur le total des 2 périodes. $p = 0,04$.

4.3.3 - Durée d'hospitalisation et prise de Tamiflu®

La durée moyenne de l'hospitalisation a été plus grande pour les enfants qui ont reçu un traitement antiviral que pour ceux qui n'en ont pas reçu :

-Hospitalisation en moyenne de 79 heures si administration de l'antiviral dans le délai de 48 heures ;

-Hospitalisation en moyenne de 59 heures si administration après le délai ;

-Hospitalisation en moyenne de 42 heures chez les enfants qui n'ont pas reçu de traitement antiviral.

Les enfants traités par Tamiflu® ont été hospitalisés en moyenne 78 heures et les enfants non traités 42 heures. $p = 0,052$.

Si l'on exclut l'enfant hospitalisé 528 heures, la différence devient statistiquement significative : $p = 0,019$.

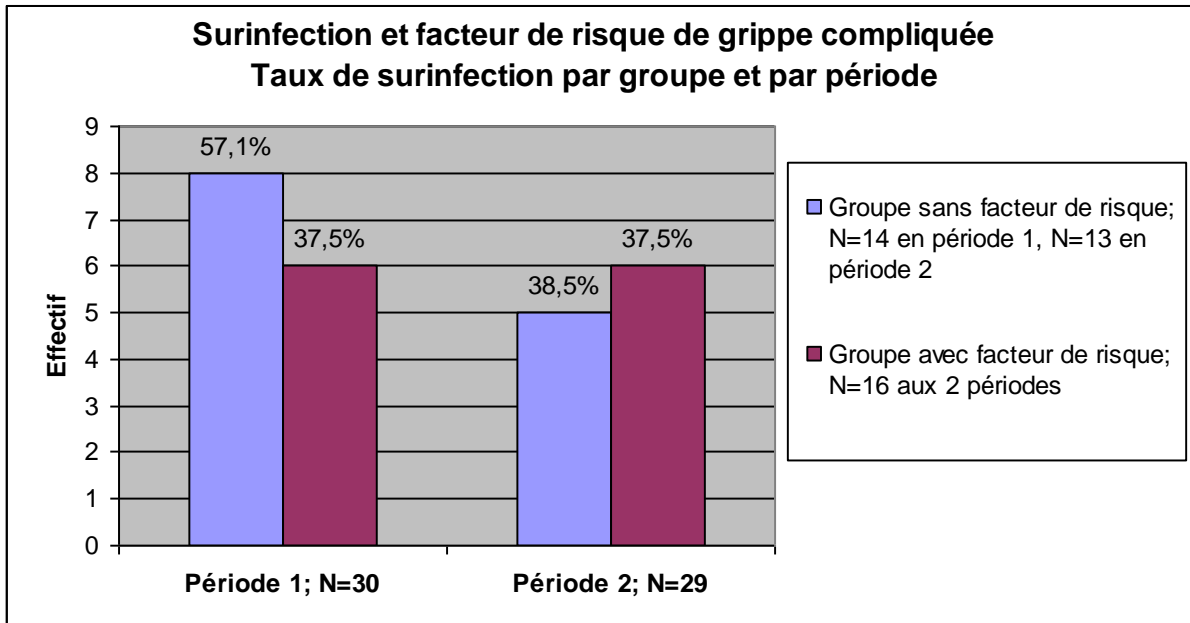
Les enfants recevant du Tamiflu® ont été plus souvent hospitalisés pendant plus de 48 heures que les enfants ne recevant pas de traitement antiviral. $p = 0,022$.

Parmi les enfants qui ont été hospitalisés dans les 2 premiers jours suivant l'apparition des symptômes, ceux traités par Tamiflu® ont été plus souvent associés à des hospitalisations de plus de 48 heures que les enfants non traités. $p = 0,026$.

4.4 - Surinfections bactériennes

Le taux d'enfants porteurs d'une surinfection bactérienne à l'admission ou pendant l'hospitalisation a été discrètement plus élevé en période 1, sans différence statistiquement significative : $p=0,5$.

- Période 1= 47% d'enfants hospitalisés avec surinfection ;
- Période 2= 38%.



Pendant la période 1, le taux de surinfection bactérienne a été plus élevé chez les enfants qui n'avaient pas de facteur de risque de grippe sévère ou compliquée, sans que la différence soit statistiquement significative : $p=0,28$.

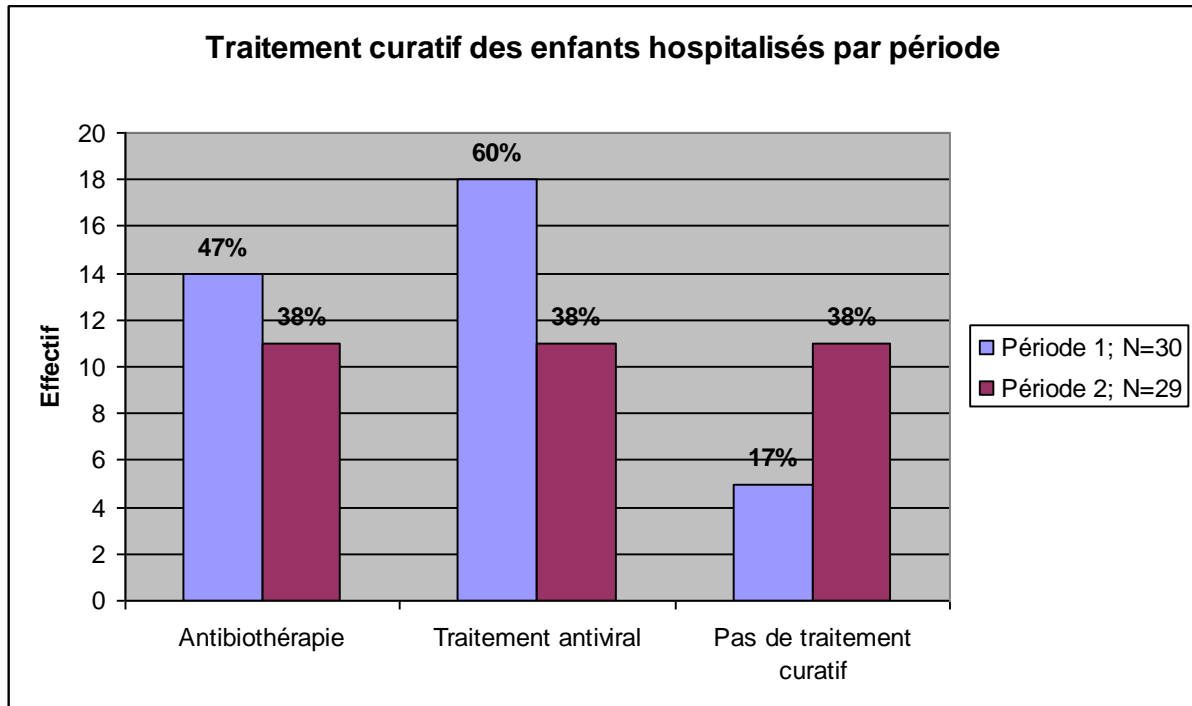
Plus de la moitié des enfants sans facteur de risque ont été atteints d'une surinfection.

Le taux de surinfection a été identique en période 2, que les enfants soient porteurs ou non d'un facteur de risque.

Le taux de surinfection bactérienne chez les enfants avec un facteur de risque de grippe compliquée a été le même durant les 2 périodes.

4.5 - Traitement curatif

Les enfants hospitalisés ont reçu un traitement symptomatique, et parfois un traitement curatif par antibiotique ou antiviral. Certains ont pu recevoir une antibiothérapie associée à un antiviral.



Les enfants hospitalisés en période 1 ont plus souvent reçu un traitement curatif que les enfants de la période 2.

Cette différence n'est pas statistiquement significative : $p=0,07$.

En période 1, 60% des enfants ont été traités par oseltamivir contre 38% en période 2. Cette différence est non significative : $p=0,09$.

4.6 – Cas sévères.

Ont été définis comme cas sévères les enfants qui ont été hospitalisés pendant plus de 48 heures

ET qui ont nécessité : -une réhydratation intraveineuse pendant plus de 48 heures
 OU -un traitement à visée respiratoire de 6 aérosols ou plus
 (oxygénothérapie, ventilation).

Selon cette définition de cas de grippe sévère, il y a eu 11 cas en période 1, et 10 en période 2.

Période 1, cas sévères :

- 7 pour réhydratation parentérale= 23,3% des enfants hospitalisés ;
- 4 pour traitement respiratoire= 13% des enfants hospitalisés.

Période 2, cas sévères :

- 0 pour réhydratation= 0%
- 10 pour traitement respiratoire= 34,5%

En période 1, les cas sévères ont été majoritairement déterminés par la nécessité d'une réhydratation intraveineuse pendant plus de 48 heures.

En période 2, tous les cas sévères ont été déterminés par la nécessité d'un traitement à visée respiratoire lourd.

Les cas définis comme sévères l'ont été pour des raisons différentes pendant la pandémie et l'hiver d'après. Pendant la pandémie, les cas sévères étaient en rapport avec des troubles digestifs et la nécessité d'une réhydratation intraveineuse prolongée. L'hiver suivant, les cas de grippe hospitalisés étaient sévères en raison de l'atteinte respiratoire.

<u>Résultats principaux</u>			
	Période 1 n=30	Période 2 n=29	p*
Âge : ≤ 4 ans 4 ans Âge médian	15 15 4 ans 1 mois	25 4 9 mois	p= 0,003
Symptomatologie -signes respiratoires seuls -signes digestifs associés à des signes respiratoires	30% 63%	52% 48%	p= 0,13
Hospitalisation pour troubles digestifs	57%	35%	p=0,087
Taux de réhydratation par voie intraveineuse	83%	52%	p= 0,04
Traitement respiratoire ≥6 aérosols, ou oxygénothérapie	4	10	p= 0,046
Cas sévères : -pour troubles digestifs -pour troubles respiratoires	11 sur 30 4=13% 7=23%	10 sur 29 0% 10=34%	p=0,004

p* : degré de significativité

Caractéristiques de la population étudiée

		<u>Période 1</u>		<u>Période 2</u>		<u>Total</u>	
Nombre d'enfants hospitalisés		30		29		59	
Age	<1 an	10	33%	15	52%	25	42%
	1 à 3 ans	5	17%	10	34%	15	26%
	≥ 4 ans	15	50%	4	14%	19	32%
Age moyen		4ans 8mois 4,7 ans		2ans 1mois 2,1 ans		3ans 5mois 3,4 ans	
Age médian		4 ans 1 mois 4,1 ans		9 mois 0,73 ans		1 an 5 mois 1,42 ans	
Sexe	Féminin	16	53%	15	52%	31	53%
	Masculin	14	47%	14	48%	28	47%

Facteurs de risque de grippe sévère ou compliquée.

Au moins un facteur de risque *	16	53%	16	55%	32	54%
-Affection respiratoire dont asthme	5	16,6%	4	13,8%	9	15,2%
-Affection neurologique	2	6,7%	1	3,5%	3	5%
-Déficit immunitaire	2	6,7%	1	3,5%	3	5%
-Prématurité <32 SA	1	3,3%	2	7%	3	5%
-Age < 6 mois	6	20%	11	38%	17	29%
Aucun facteur de risque	14	47%	13	45%	27	46%

* Certains enfants peuvent avoir plus d'un facteur de risque.

Résultat virologique	<u>Période 1</u>		<u>Période 2</u>		<u>Total</u>	
Grippe A	28	93,3%	13	44,8%	41	69,5%
Grippe B	2	6,7%	10	34,5%	12	20,3%
Inconnue	0		7	24,1%	7	11,8%

Vaccination

Recommandée	10	5
Effectuée	3	0

Consultations de ville

	<u>Période 1</u>		<u>Période 2</u>		<u>Total</u>	
Consultations	17	57%	16	55%	33	56%

Motifs de consultation :

-Hyperthermie	16	94%	12	75%	28	85%
-Motif respiratoire	8	47%	12	75%	20	61%
-Motif digestif	8	47%	5	31%	13	42%

Résultat de la consultation :

-Antiviral	1	0
-Antibiotique	8	1
-Traitement symptomatique seul	2	10
-Avis pédiatrique	8	6

*Certains enfants ont reçu un traitement avant d'être adressés aux urgences.

Parcours de soin

-Enfants adressés aux urgences par le médecin généraliste	8	6	14
-Enfants non adressés et consultant en 2 ^{ème} intention	9	10	19
-Pour le même motif	2	2	4
-Modification du motif	7	8	15
-Enfants consultant aux urgences en première intention	13	13*	26
-Hospitalisés d'emblée	9	10	19
-Hospitalisés au 2 ^{ème} passage	4	2	6

*Un enfant avec grippe diagnostiquée aux urgences a été hospitalisé pour un autre motif.

Motifs d'hospitalisation

	Période 1		Période 2		Total	
-Troubles digestifs	17	56,7%	10	34,5%	27	45,8%
-Gêne respiratoire	10	33,3%	10	34,5%	20	33,9%
-Tolérance de la fièvre	10	33,3%	7	24,1%	17	28,8%
-Très jeune âge	0		4	13,8%	4	6,8%
-Crise convulsive	2	6,7%	1	3,4%	3	5%
-Trouble hématologique	3	10%	0		3	5%
-Altération de l'état général	1	3,3%	0		1	1,7%
-Inquiétude parentale	2	6,7%	0		2	3,4%
-Surveillance	12	40%	22	76%	34	57,6%

**Signes cliniques : -présentés comme motif de consultation à l'accueil des urgences
-après examen clinique**

-Hyperthermie	24	80%	22	75,9%	46	78%
	29	96,7%	28	96,5%	57	97%
-Association de signes digestifs et respiratoires	3	10%	4	13,8%	7	11,9%
	19	63,3%	14	48,3%	33	55,9%
-Signes digestifs	17	56,7%	13	44,8%	30	50,8%
	19	63,3%	14	46,7%	33	55,9%
-Signes respiratoires	10	30%	12	41,4%	22	37,3%
	28	93,3%	29	100%	57	96,6%

Présentation clinique après examen.

Tableau respiratoire	9	30%	15	51,7%	24	40,7%
Tableau digestif	0		0		0	0%
Tableau mixte	19	63,3%	14	48,3%	33	54,2%
Syndrome grippal	1	3,3%	0		1	1,7%
Hyperthermie isolée	1	3,3%	0		1	1,7%

Répartition de l'effectif selon la durée de la perfusion

	Période 1		Période 2		Total	
Moins de 12 heures	2	6,7%	3	10,3%	5	8,5%
12 à 48 heures	13	43,3%	9	31%	22	37,3%
Plus de 48 heures	10	33,3%	3	10,3%	13	22%
Total d'enfants perfusés	25	83,3%	15	51,7%	40	67,8%

Durée moyenne de la perfusion en heures

Par enfant perfusé	42,7 (25)	37,9 (15)	40,9 (40)
Par enfant hospitalisé	35,6	20,3	28,2
Si absence de facteur de risque	40,7 (12)	26,1 (8)	34,9 (20)
Si facteur de risque	45,8 (13)	51,3 (7)	47,7 (20)

Enfants recevant un traitement à visée respiratoire

	<u>Période 1</u>		<u>Période 2</u>		<u>Total</u>	
Tous traitements	8	26,7%	11	39,3%	19	32,8%
Dont traitement lourd	4	13,3%	10	35,7%	14	24,1%
Sans facteur de risque	3	37,5%	2	18,2%	5	19,2%
Avec facteur de risque	5	62,5%	9	81,8%	14	42,7%
Pas de traitement	22	73,3%	17	60,7%	39	67,2%
Pas de facteur de risque	11	50%	10	59%		
Facteur de risque	11	50%	7	41%		

Surinfections bactériennes

	<u>Période 1</u>		<u>Période 2</u>		<u>Total</u>	
Enfants porteurs de facteur de risque.	6/16	37,5%	6/16	37,5%	12	37,5%
Enfants sans facteur de risque.	8/14	57,1%	5/13	38,5%	13/27	48,1%
Total	14/30	46,7%	11/29	38%	25/59	42,4%

Traitement curatif

Antibiothérapie	14	10
Antiviral	18	11
Dont association des 2	7	3
Pas de traitement	5	11

Durée d'hospitalisation

	<u>Période 1</u>	<u>Période 2</u>	<u>Total</u>
< 12 heures	0	5	5
12 à 24 heures	5	5	10
24 à 48 heures	11	7	18
> 48 heures	14	12	16

Durée moyenne d'hospitalisation (heures)

Effectif complet	60,2	59,2	59,7
Pas de facteur de risque	50	31,5	41
Facteur de risque	69	82	75,5

Durée d'hospitalisation et facteur de risque de grippe sévère ou compliquée sur les 2 périodes

	<u>Facteur de risque</u>	<u>Pas de facteur de risque</u>
Hospitalisation <48h	14	19
Hospitalisation >48h	18	8

Influence du Tamiflu® et du délai d'administration sur la durée d'hospitalisation

	<u>Moyenne</u>	<u>Médiane</u>
Délai <48h	79 heures	50 heures
Délai >48h	59 heures	56 heures
Pas de Tamiflu®	42 heures	38 heures

	<u>Hospitalisation ≤48h</u>		<u>>48h</u>		<u>Total</u>
Tamiflu®	12	41%	17	59%	29
Pas de Tamiflu®	20	71%	8	29%	28

Cas sévères = hospitalisés plus de 48 heures

	<u>Période 1</u>	<u>Période 2</u>
Et perfusion > 48h	7	0
Ou ≥ 6 aérosols	4	10
TOTAL =	11 enfants	10 enfants

DISCUSSION

La pandémie grippale de 2009 est la première de ce siècle. Elle s'est déclarée environ cinquante ans après la précédente pandémie, et quelques années après la vague d'inquiétude provoquée par le virus de la grippe aviaire. Depuis la dernière pandémie, la grippe de Hong-Kong, les moyens de lutte contre le virus grippal se sont développés : vaccins, antiviraux, et traitement des atteintes respiratoires en particulier. Mais les moyens de transport et d'échange favorisant la diffusion du virus se sont aussi développés, ainsi que le niveau moyen d'information de la population, bien loin de la censure du gouvernement français pendant la grippe espagnole.

La pandémie grippale de 2009 a été le sujet de nombreuses études épidémiologiques ayant pour objectifs une meilleure connaissance des caractéristiques du virus, et le niveau d'atteinte de la population afin d'évaluer les mesures de protection et améliorer le prochain plan de lutte anti-pandémie.

Nous avons souhaité étudier l'impact de la pandémie de 2009 chez les enfants, qui sont des sujets particulièrement vulnérables à l'infection grippale, au travers des enfants hospitalisés en pédiatrie au Centre Hospitalier de la Côte Basque.

L'impact de la pandémie grippale par rapport aux épidémies antérieures a été largement documenté. De nombreuses études, dans divers pays, ont montré que l'augmentation globale du nombre de malades et la sévérité de l'infection ont eu une incidence sur le recours aux soins et le nombre d'hospitalisations pour grippe. L'incertitude quant à la gravité de l'infection par le virus A(H1N1), et le climat d'inquiétude entretenu par les autorités de santé et les médias, ont probablement aussi favorisé l'augmentation du nombre d'hospitalisations, en motivant l'admission de patients qui seraient rentrés à leur domicile après consultation pendant une épidémie saisonnière classique. La majoration du recours aux soins hospitaliers a été mesurée au niveau national par l'InVS : pendant la pandémie et tous âges confondus, le nombre d'hospitalisations après passage aux urgences a été multiplié par 8 comparé à l'hiver précédent (réseau Oscour). La proportion d'hospitalisations parmi les syndromes grippaux était de 0,3% lors des 10 précédentes épidémies, elle a augmenté à 1% pendant la pandémie. Ce surcroît d'activité a aussi été observé dans le secteur pédiatrique.

En raison de la circulation du virus H1N1, les services d'accueil d'urgence pédiatriques de la région PACA ont vu leur activité augmenter de 10,2% durant le 3^{ème} trimestre 2009 par rapport au même trimestre de l'année 2008 pendant lequel sévissait pourtant l'épidémie de bronchiolite. Une étude multicentrique belge menée dans quatre hôpitaux, a montré un excès de consultation aux SAU pédiatriques de 18% pendant la période pandémique en 2009, comparé aux mêmes mois des 3 années précédentes [23].

Partant de ce constat issu de la comparaison de la pandémie de 2009 avec les épidémies saisonnières antérieures, nous avons choisi de comparer l'impact de la pandémie au virus A(H1N1) avec l'épidémie suivante dans le service pédiatrique du CHCB, en étudiant tous les cas hospitalisés pour infection grippale. Nous avons souhaité observer les conséquences de la période pandémique sur les enfants hospitalisés lors de la deuxième année de circulation du virus. Cette étude a été motivée par plusieurs observations empiriques faites pendant l'épidémie 2010-2011 : la population touchée par la grippe était très jeune, il y avait

de nombreux cas d'atteinte respiratoire sévère, les enfants porteurs d'une maladie chronique n'étaient pas vaccinés, les parents n'étaient pas informés de la circulation du virus H1N1 pour la deuxième année consécutive. Cette impression allait à l'encontre de l'attente de conséquences bénéfiques de la pandémie sur l'épidémie suivante pour la population pédiatrique : acquisition d'une immunité, apprentissage des mesures d'hygiène et prévention par la vaccination, protection des sujets fragiles.

Ainsi, nous avons choisi de recueillir les dossiers des enfants hospitalisés au motif de grippe pendant ces deux années consécutives afin de comparer les deux épidémies sur plusieurs aspects : populations atteintes, symptomatologie de l'infection, cas sévères. Notre recherche bibliographique n'a retrouvé aucune étude comparant spécifiquement les enfants hospitalisés pour grippe pendant la pandémie de 2009/2010 avec l'épidémie suivante.

Ce recueil de données rétrospectif est soumis à divers biais : biais de classement car recueil non standardisé et informations manquantes ou imprécises, notamment pour l'étude du parcours de soin pré-hospitalier qui était rapporté par les parents sans faire l'objet d'un questionnaire préétabli.

Les effectifs de nos échantillons sont faibles. Ainsi, certaines différences observées se sont avérées non significatives après test statistique.

Il existe également un biais de recrutement des patients car la prise en charge d'un enfant suspect de grippe impliquait une consultation systématique aux urgences pédiatriques du CHCB pendant la pandémie, et pas l'année suivante. Les enfants hospitalisés sont un échantillon qui n'est pas représentatif de la population pédiatrique, les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à l'épidémie dans son ensemble.

Nous avons été confrontés à un biais d'analyse car les deux groupes obtenus ne sont pas d'âge comparable, rendant l'interprétation de différences observées en termes de symptomatologie ou de sévérité difficile. Les analyses multi variées n'ont pas été contributives en raison d'effectif trop faibles.

La sélection des dossiers a été réalisée à partir du codage des diagnostics et rapportait 43 enfants hospitalisés pendant la pandémie, et 30 pendant la saison 2010/2011.

Une étude suédoise, portant sur 502 enfants hospitalisés pour grippe clinique pendant les 6 mois de la pandémie et systématiquement prélevés pour RT-PCR a montré que le virus H1N1 était retrouvé chez seulement 16,5% des patients [24].

Nous avons donc décidé d'éliminer les diagnostics possiblement faits par excès en ne conservant que les dossiers des enfants qui avaient eu un diagnostic virologique par RT-PCR ou test de diagnostic rapide. Ce choix a conduit au retrait de 13 dossiers pendant la pandémie, et un seul pendant l'épidémie suivante.

Sur l'intervalle de temps concerné, cinquante-neuf enfants avaient un diagnostic de grippe confirmée par test virologique. Trente enfants ont été hospitalisés au CHCB pendant la pandémie de 2009, du 26 août 2009 au 18 février 2010, et 29 enfants ont été hospitalisés pendant l'épidémie suivante, du 24 décembre 2010 au 12 mars 2011.

En comparaison avec la saison post-pandémique, la pandémie n'a donc pas eu d'impact sur le nombre d'enfants hospitalisés au CHCB, similaire sur les deux années consécutives. Nous pensions qu'il y aurait eu moins d'enfants nécessitant une hospitalisation en 2010/2011, avec une épidémie revenant au niveau d'intensité des épidémies saisonnières antérieures. De plus, le nombre de 29 enfants hospitalisés en post-pandémique est

probablement sous-estimé car le diagnostic virologique a été réalisé exclusivement avec le TDR, dont la sensibilité est d'environ 60%. Pendant la pandémie, la RT-PCR, d'une meilleure sensibilité, a été plus souvent utilisée, permettant de diagnostiquer l'infection virale chez 23 enfants sur 30.

L'interprétation de ce résultat par rapport aux données de la littérature est compliquée, car peu d'études ont comparé la pandémie grippale à l'épidémie post-pandémique, et aucune n'a étudié spécifiquement la population pédiatrique. De plus, l'observation faite au CHCB concerne tous les cas hospitalisés, or la plupart des études s'est concentrée sur les cas sévères uniquement, admis en réanimation ou soins intensifs, en raison du grand nombre de cas hospitalisés pendant la pandémie [25].

Notre résultat diffère de l'observation faite au niveau national par l'InVS : le recours aux soins hospitaliers a été plus important en 2009 qu'en 2010/2011, l'impact en termes de formes graves et de décès ayant été réduit de moitié lors de la deuxième année de circulation du virus A(H1N1)2009 [26]. La proportion d'hospitalisation après consultation aux urgences est revenue à 0,3% en 2010/2011, alors qu'elle était à 1% en 2009. La proportion moyenne hebdomadaire d'hospitalisation pour grippe clinique parmi l'ensemble des hospitalisations était de 0,48% pendant la pandémie, et a diminué à 0,14% durant la saison 2010/2011.

Certaines analyses comme l'étude de Lehnert [27] en Allemagne, ou l'étude de Viasus [28] dans 14 hôpitaux en Espagne, ont montré une plus grande sévérité pour l'épidémie post-pandémique.

Les résultats des analyses comparatives sont donc discordants quant à la sévérité des deux épidémies grippales successives.

Le nombre de passages mensuel au SAU pédiatrique pendant la période pandémique a été discrètement supérieur en septembre et novembre par rapport à l'année suivante (2010/2011), mais tout en restant inférieur à ce qui a été observé en 2011/2012. La première circulation du virus n'a donc pas été responsable d'une augmentation anormale du nombre de consultations aux urgences.

Une augmentation du nombre de passages aux urgences a ensuite été observé à partir de janvier jusqu'en mars pour les deux périodes étudiées, mais le nombre de patients ayant consulté aux urgences a été inférieur pendant la pandémie par rapport à 2010/2011.

Contrairement à ce qu'ont rapporté les observations nationales en termes de recours hospitalier, il n'y a pas eu de diminution du nombre de cas d'enfants hospitalisés pour grippe pendant l'hiver post-pandémique au CHCB. L'épidémie de 2010/2011 a eu sur les admissions pour grippe une répercussion d'intensité identique à la pandémie, voire même supérieure, en raison de la concentration des cas dans le temps.

Les cas d'enfants hospitalisés ont été répartis sur une plus longue période durant la pandémie, le cas le plus précoce et le cas le plus tardif étant espacés de 26 semaines. Pendant l'hiver 2010/2011, la circulation des virus grippaux s'est faite plus tardivement, et sur une durée plus courte, de huit semaines. Cette concentration dans le temps des cas d'enfants hospitalisés pour grippe a probablement participé au sentiment d'intensité de l'épidémie dans le SAU pédiatrique.

La fragilité de la population pédiatrique fait que les plus jeunes enfants ont un taux d'hospitalisation élevé lors d'une grippe saisonnière. Le risque d'hospitalisation d'un enfant

de moins d'un an en bonne santé est identique à celui d'un adulte à risque de grippe sévère ou de complication. Le nombre d'hospitalisations pour 10000 enfants va de 104 pour les nourrissons de moins de 6 mois, à 19 pour les 1 à 3 ans. Le risque le plus élevé de forme grave et de décès concerne les moins de 6 mois [29]. A ces observations lors des épidémies saisonnières sont venues s'ajouter les premières données du virus pandémique.

Le nouveau variant grippal (H1N1)2009 a très vite été caractérisé par les formes graves touchant préférentiellement les sujets jeunes et en bonne santé, habituellement préservés des atteintes grippales sévères.

La plupart des études réalisées ont retrouvé une moyenne d'âge plus élevée chez les enfants hospitalisés pendant la pandémie que pendant les épidémies saisonnières : 6,4 ans contre 3,3 ans pour les épidémies saisonnières à l'hôpital pédiatrique de Toronto [30], âge médian 4,15 ans dans une étude multicentrique du Nord de l'Italie [31], 5,2 ans dans l'étude d'Udompornwattana en Thaïlande [32].

A chaque épidémie grippale, les nourrissons de moins d'un an sont habituellement les plus touchés parmi la population pédiatrique. Ceci s'explique par la protection des enfants plus âgés, grâce à l'immunité croisée conférée par le contact antérieur avec le virus grippal. Les enfants qui ont été en contact avec le virus sont protégés contre une nouvelle infection l'année suivante, par le même virus, ou par un variant. Au cours d'une épidémie, 30 à 40% des enfants sont touchés, et un tiers des nourrissons est infecté au cours de la première année [33]. Une grande proportion des enfants âgés d'un an et plus ont donc déjà été en contact avec le virus circulant ou son ancêtre, et sont ainsi protégés, alors que les moins d'un an qui sont nés entre deux épidémies ont une immunité naïve vis-à-vis du virus grippal. L'absence de protection immunitaire et la fragilité des nourrissons expliquent qu'ils représentent habituellement une importante proportion des enfants hospitalisés pour grippe.

Au CHCB, la moitié des enfants hospitalisés pour grippe pendant la pandémie avait plus de quatre ans, pour un âge moyen de quatre ans et huit mois. Cette observation est concordante avec les rapports d'autres centres européens. Pourtant pendant la pandémie, la fragilité des nourrissons et la prudence des praticiens ont conduit à un taux d'hospitalisation de 30% chez les moins de 6 mois en région PACA [34]. Les moins de 6 mois sont restés la tranche d'âge avec le taux d'hospitalisation pour grippe le plus élevé parmi la population.

Les enfants hospitalisés pour grippe au CHCB lors de l'épidémie suivante étaient beaucoup plus jeunes, la moitié des enfants ayant moins d'un an, avec une moyenne d'âge de 9 mois. L'abaissement de l'âge moyen des enfants hospitalisés pour grippe en 2010/2011 est à mettre en relation avec l'immunisation contre le virus A(H1N1) d'une grande proportion des plus d'un an au cours de l'année précédente.

Les nourrissons de moins de 6 mois ont représenté 38% (n=11) des enfants hospitalisés au CHCB pour grippe en 2010/2011, contre 20% (n=6) pendant la pandémie. Nous nous attendions à ce que la prudence des praticiens et la menace des formes graves pendant la pandémie conduisent à de nombreuses hospitalisations chez les plus petits, or ils ont été moins touchés que pendant l'épidémie suivante. Il est peu probable que cette faible atteinte des moins de 6 mois soit le résultat de l'efficacité de la vaccination de l'entourage contre le virus H1N1 pendant la pandémie, car la couverture vaccinale a été faible. Cette protection relative des nourrissons pendant la pandémie peut être le reflet du respect des mesures barrières et d'hygiène : éviction des contacts avec les sujets suspects de grippe et des lieux publics, port de masque et lavage des mains. Cette modification des habitudes est probablement la raison du décalage dans le temps de l'épidémie de bronchiolite qui a été

décrite pendant la pandémie, retardée de 2 à 3 semaines au niveau national par rapport aux années précédentes.

De la même façon, l'analyse du nombre d'enfants hospitalisés pour bronchiolite (diagnostic principal ou associé) en pédiatrie au CHCB en 2009/2010, montre que le pic d'hospitalisation a eu lieu en février, avec de nombreux cas en mars, bien après la vague d'hospitalisation pour grippe.

Les mesures préventives et conseils d'hygiène auraient alors été moins suivis pendant l'hiver 2010/2011, exposant les nourrissons à de plus nombreuses infections respiratoires. Cette hypothèse est étayée par la concordance dans le temps entre les hospitalisations pour grippe et pour bronchiolite.

Le nombre de nourrissons hospitalisés en 2010/2011 est cohérent avec le ressenti qu'ont eu les soignants d'une épidémie touchant particulièrement les tous petits, et l'impression d'un effet « rebond » après la pandémie. Les parents de nourrissons hospitalisés en raison d'une infection par le virus H1N1 étaient parfois surpris par le diagnostic, n'ayant pas été informés de la poursuite de la circulation du virus pour la seconde année consécutive. Certains parents pensaient que le virus H1N1 avait disparu avec la fin de la pandémie, et ne prenaient pas de précautions particulières, à l'origine d'un recul de l'utilisation des mesures de protection élémentaires et de prévention de la transmission du virus, favorisant l'atteinte des nourrissons.

L'étude de tous les enfants porteurs d'un facteur de risque de grippe sévère ou compliquée hospitalisés pour grippe au CHCB, enrichit l'hypothèse que les mesures de protection ont été efficaces pendant la pandémie, mais moins bien suivies en 2010/2011.

Le taux d'enfants porteurs d'un facteur de risque de grippe sévère ou compliquée a été identique pour les 2 périodes : 53% pendant la pandémie, et 55% l'hiver d'après.

La population des enfants à risque de grippe sévère ou compliquée a été particulièrement visée par le dispositif de protection établi par les autorités de santé pendant la pandémie, afin de limiter le nombre de formes graves et de décès. Nous pensions que l'information alors reçue par les parents d'enfants atteints d'une pathologie chronique favorisante aurait valeur d'apprentissage pour l'épidémie suivante. Ceux-ci avaient été abondamment informés de la nécessité de vacciner leur enfant, de respecter les mesures d'hygiène pour éviter la contagion. Et pourtant le pourcentage d'enfants à risque parmi les enfants hospitalisés est resté le même sur les deux périodes, environ un enfant sur deux.

Ce taux est supérieur aux données de l'étude suisse d'Heininger avec 25% d'enfants porteurs d'une maladie chronique pendant la pandémie et 33% pendant les épidémies saisonnières [35]. Il est inférieur aux taux observés au Canada par O'Riordan avec 79% de porteurs de facteur de risque en 2009 et 73% lors des épidémies saisonnières. Une étude multicentrique espagnole réalisée pendant l'épidémie 2010/2011 sur les enfants hospitalisés de 6 mois à 18 ans a montré un taux de pathologie à risque de 38,5% [36]. L'étude belge multicentrique de Blumental a montré une prévalence des facteurs de risque chez les enfants hospitalisés pendant la pandémie proche de celle observée au CHCB avec 47% [23].

Ces différentes études rapportent donc une prévalence des facteurs de risque de grippe sévère chez les enfants hospitalisés pendant la pandémie qui varie fortement selon la zone géographique. Les pratiques varient selon les centres hospitaliers, l'hospitalisation quasi-systématique d'enfants porteurs d'un facteur de risque, ou l'admission de nombreux enfants

non-porteurs de facteurs de risque ont pu augmenter ou diminuer la proportion des enfants à risque parmi les enfants hospitalisés pour grippe.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux épidémies dans la prévalence des différents facteurs de risque de grippe sévère. Il y a eu seulement 6 enfants de moins de 6 mois hospitalisés pour grippe pendant la pandémie, contre 11 pendant l'épidémie suivante, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,12$).

Le pourcentage d'enfants hospitalisés porteurs d'une pathologie pulmonaire chronique, deuxième facteur de risque en prévalence, a été de 17% pendant la pandémie et 14% l'hiver suivant. Ces valeurs sont inférieures à celles observées dans l'étude de Marcos au Brésil (48%) [39] et celle d'O'Riordan au Canada (22%) [33], mais supérieures à celles des études de Da Dalt en Italie du nord (13%) [34] et Chen à Taïwan (3%) [37].

L'apprentissage des mesures de protection contre le virus grippal pandémique, pour les enfants à risque, n'a pas permis de faire diminuer la proportion de ces enfants parmi les enfants hospitalisés lors de l'épidémie suivante.

Mais nous pouvons aussi interpréter cette observation différemment, en faisant l'hypothèse que les enfants porteurs d'un facteur de risque de grippe sévère ont été particulièrement protégés pendant la pandémie. Le nombre d'hospitalisations aurait été fortement abaissé comparé non pas aux épidémies saisonnières, mais à ce qu'il aurait pu être sans le respect des mesures préventives. Ces mesures préventives bien appliquées auraient ainsi permis de contenir le nombre d'hospitalisations et le taux d'enfants à risque au même niveau que lors d'une épidémie saisonnière. Il serait intéressant de compléter notre comparaison de la pandémie avec l'épidémie suivante par l'étude des épidémies saisonnières antérieures, pour mieux appréhender l'impact de la pandémie sur l'hospitalisation des enfants avec facteur de risque de grippe sévère, et interpréter les particularités de l'année post-pandémique avec plus de recul. Mais la confirmation du diagnostic virologique chez les enfants hospitalisés pour grippe était très rarement faite lors des épidémies qui ont précédé la pandémie. En revanche, l'expérience acquise au cours de la pandémie et le développement du test de diagnostic rapide ont modifié l'attitude vis-à-vis du diagnostic de grippe au CHCB les années suivantes. Tous les enfants hospitalisés à Bayonne pour suspicion de grippe les années qui ont suivi la pandémie ont bénéficié d'une confirmation diagnostique grâce au TDR. Ainsi, nous savons que lors de la saison 2011/2012, 26 enfants ont été hospitalisés au CHCB pour grippe confirmée, entre le 6 janvier 2012 et le 30 mars 2012.

Nous nous sommes interrogés sur l'impact de la pandémie sur le recours aux soins, et avons recueilli dans les dossiers médicaux des enfants hospitalisés toutes les informations disponibles concernant leur parcours de soin. La surcharge de travail ressentie dans le service d'urgence pédiatrique lors de la pandémie était associée à de nombreuses consultations pour des symptômes grippaux sans gravité, patients qui auraient habituellement consulté leur médecin traitant. Le recours au médecin généraliste a-t-il été modifié par la pandémie? Nous avons distingué trois groupes de patients : ceux adressés par un médecin généraliste, ceux qui sont venus aux urgences après avoir consulté un médecin au préalable et ceux qui ont consulté au SAU pédiatrique en première intention.

Dans le groupe des enfants hospitalisés pour grippe, le recours au médecin généraliste avant la consultation aux urgences a été le même quelle que soit la période. 57% des enfants

hospitalisés ont eu une consultation en ville pour grippe pendant la pandémie, comme pendant l'hiver qui a suivi. Les parents d'enfants malades n'ont pas déserté les cabinets médicaux, et la proportion d'enfants qui se sont rendus directement aux urgences sans consulter un médecin généraliste a donc été identique lors des 2 épidémies.

Cette observation ne concernant que les enfants hospitalisés, l'interprétation ne peut être extrapolée à tous les enfants suspects de grippe qui ont consulté aux urgences, parfois en réponse à une inquiétude non justifiée. Dans ce contexte de pandémie, les médecins généralistes ont manifesté leur sentiment d'avoir été mis à l'écart, puis utilisés, au gré des recommandations officielles. Il aurait été intéressant d'étudier l'impact d'une consultation de ville préalable sur le nombre de consultations aux urgences non justifiées par la sévérité de l'atteinte clinique. Cela permettrait d'évaluer le rôle du médecin généraliste en première ligne de soin, filtre indispensable des SAU en période de pandémie.

Les enfants adressés aux urgences pédiatriques par les médecins généralistes ont tous été hospitalisés après leur consultation au SAU.

Les enfants qui n'ont pas été adressés par le médecin généraliste ont reçu un traitement à leur domicile, et se sont ensuite rendus spontanément au SAU pédiatrique. Leur nombre est comparable sur les deux périodes, pour un total de dix-neuf enfants pour les 59 hospitalisés. Parmi ces dix-neuf enfants, la consultation aux urgences a été motivée par la modification des signes cliniques dans quinze cas, et par la persistance de la fièvre ou de signes digestifs dans quatre cas. Trois enfants ont pu regagner leur domicile avant d'être hospitalisés à la deuxième consultation aux urgences.

Dans 80% des cas, c'est donc une modification de la symptomatologie qui a conduit un enfant, jusque là traité au domicile, à consulter au SAU et être hospitalisé. Les seuls enfants qui sont venus consulter aux urgences pour les mêmes motifs que chez le médecin ont dû être hospitalisés en raison de vomissements ou diarrhées persistants malgré le traitement, ou hyperthermie persistante révélatrice d'une surinfection.

Il n'y a donc pas eu redondance entre les soins de ville et les soins hospitaliers, dans la population des enfants hospitalisés.

Le nombre d'enfants qui sont venus consulter directement aux urgences est comparable pendant les 2 périodes : 13 pendant la pandémie et 12 l'hiver d'après, soit 43% des enfants hospitalisés pour chaque période. Lors de la pandémie, quatre enfants avaient été renvoyés à leur domicile avant d'être hospitalisés à la deuxième consultation. Ils étaient deux en 2010/2011.

Ces données nous permettent d'observer que pour 13 enfants pendant la pandémie, les parents avaient perçu à juste titre un caractère de gravité, puisque la consultation aux urgences en première intention a conduit à une hospitalisation.

Au total, parmi tous les enfants hospitalisés pour grippe, les plus nombreux ont été ceux qui se sont présentés aux urgences en première intention, suivis de ceux qui ont choisi de venir consulter aux urgences et qui avaient déjà consulté un médecin auparavant. Les enfants admis après avoir été adressés par leur médecin traitant ont représenté une minorité.

Il n'y a pas eu de différence notable du parcours de soin entre les deux périodes, pour la population des enfants hospitalisés. Dans ce groupe de patients, nous n'avons pas mis en

évidence de « surconsommation » du service d'accueil d'urgence pédiatrique pendant la pandémie, ni de changement dans le recours au médecin traitant.

Les courbes du nombre d'enfants hospitalisés en fonction du délai depuis le début des symptômes montrent que lorsque le délai est supérieur à 48 heures, les enfants ont majoritairement eu le temps de consulter un médecin généraliste. Cette relation est particulièrement nette lors de l'épidémie 2010/2011.

L'évolution du nombre d'enfants hospitalisés en fonction du délai d'apparition des symptômes lors de la pandémie montre une nette augmentation au 4^{ème} jour, probablement en rapport avec la ré ascension hyperthermique de la grippe, ou une surinfection débutante.

La majorité des enfants qui ont consulté directement aux urgences l'ont fait dans les 48 premières heures de l'évolution des symptômes. C'est le reflet d'une bonne perception de la sévérité de l'atteinte clinique par les parents, qui jugent les soins hospitaliers nécessaires et préfèrent se rendre directement aux urgences. Par ailleurs, les urgences sont parfois utilisées comme seul recours pour des soins rapides le week-end ou en période nocturne. Le délai entre le début des symptômes et la prise en charge hospitalière nécessaire est potentiellement liée aux complications de la grippe, voire la mortalité. En Inde, l'étude de 117 enfants hospitalisés pour grippe H1N1 confirmée de septembre 2009 à février 2011, a révélé des chiffres différents. La durée médiane entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 7 jours, et le taux de mortalité était de 29% [38].

La grippe est une maladie à l'expression clinique variable selon les patients. La particularité pédiatrique, outre les symptômes moins stéréotypés que chez l'adulte (syndrome grippal et atteinte des voies aériennes supérieures), est l'absence de verbalisation des signes chez les plus petits. Le médecin débute son examen clinique par ce que lui présentent en premier les parents : le motif de la consultation.

Le motif le plus fréquemment énoncé par les parents pour la consultation du médecin généraliste est l'hyperthermie, quelle que soit la période. Il y a ensuite une différence dans les motifs pour signes associés, avec pendant la pandémie une prévalence égale des signes respiratoires et digestifs, alors que pendant l'épidémie suivante, les parents ont consulté plutôt pour des signes respiratoires.

Cette tendance se modifie lors de la consultation aux urgences. Après l'hyperthermie, le motif avancé par les parents lors de la pandémie a été majoritairement digestif, concernant 57% des enfants, alors qu'il y avait un équilibre entre les motifs respiratoires et digestifs lors de la saison 2010/2011, avec 45% des enfants pour chaque motif.

Il y a donc eu une augmentation de la prévalence des signes digestifs, entre la consultation du médecin généraliste et la consultation aux urgences, dans les deux périodes. L'intervalle de temps entre les 2 consultations a pu laisser apparaître de nouveaux symptômes, en rapport avec l'atteinte digestive.

Le motif de consultation pour atteinte digestive était ainsi plus souvent retrouvé lors de l'admission aux urgences.

Nous avons ensuite comparé la prévalence de ces signes observés par les parents et motivant la consultation, aux symptômes retrouvés par l'examen aux urgences.

L'hyperthermie n'a pas été mentionnée par les parents comme motif de consultation chez 17 et 21% des enfants effectivement fébriles pendant la pandémie et en 2010/2011.

L'examen par le pédiatre au SAU n'a quasiment pas augmenté la prévalence des signes digestifs au cours des deux périodes. Cela signifie que les parents ont proposé l'atteinte digestive comme motif de consultation à chaque fois que ces signes étaient présents. Les vomissements, l'anorexie, les diarrhées et les douleurs abdominales sont des signes inquiétants, qui ont toujours été mentionnés comme motif de consultation lorsqu'ils étaient présents. L'examen par le médecin n'a que très rarement décelé un symptôme d'atteinte digestive non signalé par les parents à l'admission.

L'observation inverse a été faite pour les signes respiratoires. Pendant la pandémie, les parents ont proposé un signe respiratoire dans leurs motifs de consultation pour 33% des enfants, alors que l'examen clinique a retrouvé des symptômes respiratoires chez 93% des enfants hospitalisés. En 2010/2011, un signe respiratoire a été proposé comme motif de consultation pour 41% des enfants, alors que l'examen a retrouvé des symptômes respiratoires chez 100% des enfants.

Ainsi la prévalence de l'atteinte respiratoire a augmenté, entre les signes motivant la consultation et les symptômes retrouvés après l'examen clinique, de 180% pendant la pandémie et 143% en 2010/2011. Si les parents n'avaient proposé un signe respiratoire comme motif de consultation que chez environ un tiers des enfants infectés par la grippe, la quasi-totalité avait des symptômes d'atteinte des voies respiratoires, révélés secondairement par l'examen.

Les parents, lors de leur décision de venir consulter aux urgences, sont surtout motivés par les signes digestifs. Ces signes sont systématiquement mentionnés à l'accueil des urgences car vécus comme les plus préoccupants, ou nécessitant un avis médical rapide ou une prise en charge adaptée. Il est compréhensible d'avoir recours aux urgences pédiatriques quand l'enfant souffre de vomissements incoercibles ou diarrhée sévère avec déshydratation. Dans ces situations, les parents n'ont pas toujours jugé utile de mentionner les signes respiratoires tels que la toux ou la rhinorrhée, qui pouvaient aider à diagnostiquer la grippe.

Une jeune fille a ainsi été admise pour douleur abdominale fébrile suspecte d'appendicite, et c'est la surveillance qui a permis d'observer les signes de virose ORL guidant le test de diagnostic.

Dans d'autres cas plus fréquents, c'est un signe banal tel que l'anorexie chez un nourrisson qui motivait la consultation alors que l'examen clinique trouvait une toux fébrile avec foyer de râles crépitant, ou signes de lutte respiratoire avec sibilants et rhinite fébrile.

Les signes d'atteinte respiratoire et ORL sont souvent mis au second plan des motifs de consultation énoncés par les parents. Des étternuements, une rhinorrhée ou une toux semblent moins importants qu'une douleur abdominale ou une impossibilité de s'alimenter. Mais la majorité des signes sont inaccessibles aux parents car ils sont trouvés par l'examen clinique : otite, pharyngite, anomalie auscultatoire.

Ainsi, en période d'épidémie grippale, l'entretien avec les parents et l'examen complet de l'enfant doivent permettre de révéler les signes d'atteinte ORL ou pulmonaire évocateurs de grippe et presque toujours présents, même en cas de tableau clinique à prédominance digestive. Le diagnostic permet ensuite de décider d'une prise en charge adaptée.

La prévalence des symptômes après l'examen clinique, sur le total des 2 périodes, montre que l'hyperthermie est le signe le plus fréquent, retrouvé chez 97% des enfants. Viennent ensuite les signes respiratoires : toux 73%, puis rhinopharyngite 39% et rhinite 20%. Enfin les signes digestifs : vomissements 30,5%, anorexie 25%, diarrhée 15% et douleur abdominale 7%.

La prévalence de symptômes digestifs concorde avec les données issues des observations des enfants hospitalisés pendant la pandémie dans d'autres pays :

- anorexie 35% dans l'étude de Marcos au Brésil [39].
- symptômes gastro-intestinaux 24% dans l'étude d' O'Riordan au Canada [33] et 36% en Belgique dans l'étude de Blumental [23].
- vomissements 24% diarrhée 16% dans l'observation d'Husain au Koweït [39].
- vomissements 20% et diarrhée 13% dans l'étude de Chen à Taïwan [37].

Dans ces mêmes observations, la prévalence de la toux est comprise entre 76 et 95%, supérieure à ce que nous avons retrouvé. Une comparaison des symptômes chez les enfants hospitalisés en Suisse pendant la pandémie, avec les épidémies saisonnières précédentes retrouvait une prévalence de la toux moindre : 78% durant la pandémie vs 86% [35].

Le recueil des événements en cours d'hospitalisation a montré que la prévalence des symptômes digestifs augmentait fortement. Sur toute l'observation, allant des motifs de consultation à la sortie d'hospitalisation, un enfant sur deux a souffert d'anorexie, 37% ont eu des vomissement et 29% des diarrhées. Presque tous les enfants ont eu un symptôme digestif au cours de leur grippe, qu'il soit en rapport avec l'infection virale, les complications, ou les traitements administrés.

Bien que toujours associés à des signes d'atteinte respiratoire, les symptômes d'atteinte digestive étaient plus fréquemment retrouvés pendant la pandémie que l'hiver d'après : respectivement 63% et 48% des enfants hospitalisés. Les critères retenus pour justifier de l'hospitalisation montrent la même différence. Le critère d'hospitalisation « troubles alimentaires » a concerné 57% des enfants pendant la pandémie, et 35% pendant l'épidémie suivante ($p=0,087$). Une étude multicentrique canadienne comparant les enfants hospitalisés pendant la pandémie et lors des épidémies antérieures de 2004 à 2009, a montré une association significative ($p<0,01$) entre la présence de symptômes gastro-intestinaux et le virus A(H1N1), par rapport au virus A saisonnier [40].

En miroir de cette observation, les enfants présentant des signes respiratoires seuls, c'est à dire non associés à des signes digestifs, étaient plus nombreux en 2010/2011 : 52% contre 30% pendant la pandémie. La gêne respiratoire n'a été signalée comme critère d'hospitalisation que chez 34% des enfants sans différence entre les deux périodes, proportion largement inférieure à celle trouvée par l'étude multicentrique espagnole de Launes en 2010/2011 dans laquelle 86% des enfants ont été hospitalisés pour détresse respiratoire [36].

Il y a donc eu une expression clinique de la grippe légèrement différente sur ces deux périodes. Le tableau clinique le plus fréquent pendant la pandémie était une symptomatologie digestive, et c'était un tableau d'atteinte respiratoire l'hiver suivant. Cette différence pourrait être en rapport avec la différence d'âge moyen entre les deux populations étudiées, le virus grippal pouvant être responsable de symptômes variables selon l'âge du patient. Le recueil de données effectué pendant la pandémie en Aquitaine pour les nourrissons de moins de 6 mois a

mis en évidence une différence significative de la symptomatologie secondaire à l'infection par le virus A(H1N1) selon l'âge. Les moins de 3 mois souffrant de grippe confirmée par PCR ont présenté moins de toux et de symptômes gastro-intestinaux que les nourrissons de 3 à 6 mois [41]. La différence de symptomatologie observée chez les enfants hospitalisés pour grippe peut être liée aux caractéristiques virales, puisque le type B était absent en 2009 et responsable de la moitié des cas de grippe hospitalisés en 2010/2011.

Les études et publications sur la pandémie grippale au virus A(H1N1) de 2009/2010 ont été nombreuses à étudier spécifiquement les cas sévères. Ce nouveau sous-type viral a très vite inquiété les observateurs par sa propension à provoquer des atteintes sévères chez des sujets jeunes et en bonne santé. Les cas sévères étaient définis ainsi : patients hospitalisés en réanimation ou décédés. Très heureusement, il n'y a pas eu de tel cas au CHCB : aucun transfert en réanimation pédiatrique au CHU de Bordeaux et aucun décès en pédiatrie, pendant les 2 périodes.

Pourtant certains enfants qui ne répondaient pas à cette définition de cas sévère ont présenté des atteintes préoccupantes : pneumothorax, pneumopathie avec hypoxémie, déshydratation sévère, hospitalisations de longue durée. Le recueil de données ayant été effectué de façon rétrospective, nous n'avons pas pu utiliser de score standardisé pour classer les différentes atteintes cliniques selon leur sévérité. Nous avons utilisé les dossiers médicaux pour détailler certains paramètres révélateurs de la sévérité d'une grippe : durée de l'hospitalisation, prévalence et durée de la réhydratation intraveineuse, traitement par aérosol ou oxygénothérapie, traitement curatif antibiotique ou antiviral.

Le recours à une réhydratation intraveineuse a été plus fréquent pendant la pandémie avec 25 enfants concernés (83%), et 15 l'hiver suivant (48%) ($p=0,014$). Ceci est concordant avec la prévalence des signes digestifs qui était plus grande pendant la pandémie.

Les enfants porteurs d'un facteur de risque ont moins souvent eu besoin d'une réhydratation parentérale quelle que soit la période, mais lorsqu'ils recevaient ce traitement, ils étaient traités en moyenne plus longtemps que les enfants sans facteur de risque.

La durée moyenne de la réhydratation parentérale était aussi plus grande pendant la pandémie qu'en 2010/2011, mais l'écart entre les valeurs extrêmes rend le calcul de cette différence non significative. En valeur absolue, le nombre total d'heures de réhydratation parentérale reçues par les enfants hospitalisés pour grippe au CHCB a été le double pendant la pandémie par rapport à l'épidémie de 2010/2011.

Les enfants hospitalisés en 2010/2011 ont eu plus souvent besoin d'un traitement symptomatique de l'atteinte respiratoire par aérosols, oxygénothérapie ou ventilation mécanique que lors de la pandémie. Cette différence est statistiquement significative ($p=0,046$) entre les deux périodes pour les traitements que nous avons définis comme lourds (6 aérosols ou plus, oxygénothérapie, ou ventilation). Le recours plus fréquent au traitement à visée respiratoire est le reflet de l'atteinte symptomatique des voies aériennes plus marquée pendant l'hiver 2010/2011 que pendant la pandémie, comme cela a été observé pour les motifs de consultations, et les tableaux cliniques après l'examen aux urgences.

La sévérité de l'atteinte respiratoire observée chez les enfants hospitalisés en 2010/2011 ne peut être reliée à la seule présence d'une maladie respiratoire chronique, qui a été un facteur de risque dont la prévalence a été identique sur les deux périodes. Mais en 2010/2011, les enfants porteurs d'un facteur de risque, tous facteurs confondus, ont plus souvent eu besoin d'un traitement symptomatique par aérosols ou oxygénothérapie ($p=0,04$). Ainsi la présence d'une maladie chronique et l'âge inférieur à 6 mois ont favorisé les atteintes respiratoires sévères et augmenté le recours à un traitement spécifique lors de la saison post-pandémique. Alors que pendant la pandémie, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans le traitement symptomatique à visée respiratoire entre les enfants porteurs d'un facteur de risque et les autres.

Afin d'expliquer cette sévérité respiratoire l'année post-pandémique, nous pouvons évoquer le jeune âge des enfants hospitalisés, et la co-circulation de virus comme le VRS ou le MPV en même temps que les virus grippaux en 2010/2011, alors qu'en 2009, les épidémies ont été décalées dans le temps après la pandémie [42].

Dans une étude prospective menée en pédiatrie au CHU de Caen, ces virus ont montré un risque de maladie respiratoire sévère nettement supérieur au virus pandémique : odds ratio 7,85 versus 0,15 [43]. La circulation d'autres virus responsables d'infections respiratoires est à additionner à la circulation à part égale des 2 virus grippaux en 2010/2011.

Si la durée moyenne de l'hospitalisation a été sensiblement identique pour les deux périodes (60 heures), la répartition par tranches de durée montre que pendant la pandémie, les enfants ont été plus nombreux à être hospitalisés pendant plus de 24 heures. Une comparaison rétrospective de la durée du séjour des enfants hospitalisés pour grippe au Children's National Medical Center de Washington en 2008/2009 et pendant la pandémie, n'a pas trouvé de différence significative. Les enfants ont été hospitalisés en moyenne 3 jours pendant la pandémie [44].

Nous avons observé que les enfants porteurs d'un facteur de risque étaient hospitalisés plus longtemps que les autres. La différence entre les durées moyennes d'hospitalisation pour les enfants avec et sans facteur de risque était de 19 heures pendant la pandémie, et 51 heures l'hiver suivant. Selon l'étude d'Husain, pendant la pandémie au Koweït, les enfants de moins d'un an avec facteur de risque ont été hospitalisés en moyenne 6,7 jours contre 4,9 jours pour les enfants en bonne santé [39].

Les grandes variations des durées observées ne permettent pas de mettre en évidence une différence de moyenne significative avec le test de Student. La seule différence statistiquement significative observée concerne la durée moyenne d'hospitalisation avec ou sans facteur de risque, pour les 2 périodes cumulées. Sur les 2 années, les enfants avec facteur de risque ont été hospitalisés en moyenne 20 heures de plus que les enfants sans facteur de risque de grippe sévère ou compliquée. Aussi, la présence d'un facteur de risque était statistiquement associée avec une durée d'hospitalisation supérieure à 48 heures ($p=0,04$), comme cela a été observé pour les enfants hospitalisés pendant la pandémie dans quatre hôpitaux en Thaïlande, où la présence d'un facteur de risque était associée de façon significative à une hospitalisation prolongée (≥ 7 jours) [32].

Les enfants hospitalisés pendant la pandémie ont plus souvent reçu un traitement curatif sans que la différence soit significative ($p=0,07$).

L'utilisation plus fréquente de l'antibiothérapie est cohérente avec un taux de surinfection bactérienne plus élevé en période pandémique.

Le Tamiflu® a été administré à 60% des enfants hospitalisés pendant la pandémie, ce qui témoigne d'une large utilisation de l'antiviral. Avant le 8 décembre 2009, date à laquelle le traitement curatif systématique a été recommandé, 50% des enfants hospitalisés avaient été traités par antiviral. Après cette date, 71% des enfants qui ont été hospitalisés ont reçu le Tamiflu®. Nous pouvons estimer qu'un certain nombre de cas hospitalisés après cette date, l'ont été pour une grippe évoluant depuis déjà plusieurs jours, ou pour une surinfection ne justifiant pas un traitement antiviral.

Le Tamiflu® n'a pas été réservé aux formes sévères hospitalisées. Pendant la pandémie, 4 enfants ont consulté aux urgences pédiatriques et ont reçu le traitement antiviral à poursuivre à leur domicile, avant de consulter une seconde fois pour être hospitalisés. Cela est arrivé à un enfant l'hiver d'après.

En 2010/2011, 38% des enfants hospitalisés ont été traités par Tamiflu®. Cette proportion plus basse est la conséquence des nouvelles recommandations de traitement. L'indication était limitée aux enfants porteurs d'un facteur de risque, ou en cas de forme grave ou tableau clinique jugé sévère.

Nous avons choisi d'observer le lien entre la durée d'hospitalisation et le délai d'administration du Tamiflu® en pensant trouver les mêmes résultats que dans les études menées dans divers centres hospitaliers : une diminution du nombre de cas sévères, une durée de la symptomatologie réduite. Afin d'avoir des effectifs suffisants, nous avons regroupé les deux groupes et étudié l'influence de l'oseltamivir sur la durée moyenne d'hospitalisation sur l'ensemble des deux épidémies successives.

A l'inverse du recueil de données de l'InVS qui a conduit à l'indication du traitement par Tamiflu® pour tout cas de grippe, nous avons observé que ce traitement était associé de façon significative à une plus longue hospitalisation en moyenne ($p=0,019$), et que les enfants traités par l'antiviral étaient plus souvent hospitalisés pendant plus de 48 heures, quel que soit le délai d'administration ($p=0,022$). Ce résultat n'est pas interprétable en raison des trop nombreux biais et nous ne pouvons conclure que l'oseltamivir a prolongé l'hospitalisation des enfants traités. Il ne s'agit que d'une observation rétrospective et non d'une étude de causalité. Le recueil de données et l'effectif des deux épidémies ne nous a pas permis de montrer un effet bénéfique du traitement par oseltamivir sur la durée d'hospitalisation.

Les enfants traités par antiviral présentaient probablement des formes d'emblée plus sévères motivant le traitement, ou des terrains à risque, et ceux non traités étaient en voie de guérison ou hospitalisés brièvement pour une surinfection ou symptômes digestifs transitoires. De plus, les effectifs sont peu importants, seulement 29 enfants ont été traités.

Ce résultat amène d'autres questions, car il n'exclut pas l'inefficacité du traitement. L'étude multicentrique prospective menée aux urgences pédiatriques de Bordeaux, Grenoble, Toulouse et Necker pendant la pandémie, et portant sur 466 enfants, n'a pas démontré d'efficacité sur la durée de la fièvre, la toux, ou la contamination [45]. L'étude multicentrique espagnole réalisée en 2010/2011 a rapporté que l'administration précoce d'oseltamivir était corrélée à une durée d'hospitalisation plus courte ($p=0,01$) [36]. Une étude canadienne réalisée sur les enfants hospitalisés pendant la pandémie a montré une durée moyenne de séjour de 3,7 jours si l'oseltamivir était administré à l'admission, et 12 jours si l'administration était retardée ($p=0,02$) [46].

L'hypothèse la plus sombre serait que le traitement antiviral ait vraiment prolongé la durée d'hospitalisation, par les effets secondaires digestifs et neuropsychiques qui sont connus.

Ce résultat pose aussi la question de la pertinence de la décision de la mise sous traitement généralisée du 8 décembre 2009, reposant sur une observation entachée de biais. Les méta-analyses menées depuis la pandémie n'ont pu vérifier l'hypothèse de l'efficacité de l'oseltamivir en raison de trop nombreux biais, car elles n'ont pas été réalisées dans le cadre de l'étude de l'efficacité du médicament, mais à partir du recueil de données pour faire le bilan de la pandémie. La dernière méta-analyse de Jefferson, publiée le 10 avril 2014 par The Cochrane Library, confirme que le Tamiflu® n'a pas fait la preuve d'une efficacité pour diminuer les complications de la grippe. La balance bénéfice-risque du traitement préventif par oseltamivir doit encore être évaluée [47].

Nous avons choisi de définir les formes cliniques sévères au travers des traitements symptomatiques reçus pendant l'hospitalisation. La durée de la réhydratation intraveineuse témoignait de l'atteinte digestive, et l'atteinte pulmonaire était révélée par le recours à des aérosols répétés ou une oxygénothérapie.

Selon ces critères, il y a eu une proportion d'atteintes sévères parmi les enfants hospitalisés identique sur les deux périodes : 36,6% pendant la pandémie et 34,5% l'hiver suivant. La raison de la sévérité de l'atteinte a été différente selon la période. Pendant la pandémie, 36% des cas définis comme sévères l'ont été en raison de l'atteinte respiratoire, et 64% en raison d'une réhydratation prolongée. L'hiver suivant, 100% des cas étaient sévères par l'atteinte respiratoire et la nécessité d'un traitement adapté. Les effectifs de cas définis comme sévères sont faibles et fragilisent la significativité de ce résultat. Mais la différence observée sur le motif de l'atteinte sévère est concordante avec la différence de symptomatologie observée entre les deux épidémies à l'admission au SAU pédiatrique. Nous n'avons pas trouvé de données comparables dans la littérature.

CONCLUSION

Au total, nous avons observé à travers le prisme des enfants hospitalisés au CHCB deux épidémies d'intensité comparable. Ces enfants ont suivi des parcours de soin peu différents, avec le même recours au médecin traitant. Il n'y a pas eu de surconsommation du SAU, seulement une discrète réduction du délai entre le début des symptômes et la consultation urgente pendant la pandémie. La pandémie grippale n'a pas eu l'impact attendu sur l'épidémie suivante au CHCB. Le nombre d'enfants hospitalisés pour grippe confirmée a été sensiblement identique pendant la pandémie et l'hiver d'après. Les deux populations ont été d'âge moyen différent, avec des signes cliniques d'atteinte digestive plus fréquents pendant la pandémie, et une prédominance de l'atteinte respiratoire lors de l'épidémie post-pandémique. La variabilité des symptômes de la grippe chez l'enfant est à garder en mémoire lors d'une consultation en période épidémique. La recherche systématique de certains signes d'infection grippale non mentionnés par les parents lors de l'examen clinique peut orienter le diagnostic du clinicien.

La vaccination généralisée et le respect des mesures d'hygiène remis sur le devant de la scène médiatique n'ont pas permis de diminuer le nombre d'enfants hospitalisés, notamment chez les sujets à risque, pendant l'épidémie suivante, pourtant d'une intensité nettement diminuée selon les chiffres nationaux. Ceci doit encourager le travail de prévention lors de l'épidémie grippale, afin de protéger les nourrissons et les enfants les plus fragiles porteurs de facteurs de risque. La communication des autorités de santé pour préparer la population à une prochaine pandémie et obtenir l'adhésion à un plan de prévention est à améliorer en tirant les conclusions de l'épisode de 2009. Il pourrait être nécessaire d'apporter de nouvelles preuves indiscutables de l'efficacité des moyens de lutte contre la grippe afin d'obtenir l'adhésion du plus grand nombre et ainsi espérer confiner ou limiter l'impact de la prochaine pandémie.

ANNEXES

Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique

26 Juin 2009 :

Vaccination dès que possible pour les personnes de 18 à 60 ans, la vaccination des enfants de 3 à 18 ans se fera au fur et à mesure des résultats d'études évaluant les vaccins. Il n'y a aucun intérêt à vacciner 30 jours après le début de la pandémie, si ce n'est une protection personnelle.

7 juillet 2009 :

Le vaccin pandémique sans adjuvant pourra être administré aux enfants s'il est disponible plus rapidement que les vaccins avec adjuvant, selon un schéma qui reste inconnu. Le vaccin avec adjuvant reste limité aux enfants de plus de 3 ans.

13 août 2009 :

Liste des populations à risque de complication lors d'infection par des virus grippaux, émise par le comité de lutte contre la grippe.

Facteurs de risque de complications lors de l'infection par le virus A(H1N1)v :

Nourrissons de moins d'un an, *en particulier* ceux atteints d'une des pathologies suivantes :

-dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques) ;

-cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative ;

-prématurés d'âge gestationnel <32 SA ;

-mucoviscidose ;

-malformation des voies aériennes supérieures ou inférieures ;

-malformation pulmonaire ou de la cage thoracique ;

-pathologie pulmonaire interstitielle chronique ;

-pathologie neuromusculaire ;

-anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;

Enfants et adolescents dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;

Personnes atteintes d'une des pathologies suivantes, quel que soit leur âge :

-affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;

-cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;

-néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;

-accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;

-drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;

-maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une affection aiguë y compris diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;

-immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur ;

-obésité morbide ;

-alcoolisme avec hépatopathie chronique.

7 septembre 2009 :

Les recommandations de vaccination existantes s'appliquent à la grippe saisonnière. Observation d'un excès de risque de mortalité pour les nourrissons < 6 mois et excès de risque d'hospitalisation jusqu'à 2 ans. Les nourrissons atteints de pathologies chroniques sont considérés comme à risque de grippe sévère et complications **jusqu'à 2 ans**.

Vacciner le plus tôt possible les personnels de santé puis les groupes de population par **ordre de priorité**. Vaccination dès que les vaccins sont disponibles.

Priorité 1 : nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque, entourage des nourrissons de moins de 6 mois.

Priorité 2 : sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque.

Priorité 3 : nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque.

Priorité 4 : sujets âgés de 2 à 18 ans sans facteur de risque.

Vaccin **sans adjuvant pour les 6-23 mois** et les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée. S'il est indisponible, vacciner avec adjuvant les 6-23 mois avec facteur de risque et l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois.

Schéma : **2 doses du même vaccin à 21 jours d'intervalle**. Pas de co-administration pandémique/saisonnier.

2 octobre 2009 :

Recommandations de priorité d'administration des vaccins identiques.

Vaccin fragmenté **sans adjuvant pour les 6-23 mois** et les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée. S'il est indisponible et vaccination urgente :

Vaccin avec adjuvant pour les 6-23 mois avec facteur de risque et transplantés médullaires.

28 octobre 2009 :

6-23 mois : vaccin **sans adjuvant** à privilégier, mais avec adjuvant si facteur de risque et si urgent.

6-23 mois avec pathologie oncologique ou hématologique : 2 doses à 21 jours d'intervalle avec vaccin fragmenté sans adjuvant. Si vaccin indisponible, vacciner l'entourage.

> 24 mois : vaccin avec adjuvant.

27 Novembre 2009 :

6-23 mois : 2 demi-doses.
 2-8 ans : 2 doses ou demi-doses selon le vaccin.
 > 9 ans : 1 dose.

11 Décembre 2009 :

Actualisation des doses avec possibilité **d'une seule demi-dose de Pandemrix** pour les enfants de plus de 24 mois.

29 Janvier 2010 :

Les données épidémiologiques sont en faveur de la **fin de la vague épidémique à virus A**. L'hypothèse de plusieurs vagues est peu probable.

La couverture vaccinale a été insuffisante, 9% de la population et vaccinée au 18/01/2010. La balance bénéfices-risques des vaccins n'est pas remise en cause par les données de pharmacovigilance. **La campagne de vaccination est à poursuivre pour les personnes estimées à risque de complication.**

Actualisation de la posologie des vaccins.

23 avril 2010 :

Existence d'un **sur-risque de forme grave et de décès** chez les moins de 1 an, avec ou sans facteur de risque, et à tout âge s'il existe un facteur de risque de complication en cas de grippe.

L'immunité de la population générale est estimée entre 19 et 30%.

L'ordre de priorité de vaccination n'a plus aucune pertinence pour la saison 2010-2011 car les vaccins sont disponibles et les données épidémiologiques permettent d'identifier les populations à risque.

Recommandations vaccinales pour 2010-2011**Pour les personnes éligibles à la vaccination grippe saisonnière :**

-Enfant > **6 mois** avec facteur de risque de complication : primo-vaccination avec deux demi-doses pour les 6-35 mois et deux doses pour les 3-8 ans. Une dose si rappel vaccinal.

La prématurité avant 32 SA n'est plus un facteur de risque pour les plus de 6 mois.

-Entourage des **moins de 6 mois** présentant des facteurs de risque de grippe grave : une dose de vaccin trivalent. *Voir le calendrier vaccinal 2010 du 22 avril 2010 BEH 14-15.*

Pour les personnes non éligibles à la vaccination grippale saisonnière :

-Personnes atteintes de maladies endocriniennes et métaboliques susceptibles d'être décompensées par une **infection aiguë** : vaccin mono ou trivalent.

Les recommandations concernant la vaccination des **nourrissons âgés de 6 à 12 mois** sans facteur de risque de complication pour la grippe saisonnière sont à venir, selon l'évolution des données épidémiologiques. La vaccination de l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois est difficile à délimiter et à réaliser, l'efficacité de la vaccination contre la

grippe chez les jeunes nourrissons n'est pas formellement démontrée et le nombre de sujets à vacciner pour éviter un cas grave est élevé.

25 juin 2010 :

Précisions concernant les pathologies broncho-pulmonaires chroniques considérées comme des facteurs de risque de complication **pour la grippe saisonnière** (malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, pulmonaires ou de la cage thoracique), et les maladies endocriniennes et métaboliques présentant des facteurs de risque de complication **pour la grippe pandémique** (maladies héréditaires du métabolisme, insuffisances surrénaliennes, hyperplasies congénitales des surrénales).

24 septembre 2010 :

Déclaration de l'OMS de fin de pandémie.

Les données épidémiologiques provenant de l'hémisphère sud ne sont pas en faveur d'une gravité particulière par rapport aux épidémies grippales saisonnières antérieures.

Retour, pour la saison 2010-2011, aux recommandations usuelles pour la grippe saisonnière (actualisées par les avis du 23 avril et du 25 juin).

Rappel : 2 injections espacées de 4 semaines en cas de primo-vaccination.

Variation par rapport aux recommandations du 23 avril 2010 :

«Déficit immunitaire cellulaire » est remplacé par « dysfonctionnement du système immunitaire ».

Donc pas de vaccination pour les enfants de 6 à 12 mois sans facteur de risque de complication lors d'infection par des virus grippaux.

17 décembre 2010 :

Analyse des discordances entre les recommandations vaccinales du HCSP et les sujets ciblés par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés pour la prise en charge de la vaccination.

En conséquence, le HCSP, après avis du Comité technique des vaccinations, recommande la **vaccination contre la grippe saisonnière pour les catégories suivantes :**

-affections broncho-pulmonaires chroniques remplissant les critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;

-insuffisance respiratoire chronique obstructive ou restrictive quelle que soit la cause ;

-maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une infection grippale (dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique)

-déficit immunitaire, sauf les patients qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines.

-entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.

Le HCSP recommande que soient mises en œuvre les procédures permettant aux médecins de prescrire la vaccination aux patients qui n'ont pas été identifiés par l'assurance maladie.

24 décembre 2010 :

Actualisation de la liste des **populations à risque de complications** lors d'infection par le virus grippal A(H1N1) 2009 par le comité de lutte contre la grippe.

Les enfants de moins de 2 ans, atteints d'une des pathologies favorisant les formes sévères, et/ou prématurés d'âge gestationnel < 32 SA, sont à risque.

29 décembre 2010 :

Actualisation des données épidémiologiques des hémisphères Sud et Nord en 2010.

-Les données actuellement disponibles pour les pays de l'hémisphère Sud ne mettent pas en évidence un profil épidémiologique différent des formes sévères et des décès en comparaison avec 2009.

-Seuil épidémique franchi en France métropolitaine. Prélèvements de ville positifs à 46%, 50% sont des virus A. Bien que co-circulant, A(H1N1) garde ses caractéristiques de virus pandémique à entraîner des complications respiratoires graves de type SDRA, à affecter des sujets jeunes avec et sans facteur de risque.

-**En conséquence** : le HCSP insiste sur le risque de formes graves de grippe et de décès chez des sujets de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination saisonnière, et **recommande fortement que ces sujets se fassent vacciner dans les plus brefs délais**, insiste également sur l'utilisation des antiviraux, mesures d'hygiène et mesures barrières.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] - Manuguerra JC, Leclercq I. Grippe [en ligne]. *Maladies infectieuses*. 2013, 10(3), p1-19. Disponible sur : www.em6consulte.com/en/article/8218383#N10191 (consulté le 03/07/2014)
- [2] - Haut Conseil de la Santé Publique. Pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v [en ligne]. Mise en ligne le 09/09/2009. Disponible sur : <<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=78>> (Consulté le 24/06/2014)
- [3] – Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, *et al.* Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005, n°437, p. 889-892.
- [4] – Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, *et al.* Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. *Science*. 2005, n°310, p. 77-80.
- [5] - Cillóniz C, Shinya K, Peng X, *et al.* Lethal influenza virus infection in macaques is associated with early dysregulation of inflammatory related genes. *PLOS Pathogens* [en ligne]. Publié le 2 octobre 2009. Disponible sur : <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1000604> (Consulté le 24/06/2014).
- [6] - Organisation Mondiale de la Santé. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO,2003-2014 [en ligne]. Mise en ligne le 24 janvier 2014. Disponible sur : http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20140124CumulativeNumberH5N1cases.pdf (Consulté le 24/06/2014)
- [7] - Zhiqiang M, Yonghong M, Yigang T. Avian influenza virus H5N1 induces rapid interferon-beta production but shows more potent inhibition to retinoic acid-inductible gene 1 expression than H1N1 in vitro. *Virology Journal* [en ligne]. Août 2012, (9), p. 145. Disponible sur: <http://www.virologyj.com/content/9/1/145> (Consulté le 03/07/2014).
- [8] - Robert B. Belshe. The origins of pandemic influenza- Lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* [en ligne]. Nov 2005, 353, p. 2209-2211. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058281> (consulté le 03/07/2014).
- [9] - Dr Bordes-Couecou. Gestion de la grippe H1N1. Expérience du CHCB. Septembre 2010.
- [10] – Grippe H1N1v : gravité modérée confirmée. *La Revue Prescrire*, Janvier 2010, Tome 30, n°315, p. 14.
- [11] – Institut national de la santé et de la recherche médicale. Delfraissy JF. Informations sur la grippe A/H1N1 [en ligne]. Publié le 11/09/09. Disponible sur : http://www.inserm.fr/content/download/4442/37416/file/information_j_delfraissy.pdf (consulté le 03/07/2014).

- [12] – Site du Sénat. La grippe A(H1N1)v : retours sur « la première pandémie du XXI^e siècle » **[en ligne]**. Rapport de commission d'enquête, publié le 29 juillet 2010. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r09-685-18.html> (consulté le 03/07/2014).
- [13] – Saliou P. Courte histoire du vaccin grippal. **In** : Site des Groupes régionaux d'observation de la grippe **[en ligne]**. (Février 2005) Disponible sur : http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf (consulté le 03/07/2014).
- [14] - Jefferson T, Smith S, Demicheli V *et al.* Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*, 2005, n°365, p. 773-80.
- [15] - Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*, 2011 Nov 15, 29(49), p. 9159-70.
- [16] - Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza healthy children. *Cochrane database of systematic reviews* **[en ligne]**. Publié le 15 août 2012. Disponible sur : onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004879.pub4/abstract (consulté le 03/07/2014).
- [17] – Vaccins grippaux H1N1v et narcolepsie : un lien à mieux cerner. *La Revue Prescrire*, Octobre 2012, Tome 32, n°348, p. 754.
- [18] – Site de l'Institut de Veille Sanitaire. Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A(H1N1)2009 : données issues de la surveillance des formes graves **[en ligne]**. Publié le 21 Décembre 2009. Disponible sur : opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8618 (consulté le 03/07/2014)
- [19] – Antiviraux et grippe H1N1v : généralisation injustifiée. *La Revue Prescrire*, Février 2010, Tome 30, n° 316, p. 109.
- [20] – Oseltamivir et enfants : remboursement élargi malgré les risques. *La Revue Prescrire* 2007, Tome 27, n°284, p. 423.
- [21] - Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hana R, Thompson MJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. A review of clinical study reports **[en ligne]**. *Cochrane database of systematic review*. Publié le 19 janvier 2011. Disponible sur : onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965/abstract (consulté le 27/09/2012).
- [22] - Oseltamivir: retention manifeste d'information, AMM injustifiable. *La Revue Prescrire*. Avril 2013, Tome 33, n°354, p. 261.
- [23] - Blumental S, Huisman E, Cornet M-C, *et al.* Pandemic A(H1N1)v influenza 2009 in hospitalized children : a multicenter belgian survey **[en ligne]**. *BMC Infectious Diseases*, publié le 7 novembre 2011, n°11, p. 313. Disponible sur: www.biomedcentral.com/1471-2334/11/313 (consulté le 03/07/2014).

- [24] - Rhedin S, Hamrin J, Naucler P, *et al.* Respiratory viruses in hospitalized children with influenza-like illness during the H1N1 2009 pandemic in Sweden [en ligne]. PLoS One, publié le 14 décembre 2012. Disponible sur : www.plosone.org/article/info%3Adoi%F10.1371Fjournal.pone.0051491 (consulté le 03/07/2014).
- [25] – Site de l’Institut national de veille sanitaire. Bulletin de veille sanitaire, Cellule de l’InVS en région Aquitaine. Bilan épidémiologique de la grippe A(H1N1)2009 en Aquitaine, 2009-2010 [en ligne]. Publié en août 2010, n°5, p.4. Disponible sur : www.invs.sante.fr/publications/bvs/aquitaine/2010/bvs_aquitaine_2010_05.pdf (consulté le 03/07/2014).
- [26] – Site de l’Institut national de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire – Surveillance de la grippe, saison 2010-2011 : bilan après la pandémie [en ligne]. Publié en octobre 2011, n°37-38, p. 393-398. Disponible sur : www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-37-38-2011 (consulté le 03/07/2014).
- [27] - Lehnert N, Geis S, Eisenbach C, *et al.* Changes in severity of influenza A(H1N1)pdm09 Infection from pandemic to first post pandemic season, Germany. Emerging Infectious Diseases. Mai 2013, vol. 19, n°5, p748-54.
- [28] - Viasus D, Cordero E, Rodriguez-Baño J, *et al.* Changes in epidemiology, clinical features and severity of influenza A(H1N1)2009 pneumonia in the first post-pandemic influenza season. Clin Microbiol Infect. Mars 2012, vol. 18, n°3, p. 55-62.
- [29] - Floret D. Expression clinique et fardeau de la grippe saisonnière aux différents âges pédiatriques. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, juillet-août 2010, volume 13, n° 4, p. 250-5.
- [30] - O’Riordan S, Barton M, Yau Y, *et al.* Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. Canadian Medical Association Journal, 2010 Jan 12; 182(1), p. 39-44.
- [31] – Da Dalt L, Chillemi C, Cavicchiolo ME, *et al.* Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population : a multicenter study in North-East area of Italy. Ital J Pediatr. Mai 2011, 37. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3125342/ (consulté le 03/07/2014).
- [32] - Udompornwattana S, Srajai K, Suwan P, *et al.* The clinical features, risk of prolonged hospitalization and household infections of hospitalized children for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection in Thailand. J Med Assoc Thai. 2012 Mar, 95(3), p. 403-11.
- [33] - I Glezen WB, Taber LH, Franck AL, *et al.* Influenza virus infections in infants. Pediatr Infect Dis J. 1997, n°16, p. 1065-68.
- [34] – Observatoire Régional des Urgences PACA. Grippe A(H1N1) nouveau variant chez l’enfant : Bilan pédiatrique en région PACA. Disponible sur : www.orupaca.fr/autres-publications/grippe-pediatrique-139.html (consulté le 03/07/2014).

- [35] – Heininger U, Baer G, Ryser AJ, Li Y. Comparative analysis of clinical characteristics of pandemic influenza a/h1n1 and seasonal influenza A infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. Mar 2013, 32(3), p. 293-6.
- [36] - Launes C, Garcia-Garcia JJ, Martínez-Planas A, *et al*. Clinical features of influenza disease in admitted children during the first post-pandemic season and risk factors for hospitalization : a multicentre Spanish experience. *Clin Microbiol Infect*, 2013 Mar, 19(3), p. 157-62.
- [37] – Chen WH, Lu CY, Shao PL, *et al*. Risk factors of severe novel influenza (H1N1) infections in hospitalized children. *J Formos Med Assoc*. Publié le 14 Mai 2012, 111(8), p. 421-6. Disponible sur: [www.jfma-online.com/article/S0929-6646\(12\)00055-1/abstract](http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646(12)00055-1/abstract) (consulté le 03/07/2014)
- [38] - Chudasama RK, Patel UV, Verma PB, *et al*. Clinical and epidemiological characteristics of 2009 pandemic influenza A in hospitalized pediatric patients of the Saurashtra region, India. *World J Pediatr*. 2012 Nov, 8(4), p. 321-7.
- [39] – Husain EH, AlKhabaz A, Al-Qattan HY, *et al*. Hospitalization patterns and outcomes of infants with influenza A(H1N1) in Kuwait. *J Infect Dev Ctries*. Juillet 2012; 6(8), p. 632-636.
- [40] Tran D, Vaudry W, Moore DL, *et al*. Comparison of children hospitalized with seasonal versus pandemic influenza A, 2004-2009. *Pediatrics*. 2012 Sep ;130(3), p. 397-406.
- [41] - Bailhache M, Sarlangue J, Castella C, Richer O, Fleury H, Koeck JL. Grippe A(H1N1)v chez les nourrissons de moins de 6 mois en Aquitaine. *Arch Pediatr*. Avril 2011, 18(4), p. 383-9.
- [42] - Gröndahl B, Ankermann T, von Bismarck P, *et al*. The 2009 pandemic influenza A(H1N1) coincides with changes in the epidemiology of other viral pathogens causing acute respiratory tract infections in children. *Infection*. Avril 2014, 42, 2, p. 303-308.
- [43] - . Laurent C, Duqué AE, Brouard J, *et al*. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009 : a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. Août 2012 ; 31(8), p. 827-31. Disponible sur : journals.lww.com/pij/pages/articleviewer.aspx?year=2012&issue=08000&article=00010&type=abstract (consulté le 03/07/2014).
- [44] – Song X, DeBiasi RL, Campos JM, *et al*. Comparison of pandemic and seasonal influenza A infections in pediatric patients: were they different? *Influenza Other Respir Viruses*. Janvier 2012, 6(1), p. 25-7.
- [45] - Desmoulins C, Michard-Lenoir A, Brissaud O, *et al*. Présentation clinique et évolution d'une population pédiatrique atteinte de la grippe A (H1 N1)v. Enquête multicentrique prospective aux urgences pédiatriques. *Archives de Pédiatrie*, Volume 18(5), p. 505-11.
- [46] - Fanella ST, Pinto MA, Bridger NA, *et al*. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in hospitalized children in Manitoba : nosocomial transmission and lessons learned from the first wave. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Mai 2011, 32(5), p. 435-43.

[47] – Jefferson T, Jones MA, Doshi P, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children [**en ligne**]. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, issue 4, 559 p. Disponible sur : onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/full (Consulté le 30/06/2014).

Comparative study of the children hospitalized at the Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) for influenza, between the pandemic of 2009/2010 and the first post-pandemic epidemic of 2010/2011.

The flu pandemic of 2009 due to the virus A(H1N1) has often been compared to the epidemics of previous years. Few studies have compared its impact on the following epidemic, and none in the particular group of hospitalized children.

This descriptive, analytical and retrospective epidemiological study was conducted on the basis of the medical files of children under the age of 15 years and 3 months, hospitalized in the CHCB with influenza confirmed by RT-PCR or by rapid diagnostic tests. We compared the care process and the clinical symptoms of two different groups: children hospitalized during the flu pandemic and those hospitalized during the following epidemic.

The number of children hospitalized for influenza was similar for the two periods observed, but the children were twice as old on average during the pandemic. The care process before hospitalization differed little, except in the prescription of a curative treatment by the regular doctor, which more frequent during the pandemic ($p=0,002$).

The dominant digestive symptomatology during the pandemic of 2009 led to a more frequent use of intra-venous rehydration ($p=0,014$), while the respiratory symptoms prevail in the following epidemic with a higher rate in the use of sprays and oxygen therapy ($p=0,046$).

The national figures testified to a clear regression in the intensity of the flu epidemic of 2010/2011 in France, compared with the previous pandemic. Certain European studies made the opposite observation. In spite of variations in the symptomatology of the flu symptoms over two years, the interpretation of which is made difficult by the difference in age of both groups, no difference was observed in the severity of symptoms displayed by children hospitalized.

La pandémie grippale de 2009 due au virus A(H1N1) a souvent été comparée aux épidémies des années précédentes. Peu d'études ont comparé son retentissement sur l'épidémie suivante, et aucune dans le groupe particulier des enfants hospitalisés.

Cette étude épidémiologique descriptive, analytique et rétrospective, a été réalisée à partir des dossiers médicaux des enfants de moins de 15 ans et 3 mois, hospitalisés au CHCB avec une grippe confirmée par RT-PCR ou test de diagnostic rapide. Nous avons comparé les parcours de soin et les atteintes cliniques de deux groupes distincts: les enfants hospitalisés pendant la pandémie grippale et ceux hospitalisés lors de l'épidémie suivante.

Le nombre d'enfants hospitalisés a été similaire pour les deux périodes observées, mais les enfants étaient en moyenne deux fois plus âgés pendant la pandémie. Les parcours de soin avant hospitalisation ont peu différencié, hormis dans la prescription d'un traitement curatif par le médecin traitant, plus fréquente au cours de la pandémie ($p=0,002$).

La symptomatologie digestive prédominante pendant la pandémie de 2009 a conduit à une utilisation plus fréquente de la réhydratation par voie veineuse ($p=0,014$), alors que l'atteinte respiratoire prédomine sur l'épidémie suivante avec un taux d'utilisation d'aérosols et oxygénothérapie plus important ($p=0,046$).

Les chiffres nationaux ont témoigné d'une nette régression de l'intensité de l'épidémie grippale de 2010/2011 en France, par rapport à la pandémie. Certaines études européennes ont fait l'observation inverse. Malgré des variations de la symptomatologie de l'atteinte grippale sur les deux années, dont l'interprétation est rendue difficile par la différence d'âge des deux groupes, aucune différence de sévérité entre les deux épidémies chez les enfants hospitalisés au CHCB n'a été observée.

Médecine Générale

Mots-clés : Grippe / Pandémie / H1N1 / Post-pandémique / Enfants / Hospitalisation / Pédiatrie / Sévérité.

Université de Bordeaux, Collège Santé.
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux.