



HAL
open science

La grippe durant l'épidémie 2015-2016 : caractère tardif, gravité clinique et émergence du virus B Victoria

Hélène Janin

► **To cite this version:**

Hélène Janin. La grippe durant l'épidémie 2015-2016 : caractère tardif, gravité clinique et émergence du virus B Victoria. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01611698

HAL Id: dumas-01611698

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01611698v1>

Submitted on 6 Oct 2017

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
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N°3078

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 25 Septembre 2017 par

Hélène JANIN

Née le 26 Octobre 1989 à Saint-Pierre

**La grippe durant l'épidémie 2015-2016 : caractère
tardif, gravité clinique et émergence du virus B
Victoria.**

Directeur de thèse

M. le Professeur Charles CAZANAVE

Jury

M. le Professeur Michel DUPON..... Président

M. le Docteur Emmanuel RIBEIRO..... Rapporteur

Mme le Docteur Marie-Edith LAFON..... Juge

M. le Professeur Didier NEAU..... Juge

M. le Professeur Alexandre BOYER..... Juge

Remerciements

Au Professeur Michel DUPON, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Je vous remercie de votre confiance et vous suis reconnaissante de m'avoir fait partager votre savoir pour la présentation de ce travail.

Au Professeur Charles CAZANAVE, directeur de thèse

Encore merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir motivé pour donner le meilleur de moi-même. Tu as été disponible et honnête envers moi pour me dire ce qui n'allait pas. J'ai appris beaucoup lors de ce passage au 4^{ème} et notamment lors de tes visites « magistrales », même si parfois j'étais bien contente que tu poses les questions aux externes et pas à nous les internes ! J'espère passer encore du temps avec toi à l'avenir car on ne s'ennuie jamais en ta présence.

Au Docteur Emmanuel RIBEIRO, rapporteur

Je te remercie d'avoir accepté de relire mon travail. Au vu des agréables moments que j'ai passé à l'unité 28 et des connaissances que j'y ai acquises en médecine interne il me semblait logique que tu fasses partie de mon jury. Merci pour ton calme et ta bienveillance.

Au Professeur Didier NEAU, Jury

Merci de faire partie de mon jury. Et merci pour votre savoir et votre patience lors de mon passage au 4^{ème} aile 3. Ces 6 mois ont été enrichissants.

Au Docteur Marie-Edith LAFON

Merci à vous pour votre participation à mon jury mais aussi pour m'avoir permis de réaliser ce travail avec à la collaboration de votre laboratoire.

Au Professeur Alexandre BOYER, Jury

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Un regard de réanimateur est le bienvenu.

Au laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux : à Alice VILAN-PARCE, à Pantxika BELLECAVE. Merci pour votre collaboration sans laquelle mon recueil n'aurait pas été possible.

Au CNR de Lyon des virus influenza : Merci pour votre participation précieuse.

A Hannah : ma statisticienne personnelle. Merci de ton efficacité, de ta motivation et d'avoir cru en moi. Encore une belle rencontre du 4ème!

A mes collègues de travail et amis, des rencontres aux fil des semestres, qui ont rendus mes journées moins longues: Vivien, Renaud, Marion, Manon, Claire, Gildas, Marie, Damien, Benjamin, Marie-Lou, Hélène, Pierre, Déborah, Adeline, Nathalie, Chloé, Lucie. A Pauline, mon petit rayon de soleil quand je suis arrivée, à Stéphanie et Sadia, mes amies.

A l'équipe de Réanimation de Saint André pour son soutien : merci à Fabrice, Gaelle, Nahema, Olivier, Clémence, Marion et Nicolas. Et puis Pascale et Martine, merci pour tout, merci pour ses heures de rigolade, de dégustation de galettes des rois et de confidences.

Aux anciens colocs, les meilleurs : Xavier, Camille et Alex. Que du bonheur !

Aux copines de Dijon, la joyeuse bande : Nanette, Annika, Raph, Carole, Alice, Elise, Annabelle, Océane. La vie a été belle et pleine de rebondissement durant ces 6 années à vos cotés. Je n'en garde que de bons souvenirs. Vous me manquez.

A la bande de la Réunion : Jacques, Chloé, Marion, Marie-Alix, Bertrand, Anne-Sophie.

A Emilie, 15 ans d'amitié et de bonheur. Merci pour ta bonne humeur, ta joie de vivre transmissible, ta disponibilité 24/24h même aux 4 coins du monde. On sait que tout cela n'est pas prêt de s'arrêter.

A ma famille de la Réunion : les taties, les tontons, les cousins et cousines : à tous ces moments passés avec vous, les pique-niques à Grand Anse, les repas de Noël sous 30° avec les letchis à volonté, les week-end à Etang Salé avec les cousins. A mémé, 93 ans de sagesse.

A ma famille de Dijon : tatie Françoise, tonton Dédé, Philippe et ta petite famille, Agnés. On se voit peu mais je ne vous oublie pas.

A mon frère, Thierry et ma sœur, Julia (et sa joyeuse bande, mes amours de neveux) : à notre enfance sucrée et chaleureuse sur notre île. Je vous aime.

A mes parents : merci pour votre soutien toutes ces années, pour votre présence dans les moments difficiles. C'est une joie de partager cet événement en votre présence. On ne va se souvenir que du meilleur parce que je n'ai eu que le meilleur grâce à vous.

A toi David, mon amour, il y a eu des hauts et des bas mais notre rencontre à été belle et reste la meilleure chose qui me soit arrivée depuis que je suis à Bordeaux. Je ne doute de rien avec toi. Tu as été parfait pendant ces mois un peu difficiles. Je ne te promets que des bonnes choses pour la suite. Ma vie est belle avec Otis (bien qu'il soit un peu pénible) et toi. Je ne veux rien changer. Je t'aime.

A tous ceux que je n'ai pas cité mais à qui je pense.

Merci.

Table des matières

Liste des abréviations.....	7
Figures et tableaux.....	8
Introduction.....	9
PARTIE I : CONTEXTE.....	10
1-La grippe, généralités et physiopathologie.....	11
1-1 Aspects virologiques.....	11
1-2 Physiopathologie.....	12
1-2-1 <i>Le cycle viral.....</i>	12
1-2-2 <i>La réponse immunitaire naturelle à l'infection.....</i>	14
1-2-3 <i>Les facteurs de virulence des virus.....</i>	15
1-2-4 <i>La transmission inter-espèce.....</i>	15
1-3 Variabilité antigénique.....	16
1-3-1 <i>Dérive et cassure antigénique.....</i>	16
1-3-2 <i>Nomenclature.....</i>	17
2-Histoire.....	18
2-1 Les grandes pandémies du XX^{ème} siècle.....	18
2-2 La pandémie de 2009.....	18
3-Epidémiologie.....	19
3-1 En France.....	19
3-2 Dans le monde.....	20
3-4 Les réseaux de surveillance en France.....	20
3-5 Circulation des souches.....	21
3-5-1 <i>Le virus influenza de type A.....</i>	21
3-5-2 <i>Le virus influenza de type B.....</i>	22
4-Clinique.....	23
4-1 Transmission.....	23
4-2 Symptômes.....	23
4-3 Complications.....	24
4-3-1 <i>Respiratoires.....</i>	24
4-3-2 <i>Extra respiratoires.....</i>	25
4-3-3 <i>Décompensation de pathologies sous jacentes.....</i>	25
4-3-4 <i>Spécificités selon la souche virale.....</i>	25

5-Paraclinique	26
5-1 Diagnostic virologique	26
5-1-1 <i>Prélèvement et transport</i>	26
5-1-2 <i>Recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence et par immunocapture ELISA</i>	26
5-1-3 <i>Culture</i>	27
5-1-4 <i>Biologie moléculaire</i>	27
5-1-5 <i>Identification des souches</i>	27
5-1-6 <i>Les tests rapides</i>	28
5-1-7 <i>Les tests sérologiques</i>	28
6-La vaccination	29
6-1 Les débuts de la vaccination grippale	29
6-2 Les principes de la vaccination grippale	29
6-2-1 <i>La réponse immunitaire post vaccinale</i>	29
6-2-2 <i>Les critères d'immunogénéicité</i>	30
6-2-3 <i>Le choix des souches vaccinales</i>	31
6-3 Les deux types de vaccins	31
6-3-1 <i>Les vaccins inactivés</i>	31
6-3-2 <i>Les vaccins vivants atténués</i>	32
6-4 L'efficacité vaccinale	33
6-5 La couverture vaccinale en France	33
6-6 Les recommandations vaccinales	34
7-Les traitements	36
7-1 Les inhibiteurs de la neuraminidase	36
7-1-1 <i>Mécanisme d'action</i>	36
7-1-2 <i>Molécules et recommandations d'utilisation</i>	37
7-1-3 <i>Les résistances</i>	37
7-2 Les dérivés de l'adamantane	38
PARTIE II : L' ETUDE	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55
ANNEXE 1 : Lettre à l'éditeur de Médecine et Maladies infectieuses	63
ANNEXE 2 : Serment d'Hippocrate	67

Liste des abréviations

ALD : Affection longue durée
HAS : Haute autorité de santé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
InVS : Institut national de veille sanitaire
CHU : Centre hospitalier universitaire
PCR : Polymerase chain reaction
RT-PCR : Reverse transcription- Polymerase chain reaction
NA : Neuraminidase
HA : Hémagglutinine
RNP : Ribonucléoprotéine
NP : Nucléoprotéine
NK : Natural killer
CNR : Centre national de référence
OMS : Organisation mondiale de la santé
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
RENAL : Réseau national des laboratoires
GROG : Groupe régional d'observation de la grippe
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
ORL : Oto-rhino-laryngologie
LBA : Lavage bronchio-alvéolaire
ELISA : enzyme linked immunosorbent assay
IHA : Inhibition de l'hémagglutination
CHMP : Committee for Human Medical Products
GISRS : Global influenza surveillance and response system
HCSP : Haut conseil de santé publique
MDCK : Madin Darby canine kidney
CnamTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

Figures et tableaux

Figure 1 : Structure d'un virus grippal : exemple du type A

Figure 2 : Cycle de réplication virale du virus de la grippe : exemple du type A

Figure 3 : Exemples de mécanismes probables de transmission inter-espèce du virus de la grippe A à l'origine des différentes pandémies

Figure 4 : Illustration schématique des phénomènes de dérive (ou glissement) et de cassure (ou réassortiment) antigénique

Figure 5 : Phylogénie du virus AH1N1pdm2009

Figure 6 : Pourcentage de grippe B selon le sous type et par saison de 2003 à 2013 en France

Figure 7 : Diagramme de flux des patients analysés dans cette étude lors de l'épidémie de grippe 2015-2016.

Figure 8 : Complications principales graves et non graves des 110 patients avec une grippe au CHU de Bordeaux en 2015-2016

Figure 9 : Répartition des souches grippales chez les 110 patients pris en charge au CHU de Bordeaux

Figure 10 : Répartition des cas de grippe sur la période étudiée chez les 110 patients ayant présenté une grippe au CHU de Bordeaux

Tableau 1 : Critères du CHMP pour l'évaluation des vaccins grippaux par technique d'IHA en fonction de l'âge des sujets vaccinés

Tableau 2 : Couverture vaccinale grippale par saison et par groupe d'âge selon les données de l'InVS et de la CnamTS

Tableau 3 : Schéma vaccinal par un vaccin trivalent contre la grippe saisonnière, en fonction de l'âge selon le HCSP

Tableau 4 : Facteurs de risque de grippe grave et de complications des 110 patients présentant une grippe en 2015-2016 au CHU de Bordeaux

Tableau 5 : Prise en charge thérapeutique des 110 patients ayant présenté la grippe au CHU de Bordeaux en 2015-2016.

Introduction

La grippe, malgré les recommandations établies concernant la vaccination des populations à risque, continue de tuer et provoque de nombreuses hospitalisations. Chaque année entre 3 et 7 millions de personnes sont touchées en France avec en moyenne 2000 décès par saison (1).

La couverture vaccinale de l'année 2015-2016 en France a encore une fois été faible avec seulement 48 % des patients vaccinés (2). La durée de l'épidémie a quant à elle été plus longue que l'année d'avant, en effet elle a duré 11 semaines contre 9 semaines en 2014-2015 (2).

Normalement, tous les patients fragiles et à risque de décompenser une pathologie chronique, en ALD dit « grippe » et les personnes de plus de 65 ans doivent être vaccinés avant le début de l'épidémie (3). Le vaccin recommandé par l'HAS cette année là était le vaccin trivalent qui contenait les antigènes de virus apparentés aux souches A/California/7/2009/H1N1pdm09, A/Switzerland/9715293/2013/H3N2, et B/Phuket/3073/2013 qui est une souche apparentée à la lignée du virus B Yamagata.

Cependant, cette année-là, d'après le rapport de l'InVS, la souche principale circulante a été la souche B Victoria, non contenue dans le vaccin trivalent, représentant 70 % des gripes détectées en ambulatoire. La grippe A(H1N1) a représenté 27 % du total des gripes (2). Il est habituellement décrit que les virus qui circulent le plus sont les virus de type A(H1N1) et A(H3N2) (4, 5).

Cependant, il existe un vaccin quadrivalent contenant les deux souches B de la lignée Yamagata et Victoria, en plus des deux autres souches de type A. Cependant ce vaccin n'est pour le moment pas recommandé dans la vaccination grippale annuelle (6).

Ainsi, au vu de ces éléments faisant de la grippe de 2015-2016 une épidémie différente de l'année précédente, nous avons décidé de réaliser une étude descriptive des données épidémiologiques, cliniques et virologiques de tous les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois, vus dans le cadre d'une consultation ambulatoire ou hospitalisés au CHU de Bordeaux et dont le diagnostic de grippe a été porté par PCR lors de l'épidémie 2015-2016.

PARTIE I : CONTEXTE

1-La grippe, généralités et physiopathologie

1-1 Aspects virologiques

La grippe est une infection virale due à un virus à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae*. Il existe trois types de virus de la grippe que l'on désigne par les lettres A, B et C en fonction de leurs différences antigéniques. Seuls les types A et B causent des épidémies majeures. L'homme est le principal hôte des virus B et C alors que le type A est présent chez de nombreux autres mammifères et chez les oiseaux (1).

Le virus contient un ARN monocaténaire, segmenté en huit gènes pour les virus A et B et sept pour les virus C, ce qui facilite les réassortiments. Ces gènes codent pour 10 ou 11 protéines (1). Parmi ces protéines, trois ont une activité ARN polymérase, permettant la transcription et la réplication du génome. Chaque segment d'ARN viral est associé au complexe de réplication et de transcription constitué des protéines PB1, PB2 (protéines basiques 1 et 2) et PA (protéine acide) ou P3 pour les virus C, ainsi qu'à une nucléoprotéine (NP) qui permet la cohésion de l'ensemble pour former la ribonucléoprotéine (RNP) (1, 7). L'ensemble est entouré d'une enveloppe faite de phospholipides, issue de la membrane de la cellule hôte et qui est sous tendue par la protéine virale M1 (Matrice 1). Cette enveloppe comporte également une protéine transmembranaire dite M2 pour le type A, NB pour le type B et CM2 (Matrice 2 du virus C) pour le type C et qui a le rôle de canal à protons. Pour le virus A, sont décrites deux autres protéines non structurales, NS2 (ou NEP), protéine d'export nucléaire, et NS1 présente uniquement dans les cellules infectées et qui a pour rôle d'inhiber l'activation des protéines inductibles par l'interféron et de réguler l'expression des messages cellulaires et viraux (8). Puis au niveau de cette enveloppe des virus A et B, sont présentes deux glycoprotéines transmembranaires :

- L'hémagglutinine (HA) qui permet la fixation du virion aux récepteurs des membranes cellulaires et la fusion. Celle-ci est constituée de deux régions distinctes, une qui contient le site de fixation au récepteur de l'acide sialique de la cellule cible et une autre qui contient les déterminants antigéniques (H1 et H3) (1, 9).

- La neuraminidase (NA) qui va favoriser la libération du virus des cellules infectées (1, 9).

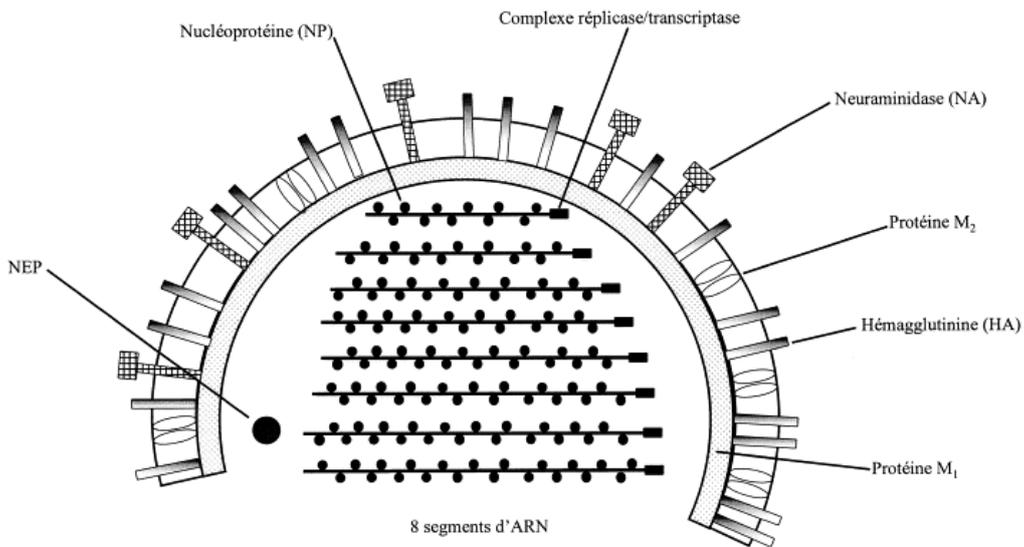


Figure 1 : Structure d'un virus grippal , exemple du type A d'après (1).
NEP : nuclear export protein

1-2 Physiopathologie

1-2-1 : Le cycle viral

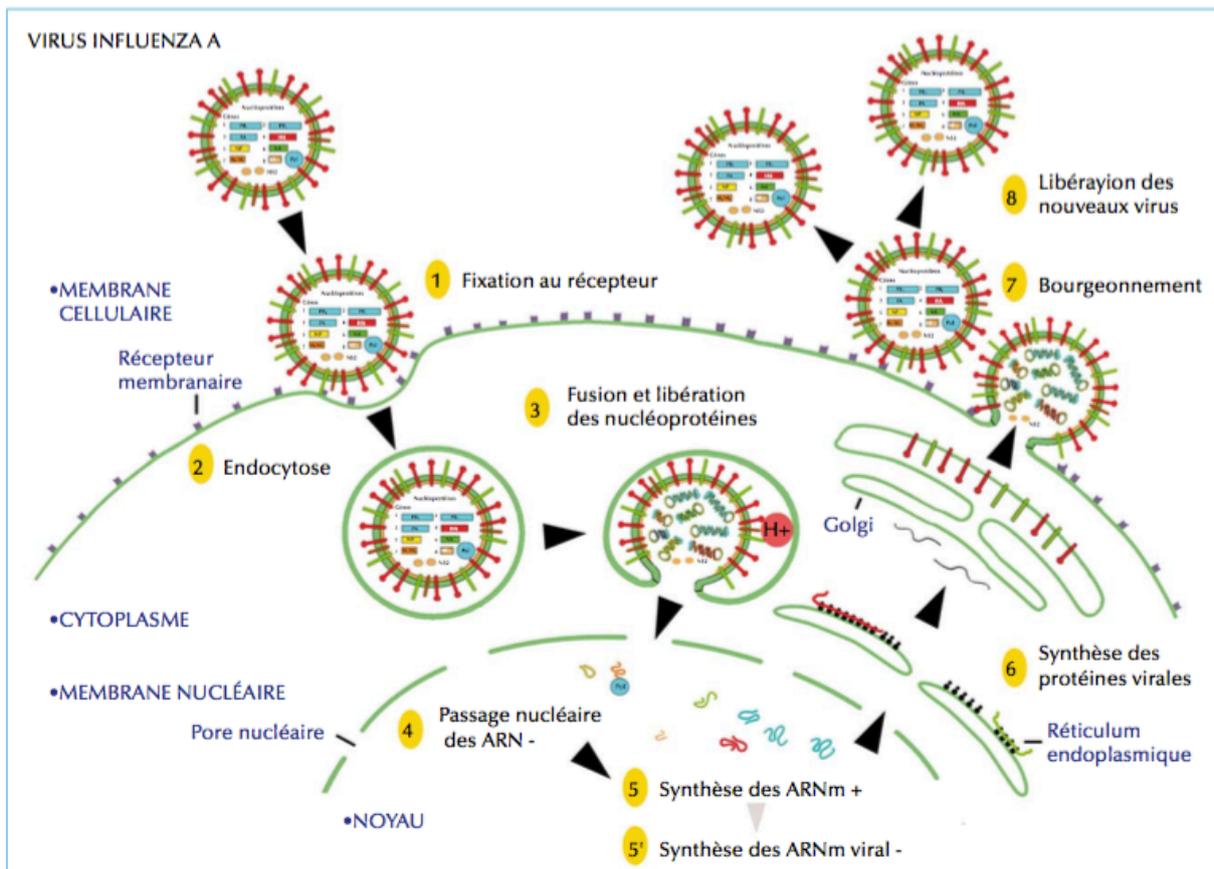


Figure 2 : Cycle de réplication virale du virus de la grippe : exemple du type A d'après (10).

Le cycle de réplication virale se fait en plusieurs étapes.

-Fixation du virus aux cellules cibles

Le virus va se fixer au niveau des cellules cibles grâce à l'hémagglutinine. Les cellules épithéliales possèdent un récepteur de type acide sialique lié au galactose qui va permettre la fixation du virus. L'acide sialique lié au galactose, prédominant chez l'homme est l'acide N-acétylneuraminique (Neu5Ac). La spécificité d'un virus aviaire dépend donc de la présence de ce récepteur au niveau du site de réplication du virus. L'HA des virus de type A adaptés à l'homme se lie préférentiellement aux récepteurs SA α 2,6Gal et SA α -2,3Gal (acides sialiques liés au galactose par des liaisons cétosidiques de type α 2,6 et α -2,3). Les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire haut humain possèdent majoritairement les récepteurs α 2,6. Les récepteurs α 2,3 sont présents chez les canards mais aussi au niveau des voies aériennes inférieures des humains à un taux moins important, d'où la pathogénicité plus grave des infections par des virus aviaires chez l'être humain avec des tableaux de pneumonies graves et rapidement progressives (11). L'HA va être clivée en deux protéines sériques HA1 et HA2. La protéine HA1 va permettre la fusion de l'enveloppe virale à la membrane de la cellule hôte tandis que la protéine HA2 contient le site du récepteur à l'acide sialique et les sites antigéniques.

-Internalisation et formation des nouveaux virions

A la suite de cette fusion, le virus va être internalisé par endocytose. La protéine M2 qui est un canal ionique va permettre la dissociation de la RNP et de M1 et ainsi la libération des segments d'ARN viraux vers le noyau.

Les segments d'ARN vont être transcrits à l'aide du complexe PB1-PB2-PA et d'un petit fragment d'ARNm appartenant à la cellule hôte. Certains fragments seront traduits en protéines et d'autres seront transcrits en ARN complémentaires qui seront les génomes des nouveaux virions. Ensuite, grâce à la protéine NS2, les RNP néoformées vont passer du compartiment nucléaire au cytoplasme (11).

-Libération des nouveaux virions

Les glycoprotéines de surface nouvellement synthétisées vont s'insérer dans la membrane cytoplasmique entraînant la formation d'un bourgeon à la surface cellulaire. La NA va alors cliver la liaison entre l'acide sialique et son récepteur à la surface de la glycoprotéine permettant la libération des nouveaux virions. La NA va aussi détruire tous les résidus d'acide sialique restant sur l'enveloppe afin d'éviter l'agrégation des virus entre eux et augmenter ainsi son pouvoir infectant (1, 11).

1-2-2 : La réponse immunitaire naturelle

L'immunité mucoale et systémique contribue à la résistance à l'infection par le virus influenza. La réponse immunitaire induite protège contre une réinfection par le même virus ou par une souche antigéniquement similaire. L'infection naturelle peut même être responsable d'une immunité de longue durée comme lors de la réapparition de la souche A(H1N1) en 1977 qui n'a affecté que des personnes de moins de 20 ans. Cependant le virus change fréquemment et la protection immunitaire n'est que de quelques années pour certaines nouvelles souches circulantes (12).

-La réponse immunitaire innée

La première phase de l'infection virale va activer les macrophages et les monocytes alvéolaires qui seront responsables d'une réponse pro-inflammatoire avec la libération de TNF- α et d'IL-6. Ces macrophages alvéolaires vont limiter la propagation du virus par l'opsonocytose des particules virales et par la régulation de l'immunité adaptative. Les cellules NK (natural killer) vont s'accrocher à l'HA et au fragment Fc des anticorps présents sur les cellules infectées par le virus et ainsi provoquer la lyse de ces cellules. La réponse immunitaire adaptative sera initiée par la présentation des antigènes viraux via les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T naïfs et mémoires (13).

-La réponse immunitaire adaptative, humorale et cellulaire

La réponse humorale spécifique de l'HA est la plus importante pour la neutralisation du virus alors que les anticorps dirigés contre la NA sont moins efficaces pour prévenir l'infection. Les anticorps contre les protéines de surface HA et NA sont protecteurs alors que ceux dirigés contre les antigènes des protéines internes M et NP ne le sont pas. La première ligne de défense est locale au niveau des muqueuses respiratoires, porte d'entrée du virus. Les sécrétions nasales contiennent principalement des immunoglobulines sécrétoires de type A (SIgA) qui sont dirigées spécifiquement contre les protéines HA et NA. Lors d'une primo-infection, les trois isotypes d'immunoglobulines spécifiques de l'HA sont détectés au niveau du tractus respiratoires mais les IgA et les IgM sont les plus fréquentes. La réponse locale par les IgA dure environ 3 à 5 mois (12).

Au niveau systémique, les anticorps anti-HA sont ceux qui sont corrélés à une protection contre le virus. Une réponse immunitaire avec un taux protecteur d'anticorps est retrouvée chez 80% des sujets après une primo-infection. Les trois types d'immunoglobulines sont sécrétés dès 10 à 14 jours suivant une primo infection. Un pic d'IgA et IgM est observé après deux semaines puis le taux diminue avec un pic d'IgG vers la cinquième semaine. Alors que les IgG et les IgM sont prédominants lors d'une première réponse, ce sont les IgG et les IgA qui sont présents lors d'une seconde infection (12).

L'immunité cellulaire semble plutôt jouer un rôle dans la prévention des complications associées au virus que dans la prévention de l'infection. La lyse des cellules infectées par le virus est médiée par les lymphocytes T cytotoxiques en association avec les anticorps et le complément. La première réponse cytotoxique est détectée dans le sang dès le sixième jour et disparaît au 21^{ème} jour. Il existe des réactions croisées cytotoxiques par les cellules T entre deux souches du même type mais pas entre les virus A et B (12).

1-2-3 : Les facteurs de virulence des virus

Les variations de virulence dépendent de l'hôte et de sa capacité à avoir une réponse immunitaire efficace mais aussi du virus en lui-même. Un des facteurs de virulence le plus reconnu est lié à l'HA qui est responsable de l'initiation de l'infection. L'HA doit être clivée en HA1 et HA2 pour permettre la fusion du virus à la cellule hôte et son endocytose. L'étude génétique et moléculaire des souches à haut pouvoir pathogène a permis de mettre en évidence une activité de clivage plus importante au niveau de l'HA chez ces souches. Ces HA sont susceptibles d'être clivées par des protéases ubiquitaires. Ainsi il est décrit que des souches mutées au niveau du site de clivage de l'HA, étaient responsables d'une infection systémique avec des atteintes extra respiratoires plus fréquentes et plus graves (7, 14, 15).

1-2-4 : La transmission inter-espèce

Les oiseaux aquatiques sauvages constituent le principal réservoir du virus influenza A, où il s'y développe de façon asymptomatique. Ces virus du réservoir aviaire ne se répliquent pas toujours efficacement chez l'homme et le passage par un hôte intermédiaire (porc ou volaille) peut favoriser leur transmission et leur adaptation à l'homme (16). Après introduction chez une nouvelle espèce, les virus influenza s'adaptent au nouvel hôte en subissant une évolution rapide par le biais de la sélection positive de virus variant. Les analyses phylogénétiques indiquent pour la plupart des gènes viraux, des lignages aviaires, porcins, humains et équin, témoignant d'une évolution divergente au sein de chacune de ces espèces (16).

Le passage à l'homme peut se faire soit directement sans réassortiment génétique soit indirectement après réassortiment entre une souche aviaire et une souche humaine, au cours d'une infection mixte soit chez le porc, soit chez l'homme (17).

Des virus dits « aviaires » (A(H5N1), A(H7N7) et A(H9N2)) peuvent infecter l'homme dans un contexte épidémiologique particulier à savoir un contact rapproché avec des volailles en zone de forte épizootie. Cependant le potentiel de transmission interhumaine de ces virus reste limité.

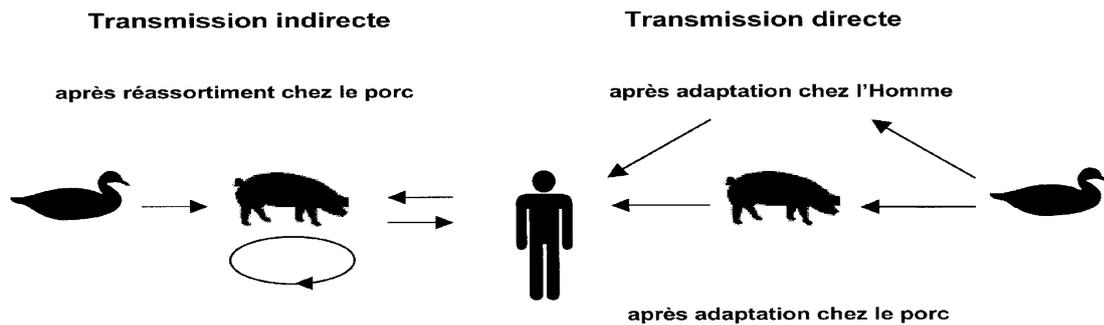


Figure 3 : Exemples de mécanismes probables de transmission inter-espèce du virus de la grippe A à l'origine des différentes pandémies d'après (1).

L'hôte du virus B est probablement strictement humain ce qui explique l'impossibilité de réassortiment génétique inter-espèces et donc son incapacité à être responsable de pandémies (18).

1-3 Variabilité antigénique

1-3-1 : Dérive et cassure antigénique

Les dérives ou glissements antigéniques vont être responsables d'épidémies saisonnières d'intensité variable alors que les cassures ou sauts antigéniques vont être responsables des pandémies.

La dérive antigénique résulte de l'accumulation de mutations dans les gènes de l'HA et de la NA du fait des erreurs de recopiage de l'ARN polymérase. La conséquence est une modification protéique des domaines antigéniques avec l'émergence d'un nouveau variant. Ce nouveau variant va être responsable d'une épidémie. La dérive antigénique survient pour les types A et B mais plus fréquemment pour les types A. En effet, le taux de mutations est beaucoup plus fréquent pour les virus A que les B et donc il existe moins de nouveaux variant de virus B que de virus A. Ainsi les épidémies dues au virus B sont moins fréquentes (19). La caractérisation précise de ces mutations est indispensable pour vérifier que le vaccin est bien conforme aux souches circulantes.

La cassure antigénique, elle, ne concerne que le virus A et correspond à un échange total d'un ou de plusieurs segments d'ARN par réassortiment génétique, la plupart du temps entre une souche animale et humaine. Cette cassure entraîne un changement de sous-type avec un nouveau virus qui comporte une HA et/ou une NA nouvelles, inconnues du système immunitaire de la population. Ces cassures sont responsables d'épidémies mondiales ou de pandémies et surviennent à intervalles réguliers de 3 à 4 par siècle (1).

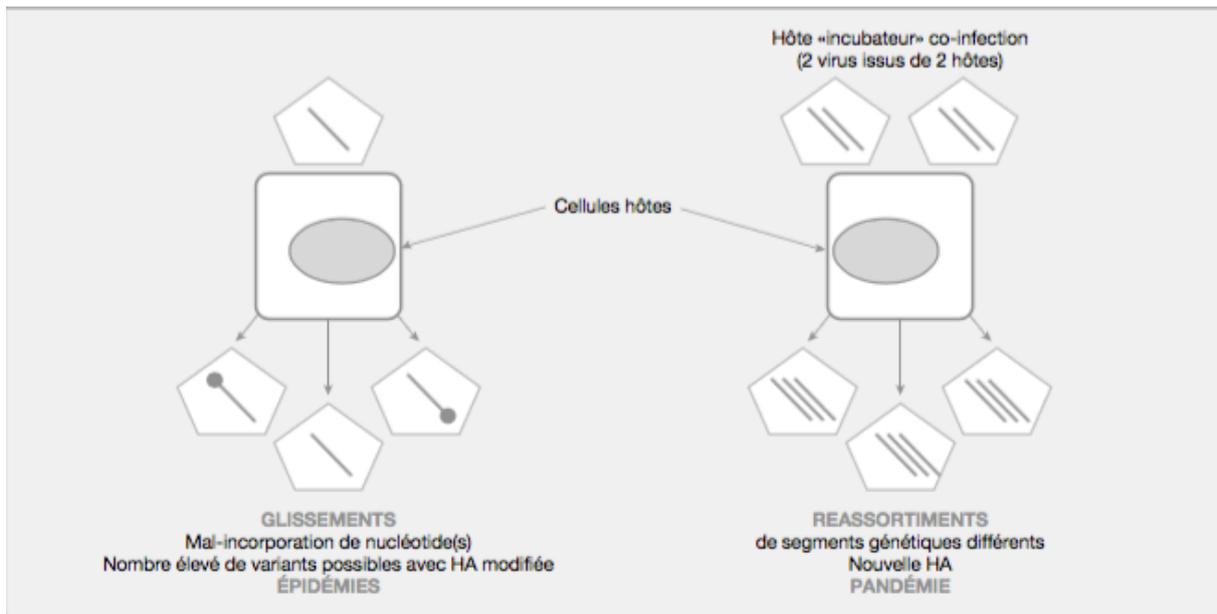


Figure 4 : Illustration schématique des phénomènes de dérive (ou glissements) et de cassure (ou réassortiments) antigénique d'après (20).

1-3-2 : Nomenclature

Devant ces modifications fréquentes, une nomenclature internationale a été mise en place par l'OMS pour différencier les sous-types :

- le type de virus
- le lieu d'isolement
- le numéro de la souche
- l'année d'isolement
- les caractéristiques antigéniques de la NA et de l'HA pour les types A.

Exemple de la souche A/California/7/2009/H1N1pdm09 contenue dans le vaccin de l'année 2015-2016.

2- Histoire

2-1 Les grandes pandémies du XX^{ème} siècle

Au cours du XX^{ème} siècle il y a eu trois pandémies qui correspondent à l'émergence de sous-types nouveaux pour lesquels la population humaine n'était pas immunisée.

-La grippe H1N1 en 1918 dite « grippe espagnole » qui a fait entre 20 et 40 millions de victimes. Le virus était d'origine aviaire, sans réassortiment génétique, avec une souche virale déjà adaptée à l'homme, d'où sa virulence.

-La grippe H2N2 en 1957 dite « grippe asiatique »

-La grippe H3N2 en 1968 dite « grippe de Hong Kong »

Ces deux dernières sont aussi d'origine aviaire mais cette fois-ci, il y a eu des réassortiments génétiques avec des virus grippaux déjà connus de l'homme. Ainsi la mortalité bien que toujours élevée a été moins importante que la grippe espagnole, avec des chiffres aux alentours de 1 à 4 millions de victimes (21).

2-2 La pandémie de 2009

En 2009, le nouveau virus A (H1N1)pdm2009 a été responsable d'une pandémie mondiale. Ce virus était la conséquence d'un réassortiment génétique entre des virus porcin, aviaire et humain (22). Il était assez proche du virus responsable de la grippe espagnole de 1918, ce qui fait que certaines personnes, et particulièrement les personnes âgées pouvaient avoir une immunité ancienne (23). Cette pandémie a touché une population plus jeune, avec plus de formes graves dans cette même population.

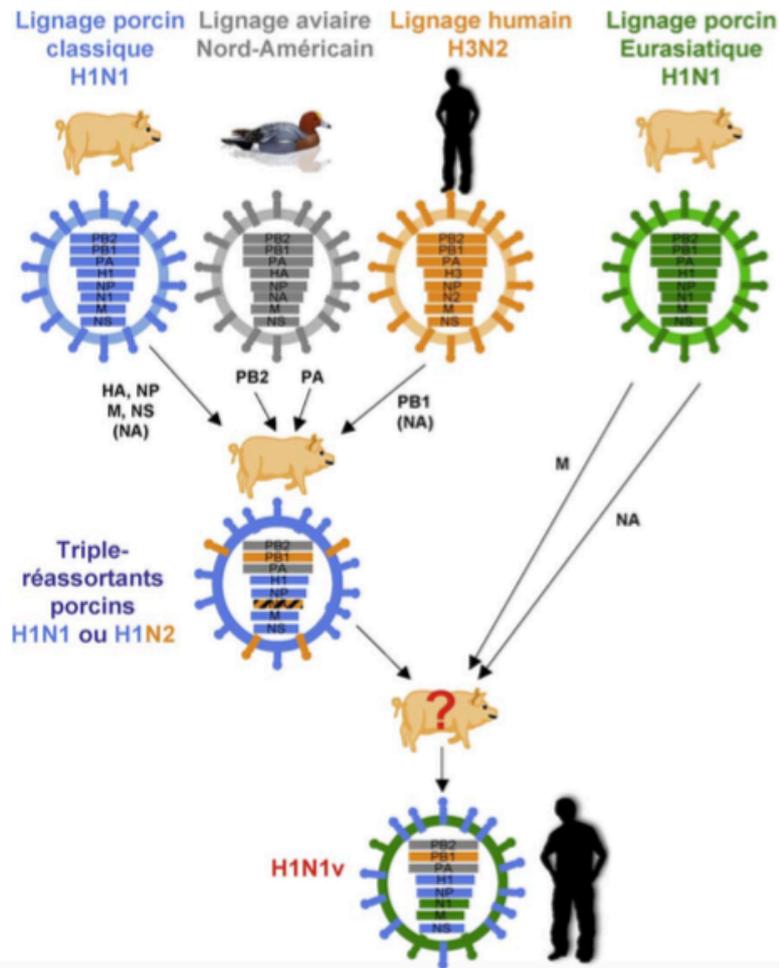


Figure 5 : Phylogénie du virus AH1N1pdm2009 d'après (16).

3-Epidémiologie

3-1 : En France

La grippe se manifeste habituellement sous forme d'épidémies saisonnières dans les pays tempérés. En France chaque année, la grippe atteint 3 à 8 % de la population générale, soit environ 2,5 millions de personnes.

Les plus de 65 ans ne représentent que 5 à 11 % des cas selon le réseau GROG mais avec 90 % des 1500 à 2000 décès chaque année (24). L'épidémie en France survient entre les mois de novembre et mars et débute le plus fréquemment fin décembre-début janvier.

3-2 : Dans le monde

Dans les pays tropicaux, la grippe peut survenir tout au long de l'année.

Dans le monde, la grippe touche chaque année 20 % des enfants et 5 % des adultes (25). Elle serait responsable de 250000 à 500000 décès lors des épidémies et 3 à 5 millions de personnes seraient touchées. Dans les pays industrialisés, ce sont les plus de 65 ans qui décèdent le plus (26).

3-3 : Les réseaux de surveillance en France

Il existe en France plusieurs réseaux de surveillance des épidémies de grippe chaque année, qui collectent de nombreuses informations, cliniques, épidémiologiques, virologiques, biologiques. Toutes ces données sont nécessaires aux actes de prévention et au bon fonctionnement de la campagne de vaccination.

Les données virologiques et l'étude des souches circulantes permettent entre autres d'adapter au mieux les vaccins pour les épidémies à venir.

Ces réseaux en France sont :

- Le CNR des virus influenza France Nord (Institut Pasteur à Paris) et Sud (Centre hospitalier universitaire de Lyon) qui collectent les souches isolées par différents laboratoires de Virologie. Ces centres sont affiliés à l'OMS.
- Le Réseau National des Laboratoires (RENAL), qui regroupe la plupart des laboratoires des différents CHU, collecte le nombre de diagnostic virologique d'infections respiratoires et les données cliniques des patients hospitalisés.
- Le réseau « sentinelles » de l'unité 444 de l'INSERM regroupe des médecins généralistes et pédiatres qui font un bilan du nombre de patients vus pour syndrome grippal.
- Jusqu'en 2013 le réseau GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe) permettait la confrontation en temps réel de données virologiques et sanitaires collectées par les médecins de ville.

Les informations récoltées par ces réseaux de surveillance parviennent ensuite aux autorités sanitaires via l'agence nationale de santé publique ou Santé Publique France (anciennement InVS).

3-4 : Circulation des souches

3-4-1 : Le virus influenza de type A

Les virus influenza de type A sont, eux seuls, divisés en sous-types selon les spécificités de leurs glycoprotéines de surface. Il existe seize sous-types pour la HA (H1 à H16) et neuf sous-types de NA (N1 à N9). Chez l'homme, seuls les virus influenza portant à leur surface les espèces moléculaires H1, H2, H3 et ponctuellement H5, H9 et les neuraminidases N1, N2, ont circulé (27).

Le virus (H1N1) responsable de la grippe espagnole en 1918 a circulé jusqu'en 1957-58 où il a été remplacé par le virus (H2N2) responsable de la deuxième pandémie du XX^{ème} siècle (grippe asiatique). En 1968, l'apparition d'un nouveau sous-type, le H3N2, par réassortiment entre la souche circulante humaine H2N2 et un virus aviaire de type H3 est responsable de la troisième pandémie. En 1977, un virus H1N1 relativement similaire à celui ayant circulé dans les années 50, réapparaît, mais sans être responsable d'une pandémie car une grande partie de la population avait déjà été exposée à ce sous-type. Ainsi, depuis cette année-là les virus A(H1N1) et A(H3N2) ont co-circulé jusqu'à la dernière pandémie de 2009 où le nouveau variant A(H1N1)pdm09 a remplacé le virus A(H1N1) (28, 29). Actuellement, ce sont donc ces deux sous-types de virus A qui sont responsables des épidémies saisonnières et qui circulent à des taux variables selon les saisons. Dans les études s'intéressant à la répartition des virus influenza lors des épidémies sur plusieurs saisons et dans plusieurs pays, la circulation du virus A est majoritaire par rapport au B avec une prédominance pour le sous type H3(4, 5, 30).

Les autres virus ayant déjà été retrouvés chez l'être humain sont les virus aviaires H5N1, H7N7 et H9N2 mais du fait de leur transmission interhumaine limitée, ces virus ne sont pas responsables des épidémies saisonnières. L'homme est un hôte accidentel et la transmission animal-homme se fait par contact rapproché.

Le virus H5N1, apparu à Hong Kong en 1997 touche essentiellement des oiseaux sauvages. Malheureusement de 2003 à 2010, 505 cas humains de H5N1 ont été confirmés par 15 pays dont 300 mortels. Le virus H9N2 a été retrouvé de façon sporadique entre 1999 et 2003 à Hong Kong chez des enfants. Il était responsable de tableaux cliniques peu sévères. Et enfin, pour le virus H7N7, 89 cas ont été décrits en Allemagne et en Belgique en 2003 chez des agriculteurs dont la volaille était atteinte du virus avec une transmission interhumaine rapportée dans les familles des agriculteurs (29).

3-4-2 Le virus influenza de type B

Le virus influenza de type B a été découvert en 1940 (31). Depuis le milieu des années 80, deux lignées distinctes ont été décrites, la lignée Victoria et la lignée Yamagata. Ces deux dernières diffèrent par leurs caractéristiques antigéniques au niveau du domaine de l'HA1 et on ne parle pas de sous-type pour ces virus (32–34). Dans une étude sur la répartition des virus B dans le monde de 2000 à 2013, la proportion du B était de 17,1%, contre 65,1 % pour le A (5). Les lignées Victoria et Yamagata ont prédominé respectivement dans 32 et 18 saisons et ils ont co-circulé dans 16 des 50 saisons (5). En France, le virus influenza B n'a représenté que 23,7 % des cas de grippe entre 2003 et 2013 (4). Il était responsable d'au moins 10 % des cas de grippe lors de cinq saisons (Figure 6).

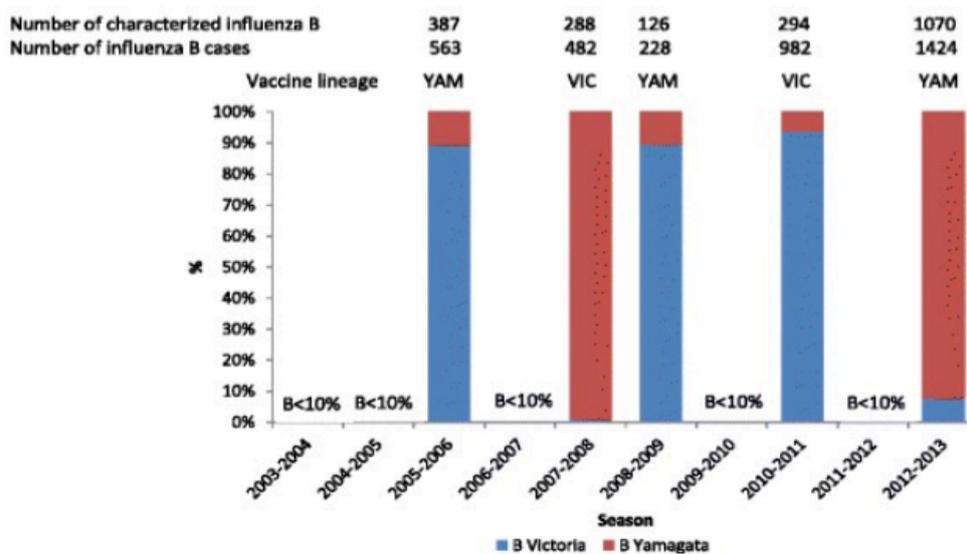


Figure 6 : Pourcentage de grippe B selon le sous-type et par saison de 2003 à 2013 en France selon (4).

4-Clinique

4-1 Transmission

La grippe reste une infection très contagieuse et la transmission du virus de personne à personne se fait principalement lors des éternuements ou de la toux par les aérosols à grosses particules. Le contact doit être étroit car les gouttelettes ne restent pas en suspension dans l'air (35). Cependant, ces gouttelettes peuvent se retrouver sur des surfaces et représentent alors un autre mode de transmission. Les patients présentant une grippe excrètent du virus de 24 heures avant le début des symptômes jusqu'à plus de 7 jours après le début des signes cliniques, sauf chez les patients immunodéprimés et les enfants pour qui l'excrétion peut être de plusieurs semaines (36).

4-2 Les symptômes

Après une incubation courte de 48h, le début de la maladie est brutal, bruyant, avec une fièvre généralement élevée (40°), des frissons, des myalgies, des céphalées. S'y associent des signes respiratoires tels que la toux et la rhinite. C'est la phase d'invasion.

De nombreux autres symptômes sont retrouvés lors d'une grippe, les plus fréquents et les plus décrits dans la littérature sont l'asthénie, l'anorexie, la pharyngite, la rhinorrhée, les arthralgies. La présentation chez l'enfant peut être un peu différente, avec notamment des signes digestifs dont vomissements, douleurs abdominales ou diarrhées (37, 38). Il existe également des formes sans fièvre voire une hypothermie.

L'évolution va être rapidement favorable avec une décroissance de la fièvre en 2 à 4 jours, une amélioration des signes généraux sauf l'asthénie et la toux qui peuvent persister plusieurs semaines (25). Il peut y avoir une réapparition de la fièvre après plusieurs jours en apyrexie. C'est le « V grippal ».

4-3 Les complications

4-3-1 : Respiratoires

Elles sont souvent la conséquence d'une surinfection bactérienne sauf pour la grippe maligne.

Durant la pandémie de 1918, pratiquement tous les patients décédés de la grippe ont présenté une co-infection bactérienne. Des données concernant des patients hospitalisés en réanimation lors de la pandémie de 2009 ont montré que la co-infection bactérienne apparaissait souvent dans les 6 premiers jours et était responsable d'une augmentation de la mortalité (39).

Dans une revue de la littérature sur les co-infections bactériennes lors de la grippe saisonnière, les bactéries les plus isolées, tous prélèvements confondus, étaient *Streptococcus pneumoniae* (16,6 %), suivi du *Staphylococcus* (6,2 %) puis *Haemophilus influenzae* (5,2 %) et enfin *Streptococcus* spp (1,8 %) (40).

Les complications respiratoires hautes sont l'otite moyenne aiguë (jusqu'à 30 % des enfants avec une grippe (41)), la sinusite aiguë et la laryngite.

Comme complications respiratoires basses, on distingue la pneumonie aiguë virale (ou grippe maligne primaire) de la pneumopathie bactérienne secondaire associée à la grippe.

-La pneumopathie bactérienne secondaire post-influenza survient généralement chez la personne âgée entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour, mais peut survenir jusqu'au 14^{ème} jour après le début de l'infection grippale.

-La grippe maligne, elle, se caractérise par une authentique pneumonie virale, pouvant rapidement évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë associée à une défaillance multiviscérale. Cette forme de grippe reste exceptionnelle durant les épidémies et a été décrite surtout durant les quatre grandes pandémies. Ainsi, seuls les sujets peu ou pas immunisés contre le virus émergent responsable de la pandémie peuvent être atteints (42).

4-3-2 : Extra-respiratoires

D'autres complications ont été décrites comme : l'encéphalite, la myosite aiguë, la myocardite aiguë, le syndrome de Guillain Barré, la glomérulonéphrite aiguë (43-45).

4-3-3 : Décompensation de pathologies sous-jacentes

La grippe peut toucher toute la population mais certaines populations sont plus à risque de présenter des tableaux de grippe grave, soit à la faveur d'une complication spécifique citée ci-dessus, soit à la faveur d'une décompensation d'une pathologie sous-jacente sur un terrain fragilisé. La grippe peut donc favoriser des décompensations d'une insuffisance ou d'une fragilité d'organe telles qu'une BPCO, une insuffisance respiratoire, une insuffisance cardiaque, une épilepsie.

4-3-4 : Les spécificités selon la souche grippale

Dans une revue de la littérature concernant les différences qui peuvent exister sur les caractéristiques cliniques et épidémiologiques entre les deux types de virus A et B, certains auteurs rapportent que les patients avec une grippe B présenteraient plus de myalgies et de symptômes ORL (46). D'autres ne trouvent pas de différences (47). La plupart des études ayant été réalisées chez des enfants. Ces derniers ont le plus fort taux d'attaque, quel que soit le type de virus et sont plus à risque de complications. Le taux d'hospitalisation est plus important s'ils présentent une grippe B plutôt qu'une grippe A (46, 48).

Il est souvent décrit que la présentation clinique de la grippe B et les complications sont moins sévères que la grippe A. Le sous-type A(H3N2) est responsable de tableaux cliniques plus graves et associé à un taux de mortalité et d'hospitalisation plus important chez les personnes âgées et les populations avec des facteurs de risque (48-50). Ce sous-type A(H3N2) touche des sujets plus âgés que le virus B et que le sous-type A(H1N1) (48, 51).

5-Paraclinique

5-1 Le diagnostic virologique

5-1-1 : Prélèvement et transport

Le prélèvement naso-pharyngé ou pharyngé doit être réalisé rapidement après le début des symptômes car l'excrétion virale décroît au fil des jours, sauf chez les patients immunodéprimés et les enfants. Le prélèvement au niveau du naso-pharynx se fait soit à l'aide d'un écouvillon, soit par lavage nasal ou aspiration après instillation de sérum physiologique stérile.

Des prélèvements plus profonds peuvent être réalisés tels qu'un LBA (lavage broncho-alvéolaire) (52).

En fonction des laboratoires il existe différents milieux de transport. Le prélèvement doit être maintenu à +4°C avant son envoi et sa conservation à cette température peut se faire pendant 48 heures. Au delà, il faut le conserver à -70°C.

5-1-2 : Recherche d'antigènes viraux par immunofluorescence et par immunocapture ELISA

Ce sont des méthodes diagnostiques rapides qui permettent la mise en évidence des antigènes viraux dans les cellules desquamées. Concernant l'immunofluorescence, elle est réalisée soit par méthode directe à l'aide d'anticorps monoclonaux (de souris) marqués par un fluorochrome, soit par méthode indirecte à l'aide d'un anticorps monoclonal non marqué puis d'un anticorps anti immunoglobulines de souris fluorescent. Ces anticorps monoclonaux vont marquer les protéines virales. Les résultats ne sont interprétables que si le prélèvement est de bonne qualité avec suffisamment de cellules épithéliales. La sensibilité et la spécificité sont de l'ordre de 90 % (1, 52).

La méthode par immunocapture ELISA consiste, à l'aide d'un anticorps spécifique fixé dans un puits, à capter l'antigène viral (nucléoprotéine). Le délai d'obtention d'un résultat est plus court qu'avec l'immunofluorescence. La méthode est semi automatisable, permettant l'analyse d'une grande quantité d'échantillons. Ces deux techniques permettent de différencier virus A et B.

5-1-3 : Culture

Les techniques d'isolement du virus par culture sont réservées à des laboratoires spécialisés. L'isolement du virus va se faire grâce à la culture de cellules canines, les MDCK (Madin Darby canine kidney). Ces cellules possèdent des récepteurs spécifiques aux virus influenza et qui les rendent donc sensibles à l'infection par la majorité des virus Influenza A, B et C.

Cette technique permet d'obtenir de grandes quantités de virus et permet donc d'étudier plus facilement leur variabilité antigénique et génétique et leur sensibilité aux antiviraux.

Les œufs de poules embryonnés peuvent aussi être utilisés. Les virus obtenus vont alors servir à la composition vaccinale. Les résultats sont par contre plus longs à obtenir, il faut compter 4 à 6 jours, voire plus (53).

5-1-4 : Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire reposent sur l'amplification par PCR d'un brin d'ADN complémentaire obtenu après rétrotranscription d'un fragment du génome : on parle alors de RT-PCR. Il existe soit des techniques de PCR dite « classique » avec des réactions de polymérisation en chaîne et les techniques de PCR en temps réel qui vont permettre de réduire le délai d'obtention des résultats.

Il est possible de déterminer le type de virus grâce aux amorces des gènes de la NP et les sous-types grâce aux amorces des gènes des NA et des HA. Il existe des RT-PCR multiplex qui permettent la détection de plusieurs virus respiratoires, en plus de ceux de la grippe, sur un même prélèvement (54). Le taux de détection varie de 57 % à 64 % en période épidémique (53). La sensibilité est pratiquement de 100 % (55).

Les techniques de biologie moléculaire permettent l'identification des hémagglutinines H1, H2, H3 et des neuraminidases N1 et N2. En pratique l'identification de la neuraminidase n'est pas faite mais seulement celle de l'hémagglutinine qui suffit à identifier la souche.

Ces techniques de PCR tendent à devenir les méthodes diagnostiques de référence.

5-1-5 : Identification des souches

Le type de virus (A, B ou C) est donc déterminé dès la détection du virus. La caractérisation de l'HA se fait par inhibition de l'hémagglutination à l'aide d'anticorps monoclonaux de spécificité connue et des sérums de furets. Ainsi il est possible de déterminer les sous-types H1, H2, H3 et dans un sous-type, les variants. Les NA, N1 et N3

sont déterminées de la même façon (52).

5-1-6 : Les tests rapides

Les tests rapides commercialisés sont des tests immunochromatographiques utilisant des anticorps monoclonaux. Si l'antigène viral est présent dans l'échantillon, il va migrer par capillarité sur un support solide de type nitrocellulose. Il va être alors capturé par un anticorps spécifique présent sur la bande. Le complexe anticorps-antigène va être révélé par un second anticorps marqué. La fixation de cet anticorps sur le complexe va se traduire par l'apparition d'une bande colorée. Dans une méta-analyse prenant en compte 159 études, la sensibilité globale de ces tests rapides était de 72,3 % par rapport à la culture et de 53,9 % par rapport à la biologie moléculaire. La sensibilité est moindre chez les adultes par rapport aux enfants et plus importante pour les virus de type A. La spécificité est bonne à 98,2 % (56). Ainsi au vu d'une faible sensibilité, ces tests ne sont pas recommandés comme tests diagnostiques mais comme des tests de dépistage (57).

5-1-7 : Les tests sérologiques

Il existe des sérologies mais elles ne sont pas utilisées en routine car le diagnostic ne peut être que rétrospectif et donc tardif. En effet, il faut prélever un sérum à la phase précoce et un sérum tardif, 15 jours plus tard.

La recherche des anticorps est basée sur la technique d'inhibition de l'hémagglutinine ou IHA, en faisant appel aux propriétés hémagglutinantes des virus grippaux A et B. Pour cela, des hématies de cobaye, portant à leur surface des récepteurs du virus, vont être mises en contact avec du virus. Il va alors y avoir une agglutination des hématies. En cas de présence d'anticorps neutralisants, qui vont se fixer sur l'HA, il y aura une inhibition de l'hémagglutination. Ces techniques vont être utilisées pour tester l'efficacité des vaccins (52).

6-La vaccination

6-1 Les débuts de la vaccination grippale

Le vaccin contre la grippe a pu être inventé à partir du moment où Goodpasture a réussi à cultiver du virus dans des œufs de poule embryonnés. C'est grâce à cette technique que des Américains peuvent alors fabriquer le premier vaccin inactivé de la grippe mais avec une efficacité douteuse. Des premières vaccinations à grande échelle vont avoir lieu au début dans des troupes militaires en 1944. Dès 1947, l'institut Pasteur se met lui aussi à préparer le vaccin. En 1958, le virus de la pandémie H2N2 remplace dans le vaccin le premier virus H1N1 mais l'époque réelle de la vaccination n'a lieu qu'après la pandémie de 1968. Aux Etats-Unis, le vaccin s'avère inefficace contre la souche H3N2. Alors en Europe les autorités sanitaires s'affairent à préparer un nouveau vaccin efficace. Puis il y aura une réémergence de sous-type H1N1 à partir de 1977 qui fera ajouter la souche au vaccin ainsi qu'une souche de la lignée B, faisant du vaccin contre la grippe un vaccin trivalent (58).

6-2 Les principes de la vaccination grippale

6-2-1 : La réponse immunitaire post-vaccinale

Les vaccins contre les virus de la grippe vont être responsable d'une réponse immunitaire humorale en provoquant la production d'anticorps neutralisants contre les antigènes des glycoprotéines de surface : l'HA et la NA. Ces anticorps vont alors neutraliser les virions ou empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Les anticorps dirigés contre l'HA sont les plus importants pour la protection contre la maladie.

L'augmentation du taux d'anticorps dans le sérum se voit dès 2 à 6 jours après la vaccination avec un pic à 2 à 4 semaines (59). En deux semaines, 90 % des personnes vaccinées ont un taux d'anticorps suffisant pour être protecteur (12).

La réponse systémique spécifique est médiée par les IgG (plus particulièrement les IgG1), mais aussi par les IgM et les IgA mais de façon moindre. Ces anticorps sont spécifiques, mais il peut y avoir une protection croisée avec d'autres souches.

Une réponse immunitaire locale est décrite au niveau des amygdales et de la salive à peu près une semaine après l'immunisation, avec un pic vers le vingtième jour. A ce niveau là, la réponse est principalement médiée par les IgA sécrétoires de type 1 (SIgA1)

(12, 60).

Chez les jeunes enfants, n'ayant jamais présenté une grippe, la réponse systémique est dominée par les IgM, dont le pic est plus tardif que les IgG, avec une faible réponse locale médiée par les SIgA1. La réponse systémique est plus modérée chez les adultes que chez les enfants. Par contre, au niveau de la réponse locale, la situation est inversée avec une réponse plus importante chez les enfants que chez les adultes (61).

6-2-2 : Les critères d'immunogénéicité

Les critères d'immunogénéicité selon l'âge sont définis par le CHMP (Committee for Human Medical Products)

Tableau 1 : Critères du CHMP pour l'évaluation des vaccins grippaux par technique d'IHA en fonction de l'âge des sujets vaccinés selon (62)

	18-60 years	>60 years
Mean increase in GMT**	>2.5	>2
Seroconversion or significant increase	>40%	>30%
Protected post- vaccination	>70%	>60%

** rapport du Geometric Mean Titer prévacinaux/post vaccinaux

Par la technique d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), la séroconversion est définie par l'obtention en post-vaccination d'un titre d'anticorps ≥ 40 chez ceux dont le taux d'anticorps en prévacination était < 10 et/ou par une augmentation d'un facteur 4 du titre des anticorps entre les titres pré et post vaccinaux (62). La protection post-vaccinale ou séroprotection est définie par un taux d'anticorps ≥ 40 .

La technique d'hémolyse radiale consiste à fixer l'antigène viral sur des globules rouges en suspension dans un gel d'agarose contenant du complément de cobaye. Des puits sont percés et remplis de sérum à tester. Les anticorps dirigés contre le virus et le complément vont provoquer une lyse des globules rouges et entraîner l'apparition d'une zone claire autour du puits. C'est la taille de cette zone qui sera mesurée, car directement proportionnelle au taux d'anticorps spécifiques présents dans le sérum à tester (63).

Par technique d'hémolyse radiale, la séroconversion est définie par l'absence d'hémolyse avant vaccination et une hémolyse $\geq 25 \text{ mm}^2$ et une augmentation significative d'au moins 50 % de la taille de l'hémolyse (62).

6-2-3 : Le choix des souches vaccinales

C'est l'OMS et plus particulièrement le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS) qui surveille la circulation des souches et actualise deux fois par an la composition des vaccins grippaux. Ce réseau coordonné par l'OMS est constitué de 142 centres nationaux du virus influenza dans 112 pays membres de l'OMS, de centres de collaborations et de laboratoires.

Les recommandations vaccinales seront faites en septembre pour l'hémisphère Sud et en février pour l'hémisphère Nord, à l'occasion d'une réunion où sont présentés les résultats concernant les caractéristiques génétiques et antigéniques des virus circulants dans le monde. Il faudra ensuite 6 à 8 mois pour produire un vaccin (64).

6-3 Les deux types de vaccins

6-3-1 Les vaccins inactivés

Il existe trois types de vaccins grippaux inactivés : les vaccins à virus entiers, les vaccins à virus fragmentés et les vaccins à sous-unités.

Dans les vaccins à virus fragmentés, le virus a été dissocié à l'aide d'un détergent. Pour les vaccins à sous-unités, les antigènes HA et NA ont été purifiés. Actuellement la plupart des pays propose des vaccins à virus fragmentés ou à sous-unités, car moins réactogènes que les vaccins à virus entiers. Certains vaccins auront des adjuvants comme par exemple le MF59 qui est un adjuvant lipidique et que l'on retrouve dans un type de vaccin réservé aux plus de 65 ans car plus immunogène. Sinon la plupart des vaccins disponibles et remboursés en France sont des vaccins sans adjuvants sauf ceux ayant été mis en place lors de la pandémie de 2009 et uniquement actifs contre la grippe A(H1N1) (65).

Ces vaccins sont soit des vaccins trivalents contenant les deux sous types des virus A(H1N1) et A(H3N2), et un des virus de la lignée B (Victoria ou Yamagata). Ils contiennent, pour les enfants de plus de 3 ans et les adultes, 15 µg de chacun des sous-types d'HA, alors que pour les enfants âgés de 6 à 36 mois la concentration d'HA est soit de 7,5 µg soit 15 µg par dose.

Certains vaccins lors de la pandémie de 2009 ne contenaient que le sous type A(H1N1) adapté à la souche circulante de l'année 2009.

Il existe depuis 2013 un vaccin inactivé quadrivalent contenant les deux sous-types des virus A et les deux virus de la lignée B. Il a obtenu une AMM en France mais n'est toujours pas disponible pour l'épidémie 2016-2017. Il peut être utilisé à partir de l'âge de trois ans.

Actuellement en France, il existe 6 vaccins trivalents remboursés par la sécurité sociale chez les populations à risques (Immugrip[®], Vaxigripp[®], Fluarix[®], Agrippal[®], Influvac[®], Optaflu[®]) et un seul vaccin quadrivalent inactivé (Fluarixtetra[®]) non remboursé.

6-3-2 Les vaccins vivants atténués

Ces vaccins sont constitués d'une souche sauvage circulante qui exprime les antigènes de surface (HA et NA) et d'une souche atténuée qui produit les protéines internes et de réplication virale. Chaque souche réassortante est adaptée au froid et peut donc se répliquer au niveau du nasopharynx, thermosensible, avec un risque limité de se développer au niveau du tractus respiratoire inférieur, et atténuée avec un pouvoir pathogène 100 à 1000 fois inférieur aux souches des vaccins inactivés.

Le mécanisme immunologique qui va résulter est proche de celui de l'infection naturelle avec une réponse immunitaire humorale de type mucoale par la production d'IgA sécrétées à la surface de l'arbre respiratoire supérieur. La réaction systémique avec la production d'IgM et d'IgG est elle aussi présente mais moindre qu'avec un vaccin inactivé.

Ce vaccin est recommandé au Etats Unis entre 2 ans et 50 ans mais pas en France. Il s'agit d'une pulvérisation nasale et non d'un vaccin injectable.

Son efficacité chez les enfants et adolescents jusqu'à 17 ans est supérieure au vaccin trivalent inactivé (66).

Il existe aussi un vaccin quadrivalent vivant atténué, disponible en France pour l'épidémie 2016-2017 sur prescription médicale mais non remboursé. Il peut être administré de 24 mois à 18 ans.

6-4 L'efficacité vaccinale

L'efficacité théorique ou réelle des vaccins grippaux varie avec des facteurs tels que la définition des cas de grippe (grippe clinique confirmée par les tests de laboratoires ou syndrome grippal par exemple) et le degré de correspondance entre les souches circulantes prévalentes et les souches grippales vaccinales.

D'une manière générale, il a été montré que la présence de titres d'anticorps anti-HA >1:40 fournissait une protection efficace à 50 % chez des adultes en bonne santé (67).

Dans une revue de la littérature se basant sur des essais randomisés placebo versus vaccination avec des grippes confirmées par biologie moléculaire ou culture, l'efficacité vaccinale poolée chez des adultes sains de 18 à 65 ans par les vaccins inactivés trivalents était de 59 % (68).

Chez les personnes de 65 ans ou plus, cette efficacité vaccinale est diminuée avec un taux d'efficacité aux alentours de 43 % (69, 70). L'immunosénescence entre en jeu dans cette population. Certaines études évaluant l'immunogénécité montrent une diminution rapide du taux de séroprotection dès le premier mois post vaccination avec des taux qui ne sont plus protecteurs à partir de 6 mois (71, 72).

Quand on s'intéresse à tous les patients immunodéprimés, toutes pathologies confondues, les taux de séroprotection et de séroconversion sont plus bas que dans une population d'immunocompétents (73). Chez des patients d'onco-hématologie par exemple, il a été montré que les taux de séroprotection étaient beaucoup plus bas que ceux attendus chez des adultes de moins de 60 ans selon le CHMP avec des pourcentages entre 30 et 40 % selon les souches grippales. Chez ces mêmes patients, une seconde dose de vaccin augmente le taux de séroprotection (74).

6-5 La couverture vaccinale en France

L'objectif de couverture vaccinale demandé par l'OMS est théoriquement de 75 % dans les populations à risques. Or en France, ce taux n'a jamais été atteint depuis la mise en place de la vaccination dans les populations à risque. Au contraire on remarque que la couverture vaccinale contre la grippe la plus élevée, celle chez les personnes de plus de 65 ans, tend à diminuer depuis 2008 et est actuellement sous la barre des 60 %.

Quant aux populations de moins de 65 ans mais chez qui la vaccination est recommandée pour une autre raison, ce taux atteint péniblement les 40 % depuis 2009.

Tableau 2: Couverture vaccinale grippale par saison et par groupe d'âge selon les données de l'InVS et de la CnamTS

Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge (source : CnamTS, régime général)								
Saison	08-09	09-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16
Moins de 65 ans à risque	39,4%	47,2%	37,2%	39,5%	39,1%	38,3%	37,5%	39,1%
65 ans et +	64,8%	63,9%	56,2%	55,2%	53,1%	51,9%	48,5%	50,8%
TOTAL	58,7%	60,2%	51,8%	51,7%	50,1%	48,9%	46,1%	48,3 %

6-6 Les recommandations vaccinales

Les recommandations actuelles françaises concernant la vaccination grippale saisonnière ciblent donc les populations à risque de complications ou de grippe grave. Ainsi pour toutes les personnes concernées, la vaccination est prise en charge à 100 %, chaque année, par la sécurité sociale.

Pour l'année 2016, on distingue les recommandations générales des recommandations particulières et les recommandations professionnelles. Ces recommandations sont basées sur les avis du HCSP et actualisées dans le calendrier vaccinal.

-Recommandations générales :

Les personnes de 65 ans ou plus quels que soient leurs antécédents doivent se faire vacciner chaque année contre la grippe saisonnière.

-Recommandations particulières :

Pour les autres, la vaccination est recommandée chez :

-les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
-les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :

- affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
- insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
- maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
- dysplasies broncho-pulmonaires (traitées au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques))
- mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;

- maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose
 - diabète de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus
 - les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
 - l'entourage 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

-Recommandations professionnelles :

Doivent aussi se faire vacciner :

- les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.
- le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

-Le schéma vaccinal

La vaccination débute avant le début de l'épidémie, généralement au mois d'Octobre. En France, seuls sont remboursés les vaccins trivalents, et en fonction de l'âge et du statut vaccinal, il faudra une seule ou deux doses.

Tableau 3 : Schéma vaccinal par un vaccin trivalent contre la grippe saisonnière, en fonction de l'âge selon le HCSP

Vaccins administrés par voie intramusculaire :

Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2*
De 3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 ml	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

7- Les traitements

7-1 Les inhibiteurs de la neuraminidase

7-1-1 : Mécanisme d'action

Cette famille de molécule est connue depuis les années 70. Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la NA des virus A et B qui agissent lors de la libération des virions. Le zanamivir et l'oseltamivir sont des analogues structuraux de l'acide sialique et interagissent avec une grande affinité avec le site actif de la NA. Ainsi, en inhibant l'activité sialidasique de la NA, les inhibiteurs de la NA bloquent la libération des nouveaux virions produits (10). Ces molécules sont actives sur les différentes souches A et B et même sur les souches aviaires. Il semblerait qu'elle soient un peu moins efficace sur le type B mais sans réelle répercussion sur le plan clinique (75).

7-1-2 : Molécules et recommandations d'utilisation

En France deux molécules sont disponibles :

- le zanamivir (Relenza®) qui existe sous forme de poudre pour inhalation et sous forme intraveineuse en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dans les formes graves. Du fait d'une inhalation, sa concentration est importante au niveau des voies respiratoires. Il peut être utilisé en prophylaxie chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans avec une pathologie à risque de décompensation (les plus de 65 ans, enfants et adolescents traités par aspirine au long cours, pensionnaires des moyen et long séjours) après un contact étroit avec une personne infectée. A dose curative il est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans pour le traitement d'une grippe déclarée.
- L'oseltamivir (Tamiflu®) qui existe sous forme de gélule et sous forme intraveineuse mais là aussi en ATU nominative. Ces recommandations en prophylaxie et en curatif sont les mêmes que pour le zanamivir mais il peut être utilisé dès 1 an, voire chez les moins de 12 mois en situation de pandémie.

Que ce soit pour le zanamivir ou l'oseltamivir, ils doivent être débutés dès les premiers signes cliniques évoquant une grippe sans attendre les résultats des prélèvements. Leur efficacité n'a été démontrée que pour la réduction de la durée des symptômes et pour la prévention des complications graves, notamment les pneumonies (76-78). L'instauration du traitement au-delà de 48 heures après le début des symptômes diminue leur efficacité (79, 80).

7-1-3 : Les résistances

Avant 1999, date de début d'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase, aucune résistance n'avait été détectée. En 2002, 0,33 % des souches sont devenues résistantes (81) et la fréquence des souches naturellement résistantes est stable à 0,5 % chez l'adulte et 4 % chez l'enfant (10). Au Japon, en 2004, où l'oseltamivir a été utilisé largement en prophylaxie et pour le traitement chez de jeunes patients, les taux de résistance ont atteint 16 % et 18 % pour les virus A(H1N1) et A(H3N2) respectivement (82).

7-2 Les dérivés de l'adamantane

Ce sont les premiers antiviraux contre la grippe à avoir vu le jour en 1964 et 1965 pour l'amantadine et la rimantadine respectivement. Ils se fixent à la protéine M2 qui forme le canal ionique qui permet le passage des ions H⁺ à travers l'enveloppe virale permettant ainsi la libération des RNP dans le cytoplasme. La fixation des molécules à la protéine va donc empêcher cette étape de la réplication virale. Les virus B ne possédant pas la protéine M2 mais une protéine NB, les dérivés de l'adamantine ne sont efficaces que sur les virus A(10). Cependant du fait de l'émergence de résistance les deux molécules n'ont plus de place dans le traitement ou la prévention de la grippe. En effet, la prévalence de la mutation conférant la résistance aux dérivés de l'adamantane était de 90,6 % en 2005/2006 pour le virus H3N2 et 100% pour le virus H3N2 circulant actuellement. Les virus A(H1N1)pdm09 sont aussi porteurs de cette mutation dans plus de 99,9 % des cas et sont donc naturellement résistants (83, 84).

PARTIE II : L'ETUDE

La grippe durant l'épidémie 2015-2016 : caractère tardif, gravité clinique et émergence du virus B Victoria.

The influenza epidemic in 2015-2016 : late character, clinical severity and emergence of the B Victoria virus.

H. Janin¹, A. Vilain Parce², H. Kaminski¹, A. Boyer³, M. Valette⁴, M. Dupon¹, H. Fleury²,
D. Neau¹, C. Cazanave¹

¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, centre hospitalier universitaire, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

²Laboratoire de Virologie, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

³Service de Réanimation, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

⁴Laboratoire de virologie Est, institut de microbiologie, Centre National de Référence des virus Influenza, Hospices Civils de Lyon, Groupement hospitalier Est, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

Auteur correspondant :

Charles CAZANAVE, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, centre hospitalier universitaire, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

Email : charles.cazanave@chu-bordeaux.fr

Téléphone : 0556695578

Travail présenté en communication orale (Abstract CO-110) au congrès de Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse le 13 Décembre 2016 à Paris.

Travail soumis sous la forme d'une lettre à Médecine et Maladies Infectieuses le 27 Aout 2017.

Résumé

Objectifs : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques des patients ayant eu un prélèvement positif pour la grippe au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux durant l'épidémie 2015-2016.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective a inclus tous les patients de plus de 15 ans et 3 mois avec une PCR grippe positive lors d'une consultation ou d'une hospitalisation, du 01/09/2015 au 31/05/2016 au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Résultats : Au total, 110 patients ont été inclus avec un sex-ratio homme/femme de 1,34. L'âge moyen était de 53,3 ans. Cent deux patients (90 %) avaient au moins un facteur de risque de complications et/ou de grippe grave. Soixante-deux patients (56%) ont été hospitalisés, 40 (36 %) ont été admis en réanimation. Trente-quatre de ces patients (85 %) ont nécessité une ventilation invasive ou non-invasive. L'analyse des souches a montré un virus A(H1N1) pour 50 patients (45 %), A(H3N2) pour deux (2%), le virus B/Victoria pour 47 patients (43 %), et une seule infection par le B/Yamagata. Vingt cinq patients (23 %) étaient vaccinés. Chez ces patients, 12 (48 %) ont présenté une grippe B/Victoria et 13 (52 %) une grippe A(H1N1). Le pic épidémique a été tardif avec 93 cas (85 %) entre le mois de mars et de mai.

Conclusion : Cette étude confirme la sévérité de la grippe. Le virus B/Victoria a représenté presque la moitié des cas de grippe. Il y a eu une inadéquation entre la souche B/Yamagata contenue dans le vaccin 2015-2016 et la souche circulante B/Victoria.

Mots clés : grippe, virus Victoria, inadéquation vaccinale.

Abstract

Objectives : To describe the epidemiological, clinical and virological characteristics of each patient with a laboratory proven influenza during the epidemic in 2015-2016 at Bordeaux University Hospital.

Methods : This retrospective study included each patient aged more than 15 years and 3 months, with an influenza positive RT-PCR during a consultation or an hospitalisation from september 2015 to may 2016.

Results : A total of 110 patients were included, with a sex-ratio of 1,34 for men. The mean age was 53,3. One hundred and two patients (90 %) had at least one risk factor for a complication and/or a severe influenza infection. Sixty-two patients (56 %) were hospitalized, 40 (36 %) were admitted in intensive care unit. Thirty four of these patients (85 %) needed mechanical ventilation or non-invasive ventilation. The strains analysis showed that 50 (45 %) patients were infected with A(H1N1) virus, two (2 %) with A(H3N2), 47 (43 %) with B/Victoria virus and there were only one infection with the B/Yamagata virus. Twenty five patients (23 %) were vaccinated. Concerning these patients, 12 (48 %) and 13 (52 %) had influenza caused by a B/Victoria virus and A(H1N1) virus, respectively. The epidemic peak was late with 93 cases (85 %) between march and may.

Conclusion : This study confirms the severity of influenza infection. The influenza B/Victoria virus represented almost half of the cases. There was a mismatch between the B/Yamagata strain contained in the 2015-2016 vaccine and the B/Victoria circulating strain.

Key words: influenza, Victoria virus, vaccine mismatch.

1-Introduction

La grippe est une infection virale due aux virus influenza de la famille des *Orthomyxoviridae*. Il en existe trois types : A, B et C. Les virus A et B sont responsables d'épidémies majeures saisonnières dans les pays au climat tempéré alors que le virus C n'est responsable que de rares épidémies sans gravité [1]. L'épidémie grippale dure habituellement entre 8 et 10 semaines et débute début janvier avec un pic épidémique au mois de février. Les souches qui co-circulent depuis la dernière pandémie de 2009 sont deux sous-types du virus A, le A(H3N2) et le A(H1N1) nouveau variant, et deux virus de la lignée B qui sont différents sur le plan antigénique, la lignée Victoria et la lignée Yamagata. Les sous-types A ont toujours circulé de façon majoritaire par rapport aux virus B. Ils sont responsables de tableaux cliniques généralement plus sévères et la mortalité est plus élevée lors des saisons où le virus A(H3N2) est majoritaire (50). Cependant, en France, l'épidémie grippale de 2015- 2016 a été inhabituelle. En effet, la durée a été plus longue, la souche principale circulante a été le virus B/Victoria à 70 % et le pic épidémique a été tardif (85).

Par ailleurs, la vaccination actuellement recommandée, et remboursée chez les populations à risque, est un vaccin trivalent inactivé contenant les deux sous-types A et un seul des deux virus de la lignée B. Malheureusement lors de l'épidémie 2015-2016 il y a eu une inadéquation entre la souche vaccinale (lignée Yamagata) et la souche principale circulante (lignée Victoria).

Ainsi au vu de cette épidémie au caractère inhabituel, nous avons décidé de réaliser une étude descriptive de tous les cas de grippe des patients pris en charge au centre hospitalier de Bordeaux lors de la saison 2015-2016.

2-Matériel et méthodes

Population d'étude

Nous avons inclus de façon rétrospective tous les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois hospitalisés ou vus en consultation au CHU de Bordeaux et pour qui la recherche de la grippe, par la méthode de la PCR multiplex était positive pour les gripes A ou B. Ces patients ont tous bénéficié d'une recherche de la grippe par un prélèvement rhinopharyngé ou par lavage broncho-alvéolaire. Seul le premier prélèvement était pris en compte pour ceux ayant bénéficié de plusieurs prélèvements.

Diagnostic virologique

Le diagnostic positif de grippe était fait par biologie moléculaire à l'aide de la PCR Multiplex avec les kits disponibles au CHU de Bordeaux qui sont les kits Anyplex® II RV16, Allplex® Respiratory Panel et pour les gripes de réanimation le kit Fast Track® Flu Differentiation. Ces PCR multiplex permettent le sous-typage des deux virus A(H3N2) et A(H1N1) mais ne permettent pas de différencier les deux virus de la lignée B. Les autres virus respiratoires détectés étaient les virus respiratoires syncytiaux (VRS) humains A et B, le metapneumovirus, l'adénovirus, le coronavirus, les rhinovirus A, B et C, l'entérovirus, le bocavirus et les virus parainfluenza 1,2, 3 et 4.

Sous-typage des souches

Concernant les prélèvements positifs pour le virus B, des échantillons de 20 µL contenant de l'ARN ont été envoyés par carboglace au CNR de Lyon des virus influenza. Le sous-typage des deux lignées B a pu être réalisé pour la plupart des échantillons à l'aide d'une PCR spécifique de lignage et pour d'autres après culture sur cellules MDCK (Madin Darby Canine Kidney).

Données recueillies

Les données ont été recueillies pour la période du 1^{er} septembre 2015 au 31 mai 2016. Les données suivantes ont été recueillies via le dossier médical informatisé : caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, facteurs de risques de grippe grave et/ou de complications, orientation médicale), cliniques (signes typiques de grippe, complications), et virologiques (date du prélèvement positif, typage des virus). Les facteurs de risques recherchés dans les dossiers étaient les pathologies pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée chaque année. Les informations concernant la vaccination ont été recueillies après appel téléphonique du patient et/ou de son médecin traitant.

Analyse statistique

Le logiciel Excel a été utilisé pour les analyses statistiques. Les valeurs quantitatives sont exprimées par des moyennes, des médianes, et des valeurs extrêmes. Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage.

3-Résultats

Caractéristiques des patients et facteurs de risque

Au total nous avons retenu 110 patients avec une PCR grippe positive sur la période étudiée (figure 7). L'âge moyen était de 53,3 ans (16-90 ans) avec un sex-ratio homme/femme de 1,34 (63/47). Vingt huit patients (25 %) avaient 65 ans ou plus. Parmi ces 110 patients, 19 patients (17 %) ont été vus en ambulatoire uniquement, 62 (56 %) ont été hospitalisés dans un service de médecine et 40 patients (36 %) ont été hospitalisés en réanimation ou en soins continus soit dès leur arrivée au CHU soit après une hospitalisation en médecine.

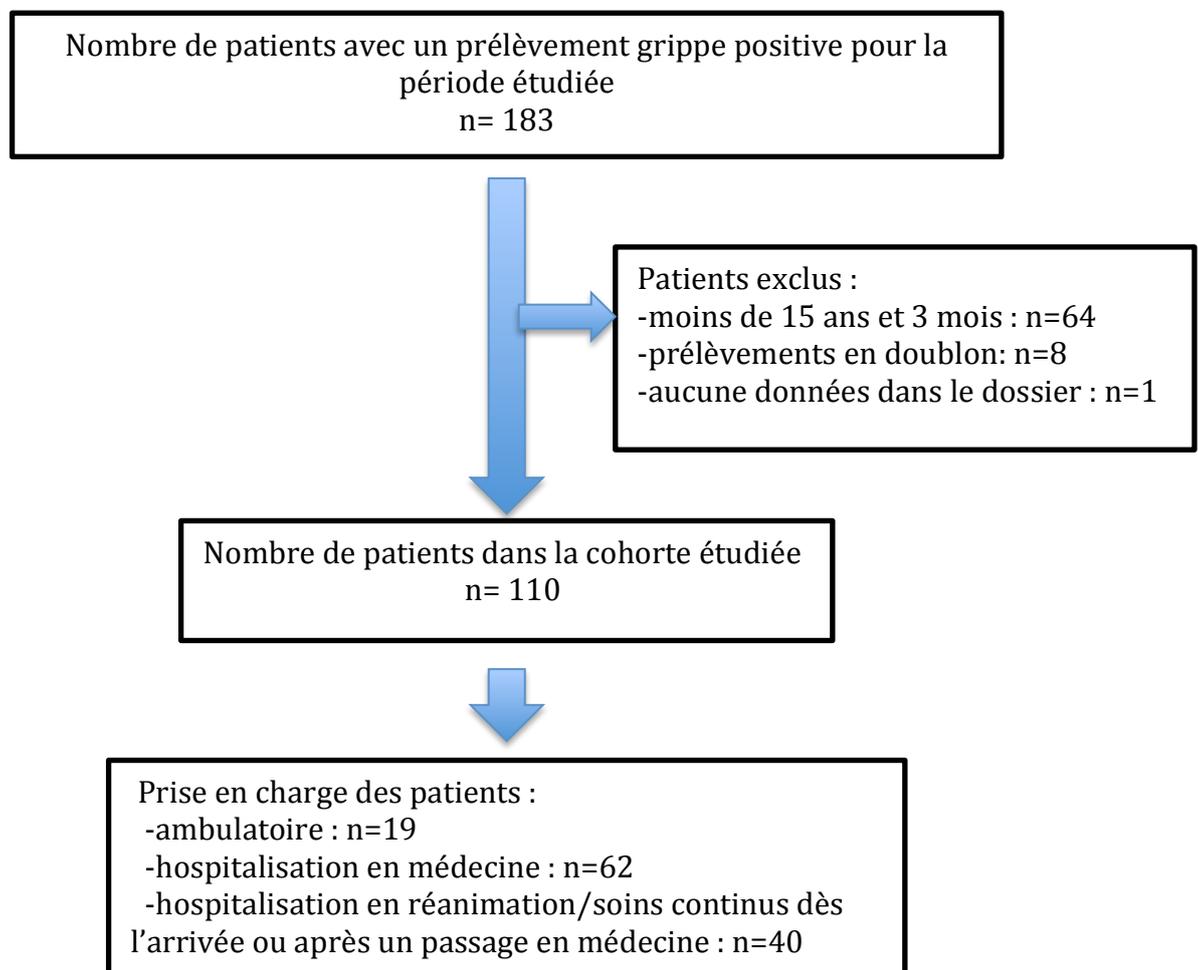


Figure 7 : Diagramme de flux des patients analysés dans cette étude lors de l'épidémie de grippe 2015-2016.

Concernant les facteurs de risque, 102 patients (90 %) avaient au moins un facteur de risque de grippe grave et 56 (52 %) en avaient au moins trois. Ces facteurs de risques sont détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Facteurs de risque de grippe grave et de complications des 110 patients présentant une grippe en 2015-2016 au CHU de Bordeaux.

Facteurs de risque	Nombre total de patients n=110 n (%)
Age ≥ 65 ans	28 (25)
Pathologies respiratoires	
-Asthme	9 (8)
-BPCO	19 (17)
-Mucoviscidose	4 (3)
-Insuffisance respiratoire	16 (14)
Immunodépression	
-Transplanté organe solide/ greffe CSH	25 (23)
-Hémopathie active (hors greffe CSH)/cancer actif	7 (17)
-VIH	5 (4)
-Maladie inflammatoire ou auto- immune	12 (11)
Cardiopathie¹	22 (20)
Diabète type 1/type 2	20 (18)
Pathologie neurologique	
-Antécédent d'accident vasculaire cérébral	8 (7)
-Affection neurologique et musculaire ² , épilepsie	10 (9)
Hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose	14 (13)
Néphropathie chronique/syndrome néphrotique	13 (12)
Obésité avec IMC ≥ 40	7 (6)
Grossesse	5 (5)
Drépanocytose	1 (1)
Tabac actif	31 (28)

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine, IMC : indice de masse corporelle

¹Cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque, insuffisances cardiaques graves, valvulopathies graves, troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours, maladies des coronaires

²Myopathie, maladie de Charcot, myasthénie

Le principal facteur de risque identifié est l'immunodépression, secondaire à une pathologie ou à un traitement chez 49 patients (45 %). Chez 32 patients (29 %) une pathologie respiratoire chronique (asthme, BPCO, mucoviscidose) est décrite. Parmi les 40 cas admis en soins continus ou en réanimation, 37 (93 %) avaient au moins un facteur de risque lié principalement à la présence d'une pathologie chronique. En effet, 19 patients (48 %) avaient une pathologie respiratoire chronique, 14 (35 %) étaient immunodéprimés, 12 (30 %) étaient diabétiques et 12 patients (30 %) avaient 65 ans ou plus.

Signes cliniques les plus fréquents et complications

Parmi les signes cliniques typiques du syndrome grippal, les plus fréquents étaient la fièvre chez 73 patients (66 %) et la toux chez 65 (59 %). Ensuite sont décrits des symptômes ORL chez 49 patients (45 %). Trente et un patients (28 %) présentaient des arthromyalgies. L'auscultation pulmonaire était anormale chez 22 patients (20 %). Seulement 15 patients (14 %) rapportaient une asthénie et /ou une anorexie, 11 patients (10 %) des frissons et dix patients (9 %) se plaignaient de céphalées. Deux patients (2 %) ont été admis pour des troubles digestifs.

Concernant les complications, 70 patients (64 %) ont fait au moins une complication. Ces dernières sont résumées dans la Figure 8.

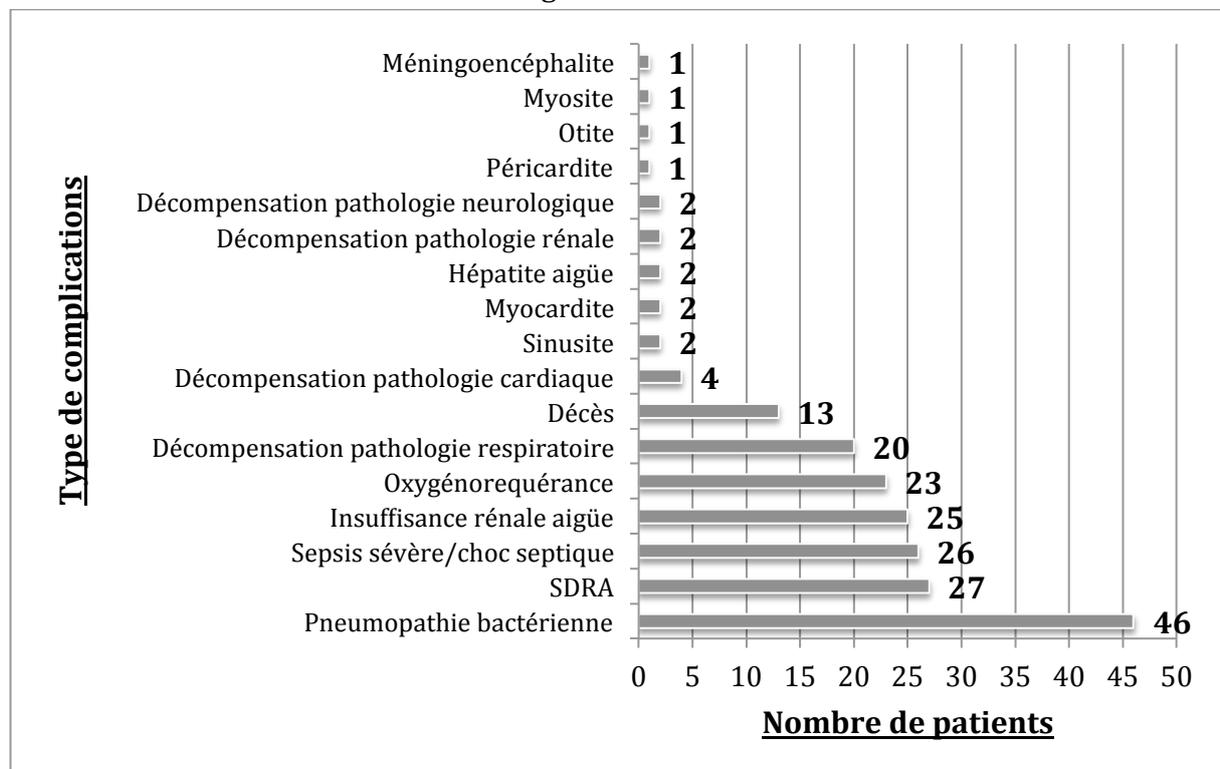


Figure 8: Principales complications des 110 patients avec une grippe au CHU de Bordeaux en 2015-2016.

La complication principale était la pneumopathie bactérienne chez 46 patients (42 %). Celle-ci a pu être documentée chez 18 patients (39 %) par examen cyto bactériologique des crachats et/ou lavage bronchio-alvéolaire. Parmi ces 18 patients, les bactéries isolées, par ordre de fréquence étaient du *Pseudomonas* spp. chez neuf patients (50 %), trois prélèvements (16 %) étaient positifs à *Haemophilus influenzae*, deux (11 %) à *Staphylococcus aureus* et deux autres (11 %) à *Streptococcus pneumoniae*. La deuxième complication la plus fréquente était un syndrome de détresse respiratoire aiguë chez 27 patients (25%). Vingt six patients (24 %) ont présenté un sepsis sévère ou un choc septique et 13 patients sont décédés (12 %) toutes causes confondues.

La prise en charge thérapeutique

Les détails de la prise en charge thérapeutique en médecine et en réanimation sont reportés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Prise en charge thérapeutique des 110 patients ayant présenté la grippe au CHU de Bordeaux en 2015-2016.

Traitements mis en œuvre en cours d'hospitalisation	Nombre de patients (n=110) n (%)
Antibiothérapie	70 (63)
Antiviral	32 (29)
Corticothérapie systémique	10 (9)
Traitement symptomatique seul	20 (18)
Prise en charge respiratoire :	
-Oxygénothérapie seule	21 (19)
-Ventilation non invasive	9 (8)
-Intubation oro-trachéale	25 (23)
-Aucun support respiratoire	55 (50)

Soixante dix (63%) patients ont bénéficié d'une antibiothérapie. Concernant le détail des antibiothérapies prescrites, 31 patients (28 %) ont reçu une monothérapie ou une association d'antibiotiques avec une céphalosporine de troisième génération (C3G) à savoir ceftriaxone, ceftazidime ou céfotaxime. Vingt trois patients (21 %) ont reçu de la pipéracilline associée au tazobactam, seule ou en association. Seize patients (15 %) ont reçu de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Six patients (5 %) ont reçus des carbapénèmes et cinq autres (5 %) des fluoroquinolones.

Les patients ayant été traité par antiviral (n=32) ont tous reçus de l'oseltamivir. Parmi eux, 24 (75 %) ont été traités plus de 48 heures après le début des symptômes.

Les caractéristiques virologiques

Le virus de type A à été isolé de façon majoritaire, chez 57 patients (52 %) avec une forte prédominance pour le sous-type A(H1N1) chez 50 patients (45 %). Les virus de type B ont été isolés chez 53 patients (48 %) avec une prédominance du virus de la lignée Victoria chez 47 patients (43 %). La répartition des virus est décrite dans la Figure 9.

Il n' y a eu aucune co-infection A et B mais deux patients (2 %) ont présenté une co-infection avec un rhinovirus. L'âge moyen des patients avec un virus B était de 50,1 ans (16-83 ans) et pour les patients avec un virus A, 56,6 ans (17-90 ans).

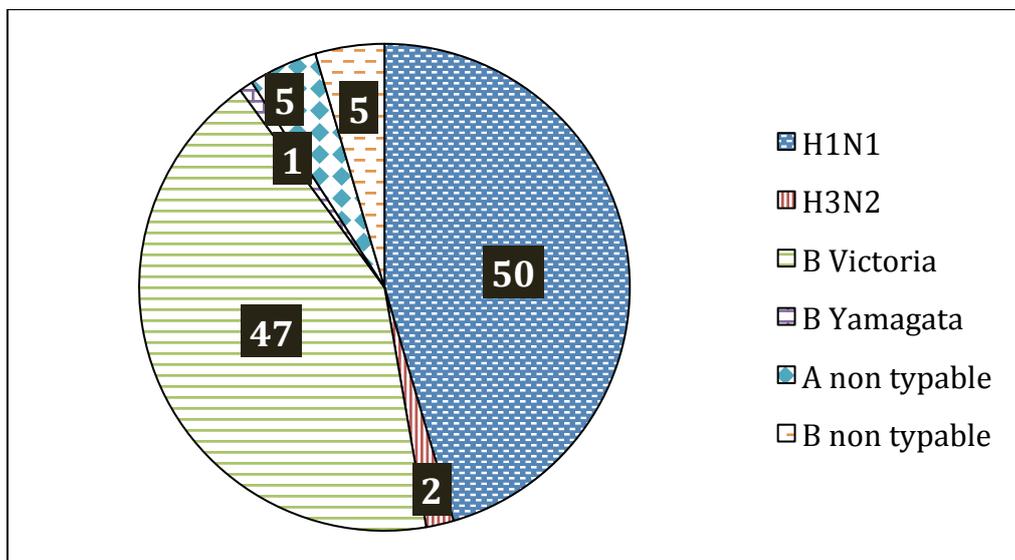


Figure 9 : Répartition des souches grippales chez les 110 patients pris en charge au CHU de Bordeaux lors de l'épidémie 2015-2016.

Dans les services de réanimation et de soins continus (n=40), les souches identifiées étaient de la lignée B chez 10 patients (25 %), neuf (23 %) appartenaient à la lignée Victoria, une souche n'a pas pu être typée. Chez les 30 autres patients (75 %) il s'agissait de virus du type A, principalement A(H1N1) chez 27 patients (68 %), trois souches A n'ont pu être typées.

Le pic épidémique

La répartition des cas de grippe sur la période d'étude est décrite dans la Figure 10.

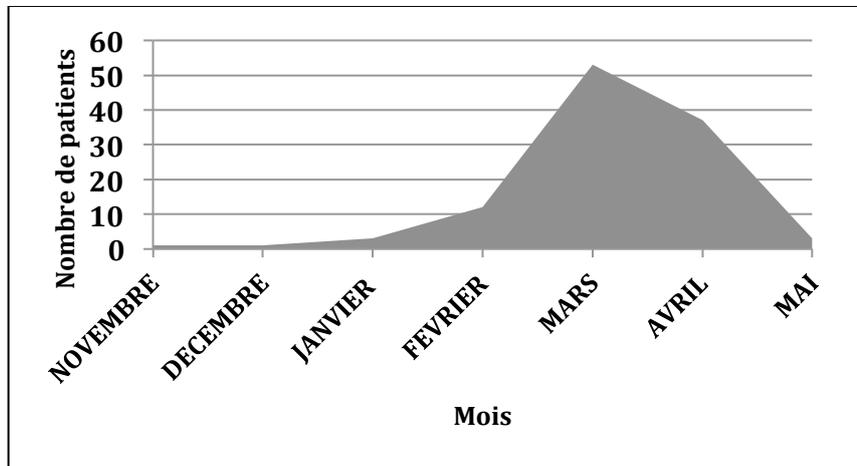


Figure 10 : Répartition des cas de grippe sur la période étudiée chez les 110 patients ayant présenté une grippe au CHU de Bordeaux lors de l'épidémie 2015-2016.

Le pic épidémique a été tardif avec 93 patients (85 %) pour qui le diagnostic a été fait entre le mois de mars et de mai. Il y a eu 14 cas (13 %) de grippe A et trois (2%) de grippe B entre les mois de novembre et février, 43 cas de grippe A (39 %) entre les mois de mars et avril contre 50 de grippe B (46 %) dont trois cas (3 %) au mois de mai et aucune grippe A ce même mois.

La vaccination

Vingt cinq patients (23 %) étaient vaccinés et 55 (50 %) ne l'étaient pas. Nous n'avons pas pu récupérer l'information pour 30 patients. Pour les cas de grippe grave hospitalisés en réanimation ou soins continus, huit (20 %) patients étaient vaccinés et 18 (45 %) ne l'étaient pas. Chez ces patients vaccinés et ayant fait une grippe grave, quatre (50 %) avaient plus de 65 ans, cinq (63 %) une pathologie respiratoire à risque, trois (38 %) étaient immunodéprimés. Chez les patients non vaccinés (n=55), 50 (91 %) avaient une indication à le faire.

Chez les patients vaccinés (n=25), le délai médian entre la vaccination et le diagnostic de grippe était de 4,5 mois (ET 0,9). Chez ces mêmes patients, les différentes souches grippales isolées étaient du virus B/Victoria chez 12 patients (48 %) et du virus A(H1N1) chez 13 patients (52 %).

Chez les 10 patients ayant fait une grippe B grave, trois étaient vaccinés, deux ne l'étaient pas et l'information était manquante pour les cinq autres. Tous avaient cependant une indication à être vacciné.

3-Discussion

Il existe de nombreuses études décrivant les épidémies grippales saisonnières mais notre étude est la seule qui s'intéresse à l'épidémie 2015-2016 dans un CHU français. Ainsi nous avons analysé 110 cas de grippe A et B durant cette période dans notre population, dont une grande majorité des patients a dû être hospitalisée, avec 36 % des patients ayant présenté une grippe grave nécessitant une hospitalisation dans un service de réanimation ou de soins continus. Les patients étaient d'âge moyen (53,3 ans en moyenne) avec pour 90% d'entre eux au moins un facteur de risque de grippe grave. Une proportion importante de virus B/Victoria aussi bien dans les services de médecine que de réanimation a été mise en évidence. Peu de patients étaient vaccinés alors qu'ils avaient une indication à l'être.

Quand on compare cette épidémie à celle de l'année 2014-2015, notre population était plus jeune avec seulement 25 % des patients qui avaient plus de 65 ans contre 47 % des patients en 2014-2015 (86). Ceci peut s'expliquer par le fait que les souches virales isolées chez nos patients étaient principalement du sous-type A(H1N1) et B. En effet il est classiquement décrit que ces deux virus touchent plutôt des populations plus jeunes que le A(H3N2). Dans une étude comparant les caractéristiques des patients selon la souche virale sur quatre saisons, la moyenne d'âge des patients qui avaient une grippe A était plus élevée que ceux qui avaient une grippe B lorsque la souche circulante majoritaire était le A(H3N2) (51). Une autre étude sur les caractéristiques épidémiologiques et virologiques du virus B montre que ce dernier touche principalement les enfants de 5 à 17 ans et les adultes de 18 à 64 ans (87).

Dans notre étude, chez les patients ayant présenté une grippe grave, le principal facteur de risque est un antécédent respiratoire ce qui concorde avec les données nationales où il est décrit comme le principal facteur de risque chez 38 % des patients en réanimation (85). Mais la proportion de patients immunodéprimés (transplantation d'organe solide, greffe de CSH, cancer) pris en charge en réanimation dans notre étude est importante (35 %). Ceci peut s'expliquer par le fait que le pourcentage de patients immunodéprimés dans notre population d'étude est élevé, avec 45 % des patients ayant au moins une pathologie responsable d'une immunodépression.

Les signes cliniques les plus fréquemment décrits dans notre étude sont les mêmes que ceux décrits habituellement dans la littérature (37, 51, 88). Il n'y a que deux patients qui consultent pour des troubles digestifs. Il est décrit dans certaines études que les troubles digestifs sont plus souvent décrits dans la grippe B (89). Or ces deux patients ont présenté une grippe A. Une autre étude sur les caractéristiques cliniques des virus A et B ne met pas en évidence de différence significative quant aux signes cliniques entre les deux types de virus (47).

La principale complication est la pneumopathie bactérienne chez 42 % des patients. Dans la littérature les bactéries principalement isolées dans les co-infections sont les *S. pneumoniae* et *S. aureus* (39, 90). Cependant, nous trouvons principalement dans notre étude des pneumopathies à *Pseudomonas* pour des patients qui avaient une pneumopathie documentée. Or il s'avère que la majorité des documentations bactériennes des pneumopathies a été faite chez des patients hospitalisés en réanimation où l'écologie bactérienne diffère (91, 92).

De façon étonnante, la répartition des souches met en évidence une proportion importante de grippe B et plus particulièrement de la lignée Victoria. Ceci est compatible avec la circulation majoritaire à 70 % du virus Victoria en ambulatoire sur cette période (85). Or sur dix années d'épidémies en France, la part du virus B dans la circulation des souches est en moyenne de 23 % contre 76,3 % pour le A (4). La lignée Victoria n'a circulé de façon majoritaire (>50 %) que lors de d'une seule épidémie en 2005-2006 (4). Il est fréquemment décrit que le virus B est responsable de tableaux cliniques moins sévères que le type A mais sa part n'est pas négligeable dans les cas de gripes graves avec depuis 2009, 342 cas de grippe B admises en réanimation contre 234 cas de H3N2 et 1802 cas de H1N1 (93). Dans notre population il y avait 25 % de gripes B graves contre 11% en moyenne décrits depuis 2009 (93).

Il y a une inadéquation entre la souche circulante principale et la souche vaccinale puisque le vaccin recommandé cette année-là contenait les deux sous-types A mais un seul de la lignée B, le Yamagata. Douze patients (48 %) ont présenté une grippe B alors qu'ils étaient vaccinés. Or même s'il existe une immunité croisée entre les deux lignées, celle-ci est faible. Une étude sur l'efficacité du vaccin vivant atténué contre le virus B chez les enfants, trouve une efficacité vaccinale à 31% lorsqu'il y a une inadéquation contre 86 % lorsque la souche circulante correspond à celle du vaccin (94). Une autre étude sur la prévalence des anticorps chez les enfants a montré que la réponse immunitaire contre le virus B était spécifique à chaque lignée, sans immunité croisée (95). En France entre 2003 et 2013, le virus B a circulé de façon importante (>10 %) sur cinq saisons avec une inadéquation observée pour trois d'entre-elles (4). En Europe, de 2003 à 2011, cette inadéquation à été décrite pour quatre des huit saisons (96). Malheureusement il semble difficile de prévoir avec certitude quel virus de la lignée B (Victoria ou Yamagata) sera prédominante lors d'une épidémie au vu de leur pourcentage de circulation variable et moindre que le virus A (97). Il existe un vaccin quadrivalent qui a obtenu l'AMM en France en 2013 mais pour lequel il n'y a pas de recommandations particulières car pour le moment il n'y a pas de population cible. Les études d'efficacité du vaccin quadrivalent montrent pourtant une efficacité supérieure de ce dernier, en terme d'immunogénéicité, par rapport au vaccin trivalent sur la souche B additionnelle non contenue dans le trivalent, chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans (98-100).

La plupart des diagnostics de grippe de notre étude ont été faits tardivement avec un pic au mois de mars et avril et un peu plus de grippe B que de A pour cette période. Nos données concordent donc avec celles de l'InVS qui trouvait un pic épidémique tardif à la semaine 11, soit 7 semaines après le début de l'épidémie (85). Or, habituellement, la moyenne de survenue du pic épidémique est de quatre semaines. Ce pic tardif est probablement lié à la circulation importante du virus B puisque deux études sur la distribution des virus sur plusieurs épidémies en France mettent en évidence un pic plus tardif de 3,8 à 4 semaines en moyenne pour le virus B par rapport au A sur les cinq saisons (2005-2006, 2007-2008, 2008-2009, 2010-2011, 2012-2013) où le virus B circulait à plus de 5 % (4, 101). Une des hypothèses est peut être le lien entre la virulence des souches circulantes majoritaires et leur rapidité de propagation. En effet, dans une étude sur la propagation du virus influenza aux Etats- Unis entre 1972 et 2002, les auteurs mettaient en évidence un pic épidémique plus précoce lors des épidémies associées à un fort taux de mortalité et donc à une circulation majeure du A(H3N2) par rapport aux épidémies où les souches circulantes étaient du A(H1N1) ou du B (102).

La faiblesse de cette étude repose sur le fait qu'elle soit rétrospective avec un nombre de données manquantes importantes, notamment concernant la vaccination. De plus, tous les enfants de moins de 15 ans et 3 mois ont été exclus, sous-estimant la proportion des virus B.

En conclusion, nous pouvons dire que l'épidémie de grippe de 2015-2016 a été différente des autres années de par une surreprésentation inhabituelle du virus B/Victoria en hospitalier. Il y a eu une inadéquation entre la souche vaccinale de la lignée B/Yamagata et la souche circulante majoritaire Victoria avec des patients à risque non protégés. La population touchée était plus jeune que l'année dernière et 90 % des patients avaient au moins un facteur de risque dont le principal était une immunodépression. Cette étude apporte probablement des arguments supplémentaires pour encourager à la vaccination grippale saisonnière par un vaccin quadrivalent contenant les deux sous-types A et les deux virus de la lignée B (Victoria et Yamagata).

Références bibliographiques

1. Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Médecine Mal Infect.* 2003; 33(3):134–42.
2. Bulletin épidémiologique de la grippe. Point au 20 Avril 2016. INVS; Available from: www.invs.sante.fr
3. calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 [Internet]. BEH; 2016. Available from: http://www.invs.sante.fr/content/download/124849/443581/version/58/file/beh_calendrier_vaccinations_2016.pdf
4. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Bensoussan J-L, Stoll-Keller F, Bui TT, et al. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. *BMC Infect Dis* ;15:357.
5. Caini S, Huang QS, Ciblak MA, Kuszniarz G, Owen R, Wangchuk S, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2015 ;9:3–12.
6. HCSP. Avis relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière. 2016 Sep.
7. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine.* 2002 ; 20(25–26):3068–87.
8. Yewdell J, García-Sastre A. Influenza virus still surprises. *Curr Opin Microbiol.* 2002 ; 5(4):414–8.
9. Brown EG. Influenza virus genetics. *Biomed Pharmacother.* 2000 ; 54(4):196–209.
10. Lagathu G, Colimon R. Grippe : vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux. *Médecine Thérapeutique.* 2010 ; 16(4):357–73.
11. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine.* 2008 ; 26, Supplement 4:D49–53.
12. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol.* 2004 ; 59(1):1–15.

13. Bahadoran A, Lee SH, Wang SM, Manikam R, Rajarajeswaran J, Raju CS, et al. Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 21];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01841/abstract>
14. Steinhauer DA. Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. *Virology*. 1999; 258(1):1–20.
15. Rott R. The pathogenic determinant of influenza virus. *Vet Microbiol*. 1992 ; 33(1–4):303–10.
16. Munier S, Moisy D, Marc D, Naffakh N. [Interspecies transmission, adaptation to humans and pathogenicity of animal influenza viruses]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 ; 58(2):e59–68.
17. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol*. 1998; 72(9):7367–73.
18. Penn CR, Osterhaus A. Zanamivir: a rational approach to influenza B. *Scand J Infect Dis*. 2001; 33(1):33–40.
19. Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol*. 2001 Jul 1;11(4):227–41.
20. La grippe. In: ECN Pilly 2016 [Internet]. Available from: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-162-web.pdf>
21. Flahault A. Épidémiologie des pandémies grippales. *Rev Mal Respir*. 2008 ; 25(4):492–6.
22. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009 ; 325(5937):197–201.
23. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y, Oseroff C, Vaughan K, Salimi N, et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(48):20365–70.
24. La grippe: impact économique [Internet]. Groupe d'expertise et d'informations sur la grippe; Available from: <http://www.grippe-geig.com/impact-economique.html>
25. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. *Medecine et maladies infectieuses* 2005. (35).
26. Grippe (saisonnière) [Internet]. OMS; 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>

27. Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al. [Seasonal flu]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010; 58(2):e51–7.
28. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*. 2003; 21(16):1762–8.
29. Gillim-Ross L, Subbarao K. Emerging Respiratory Viruses: Challenges and Vaccine Strategies. *Clin Microbiol Rev*. 2006 ; 19(4):614–36.
30. Finkelman BS, Viboud C, Koelle K, Ferrari MJ, Bharti N, Grenfell BT. Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. *PloS One*. 2007; 2(12):e1296.
31. Francis T. A NEW TYPE OF VIRUS FROM EPIDEMIC INFLUENZA. *Science*. 1940 ; 92(2392):405–8.
32. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990; 175(1):59–68.
33. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014; 59(11):1519–24.
34. McCullers JA, Saito T, Iverson AR. Multiple Genotypes of Influenza B Virus Circulated between 1979 and 2003. *J Virol*. 2004; 78(23):12817–28.
35. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(4):257–65.
36. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 ; 28(9):1071–6.
37. Valette M, Aymard M. Variabilité de la symptomatologie de la grippe. *Arch Pédiatrie*. 2000 ; 7:S479–82.
38. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet Lond Engl*. 1999 ; 354(9186):1277–82.
39. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 2013; 309(3):275–82.
40. Wang X-Y, Kilgore PE, Lim KA, Wang S-M, Lee J, Deng W, et al. Influenza and bacterial pathogen coinfections in the 20th century. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2011;2011:146376.
41. LINA Bruno. La grippe. In: *La revue du praticien* [Internet]. Available from: http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2004_1_89.pdf

42. Gachot B, Vachon F. La grippe maligne vue à la lumière du passé. *Médecine Mal Infect.* 2010; 40(2):55–9.
43. Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, Lo E, Menkis AH, Arora RC, et al. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2011; 27(4):514–22.
44. Gutierrez RL, Ellis MW, Decker CF. Rhabdomyolysis and pandemic (H1N1) 2009 pneumonia in adult. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(3):565.
45. Mak CM, Lam C, Fong N, Siu W, Lee HH, Siu T, et al. Fatal viral infection-associated encephalopathy in two Chinese boys: a genetically determined risk factor of thermolabile carnitine palmitoyltransferase II variants. *J Hum Genet.* 2011; 56(8):617–21.
46. Paul Glezen W, Schmier JK, Kuehn CM, Ryan KJ, Oxford J. The Burden of Influenza B: A Structured Literature Review. *Am J Public Health.* 2013; 103(3):e43–51.
47. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PloS One.* 2015;10(9):e0136186.
48. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine.* 2008 Sep; 26, Supplement 4:D45–8.
49. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health.* 1997;87(12):1944–50.
50. Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of Influenza Vaccination on Seasonal Mortality in the US Elderly Population. *Arch Intern Med.* 2005; 165(3):265–72.
51. Irving SA, Patel DC, Kieke BA, Donahue JG, Vandermause MF, Shay DK, et al. Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012; 6(1):37–43.
52. D.Thouvenot, A.Boucher. *Diagnostic virologique de la grippe.* 2000;
53. F. Freymuth. *Diagnostic des deux principales viroses respiratoires épidémiques : la grippe et les infections à virus respiratoire syncytial. Place de la virologie moléculaire.* *Med Mal Infect.* 2000;
54. Stockton J, Ellis JS, Saville M, Clewley JP, Zambon MC. Multiplex PCR for typing and subtyping influenza and respiratory syncytial viruses. *J Clin Microbiol.* 1998 ; 36(10):2990–5.

55. Plouzeau C, Paccalin M, Beby-Defaux A, Giraudeau G, Godet C, Agius G. Diagnostic et surveillance épidémiologique des infections grippales et à virus respiratoire syncytial : intérêt de la PCR multiplex. *Médecine Mal Infect.* 2007; 37(11):728–33.
56. Chartrand C, Leeflang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests: A Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 ; 156(7):500.
57. Segondy M. Les tests de diagnostic rapide des viroses respiratoires et des gastroentérites virales: intérêts et limites. *Rev Francoph Lab.* 2015 ; 2015(474):45–50.
58. SALIOU P. courte histoire du vaccin grippal [Internet]. Available from: http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf
59. Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, Wood JM, Haaheim LR, Oxford JS. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. *Vaccine.* 1994; 12(11):993–9.
60. Moldoveanu Z, Clements ML, Prince SJ, Murphy BR, Mestecky J. Human immune responses to influenza virus vaccines administered by systemic or mucosal routes. *Vaccine.* 1995; 13(11):1006–12.
61. el-Madhun AS, Cox RJ, Søreide A, Olofsson J, Haaheim LR. Systemic and mucosal immune responses in young children and adults after parenteral influenza vaccination. *J Infect Dis.* 1998 ;178(4):933–9.
62. HCSP. Place du vaccin grippal OPTAFLU dans la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière [Internet]. 2013 février. Available from: www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20130201_placeoptaflu.pdf
63. Grippe équine. In: Manuel terrestre de l'Oie [Internet]. 2005. Available from: http://web.oie.int/fr/normes/mmanual/pdf_fr/Chapitre%20final05%202.5.5_Grippe%20équine.pdf
64. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere 2015-16 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [Internet]. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201502_qanda_recommendation.pdf?ua=1
65. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire [Internet]. WHO; 2012. Available from: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>
66. HCSP. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué). 2011 Oct.
67. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;333:43–82.

68. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(1):36–44.
69. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA.* 1994 Dec 7; 272(21):1661–5.
70. Allsup S, Haycox A, Regan M, Gosney M. Is influenza vaccination cost effective for healthy people between ages 65 and 74 years? A randomised controlled trial. *Vaccine.* 2004 ; 23(5):639–45.
71. Song JY, Cheong HJ, Hwang IS, Choi WS, Jo YM, Park DW, et al. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: Risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine.* 2010 ; 28(23):3929–35.
72. Castilla J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Reina G, Pozo F, García Cenoz M, et al. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013; 18(5).
73. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIC) Study Group,, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis.* 2012 ; 206(8):1250–9.
74. La Torre G, Mannocci A, Colamesta V, D'Egidio V, Sestili C, Spadea A. Influenza and Pneumococcal Vaccination in Hematological Malignancies: a Systematic Review of Efficacy, Effectiveness, and Safety. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1):e2016044.
75. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *The Lancet.* 2000; 355(9206):827–35.
76. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA.* 2000 ; 283(8):1016–24.
77. Nordstrom BL, Sung I, Suter P, Szneke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(5):761–8.
78. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 ; 355(9218):1845–50.

79. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, Sawy A El, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2003 ; 51(1):123–9.
80. Gillissen A, Höffken G. Early therapy with the neuraminidase inhibitor oseltamivir maximizes its efficacy in influenza treatment. *Med Microbiol Immunol (Berl).* 2002; 191(3-4):165–8.
81. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(7):2395–402.
82. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007-08. *Emerg Infect Dis.* 2009 ; 15(2):155–62.
83. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis.* 2007 ; 196(2):249–57.
84. Gubareva LV, Trujillo AA, Okomo-Adhiambo M, Mishin VP, Deyde VM, Sleeman K, et al. Comprehensive assessment of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus drug susceptibility in vitro. *Antivir Ther.* 2010; 15(8):1151–9.
85. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine, saison 2015-2016. *Bull Épidémiol Hebd.* 2016; (32-33):558-63.
86. Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014-2015. *Bull Épidémiol Hebd.* 2015;(32-33):593-8.
87. Sharabi S, Drori Y, Micheli M, Friedman N, Orzitzer S, Bassal R, et al. Epidemiological and Virological Characterization of Influenza B Virus Infections. *PLoS ONE* [Internet]. 2016; 11(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988634/>
88. Cohen JM, Mosnier A, Valette M, Bensoussan JL, Van Der Werf S. Médecin généraliste et veille sanitaire : l'exemple de la grippe en France. *Médecine Mal Infect.* 2005;35(5):252–6.
89. Kaji M, Watanabe A, Aizawa H. Differences in clinical features between influenza A H1N1, A H3N2, and B in adult patients. *Respirol Carlton Vic.* 2003 ; 8(2):231–3.
90. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest.* 2001 ; 119(6):1717–23.
91. Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the elderly patient. Chronic care facility and hospital considerations. *Clin Chest Med.* 1993 ; 14(3):479–90.

92. Gómez J, Esquinas A, Agudo MD, Nieto JMS, Núñez ML, Baños V, et al. Retrospective analysis of risk factors and prognosis in non-ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 ; 14(3):176–81.
93. publique HC de la santé. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FluenzTetra® (10 juillet 2014). *Rev Mal Respir*. 2014 ; 31(8):773–8.
94. Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010 ; 28(9):2149–56.
95. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FRM, Ventresca M, Wilks S, Smith DJ, et al. Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2011; 18(3):469–76.
96. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2012 ; 8(1):81–8.
97. Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Vonk Noordegraaf-Schouten M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccines Immunother*. 2016 ; 12(4):993–1002.
98. Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, et al. A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis*. 2013 ; 207(12):1878–87.
99. Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine*. 2014 ; 32(13):1480–7.
100. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016 ; 34(35):4092–102.
101. Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, Ruetsch M, Burugorri C, Nauleau E, et al. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Médecine Mal Infect*. 47 (2017) 11–17.
102. Viboud C, Bjørnstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, Waves, and Spatial Hierarchies in the Spread of Influenza. *Science*. 2006; 312(5772):447–51.

Annexe 1: Lettre à l'éditeur de Médecine et Maladies infectieuses

La grippe durant l'épidémie 2015-2016 : caractère tardif, gravité clinique et émergence du virus B Victoria.

The influenza epidemic in 2015-2016 : late character, clinical severity and emergence of the B Victoria virus.

H. Janin¹, A. Vilain Parce², H. Kaminski¹, M. Valette³, C. Cazanave¹

¹Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, centre hospitalier universitaire, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

²Laboratoire de Virologie, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

³Laboratoire de virologie Est, institut de microbiologie, Centre National de Référence des virus Influenza, Hospices Civils de Lyon, Groupement hospitalier Est, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

Auteur correspondant :

Charles CAZANAVE, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, centre hospitalier universitaire, hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

Email : charles.cazanave@chu-bordeaux.fr

Téléphone : 0556695578

Résultats partiellement présentés au congrès de Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse le 13 Décembre 2016 à Paris.

1/Introduction.

La grippe est une infection virale due aux virus influenza de la famille des *Orthomyxoviridae*. Il en existe 3 types (A, B et C) et seuls les types A (A1H1N1 et AH3N2) et B (lignée Victoria et lignée Yamagata) sont responsables d'épidémies majeures saisonnières avec une prédominance de circulation pour le virus A [1]. Or l'épidémie 2015-2016 a été différente avec une circulation inhabituellement élevée du virus B (Victoria), nous amenant à réaliser une étude rétrospective descriptive au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

2/Matériel et méthodes

Etaient inclus tous les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois hospitalisés ou vus en consultation au CHU de Bordeaux et pour qui la recherche de la grippe par PCR multiplex était positive pour la grippe A ou B, sur la période du 1^{er} septembre 2015 au 31 mai 2016. Il s'agissait de prélèvements obtenus au niveau nasopharyngé ou par lavage broncho-alvéolaire. Le diagnostic positif était fait à l'aide d'une PCR multiplex avec les kits disponibles au CHU de Bordeaux (Anyplex® II RV16, Allplex® Respiratory Panel et Fast Track® Flu Differentiation.). Pour les prélèvements positifs pour le virus B, le sous-typage a été réalisé par le CNR de Lyon. Les données recueillies concernaient les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques ainsi que celles sur le statut vaccinal.

3/ Résultats

Nous avons retenu un total de 110 patients avec une PCR grippe positive avec un âge moyen était de 53,3 ans (16-90 ans). Cent-deux patients (90%) avaient au moins un facteur de risque de grippe grave dont le principal identifié était l'immunodépression secondaire à une pathologie ou à un traitement. Concernant les complications, 70 patients (64%) ont fait au moins une complication.

Le virus de type A à été isolé de façon majoritaire chez 57 patients (52%) avec une prédominance pour le sous-type A(H1N1) chez 50 patients (45% de l'effectif). Les virus de type B ont été isolés chez 53 patients (48%) avec le virus de la lignée Victoria chez 47 d'entre eux (43% de l'effectif). Sur les 40 patients hospitalisés en service de soins intensifs, 10 étaient infectés par un virus B, neuf (23 %) étaient de la lignée Victoria et une souche n'a pas pu être typée. Chez les 30 autres patients il s'agissait de virus du type A, principalement A(H1N1) (27 patients).

Le pic épidémique cette année-là a été tardif avec 93 patients (85%) pour qui le diagnostic a été posé entre le mois de mars et de mai 2016.

Concernant la vaccination, vingt-cinq patients (23%) étaient vaccinés et 55 (50%) ne l'étaient pas. L'information était manquante pour 30 patients. Sur les 40 patients ayant fait une grippe grave et hospitalisés en soins intensifs, huit étaient vaccinés et 18 ne l'étaient pas.

4/Discussion

La répartition des souches de l'épidémie de grippe 2015-2016 met en évidence une proportion importante de grippe B et plus particulièrement de la lignée Victoria (43%), ce qui est inhabituel. En effet, sur dix années d'épidémies en France, la part du virus B dans la circulation des souches est en moyenne de 23 % contre 76 % pour le A et la lignée Victoria n'a circulé de façon majoritaire (>50 %) que lors de d'une seule épidémie en 2005-2006 [2].

Il est fréquemment décrit que ce virus B est responsable de tableaux cliniques moins sévères que le type A mais sa part n'est pas négligeable dans les cas de gripes graves avec depuis 2009, 342 cas de grippe B admises en réanimation contre 234 cas de A(H3N2) et 1802 de A(H1N1). Dans notre population il y avait 25 % de gripes B graves contre 11% en moyenne décrits depuis 2009 [3]. Il ne faut donc pas sous-estimer la gravité de la grippe par le virus B.

Cette année-là, il y a eu une inadéquation entre la souche circulante principale et la souche vaccinale puisque le vaccin recommandé contenait les deux sous-types A mais un seul de la lignée B, le Yamagata. Il existe cependant un vaccin quadrivalent qui contient les deux sous-types A ainsi que les deux lignées du virus B. Il a obtenu l'AMM en France en 2013 mais il n'y a pas encore de recommandations particulières. Les études d'efficacité du vaccin quadrivalent montrent pourtant une efficacité supérieure de ce dernier, en terme d'immunogénéicité, par rapport au vaccin trivalent sur la souche B additionnelle non contenue dans le trivalent [4,5]. Le vaccin quadrivalent pourrait être utilisé en lieu et place du vaccin trivalent saisonnier afin d'éviter ces situations d'inadéquations et permettre une protection contre les deux virus de la lignée B.

La plupart des diagnostics de grippe de notre étude ont été faits tardivement et habituellement la moyenne de survenue du pic épidémique est de 4 semaines. Ce pic tardif est probablement lié à la circulation importante du virus B. Deux études sur la distribution des virus en France mettaient en évidence un pic plus tardif de 3,8 à 4 semaines en moyenne pour le virus B par rapport au A sur les cinq saisons où le virus B circulait à plus de 5 % [2,6]. Une des hypothèses est peut-être le lien entre la virulence des souches circulantes majoritaires et leur rapidité de propagation. En effet, dans une étude sur la propagation du virus influenza aux Etats- Unis entre 1972 et 2002, les auteurs mettaient en évidence un pic épidémique plus précoce lors des épidémies associées à un fort taux de mortalité et donc à une circulation majeure du A(H3N2) par rapport aux épidémies où les souches circulantes étaient du A(H1N1) ou du B [7]. Par

conséquent, lors de ces épidémies, la surveillance doit être poursuivie et il faut penser au diagnostic de grippe jusqu'au mois de mai.

5/Conclusion

L'épidémie de grippe de 2015-2016 a été différente des autres années de par une surreprésentation inhabituelle du virus B/Victoria en hospitalier. Il y a eu une inadéquation entre la souche vaccinale de la lignée B/Yamagata et la souche circulante majoritaire Victoria avec des patients à risque non protégés.

Cette étude apporte probablement des arguments supplémentaires pour encourager à la vaccination grippale saisonnière par un vaccin quadrivalent contenant les deux sous-types A et les deux virus de la lignée B (Victoria et Yamaga

Références bibliographiques

1. Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Médecine Mal Infect.* 2003 (3):134–42.
2. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Bensoussan J-L, Stoll-Keller F, Bui TT, et al. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. *BMC Infect Dis.* 2015;15:357.
3. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FluenzTetra® (10 juillet 2014). *Rev Mal Respir.* 2014 (8):773–8.
4. Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial. *Vaccine.* 2014 (32):1480–7.
5. Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine.* 2016 (34):4092–102.
6. Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, Ruetsch M, Burugorri C, Nauleau E, et al. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Médecine Mal Infect*

7. Viboud C, Bjørnstad ON, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT. Synchrony, Waves, and Spatial Hierarchies in the Spread of Influenza. *Science*. 2006 312(5772):447–51.

Annexe 2: Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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