

Un germe et sa prévention

La grippe saisonnière de l'enfant



C. WEIL-OLIVIER

Professeur honoraire de Pédiatrie,
Université Paris 7.

La grippe de l'enfant a droit de cité depuis une quinzaine d'années, reconnue dans son épidémiologie, ses manifestations cliniques et ses complications. Le point est fait ici sur cette maladie saisonnière annuelle et les mesures de prévention possibles.

Les virus Influenza (fig. 1) [1]

Trois genres A, B et C sont connus, selon les déterminants antigéniques de la nucléoprotéine (NP) et de la protéine de matrice (M). Ils sont à acide ribonucléique (ARN) négatif simple brin et à génome segmenté avec 8 segments distincts pour les virus A et B, 7 pour le virus C. Les virus A sont classés en sous-types, caractérisés par les propriétés antigéniques des glycoprotéines virales de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Deux lignages de virus B co-circulent : Yamagata et Victoria, non catégorisés en sous-types.

Les virus grippaux A sont hébergés en priorité chez les oiseaux (virus aviaires) et chez l'homme (virus humanisés). Les virus humains de type A portent essentiellement à leur surface H0/H1, H2 et H3 (H5, H7 et H9 ponctuellement) et les sous-types N1 et N2. Les virus pandémiques (A exclusivement) forment la troisième catégorie. Le risque pandémique (pour l'homme) est dû à la "primo-infection" d'une population humaine sensible à un nouveau virus à composante aviaire devenu transmissible d'homme à homme. Les virus de types B et C infectent presque exclusivement l'homme.

L'hémagglutinine comporte une tête et une tige. La tête contient la structure antigénique (contre laquelle les vaccins actuels sont préparés). C'est une zone variable, source de mutations fréquentes au niveau de sites immédiatement adjacents au site de liaison au récepteur de la cellule qui reçoit le virus. La substitution d'un seul acide aminé provoque un changement antigénique permettant au virus d'échapper à la réponse anticorps de l'hôte (après infection ou vaccination). La tige est la zone dite "conservée", elle

porte des antigènes très stables (très protégés mais difficiles d'accès). Leur identification est à la base du concept d'un vaccin universel contre la grippe.

Les virus grippaux A et B se caractérisent par leurs variations génétiques portant sur les protéines de surface HA et NA (essentiels pour l'immunité) ou sur les gènes des protéines impliquées dans le processus de réplication (important pour le pouvoir pathogène). Les mutations génétiques ponctuelles prédominent tout au long de leur circulation annuelle mondiale. Si elles affectent le site antigénique de l'HA de façon continue, étant responsables d'un glissement (*drift*) ou d'une dérive antigénique, les variations antigéniques induites sont souvent modestes, permettant la conservation d'une immunité partielle chez le sujet infecté, au moins à court terme. Les modifications antigéniques sont beaucoup plus marquées pour les virus A (H3N2 plus que H1N1) que pour les virus B. Les nouvelles souches étant dominantes par rapport aux précédentes, leur sélection en est facilitée, utile pour la mise au point des vaccins. Les réassortiments génétiques – liés au caractère

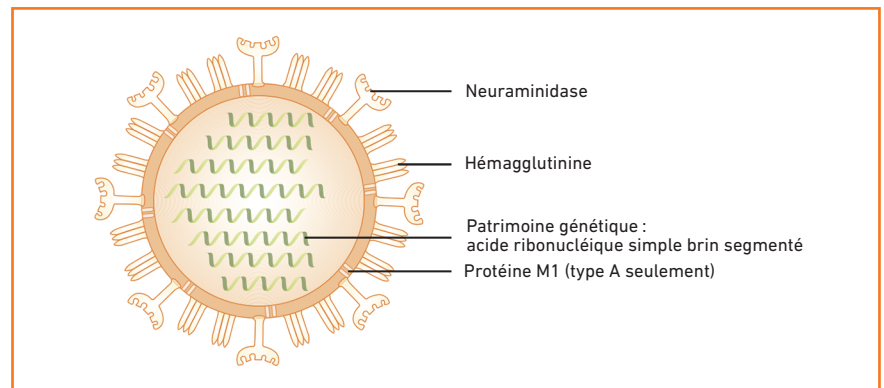


Fig. 1 : Virus de la grippe.

fragmenté du génome viral – ont lieu lors de co-infections virales. La recombinaison (échange de fragments d'ARN entre deux segments), toujours possible, est un mécanisme nettement moins important.

Les cassures (*shifts*) concernent les virus A. Ce sont des changements radicaux de la structure des antigènes de surface (HA surtout) aboutissant à un nouveau virus totalement différent du précédent, insensible à l'immunité préexistante, responsable des pandémies.

■ Épidémiologie

Les virus A, B et C ont un rôle très inégal. Le virus C, responsable de cas sporadiques, ne sera pas évoqué. Le virus A a un pouvoir de diffusion supérieur au virus B mais tous deux sont la source des épidémies saisonnières annuelles échappant à toute systématisation, car variables en intensité et en date de survenue. Le virus B a une tendance moins marquée à provoquer des épidémies de grande envergure.

>>> La surveillance des virus de la grippe est nationale et mondiale

Des centres nationaux de référence (CNR; $n = 110$) s'articulent autour de quatre centres mondiaux de référence sous l'autorité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'identification des souches circulantes de virus grippal sert à la composition annuelle des vaccins et au dépistage précoce d'un nouveau virus à potentiel pandémique. La surveillance de la grippe animale est assurée par des réseaux épidémiologiques, notamment en aviculture.

En Europe, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) regroupe des informations cliniques et virologiques. En France, depuis 1984, la surveillance est intensive d'octobre à avril. Le réseau Sentinelles de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) cible quelques patho-

logies dont les syndromes grippaux. La détection des virus circulants se fait dès le début de l'épidémie dans quelques laboratoires hospitaliers et deux centres de référence (Institut Pasteur de Paris, Hospices civils de Lyon). Santé publique France publie des informations épidémiologiques hebdomadaires.

>>> Mode de propagation et contagiosité

La diffusion de la grippe saisonnière est rapide et efficace, bien que le R_0 (taux de reproduction de base) ne soit compris qu'entre 1,4 et 1,8 [2]. La contagiosité est favorisée par la concentration élevée de particules émises (lors de la parole, la toux et les éternuements) et une faible distance entre les personnes. Le virus projeté dans les sécrétions respiratoires sous forme de particules reste en suspension quelques heures dans l'air et se dessèche sans être inactivé. L'épithélium respiratoire humain est le réceptacle. Les cycles de réplication virale sont courts (6 à 8 heures). L'infection se propage de cellule en cellule avant le début brutal des symptômes cliniques (**fig. 2**). Le sujet est contagieux 24 heures avant et jusqu'à 6 jours après.

Sont caractéristiques de l'enfant : la richesse des sécrétions nasales en particules virales (titres plus élevés que chez l'adulte) et la persistance virale nasopharyngée (jusqu'à 10 jours, plusieurs semaines en cas d'immunodépression).

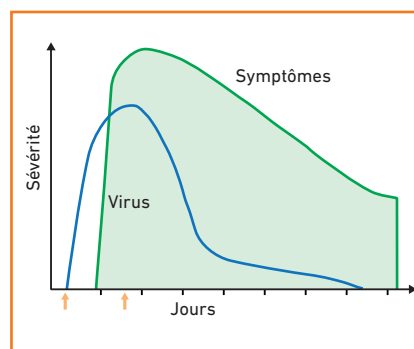


Fig. 2 : Évolution clinique de la grippe chez l'enfant. La période de contagiosité optimale (réplication virale) se trouve entre les flèches.

Les enfants sont un vecteur important du virus, ayant un rôle essentiel dans la dissémination à leur famille et à la collectivité, avec un pic épidémique précédant de 15 jours celui de la population générale, ce qui est confirmé par un suivi en Espagne entre 2001 et 2018 démontrant la transmissibilité accrue chez les enfants et la précession de l'ordre de 15 jours [3]. Chez les enfants d'âge scolaire, le taux d'attaque est supérieur à celui des jeunes adultes, atteignant 30 à 50 % en période épidémique.

Les épidémies saisonnières annuelles de grippe posent un réel problème de santé publique. Chacune se développe en bruit de fond discret perannuel, se déclare brutalement dans une région donnée, y atteint un pic en 3 à 4 semaines et dure habituellement 6 à 8 semaines [3]. Un écart allant jusqu'à un à deux mois sépare l'atteinte de plusieurs régions.

La dissémination virale trans-pays est favorisée par les déplacements grégaires de l'homme. Les épidémies (et pandémies) suivent les voies de communication humaines : transport aérien ou maritime, migrations saisonnières liées aux vacances. La mondialisation d'un même virus et son passage d'un hémisphère à l'autre repose sur des facteurs d'environnement (rôle vraisemblable des variations de température et d'humidité). Les périodes de froid facilitent la transmission liée à la promiscuité en collectivité semi-close (crèches, écoles, lieux de rassemblement, milieux confinés) et dans les familles avec fratrie comportant 3 enfants et plus.

Dans les régions tempérées, la saisonnalité est très marquée. Dans l'hémisphère nord, la grippe survient en hiver. La vague initiale à virus A comporte un pic aigu, suivie d'une vague plus étalée et modeste à virus B en fin d'épidémie. Ces 25 dernières années, deux lignages B – B/Victoria et B/Yamagata – ont souvent co-circulé. Dans le reste du monde, le profil épidémiologique est différent. Sous les tropiques, réservoir permanent

Un germe et sa prévention

du virus, la grippe est plutôt endémique sans réelles épidémies. Dans l'hémisphère sud, la grippe survient pendant l'hiver austral (juin à août). Cette circulation alternée et continue facilite l'évolution constante des caractères génétiques et des facteurs antigéniques viraux.

>>> Incidence de la grippe par tranche d'âge [4]

Une méta-analyse démontre la prépondérance symptomatique de la grippe chez les enfants (moins de 18 ans) : 12,7 *versus* 4,4 % chez les adultes et 7,2 % chez les 65 ans et plus. Le cumul des gripes symptomatiques et des syndromes grippaux accentue la différence (22,5 *versus* 10,7 %), faisant considérer que l'infection grippale chez les non-vaccinés concerne 1 enfant sur 5 (et 1 adulte sur 10).

>>> Pendant la saison 2020-2021, la grippe a disparu ! Une particularité liée à la pandémie à SARS-CoV-2 ?

Tout l'hémisphère nord a été concerné par cet "écrasement" de l'épidémie saisonnière de grippe. L'absence d'épidémie de grippe saisonnière avait déjà été rapportée dans les pays de l'hémisphère sud durant l'hiver austral 2020 (notre été 2020).

De la semaine 40-2020 à la semaine 15-2021, en France (fig. 3, données de Santé publique France), la détection de virus grippaux A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B/Victoria a été sporadique avec une absence de circulation active des virus grippaux. Aucun cas grave de grippe n'a été admis en réanimation (réseau Sentinelles), aucun épisode d'infections respiratoires aiguës lié à la grippe dans les collectivités de personnes âgées n'a été noté et seuls deux prélèvements étaient positifs pour la grippe (identifiés dans le cadre de la surveillance en médecine ambulatoire du réseau Sentinelles). Un nombre infime de 27 prélèvements positifs pour la grippe a été notifié par les laboratoires

hospitaliers au Centre national de référence des virus respiratoires (dont la grippe).

En Europe, parmi les 646 359 prélèvements réalisés en milieu institutionnel (hôpitaux, établissements pour personnes âgées, etc.) testés pour la grippe, 779 virus grippaux (1,2 %) ont été détectés.

Manifestations cliniques habituelles de la grippe épidémique

Les enfants, à tout âge, chaque année, risquent d'être infectés ou de déve-

lopper la grippe du fait de leur statut immunologique naïf pour tout nouveau sous-type (ce qui arrive presque chaque année). Au pic épidémique dans la population pédiatrique, l'incidence en ambulatoire des syndromes grippaux et des gripes confirmées avec consultation médicale est estimée à 20,0 et 8,7 respectivement pour 1 000 aux États-Unis (réseau de surveillance), plus élevée chez les 2 à 17 ans. Le pourcentage de consultations pour syndrome grippal en période interpandémique est estimé à 30 à 50 % en France (données Santé publique France, enfants de moins de 15 ans) et à 10 à 25 % aux États-Unis (enfants de moins de 5 ans).

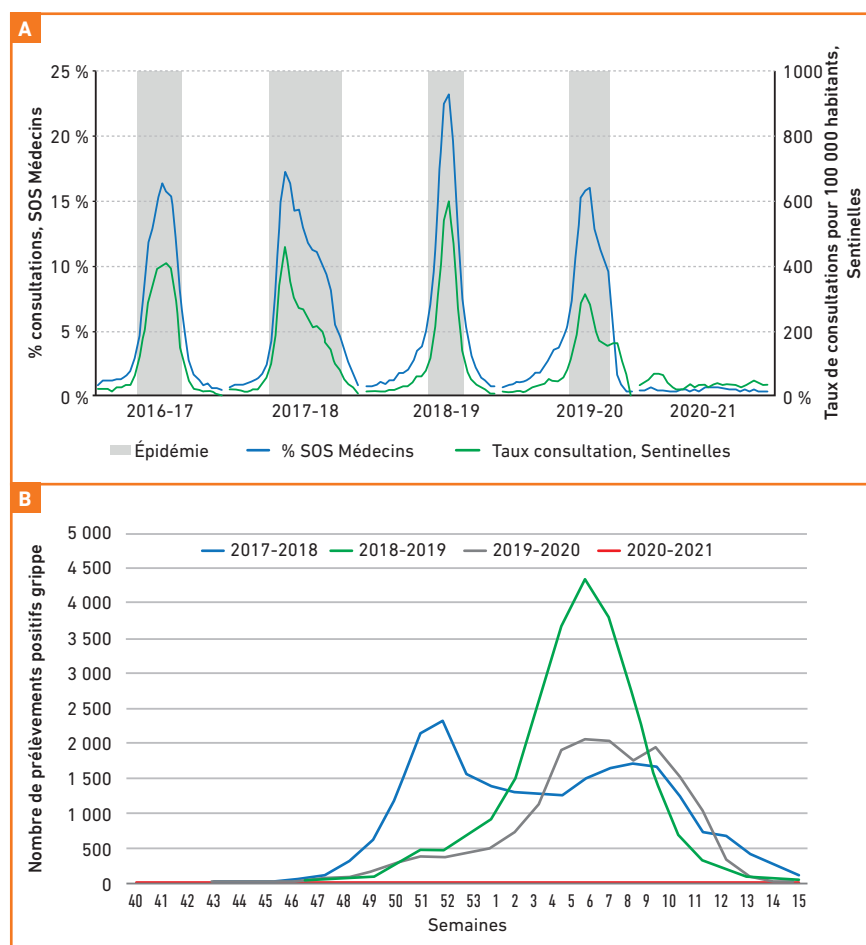


Fig. 3A : Nombre hebdomadaire de prélèvements positifs pour la grippe en France métropolitaine, de la semaine 40/2017 à la semaine 15/2021 (réseau Sentinelles, données provisoires sur les 2 dernières semaines, Santé publique France). **B :** nombre hebdomadaire de prélèvements positifs pour la grippe en milieu hospitalier en France métropolitaine, de la semaine 40/2017 à la semaine 15/2021 (réseau RENAL – Centre national de référence des virus respiratoires dont la grippe, Santé publique France).

La **figure 4** précise les hospitalisations pour 1 000 par tranche d'âge en France : les enfants âgés de moins de 5 ans ont le taux le plus fort mais les enfants de 5 à 14 ans ont un taux à la médiane.

■ Pathogénie

Les lésions cellulaires de l'épithélium respiratoire induites par l'infection virale sont responsables des symptômes respiratoires. Les cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL6], *tumor necrosis factor* α [TNF α]) et les interférons (ITF) contribuent aux effets systémiques (fièvre, myalgies). Plusieurs facteurs de virulence viraux ont été identifiés. La réponse immunitaire à l'infection sous-tend un fonctionnement adéquat du système immunitaire de l'hôte, le protégeant des risques potentiellement sévères de l'infection.

Quels sont les enfants à risque ? Le calendrier vaccinal 2021 énumère les sujets considérés comme à risque.

■ Diagnostic

La grippe est une source potentielle d'infections graves (morbidity élevée,

mortalité non négligeable), notamment chez les personnes vulnérables et les très jeunes nourrissons [5].

En médecine ambulatoire et dans le contexte épidémique saisonnier, le diagnostic est clinique devant un ensemble de symptômes compatibles, aucun n'étant spécifique. À partir de l'âge de 5 ans, l'expression clinique est celle de l'adulte. Après un début brutal et une incubation brève (un à trois jours), l'intensité et la diversité des signes généraux (fièvre aiguë élevée – meilleur signe prédictif de grippe –, frissons, asthénie intense) et les symptômes respiratoires, liés au tropisme préférentiel du virus, font partie intégrante du tableau clinique (toux sèche [65-85 % des cas], rhinite presque constante, obstruction nasale, plus rarement céphalées et myalgies diffuses), plus rarement les douleurs rétrosternales, les signes oculaires (larmoiements, photophobie) ou digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). La fièvre cède en 3 à 8 jours. Le "V grippal" est inconstant. L'examen clinique est en règle dans les limites de la normale (signes de bronchite dans 10 % des cas). La guérison est spontanée. La période de convalescence (1 à 3 semaines) est marquée par une asthénie intense, parfois durable. Citons

les myosites de l'enfant liées aux deux lignages B – B/Victoria et B/Yamagata.

Plus l'enfant est jeune, plus le diagnostic est délicat devant des symptômes infectieux peu spécifiques. Avant l'âge de 3 à 5 ans, une fièvre élevée, une somnolence (50 % avant 4 ans *versus* 10 % entre 5 et 14 ans) et des symptômes gastro-intestinaux (40 % ; douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) sont fréquents. Avant l'âge d'un an, bien que 45 % des gripes soient a- ou paucisymptomatiques, quand elles s'expriment, l'allure est septique sévère et il est nécessaire d'écarter un processus bactérien avant de retenir l'hypothèse virale. Le chevauchement avec d'autres viroses hivernales respiratoires (virus syncytial respiratoire) et digestives (rotavirus), presque constant, complique le diagnostic par absence de différence clinique claire entre celles-ci et les "vraies gripes", contribuant à la sous-estimation de l'impact pédiatrique des épidémies de grippe.

En termes de santé publique, une grippe confirmée de l'enfant induit des consultations médicales (1,7-2,8 par cas, **fig. 5**), des prescriptions antibiotiques (7-55 % des cas) et d'antipyrétiques ou d'autres médicaments symptomatiques (76-99 %) [6]. Les répercussions familiales se traduisent par un absentéisme de 2,8 à 12,0 jours (moyenne ou médiane) pour l'enfant (école ou garderie), de 1,3 à 6,0 jours pour la fratrie et de 1,3 à 6,3 jours pour les parents. Les coûts induits par une grippe pédiatrique avec atteinte pulmonaire, dans une triple perspective payeur, parents, société, sont de 223 € (*versus* 123 € pour les autres virus confirmés) pour un patient externe et 2 597 € pour un enfant hospitalisé (étude allemande).

Les examens biologiques usuels sont d'une aide modeste. Seules les formes graves justifient une confirmation virologique – au résultat tardif – au laboratoire. Les tests de diagnostic rapide (TDR) "au lit du patient", de nature

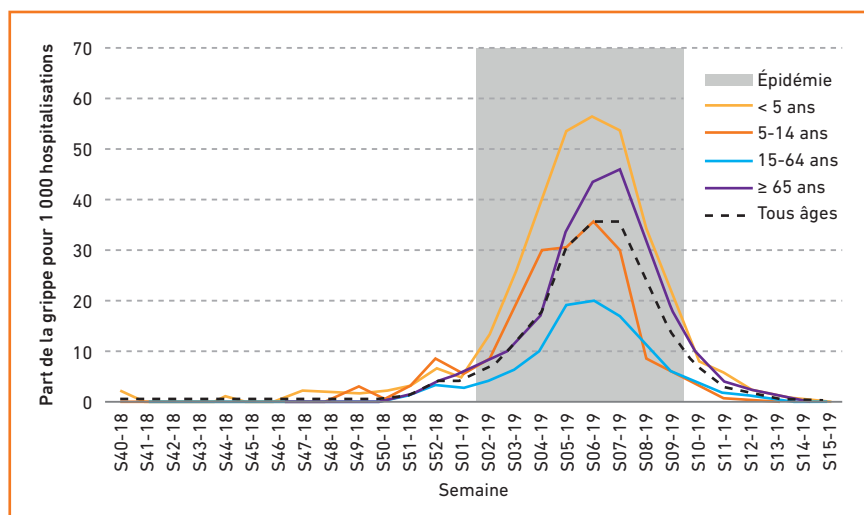


Fig. 4 : Évolution hebdomadaire de la part de la grippe pour 1 000 hospitalisations par classe d'âge (réseau Oscour®), saison 2018-2019, France métropolitaine (Santé publique France).

Un germe et sa prévention

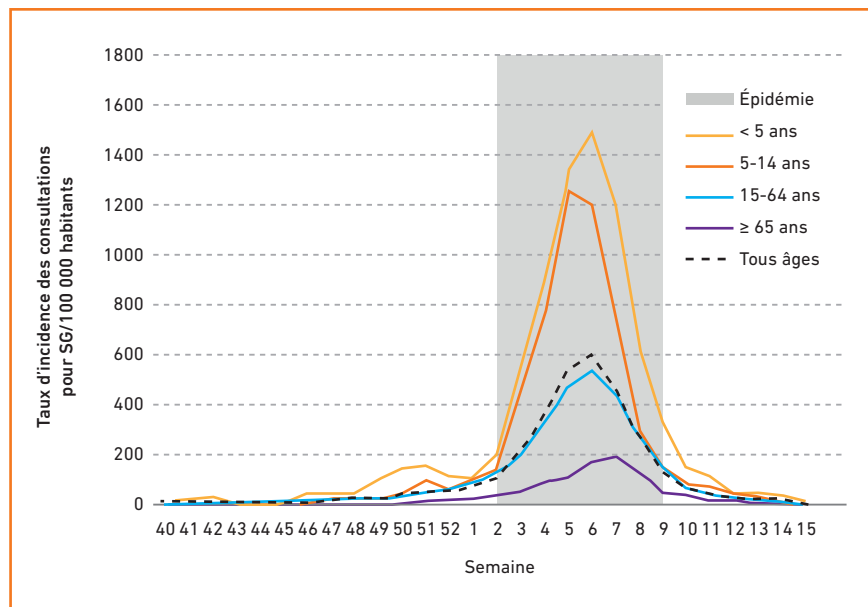


Fig. 5 : Évolution hebdomadaire des taux de consultations pour syndrome grippal par classe d'âge (réseau Sentinelles), saison 2018-2019, France métropolitaine (Santé publique France).

immunologique, identifient un antigène (NP) des virus A et/ou B sans identification spécifique des sous-types de virus A [7]. Ils aident au diagnostic de la maladie, permettent de limiter les examens complémentaires, la consommation d'antibiotiques et contribuent ainsi aux actions de santé publique, mais ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Ils n'évaluent pas la résistance éventuelle aux antiviraux.

La qualité du prélèvement est essentielle, de préférence nasopharyngé (aspiration plus qu'écouvillonnage, nasal plutôt que de gorge), pendant la période de charge virale optimale (24-72 h après l'apparition des symptômes) [8]. Leur lecture est simple en une quinzaine de minutes. Leur spécificité se situe entre 90 et 98,2 %. Leur sensibilité [7], comparée au test de référence (*real time polymerase chain reaction* [RT-PCR]), est variable selon les études (méta-analyse : 66,6 % chez l'enfant) avec des valeurs prédictives positive et négative respectives de 34,5 et 0,38. Les praticiens doivent tenir compte de la prévalence de l'activité épidémique dans leur région pour interpréter les tests. En période épidémique,

un résultat positif est en règle fiable, un résultat négatif n'écarte pas le diagnostic. Quand la circulation virale est faible, les valeurs prédictives positive et négative des TDR sont plus basses.

Les complications liées à la grippe sont avant tout respiratoires : atteinte des voies aériennes supérieures avec otite moyenne aiguë virale et/ou liée à une surinfection (le plus souvent à *Streptococcus pneumoniae*) chez 30 % des enfants de moins de 3 ans lors d'un premier épisode grippal. Les bronchites (10-30 %) font partie intégrante du tableau. La pneumonie confirmée radiologiquement est significativement associée au jeune âge (< 5 ans), concerne 10 % des enfants de moins de 2 ans (en hospitalisation, près de 50 % des petits enfants) et 5 à 10 % des grands enfants/adolescents. La fièvre s'accompagne de convulsions chez près de 20 % des enfants de 6 mois à 5 ans hospitalisés pour grippe A. La myosite (à virus B) guérit en quelques jours sans séquelles. Tous les organes peuvent être touchés (cœur : myocardite, péricardite ; système nerveux : encéphalites, méningites, polyradiculonévrite) avec virémie transitoire, rare.

La fréquence de ces complications constitue un enjeu de santé publique, touchant tous les enfants sains même si le risque de sévérité est accru dans les groupes à risque. Elles sont une source additionnelle de visites médicales et de prescriptions antibiotiques (7 à 12 et 5 à 7 pour 100 enfants respectivement en saison épidémique). L'impact socioéconomique de la grippe en pédiatrie, parfois considérable sur la maisonnée, associe journées scolaires manquées, besoin d'aide à domicile pour la prise en charge et journées de travail manquées.

Les hospitalisations des enfants sont d'autant plus fréquentes qu'ils sont jeunes. En Europe, les enfants hospitalisés pour grippe confirmée ont moins de 6 mois (27 % des enfants) et moins de 5 ans (80 %). En Finlande, le taux d'hospitalisation atteint 276 pour 100 000 chez les moins de 6 mois et 173 pour 100 000 chez les 6 à 11 mois. Au moins 50 % des enfants sont sains. Une étude pédiatrique norvégienne a analysé les hospitalisations pour grippe [9] : elle confirme le plus fort taux d'hospitalisation pour grippe chez les enfants de moins de 6 mois (13,5 % de toutes les admissions). Si 25 % des hospitalisations sont associées à des facteurs de risque (qui n'existent que dans 5 % de la population pédiatrique générale), il y a également 75 % d'enfants sains. L'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque augmente le risque d'hospitalisation (*odds ratio* [OR] : 6,1 à 6,8 selon la saison), particulièrement en cas d'immunosuppression, d'épilepsie, de maladie chronique cardiaque ou pulmonaire.

Les passages en réanimation pour grippe grave en France sont nettement moins fréquents chez les enfants de 0 à 14 ans qui représentent 6 % de l'ensemble des cas tous âges confondus. D'autres pays retrouvent des taux proches : le Canada (4-10 %), les États-Unis (14 %) et l'Australie (8,5 %) [10].

La sévérité du tableau clinique conduisant à l'hospitalisation ou en soins

intensifs dépend de la souche circulante et des facteurs de risque.

La mortalité due à la grippe est globalement faible chez l'enfant mais non exceptionnelle. Très faible chez l'enfant sain, elle est majorée d'un facteur 3 en présence de facteurs de risque. Les États-Unis relèvent, selon la saison, 80 à 150 cas de décès pédiatriques chaque saison. En Italie (saisons de grippe 2013/2014 à 2016/2017), une estimation de l'excès de mortalité chez les enfants âgés de moins de 5 ans allait selon la saison de 1,05 à 1,54/100 000 [11].

Traitement de la grippe saisonnière

Il est essentiellement symptomatique et repose sur des mesures simples classiques vis-à-vis de la fièvre mal supportée (aspirine déconseillée pour éviter les rares mais graves syndromes de Reye) ou de troubles respiratoires et/ou digestifs. La prescription d'antibiotiques doit rester parcimonieuse et uniquement en cas de surinfection (ORL, pulmonaire) avérée.

Les cas potentiellement sévères, soit par l'expression de la maladie, soit du fait de facteurs de risque, justifient l'administration d'un antiviral spécifique à partir de l'âge d'un an. Pour être efficace, il doit être administré le plus vite possible après le début des symptômes (si possible dans les premières 24 heures).

Rôle important des mesures barrières de type respiratoire

L'interruption des contacts interhumains avec distanciation sociale pendant les périodes de confinement, le port du masque et le lavage régulier des mains ont eu une place importante. Leur rôle a été largement démontré à l'occasion de la saison pandémique 2020-2021 avec extinction complète de la survenue de l'épidémie. Néanmoins, leur part respective avec l'interruption ou la très grande

LE SAVIEZ-VOUS ?

La contagiosité de la grippe est optimale chez les enfants jeunes qui la transmettent à la collectivité. Les tests de diagnostic rapide pratiqués chez l'enfant en cours d'épidémie facilitent le diagnostic, évitent des examens complémentaires et souvent l'administration d'antibiotiques.

La vaccination contre la grippe des femmes enceintes protège efficacement les nourrissons avant l'âge de 6 mois, âge auquel le risque d'hospitalisation (et de décès) est le plus élevé, tout en protégeant la mère de grippe sévère. L'efficacité en vie réelle de la vaccination contre la grippe des enfants est supérieure à celle des adultes et des seniors.

limitation des déplacements nationaux et internationaux est difficile à évaluer.

Vaccins contre la grippe saisonnière

Chez l'enfant, les vaccins sont ceux utilisés en population générale adulte. En France, ils sont inactivés, tétravalents (deux souches A [H3N3 et H1N1] et les deux lignages B), cultivés sur œuf embryonné de poulet. Une étude européenne concernant 9 pays souligne la place des deux lignages B et une étude française justifie l'usage des vaccins tétravalents [12, 13]. Les souches étant décidées en février par l'OMS (tous les vaccins contiennent ainsi les mêmes souches), le temps de fabrication les met à disposition mi-octobre en général.

Très peu de doses de vaccin vivant atténué administré par voie nasale sont disponibles en France et dans ce cas, en règle, en réserve hospitalière. Au Royaume-Uni, ce vaccin est recommandé chez les enfants de 2 ans et plus depuis 2013, en primovaccination et une seule dose dans le cadre de larges campagnes annuelles de vaccination (taux de couverture vaccinale annuelle de l'ordre de 55 %). Les États-Unis recommandent de façon non préférentielle ce vaccin comme les inactivés.

Pour les vaccins inactivés, en France, chez les enfants de plus de 9 ans, une

seule dose suffit en primovaccination et en rappel. Chez les moins de 9 ans, la nécessité de deux doses à 4 semaines d'intervalle en primovaccination justifie que cette vaccination soit proposée, selon les recommandations du calendrier vaccinal. La deuxième dose est nécessaire pour bénéficier d'un niveau de protection suffisant. Le rappel sera annuel en une seule dose. Les recommandations françaises, comme dans beaucoup de pays européens, ne concernent que des enfants à risque médical à partir de l'âge de 6 mois (liste publiée dans le calendrier vaccinal).

Ces vaccins sont bien tolérés. Une allergie à l'œuf n'est pas une contre-indication du fait des infimes quantités de protéines de l'œuf résiduelles. Comme pour tous les vaccins, un antécédent d'allergie sévère de type anaphylactique est une contre-indication. Ces vaccins ne sont pas à l'origine d'exacerbations de l'asthme. Le syndrome de Guillain-Barré a une incidence après le vaccin contre la grippe (un à trois cas par million de vaccinés) inférieure d'un facteur 5 à 7 à celle post-maladie grippale.

Après vaccination, la production d'anticorps est dirigée contre un type ou un sous-type donné, conférant une protection croisée absente vis-à-vis des types ou sous-types A différents (pas de réponse hétérotypique) ou limitée (en cas de lignages B). L'efficacité vaccinale (EV) est évaluée chaque saison. La

Un germe et sa prévention

performance des vaccins varie selon le sous-type A (ou lignage B) considéré, le degré de concordance de chaque souche vaccinale avec la (les) souche(s) circulante(s) de la saison, les critères de définition retenus, l'intensité de l'épidémie circulante mais aussi la méthodologie utilisée pour l'estimation [14].

Chez les enfants sains âgés de 3 à 16 ans [15], les vaccins inactivés réduisent le risque de grippe confirmée chez les vaccinés par rapport aux non-vaccinés de 30 à 11 % (évidence forte) et les syndromes grippaux de 28 à 20 % (évidence modérée). 5 enfants devraient être vaccinés pour éviter la grippe à un enfant et 12 enfants pour éviter un cas de syndrome grippal. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour le risque de survenue d'otite moyenne. Les données étaient insuffisantes pour estimer le bénéfice de la vaccination en termes d'absentéisme scolaire. Aucune donnée n'était disponible concernant la perte de journées de travail pour les parents et le risque d'hospitalisation. Dans les essais de phase III, les vaccins tétravalents ont fait la preuve de leur efficacité avec le schéma à deux doses chez les enfants âgés de 6 mois à 3 ans.

Le CDC aux États-Unis évalue (hors saison 2020-2021 inexistante) l'efficacité des vaccins contre la grippe en vie réelle chez les enfants [16]. En 2014 (saisons 2010-2012), une étude montrait que le vaccin contre la grippe réduisait le risque de passage en réanimation pour grippe de 74 % chez les enfants vaccinés. En 2017, une autre étude montrait une réduction significative du risque de décès pour grippe (saisons 2010 à 2014) de 51 % chez les enfants porteurs de facteurs de risque et de 65 % chez les enfants sains [17].

Une autre étude américaine confirme chez les enfants de 6 mois à 9 ans l'incidence la plus forte des syndromes grippaux nécessitant une consultation médicale (33 à 70 pour 1 000) *versus* chez les adultes de 18-49 ans (21 à 27

La vaccination contre la grippe : situations concrètes particulières

1. Il est bien établi maintenant pour les vaccins tétravalents qu'une dose complète de 0,5 mL peut (et doit) être administrée aux enfants dès 6 mois de vie. La demi-dose classiquement recommandée autrefois, "compassionnelle", n'a pas de raison d'être.
2. Compte tenu de la nécessité des deux doses en primovaccination à 4 semaines d'intervalle chez l'enfant jusqu'à l'âge de 9 ans, il vaut mieux commencer la vaccination dès les semaines qui suivent la mise à disposition du vaccin.
3. Des enfants âgés de moins de 9 ans qui n'auraient reçu qu'une seule dose en primovaccination l'année précédente doivent recevoir, l'année suivante, deux doses à 4 semaines d'intervalle.
4. On peut considérer que tous les vaccins inactivés disponibles en France sont interchangeables en cas de pénurie de l'un d'entre eux au cours du schéma vaccinal.
5. La co-administration d'un vaccin inactivé contre la grippe est possible avec tout autre vaccin inactivé ou vivant atténué.
6. La vaccination de l'entourage proche d'un enfant à risque est recommandée.
7. Lorsque la famille d'un enfant rentrant dans le cadre des recommandations pense ne pas avoir reçu le bon de prise en charge émis par la Sécurité sociale, le médecin peut le télécharger sur le site ameli.fr.

pour 1 000) [18]. Les cas évités par vaccination sont en moyenne de 9 à 28 pour 1 000 vaccinés.

Lors de la saison 2019-2020, l'efficacité en vie réelle, toutes souches virales incluses, était estimée à 55 % chez les enfants de 6 mois à 17 ans inclus, meilleure que chez les adultes de plus de 18 ans [19]. Cela persistait vis-à-vis des deux souches prédominantes de la saison B/Victoria et A/H1N1pdm09. Une étude canadienne confirmait ces données [20]. L'Australie a introduit en 2018 la vaccination en routine chez les enfants d'âge préscolaire [21] : on constate une efficacité vaccinale (vaccin quadrivalent inactivé) pour réduire les hospitalisations de 78,8 % dans cette tranche d'âge.

Y a-t-il un risque de réduction d'efficacité vaccinale en cas de revaccination annuelle ? Au Canada, tous âges confondus et moins ou plus de 65 ans, il a été démontré une tendance non significative vis-à-vis des souches H3N2 et des types B alors que l'efficacité vis-à-vis du A/H1N1 est, elle, renforcée [22].

Comment protéger les nourrissons entre 0 et 6 mois ? Par la vaccination des femmes enceintes, recommandée en France quel que soit le trimestre de la grossesse depuis une dizaine d'années et qui a fait la preuve de son efficacité protectrice par transmission transplacentaire des anticorps acquis après vaccination maternelle entre les 22^e et 32^e semaines de gestation dans plusieurs études.

Malgré les recommandations, en France, la vaccination des enfants dits à risque est suivie de manière très variable selon le risque. Au 31 décembre 2020, le taux de couverture vaccinale (données provisoires) chez les sujets de tous âges correspondant aux recommandations et destinataires d'un bon de prise en charge adressé par l'Assurance Maladie était de 55,1 %. Il était de 58,7 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus (*versus* 52,0 % en 2019-2020) et de 42,0 % chez les personnes âgées de moins de 65 ans (*versus* 31,0 % en 2019-2020). Nous n'avons pas de données en population pédiatrique. En Europe, l'étude E-Move ne concerne également que les adultes.

POINTS FORTS

- En termes de santé publique, la grippe saisonnière est maintenant reconnue chez l'enfant. Une sous-estimation persiste en pédiatrie du fait de la non-spécificité des symptômes du syndrome grippal et du chevauchement avec les autres épidémies virales respiratoires hivernales.
- Les épidémies saisonnières sont annuelles. Elles se répandent chez les enfants en collectivité et/ou d'âge scolaire puis diffusent aux adultes et seniors. Le taux d'infection est le plus élevé chez les enfants, notamment d'âge scolaire, contribuant à la diffusion large du virus grippal.
- L'incidence de la maladie grippale conduisant à l'hospitalisation est la plus forte chez les enfants âgés de moins de 2 ans, notamment chez les 0 à 6 mois pour lesquels il existe un vide thérapeutique (traitement et prévention).
- Les tableaux cliniques des gripes A et B sont proches (hormis la spécificité des myosites dans la grippe B). Les complications concernent tous les enfants et en priorité le système respiratoire (otites moyennes aiguës et pneumonies, la bronchite faisant partie du tableau clinique usuel), bien que pouvant toucher tous les organes (rarement le système nerveux central). Les complications sont plus fréquentes et plus sévères chez les enfants porteurs de facteurs de risque. Chaque saison, la population pédiatrique représente 5 à 6 % des gripes confirmées en réanimation. Si la morbidité est globalement forte, la mortalité est faible – mais non nulle – chez l'enfant.
- Les tests de diagnostic rapide "au lit du patient" (non remboursés) constituent pour le médecin traitant une aide au diagnostic chez l'enfant, avec une très bonne spécificité et une sensibilité satisfaisante, évitant d'autres examens et d'autres traitements – antibiotiques notamment –, et permettant éventuellement de proposer un traitement spécifique de la grippe à bon escient, prescrit devant une grippe confirmée ou en cas de forte suspicion (sujets à risque).
- La vaccination est le moyen essentiel de prévention primaire. Les recommandations françaises ciblent les personnes de 6 mois et plus porteuses de facteurs de risque médical, les femmes enceintes quel que soit leur trimestre (assurant leur protection et celle de leur nouveau-né jusqu'à l'âge de 6 mois) et tous les professionnels de santé autour de la petite enfance. Elles sont insuffisamment suivies. Certains pays de l'hémisphère nord ont maintenant une stratégie de vaccination en routine chez l'enfant à partir de l'âge de 6 mois.
- Le vaccin vivant atténué administré par voie nasale devrait permettre de lever certains obstacles.

En Europe (région OMS), environ 50 % des pays incluent les enfants sains dans les recommandations contre la grippe [23]. Les pays (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Finlande) qui recommandent cette vaccination saisonnière en routine déclarent chaque année des taux de couverture vaccinale de l'ordre de 50-55 % en population pédiatrique.

Comme pour la vaccination des adultes, l'acceptation de la vaccination contre la grippe chez les enfants est nettement facilitée quand le médecin la recommande... et est lui-même vacciné [24], cela pesant beaucoup plus que la prise de conscience d'un facteur de risque existant chez l'enfant [25].

>>> Quel futur pour les vaccins contre la grippe [26, 27] ?

L'avancée majeure des vaccins à ARN messager lors de la pandémie à SARS-CoV-2 ouvre la voie à des vaccins contre la grippe dont la tolérance sera satisfaisante et qui seront plus performants. Plusieurs compagnies pharmaceutiques l'envisagent. Compte tenu de leur rapidité de fabrication, ils devraient permettre une adaptation souple et rapide, contrecarrant les mutations permanentes des souches virales (plus fréquentes pour le type H3N2 que pour le type H1N1 et les lignages B). Il est aussi envisageable que ces vaccins combinent plusieurs virus respiratoires.

Les vaccins dits universels (actifs contre toutes les souches de virus de la grippe), même si la recherche avance [28], ne sont pas encore d'actualité concrète.

■ Grippe et COVID-19

>>> Quelles différences entre la grippe et la COVID-19 ?

Lorsque la circulation du virus SARS-CoV-2 sera moins intense et la pandémie devenue une endémie

Un germe et sa prévention

vraisemblablement annuelle, il est probable que la grippe, parmi d'autres virus respiratoires, réapparaîtra en co-circulation. Les évolutions naturelles des infections par le SARS-CoV-2 et le virus grippal sont très proches, avec leur manifestations respiratoires et digestives prédominantes. Dans une méta-analyse récente, les auteurs ont comparé grippe A ou B et COVID-19 chez des patients de tous âges [29]. La grippe (de type A ou B), comparée à la COVID-19, procure moins d'anosmie, de dysgueusie, de diarrhée et de céphalées mais plus de rhinorrhée, de maux de gorge, de toux productive, de dyspnée, de vomissements et d'hyperhémie conjonctivale avec larmolement. La durée d'incubation était plus courte pour la grippe A (3,4 jours) que pour la COVID-19 (6,4 jours). Moins de sujets avaient une radiographie thoracique anormale pour les gripes de type A (57 %) et B (33 %) que pour la COVID-19 (84 %). La durée d'hospitalisation était plus brève pour la grippe (type A : 6,5 jours ; type B : 6,7 jours) que lors de la COVID-19 (14 jours). Le taux de mortalité des patients hospitalisés pour grippe était inférieur (type A : 6 % ; type B : 3 %) à celui des patients atteints de COVID-19 (6,5 %).

Chez les patients hospitalisés tous âges confondus, la proportion de patients âgés de moins de 18 ans était plus faible pour la COVID-19 (1,4 %) que pour la grippe (19,5 %), mais une proportion plus grande de patients de moins de 5 ans nécessitait des soins intensifs pour la COVID-19 (2,3 %) que pour la grippe (0,9 %). Chez les adolescents (11-17 ans), la mortalité intra-hospitalière était 10 fois plus forte pour la COVID-19 (1,1 %) que pour la grippe (0,1 %) ; les patients atteints de COVID-19 étaient plus fréquemment en surpoids ou obèses [30, 31].

Une étude pédiatrique spécifique américaine rétrospective a comparé des enfants ayant la COVID-19 en 2020 (âge médian 8,3 ans) et des enfants grippés

(âge médian 3,9 ans) pendant la saison 2019-2020 [32]. Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de ventilation mécanique.

Une co-infection de ces deux virus est possible, démontrée à Wuhan en Chine en 2020, chez des adultes. Elle semble rare en période pandémique mais pourrait être plus fréquente en période endémique.

>>> Quelle perspective épidémiologique pour la saison 2021-2022 ?

À ce jour, il est bien difficile de proposer des prévisions en matière de pandémie à SARS-CoV-2, compte tenu de la disparité de couverture vaccinale entre les pays du monde entier, de la persistance d'une hésitation vaccinale propre à tous les pays dits à ressources élevées, même si une majorité de la population reste favorable à la vaccination, et enfin du risque de nouveaux mutants qui échapperaient aux anticorps neutralisants acquis soit par maladie, soit par vaccination. L'hiver austral de l'année 2021 est à suivre de près en matière de circulation de ces virus à prédominance respiratoire puisqu'en 2020, l'absence d'épidémie de grippe dans l'hémisphère sud a été suivie de celle de l'hémisphère nord.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEIL-OLIVIER C. Grippe saisonnière de l'enfant. *EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2015.
2. BRUGGER J, ALTHAUS CL. Transmission of and susceptibility to seasonal influenza in Switzerland from 2003 to 2015. *Epidemics*, 2020;30:100373.
3. REDONDO-BRAVO L, DELGADO-SANZ C, OLIVA J *et al.*; The Spanish Influenza Sentinel Surveillance System. Transmissibility of influenza during the 21st-century epidemics, Spain, influenza seasons 2001/02 to 2017/18. *Euro Surveill*, 2020; 25:1900364.
4. SOMES MP, TURNER RM, DWYER LJ *et al.* Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2018;36: 3199-3207.
5. ANTONOVA EN, RYCROFT CE, AMBROSE CS *et al.* Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*, 2012;12:968.
6. THORRINGTON D, BALASEGARAM S, CLEARY P *et al.* Social and economic impacts of school influenza outbreaks in England: survey of caregivers. *J Sch Health*, 2017; 87:209-216.
7. BRUNING AHL, LEEFLANG MMG, VOS JMBW *et al.* Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2017;65: 1026-1032.
8. www.hauts-de-france.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-05/Outils%20pour%20mieux%20gérer%20une%20situation%20épidémique.pdf
9. HAUGE SH, BAKKEN IJ, FREIESLEBEN DE BLASIO B *et al.* Risk conditions in children hospitalized with influenza in Norway, 2017-2019. *BMC Infect Dis*, 2020;20:769.
10. LI-KIM-MOY J, YIN JK, BLYTH CC *et al.* Influenza hospitalizations in Australian children. *Epidemiol Infect*, 2017;145: 1451-1460.
11. ROSANO A, BELLA A, GESUALDO F *et al.* Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*, 2019;88: 127-134.
12. TAFALLA M, BUIJSSEN M, GEETS R *et al.* A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:993-1002.
13. MOSNIER A, DAVIAUD I, CASALEGNO JS *et al.* Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Med Mal Infect*, 2017;47:11-17.
14. OKOLI GN, RACOVITAN F, ABDULWAHID T *et al.* Variable seasonal influenza vaccine effectiveness across geographical regions, age groups and levels of vaccine antigenic similarity with circulating virus strains: A systematic review and meta-analysis of the evidence from test-negative design studies after the 2009/10 influenza pandemic. *Vaccine*, 2021;39:1225-1240.
15. Revue Cochrane, publiée le 1^{er} février 2018.
16. www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm#howeffectivechild
17. FLANNERY B, REYNOLDS SB, BLANTON L *et al.* Influenza vaccine effectiveness

- against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*, 2017;139:e20164244.
18. JACKSON ML, PHILLIPS CH, BENOIT J *et al.* Burden of medically attended influenza infection and cases averted by vaccination - United States, 2013/14 through 2015/16 influenza seasons. *Vaccine*, 2018;36:467-472.
 19. FLANNERY B. ACIP meeting, février 2020.
 20. SKOWRONSKI D, ZOU M, SABAUDUC S *et al.* Interim estimates of 2019/20 vaccine effectiveness during early-season co-circulation of influenza A and B viruses, Canada, February 2020. *Eurosurveillance*, 2020;25:pii2000103.
 21. BLYTH CC, CHENG AC, CRAWFORD NW *et al.* The impact of new universal child influenza programs in Australia: Vaccine coverage, effectiveness and disease epidemiology in hospitalised children in 2018. *Vaccine*, 2020;38: 2779-2787.
 22. NICHOLS MK, ANDREW MK, YE L *et al.* The impact of prior season vaccination on subsequent influenza vaccine effectiveness to prevent influenza-related hospitalizations over 4 influenza seasons in Canada. *Clin Infect Dis*, 2019; 69:970-979.
 23. JORGENSEN P, MERECKIENE J, COTTER S *et al.* How close are countries of the WHO European Region to achieving the goal of vaccinating 75% of key risk groups against influenza? Results from national surveys on seasonal influenza vaccination programmes, 2008/2009 to 2014/2015. *Vaccine*, 2018;36:442-452.
 24. DINI G, TOLETONE A, STICCHI L *et al.* Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*, 2018;14:772-789.
 25. TUCKERMAN J, CRAWFORD NW, MARSHALL HS *et al.* Seasonal influenza vaccination for children with special risk medical conditions: Does policy meet practice? *J Paediatr Child Health*, 2020;56: 1388-1395.
 26. CHEN JR, LIU YM, TSENG YC *et al.* Better influenza vaccines: an industry perspective. *J Biomed Sci*, 2020;27:33.
 27. www.fiercebiotech.com/biotech/moderna-s-first-flu-vaccine-candidate-slides-into-clinic-as-pharma-giants-crowd-into-mrna?mkt_tok=Mjk0LU1R-Ri0wNTYAAAF-lawzOIuEBXMVQhZ-0KpMnodST-CaIBtL1L3cIBPxDt-fp9tkXh6MykwnSPAyh1anv2pqxg-W1h-ElvMZl6jj1Q_1KzvZyEevdDtx-pkVNsDOFYXTmfA&mrkid=636299
 28. DENG L, WANG BZ. A perspective on nanoparticle universal influenza vaccines. *ACS Infect Dis*, 2018;4:1656-1665.
 29. PORMOHAMMAD A, GHORBANI S, KHATAMI A *et al.* Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Rev Med Virol*, 2020:e2179.
 30. apmnews.com/depeche/85883/360693/covid-19-et-grippe-une-evolution-naturelle-similaire-avec-des-symptomes-qui-different-parfois
 31. PIROTH L, COTTENET J, MARIET AM *et al.* Comparison of the characteristics, morbidity, and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 2021;9:251-259.
 32. SONG X, DELANEY M, SHAH RK *et al.* Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*, 2020;3:e2020495.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.