

Grippe 2014-2015 : une épidémie de forte intensité // Influenza 2014-2015: a high intensity outbreak

Coordination scientifique // Scientific coordination

Isabelle Bonmarin, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Et pour le comité de rédaction : **Marie-Ève Raguenaud**, Cire Limousin et Poitou-Charente, et **Cécile Brouard**, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

La grippe est l'infection épidémique qui tue, chaque année, le plus de personnes en France
// Influenza is the epidemic infection that causes the highest number of deaths in France.....p. 592

François Bourdillon

Directeur général de l'Institut de veille sanitaire et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

ARTICLE // Article

Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014-2015
// Influenza activity in mainland France: 2014-15 seasonp. 593

Équipes de surveillance de la grippe

ARTICLE // Article

Surveillance virologique de la grippe : saison 2014-2015
// Influenza virological surveillance: 2014-2015 seasonp. 599

Centre national de référence des virus *influenzae*

ARTICLE // Article

La surveillance des épidémies de grippe à un niveau régional. Exemple de l'épidémie de l'hiver 2014-2015 dans les Pays de la Loire, France
// Surveillance of influenza outbreaks at a regional level. Example of the 2014-2015 winter outbreak in the Pays de la Loire region, France p. 604

Bruno Hubert et coll.

Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Pays de la Loire, Nantes, France

ARTICLE // Article

Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France, de novembre 2000 à avril 2009
// Impact of flu vaccination on mortality in the French elderly population, from November 2000 to April 2009p. 612

Isabelle Bonmarin et coll.

Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de l'InVS. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de l'InVS et de l'Inpes

Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr

Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï

Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Juliette Bloch, Anses ; Cécile Brouard, InVS ; Dr Sandrine Danet, HCAAM ; Mounia El Yamani, InVS ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Marie-Eve Raguenaud, Cire Limousin/Poitou-Charentes ; Dr Sylvie Rey, Drees ; Hélène Therre, InVS ; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes ; Dr Philippe Tuppin, CnamTS ; Pr Isabelle Villena, CHU Reims.

Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

Préresse : Jouve

ISSN : 1953-8030

LA GRIPPE EST L'INFECTION ÉPIDÉMIQUE QUI TUE, CHAQUE ANNÉE, LE PLUS DE PERSONNES EN FRANCE

// INFLUENZA IS THE EPIDEMIC INFECTION THAT CAUSES THE HIGHEST NUMBER OF DEATHS IN FRANCE

François Bourdillon

Directeur général de l'Institut de veille sanitaire et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Quoi de plus banal que la grippe ! C'est une maladie virale, saisonnière, considérée comme bénigne par la plupart des Français. Sa gravité est moins connue ; c'est pourtant la raison qui amène l'Assurance maladie à proposer chaque année, avant la saison hivernale, une prise en charge financière à 100% du vaccin contre la grippe à toutes les personnes à risque : personnes âgées de 65 ans et plus, femmes enceintes, personnes souffrant d'obésité ou atteintes de maladies chroniques. Des milliers de décès sont, chaque année, attribuables à la grippe, essentiellement chez les personnes âgées. Le bilan de la mortalité de l'hiver 2014-2015 indique une surmortalité toutes causes de l'ordre de 18 000 décès au cours de l'épidémie grippale, dont une large partie est probablement attribuable à la grippe. C'est considérable ! La grippe est l'infection épidémique qui tue, chaque année, le plus de personnes en France.

Vu du côté de la santé publique c'est, tous les ans, une vraie mobilisation de l'ensemble des acteurs concernés pour faire face à la grippe saisonnière. L'Assurance maladie, avec le soutien de la Direction générale de la santé, de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), se mobilise pour promouvoir la vaccination. Elle est utile. Même si son efficacité pour prévenir les décès chez les personnes âgées est modérée (de l'ordre de 35%), l'impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France est conséquent, avec une estimation d'environ 2 500 décès évités par an sur la période 2000-2009. Il s'agit là d'une moyenne, les chiffres dépendant bien entendu de multiples facteurs : des sous-types de virus circulants, de l'adéquation de la souche vaccinale aux virus circulants, de l'efficacité du vaccin, de l'ampleur et de l'intensité de l'épidémie. Hélas, la couverture vaccinale des personnes âgées baisse. Elle concernait, en 2014, moins de 50% des personnes de plus de 65 ans, alors qu'elle était au début des années 2000 comprise entre 60 et 65%. Sous l'hypothèse d'épidémies identiques, les épidémiologistes estiment à 500 le nombre de décès supplémentaires qui auraient pu être évités si la couverture vaccinale s'était maintenue autour des valeurs moyennes observées entre 2000 et 2009. La promotion de la vaccination chez les personnes âgées, les immunodéprimés, les femmes enceintes, les personnes souffrant d'obésité

et celles atteints de maladies chroniques est donc une priorité, d'autant plus que le vaccin est très bien toléré.

Sur le plan de la surveillance, il s'agit de détecter l'apparition des premiers virus grippaux, d'identifier et suivre les caractéristiques des souches virales dominantes, de repérer le démarrage de l'épidémie et d'en apprécier la diffusion géographique, l'intensité et la gravité. Le dispositif vise à alerter les professionnels de santé et la population de l'arrivée de la grippe et de ses conséquences. Les sources d'information coordonnées par l'InVS sont multiples ; elles mobilisent les réseaux de médecins généralistes Sentinelles en lien avec les équipes de l'Inserm-UPMC, SOS Médecins, les urgentistes, les services de réanimation, le Centre national de référence de la grippe, les collectivités de personnes âgées (Ehpad...), l'Insee, etc. C'est une grande partie de leurs données qui est aujourd'hui présentée dans ce BEH consacré à la grippe. Il faut les remercier de leur contribution cruciale au système de surveillance. Il convient aussi de souligner l'intérêt d'une surveillance régionalisée de la grippe, permettant d'animer la surveillance au plus près du terrain en la complétant par des sources locales d'information, pour une aide à la décision plus efficace.

Ainsi est-il possible, grâce à ce système de surveillance, de suivre l'épidémie quasiment en temps réel et de mobiliser, si besoin, les hôpitaux et leurs services de réanimation en cas de tensions hospitalières. L'épidémie de 2014-2015, qui a duré neuf semaines, peut être qualifiée d'intensité forte et de gravité importante au regard du nombre de personnes atteintes de grippe hospitalisées après passage aux urgences, ou admises en réanimation, du nombre de décès et du nombre d'épisodes d'infections respiratoires aiguës observées en collectivité de personnes âgées. La gravité de cette dernière épidémie a été liée en partie à la baisse de la couverture vaccinale, mais surtout à la circulation importante de virus grippaux A(H3N2), dont une fraction non négligeable de variants antigéniques était partiellement couverte par le vaccin.

Ce bilan présenté par le BEH est une bonne synthèse de l'épidémie de grippe 2014-2015. Il faut en tenir compte pour la prochaine saison hivernale. En matière de prévention, il convient de promouvoir la vaccination antigrippale et la mise en place de mesures barrières

afin de limiter les transmissions. En matière de surveillance, il s'agit de développer les travaux de dimension régionale, plus proches du terrain, et de promouvoir la certification électronique des décès, afin de limiter au maximum les retards à la déclaration et bénéficier plus rapidement des données sur les causes de décès, ce qui contribuera à évaluer de manière réactive la gravité de l'épidémie.

J'espère que ces données sur l'épidémie de grippe 2014-2015 et sa gravité inciteront nos concitoyens à se faire vacciner contre la grippe. ■

Citer cet article

Bourdillon F. Éditorial. La grippe est l'infection épidémique qui tue, chaque année, le plus de personnes en France. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(32-33):592-3. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_0.html

> ARTICLE // Article

SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN FRANCE MÉTROPOLITAINE. SAISON 2014-2015

// INFLUENZA ACTIVITY IN MAINLAND FRANCE: 2014-15 SEASON

Équipes de surveillance de la grippe*

Auteur pour la correspondance : Isabelle Bonmarin (i.bonmarin@invs.sante.fr)

*Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France : Isabelle Bonmarin, Emmanuel Belchior, Vanina Bousquet, Christine Campèse, Anne Fouillet, Scarlett Georges, Daniel Lévy-Bruhl, Marc Ruello, Yann Savitch et l'ensemble des Cellules de l'InVS en région ; Centre national de référence des virus influenzae, Centre coordonnateur, Unité de génétique moléculaire des virus à ARN, Institut Pasteur, Paris, France : Sylvie Behillil, Vincent Enouf, Sylvie van der Werf ; Centre national de référence des virus influenzae, Laboratoire associé, Hospices civils de Lyon, Bron, France : Martine Valette, Maude Bouscambert-Duchamp, Bruno Lina ; Réseau Sentinelles, Inserm, UPMC, UMR S 1136, Paris, France : Noémie Barrou, Thierry Blanchon, Lissandru Capai, Alessandra Falchi, Thomas Hanslik, Victoire Roussel, Clément Turbelin.

Soumis le 28.07.2015 // Date of submission: 07.28.2015

Résumé // Abstract

Cet article présente un bilan de l'activité grippale en France métropolitaine au cours de la saison 2014-2015.

Méthodes – Ce bilan s'appuie sur l'analyse descriptive des données de surveillance de la grippe fournies par les réseaux de médecine ambulatoire, les analyses virologiques des laboratoires partenaires, les signalements d'épisodes d'infections respiratoires aiguës (IRA) dans les collectivités de personnes âgées, la surveillance des passages aux urgences et des hospitalisations pour grippe, la surveillance des cas graves de grippe hospitalisés en services de réanimation et les données de mortalité disponibles.

Résultats – L'épidémie de grippe a démarré dans la communauté mi-janvier, pour atteindre un pic en semaine 06/2015, et s'est terminée mi-mars, soit au total 9 semaines d'épidémie. L'intensité a été forte. Une majorité de virus grippaux de sous-type A(H3N2) a circulé, dont une partie étaient différents des souches vaccinales. L'impact de la grippe a été particulièrement sévère chez les personnes âgées, avec une augmentation des nombres de passages aux urgences (n=30 911) et de leurs hospitalisations (n=3 361), du nombre d'admissions en réanimation (n=1 597) pour grippe et des épisodes d'IRA en collectivités de personnes âgées (n=1 328). L'excès de mortalité toutes causes a été supérieur à ceux observés depuis 2006-2007, principalement chez les sujets de 65 ans et plus.

Conclusion – L'épidémie de grippe 2014-2015, de forte intensité, a été caractérisée par un impact particulièrement sévère chez les personnes âgées, lié au virus A(H3N2) mais aussi à la faible couverture vaccinale et à la circulation de virus partiellement couverts par le vaccin. Elle rappelle la gravité de la maladie et l'importance d'améliorer, dès la saison prochaine, la couverture vaccinale contre la grippe des personnes à risque.

This article summarizes influenza activity in mainland France for the 2014-15 season.

Methods – *This report is based on a descriptive analysis of different sources of data collected in mainland France: influenza clinical activity in the community reported by the primary health care network, virological data analysed by reference laboratories, reporting of acute respiratory infections (ARI) clusters in nursing homes, emergency unit's visits and hospitalizations for clinical influenza, reporting of severe acute respiratory infections (SARI) hospitalised in intensive care units (ICU) and available mortality data.*

Results – *In mainland France, the 2014-15 season was characterized by an intense influenza epidemic in the community which started mid-January, peaked during week 06/2015 and lasted 9 weeks. Sub-types A(H3N2) was the dominant virus. There was a mismatch between the vaccine viruses and part of the circulating A(H3N2)*

viruses. The impact of the influenza epidemic was severe, especially among the elderly with an increase of the number of outpatients ($n=30,911$) for influenza in the emergency ward and their hospitalisations ($n=3,361$), an increase of the influenza ICU admissions ($n=1,597$) and the ARI clusters in nursing homes ($n=1,328$). The excess mortality was the highest seen since 2006-2007, especially among those aged 65 years old and over.

Conclusion – The 2014-15 influenza epidemics was intense and particularly severe among the elderly. This severity is due to the A(H3N2) viruses, but also to the low vaccine coverage and the circulation of variant viruses not covered by the vaccine. It confirms the severity of the disease for the population at risk and strengthens the need for a better vaccine coverage for the next season.

Mots-clés : Grippe, Surveillance, Épidémie, Vaccination, France métropolitaine

// **Keywords:** Influenza, Surveillance, Outbreak, Vaccination, Mainland France

Introduction

La surveillance de la grippe en France poursuit les objectifs suivants : la détection précoce, le suivi de la dynamique et l'estimation de la morbidité et de la mortalité des épidémies grippales, ainsi que l'identification et le suivi de l'évolution antigénique et génétique des virus grippaux en circulation. Elle s'appuie sur de nombreux partenaires et est coordonnée par le département des maladies infectieuses de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Cet article présente le bilan de cette surveillance en France métropolitaine durant la saison 2014-2015, à partir des données issues du système de soins et des données de mortalité.

Méthodes

Les objectifs et méthodes spécifiques des différents réseaux complémentaires de surveillance de la grippe ont été précédemment décrits¹.

En médecine ambulatoire, à la différence des saisons passées, la surveillance épidémiologique a été réalisée essentiellement par le réseau Sentinelles, auquel s'est associé un groupement de médecins généralistes de la région Champagne-Ardenne. Cette surveillance est coordonnée par le réseau Sentinelles (www.sentiweb.fr) animé par l'UMR S 1136 Inserm-UPMC et elle repose sur la définition de syndrome grippal suivante : fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires. À partir des cas déclarés par les médecins du réseau, qui représentent 0,5% de l'ensemble des médecins généralistes, une incidence nationale des consultations pour syndrome grippal est estimée. Le réseau Sentinelles a établi, à partir de ces données historiques, un seuil basé sur un modèle de régression périodique qui permet de déterminer le début et la fin de l'épidémie. Les données de SOS Médecins ont complété le suivi de la dynamique régionale de l'épidémie. En effet, la permanence des soins assurée par les associations SOS Médecins permet de disposer de données relatives aux consultations réalisées 7j/7, 24h/24, y compris les jours fériés et pendant les vacances scolaires. Ces données sont transmises quotidiennement à l'Institut de veille sanitaire (InVS) via l'envoi d'un fichier crypté unique. La définition de cas utilisée par SOS Médecins est la suivante : fièvre supérieure à 38,5°, d'apparition brutale, accompagnée

de myalgies et de signes respiratoires. En 2014-2015, 60 des 62 associations SOS Médecins participaient à cette surveillance. Au cours de l'hiver, la proportion hebdomadaire régionale de patients répondant à la définition parmi l'ensemble des actes codés de SOS Médecins a été relevée.

À l'hôpital, la surveillance s'appuie sur le suivi des passages aux urgences et des hospitalisations pour grippe, codé J9 à J11 selon la Classification internationale des maladies - 10^e révision (CIM-10) de l'OMS. Cet hiver, ces données ont été transmises quotidiennement à l'InVS par 543 structures d'urgence hospitalières en France métropolitaine du réseau OSCOUR®, représentant environ 88% de l'ensemble des passages aux urgences.

La surveillance exhaustive des cas graves de grippe admis en services de réanimation, adulte et pédiatrique, est pilotée par les Cellules de l'InVS en région (Cire). Tous les cas de grippe, probable (jugement du médecin hospitalier) ou confirmé admis en réanimation sont signalés à la Cire de la région sous forme d'une fiche standardisée comprenant, outre des informations démographiques sur le patient, des données sur les facteurs de risque, le statut vaccinal, le résultat virologique et des éléments de gravité. Compte tenu du nombre important de services en région Île-de-France, la Cire Île-de-France a sélectionné un échantillon d'établissements.

Dans les collectivités de personnes âgées, la surveillance porte sur les épisodes d'infections respiratoires aiguës basses (IRA) signalés aux Agences régionales de santé (ARS) et rapportés secondairement à l'InVS. Une collectivité de personnes âgées est définie comme un établissement hébergeant des personnes âgées dépendantes au sein d'un établissement hospitalier (unité de soins de longue durée) ou maison de retraite. La définition d'une IRA repose sur le jugement de l'équipe de soins. Le critère de signalement d'un épisode, utilisé et mis à jour en juillet 2012, est le suivant : toute survenue dans une collectivité d'au moins 5 cas d'IRA parmi les résidents sur une durée de 4 jours².

La surveillance de la mortalité attribuable à la grippe repose sur le suivi de la létalité des cas graves en réanimation et des résidents malades dans les épisodes d'IRA, et de la mortalité globale toutes causes confondues. Cette dernière est suivie en temps

quasi-réel à partir d'un échantillon des données administratives des décès, enregistrées par un échantillon d'états civils et transmises quotidiennement par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) à l'InVS. Les résultats détaillés ont été présentés par ailleurs³ et seront juste évoqués dans ce bilan.

La surveillance virologique en médecine ambulatoire est réalisée à partir des prélèvements rhinopharyngés effectués essentiellement par le réseau coordonné par Sentinelles. En médecine hospitalière, la surveillance est opérée par les 52 hôpitaux du Réseau national des laboratoires hospitaliers (Renal). L'analyse virologique est coordonnée par le Centre national de référence (CNR) des virus *influenzae*. Les résultats sont présentés dans un autre article de ce BEH⁴ et seront seulement évoqués dans ce bilan.

Une analyse descriptive des données de la saison 2014-2015 a été réalisée. Les résultats ont été comparés aux saisons antérieures.

Résultats

La surveillance épidémiologique et virologique de la grippe a débuté en semaine 40/2014 (semaine du 29 septembre au 5 octobre 2014) et s'est terminée en semaine 15/2015 (6-12 avril 2015). Durant cette période, une synthèse était publiée chaque mercredi dans le « Bulletin hebdomadaire grippe » disponible sur le site de l'InVS (www.invs.sante.fr).

Surveillance en médecine ambulatoire

La période épidémique pour la saison 2014-2015, définie par le franchissement du seuil épidémique du réseau Sentinelles, s'est étendue entre les semaines 03/2015 (12-18 janvier 2015) et 11/2015 (9-15 mars 2015), soit pendant 9 semaines. Le nombre de consultations pour syndromes grippaux pendant cette période a été estimé à 2,9 millions. Le pic d'activité a été observé en semaine 06/2015 (2-8 février 2015) avec un taux d'incidence de 834 (IC95%: [799-869]) consultations pour syndromes grippaux pour 100 000 habitants (figure 1).

Comparé aux données historiques de Sentinelles, les taux de consultations pour syndromes grippaux au pic ou sur l'ensemble de la période épidémique sont respectivement au 14^e et 15^e rang des valeurs les plus élevées observées ces 31 dernières saisons, confirmant une épidémie d'une ampleur forte mais non exceptionnelle.

Les taux d'incidence cumulés de consultations pour syndromes grippaux ont été les plus élevés dans les classes d'âges 0-4 ans (8 151/100 000) et 5-15 ans (7 850/100 000) et plus faibles chez les personnes de 65 ans et plus (2 014/100 000), comme classiquement retrouvé dans les épidémies antérieures. Comparé aux autres saisons, le taux d'incidence chez les personnes de 65 ans et plus était le taux le plus élevé observé depuis la pandémie A(H1N1)pdm09 dans cette classe d'âges.

À partir des données de SOS Médecins, l'analyse par région (figure 2) semble mettre en évidence

un gradient géographique du Sud vers le Nord pour le démarrage de l'épidémie (semaines 3 et 4) alors que pour la décrue, un gradient de l'Ouest vers l'Est semble se dessiner (semaines 9, 10 et 11).

Surveillance virologique

Au cours de la saison, les trois virus grippaux ont circulé avec, en médecine ambulatoire, 53% de virus A(H3N2) dont une partie n'était pas couverte par le vaccin, 19% de virus A(H1N1)pdm09, 3% de virus A non sous-typés et 25% de virus B. Une analyse approfondie est disponible dans ce BEH⁴.

Surveillance des épisodes d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de personnes âgées

Entre les semaines 40/2014 et 15/2015, 1 328 épisodes d'IRA survenus en collectivités de personnes âgées ont été signalés à l'InVS. Le nombre hebdomadaire d'épisodes a augmenté en semaine 50/2014, avec un premier pic survenu en semaine 01/2015 suivi d'un second en semaine 06/2015. Le nombre d'épisodes d'IRA, et notamment de grippe, dans les collectivités de personnes âgées était largement supérieur à celui constaté lors des 4 dernières saisons grippales (figure 1).

Le taux d'attaque moyen d'IRA par épisode des résidents était de 29,6%. Il était légèrement plus élevé que les 3 dernières saisons, au cours desquelles il avait varié de 26% à 28%, et beaucoup plus élevé qu'en 2010-2011 (22%). La létalité était de 2,3%, tout à fait comparable aux saisons antérieures (entre 2% et 3%), tout comme le taux d'hospitalisation moyen des résidents par épisode : il était de 6% cet hiver (entre 7% et 9% en 2011-2012 et 2013-2014).

Sur les 1 328 épisodes signalés, 40% (50% en 2013-2014) ont fait l'objet d'une recherche étiologique et 68% des IRA étaient positives pour la grippe, essentiellement de type A (65%). Aucun épisode lié à un virus respiratoire syncytial (VRS) n'a été signalé.

La couverture vaccinale moyenne des résidents contre la grippe était de 83,4%, valeur comparable à celles observées depuis 2010-2011.

Le taux d'attaque moyen d'IRA par épisode pour le personnel était de 5,8% (médiane : 3,6%). La couverture vaccinale moyenne du personnel contre la grippe était de 22,7% (médiane : 18,1%). Ces valeurs sont comparables à celles des saisons passées.

La durée moyenne des épisodes était de 13 jours. Des mesures de contrôle, notamment le renforcement des mesures d'hygiène, ont été mises en place dans 1 300 épisodes (98% des épisodes). Le délai moyen de mise en place des mesures de contrôle était de 2,5 jours (médiane : 1 jour).

Surveillance des passages aux urgences et hospitalisations pour grippe

Pendant la période de l'épidémie de grippe (semaines 03 à 11/2015), le réseau OSCOUR® a rapporté 30 911 passages pour grippe aux urgences,

Figure 1

Évolution hebdomadaire du taux d'incidence des consultations pour syndromes grippaux (Réseau Sentinelles-InVS), du nombre de cas graves de grippe admis en réanimation par semaine d'admission (InVS), du nombre d'épisodes d'infections respiratoires aiguës en collectivités de personnes âgées selon l'étiologie (InVS) et du nombre de passages et d'hospitalisations pour grippe dans les services d'urgence participant à la surveillance depuis la pandémie (OSCOUR®). France métropolitaine, semaines 40/2010 à 12/2015

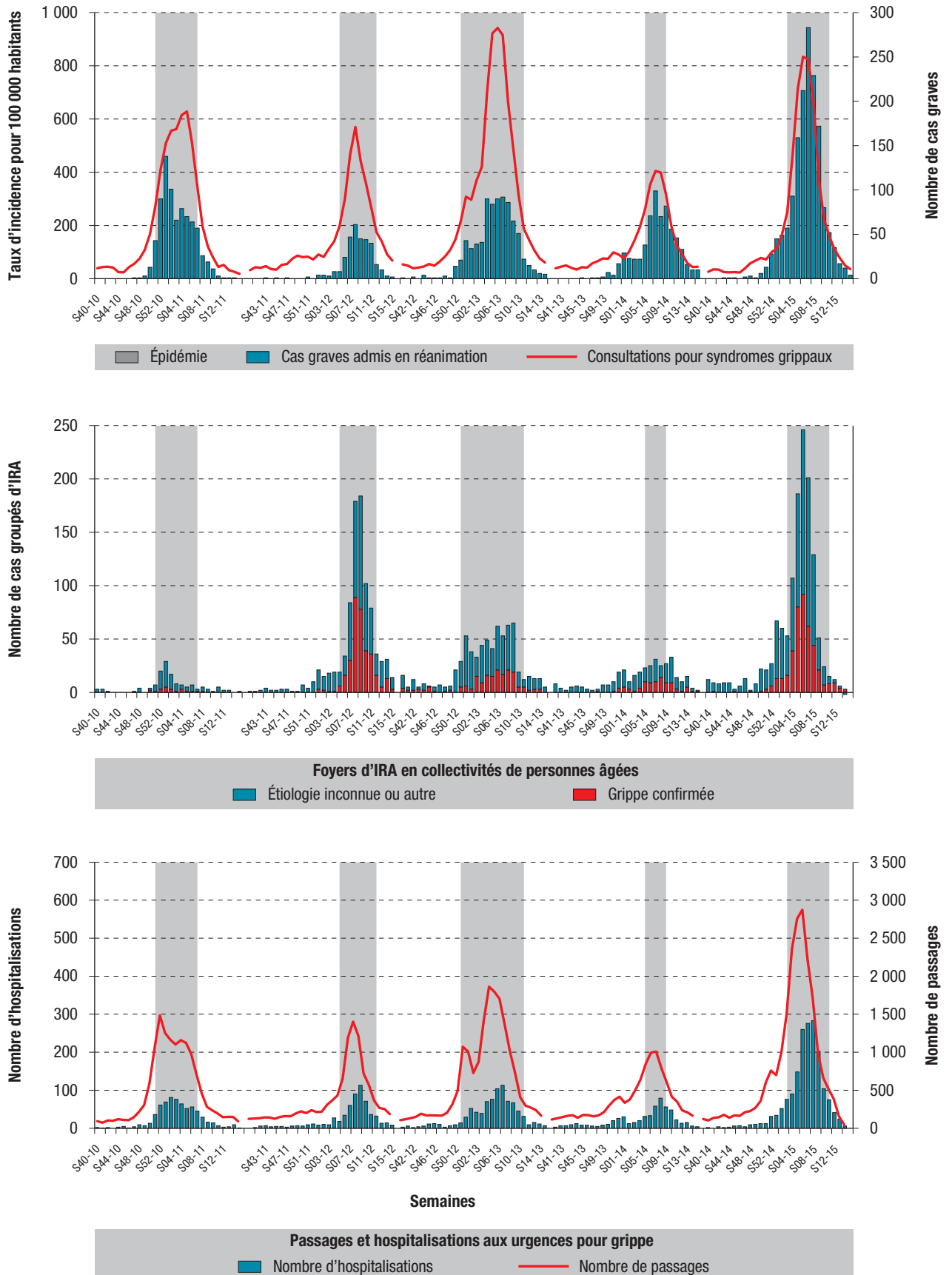
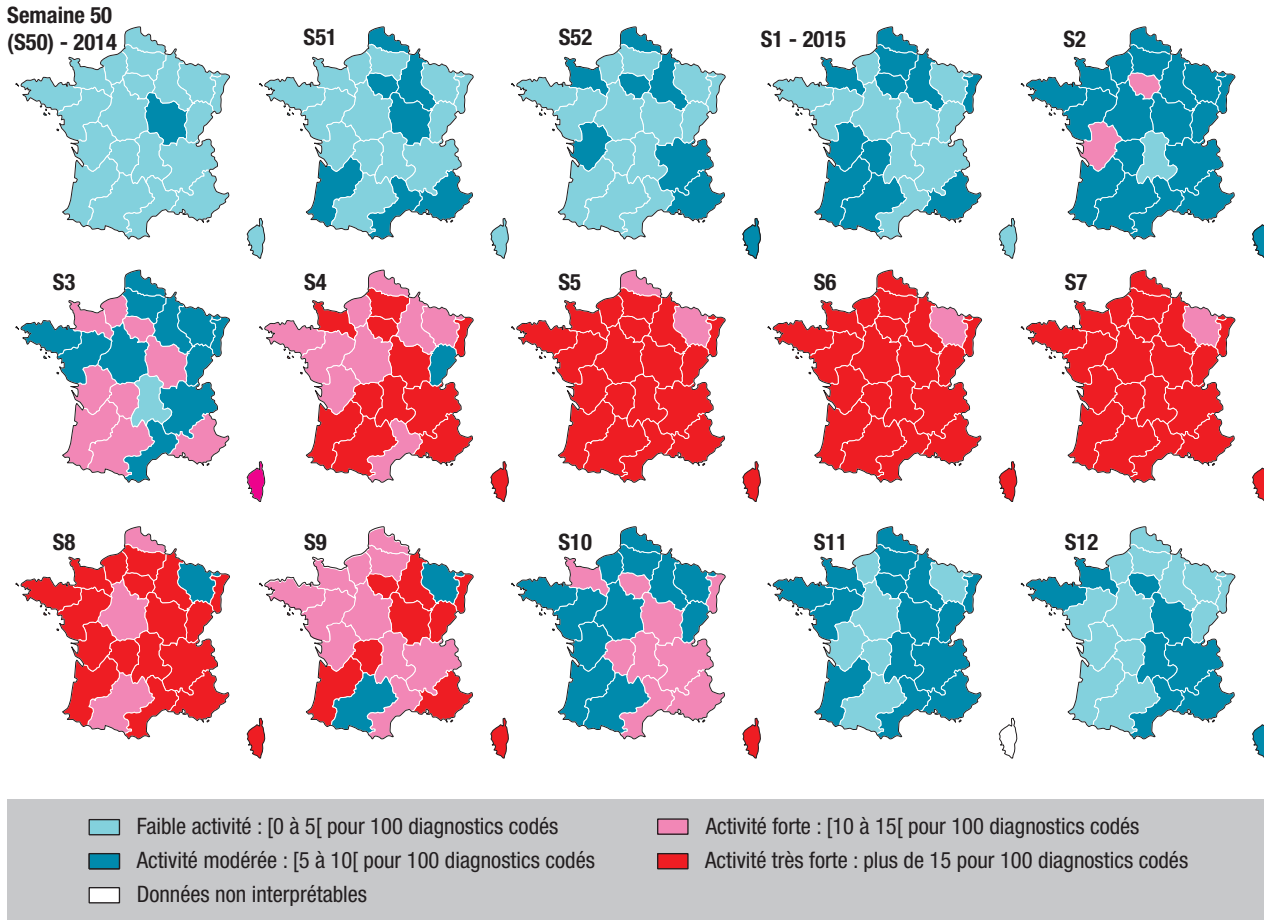


Figure 2

Évolution de la part hebdomadaire des syndromes grippaux parmi les actes de SOS Médecins par région, France métropolitaine, saison 2014-2015



Sources : Geofla-IGN - données SOS Médecins. Réalisation : InVS - DCAR USS - avril 2015.

dont 3 361 ont donné lieu à une hospitalisation, soit 11% des passages. Cette proportion des passages pour grippe hospitalisés avait varié, selon les saisons, entre 6% et 9% depuis 2009. Cette proportion est montée à 47% pour les personnes de 65 ans et plus.

En raison du nombre croissant de services participant au réseau, la comparaison du nombre hebdomadaire de passages et d'hospitalisations pour grippe avec les saisons précédentes s'est faite uniquement sur les données des structures d'urgence participant au réseau OSCOUR® depuis octobre 2009. Cette analyse montre que les nombre de passages et d'hospitalisations cette saison sont les plus élevés (figure 1), à l'exception des nombres observés lors de la pandémie de 2009.

Pendant l'épidémie, les hospitalisations après passages pour grippe aux urgences ont concerné surtout les personnes de 65 ans et plus : 28% des personnes hospitalisées étaient dans le groupe d'âges 65-84 ans et 19% avaient 85 ans et plus. Ces groupes d'âges représentent respectivement 15% et 3% de la population française : le risque d'hospitalisation après passage aux urgences a donc été multiplié par 2 pour le groupe d'âges 65-84 ans et par 6 pour le groupe

85 ans et plus. Depuis la saison 2009-2010, cette surreprésentation des personnes âgées était quasi inexistante pour les 65-84 ans (16% des personnes hospitalisées maximum) et beaucoup plus faible chez les 85 ans et plus (8% des personnes hospitalisées maximum), à l'exception de 2011-2012 où elle était comparable (24% et 17% des personnes hospitalisées respectivement). La saison 2011-2012 était elle aussi caractérisée par une circulation majoritaire de virus A(H3N2).

Surveillance des cas graves admis en service de réanimation

Cette saison, 1 597 cas graves de grippe ont été signalés à l'InVS par les services de réanimation en France métropolitaine. Pendant la période épidémique, le nombre de cas signalés a été supérieur à celui observé pendant la pandémie de 2009.

Parmi les cas admis en réanimation, 83% étaient infectés par un virus de type A, 15% par un virus de type B, 1% par un virus grippal non typé et 1% n'ont pas eu de confirmation virologique. La majorité des virus de type A (62%) n'a pas été sous-typée du fait de l'absence de RT-PCR spécifique dans beaucoup d'hôpitaux.

Près de la moitié des patients avaient 65 ans ou plus. La majorité des cas (82%) avaient un facteur de risque lié à une pathologie chronique. Les plus fréquentes étaient les pathologies chroniques pulmonaires (39%), les pathologies cardiaques (22%) et le diabète (18%). Les proportions de patients ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (45%) ou ayant eu besoin d'une oxygénation par membrane extracorporelle (4%) étaient faibles et comparables aux valeurs observées en 2011-2012. Enfin, au moins 50% des patients n'étaient pas vaccinés.

Un total de 280 décès a été recensé. L'âge des patients décédés variait de 4 mois à 95 ans et 56% d'entre eux avaient 65 ans ou plus. La majorité (87%) avaient un facteur de risque et avaient été infectés par un virus de type A (84%). La létalité observée parmi les cas graves était de 18%, comparable à celle des saisons précédentes (entre 16% et 22%).

Surveillance de la mortalité globale toutes causes confondues

L'estimation de la surmortalité toutes causes, extrapolée à l'échelle nationale, a été de 18 300 décès pendant l'épidémie de grippe. L'excès de mortalité s'est concentré essentiellement chez les personnes âgées de plus de 65 ans et a touché l'ensemble des régions métropolitaines. Il s'agit de l'excès de mortalité le plus élevé depuis l'hiver 2006-2007. Une partie importante de ces décès, dont l'estimation est en cours, est due à la grippe.

Conclusion

L'épidémie de grippe a été forte cette saison, dominée par le virus A(H3N2). Elle a été particulièrement sévère chez les personnes âgées, qui ont été plus souvent hospitalisées pour grippe que durant les saisons précédentes. L'excès de mortalité a également particulièrement concerné cette tranche d'âges. Ces conséquences de la grippe sont dues au virus A(H3N2), connu pour provoquer des complications chez les personnes fragiles. Elles sont aussi liées au fait que moins d'une personne à risque sur deux était vaccinée (46,1% selon la Cnam-TS⁶). De plus, parmi les personnes vaccinées, une partie était mal protégée du fait de l'inadéquation entre les souches A(H3N2) circulantes et celles contenues dans le vaccin.

Le changement de surveillance en médecine ambulatoire s'est essentiellement traduit par une baisse de précision des estimations régionales. Il a eu peu de conséquences sur la surveillance au niveau national.

La baisse de la couverture vaccinale dans la population à risque (60,2% en 2009-2010 selon la Cnam-TS) est inquiétante, d'autant plus que l'épidémie de cette saison nous a rappelé que la grippe est une maladie grave pour les personnes à risque. Sur la période 2000-2009, on estime que près de 2 500 décès ont été évités chaque année chez les personnes âgées de 65 ans et plus grâce à la vaccination,

avec une couverture moyenne à 62% et malgré une efficacité du vaccin très modérée (35%) dans cette tranche d'âges⁶. Avec la couverture actuelle, le nombre de décès évités aurait été réduit à 2 000. Le vaccin étant bien toléré, il est important de convaincre la population à risque de se vacciner pour éviter les formes graves. La vaccination reste la première mesure de prévention et les mesures barrière (réduction des contacts avec des malades et renforcement de l'hygiène) doivent venir la compléter. ■

Remerciements

Nous remercions vivement l'ensemble des acteurs des différents réseaux pour leur implication dans la surveillance de la grippe, notamment les médecins des réseaux de médecine ambulatoire (le réseau Sentinelles, les médecins de Grog-Char, SOS Médecins) et des services d'urgences du réseau OSCOUR®, la SFMU, les réanimateurs et leurs sociétés savantes (SRLF, GFRUP, SFAR), les ARS, les laboratoires de virologie, ainsi que l'ensemble des professionnels de santé qui participent à la surveillance de la grippe.

Nous remercions également au sein de l'InVS pour leur contribution dans la surveillance de la grippe, la Direction du département des maladies infectieuses, Sylvie Quelet et Bruno Coignard, le service Communication, particulièrement Katel Le Floch, Hélène Nourdin et Nicolas Mateos, et l'équipe de l'Unité de veille internationale, de coordination de l'alerte et de réponse.

Références

- [1] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France, saison 2010-2011. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(37-38):394-8. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9972
 - [2] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës dans les collectivités de personnes âgées. Paris: HCSP; 2012. 59 p. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20120703_infecrespicollagees.pdf
 - [3] Bulletin épidémiologique grippe. Point au 22 mai 2015. [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 7 p. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe.-Point-au-22-mai-2015>
 - [4] Centre national de référence des virus *influenzae*. Surveillance virologique de la grippe : saison 2014-2015. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(32-33):599-603. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_2.html
 - [5] Couverture vaccinale en France. Données grippe. Dossier thématique Maladies infectieuses. [Internet]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>
 - [6] Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France, de novembre 2000 à avril 2009. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(32-33):612-6. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_4.html
- Citer cet article**
- Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014-2015. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(32-33):593-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_1.html

SURVEILLANCE VIROLOGIQUE DE LA GRIPPE : SAISON 2014-2015

// INFLUENZA VIROLOGICAL SURVEILLANCE: 2014-2015 SEASON

Auteur pour la correspondance : Sylvie van der Werf (sylvie.van-der-werf@pasteur.fr)

Centre national de référence des virus influenzae, Centre coordonnateur, Unité de génétique moléculaire des virus à ARN, Institut Pasteur, CNRS UMR3569, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France : Sylvie Behillil, Vincent Enouf, Sylvie van der Werf ; Centre national de référence des virus influenzae, Laboratoire associé, CBPE, HCL & Virpath, UCBL, Université de Lyon, Lyon, France : Martine Valette, Maude Bouscambert-Duchamp, Vanessa Escuret, Bruno Lina

Soumis le 31.07.2015 // Date of submission: 07.31.2015

Résumé // Abstract

La surveillance de la grippe par le Centre national de référence des virus *influenzae* au cours de la saison 2014-2015 a débuté fin septembre 2014 pour se terminer début avril 2015. L'épidémie, de forte intensité, a été marquée par la circulation majoritaire de virus grippaux de sous-type A(H3N2), avec la co-circulation de virus grippaux de sous-type A(H1N1)pdm09 et de type B. Parmi les virus grippaux de sous-type A(H3N2), une part non négligeable de virus variants, antigéniquement distincts de la souche vaccinale, a circulé. L'épidémie a été particulièrement sévère chez les personnes âgées.

Influenza surveillance by the National Influenza Centre during the 2014-2015 season began at the end of September and finished at the beginning of April. The epidemic was characterized by a high activity and was marked by the circulation of all types and subtypes of viruses, subtype A(H3N2) viruses being dominant. Among the A(H3N2) viruses, a significant proportion of variant viruses, antigenically distinct from the viral strain included in the vaccine, circulated. The impact of the influenza epidemic was especially severe among the elderly.

Mots-clés : Grippe, Virus grippaux, A(H3N2), Variant antigénique

// **Keywords:** Influenza, Influenza viruses, A(H3N2) virus, Antigenic variant

Introduction

La surveillance virologique de la grippe, coordonnée par le Centre national de référence (CNR) des virus *influenzae*, est assurée en métropole par le CNR coordonnateur hébergé par l'unité de génétique moléculaire des virus à ARN à l'Institut Pasteur à Paris (CNR-IP) et le laboratoire associé localisé aux Hospices civils de Lyon (CNR-HCL).

En métropole, la surveillance de la grippe au cours des infections respiratoires aiguës repose sur différents réseaux : la surveillance en médecine ambulatoire *via* le réseau Sentinelles (surveillance par le réseau des GROG avant la saison 2014-2015) et, chez les sujets hospitalisés, *via* le Réseau national des laboratoires hospitaliers (Renal).

Les deux laboratoires du CNR réalisent la majorité des analyses des prélèvements de médecine ambulatoire, aidés par le laboratoire de virologie de l'université de Corse (EA7310) et celui de Reims, qui analysent les prélèvements effectués dans leur région et les envoient également au CNR pour analyses complémentaires. Le CNR reçoit par ailleurs des prélèvements hospitaliers, en particulier pour la détermination du sous-type, la recherche de résistance aux antiviraux ou la recherche de déterminants de virulence pour les cas

graves. Les laboratoires hospitaliers appartenant au réseau Renal analysent les prélèvements respiratoires effectués dans leur région et reportent ces données dans la base du réseau ; elles sont ensuite analysées par le CNR.

La surveillance virologique, mise en place chaque année en médecine ambulatoire comme à l'hôpital, a pour objectifs la détermination de la nature des virus grippaux qui circulent, le suivi de leur évolution génétique, leur caractérisation antigénique afin d'évaluer leur adéquation avec la composition vaccinale, l'évaluation de la sensibilité aux antiviraux et la recherche d'éventuels déterminants de virulence.

Méthodes

La détection des virus grippaux est réalisée au CNR par une technique de RT-PCR en temps réel (qRT-PCR) sur des prélèvements respiratoires permettant la détection rapide de tous les virus influenza A (qRT-PCR M) et l'identification spécifique des sous-types A(H1N1)pdm09 et A(H3N2) (qRT-PCR N1 et H3, respectivement) qui circulent chez l'homme¹, ainsi que l'identification des virus influenza de type B avec la détermination du lignage, Yamagata ou Victoria (qRT-PCR B multiplex)².

Le CNR réalise également, par qRT-PCR, la détection d'autres virus respiratoires : rhino/entérovirus, virus respiratoire syncytial (VRS) et métapneumovirus.

Dans la population générale, les médecins généralistes du réseau Sentinelles incluent chaque semaine les deux premiers patients présentant un syndrome grippal correspondant à la définition suivante : fièvre supérieure à 39°C d'apparition brutale accompagnée de myalgies et de signes respiratoires. Avant la saison 2014-2015, la surveillance virologique en médecine ambulatoire reposait sur le réseau des Groupes régionaux d'observation de la grippe (Grog) et la définition de cas était la suivante : patient présentant une insuffisance respiratoire aiguë (apparition brutale d'au moins un signe respiratoire et d'au moins un signe systémique) dont les symptômes ont débuté depuis moins de 48 heures.

La caractérisation antigénique des virus grippaux, en vue de la comparaison avec les souches vaccinales, est réalisée sur les virus isolés en culture cellulaire (MDCK) par inhibition de l'hémagglutination (IHA) à l'aide de sérums de furet spécifiques (don de J. Mc Cauley, Crick Worldwide Influenza Centre, The Francis Crick Institute, Londres, Royaume-Uni) ou des sérums de lapin hyperimmuns préparés par le CNR pour les virus de type B³.

L'analyse moléculaire pour la détermination de la séquence nucléotidique des gènes de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA) est réalisée au CNR par séquençage direct pour une sélection de prélèvements ou sur des souches isolées. Pour identifier rapidement des mutations responsables d'une diminution de sensibilité aux antiviraux ou associées à la virulence, le CNR utilise la méthode de pyro-séquençage, qui permet le séquençage ciblé des petites régions d'intérêt correspondantes^{4,5}. La mutation H275Y dans la neuraminidase, qui se traduit par une résistance à l'oseltamivir des virus A(H1N1)dm09, est également recherchée par qRT-PCR différentielle spécifique, ce qui permet de mettre en évidence la présence ou l'absence de cette mutation ou l'existence de populations virales mixtes. Des analyses fonctionnelles de sensibilité aux antineuraminidases (oseltamivir, zanamivir), réalisées sur des virus isolés pour la détermination des IC50 par test fluorimétrique⁶, viennent en complément des analyses génétiques.

Résultats

Contexte épidémique

La surveillance virologique de la grippe a débuté, tout comme la surveillance épidémiologique, en semaine 40/2014 (29 septembre-5 octobre 2014) et s'est achevée en semaine 15/2015 (6-12 avril 2015).

Comme décrit dans le bilan épidémiologique de la saison dans ce même numéro (I. Bonmarin et coll.)⁷, la période épidémique, définie par le franchissement du seuil épidémique du réseau Sentinelles, a duré 9 semaines : elle s'est étendue entre les semaines 03/2015 (12-18 janvier 2015) et 11/2015

(9-15 mars), avec un pic d'activité en semaine 06/2015 (2-8 février). Cette épidémie de forte intensité a eu un impact particulièrement sévère chez les sujets âgés de 65 ans et plus⁷.

Bilan virologique

Durant la période de surveillance, 14 968 virus grippaux ont été détectés à partir des 2 675 prélèvements de médecine ambulatoire (Réseau Sentinelles et Laboratoire de Reims) et des 77 097 prélèvements hospitaliers (réseau Renal).

Au début de la période de surveillance, ce sont principalement d'autres virus respiratoires (rhinovirus/entérovirus et VRS) qui ont été détectés, leur circulation ayant diminué lors du démarrage de celle des virus grippaux.

La saison a été caractérisée par une circulation majoritaire de virus grippaux de sous-type A(H3N2), des virus grippaux de sous-type A(H1N1)pdm09 et de type B ayant co-circulé. En fin d'épidémie, les virus grippaux de sous-type A(H3N2) ont moins circulé, alors que la circulation des virus grippaux de type B s'intensifiait. Ces derniers appartenaient pour plus de 95% au lignage B-Yamagata.

En médecine ambulatoire, le taux de positivité des prélèvements a été de 55,5%. Il ne peut être comparé à ceux des saisons précédentes en raison du changement de la définition de cas pour la réalisation des prélèvements. La proportion de prélèvements positifs pour les virus grippaux a augmenté à partir de la semaine 49/2014, franchissant 22% de positivité en semaine 50/2014. Le taux de détection a atteint son maximum (supérieur à 72%) entre les semaines 06/2015 et 08/2015 (figure 1). Les virus grippaux de type B ont circulé de façon épidémique en fin de période à partir de la semaine 08/2015.

Parmi les 1 486 virus grippaux détectés, 75% (n=1 116) étaient des virus grippaux de type A, dont 19% (n=282) de virus A(H1N1)pdm09, 53% (n=784) de virus A(H3N2), 3% (n=50) de virus de type A non sous-typés ; 25% (n=370) étaient des virus grippaux de type B. Parmi les virus de type B pour lesquels la détermination de lignage a été réalisée (n=353), 329 virus de lignage B-Yamagata et 24 de lignage B-Victoria ont été mis en évidence.

Lors de la saison 2014-2015, parmi les prélèvements de patients pour lesquels le statut vaccinal était connu (98% des patients du réseau Sentinelles), 8,7% provenaient de patients vaccinés. Le pourcentage de détection de grippe était de 64% parmi les vaccinés et de 56% chez les non vaccinés.

À l'hôpital, la proportion de prélèvements positifs pour les virus grippaux a augmenté à partir de la semaine 52/2014, dépassant les 10% en semaine 02/2015, le pic ayant été atteint en semaine 07/2015 avec 37% de prélèvements positifs pour la grippe. La circulation des virus grippaux a ensuite rapidement diminué et, en semaine 13/2015, le taux de détection était redescendu à moins de 10% (figure 2).

Figure 1

Détection des virus grippaux en médecine ambulatoire (réseau Sentinelles) et taux de positivité des prélèvements (en %) au cours de la saison 2014-2015 en France métropolitaine

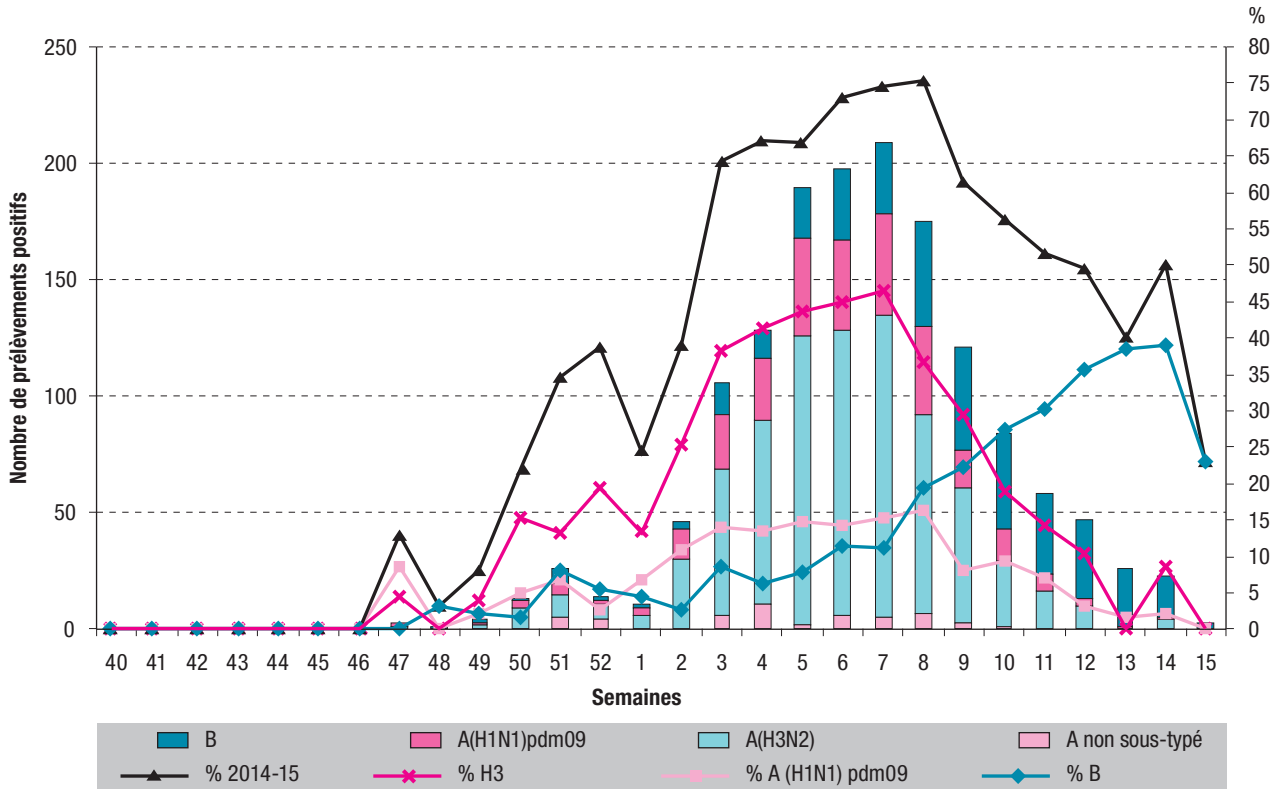
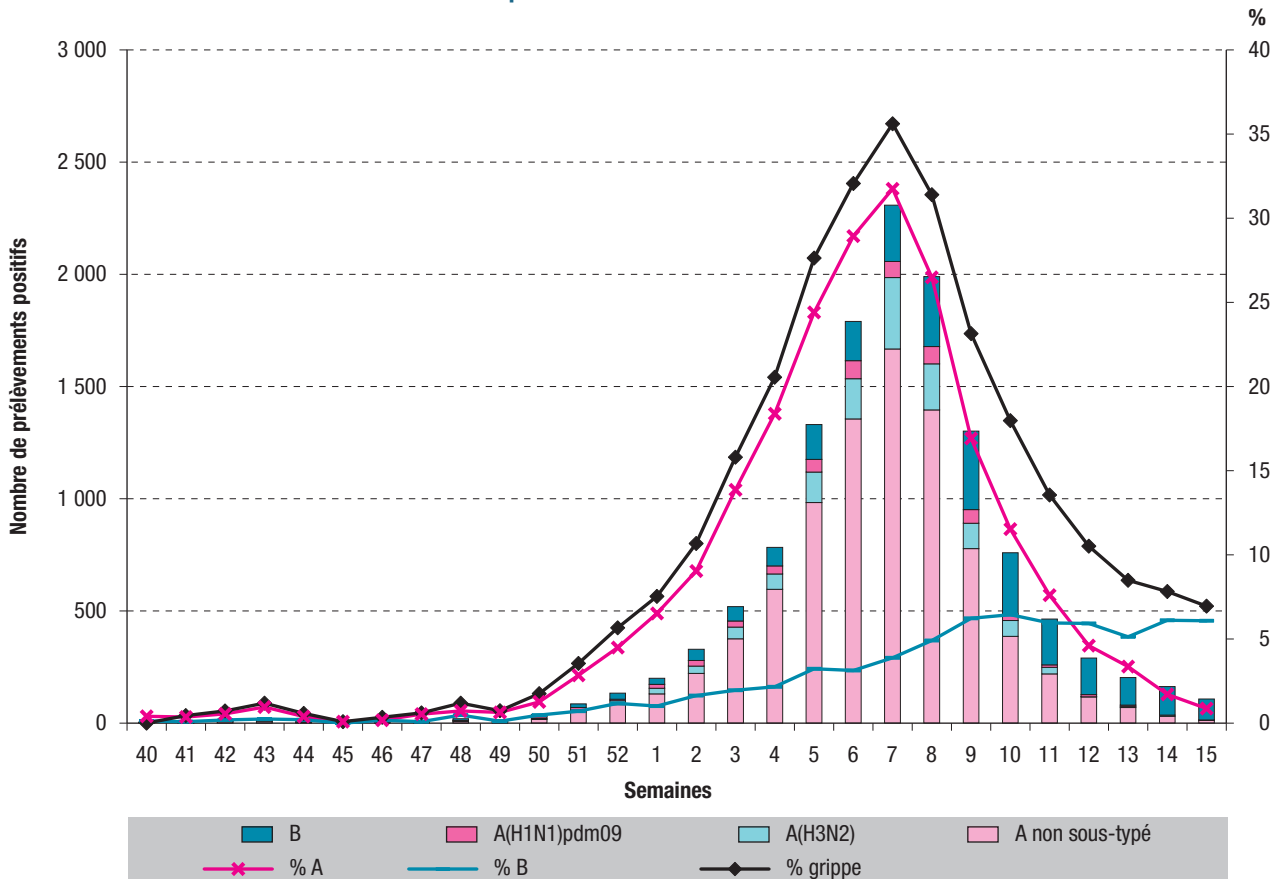


Figure 2

Détection des virus grippaux à l'hôpital (réseau Renal) et taux de positivité des prélèvements (en %) au cours de la saison 2014-2015 en France métropolitaine



Parmi les 13 482 virus grippaux identifiés, 80,4% étaient de type A, sans que l'on puisse déterminer la proportion des sous-types A(H3N2) et A(H1N1)pdm09, le sous-type A(H3N2) étant moins souvent recherché à l'hôpital. Les virus de type B ont été détectés plus tardivement que les virus de type A à l'hôpital, mais dans de moindres proportions que dans la population générale.

Caractérisation antigénique des virus

La caractérisation antigénique des virus grippaux est réalisée par test d'inhibition de l'hémagglutination sur les virus isolés en culture cellulaire afin d'apprécier leur adéquation avec les souches incluses dans la composition du vaccin. La composition du vaccin antigrippal pour la saison 2014-2015 était la suivante :

- une souche analogue à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 ;
- une souche analogue à A/Texas/50/2012 (H3N2) ;
- une souche analogue à B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata).

Virus A(H3N2)

Au cours de la saison 2014-2015, les virus A(H3N2) ont présenté différents profils antigéniques avec, d'une part, des virus antigéniquement proches de la souche vaccinale A/Texas/50/2012 utilisée cet hiver dans l'hémisphère nord et antigéniquement apparentés à des degrés divers à la souche A/Switzerland/9715293/2013, incluse dans la composition vaccinale de l'hémisphère sud pour la saison 2015 et, d'autre part, des virus variants, antigéniquement différents de la souche vaccinale A/Texas/50/2012 et antigéniquement proches de la souche A/Switzerland/9715293/2013.

Parmi les 265 virus A(H3N2) caractérisés par test d'inhibition d'hémagglutination par le CNR, 115 (43,4%) étaient variants et antigéniquement proches de la souche A/Switzerland/9715293/2013, non incluse dans la composition du vaccin 2014-2015.

Virus A(H1N1)pdm09

Les virus grippaux A(H1N1)pdm09 caractérisés antigéniquement étaient tous analogues à la souche vaccinale A/California/09/2009.

Virus B

Les virus grippaux de type B du lignage B-Yamagata étaient majoritairement analogues à la souche B/Massachusetts/2/2012 incluse dans la composition du vaccin 2014-2015. Les quelques virus grippaux de type B du lignage B-Victoria étaient apparentés à la souche B/Brisbane/60/2008 (souche non incluse dans la composition vaccinale).

Caractérisation génétique des virus

Le séquençage conventionnel ou haut débit des virus a été réalisé pour une sélection de virus représentative de ceux ayant circulé en France au cours de la saison 2014-2015 et pour une sélection de virus isolés de cas graves (n=70). L'analyse phylogénétique des séquences du gène

de l'hémagglutinine des virus A(H3N2) a mis en évidence une évolution génétique au cours de la saison. En début de saison, les virus se répartissaient de manière homogène dans les deux clades principaux, 3C.2a et 3C.3a (clade dont fait partie le virus A/Switzerland/9715293/2013). À partir du mois de janvier, lors de l'intensification de la circulation virale, les virus A(H3N2) détectés étaient très majoritairement issus du clade 3C.2a tout en étant antigéniquement proches du virus A/Switzerland/9715293/2013 (souche non incluse dans la composition vaccinale). En fin d'épidémie, on observe de nouveau une répartition à parts égales dans les deux clades 3C.2a et 3C.3a. Les virus A(H1N1)pdm09 détectés étaient tous issus du clade 6B et les virus B-Yamagata du clade 3, mettant en évidence une diversification génétique par rapport aux souches vaccinales correspondantes (A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 et B/Massachusetts/2/2012), bien que ces virus restent antigéniquement proches de ces souches vaccinales comme indiqué plus haut.

Chez un patient hospitalisé en réanimation, un virus grippal de sous-type A(H1N1)pdm09 porteur de la mutation D222N sur l'hémagglutinine (touchant un résidu dont le polymorphisme a été associé aux formes graves⁸), a été mis en évidence.

Aucune mutation significative en termes de virulence n'a été détectée pour les virus grippaux de sous-type A(H3N2) et de type B.

Sensibilité aux antiviraux

La surveillance de la résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase est réalisée au moyen de tests génotypiques et phénotypiques (cf Méthodes). Au total, 429 virus ont été analysés, et seuls quatre virus A(H1N1)pdm09 ont présenté une résistance à l'oseltamivir associée à la mutation H275Y sur la neuraminidase. Ces virus provenaient de patients hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs pour grippe grave. L'un d'eux, atteint d'une hémopathie et traité par oseltamivir, est décédé ; un autre était un enfant également traité par oseltamivir, qui a présenté une excrétion prolongée de virus. Un virus grippal de sous-type A(H3N2) porteur de la mutation E119V sur la neuraminidase (associée à une forte réduction de la sensibilité à l'oseltamivir) a été détecté chez un patient immunodéprimé (immunodépression pour greffe d'organe), qui avait présenté une excrétion virale prolongée malgré le traitement antiviral répété par oseltamivir.

Discussion - Conclusion

La surveillance virologique a mis en évidence que cette saison 2014-2015 a été caractérisée par une circulation importante de virus grippaux A(H3N2), avec une part non négligeable de variants antigéniques partiellement couverts par le vaccin, associée à la circulation concomitante de virus grippaux de sous-type A(H1N1)pdm09 et de virus grippaux de type B. La part exacte des virus variants ne peut être

établie de façon précise du fait des biais dans le choix des virus pour lesquels la caractérisation antigénique a pu être réalisée, qui dépend à la fois des prélèvements reçus et de la possibilité d'isoler le virus. Dans le reste de l'Europe et aux États-Unis, on a noté également la circulation de virus grippaux A(H3N2) variants. Lors des saisons précédentes de 2012-2013 et 2013-2014, les virus A(H3N2) ont co-circulé avec les virus A(H1N1)pdm09 de façon concomitante ou précédant la circulation des virus de type B. Toutefois, contrairement à cette saison, il n'avait pas été noté de variation antigénique notable des virus A(H3N2) par rapport aux souches vaccinales.

Les analyses génétiques des virus de la saison 2014-2015 n'ont pas mis en évidence d'éléments de virulence particuliers, sauf pour un virus A(H1N1)pdm09 présentant la mutation D222N sur l'hémagglutinine.

En termes de sensibilité aux antiviraux, les virus analysés se sont globalement avérés sensibles aux inhibiteurs de neuraminidase même si, comme les saisons précédentes, la détection chez des sujets immunodéprimés de virus A(H1N1)pdm09 présentant la mutation H275Y de résistance à l'oseltamivir souligne la nécessité d'un suivi virologique de la résistance chez ces patients.

Les éléments virologiques rapportés ici permettent de mieux comprendre l'impact particulier de l'épidémie de grippe chez les sujets âgés cette saison. Outre l'intensité de la circulation virale, les virus A(H3N2) ont été plus particulièrement associés à des infections plus sévères chez les sujets plus âgés. De surcroît, pour ces virus A(H3N2), l'inadéquation partielle entre virus circulants et souche vaccinale a probablement également contribué à l'impact de l'épidémie dans ce segment de la population. ■

Remerciements

Aux laboratoires du réseau Renal : Aix-en-Provence : Dr E. Lagier ; Annecy : Dr B. Chanzy ; Bordeaux : Pr H. Fleury ; Chambéry : Dr M. Levast ; Clermont Ferrand : Pr H. Peigue-Lafeuille ; Grenoble : Dr C. Morel-Baccard ; Limoges : Dr S. Roger ; Lyon : Pr B. Lina ; Marseille : Dr C. Zandotti ; Montpellier : Dr M. Segondy ; Nice : A. Caramella ; Poitiers : Dr G. Girardeau ; Saint-Étienne : Dr O. Shabir ; Toulouse : Dr JM. Mansuy ; Toulon : Dr C. Poggi ; Île-de-France : Ambroise Paré : Dr E. Gault ; Avicenne : Dr P. Deny ; Bécélère-Paul Brousse : Dr C. Deback ; Bichat : Dr N. Houhou ; Foch : Dr Farfour ; HEGP : Dr A. Si-Mohamed ; HIA Bégin : Dr A. Merens ; HIA Val de Grâce : Dr E. Nicand ; Kremlin-Bicêtre : Dr C. Pallier ; Versailles : Dr M. Harzic ; Necker : Dr M. Leroez-Ville ; Pitié-Salpêtrière : Dr D. Boutolleau ; Robert Ballanger : Dr L. Maisonneuve ; Robert Debré : Dr E. Bingen ; Saint-Joseph : Dr JC. Nguyen ; Saint-Louis :

Pr F. Simon ; Cochin - Saint Vincent de Paul : Dr A. Krivine ; Trousseau : Pr A. Garbarg-Chenon ; Strasbourg : JP. Gut ; Dijon : Dr JB. Bour ; Reims : Pr L. Andreoletti ; Franche-Comté : Dr A. Coaquette ; HIA Legouest : Dr Y. Robert ; Nancy : Pr V. Venard ; Lille : Dr A. Dewilde ; Amiens : Dr F. Eb, Dr H. Dobremel ; Caen : Pr A. Vabret ; Brest : Dr MC Legrand-Quillien ; Rennes : Dr R. Colimon ; Orléans : Dr J. Guinard ; Tours : Dr A. Goudeau ; Rouen : Dr M. Guedin ; Angers : Dr A. Ducancelle, Nantes : Dr M. Coste-Burel ; HIA Clermont-Tonnerre : Dr P. Le Guen.

Aux médecins généralistes du réseau Sentinelles et aux médecins du réseau en Champagne-Ardenne.

Et aux équipes du réseau Sentinelles, Inserm, UPMC, UMR S 1136, Paris : Noémie Barrou, Thierry Blanchon, Lissandru Capai, Alessandra Falchi, Thomas Hanslik, Victoire Roussel, Clément Turbelin, et du réseau en Champagne-Ardenne : Laurent Andreoletti.

Références

- [1] WHO information for molecular diagnosis of influenza virus – update. (Internet). Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/molecular_diagnosis/en/
- [2] Biere B, Bauer B, Schweiger B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1425-7.
- [3] WHO Global influenza surveillance network, Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza Part 2. E: Identification of the haemagglutinin. Geneva: World Health Organization; 2011. p.43-57. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf
- [4] Le Goff J, Rousset D, Abou-Jaoudé G, Scemla A, Ribaud P, Mercier-Delarue S, *et al.* I223R mutation in influenza A(H1N1)pdm09 neuraminidase confers reduced susceptibility to oseltamivir and zanamivir and enhanced resistance with H275Y. *PLoS One.* 2012;7(8):e37095.
- [5] van der Werf S. Virus de la grippe. *In: REMIC: Société française de microbiologie Ed; 2015. Chapitre 87; p. 663-8.*
- [6] Escuret V, Frobert E, Bouscambert-Duchamp M, Sabatier M, Grog I, Valette M, *et al.* Detection of human influenza A(H1N1) and B strains with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Clin Virol.* 2008;41(1):25-8.
- [7] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014-2015. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(32-33):593-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_1.html
- [8] Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Mutations associated with severity of the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in humans: a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Arch Virol.* 2014;159(12):3167-83.

Citer cet article

Centre national de référence des virus *influenzae*. Surveillance virologique de la grippe : saison 2014-2015. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(32-33):599-603. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_2.html

LA SURVEILLANCE DES ÉPIDÉMIES DE GRIPPE À UN NIVEAU RÉGIONAL. EXEMPLE DE L'ÉPIDÉMIE DE L'HIVER 2014-2015 DANS LES PAYS DE LA LOIRE, FRANCE

// SURVEILLANCE OF INFLUENZA OUTBREAKS AT A REGIONAL LEVEL. EXAMPLE OF THE 2014-2015 WINTER OUTBREAK IN THE PAYS DE LA LOIRE REGION, FRANCE

Bruno Hubert¹ (bruno.hubert@ars.sante.fr), Noémie Fortin¹, Ronan Ollivier¹, Delphine Barataud¹ et les réseaux de surveillance de la grippe dans les Pays de la Loire*

¹ Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Pays de la Loire, Nantes, France

* Les associations SOS Médecins de Nantes (P. Guérin) et de Saint-Nazaire (J. Cailleau) ; les services d'urgences de 6 centres hospitaliers de la région (Nantes, Saint-Nazaire, Angers, Le Mans, Centre hospitalier départemental de Vendée, Pôle Santé Sarthe et Loir) ; les correspondants des services de réanimation de la région ; les laboratoires de virologie du CHU de Nantes (A. Moreau-Klein et M. Coste-Burel) et du CHU d'Angers (A. Ducancelle, C.T. Tran et H. Le Guillou-Guillemette) ; les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) de la région des Pays de la Loire.

Soumis le 17.08.2015 // Date of submission: 08.17.2015

Résumé // Abstract

Introduction – À partir de l'exemple de l'épidémie de grippe de 2014-2015 dans les Pays de la Loire, cet article présente les modalités d'utilisation des outils de surveillance à un niveau régional et leur aptitude à répondre aux objectifs de cette surveillance, et souligne leur complémentarité avec le dispositif national.

Méthodes – Dans les Pays de la Loire, la surveillance repose sur plusieurs sources d'information complémentaires : les diagnostics de syndrome grippal posés par SOS Médecins et lors de passages aux urgences des établissements de santé, les cas de grippe sévère hospitalisés en réanimation, les épidémies d'infections respiratoires aiguës en collectivité de personnes âgées, les analyses virologiques réalisées par les laboratoires des CHU et les données de mortalité.

Résultats – La saison grippale 2014-2015 a été caractérisée par une épidémie ayant eu un retentissement important chez les personnes âgées. Tous les indicateurs de surveillance au niveau régional ont été concordants pour décrire une épidémie d'ampleur plus importante que les années précédentes. L'impact sur le système de santé a été marqué par une activation de dispositifs « hôpital en tension » dans une majorité des établissements de santé de la région et une augmentation des épidémies dans les établissements pour personnes âgées.

Conclusion – Ce bilan souligne l'intérêt d'une analyse régionalisée des données de surveillance de la grippe, en complément de la surveillance nationale. Ce niveau d'animation et d'analyse permet d'améliorer la qualité du recueil des données, de développer une réflexion sur les indicateurs pertinents, de proposer une rétro-information directe aux acteurs de la surveillance, d'affiner l'analyse au niveau géographique et, enfin, de fournir une information adaptée au niveau local.

Introduction – Based on the experience from the 2014-15 influenza outbreak in the Pays de la Loire region, this article presents the conditions relating to the use of surveillance tools at a regional level, and their ability to meet the objectives of this surveillance. It also highlights their complementarity with the national surveillance system.

Methods – In the Pays de la Loire region, surveillance is based on several complementary sources of information: influenza-like illness diagnoses made by doctors from the 'SOS Médecins Network' (the French general practitioner house calls network), emergency outpatient visits in health facilities, cases of severe flu hospitalized in intensive care, clusters of acute respiratory infections in nursing homes, virological analyzes conducted by university hospitals laboratories and mortality data.

Results – The 2014-15 influenza season was marked by an epidemic with a significant impact on the elderly. All regional surveillance indicators were consistent in describing an epidemic with a larger magnitude compared to previous years. The impact on the health system was characterized by the activation of "strained hospital" plans in a majority of the region's health facilities and increased outbreaks in institutions for the elderly.

Conclusion – These results highlight the value of a regional-based analysis of influenza surveillance data to complement national surveillance. This level of facilitation and analysis improves the quality of data collection, develops reasoning on relevant indicators, directs feedback to the stakeholders in surveillance, refines geographical analysis and, finally, provides appropriate information at the local level.

Mots-clés : Surveillance, Grippe, Épidémie, Pays de la Loire, Région

// **Keywords** : Surveillance, Influenza, Outbreak, Pays de la Loire, Region

Introduction

La surveillance des épidémies hivernales à un niveau régional a connu un développement important au cours des dernières années, en réponse à un besoin accru d'information des acteurs locaux. Les Cellules de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région (Cire) ont été amenées à assurer l'animation régionale de systèmes nationaux de surveillance et à développer des outils de surveillance avec un niveau géographique plus adapté et une finalité plus ciblée. L'information sur la situation épidémiologique régionale est transmise directement aux décideurs (Agences régionales de santé (ARS), directeurs d'établissements de santé et d'établissements médico-sociaux) et aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des malades à travers des « Points Épidémio » diffusés chaque semaine par les Cire.

Les objectifs de la surveillance de la grippe, tant au niveau national que régional, peuvent être déclinés ainsi :

- identifier la temporalité des épidémies (début, pic et fin) ;
- mesurer leur ampleur (incidence, intensité du pic) ;
- disposer d'indicateurs de sévérité ;
- estimer l'impact sur le système de santé ;
- et évaluer l'application des mesures de contrôle (vaccination et mesures d'hygiène).

Les trois premiers objectifs concernant la description de l'épidémie (temporalité, ampleur et sévérité) sont communs aux niveaux régionaux et nationaux. L'impact sur le système de santé concerne plus spécifiquement le niveau régional et local, tandis que le niveau national disposera des outils nécessaires pour suivre l'évolution antigénique et génétique des virus grippaux ainsi que l'évaluation de la couverture et de l'efficacité vaccinale.

À partir de l'exemple de l'épidémie de grippe de l'hiver 2014-2015 dans les Pays de la Loire, cet article présente les modalités d'utilisation, à un niveau régional, des outils de surveillance et leur aptitude à répondre aux objectifs de la surveillance. Il discute leur complémentarité avec le dispositif national et propose quelques pistes d'amélioration pour répondre aux besoins des décideurs locaux.

Matériel et méthodes

Comme dans les autres régions, la surveillance de la grippe dans les Pays de la Loire repose sur plusieurs sources d'information qui seront décrites succinctement, la plupart ayant été déjà détaillées par ailleurs¹⁻⁵.

SOS Médecins – L'indicateur est la proportion de visites pour syndrome grippal dans l'activité des associations SOS Médecins de Nantes et de Saint-Nazaire¹.

Résumés de passages aux urgences (RPU) – Parmi les 25 établissements de la région des Pays de la Loire disposant d'un service d'urgences, six ont transmis régulièrement des données d'activité depuis 2011. Ils totalisent 60% des RPU de la région transmis à l'InVS. Deux regroupements syndromiques ont été utilisés : « syndrome grippal » et « infection respiratoire aiguë basse » (IRA basse). Ce dernier regroupement inclut les syndromes grippaux, les bronchites aiguës et les pneumopathies infectieuses (et les bronchiolites chez les enfants) et a été analysé uniquement dans les services d'urgences adultes (passages ≥ 15 ans) des six établissements.

Surveillance des cas de grippe sévère – Les modalités de cette surveillance impliquant les 13 services de réanimation de la région des Pays de la Loire ont été décrites antérieurement². L'exhaustivité du signalement a été estimée à 75% au cours des quatre premières années de surveillance. Les laboratoires de virologie des CHU de Nantes et d'Angers contribuent également à la surveillance des gripes sévères en complétant l'identification des cas et en sous-typant les souches isolées.

Surveillance des épidémies d'infections respiratoires aiguës (IRA) dans les collectivités de personnes âgées, et plus particulièrement dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad). Mise en place en décembre 2010, cette surveillance concerne les 580 Ehpad de la région des Pays de la Loire, qui hébergent près de 45 000 résidents. L'exhaustivité du signalement des foyers de cas groupés d'IRA dans la région a été estimée à 81% en 2012-2013³ et à 87% (estimation provisoire) en 2014-2015.

Surveillance des virus respiratoires par les laboratoires de virologie des CHU de Nantes et d'Angers, qui transmettent pendant la période hivernale le nombre hebdomadaire de diagnostics de virus respiratoires. Un seuil « d'alerte » a été fixé à 5 prélèvements positifs pour les virus grippaux, selon la même démarche que dans la surveillance des bronchiolites et du virus respiratoire syncytial (VRS) au CHU de Nantes⁴.

Surveillance des décès à partir des enregistrements des décès dans les registres d'état civil pour 60 communes informatisées depuis 2006 (source Insee). Sont présentées ici les estimations d'excès calculées par une méthode nationale pendant les semaines 1 à 9 de 2015⁵.

Les données du réseau Sentinelles® ne sont plus utilisées dans la région des Pays de la Loire depuis 2014 en raison d'un effectif de médecins sentinelles devenu trop faible. Cette surveillance est coordonnée, au niveau national, par le réseau Sentinelles (www.sentiweb.fr) animé par l'UMR S 1136 Inserm-UPMC.

Le recensement des **établissements de santé** disposant d'un service d'urgence ayant activé leur dispositif « **hôpital en tension** » pendant l'épidémie de grippe a été réalisé par l'ARS.

Des seuils d'alerte ont été déterminés par l'intervalle de prédiction unilatéral à 95% d'un modèle de régression périodique⁶. Le dépassement du seuil pendant deux semaines consécutives a été considéré comme un signal statistique. Ces seuils ont été construits pour plusieurs types d'indicateurs : la part des consultations pour syndrome grippal de SOS Médecins et les nombres de passages aux urgences pour syndrome grippal et pour IRA basses.

Les périodes épidémiques de grippe ont été déterminées au niveau régional à partir du franchissement du seuil d'alerte pour la proportion de syndromes grippaux dans les consultations de SOS Médecins. La saison hivernale est considérée comme la période allant du 1^{er} octobre au 15 avril, comme au niveau national.

Résultats

Les résultats sont déclinés par objectifs de la surveillance et mis en perspective avec les épidémies antérieures.

Temporalité des épidémies

Dans les Pays de la Loire, l'épidémie a débuté la 1^{ère} semaine de 2015, avec un pic en semaine 6 et une durée totale de 11 semaines (figure 1). On observe une concordance temporelle entre le franchissement du seuil épidémique (SOS Médecins) et les indicateurs qui franchissent leur seuil d'alerte (passages aux urgences, isolements viraux). Cette concordance est observée de façon régulière depuis quatre ans (figure 2). Les formes sévères de grippe connaissent une répartition temporelle plus étendue avec fréquemment un début plus précoce (figure 2).

La circulation du virus grippal A a dominé pendant la période épidémique, puis a été supplantée par celle d'un virus grippal B entre les semaines 12 et 16. Une bonne concordance est observée entre l'augmentation des épidémies d'IRA en Ehpad et les périodes épidémiques définies par SOS Médecins (figure 1D).

La temporalité des passages aux urgences pour IRA basses était légèrement différente de celle des isolements de virus grippaux, avec un premier pic au début du mois de janvier alors que la circulation du virus grippal était encore faible (figure 1C).

Ampleur des épidémies

Lors des pics épidémiques, la part des visites pour syndrome grippal dans l'activité de SOS Médecins varie de 8% à 24% selon les saisons grippales (tableau 1). Cette variation se retrouve également dans le nombre de visites pour syndrome grippal, qui s'est établi entre 1 700 et 6 200 selon les saisons, et ce de façon corrélée avec l'importance du pic ($R^2=0,8$). En 2014-2015, le pic et le nombre de visites étaient respectivement 3 et 3,6 fois plus élevés que l'année précédente.

Dans les six services d'urgences adultes transmettant des données depuis 2011, 2 858 passages pour

IRA basses ont été enregistrés pendant les 11 semaines épidémiques. Ce nombre de passages observé correspondait à un doublement par rapport au nombre attendu (1 397 cas). Parmi ces passages, la majorité (62%) avait un diagnostic de pneumopathie, 21% une bronchite aiguë et seulement 17% un syndrome grippal. Ces passages pour IRA basses ont conduit à une hospitalisation pour 57% d'entre eux. Les personnes âgées de 65 ans ou plus représentaient 80% des cas hospitalisés. Au cours de l'année précédente, aucun dépassement de seuil d'alerte n'avait été observé pour les IRA basses.

Sévérité des épidémies

Au cours des cinq dernières saisons, 383 cas sévères de grippe ont été admis en service de réanimation dans la région, avec des taux d'admission variables selon le virus circulant prédominant. Les taux étaient les plus élevés avec le virus A(H1N1)pdm09. Au cours de l'épidémie 2015, le taux d'admission (42 cas/million d'habitants) a été très supérieur à ceux observés au cours des années antérieures (variant de 5 à 23 cas/million) (tableau 1). Parmi les cas sévères, 15% étaient infectés par un virus de type B, 35% par un virus A(H3N2), 26% par A(H1N1)pdm09 et 22% par un virus A non sous-typé. La répartition par tranche d'âge montrait un taux d'admission en réanimation croissant avec l'âge, avec une augmentation progressive de la proportion de virus A(H3N2) et B (figure 3). L'âge médian était de 56 ans pour les infections à virus A(H1N1)pdm09 et de 66 ans pour les infections à A(H3N2).

La surveillance de la mortalité toutes causes a montré un excès de 618 décès (+17%) par rapport aux 3 577 décès attendus au cours des neuf premières semaines de 2015 dans les Pays de la Loire. La majorité de ces décès en excès (584/618, soit 94%) a concerné des personnes âgées de 65 ans ou plus⁵.

Impact sur le système de santé

En Ehpad, l'impact de la circulation du virus grippal en 2015 a été très important, avec 196 foyers épidémiques d'IRA signalés pendant la saison hivernale. La proportion d'Ehpad ayant signalé une épidémie a été plus importante (34%) avec un taux d'attaque moyen (25%) légèrement plus élevé que les deux années précédentes (tableau 1). Sur l'ensemble des 45 000 résidents, 4 044 (9%) ont présenté une IRA au cours de l'épidémie de 2015, avec 311 hospitalisations et 120 décès. Si le nombre de cas était 4,9 fois plus élevé que l'hiver précédent, les taux moyens d'hospitalisation (7%) et de létalité (3%) ne différaient pas significativement des années précédentes.

L'impact sur le système de santé a été très marqué pour les établissements de santé de la région, avec une activation des dispositifs « hôpital en tension » dans 16 des 25 hôpitaux disposant d'un service d'urgences. Ces dispositifs ont été activés principalement au cours des semaines 6 à 9 et avec des durées variant de 2 à 10 semaines.

Mesures de prévention

Les seuls recueils d'information disponibles dans la région concernent l'application des mesures barrières lors des épidémies d'IRA en Ehpad. Un tableau de bord permet de suivre l'évolution des pratiques et a objectivé des améliorations significatives et plus précoces concernant le renforcement de l'hygiène des mains et la limitation des déplacements des malades⁷. La couverture vaccinale antigrippale chez les résidents (82%) et chez les personnels (23%) est stable depuis cinq ans.

Discussion

Bilan de l'épidémie 2014-2015

Comme observé au niveau national (I. Bonmarin et coll. dans ce numéro⁸), la saison 2014-2015 dans les Pays de la Loire a été marquée par une épidémie d'infections à virus A(H3N2) ayant un fort retentissement chez les personnes âgées. Tous les indicateurs de surveillance au niveau régional ont été concordants pour décrire une épidémie d'ampleur plus importante que les années précédentes (représentant 3 à 4,9 fois l'ampleur de l'épidémie précédente selon les indicateurs SOS Médecins ou dans les Ehpad). Cette épidémie a impacté fortement les établissements de santé de la région, dont les 2/3 ont activé un plan « hôpital en tension », ainsi que les collectivités de personnes âgées au sein desquelles un nombre important d'épidémies a été signalé.

Parmi les cas survenus en Ehpad, la létalité et le taux d'hospitalisation identiques aux années précédentes n'étaient pas en faveur d'une augmentation de virulence du virus A(H3N2), mais plutôt d'une susceptibilité accrue d'une tranche de population fragile ; par ailleurs, la couverture vaccinale était stable dans cette population. Ces observations sont cohérentes avec la mauvaise adéquation du vaccin à une partie des virus A(H3N2) circulants⁹.

Adéquation des systèmes de surveillance aux objectifs

Dans les Pays de la Loire, l'adéquation de la réponse aux objectifs de la surveillance n'est pas homogène d'un indicateur à l'autre (tableau 2).

Plusieurs indicateurs apportent des réponses satisfaisantes :

- comme indicateur de temporalité, la surveillance basée sur les consultations SOS Médecins, confortée par l'évolution des isolements de virus, est adaptée pour identifier correctement les différentes étapes des épidémies. Elle permet notamment d'informer l'ARS, les établissements de santé et les Ehpad de l'imminence d'une épidémie. Cette source est également utilisée au niveau national pour objectiver la diffusion inter-régionale du virus grippal ;
- parmi les indicateurs de sévérité et d'impact, la surveillance des gripes sévères en réanimation est très riche en informations. L'apport

des laboratoires de virologie a été important pour compléter l'exhaustivité des signalements et le typage et sous-typage des virus isolés chez les cas sévères. La proportion de virus A non sous-typés a été 2 fois moins importante qu'au niveau national (27% vs 60%) ;

- la surveillance des épidémies d'IRA en Ehpad fournit des informations étendues à la fois sur l'ampleur, la sévérité, l'impact et l'évolution de l'application de mesures de prévention. Elle est d'autant plus intéressante que cette surveillance est couplée à des actions de formation et de soutien auprès des Ehpad⁴.

Les autres indicateurs de surveillance de la grippe nécessitent des améliorations pour devenir pleinement efficaces :

- le nombre trop faible de médecins du réseau Sentinelles® dans la région n'a pas permis d'estimer correctement l'incidence des « gripes cliniques » en 2014-2015. La solution la plus simple passerait par une augmentation du recrutement de ces médecins par l'Inserm ;
- la surveillance des décès enregistrés par l'état civil permet d'identifier les excès de mortalité, mais avec un retard lié au délai d'enregistrement. Elle conclut régulièrement à la difficulté d'imputer les augmentations à une cause particulière. Le développement de l'utilisation de la certification électronique des décès est en cours dans les six principaux centres hospitaliers de la région et devrait apporter des informations sur les causes médicales de décès en temps réel ;
- l'utilisation des RPU pour la surveillance de la grippe a été jusqu'à maintenant limitée dans la région en raison du défaut d'exhaustivité et d'un historique de recueil encore faible¹⁰. La prise en compte des passages avec un codage de syndrome grippal complète les indicateurs de temporalité, mais sous-estime considérablement l'impact des épidémies de grippe sur les établissements de santé. L'utilisation d'un regroupement syndromique plus large, comme les IRA basses, paraît plus pertinent, même s'il élargit la problématique à d'autres virus respiratoires.

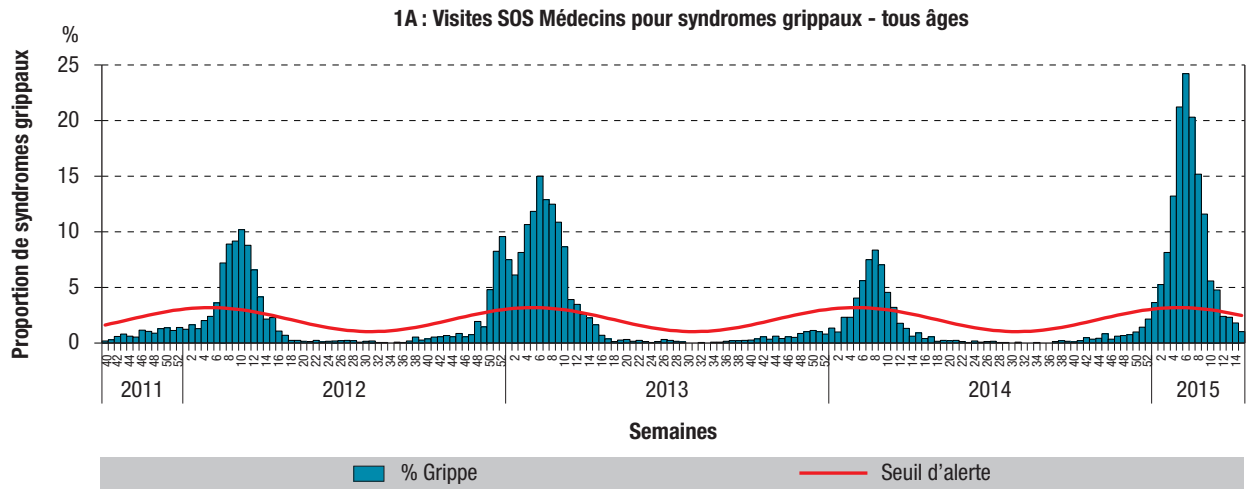
Le constat fait dans les Pays de la Loire n'est pas reproductible à l'ensemble des régions. Les variations d'exhaustivité des surveillances sont importantes. À titre d'illustration, la région des Pays de la Loire représente 5% de la population française (3,6 millions d'habitants) et a enregistré pendant la dernière saison 15% des foyers d'IRA en Ehpad et 10% des cas sévères en réanimation. En revanche, d'autres régions bénéficient d'un nombre suffisant de médecins dans le réseau Sentinelles®, d'une exhaustivité des RPU depuis plusieurs années ou d'une proportion importante de certification électronique des décès.

Pistes d'amélioration

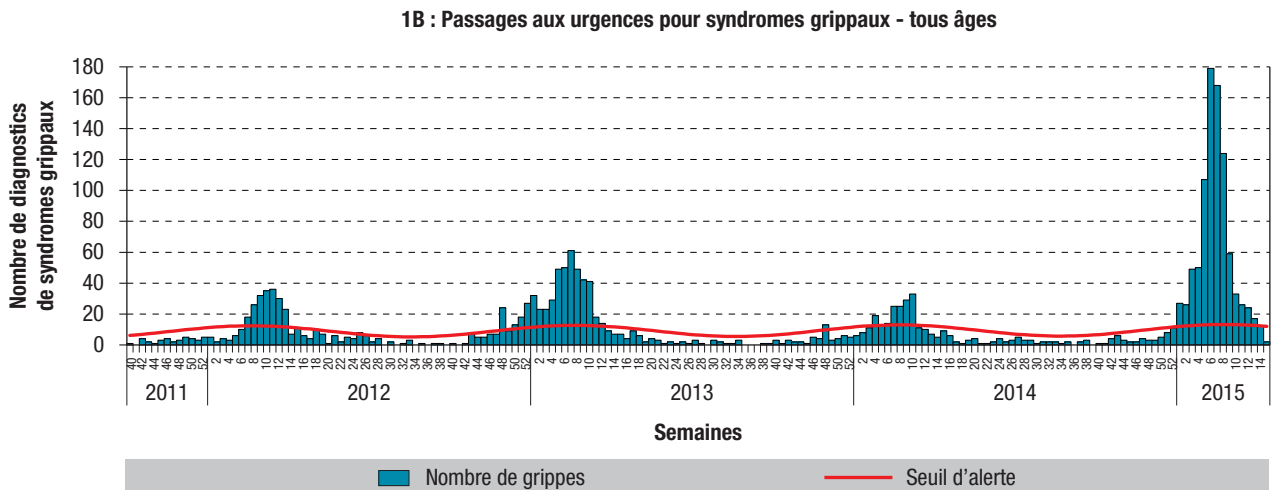
La réflexion doit porter sur l'homogénéisation de la qualité des surveillances entre les régions. Plusieurs actions récentes ou en cours méritent

Figure 1

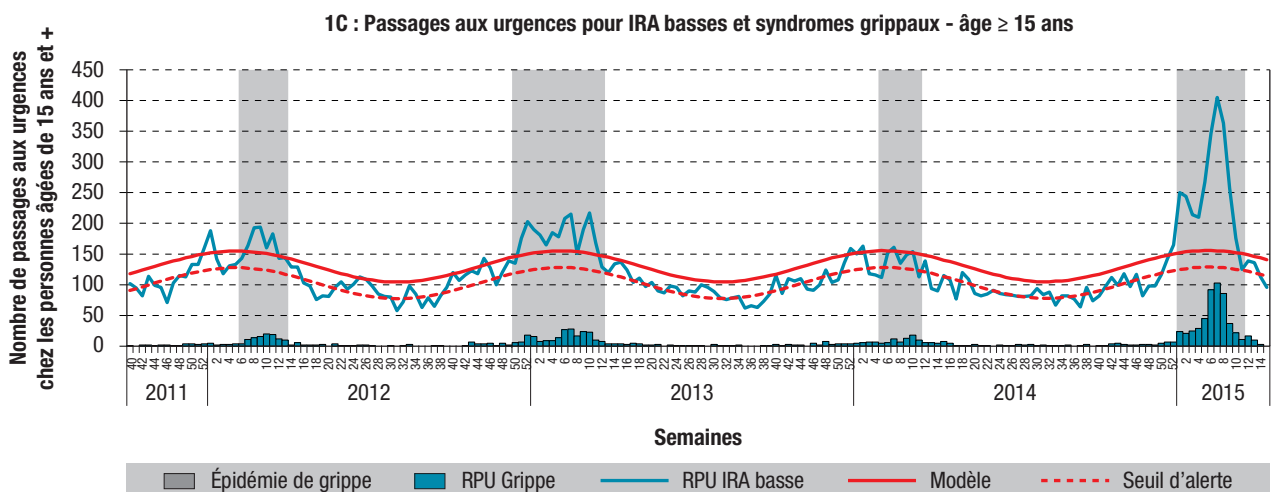
Proportion de syndromes grippaux parmi les visites hebdomadaires de SOS Médecins (A). Nombre hebdomadaire de passages aux urgences de six établissements de santé pour syndromes grippaux tous âges (B) et pour diagnostics d'infections respiratoires aiguës (IRA) basses chez les personnes âgées de 15 ans et plus (C). Nombre hebdomadaire de foyers épidémiques d'infections respiratoires aiguës dans les Ehpad de la région signalés à l'Agence régionale de santé (D). Semaines 40/2011 à 15/2015, Pays de la Loire, France



Sources : SOS Médecins Nantes et Saint-Nazaire - SurSaUD®/InVS



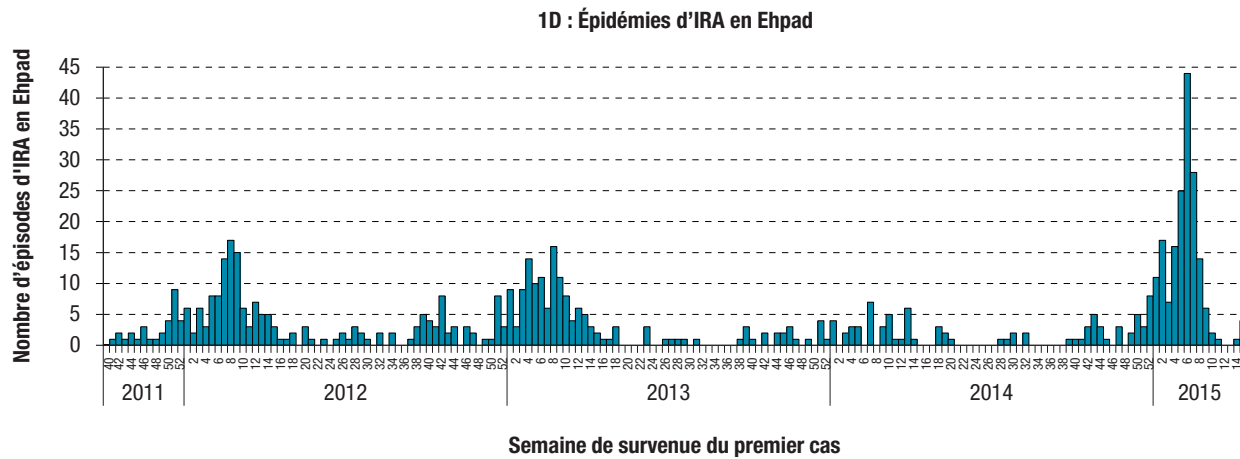
Source : RPU - SurSaUD®/InVS



Source : RPU - SurSaUD®/InVS

(Suite à la page 609)

Figure 1 (suite)



IRA : infection respiratoire aiguë ; Ehpad : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; RPU : résumés de passages aux urgences.

Figure 2

Comparaison des périodes épidémiques de grippe selon les systèmes de surveillance. Hivers 2011 à 2015, Pays de la Loire, France

Indicateurs / Semaines / Saison	déc			jan			fév			mars			avril											
	47	48	49	50	51	52	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
2011-2012																								
Syndromes grippaux, SOS Médecins																								
Grippes cliniques, Réseau unifié																								
Cas sévères en réanimation																								
Isolements virus grippaux, CHU																								
2012-2013																								
Syndromes grippaux, SOS Médecins																								
Grippes cliniques, Réseau unifié																								
Cas sévères en réanimation																								
Isolements virus grippaux, CHU																								
2013-2014																								
Syndromes grippaux, SOS Médecins																								
Grippes cliniques, Réseau unifié																								
Cas sévères en réanimation																								
Isolements virus grippaux, CHU																								
2014-2015																								
Syndromes grippaux, SOS Médecins																								
RPU syndromes grippaux																								
Cas sévères en réanimation																								
Isolements virus grippaux, CHU																								

RPU : résumés de passages aux urgences.

d'être citées : un Gepp (groupe d'échanges de pratiques professionnelles), créé en 2013, a permis de développer et d'échanger entre les Cire des outils de surveillance, d'analyse et de rétro-information sur les signalements de foyers de cas groupés d'IRA en Ehpad. Une autre étude en cours est menée par huit Cire sur l'exhaustivité de la surveillance des gripes sévères en réanimation depuis 2009, avec pour objectif de proposer un outil d'évaluation prospective

de cette surveillance. En 2014, une étude réunissant plusieurs Cire a proposé des modalités de calcul des seuils d'alerte pour SOS Médecins, désormais utilisées dans une majorité des régions¹.

L'analyse correcte des données de passages aux urgences hospitalières suppose une bonne exhaustivité du recueil avec un historique suffisant, une connaissance de la qualité du codage, une réflexion

Tableau 1

Caractéristiques des résultats de la surveillance lors des épidémies de grippe de 2010 à 2015, Pays de la Loire, France

Saisons	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015
Virus dominant(s)	A(H1N1)09 B	A(H3N2)	A(H1N1)09 A(H3N2) B	A(H3N2) A(H1N1)09	A(H3N2) A(H1N1)09 B
Durée des épidémies (en semaines)	10	8	15	7	11
Activité SOS Médecins					
Nombre de visites pour syndrome grippal pendant la période épidémique	4 281	2 080	5 489	1 705	6 171
% de visites pour syndrome grippal lors du pic	14	10	15	8	24
Cas de grippe sévère en réanimation					
Nombre de cas de grippe admis en réanimation	76	18	81	53	155
Taux de gripes sévères /million d'habitants	22	5	23	15	42
Cas groupés d'IRA en Ehpad (période hivernale*)					
Nombre de foyers épidémiques signalés (% d'établissements)	50 (9%)	126 (22%)	144 (25%)	48 (8%)	196 (34%)
Nombre de malades chez les résidents	721	2 278	2 386	833	4 044
Taux d'attaque moyen chez les résidents des Ehpad épidémiques	18%	23%	22%	20%	25%
Taux d'attaque sur l'ensemble des résidents d'Ehpad de la région**	1,6%	5,1%	5,3%	1,9%	9,0%

* La période hivernale considérée est comprise entre le 1^{er} octobre et le 15 avril. ** Dénominateur de 45 000 résidents en Ehpad dans la région. IRA : infection respiratoire aiguë ; Ehpad : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Figure 3

Incidence et nombre de cas de grippe sévère hospitalisés en réanimation par type et sous-type viral et par tranche d'âge. Épidémie 2014-2015, Pays de la Loire, France

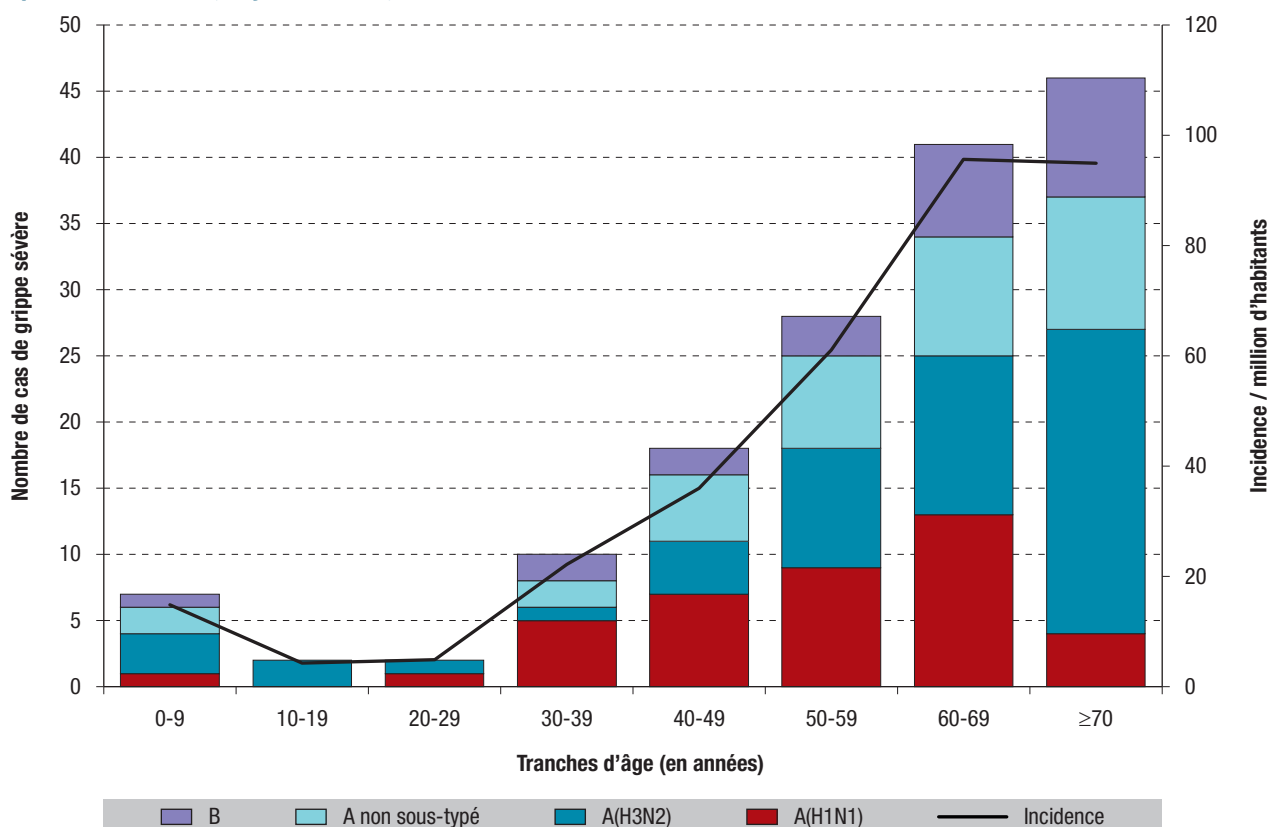


Tableau 2

Adéquation des systèmes aux objectifs de la surveillance régionale de la grippe en Pays de la Loire, France

Indicateurs / système de surveillance	Temporalité des épidémies	Ampleur	Sévérité	Impact sur le système de santé	Mesures de prévention
Syndromes grippaux en communauté / Réseau Sentinelles	+++	+++		+	
Syndromes grippaux en communauté / SOS Médecins	+++	+++		+	
Syndromes grippaux / Passages aux urgences (RPU)	++	++			
IRA basses / Passages aux urgences (RPU)	+	++	+	+++	
Grippes sévères en réanimation		+	+++	+++	+
Cas groupés d'IRA en Ehpad		+	+++	+++	+++
Isolement de virus grippaux CHU	++	+	+		
Mortalité toutes causes Insee	+	+	+++		

RPU : résumés de passages aux urgences ; IRA : infection respiratoire aiguë ; Ehpad : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

sur la pertinence des indicateurs en réponse à des objectifs bien définis. Un objectif pertinent serait de disposer d'un indicateur permettant d'anticiper l'impact sur les activités hospitalières.

Enfin, les propositions d'amélioration doivent se nourrir des outils développés dans d'autres pays. Le réseau de surveillance des hospitalisations pour grippe aux États-Unis (FluSurv-NET) est un modèle particulièrement performant ¹¹.

Pertinence d'une surveillance régionale

Ce bilan souligne la pertinence d'une surveillance régionalisée de la grippe, qui bénéficie à tous les échelons. Pour la surveillance nationale, la régionalisation permet de disposer d'une animation au plus près des réseaux de surveillance, d'améliorer la qualité du recueil des données et d'apporter une réflexion sur les analyses de données pertinentes. Pour le niveau régional, elle permet d'informer les décideurs, d'apporter des éléments de contexte lors de l'analyse des situations de tension hospitalière et d'assurer un retour d'information précoce et spécifique aux sources d'information (services de réanimation, SOS Médecins, services d'urgences, laboratoires et Ehpad). ■

Remerciements

À l'Agence régionale de santé des Pays de la Loire (M. Prat, A. Auger, C. Duvaux).

Références

[1] Retel O, Fortin N, Faisant M, Casamatta D, Broustal O, Larras B, *et al.* Contribution des associations SOS Médecins à une surveillance locale de la grippe saisonnière en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(28):466-72. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvi=notice_display&id=12233

[2] Hubert B, Loury P, Ollivier R. Les hospitalisations pour grippe en service de réanimation dans la région des Pays de la Loire. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(37-38):401-4. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvi=notice_display&id=9978

[3] Chiron E, Barataud D, Hubert B. Surveillance des épidémies d'infections respiratoires aiguës et de gastro-entérites aiguës dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes des Pays de la Loire, 2010-2013. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2014. 78 p. <http://www.invs.sante.fr/content/download/94201/341746/>

version/3/file/rapport_surveillance_epidemies_IRA_GEA_EPHAD_pays_de_la_loire_2010_2013.pdf

[4] Fortin N, Gras-Le Guen C, Picherot G, Guérin P, Moreau-Klein A, Coste-Burel M, *et al.* Caractéristiques des épidémies de bronchiolite dans l'agglomération nantaise, 2007-2012 : apport de différentes sources de données. *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(3-4):58-64. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvi=notice_display&id=11918

[5] Bulletin Grippe - Bilan de la saison 2014-15. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. 7 p. http://www.invs.sante.fr/content/download/108367/386431/version/153/file/Bulletin_grippe_220515.pdf

[6] Pelat C, Boëlle PY, Cowling BJ, Carrat F, Flahault A, Ansart S, *et al.* Online detection and quantification of epidemics. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7:29. <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/7/29>

[7] Chiron E, Barataud D, Hubert B. Surveillance des épidémies d'infections respiratoires aiguës et de gastro-entérites aiguës dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes des Pays de la Loire, 2010-2013. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2014. 8 p. http://www.invs.sante.fr/content/download/94227/341778/version/1/file/plaquette_surveillance_epidemies_IRA_GEA_EPHAD_pays_de_la_loire_2010_2013.pdf

[8] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(32-33):593-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_1.html

[9] Centre national de référence des virus *influenzae*. Surveillance virologique de la grippe : saison 2014-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(32-33):599-603. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_2.html

[10] Le système de Surveillance sanitaire des urgences et des décès (SurSaUD®) en Pays de la Loire. *Bulletin de Veille Sanitaire Pays de la Loire.* 2014;(27). 12 p. http://www.invs.sante.fr/content/download/100925/364541/version/27/file/bvs_pays_de_loire_25_2014.pdf

[11] Chaves SS, Lynfield R, Lindegren ML, Bresee J, Finelli L. The US Influenza Hospitalization Surveillance Network. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1543-50. <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/9/pdfs/14-1912.pdf>

Citer cet article

Hubert B, Fortin N, Ollivier R, Barataud D. Réseaux de surveillance de la grippe dans les Pays de la Loire. La surveillance des épidémies de grippe à un niveau régional. Exemple de l'épidémie de l'hiver 2014-2015 dans les Pays de la Loire, France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(32-33):604-11. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_3.html

IMPACT DE LA VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE SUR LA MORTALITÉ DES PERSONNES ÂGÉES EN FRANCE, DE NOVEMBRE 2000 À AVRIL 2009*

// IMPACT OF FLU VACCINATION ON MORTALITY IN THE FRENCH ELDERLY POPULATION, FROM NOVEMBER 2000 TO APRIL 2009*

Isabelle Bonmarin (i.bonmarin@invs.sante.fr), Emmanuel Belchior, Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

*Adapté de/ Adapted from : Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine*. 2015;33(9):1099-101.

Soumis le 21.07.2015 // Date of submission: 07.21.2015

Résumé // Abstract

La couverture vaccinale contre la grippe a baissé chez les personnes âgées au cours des dernières années en France. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité hivernale des personnes de 65 ans et plus.

Trois types de données ont été utilisés pour évaluer le nombre annuel de décès évités par la vaccination chez les personnes âgées de 65 ans ou plus : une estimation de l'efficacité du vaccin contre la grippe vis-à-vis de la mortalité toutes causes confondues, les données de mortalité en France et les données de couverture vaccinale.

Nous avons estimé à environ 2 500 le nombre de décès évités chaque année grâce à la vaccination lors des épidémies de grippe saisonnière sur la période novembre 2000-avril 2009, et à 35% l'efficacité vaccinale pour réduire la mortalité grippale. Alors que l'efficacité vaccinale est plus faible chez les 80 ans et plus (27% versus 49%), le nombre de vaccinations nécessaires pour éviter un décès est moindre que chez les 65-79 ans (environ 1 400 versus 4 500) en raison d'un taux de mortalité 6 fois plus élevé. Sous l'hypothèse d'épidémies identiques, 500 décès auraient été évités si la couverture vaccinale 2014-2015 s'était maintenue aux valeurs moyennes observées entre 2000 et 2008.

De tels résultats pourraient contribuer à restaurer la confiance des populations à risque dans la vaccination contre la grippe.

With declining flu vaccine coverage in the elderly in recent years in France, this study aimed at assessing the impact of seasonal flu vaccination on winter mortality of people aged 65 years and over.

To estimate the annual number of deaths avoided by vaccination in people aged 65 years and over, three types of data were used: an estimate of vaccine effectiveness against all-cause mortality, French mortality data and vaccine coverage data.

We estimated an annual average of 2,500 deaths currently avoided through vaccination and a vaccine effectiveness of 35% against flu-attributable deaths during the period November 2000 to April 2009. Even with a lower vaccine effectiveness among people aged 80 years and plus (27% versus 49%), the number of vaccinations needed to prevent one death was lower compared to the one among 65-74 years-olds (around 1,400 versus 4,500), due to a six times higher mortality rate among the oldest. Assuming similar outbreaks, 500 more deaths would have been prevented if the 2014-2015 vaccine coverage had remained at the observed mean values level observed between 2000 and 2008.

Communicating these results should help restoring at-risk populations' confidence in flu vaccination.

Mots-clés : Grippe, Mortalité, Vaccination, Efficacité vaccinale, Sujets âgés, France

// **Keywords:** Influenza, Mortality, Vaccination, Vaccine effectiveness, Elderly, France

Contexte

En France, la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pour les personnes âgées de 65 ans et plus depuis l'année 2000. Jusqu'en 2009, la couverture vaccinale estimée dans cette population se situait entre 60% et 65%. La perception négative de la campagne de vaccination contre le virus

de la grippe A(H1N1)pdm09 lors de la pandémie de 2009^{1,2} a pu contribuer à la baisse de la couverture vaccinale, qui se situe désormais à un peu moins de 50%³. Une des raisons de cette baisse est le scepticisme croissant de nombreux professionnels de santé et du public vis-à-vis de l'efficacité du vaccin (EV) contre la grippe, en particulier chez les personnes âgées. En conséquence, nous avons

évalué l'efficacité du vaccin pour prévenir les décès liés à la grippe saisonnière et l'impact de la vaccination en termes de nombre moyen de décès évités lors des épidémies sur la période novembre 2000 à avril 2009.

Il existe très peu de données sur l'efficacité du vaccin contre la grippe (EV) estimée sur la base d'essais cliniques, surtout chez les seniors. En outre, les résultats des études d'observation sont controversés et hétérogènes⁴. Il est difficile de distinguer ce qui relève de réelles différences d'EV selon les lieux et les saisons de ce qui est dû aux difficultés méthodologiques inhérentes à de telles études. En effet, l'une des principales limites des études d'observation mesurant l'efficacité du vaccin contre la grippe est le biais de sélection au sein des seniors : les patients à haut risque, qui représentent la majeure partie des décès dus à la grippe, sont moins souvent vaccinés que les personnes du même âge en bonne santé. Cette tendance a été décrite dans une étude récente menée par Fireman et coll.⁵, qui montre de quelle manière ce biais conduit à une surestimation de l'EV. Les auteurs ont proposé une nouvelle approche, appelée « différence des différences », pour contourner cette difficulté lors de la mesure de l'EV afin d'éviter la mortalité toutes causes. En bref, cette méthode consiste à calculer l'EV comme la différence des estimations de l'EV entre les périodes d'épidémie grippale et les périodes non-épidémiques, cette dernière estimation étant en réalité une mesure du biais de sélection.

Nous avons utilisé la valeur estimée de l'EV avec cette nouvelle approche, ainsi que les données de mortalité toutes causes et les données de couverture vaccinale (CV) vis-à-vis de la grippe en France, pour estimer le nombre annuel moyen de décès évités grâce à la vaccination lors des épidémies de grippe saisonnière sur la période novembre 2000-avril 2009, l'EV pour éviter des décès dus à la grippe et le nombre moyen de vaccinations nécessaires pour éviter un décès chez les personnes âgées en France.

Méthodes

Étape 1 - Nombre de décès évités par la vaccination (D_{EV})

Dans une population vaccinée, la réduction en pourcentage de la mortalité est mesurée par le produit de l'efficacité du vaccin sur la mortalité toutes causes (EV_{TC}) par la couverture vaccinale (CV). Ce produit, appliqué à la mortalité toutes causes au cours de la période épidémique en l'absence de vaccination (D_{NV}), permet d'obtenir la mortalité évitée par la vaccination (D_{EV}) selon la formule suivante :

$$D_{EV} = D_{NV} \times (EV_{TC} \times CV) \quad (1)$$

Par ailleurs, la mortalité attendue sans vaccination (D_{NV}) correspond également à la somme du nombre observé de décès toutes causes (D_{Obs}) et du nombre

de décès évités par la vaccination (D_{EV}) pendant une période donnée.

$$D_{NV} = D_{EV} + D_{Obs} \quad (2)$$

En remplaçant D_{NV} dans l'équation (1) par sa valeur dans l'équation (2), on obtient :

$$\Rightarrow D_{EV} = (D_{EV} + D_{Obs}) \times (EV_{TC} \times CV)$$

Lorsque la valeur d'au moins l'un des deux paramètres EV_{TC} et CV est différente de 100%, on obtient :

$$D_{EV} \times [1 - (EV_{TC} \times CV)] = D_{Obs} \times EV_{TC} \times CV \quad (3)$$

$$\Rightarrow D_{EV} = \frac{D_{Obs} \times EV_{TC} \times CV}{1 - (EV_{TC} \times CV)}$$

Avec cette formule, nous avons calculé le nombre de décès évités par la vaccination chaque saison et obtenu ensuite le nombre moyen annuel de décès évités lors des épidémies de grippe saisonnière sur la période novembre 2000-avril 2009. Puis nous avons calculé le nombre moyen de décès évités selon différentes valeurs hypothétiques de couverture vaccinale (CV) sur la base de l'équation (1).

Le nombre de décès toutes causes sans vaccination a été déduit de l'équation (2), en additionnant le nombre moyen de décès évités au nombre moyen de décès toutes causes observés pendant ces 9 saisons.

Étape 2 - Décès attribuables à la grippe (D_{Flu})

Au cours des 9 années et pour chaque semaine civile d'étude (de la semaine 1 à la semaine 52), nous avons comparé le nombre moyen de décès toutes causes se produisant les années où la semaine d'étude était incluse dans l'épidémie de grippe et ce même nombre les années où la semaine d'étude ne l'était pas (tableau 1). Il a été supposé que la différence entre ces deux nombres était due à la grippe. Nous avons additionné les différences hebdomadaires pour obtenir le nombre moyen annuel de décès attribuables à la grippe (D_{Flu}).

Étape 3 - Efficacité vaccinale pour éviter des décès attribuables à la grippe (EV_{Flu})

L'efficacité vaccinale pour éviter des décès attribuables à la grippe (EV_{Flu}) a été estimée à partir de l'équation (1) et des moyennes annuelles du nombre de décès évités et de la couverture vaccinale pendant les 9 saisons, appliquée à la mortalité attribuable à la grippe en dehors de toute vaccination (D_{FluNV}) plutôt qu'à la mortalité toutes causes.

$$EV_{Flu} = D_{EV} / (D_{FluNV} \times CV)$$

D_{FluNV} , mortalité attribuable à la grippe en l'absence de vaccination, est estimée comme la somme des nombres moyens annuels de décès attribuables à la grippe observés (D_{Flu}) et évités (D_{EV}) au cours des 9 saisons.

Tableau 1

Mode de calcul des décès attribuables à la grippe selon le nombre de décès toutes causes par semaine calendaire et selon leur appartenance à une période d'épidémie de grippe au cours des saisons 2000-2001 à 2008-2009

Semaine calendaire	Période non épidémique		Période épidémique		Différence du nombre moyen de décès entre les 2 périodes (B/b)-(A/a)
	Nombre de décès (A)	Nombre de saisons (a)	Nombre de décès (B)	Nombre de saisons (b)	
1	46 742	5	39 842	4	612,1
2	45 788	5	40 461	4	957,7
3 ...	27 647	3	57 266	6	328,7
50	58 278	7	17 073	2	211,1
51	51 957	6	26 706	3	242,5
52	55 216	6	27 716	3	36,0
Nombre de décès attribuables à la grippe					9 025

Étape 4 - Nombre de vaccinations nécessaires pour éviter un décès (NVN)

Le nombre de vaccinations nécessaires pour éviter un décès (NVN) a été estimé par l'inverse de la réduction du risque absolu, soit :

$$\text{NVN} = 1/(\text{EV}_{\text{Flu}} \times \text{Taux de mortalité sans vaccination}) \\ = \text{Population} / (\text{EV}_{\text{Flu}} \times \text{D}_{\text{FluNV}})$$

Sources de données

L'ensemble des calculs a été fait pour les classes d'âge 65-79 ans et 80 ans et plus.

Les valeurs de l'efficacité vaccinale pour éviter des décès toutes causes confondues (EVTC) provenaient de la publication américaine citée ci-dessus⁵ :

- EV_{65-79 ans} : 5,3% [IC95%: -0,3;10,6]
- EV_{80 ans et +} : 3,9% [IC95%: -1,6;9,0]
- EV_{65 ans et +} : 4,6% [IC95%: 0,7;8,3]

Les données de couverture vaccinale (CV) étaient issues de la base de données de l'Assurance maladie. Pour mesurer la CV chaque saison entre 2007 et 2009, nous avons utilisé le taux de retour vers l'Assurance maladie des coupons du vaccin antigrippal remis à toutes les personnes âgées d'au moins 65 ans. Ces données ont été complétées avec celles provenant de différentes enquêtes couvrant la période 2001-2006. Nous avons conclu à une augmentation de la CV saisonnière de 60% pour la saison 2000-2001 à 63% pour la saison 2008-2009, et à une couverture moyenne de 62% au cours des 9 saisons pour les seniors âgés d'au moins 65 ans : 55% pour les 65-79 ans et 74% pour les 80 ans et plus. La couverture pour les deux classes d'âge d'intérêt a été calculée à partir des données de la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) pour la saison 2013-2014 (46% et 62% selon la classe d'âge). Cette couverture par classe d'âge n'étant pas disponible pour les saisons précédentes, nous

l'avons estimée en appliquant le ratio des valeurs par classe d'âge de 2013-2014 aux CV des 65 ans et plus des autres saisons.

Le registre national exhaustif des décès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc-Inserm : <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>) a fourni le nombre hebdomadaire de décès toutes causes observés pendant l'épidémie de grippe saisonnière (D_{Obs}) chez les personnes de 65 à 79 ans et de 80 ans et +, de la semaine 45/2000 à la semaine 15/2009.

Nous avons identifié les semaines correspondant à une épidémie de grippe saisonnière, telle que définie par le réseau Sentinelles, réseau de médecins généralistes impliqués dans la surveillance de la grippe (<http://www.sentiweb.org>). Leur seuil épidémique est basé sur un modèle de régression périodique⁶. Nous avons calculé le nombre de décès toutes causes observés survenus pendant les semaines épidémiques au cours de chaque saison et la moyenne saisonnière au cours des 9 saisons.

L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) a fourni les chiffres démographiques des personnes âgées de 65-79 ans et 80 ans et plus et les effectifs moyens ont été calculés pour la période d'étude.

Résultats

Au cours de la période novembre 2000-avril 2009, le nombre saisonnier moyen de décès toutes causes observés durant la période épidémique s'élevait à 85 411. Le nombre annuel moyen de décès attribuables à la grippe a été estimé à 9 025, soit 11% du nombre des décès toutes causes pendant la période épidémique (tableau 2). Le nombre moyen de décès chez les personnes âgées d'au moins de 80 ans était environ 3 fois plus élevé et le taux de mortalité 6 fois plus élevé comparativement aux valeurs observées chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (tableau 2).

Tableau 2

Nombres annuels moyens de décès observés, de décès attribuables à la grippe et de décès évités par la vaccination selon la classe d'âge et la couverture vaccinale, chez les personnes âgées de 65 ans et plus pendant la période épidémique, France, saisons grippales 2000-2001 à 2008-2009

		65-79 ans	80 ans et +	Total
Période 2000-2001 à 2008-2009				
	Décès observés	29 735	55 676	85 411
(1)	Décès attribuables à la grippe	2 430	6 595	9 025
	Taux de mortalité attribuable à la grippe pour 100 000	33,5	213,1	87,1
(2)	Décès évités par la vaccination	890 [-49;1 834]	1 658 [-653;3 982]	2 497 [371;4 614]
Selon la couverture vaccinale				
	0%			
(1+2)	Décès attribuables à la grippe sans vaccination	3 320 [2 382;4 264]	8 253 [5 942;10 576]	11 522 [9 396;13 639]
	47% (CV 2014-2015)			
(3)	Décès évités par la vaccination	691 [-38;1 424]	1 286 [-506;3 087]	1 937 [288;3 579]
(1+2)-3	Décès attribuables à la grippe	2 629	6 967	9 585
	75% (objectif OMS)			
(4)	Décès évités par la vaccination	1 217 [-67;2 510]	1 677 [-660;4 027]	3 033 [450;5 604]
(1+2)-4	Décès attribuables à la grippe	2 103	6 576	8 489

La vaccination aurait évité en moyenne, pour les saisons 2000-2001 à 2008-2009, environ 2 500 [IC95%: 371;3 982] décès : 900 chez les 65-79 ans et 1 600 chez les 80 ans et plus.

Selon la CV, le nombre saisonnier de décès attribuables à la grippe variait de 8 500, si la vaccination atteignait l'objectif de 75% fixé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à 11 500 s'il n'y avait eu aucune vaccination (tableau 2). La part des décès survenant chez les personnes de 80 ans et plus passait de 77% dans le premier cas à 72% dans le second.

L'efficacité vaccinale pour éviter les décès attribuables à la grippe (EV_{Flu}) a été estimée à 35% [IC95%: 6;55] chez les seniors de 65 ans et plus. Elle était plus faible pour les personnes âgées de 80 ans et plus (27% [IC95%: -11;51]) par rapport à celle estimée pour les 65-79 ans (49% [IC95%: -4;78]).

Pour éviter un décès, une moyenne de 2 561 vaccinations [IC95%: 1 641;15 835] était nécessaire. Ce nombre était de 4 475 pour les personnes de 65-79 ans et de 1 384 pour les plus âgées.

Discussion

Nous avons estimé qu'entre 2000 et 2009, près de 9 000 décès attribuables à la grippe sont survenus chaque année chez les personnes âgées, ce qui représente 11% des décès toutes causes au cours de ces saisons grippales. Plus des deux tiers des décès sont survenus chez les personnes de 80 ans et plus. Bien que l'efficacité vaccinale pour réduire la mortalité

grippale ait été estimée à seulement 35%, près de 2 500 décès ont été évités chaque saison entre 2000 et 2009 grâce à une CV moyenne de 62% chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Sous l'hypothèse d'une épidémie en 2014-2015 similaire à la moyenne des épidémies des années 2000, environ 500 décès supplémentaires seraient survenus cette saison en raison de la baisse de la CV à 47%.

L'EV pour éviter les décès attribuables à la grippe est moindre chez les personnes de 80 ans et plus mais, du fait du plus fort taux de mortalité dans cette classe d'âge, le nombre de vaccins pour éviter un décès est plus faible que le nombre requis pour la classe d'âge des 65-79 ans.

L'étude comporte plusieurs limites :

- nous avons utilisé une méthode simple pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe. Si d'autres épidémies suivent la même périodicité que la grippe saisonnière, notre estimation des décès attribuables à la grippe aura probablement été surestimée, entraînant une sous-estimation de l'EV réelle pour éviter des décès dus à la grippe. Cela peut être le cas pour les maladies qui partagent les mêmes déterminants météorologiques que la grippe (infections à VRS, infarctus du myocarde...)⁷ ;
- la présente étude a utilisé la valeur de l'EV pour éviter la mortalité toutes causes estimée dans une étude menée aux États-Unis et couvrant la période 1996-2005. Cependant, les virus grippaux en circulation étaient peut-être différents aux États-Unis et en France pendant cette période,

conduisant à des valeurs potentiellement différentes de la véritable EV pour éviter la mortalité toutes causes dans chaque pays. En outre, malgré les efforts visant à contrôler le biais de sélection dans l'étude américaine, grâce à l'utilisation de la méthode de « la différence des différences », des biais résiduels ont pu jouer un rôle dans la mesure de l'EV ;

- l'imprécision quant au nombre estimé de décès évités grâce à la vaccination contre la grippe est importante [IC95%: 336;4 614], en raison du large intervalle de confiance de l'EV pour réduire la mortalité toutes causes [IC95%: 0,7;8,3%]. Cela confirme la nécessité d'avoir une estimation plus précise de l'efficacité du vaccin ;
- la méthode utilisée suppose que la vaccination antigrippale ciblant des sujets à haut risque n'a des effets que chez les personnes vaccinées. Or, un effet indirect induit par la vaccination d'une proportion importante des personnes âgées est susceptible de se produire (phénomène d'immunité collective). Si tel est le cas, nos calculs ont sous-estimé le nombre de décès évités et surestimé le nombre de personnes qui doivent être vaccinées afin de prévenir un décès.

Malgré ces limites, nos résultats (9 000 décès annuels dus à la grippe) sont cohérents avec d'autres estimations de décès attribuables à la grippe. Deux études en France ont utilisé un modèle de régression. La première a donné des estimations de 7 670 décès annuels dans le groupe d'âge des personnes de 75 ans et plus, de 1980 à 1990⁸. La seconde a estimé un nombre de décès s'élevant à 11 000 au cours des saisons où la grippe A(H3N2) était dominante et à 1 370 décès les saisons où la grippe A(H3N2) ne l'était pas dans le groupe d'âge des 65 ans et plus, de 1997 à 2009⁹. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus aux États-Unis¹⁰ avec un taux de mortalité de 98,3 pour 100 000 chez les personnes de 65 ans et plus, ce qui correspond à près de 10 500 décès en France.

La méthode utilisée permet de produire, d'une manière simple, une estimation brute de l'impact de la vaccination contre la grippe sur les décès. Elle devrait contribuer à rassurer les décideurs, les professionnels de santé et le grand public sur les bénéfices de la vaccination saisonnière des personnes à risque élevé. ■

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Böhmer M, Walter D, Falkenhorst G, Müters S, Krause G, Wichmann O. Barriers to pandemic influenza vaccination and uptake of seasonal influenza vaccine in the post-pandemic season in Germany. *BMC Public Health*. 2012;12: 938.
- [2] Schwarzinge M, Flicoteaux R, Cortarenoda S, Obadia Y, Moatti JP. Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in French adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PLoS One*. 2010;5(4): e10199. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010199>
- [3] [http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe\(4/08/2015\)](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe(4/08/2015))
- [4] Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine*. 2013;31(50):6030-3.
- [5] Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):650-6.
- [6] Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Garnerin P, Menares J, Valleron AJ. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health*. 1991;81(1):97-9.
- [7] Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, Stringhini S, Bovet P, Chen PC, *et al.* Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One*. 2014;9(11). <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113500>
- [8] Carrat F, Valleron AJ. Influenza mortality among the elderly in France, 1980-90: how many deaths may have been avoided through vaccination? *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(4):419-25.
- [9] Lemaitre M, Carrat F, Rey G, Miller M, Simonsen L, Viboud C. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS One*. 2012;7(9):e45051. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045051>
- [10] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-86.

Citer cet article

Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées en France, de novembre 2000 à avril 2009. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(32-33):612-6. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/32-33/2015_32-33_4.html