

Grippes B, moins graves que les A, en êtes-vous si sûrs ?

Jacques Gaillat



Liens d'intérêts

- **Jacques Gaillat** : expert/investigateur pour Sanofi, Sanofi Pasteur, Pfizer, et MSD ; participation à des comités consultatifs organisés par Sanofi Pasteur, Pfizer, et MSD ; participation à des congrès sur invitation par Sanofi Pasteur, Pfizer, MSD, et Gilead.
- **Gaetan Gavazzi** : participation à des comités consultatifs organisés par Astellas, AstraZeneca, BioMérieux, MSD, Pfizer, Sanofi, Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur-MSD, et Vifor ; consultant et conférencier pour ces entreprises ; participation à des congrès sur invitation par Eisai, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur, et Vifor ; liens d'intérêt avec des institutions françaises et européennes (ARS, CNEG, ECDC, HAS, OMS, et SFGG).

Objectifs de la vaccination

- **France** : protéger les populations **les plus à risque** (patients de ≥ 6 mois avec pathologie chronique, personnes de 65 ans et +, femmes enceintes) de décès et de complications graves de la grippe
- **USA** : recommandation **pour toute personne ≥ 6 mois** qui n'a pas de contre-indication, en particulier les personnes à risque accru de complications liées à la grippe, ou de prise en charge en MG, admission à l'hôpital
- **UK** : protéger la population à haut risque (personnes de 65 ans et +, femmes enceintes, patients âgés de plus de 6 mois avec certaines pathologies) de morbi-mortalité et les enfants de 2 à 8 ans (depuis 2012)

1. Calendrier des vaccinations et des recommandations vaccinales 2018, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf, accédé le 7 juin 2018

2. MMWR Recommendations and Reports / August 26, 2016 / 65(5);1–54

3. NHS National immunisation flu program Ref: PHE Gateway Ref: 2016697

RESEARCH ARTICLE

Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections

Anne Mosnier^{1*}, Saverio Caini¹, Isabelle Daviaud¹, Elodie Nauleau^{1*}, Tan Tai Bui¹, Emmanuel Debost², Bernard Bedouret², Gérard Agius³, Sylvie van der Werf⁴, Bruno Lina⁵, Jean Marie Cohen¹, GROG network¹

- 14 423 grippes : 10 977 A, 3 446 B
- Saisons 2003-04 à 2012-13
- **Impossible de discerner des caractéristiques cliniques liées aux types ou sous-types viraux en soins primaires**

Selon vous la grippe B est :

- Moins grave que la A ?
- Aussi grave que la A ?
- Plus grave que la A ?
- Pas d'opinion ?

Selon vous la grippe B est :

- Moins grave que la A
- Aussi grave que la A
- Plus grave que la A
- Pas d'opinion

Des études anciennes retenaient le caractère moins grave des grippes B^{1,2}

1. Kim et al. Influenza A and B virus infection in infants and young children during the years 1957–1976. Am J Epidemiol, 1979;109(4):464-479.

2. HAS. Commission de la transparence. VaxigripTetra. 27 septembre 2017, www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16337_VAXIGRIPTETRA_PIC_INS_Avis2_CT16337.pdf, accédé le 16 janvier 2018

Définition gravité

- **Formes cliniques**

- Justifiant l'hospitalisation, en particulier en réanimation
- Décès
- Complications liées ou imputables à la grippe

...auxquelles il faudrait rajouter

- Perte d'autonomie
- Mortalité dans l'année, etc.

Grippe et hospitalisation

- Admission aux urgences
- Admission en unité de soins
- Admission en réanimation

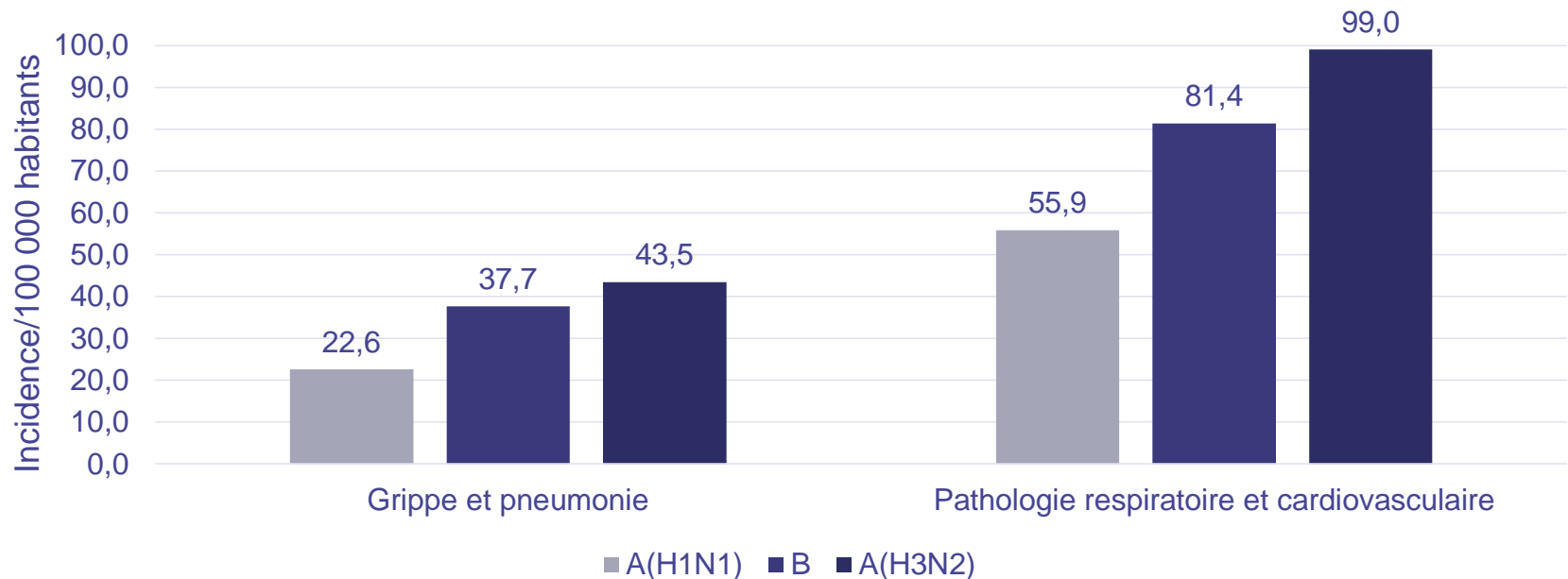
Hospitalisation

- Étude prospective saisons 2004-05 à 2007-08
- 1185 gripes documentées en **soins primaires**
 - 901 gripes A, 284 gripes B
 - Age moyen comparable sur l'ensemble de la période, mais différence selon les saisons
 - Pas de différences cliniques utiles pour les distinguer (même si plus de *wheezing* avec B chez l'adulte : 59% vs 54%)
 - Les gripes A consultent dans des délais plus courts (OR [IC 95%]=1,7 [1,3-2,3])
- **Hospitalisation dans les 30 jours : 59/1185 (5%)**
 - 47/901 (5%) virus A vs 12/284 (4%) virus B, sans différence quelle que soit la saison
- Pneumonie documentée par radiographie : 2,2%, pas de différence quels que soient les virus prédominants

Irving et al., Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(1):37-43.

Taux d'hospitalisation pour grippe selon les types viraux (Etats Unis : 1979-2001)

Incidence pour 100 000 habitants par type de virus circulant prédominant



ICD-9

Thompson et al., Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA. 2004;292(11):1333-40.

Comparison of the Outcomes of Individuals With Medically Attended Influenza A and B Virus Infections

Enrolled in 2 International Cohort Studies Over a 6-Year Period: 2009–2015

Dominic E. Dwyer,¹ Ruth Lynfield,² Marcelo H. Losso,³ Richard T. Davey,⁴ Alessandro Cozzi-Lepri,⁵ Deborah Wentworth,⁴ Timothy M. Uyeki,⁷ Fred Gordin,⁸ Brian Angus,⁹ Tavs Qvist,¹⁰ Sean Emery,¹¹ Jens Lundgren,¹² and James D. Neaton¹³; for the INSIGHT Influenza Study Group*

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



- FLU002 : 89 sites, 17 pays, 9 555 patients avec syndrome pseudogrippal
 - 3 952 gripes documentées en **ambulatoire**
 - 33% A(H1N1)pdm09
 - 47% A(H3N2)
 - **20% B***
 - **Hospitalisation** dans les 14 jours (P<0,0001)
 - 3,3% A(H1N1)pdm09
 - **2,2% B**
 - 0,7% A(H3N2)

Open Forum Infect. Dis 2017;4(4):ofx212.

* Consultations plus tardives, plus de comorbidités

Hospitalisation

Données BEH saison 2017-18

- **Détectés en médecine ambulatoire :**
 - **46%** de virus B/Yamagata,
 - 44% de virus A(H1N1)pdm09
 - 8% de virus A(H3N2)
- **75 467** passages aux **urgences** pour grippe
- **9 738 hospitalisations (13%)**

Santé publique France. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 16. Bilan préliminaire. Saison 2017-2018.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16.-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018>, accédé le 20 mai 2018

Evolution à 60 jours selon les virus grippaux

- FLU003 : étude internationale - 16 pays, 87 sites
 - 1 398 admissions pour grippe documentée
 - 1 186 en service, 212 en réanimation
 - 641 (46%) A(H1N1)pdm09, 532 (38%) A(H3N2), 225 (16%) B

| | A(H1N1)pdm09 N=587 | A(H3N2) N=499 | B N=205 | P |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|------------|------|
| Critère composite* | 19% (112) | 13% (64) | 13% (27) | 0,32 |
| Décès | 7% (42) | 5% (25) | 7% (15) | 0,30 |
| Hospitalisation prolongée** | 10% (60) | 5% (28) | 4% (8) | 0,07 |

* décès, hospitalisation prolongée, aggravation, admission en USI, ventilation mécanique ; ** ≥28 jours

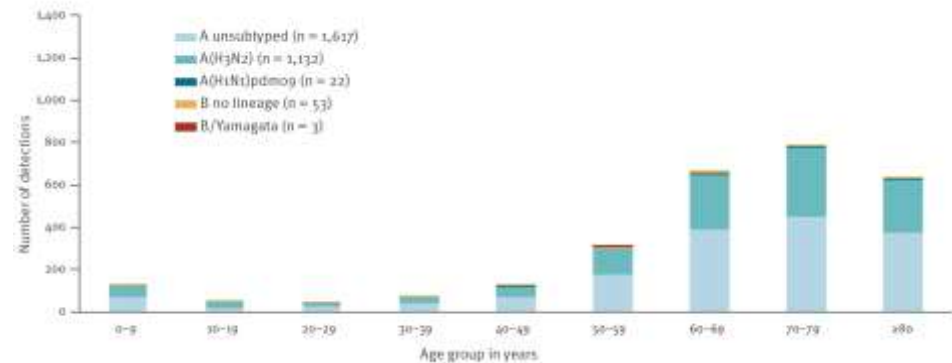
Dwyer et al., Comparison of the Outcomes of Individuals With Medically Attended Influenza A and B Virus Infections Enrolled in 2 International Cohort Studies Over a 6-Year Period: 2009-2015. Open Forum Infect Dis. 2017;4(4):ofx212.

Admission pour grippe en réanimation Europe : saisons 2016-2017 & 2017-2018

2016-2017 : 3 959 cas



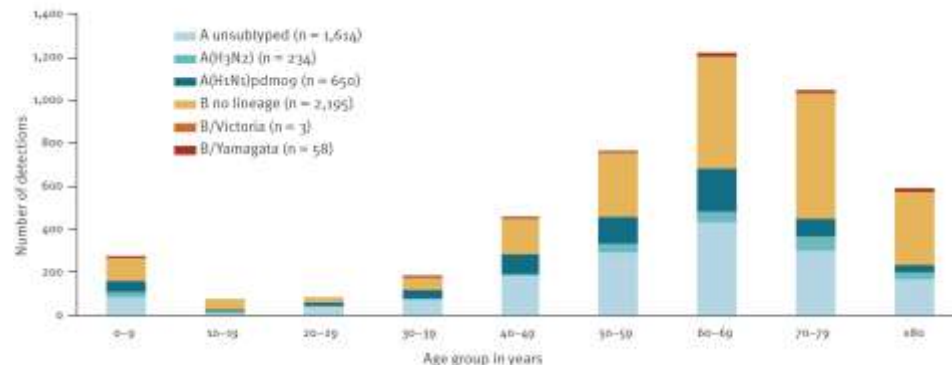
- Subtype A(H1) %
- Subtype A(H3) %
- Type A unsubtype %
- Type B %



2017-2018 : 7 789 cas



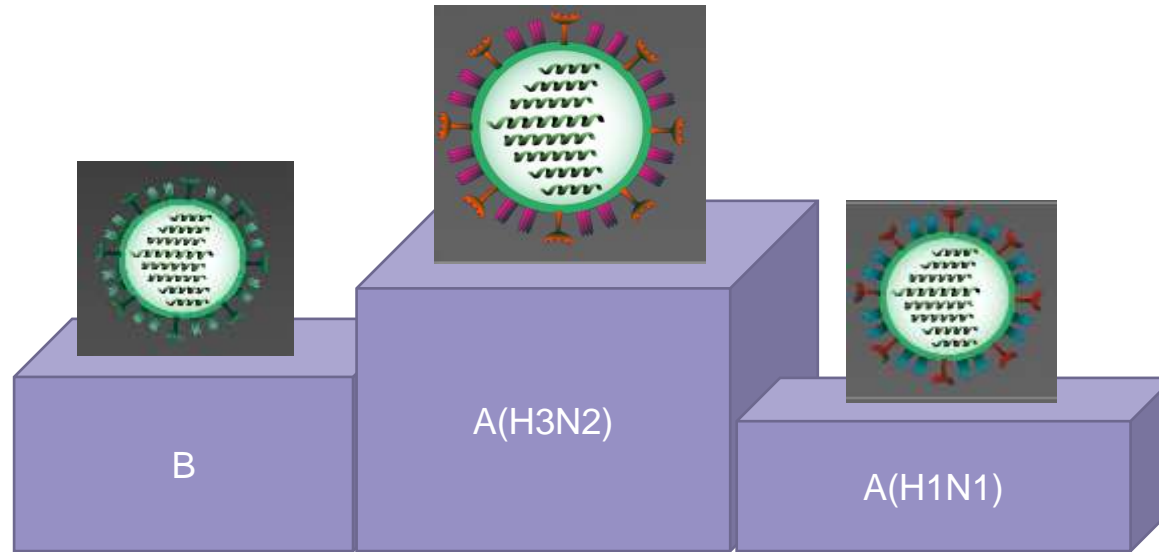
- Subtype A(H1) %
- Subtype A(H3) %
- Type A unsubtype %
- Type B %



Adlhoch et al., Dominant Influenza A(H3N2) and B/Yamagata Virus Circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 Seasons, Respectively. Euro Surveill. 2018;23(13):18-00146.

Mortalité

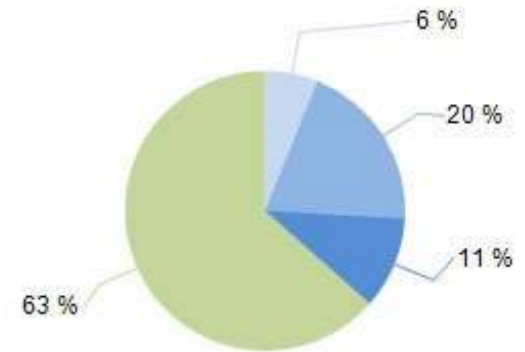
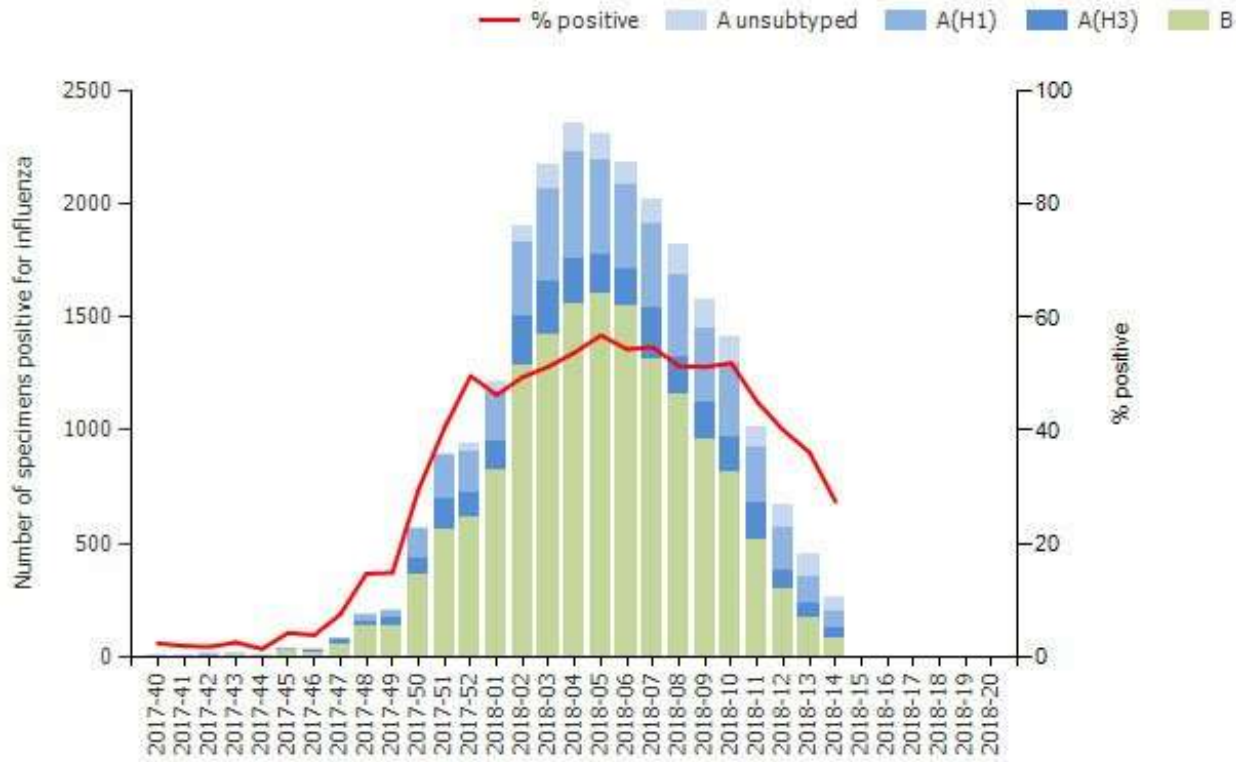
Mortalité liée à la grippe population générale (Etats Unis)



- De 1990 à 1999
 - Annuellement :
 - 8 097 ± 3 084 décès par pneumonies et grippe
 - 36 155 ± 11 055 décès par atteinte respiratoire et atteinte cardiovasculaire
 - Virus B : 1^{er} en 1979-80

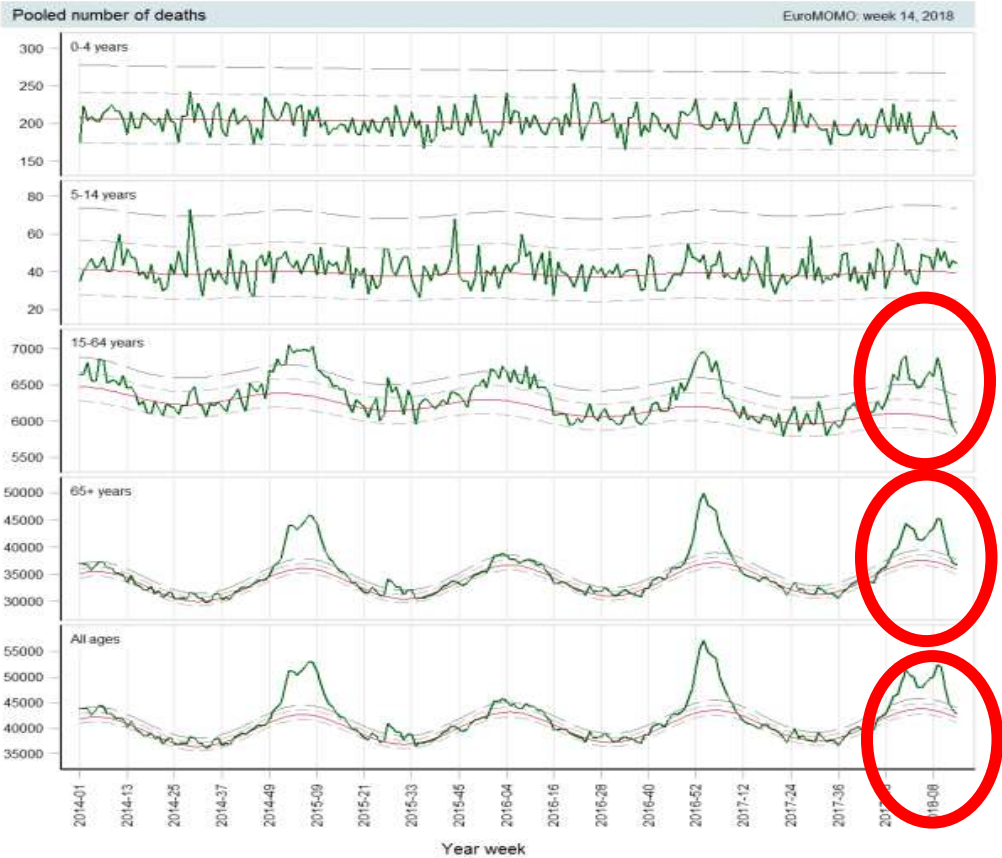
Thompson et al., Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003;289(2):179-86.

Virus grippaux en Europe : données globales 2017-2018



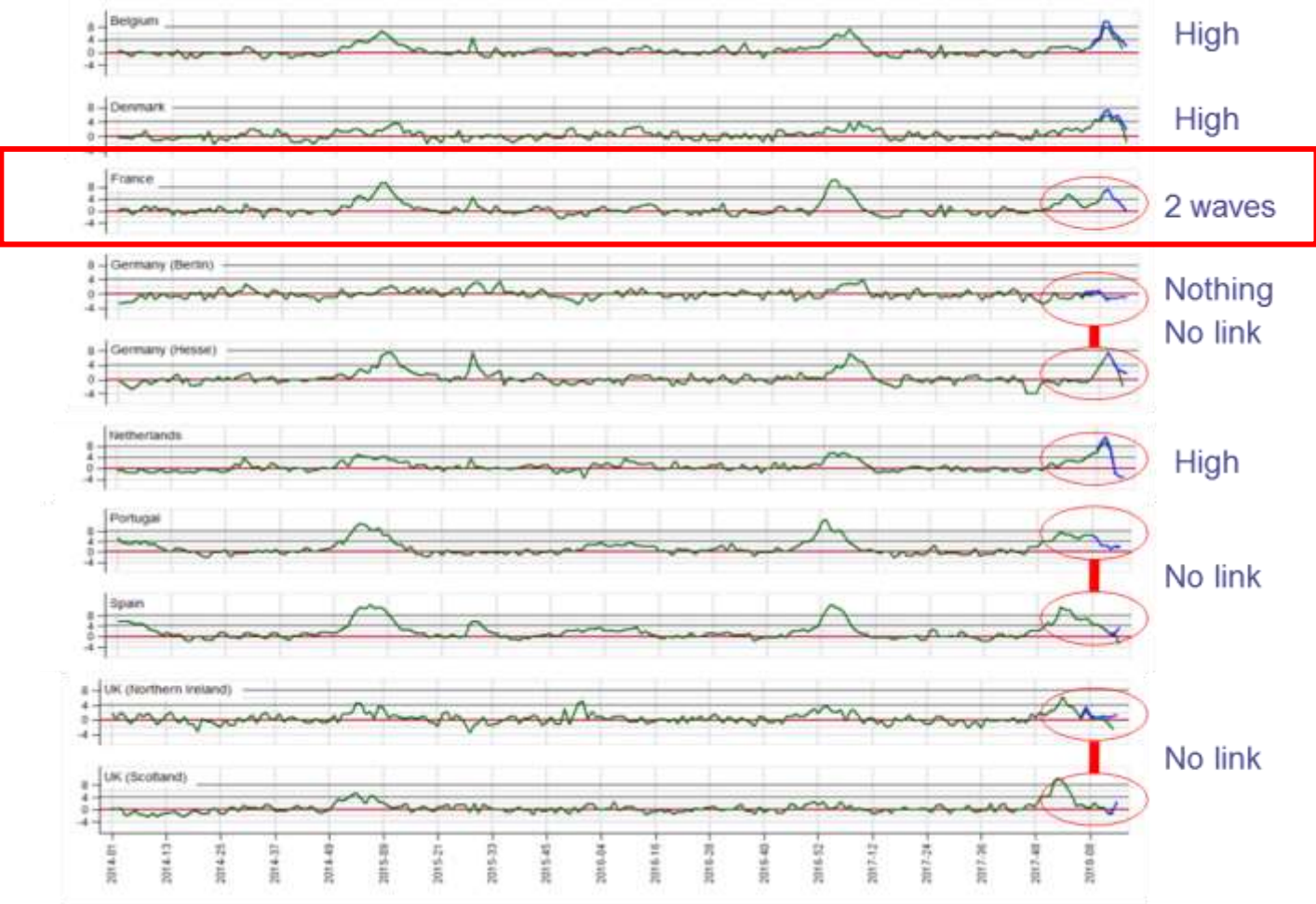
<https://flunewseurope.org>, accédé le 6 juin 2018

Mortalité cumulée en Europe selon l'âge



http://www.euromomo.eu/bulletin_pdf/2018/2018_17_bulletin.pdf, accédé le 20 mai 2018

Mortalité cumulée en Europe selon le pays



http://www.euromomo.eu/bulletin_pdf/2018/2018_17_bulletin.pdf, accédé le 20 mai 2018

Mortalité en réanimation en Europe

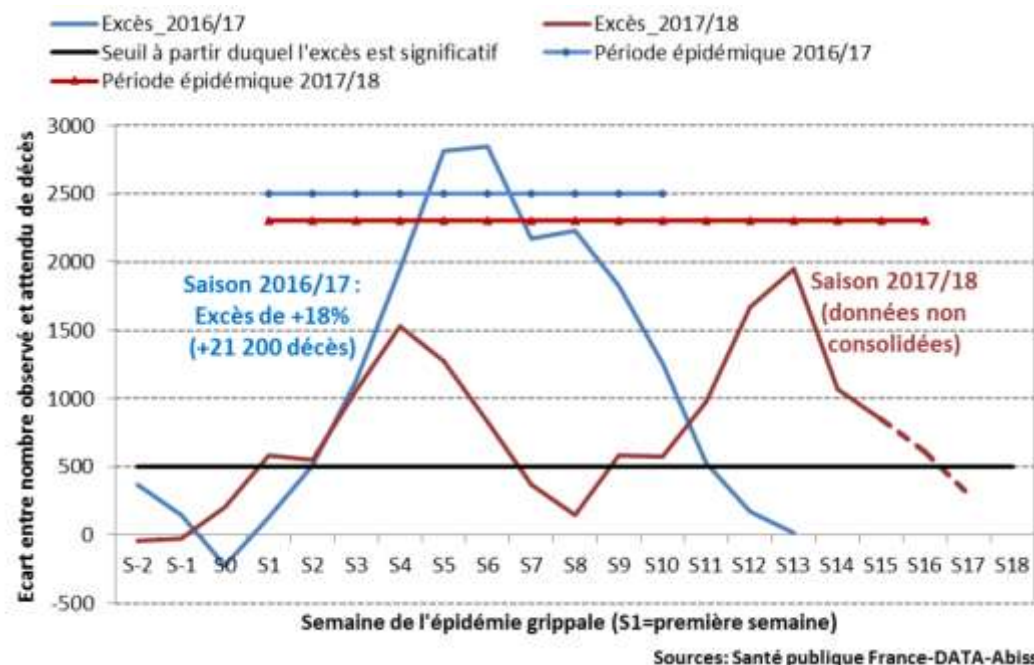
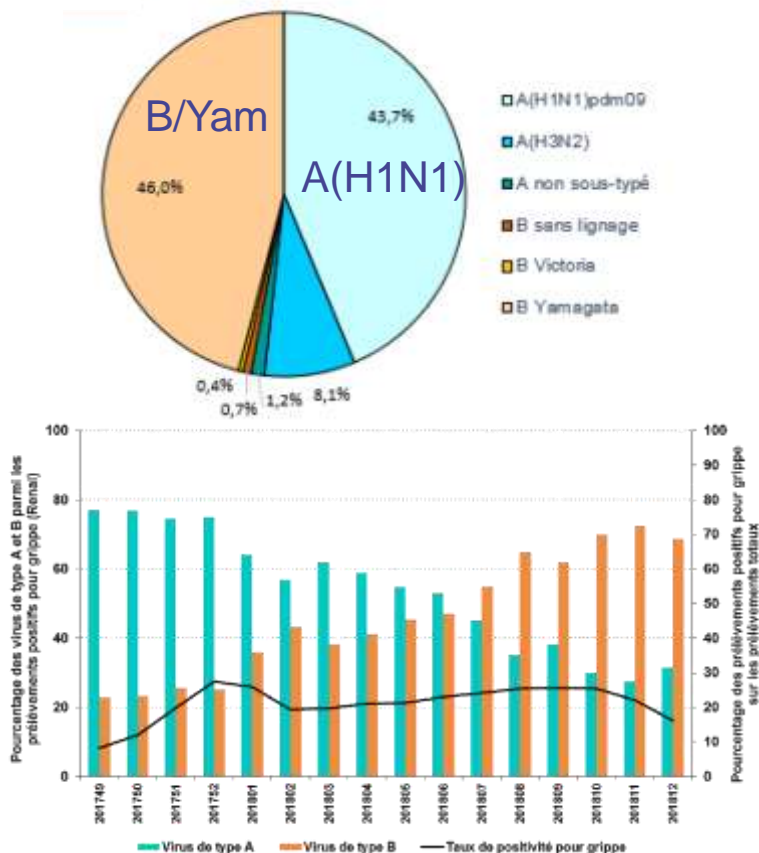
| | Décès | B | A(H1N1)pdm09 | A(H3N2) | A non typé |
|---------|-------|-----------|--------------|-----------|------------|
| Saison | N | % (n) | % (n) | % (n) | % (n) |
| 2016-17 | 599 | 1% (5) | 0,5% (3) | 44% (266) | 54% (325) |
| 2017-18 | 851 | 49% (420) | 15% (124) | 5% (42) | 31% (265) |

Adlhoch et al., Dominant Influenza A(H3N2) and B/Yamagata Virus Circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 Seasons, Respectively. Euro Surveill. 2018;23(13):18-00146.

Excès de mortalité hospitalière saisons 2016-17 et 2017-18 (France)

- 2017-18

- 17 900 décès toute cause, 13 000 attribuables à la grippe, 93% chez les 65+ ans



Santé publique France. Bulletin épidémiologique grippe, semaine 16. Bilan préliminaire. Saison 2017-2018.
http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance/Bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-16_-Bilan-preliminaire.-Saison-2017-2018, accédé le 20 mai 2018

Complications au cours de la grippe

● Etude Fluvac, 6 CHU

- Age médian : 68 ans (grippe A) vs 66 ans (grippe B)
- Plus de comorbidités respiratoires chroniques pour la grippe A (44% [185] vs 31% [45] grippe B)
- Pas d'autres différences

| | Grippe A 75% (422) | Grippe B 25% (144) |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Dyspnée | 72% (302) | 59% (85)* |
| Complications | 47% (198) | 39% (48) |
| Pneumonie | 24% (100) | 30% (43) |
| Défaillance respiratoire | 22% (91) | 17% (25) |
| Défaillance cardiaque | 13% (54) | 9% (13) |
| SDRA | 11% (46) | 8% (12) |

* $P = 0,001$

Loubet et al., Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study. J Clin Virol. 2016;79:68-73.

ORIGINAL ARTICLE

Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection

Jeffrey C. Kwong, M.D., Kevin L. Schwartz, M.D., Michael A. Campitelli, M.P.H.,

- Dans les 7 jours suivant un prélèvement positif pour influenza :
 - 20 vs 3 admissions/semaine pour infarctus du myocarde
- Ratio des incidences (RI)=6,05 pendant ces 7 jours

| Virus | RI (IC 95%) |
|--------------|--------------------|
| Influenza B | 10,11 (4,37-23,38) |
| Influenza A | 5,17 (3,02-8,84)* |
| VRS | 3,51 (1,11-11,12) |
| Autres virus | 2,77 (1,23-6,24) |

* $P=0,19$ grippe A vs B

Kwong et al., Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):345-353.

Conclusion (1)

- Selon vous, la grippe B est :
 - Moins grave que la A
 - Aussi grave que la A
 - Plus grave que la A
 - Pas d'opinion

Conclusion (2)

- Les virus B sont responsables d'une morbi-mortalité non négligeable
- L'intensité dépend de la prédominance des virus circulants d'une saison à l'autre
- Le virus A(H3N2) est souvent le plus fréquent et, de fait, responsable du fardeau le plus lourd en valeur absolue
- Ils doivent bénéficier des mêmes mesures de prévention