

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE

Faculté de [Discipline]

École doctorale pluridisciplinaire

Thèse pour le doctorat en Recherche clinique,
innovation technologique, santé

Olivier Fléchelles

Études épidémiologiques régionales et nationales des infections virales respiratoires sévères de l'enfant : Intérêts pour la prise en charge préventive et curative.

Sous la direction du Professeur Raymond Césaire et du Professeur Philippe Juvet

Soutenue le 30 novembre 2018 à Fort de France (Martinique)

N : [0000AGUY0000]

Jury :

André CABIE, Professeur d'Infectiologie PU-PH, Université des Antilles EA 4537, Université des Antilles CHU Martinique, **Président**

Patricia MONNIER, Professeur de Gynécologie Professeur Agrégée de l'Université de Nancy en détachement, centre Universitaire de santé McGill, Université McGill Montréal, Québec, Canada, **Rapporteuse**

Mathieu NACHER, Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention, Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane (INSERM CIC 1424), **Rapporteur**

Raymond CESAIRE, Professeur de Virologie, EA 4537, Université des Antilles, **Directeur**

Philippe JOUVET, Professeur Titulaire de Pédiatrie, Laboratoire en Soins Critiques Respiratoires, Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, **Directeur**

Astrid VABRET, Professeur des Universités PUPH, Laboratoire de Virologie / EA 2656 GRAM, Université de Caen / CHU de Caen, **Examineuse**

Fatiha NAJIOULLAH, PH de virologie, laboratoire de Virologie / EA 4537, CHU Martinique, **Examineuse**

Sandrine ESSOURI, Professeur adjoint de Clinique, Laboratoire en Soins Critiques Respiratoires, Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, **Examineuse**

Remerciements

Je voudrais sincèrement remercier :

Le Pr Raymond Césaire, codirecteur de cette thèse à Fort de France

Pour ses conseils, sa disponibilité et son soutien pendant ce travail de thèse en Martinique

Le Pr Philippe Jovet, codirecteur de cette thèse à Montréal

Pour ses conseils, sa disponibilité, son soutien sans faille pendant ce travail de thèse. Je tiens à souligner ses compétences humaines qui m'ont permis de ne pas abandonner quand de temps en temps cette idée m'a effleuré.

Le Pr André Cabié, Président à Fort de France.

Pour avoir accepté au pied levé de présider mon jury de thèse. Pour ses longues années d'échanges et ses conseils en infectiologie au CHU Martinique lorsque j'en ai eu besoin pour les prises en charges de mes petits malades, tant en clinique qu'en recherche

La Pr Patricia Monnier, Rapporteuse à Montréal

Pour avoir accepté au pied levé de rapporter ce travail. Sachant combien de temps cela demande et connaissant son agenda chargé, je mesure pleinement l'aide apportée et je lui en serais toujours reconnaissant.

Le Pr Mathieu Nacher, Rapporteur à Cayenne

Pour avoir accepté de rapporter ce travail et pour sa disponibilité

La Pr Astrid Valbret, Examinatrice à Caen

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour sa disponibilité

Le Dr Fatiha Najioullah, Examineuse à Fort de France

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour sa disponibilité. Mais également pour son implication dans un des 4 articles et ses conseils précieux sur la virologie lors de la prise en charge de malades en commun

Le Dr Sandrine Essouri, Examineuse à Montréal

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour sa disponibilité. Je suis très content de pouvoir fermer la boucle de cette aventure avec elle car elle était déjà là lors de la première évocation de ce travail à Montréal

Les Dr Jérôme Pignol, Emmanuel Jolivet, Sophie Ketterer, Alexandre Bretonneau et toute l'équipe de réanimation pédiatrique et néonatale du CHUM

Sans eux, cette longue aventure n'aurait pas été possible

Aux co-auteurs des articles inclus dans cette thèse

Pour leur contribution à ces articles et tout le travail fait ensemble

Résumé

Les virus respiratoires induisent de nombreuses et fréquentes pathologies en pédiatrie avec une morbidité importante. Ces virus sont bien connus car étudiés depuis longtemps mais ils sont en évolution constante. L'apparition des antibiotiques, des antiviraux, des soins intensifs, de la vaccination, les connaissances sur l'hygiène ont transformé l'impact de ces virus sur les populations humaines. Nos modes de vie principalement citadins favorisent la diffusion virale locale par le regroupement de presque tous les enfants dans des crèches ou des écoles. De même l'explosion récente des moyens de transport en particulier aérien qui ont reliés physiquement tous les pays du monde entre eux et qui accentuent la diffusion virale mondiale. Faut-il appliquer les mêmes raisonnements dans tous les pays du monde pour lutter contre ces infections ? Cette thèse apporte de nouvelles connaissances sur ce sujet en se focalisant sur les virus influenza et le virus respiratoire syncytial :

- 1) Pendant la pandémie H1N1 au Canada, la mise en évidence de l'augmentation des hospitalisations des enfants asthmatiques, paradoxalement moins souvent ventilés durant leurs séjours en réanimation pédiatrique.
- 2) L'intérêt de la vaccination contre le virus pandémique H1N1 pour diminuer le recours à la ventilation assistée chez les enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique.
- 3) Le Canada n'a pas connu de 3^{ème} vague pandémique en raison d'une campagne vaccinale massive qui bien que tardive, a été efficace même 1 an plus tard.
- (4) La saisonnalité de la bronchiolite dans les régions tropicales est très différente de celle retrouvée dans les pays tempérés et nécessite de réajuster les recommandations de prise en charge à l'aune des données locales

En décrivant la cinétique et l'impact de la pandémie grippale de 2009 sur les enfants hospitalisés en soins intensifs pédiatriques au Canada d'Octobre 2009 à Mars 2011, en comparant cette cohorte à une cohorte similaire en France Hexagonale, et en décrivant 2 épidémies de VRS en Martinique en 2007 et 2008 pour confronter ces données avec celles décrites dans les pays tempérés, ce travail illustre combien nos connaissances doivent toujours être remises en question du fait de l'évolution du climat, de l'évolution de la société et de l'évolution des connaissances médicales.

Abstract

Respiratory viruses are responsible for much pediatric pathology with significant morbidity. These viruses are well known for a long time but are subject to constant changes. The development of antibiotics, antivirals, intensive care, vaccination, knowledge on hygiene has modified the impact of these viruses on human populations. Our predominantly urban lifestyles support local viral spread by bringing almost all children together in nurseries or schools. In the same way, the large use of modern transport facilities especially air transport (which connect all continents between them) facilitate the world viral spread. In this new environment, should we apply the same medical reasoning all over the world to fight against these infections? This thesis brings new knowledge on this topic, focusing on influenza virus and syncytial respiratory virus:

- 1) During Influenza A(H1N1)pdm09, hospitalizations of children with asthma increase, but they were least often to be ventilated during their pediatric intensive care stay.
- 2) The value of vaccination against the pandemic virus to reduce the use of assisted ventilation in children hospitalized in Pediatric Intensive Care Unit.
- 3) Canada did not experience a third pandemic wave in 2010 because of a massive vaccination campaign that, even late, was effective one year later.
- 4) The bronchiolitis season in the tropics is different from what we know in temperate countries. It is mandatory to adjust management recommendations in the light of regional data.

By describing the kinetics and impact of the 2009 influenza pandemic on children in pediatric intensive care in Canada from October 2009 to March 2011, comparing this cohort to a similar cohort in France, and comparing 2 epidemics of VRS in Martinique (French West Indies) in 2007 and 2008 with those that have been carried out in temperate countries, this thesis is an example why we have to constantly question our knowledge because of climate change, change in society and medical knowledge evolution

Table des matières

Contenu

Remerciements	3
Résumé	5
Abstract	6
Table des matières	7
Abréviations	9
Liste des Figures	10
Liste de tableaux.....	11
Liste des publications	12
Introduction et objectifs de la thèse	13
Etat des connaissances.....	16
Etat des connaissances sur les infections respiratoires virales chez l'enfant	17
Epidémiologie	18
Symptomatologie clinique.....	19
Les virus respiratoires.....	25
Traitement.....	28
Etat des connaissances sur la grippe chez l'enfant	29
Les virus de la grippe et leurs modifications antigéniques	29
La physiopathologie de l'infection grippale	34
Epidémiologie	38
Symptomatologie et diagnostic.....	39
Traitement.....	40
Définition des pandémies grippales	43
Systèmes de surveillance des épidémies et système de santé	45
Contribution scientifique de la recherche effectuée	53
Etat des connaissances sur le Virus Respiratoire Syncytial	54
Structure du virus	54
Physiopathologie	55
Epidémiologie	55
Symptomatologie et diagnostic.....	57
Traitement.....	57

Particularités des pays tropicaux.....	59
Contribution scientifique de la recherche effectuée	60
Résultats.....	61
Premier article.....	63
Deuxième article.....	75
Troisième article.....	87
Quatrième article	113
Discussion.....	138
Les constats	139
Il est essentiel de connaître l’impact de la géographie locale sur le développement des épidémies de virus respiratoires	139
Un manque de connaissances sur certains aspects peut compliquer l’optimisation des prises en charge	141
Populations vulnérables	142
Le système de soins et les risques encourus pendant les épidémies	143
Les solutions proposées par cette thèse.....	144
L’adaptation du système de soins et la nécessité d’un système de surveillance performant	144
L’importance de l’information des populations.....	147
Conclusion et perspectives d’avenir.....	149
Bibliographie.....	151

Abréviations

ARN	Acide Ribonucléique
CDC	Center for Disease Control and Prevention
DBP	Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DFA	Département Français d'Amérique
GISRS	Global Influenza Surveillance and Response System
H1N1	Hémagglutinine 1, Neuraminidase 1
HA	Hémagglutinine
IgA	Immunoglobuline A
IMC	Index de Masse Corporelle
Influenza A(H1N1)pdm09	Virus de la grippe pandémique 2009
IRA	Infections Respiratoires Aiguës
NA	Neuraminidase
NP	Nucléoprotéine
NS1	Non Structural protein 1
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSAGE	Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies
RBS	Receptor Binding Site
USA	United States of America
VAS	Voies Aériennes Supérieures
VRB	Voies Respiratoires Basses
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

Liste des Figures

Figure 1 : schéma de l'appareil respiratoire.....	17
Figure 2 : causes des décès chez les enfants de moins de 5 ans.....	18
Figure 3 : schéma de l'arbre trachéo bronchique	23
Figure 4 : image radiologique d'une pneumonie	24
Figure 5 : virus présents chez les enfants hospitalisés pour wheezing en fonction de l'âge et des saisons	25
Figure 6 : exemple de prospectus à destination du grand public	258
Figure 7 : schéma de la structure virale du virus influenza	31
Figure 8 : réassortiments inter gènes permettant la contamination humaine et l'émergence des 4 dernières pandémies.....	34
Figure 9 : schéma de la réaction immunitaire déclenchée par le virus grippal	36
Figure 10 : description des différentes phases d'une pandémie telle que définies par l'OMS.....	48
Figure 11 : systèmes de surveillance de la Grippe en France en 2017.....	50
Figure 12 : schéma de la structure virale du Virus Respiratoire Syncytial	54

Liste de tableaux

Tableau 1 : principales étiologies virales selon le site de l'infection.....	26
Tableau 2 : cassures et glissements du virus grippal, types et conséquences.....	32

Liste des publications

Premier article

O.FLECHELLES, R.FOWLER, P.JOUVET. H1N1 pandemic: clinical and epidemiologic characteristics of the Canadian pediatric outbreak. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Jun;11(6),555-63.

Deuxième article

O.FLECHELLES, O.BRISSAUD, R.FOWLER, T.DUCRUET, P.JOUVET, the Pediatric Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative and Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques. Pandemic influenza 2009: Impact of vaccination coverage on critical illness in children, a Canada and France observational study. World J. Clin. Pediatr. 5(4), 374–382 (2016).

Troisième article

O.FLECHELLES, R.FOWLER, R.CESAIRE, P.JOUVET, Pediatric Canadian Critical Care Trials Group H1N1. Pandemic influenza 2009: Did we have a third Influenza A(H1N1)pdm09 wave in Canada? Accepté par PlosOne sous réserve de correction le 17 juillet 2018.

Quatrième article

F.NAJIOULLAH, P.BANCONS, R.CESAIRE, O.FLECHELLES. Prophylaxis of Palivizumab for bronchiolitis in tropical climate, what are the consequences of local epidemiology? Soumis à American Journal of Tropical Medicine and Hygiene le 11 mai 2018.

Introduction et objectifs de la thèse

Lors d'une conférence de presse tenue le 10 août 2010, le Dr Chan, Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé, déclara : « ... *les pandémies sont imprévisibles et peuvent nous surprendre. Il n'y a pas deux pandémies semblables. Celle-ci s'est avérée beaucoup moins grave que ce que nous avons pu craindre il y a un peu plus d'un an. Cette fois-ci, nous avons eu beaucoup de chance. Le virus n'a pas muté pendant la pandémie vers une forme plus mortelle. Il n'est pas apparu de résistance généralisée à l'oseltamivir. Le vaccin s'est avéré bien adapté aux virus en circulation et son innocuité s'est révélée excellente grâce à une bonne préparation et à un appui de la communauté internationale* »

Ce texte restitue parfaitement l'ambiance dans laquelle s'est déroulée la pandémie H1N1 avec un mélange d'inquiétude et de soulagement car la pandémie n'a pas ressemblé à celle gravissime de 1918, mais on a aussi observé une perte de crédibilité des « experts » et leur difficulté à faire passer des messages importants dans un contexte de méfiance. Il souligne également l'importance de la recherche et développement pour parvenir à fabriquer un vaccin efficace rapidement, et des antiviraux en nombre suffisant pour soigner les malades atteints de cette infection.

De façon plus générale, les infections respiratoires constituent un problème grave de santé publique du fait qu'elles sont ubiquitaires d'une part et d'autre part du fait de leur fréquence, de leur gravité potentielle avec un taux de mortalité majeur pour la population mondiale dont la population pédiatrique. Elles sont aussi anciennes que l'humanité et de ce fait largement décrites mais comme les virus en cause sont en perpétuelle évolution, ils nécessitent toujours une attention particulière de la part de la communauté scientifique. Comme pour beaucoup de pathologies, nous n'en avons qu'une connaissance parcellaire et en particulier en ce qui concerne leur impact sur les enfants vivants dans les régions tropicales.

Pour nous aider à analyser ces problématiques, nous bénéficions d'outils statistiques, les études épidémiologiques. Il en existe 3 types principaux : (1) les études descriptives qui visent à décrire un phénomène par sa fréquence, le nombre de cas atteints, les caractéristiques des cas. (2) Les études analytiques qui cherchent à comprendre ce qui détermine un phénomène ou qui cherchent à évaluer un lien, un risque comme les études cas-témoins ou de cohorte. Ces 2 types d'études qui sont menées au sein des populations sans interventions contrôlées sont appelées études observationnelles. (3) Quand l'intervention est contrôlée, il s'agit d'études expérimentales (dans lesquelles sont classés les essais randomisés contrôlé par exemple). Dans ce travail, les outils utilisés sont de type observationnel car aucune intervention n'a été pratiquée.

Les infections respiratoires de l'enfant posent un certain nombre de questions que nous avons étudiées et rapportées dans cette thèse.

Quelle est l'épidémiologie des deux principales infections virales sévères de l'enfant ie infection à influenza et virus respiratoire syncytial (VRS) ?

Objectifs spécifiques :

- Prévoir la sévérité d'une épidémie selon la zone géographique concernée
- Poser la question de l'intérêt de la collecte de données prospectives en situation d'épidémie
- Etudier les différences dans la sévérité d'une épidémie et ses facteurs de risque de sévérité chez l'enfant, selon les zones géographiques.
- Etudier l'impact d'un recueil de données en situation d'épidémie sur la prise en charge hospitalière.

L'organisation des soins est-elle adaptée en cas d'épidémie voire de pandémie ?

Objectifs spécifiques :

- Étudier l'adaptation de nos systèmes de soins face à l'afflux hospitalier de malades lors d'une épidémie.
- Étudier l'impact des mesures de prévention sur la diffusion des infections virales respiratoires.
- Étudier les limites de la communication des mesures préventives lors d'une épidémie.

Pour répondre à ces questions, nous avons réunis les données fournies par trois études épidémiologiques réalisées au Canada, en France hexagonale et en Martinique, en milieu de réanimation pédiatrique sur la Grippe et le Virus Respiratoire Syncytial qui sont 2 virus respiratoires évoluant de façon saisonnière avec la possibilité d'épidémie voir de pandémie majeures, notamment pour le virus de la grippe. Nous avons principalement travaillé sur l'étude des différentes épidémies et leurs conséquences dans la population pédiatrique afin de mieux appréhender les risques et en décliner les politiques de santé publique les plus efficaces. Cette thèse de Sciences regroupe 3 articles comme premier auteur sur le virus de la grippe et un comme auteur sénior sur le VRS.

Pour le premier article, j'ai contribué au travail de cette revue systématique par la recherche bibliographique, la sélection des articles et leur analyse ainsi que la rédaction du manuscrit. Pour le deuxième article, j'ai contribué à la mise en forme des bases de données pour pouvoir les exploiter, puis à leur analyse, et enfin à la rédaction. Pour le troisième article, j'ai contribué de la même manière que dans le deuxième article, mais j'ai également participé à la conceptualisation de l'étude. Pour le quatrième article, j'ai contribué à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction du manuscrit.

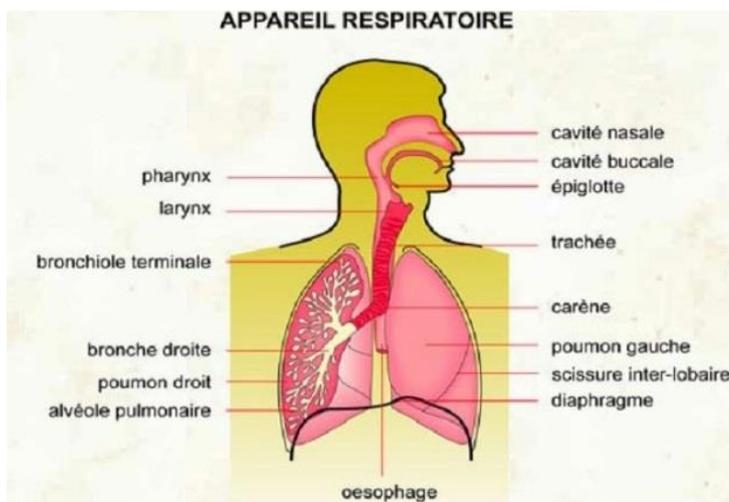
Comme introduction à la présentation de ces articles, un chapitre précise les connaissances actuelles concernant les infections respiratoires chez l'enfant avec un focus sur le virus de la grippe et les pandémies, ainsi que sur le Virus Respiratoire Syncytial.

Etat des connaissances

Etat des connaissances sur les infections respiratoires virales chez l'enfant

Les infections respiratoires aiguës (IRA) chez l'enfant sont extrêmement communes et concernent les enfants de toutes les régions du monde. Elles peuvent toucher n'importe quel organe de l'appareil respiratoire du nez aux alvéoles pulmonaires. Elles sont provoquées par différents pathogènes mais principalement par les virus et les

Figure 1 : schéma de l'appareil respiratoire



Ref : Dictionnaire visuel. <https://infovisual.info/fr/corps-humain/appareil->

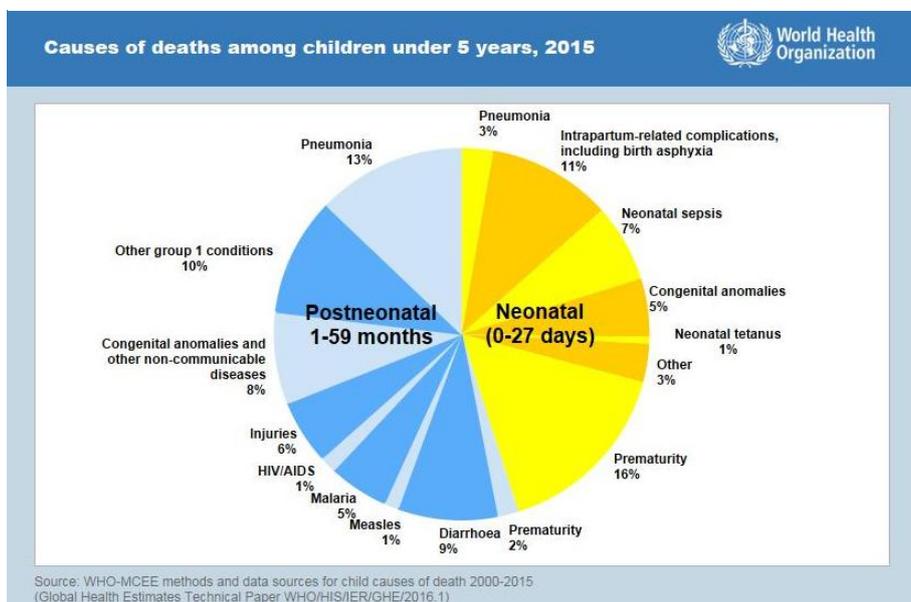
bactéries. On distingue couramment les infections respiratoires basses (pneumonie, pneumopathie, bronchiolite, bronchite ou trachéobronchite aiguë), qui sont potentiellement les plus dangereuses et qui touchent le parenchyme pulmonaire, les bronchioles et/ou les bronches (infections intrathoraciques), des infections respiratoires hautes plus bénignes (rhinopharyngite, angine, sinusite maxillaire aiguë, laryngite). Mais chez l'enfant vulnérable, une infection qui se manifeste d'abord par des symptômes bénins peut parfois s'aggraver en infection respiratoire basse comme une pneumonie notamment lorsqu'il souffre d'une maladie concomitante comme la diarrhée ou le paludisme (Wardlaw et al. 2006). Même dans les pays développés, ces maladies induisent une forte morbidité reflétée par un taux d'hospitalisation élevé dans la population pédiatrique. A titre d'exemple, il a été observé, dans le nord de la Californie, qu'en fonction des saisons de prédominance de la grippe ou du virus respiratoire syncytial, elles varient de 231 à 309 hospitalisations pour 100 000 personne-mois entre 0 et 1 an, de 53 à 51 entre 2 et 4 ans, et de 19 à 28 entre 5 et 17 ans (Izurieta et al. 2000).

Epidémiologie

Morbidité et mortalité

Le poids relatif des infections respiratoires basses est le plus important de toutes les autres pathologies actuellement recensées en période post-néonatale (Mizgerd 2006). En 2015, dans le monde, chez

Figure 2 : causes des décès chez les enfants de moins de 5 ans



l'enfant de moins de 5 ans, les pneumonies post-natales représentaient 13% des causes de décès soit la première cause de mortalité postnatale, avant les diarrhées, le paludisme et les accidents (« WHO | Causes of child mortality » 2015). La plupart des décès d'enfants imputables aux pneumonies surviennent dans les régions les plus pauvres du monde dont près de 90% en Afrique subsaharienne et en Asie du sud. Mais même dans les pays développés, les infections respiratoires sont une des causes les plus fréquentes de consultations médicales (Thornton et al. 2015a). Ces infections souvent bénignes initialement (rhinite, pharyngite, conjonctivite), ne nécessitent qu'un simple traitement symptomatique. Mais elles peuvent se compliquer et évoluer en différentes pathologies plus sévères comme les otites moyennes aiguës, les sinusites, les ethmoïdites, ou les infections respiratoires basses virales ou bactériennes (Chonmaitree et al. 2015). On évalue à un tiers les enfants avec une infection respiratoire haute qui vont évoluer vers une infection respiratoire basse (Tregoning et Schwarze 2010).

Facteurs de risque d'infection respiratoire

Les enfants pauvres et dénutris qui vivent dans des zones difficiles d'accès sont les plus exposés (Organisation mondiale de la Santé, UNICEF, et others 2013). Ces infections surviennent le plus souvent durant la première année de vie avec une fréquence inversement proportionnelle au nombre d'années de l'enfant (6 à 8 épisodes par an pendant la première année de vie), et environ les deux tiers des enfants feront au moins un épisode respiratoire (Regamey et al. 2008; Heikkinen et Järvinen 2003). Les autres facteurs de risque connus et récemment évalués sont le petit poids de naissance, l'absence d'allaitement maternel exclusif, l'utilisation de combustibles solides à l'intérieur des habitations (Rudan et al. 2013).

Transmission

Les IRA sont transmises par 3 mécanismes principaux qui varient selon les pathogènes en cause dans l'infection. Le premier mécanisme est le manuportage avec une contamination directe des mains par des sécrétions contenant le pathogène ou une contamination indirecte des mains par contact de celles-ci sur des surfaces inertes contaminées par la stagnation de gouttelettes porteuses de virus. Le deuxième mécanisme est la présence de petites particules en aérosol s'attardant dans l'air puis inhalées. Le troisième mécanisme est la contamination directe par un aérosol émis lors d'un éternuement ou d'un effort de toux par un malade ou un porteur sain (Heikkinen et Järvinen 2003). Tous ces mécanismes sont impliqués dans la diffusion des IRA bien que le mécanisme principal puisse être différent d'un pathogène à l'autre.

Symptomatologie clinique de l'infection respiratoire basse

Elles se manifestent principalement par l'association d'une tachypnée avec une respiration sifflante, de la toux et une détresse respiratoire plus ou moins sévère. En cas d'infection grave, on peut observer un battement des ailes du nez, un tirage intercostal, sus-claviculaire, une cyanose. L'auscultation pulmonaire permettra de retrouver le sifflement, des râles, des crépitants. Les symptômes sont identiques dans les pneumonies virales ou bactériennes. Les signes cliniques vont évoluer en fonction de l'âge avec un enrichissement de la symptomatologie tout au long de la croissance de l'enfant en rapport avec l'accroissement de la force musculaire et l'augmentation des

volumes d'échanges gazeux. Dans le but d'être efficace lors du diagnostic clinique puis de la prise en charge, l'OMS a défini les infections respiratoires basses parmi les IRA comme celles associant la toux, une polypnée et une dyspnée, la présence d'un tirage intercostal ou d'un stridor sont un signe de gravité (OMS 2016). Cette définition clinique présente l'avantage de pouvoir être utilisée partout dans le monde mais est un peu réductrice et est insuffisante dans les pays développés où les moyens diagnostiques radiologiques et biologiques permettent une plus grande précision diagnostic et donc une prise en charge plus spécifique.

Infections des voies aériennes supérieures (VAS) ou infections respiratoires hautes

Rhinopharyngite

C'est l'infections la plus commune de l'enfant et elle est liée à de nombreux virus : rhinovirus, bocavirus, adénovirus, entérovirus, métapneumovirus, coronavirus, virus respiratoire syncytial (VRS), myxovirus influenzae et parainfluenzae. Elle associe fréquemment de la fièvre, une douleur pharyngée, une obstruction nasale, une rhinorrhée claire ou purulente, des adénopathies cervicales bilatérales. L'évolution est bénigne le plus souvent.

Angine

L'angine érythémato-pultacée est la plus fréquente, et est cliniquement caractérisée par l'association fièvre, dysphagie, inflammation des amygdales et adénopathies cervicales bilatérales. Le plus souvent, elle est liée aux virus précédemment cités mais elle peut également être d'origine bactérienne sans qu'il y ait de signes cliniques francs permettant une distinction aisée entre angine virale ou bactérienne (en dehors des angines à fausses membranes, angines ulcéro-nécrotiques ou vésiculeuses). L'évolution est le plus souvent favorable mais peut parfois se compliquer par des otites moyennes aiguës, sinusites, phlegmons péri-amygdaliens. Le streptocoque β hémolytique à l'origine d'une angine érythémato-pultacée et dont l'évolution peut conduire au rhumatisme articulaire aiguë, est la cause d'une surutilisation d'antibiotique en l'absence de méthode simple diagnostique. Les tests de diagnostic rapide d'utilisation relativement récente devraient permettre de diminuer les prescriptions abusives d'antibiotiques dans un futur proche.

Otite moyenne aiguë

L'otite est très fréquente chez l'enfant, survenant souvent à la suite d'une rhinopharyngite et est souvent d'origine virale. Cliniquement, la douleur est intense (fonction de l'importance de la pression du liquide intra-auriculaire sur le tympan) et l'audition est diminuée mais ce signe est difficile à retrouver chez l'enfant. L'examen du conduit auditif met en évidence une membrane tympanique rouge et/ou bombée qui fait le diagnostic. Si le tympan est bombé, on évoquera une otite bactérienne.

Sinusites aiguës

Les sinus sont des cavités creusées dans les os de la face qui se développent jusqu'à l'âge de 20 ans. Seules des ébauches de sinus maxillaires et ethmoïdaux sont présentes à la naissance. Les sinusites commencent le plus souvent par une rhinopharyngite qui entraîne une altération des capacités épuratoires de l'appareil cilié naso-sinusal provoquant un défaut d'aération du sinus qui s'enflamme. Le sinus ne respire plus et le mucus ne s'évacue plus dans le nez favorisant la colonisation microbienne par des bactéries (pneumocoques, haemophilus influenzae, branhamella catarrhalis, streptocoques, staphylocoques), des virus et plus rarement des champignons. Les différentes localisations sont liées à l'apparition progressive des cavités dans l'enfance :

- Sinus ethmoïdal : nourrisson
- Sinus maxillaire : 4-6 ans
- Sinus frontal : 11-13 ans
- Sinus sphénoïdal : après 15ans

Ethmoïdite

Elle peut être sévère et impressionnante chez le nourrisson. Il s'agit d'une urgence médicale qui doit être traitée par antibiotique. L'infection se développe au contact de la cavité orbitaire, les paupières se mettent à gonfler avec un œdème inflammatoire franc, une rhinorrhée et une forte fièvre.

Sinusite maxillaire ou frontale

Elle apparaît chez l'enfant plus grand. La symptomatologie est typique avec une douleur faciale majorée par la pression ou par la position penchée en avant (maxillaire : douleur sous les yeux pouvant irradier dans la cavité buccale ; frontale : douleur dans la région frontale). Les écoulements nasaux sont plus abondants et parfois unilatéraux.

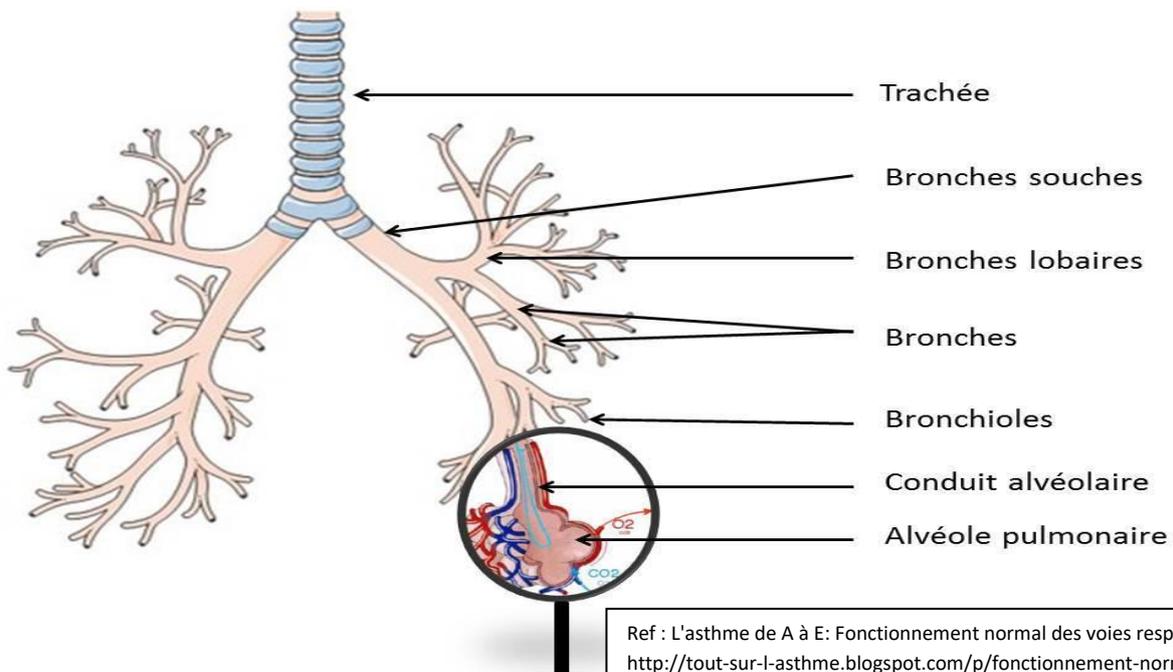
La laryngotrachéite

C'est une maladie virale dont l'inflammation des muqueuses diminue le diamètre de la région sous-glottique induisant la détresse respiratoire. Elle atteint principalement les nourrissons en raison de la petite taille du conduit respiratoire. La clinique est caractéristique avec une toux dite « aboyante » et un stridor. Le risque chez l'enfant est l'obstruction des voies aériennes supérieures. Ce risque est estimé par l'importance des signes cliniques de travail respiratoire tels que le degré de tirage sus et sous costal, le rythme respiratoire, l'ampliation thoracique, la cyanose, la fréquence cardiaque, l'agitation puis la somnolence.

Infections des voies respiratoires basses (VRB)

Les poumons renferment des milliers de conduits (les bronches), subdivisés en ramifications plus petites (les bronchioles) qui se terminent par de petits sacs (alvéoles). Il est classique de faire la distinction entre bronchites, bronchiolites et pneumonie en fonction du niveau de l'atteinte de l'arbre alvéolobronchique. La présence de signes de tirage intercostal, sifflements, crépitants/râles bronchiques sont statistiquement reliés aux bronchiolites mais ces signes n'excluent pas l'existence d'une pneumonie (Thornton et al. 2015b). Cette distinction est importante la bronchiolite étant exclusivement d'origine virale, les pneumonies plus fréquemment d'origine bactérienne (Rudan et al. 2013).

Figure 3 : schéma de l'arbre trachéo bronchique



Bronchite ou trachéobronchite aiguë

C'est une inflammation de l'arbre trachéo-bronchique le plus souvent d'origine virale et bénigne.

Cliniquement, elle se présente par une toux sèche devenant progressivement grasse, des expectorations plus ou moins abondantes, une détresse respiratoire modérée, une fièvre modérée.

Le plus souvent l'évolution spontanée est favorable mais elle peut parfois se compliquer en particulier chez les enfants fragiles, par une pneumonie.

Bronchiolite

C'est une inflammation des bronchioles qui sont les dernières ramifications des bronches avant les alvéoles pulmonaires. C'est une des maladies les plus fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant, en particulier durant l'hiver dans les pays tempérés. Cette affection exclusivement virale est dans 80% des cas due au VRS mais aussi à d'autres virus comme les rhinovirus, métagneumovirus, bocavirus, influenzae A et B. Les coinfections virales sont fréquentes avec des taux variés selon les études. La clinique est typique marquée par une rhinopharyngite pendant les premiers jours puis l'apparition d'une toux, une fièvre modérée et le développement d'une dyspnée qui en fait toute la gravité. Elle prédomine à l'expiration avec un freinage en rapport avec la sévérité. L'auscultation pulmonaire retrouve des sibilants mais aussi des crépitants. Le silence auscultatoire est un signe de gravité majeur comme dans toutes les insuffisances respiratoires. Plus l'enfant est jeune, moins la

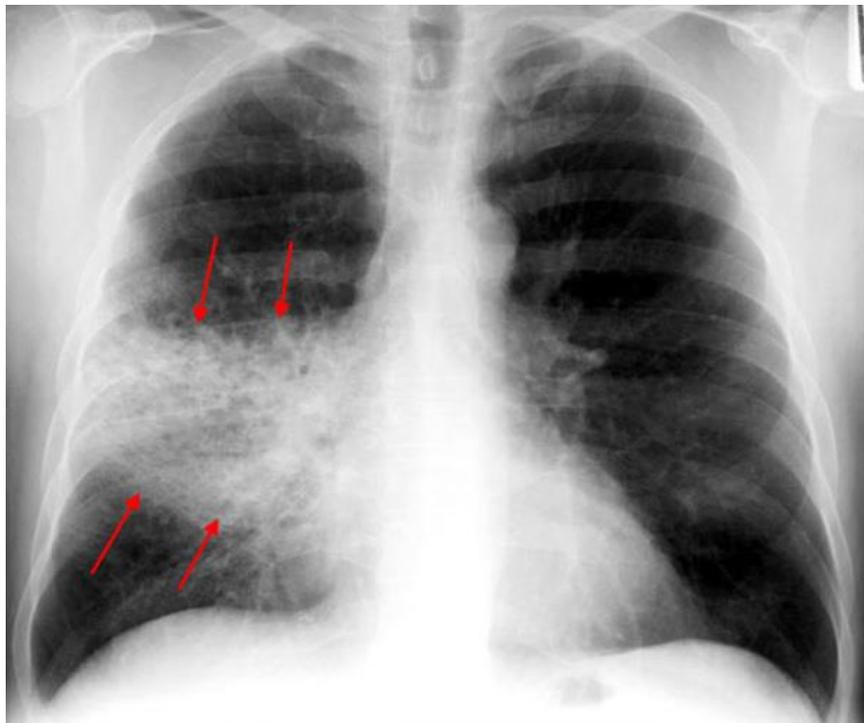
force musculaire est importante et plus le risque d'épuisement augmente d'où le nombre d'hospitalisation inversement proportionnel à l'âge de l'enfant.

Pneumonie

Les alvéoles sont irriguées par des capillaires qui permettent au sang de se charger en oxygène et d'éliminer le dioxyde de carbone. En cas de pneumonie, les alvéoles de l'un ou des deux poumons se remplissent de pus et de liquide, ce qui diminue l'absorption d'oxygène et gêne la respiration. Les

Figure 4 : image radiologique d'une pneumonie

Ref : Malijet Pneumonie franche lobaire aiguë : que retenir ? Bamako Mali.
http://malijet.com/la_societe_malienne_aujourd'hui/la_sante_au_mali/164718-pneumonie-franche-lobaire-aigue-que-retenir.html



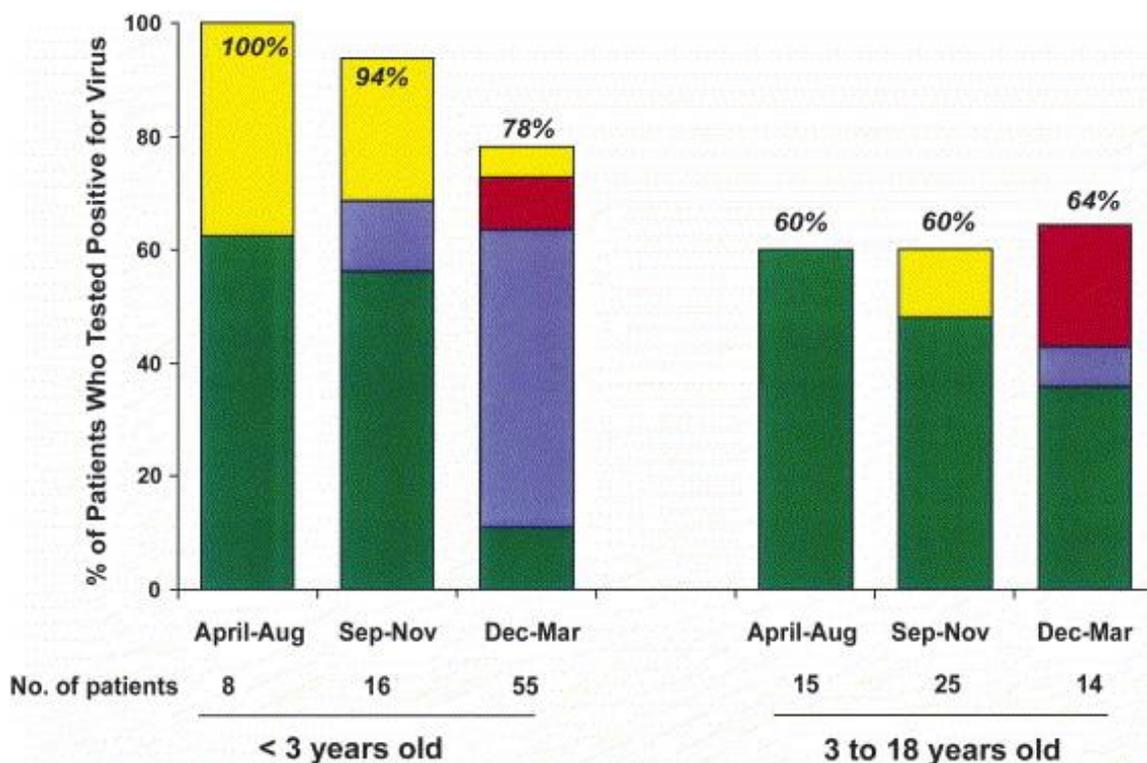
agents pathogènes sont bactériens, viraux ou parfois mycosiques. Les pneumonies sont des infections des poumons dues à des agents infectieux alors que le terme de pneumopathie est un terme plus générique qui signifie maladie du poumon et qui comprend les pneumonies ainsi que les inflammations pulmonaires liées à des agents irritants, des poussières ou l'usage prolongé du tabac. Les pathogènes les plus couramment retrouvés dans les pneumonies sont le Streptocoque pneumoniae, l'Haemophilus influenzae, le Staphylocoque doré, Legionella pneumophilla, Mycoplasma pneumoniae, le VRS, les virus de la grippe A et B, la rougeole, la varicelle. Au niveau

mondial en 2010, les pneumonies dues au VRS représentaient 29% du total et celles dues à la grippe autour de 17%. A titre de comparaison, celles liées au Pneumocoque représentaient 33% et celle liées à Haemophilus 16% (Rudan et al. 2013). Les infections virales peuvent provoquer des pneumonies par elles-mêmes ou favoriser des surinfections bactériennes. Le diagnostic étiologique est difficile car les causes bactériennes et virales ne présentent pas réellement de différences cliniques ou radiologiques. Cliniquement, la pneumonie se manifeste par une toux accompagnée d'expectorations, d'essoufflement et de fièvre. Les complications des pneumonies fréquentes en l'absence de traitement sont les pleurésies, les abcès du poumon, le choc septique, le décès.

Les virus respiratoires

Les principaux virus respiratoires sont les virus Influenzae A, B et C, le virus respiratoire syncytial (A et B), le Métapneumovirus, le virus parainfluenzae 1, 2, 3 et 4, l'adénovirus, les picornavirus (rhinovirus et entérovirus), les coronavirus. La répartition et la proportion des virus prédominants varient suivant l'âge des patients et les saisons.

Figure 5 : virus présents chez les enfants hospitalisés pour wheezing en fonction de l'âge et des saisons



Le code couleur indique VRS (*bleu*), rhinovirus (*vert*), influenza A ou B (*rouge*), et autres virus, ie, adenovirus, parainfluenza (1, 2, et 3), enterovirus, et coronavirus (*jaune*). Les pourcentages de patients de chaque groupe d'âge dont les sécrétions nasales ont donné un résultat positif pour au moins 2 virus, sont indiqués sous le schéma. From: Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. J. Allergy Clin. Immunol. 2004;114:239–247

Principales étiologies virales selon le site de l'infection

	Virus grippal	VRS	Parainfluenzae	Adénovirus
Rhinite	-	±	±	±
Rhinopharyngite Angine	++	+	++	++
Laryngite Bronchite Bronchiolite	+	++++	++	±
Syndrome grippal	++++	+	+	+
Pneumonie	+	+	++	++

Tableau 1 : principales étiologies virales selon le site de l'infection

Diagnostic biologique viral

Les recommandations actuelles de la Société Française de Pédiatrie stipulent qu'en dehors des études épidémiologiques, le diagnostic d'une infection virale n'a d'intérêt que si l'identification permet de modifier la prise en charge thérapeutique (Houdouin et al. 2014).

Prélèvement

Le prélèvement doit être fait le plus précocement possible par rapport au début de l'infection pour augmenter la sensibilité.

- Aspiration naso-pharyngée : à privilégier pour les tests d'immunofluorescence et de biologie moléculaire
- Lavage broncho-alvéolaire (si gravité)
- Écouvillonnage nez—gorge : il est difficile chez les enfants d'âge préscolaire aussi faut-il préférer dans ce cas, un écouvillonnage nasal profond

Diagnostic direct

- Amplification génique, biologie moléculaire : à utiliser en période épidémique si les autres tests viraux sont négatifs et si des conséquences immédiates lors de l'hospitalisation peuvent être tirées du résultat pour l'enfant et son entourage
- Immunofluorescence : cette technique avec la détection du maximum de virus respiratoires, est à privilégier en hospitalisation par rapport aux tests de diagnostic rapide
- Tests de diagnostic rapide : il faut choisir préférentiellement un écouvillon floqué pour augmenter la sensibilité
- Culture

Diagnostic indirect

- Sérodiagnostic

Traitement

Figure 6 : exemple de prospectus à destination du grand public

Grippe : quelques règles d'hygiène

Principaux modes de transmission des virus :

- Voie aérienne (toux, éternement, postillons...)
- Contact avec une personne porteuse ou des objets contaminés

EN GÉNÉRAL
(en période d'épidémie)

- ✓ Se couvrir la bouche et le nez lorsqu'on éternue/tousse
- ✓ Se laver les mains très souvent, notamment après avoir toussé/éternué
- ✓ Jeter les mouchoirs usagés
- ✓ Nettoyer régulièrement (objets/surfaces)
- ✓ Éviter les contacts directs (donner un baiser, serrer la main...)

SI QUELQU'UN EST MALADE

- ✓ Laver le linge à plus de 60°C
- ✓ Nettoyer régulièrement les surfaces en contact avec le malade (poignées de porte, cuvette des toilettes, télécommande...)
- ✓ Utiliser son propre linge/serviettes
- ✓ Jeter et éliminer le plus rapidement possible tous les déchets du malade (masques, mouchoirs) dans une poubelle munie d'un couvercle et de sacs plastiques
- ✓ Suspendre les activités de groupe
- ✓ Porter un masque

id6

Ref : Grippe : la vaccination perd du terrain en Touraine. <https://www.francebleu.fr/infos/societe/grippe-la-vaccination-perd-du-terrain-en-touraine>

Le traitement de ces affections en phase aiguë repose essentiellement sur des mesures symptomatiques. Les simples mesures d'hygiène avec masques faciaux, lavage des mains, utilisation de soluté hydro-alcooliques sont très utiles pour limiter la propagation de ces virus très contagieux. Le paracétamol (ou acétaminophène en Amérique du Nord) est très utile pour lutter contre la fièvre. Les salicylés ne sont pas indiqués en raison du risque de syndrome de Reye en cas de grippe et de l'accroissement du risque d'infection bactérienne. Bien qu'inefficace, les antibiotiques sont souvent utilisés avec les conséquences connues de l'augmentation de la pression antibiotique et son corollaire, l'augmentation de la résistance des principales bactéries (Nadeem Ahmed et al. 2010).

Les virus les plus fréquents et les plus dangereux comme la grippe ou le VRS bénéficient de traitements spécifiques. Pour la grippe, l'utilisation des inhibiteurs des neuraminidases (oseltamivir et zanamivir) ont prouvé leur efficacité s'ils étaient utilisés dans les 48 heures suivant le début des

symptômes permettant une utilisation pendant les épisodes grippaux. Mais le traitement préventif par la vaccination semble le plus efficace pour limiter les risques chez les personnes vulnérables (enfants de plus de 6 mois, personnes âgées de plus de 65 ans). Pour le VRS chez les nourrissons, le traitement par Palivizumab, traitement prophylactique par anticorps monoclonal, protège de façon satisfaisante les nourrissons fragiles (ex prématurés avec bronchodysplasie, cardiopathies cyanogènes) ...

Ces infections sont fréquemment à la fois virales et bactériennes avec une plus grande sévérité potentielle comme cela a été décrit dans la grippe, rendant fréquemment nécessaire l'utilisation des antibiotiques. Cela est moins clair concernant les coinfections avec d'autres virus que l'on rencontre chez les jeunes enfants. En effet, de multiples facteurs confondants dans les études cliniques ne permettent pas de conclure dans un sens ou un autre. De nouvelles investigations sont nécessaires pour avancer sur cette question et proposer de nouvelles pistes thérapeutiques (Brealey et al. 2015)

La prise en charge et la diminution des épisodes de ces affections virales sont importantes car elles représentent l'une des portes d'entrée d'une évolution vers la maladie asthmatique. La diminution de la fréquence de ces infections virales tôt dans la vie, est donc l'une des voies pour diminuer l'incidence de l'asthme chez l'enfant (Feldman et al. 2014).

Etat des connaissances sur la grippe chez l'enfant

Les virus de la grippe et leurs modifications antigéniques

Morphologie des virus Influenzae

Ils appartiennent à la famille des orthomyxoviridae. Ils ont une enveloppe dérivée de la membrane cytoplasmique qui comporte 2 types de spicules (glycoprotéines virales) ancrés dans une couche bilipidique qui entoure la particule virale : les spicules d'hémagglutinine (HA) et les spicules de neuraminidase (NA), qui sont les antigènes viraux. Ces structures jouent un rôle dans la multiplication virale. L'hémagglutinine favorise l'attachement du virus sur la membrane de la cellule à infecter ainsi que la fusion de l'enveloppe virale à la membrane cytoplasmique. La neuraminidase permet le détachement des virions néoformés et la lyse du mucus bronchique. A ce jour, nous

connaissions 16 sous-types d'HA et 9 sous types de NA. La plupart des virus affectant les humains sont constitués par les sous-types H1, H2, H3, N1 et N2 mais les sous-types H5, H6, H7 et H9 sont considérés comme des menaces potentielles pour l'homme. La face interne de l'enveloppe comporte 2 protéines de membranes M1 et M2. M1 assure la rigidité de l'enveloppe virale en s'associant à la partie intracellulaire des protéines de surface et à la nucléoprotéine (NP). M2 est un canal ionique qui régule le pH interne du virus par le transport d'ions H⁺. Les nucléoprotéines NP s'associent à chaque segment d'acide ribonucléique (ARN) viral monocaténaire pour former 8 nucléocapsides hélicoïdales. Chaque segment d'ARN code pour 1 à 2 protéines et est associé à 4 molécules : une nucléoprotéine qui emballe l'ARN (formant une nucléocapside) et un complexe de transcription et de réplication constitué par 3 polymérases virales PA, PB1 et PB2. La protéine NS1 produite dans la cellule infectée permettrait au virus d'échapper à l'action antivirale de l'interféron. La protéine NS2 assure le transport des ribonucléoprotéines nouvellement formées du noyau vers le cytoplasme. La fragmentation du génome viral favorise les réassortiments génétiques (Treanor 2004).

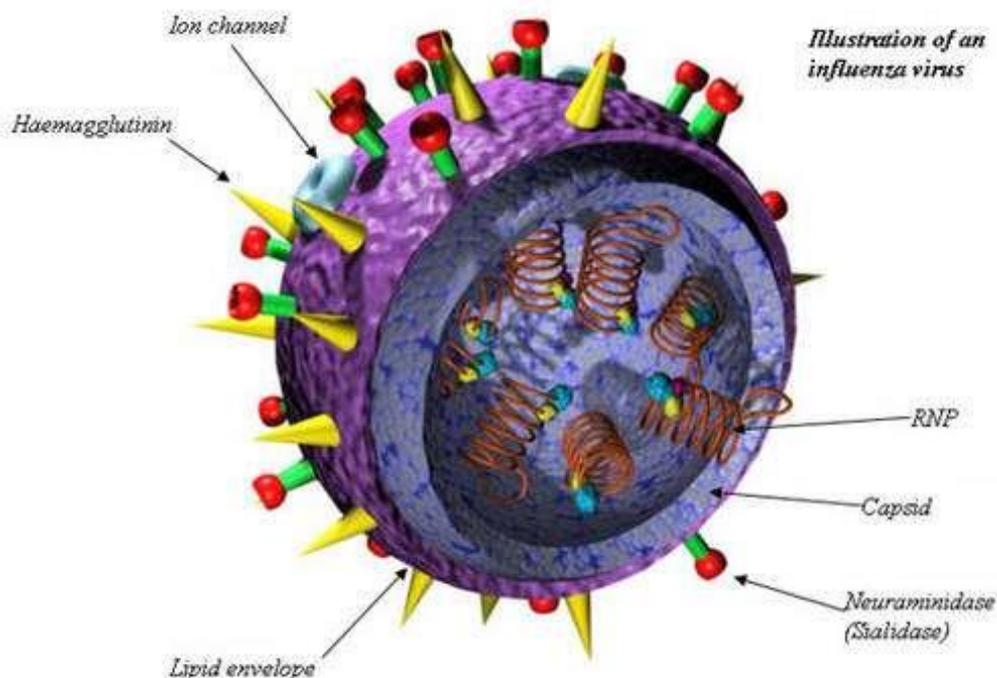


Figure 7 : schéma de la structure virale du virus influenza

Ref : 2017-DUACAI-grippe-Faure.pdf. <http://www.infectio-lille.com>

Il existe 3 genres de virus grippaux qui n'ont aucun caractère antigénique en commun : les virus Influenza A, B et C. Le genre du virus est déterminé selon les différences antigéniques de la nucléoprotéine NP et la protéine M1. La nomenclature des souches se décline de la manière suivante : souche A ou B, l'hôte d'origine est indiqué si la souche est d'origine non humaine, l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et le sous-type d'HA et NA. Pour une souche humaine par exemple A/California/04/2009(H1N1). Pour une souche aviaire : A/Duck/Singapore/F119/97(H5N3). A noter, le virus Influenza C ne donne pratiquement que des infections inapparentes.

Les variations antigéniques : saut ou cassure, glissement

Glissement antigénique

Il s'agit d'une modification mineure favorisée par l'instabilité de l'ARN et le caractère infidèle des ARN polymérase virales ce qui aboutit à des erreurs de lecture au cours de la réplication virale (il n'y a pas de mécanisme de relecture ni de système de correction d'erreur), avec changement ponctuel de quelques bases nucléiques de l'hémagglutinine ou de la neuraminidase donc modification au niveau des protéines. Il apparaît ainsi au sein de chaque sous-type grippal, de nombreux variants au fil du temps pour lesquels la population humaine est partiellement protégée par immunité croisée entre les virus précédents et le nouveau variant. Ce mécanisme existe pour les virus Influenza A et B, se produit tous les 2 à 3 ans et explique parfois la moindre efficacité du vaccin (Al Faress et al. 2005).

Cassure ou saut antigénique

Il s'agit d'échange complet de gènes entiers portant sur les gènes de l'HA et/ou de la NA rendu possible par le caractère segmenté du génome viral. Il s'agit du remplacement complet d'un ou plusieurs gènes d'une souche virale par un gène équivalent d'une autre souche virale. Il apparaît avec les virus présents chez les animaux comme les porcs, chevaux, mammifères marins, chats, chiens et oiseaux. Ces modifications majeures se produisent tous les 10 à 40 ans et ne concernent que les virus

de type A. Elles font apparaître des nouveaux sous-types pour lesquels la population humaine n'a pas de défense immunologique et qui de ce fait, conduisent à l'apparition de pandémies (épidémie touchant toute la planète).

Tableau 2 : cassures et glissements du virus grippal, types et conséquences

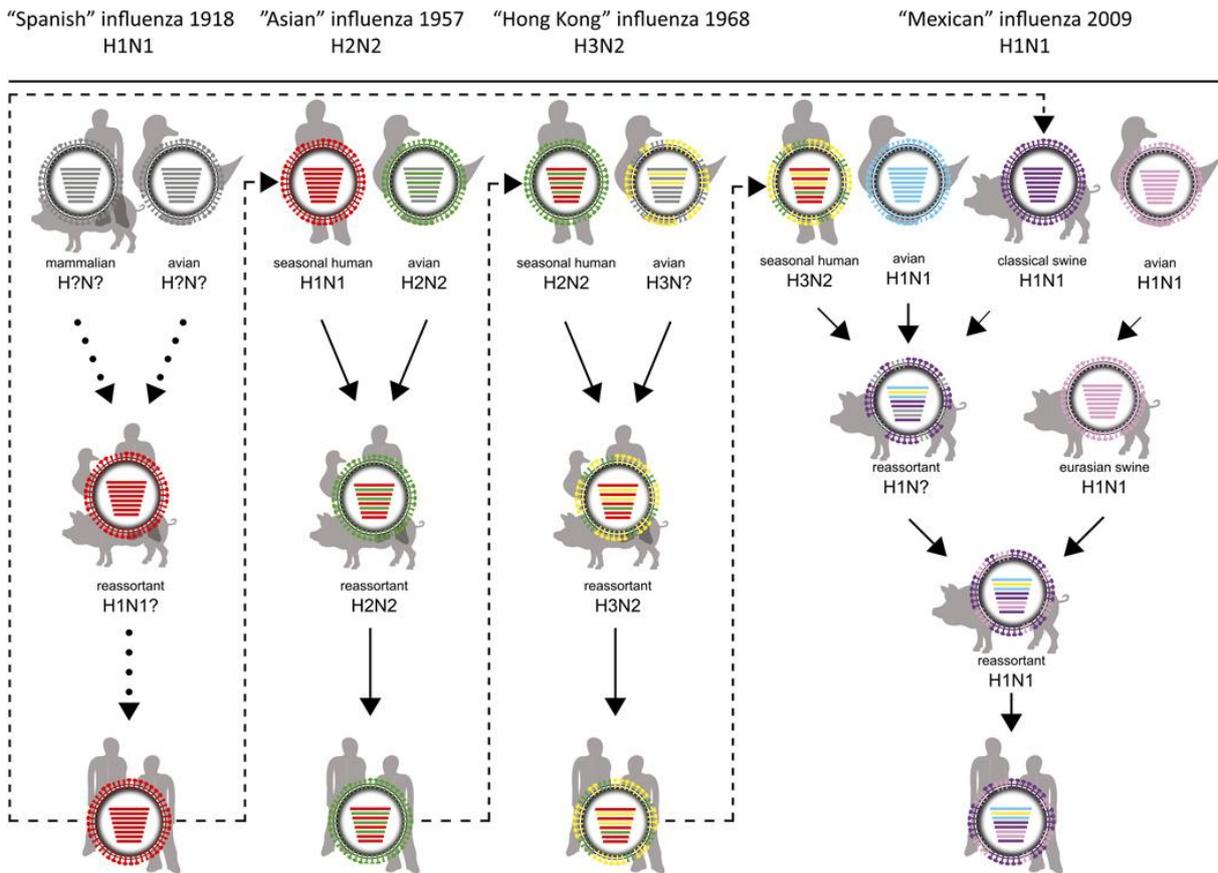
	Cassures	Glissements
Types	A	A et B
Mécanismes	Réassortiment de gènes (animaux) Changements majeurs des gènes NA et HA	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	Majeures	Mineures
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas ou peu d'immunité croisée entre 2 sous-types A	Immunité croisée entre 2 variants consécutifs
Epidémiologiques	Pandémies	Epidémies annuelles

Transmission du virus de l'animal à l'homme

Les oiseaux aquatiques sauvages sont le réservoir naturel du virus grippal ; Celui-ci est rarement responsable d'infections dans les populations aviaires sauvages. Les virus de la grippe subissent des modifications génétiques dans leur réservoir naturel, se répliquent régulièrement et changent leur sous-type principal environ tous les 2 ans. Puis ils se propagent à partir du réservoir d'oiseaux sauvages, vers d'autres hôtes. Le plus souvent, ces sous-types viraux aviaires ne sont théoriquement pas capables d'infecter les humains (barrière inter espèce), bien que cette possibilité puisse exister en particulier pour le virus responsable de la pandémie de 1918 et plus récemment avec d'autres virus dont H7N9 par exemple (Taubenberger et al. 2005; Qi et al. 2013). Les humains peuvent

s'infecter par contact direct avec les animaux infectés ou avec un environnement contaminé mais ce type d'infection ne permet généralement pas une transmission efficace interhumaine (« WHO | Avian and other zoonotic influenza » 2016). Le cochon, du fait de sa capacité à héberger et à permettre la réplication des virus d'origine humaine et aviaire, a été décrit comme l'hôte intermédiaire autorisant grâce à un environnement adapté, le réassortiment génétique entre humains et oiseaux. On peut dire qu'il sert de creuset à l'émergence de nouvelles souches qui deviendront pathogènes à la fois pour les humains et les volailles (Shao et al. 2017). Le porc jouerait donc un rôle particulier dans le franchissement de la barrière d'espèces. Ces changements sont facilités lorsque plusieurs espèces d'oiseaux et de mammifères sont à proximité, par exemple sur les marchés d'animaux vivants (Salomon et Webster 2009). Ces conditions sont fréquentes en Extrême-Orient et en particulier dans la Chine rurale, raison pour laquelle les nouveaux virus sont souvent issus de cette partie du monde.

Figure 8 : réassortiments inter gènes permettant la contamination humaine et l'émergence des 4 dernières pandémies



Lors de la pandémie de 1918, 2 hypothèses ont été émises : 1) le virus est apparu lors du réassortiment entre les virus de grippe aviaire et de grippe mammifère, 2) l'adaptation progressive des gènes de la grippe aviaire à l'homme. Le virus H1N1 de 1918 a provoqué des épidémies saisonnières jusqu'en 1957, date à laquelle le virus H2N2 est apparu lors du réassortiment du virus H1N1 saisonnier avec un virus aviaire H2N2, introduisant les gènes aviaires HA, NA et PB1. Le virus H2N2 a circulé chez l'homme jusqu'en 1968, date à laquelle le réassortiment du virus H2N2 avec un virus aviaire H3 a généré le virus H3N2 dit grippe de « Hong Kong ». Le virus pH1N1 comprend les gènes NA et M de la lignée porcine eurasiennne et les autres gènes d'un virus de la grippe porcine qui avait précédemment acquis ses gènes lors d'un nouvel assortiment de virus humains, aviaires et porcins. La couleur grise dans les particules virales indique une incertitude quant à l'origine du segment de gène viral ou un manque de données. Les flèches en pointillés indiquent des scénarios incertains et les flèches pleines des événements appuyés par des preuves scientifiques. Les flèches en pointillés représentent les virus pandémiques qui circulent durant les saisons grippales suivantes.

From : Eefje J.A. Schrauwen, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. ;33(4):479-490.

La physiopathologie de l'infection grippale

Le virus pénètre dans l'organisme par inhalation et est internalisé par endocytose puis il se multiplie dans les cellules ciliées de l'arbre respiratoire par réplication sans atteindre les alvéoles pulmonaires.

Il ne traverse pas la membrane basale ce qui explique l'absence de virémie. Il provoque une nécrose réversible de l'épithélium cilié et une hypersécrétion du mucus bronchique. La fièvre et les myalgies, classiques dans le syndrome grippal sont dues à la sécrétion de cytokines.

Réponse immunitaire induite par le virus grippal

Au niveau cellulaire, l'ARN viral est reconnu par les cellules infectées comme pathogène ce qui déclenche une réponse immunitaire cellulaire et humorale forte dite « orage cytokinique ». Cet orage se traduit dans l'organisme comme une production exagérée de cytokines pro-inflammatoires en rapport avec la sévérité de la maladie (Haque, Lucas, et Hober 2007). On distingue les cytokines primaires qui sont directement produites par l'infection virale, des cytokines secondaires qui sont produites en réaction à la production des cytokines primaires ou qui font parties de la réponse immunitaire de l'hôte. Le rôle des cytokines primaires (Interféron I et III, Interleukine I β , Interleukine 18, Tumor Necrosis Factor α , Interleukine 6, Interleukine 33), est a) limiter la diffusion et la réplication virale ; b) initier la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes Natural Killer (NK), les cellules lymphocytaires T CD8+ , les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), les lymphocytes T régulateurs (TREG), et les lymphocytes T auxillaires de sous-type 2 (Th2) ; c) initier la production des cytokines secondaires (Interféron γ , Interleukine 10, amphiregulin, Interleukine 5), pour éliminer le virus et les cellules infectées, diminuer l'inflammation et restaurer la fonction pulmonaire (Guo et Thomas 2017). Parfois, la réponse immunitaire peut-être extrêmement puissante en particulier chez les enfants jeunes et les personnes âgées ce qui peut conduire à un œdème pulmonaire extensif et un syndrome de défaillance respiratoire aiguë puis au décès. Plus spécifiquement chez le jeune enfant sain, il semble que la clairance virale soit également moins efficace, ce qui additionné à une réponse inflammatoire très forte et en retour une réponse anti-inflammatoire secondaire puissante, favorise les surinfections bactériennes secondaires et augmente le taux de mortalité (Coates et al. 2015). Les interactions entre cytokines et cellules qui composent la réponse immunitaire sont d'une grande complexité et l'objet de nombreuses recherches mais à l'heure actuelle, il est difficile de

connaître avec précision comment moduler la réponse immunitaire pour éviter ses effets négatifs sur l'organisme tout en conservant ses effets positifs (La Gruta et al. 2007).

Figure 9 : schéma de la réaction immunitaire déclenchée par le virus grippal

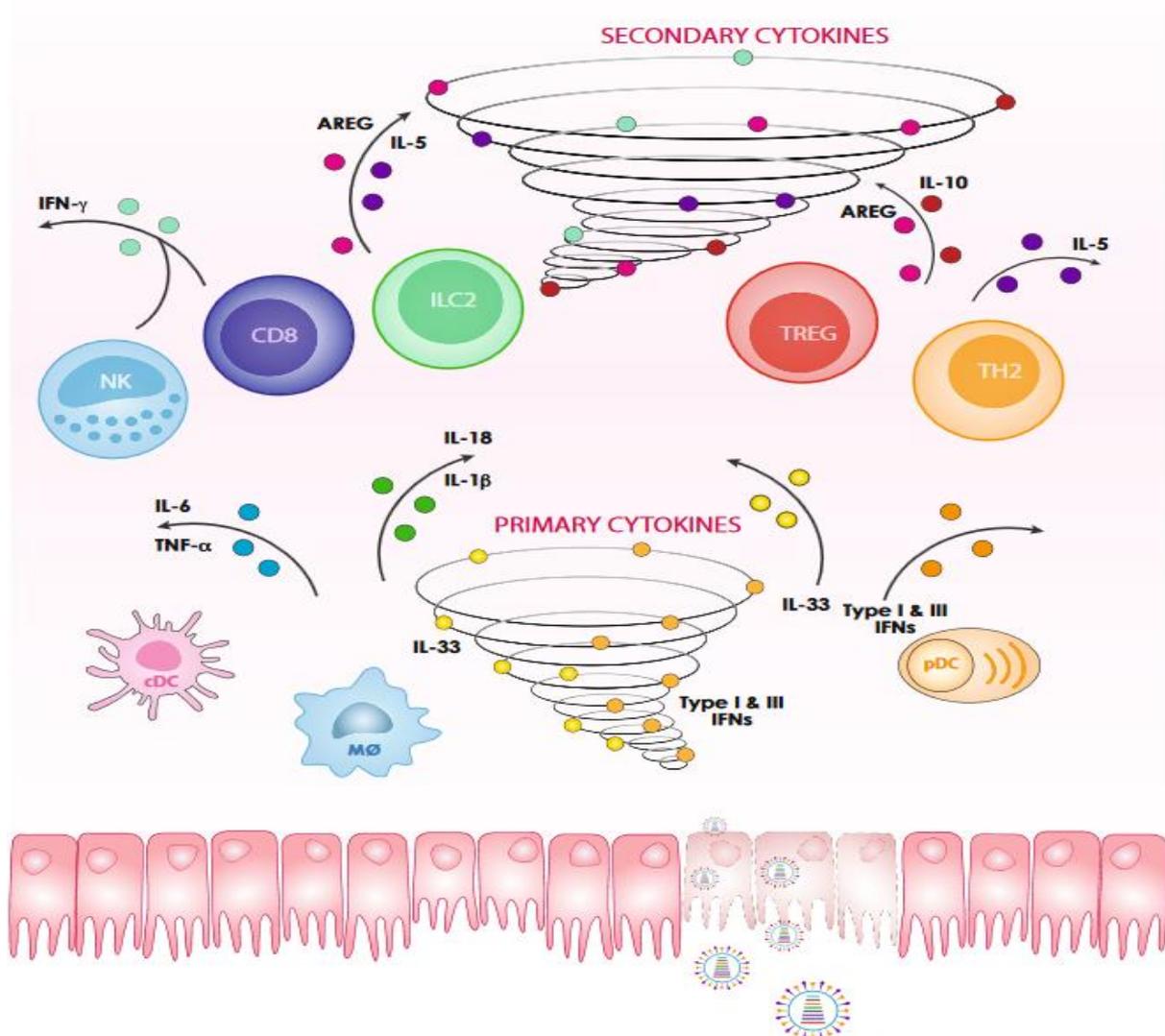


Fig. 1 Spatial and temporal segregation of cytokine production after influenza infection. After internalization into epithelial cells, influenza virus can be detected by innate immune sensors and trigger downstream immune responses, including tremendous cytokine production, sometimes called the “cytokine storm.” Cytokines directly induced in a virally infected cell versus those downstream from other cytokine signaling can be segregated as primary cytokines and secondary cytokines, respectively. In the primary cytokine wave, virus-infected

lung epithelial, endothelial, and other immune cells produce type I and III IFNs, IL-1β, IL-18, TNF-α, IL-6, IL-33, and other cytokines, mainly to limit viral replication and spreading and to initiate downstream immune responses (*bottom panel*). Following their recruitment and activation by primary cytokines, CD8 T cells, NK cells, ILC2s, Tregs, and Th2 cells can secrete the secondary cytokines IFN-γ, IL-10, amphiregulin, and IL-5 to eliminate virus and virally infected cells, dampen inflammation, and restore lung function (*top panel*)

From : Xi-zhi J. Guo, Paul G. Thomas. New fronts emerge in the influenza cytokine storm. Springer Seminars in Immunopathology (2017)39:541-550.

Virulence

La virulence est la capacité pour un microorganisme de pénétrer dans un organisme hôte et de s’y multiplier pour aboutir au développement d’une maladie. La virulence d’un virus grippal est

plurifactorielle et déterminée par des facteurs influençant ses interactions avec la cellule hôte, l'organisme hôte, la population de l'organisme hôte ainsi que la transmission inter espèce. L'hémagglutinine a un rôle clé dans la virulence en favorisant la pénétration du virus dans l'organisme par le biais du Receptor Binding Site (RBS). Ce RBS est spécifique de la molécule d'acide sialique $\alpha 2,3$ galactose présente dans les cellules aviaires ou spécifique de la molécule $\alpha 2,6$ galactose présente dans les cellules épithéliales respiratoires humaines. Ce récepteur peut évoluer et s'adapter avec le risque que le virus aviaire reconnaisse le récepteur humain et infecte plus facilement les humains. L'hémagglutinine intervient également dans la fusion avec la membrane de la cellule hôte par le clivage de la protéine en 2 sous-unités HA1 et HA2, condition indispensable à l'initiation de l'infection. Ce clivage est effectué par des protéases sécrétées par les cellules de l'épithélium respiratoire. Certaines souches virales telles H5N1, ont la capacité d'être clivées par des protéases ubiquitaires favorisant le clivage donc la fusion membranaire dans de nombreuses cellules du corps. Ceci explique le caractère hautement pathogène de ces souches. Autre rôle clé : la capacité de réplication. Elle peut varier d'un virus à l'autre par le biais des protéines du complexe polymérase qui sont plus ou moins efficaces dans leur interaction avec la cellule hôte, suivant les virus. Il existe aussi un pouvoir apoptotique des virus grippaux en particulier sur les monocytes, limitant l'action des cellules immunitaires de l'hôte. Cette capacité d'un virus à promouvoir ou inhiber l'apoptose contribue aussi à sa virulence. Les interactions avec les défenses immunitaires de l'hôte et en particulier sa capacité à induire une forte réponse immunitaire est un autre facteur qui contribue à la sévérité des symptômes ressentis par l'hôte de même que son habilité à échapper ou à inhiber cette réponse immunitaire. Enfin, la possibilité qu'un virus aviaire comme H5N1 théoriquement peu adapté à l'homme mais très virulent, puisse se recombiner génétiquement avec un autre virus déjà existant chez les humains, peut lui conférer la capacité de diffuser facilement dans la population humaine et d'engendrer une pandémie dévastatrice (Baigent et McCauley 2003; Schrauwen et al. 2014). On voit bien qu'à chaque niveau du mécanisme de multiplication virale, il existe des possibilités de transformation pour s'adapter au mieux à l'hôte et augmenter la virulence. Mais ces

mécanismes sont aussi des cibles potentielles pour de nouveaux médicaments à l'image des inhibiteurs de la neuraminidase qui s'attaquent au processus de scission de l'acide sialique par cette enzyme et qui sont capables de diminuer la libération des nouveaux virus.

Epidémiologie

Les épidémies de grippe saisonnières ont lieu chaque année en hiver dans les pays tempérés et provoquent des infections à tous les âges de la vie. La grande majorité des cas sont bénins avec atteinte modérée et un retour rapide à la normale sans traitement. Typiquement dans la grippe saisonnière les décès ou les cas graves surviennent chez les personnes âgées ou chez les personnes déjà atteintes de pathologies chroniques les rendant plus fragiles (« WHO | What is the pandemic (H1N1) 2009 virus? » 2010). A l'échelle mondiale, les épidémies annuelles provoquent environ 1 milliard de cas de grippe, entre 3 et 5 millions de cas de maladie grave et entre 250 000 et 500 000 décès (Agence de la santé publique du Canada 2016). Dans la région caribéenne, les données sont parcellaires. Le taux de décès publié regroupe les pneumopathies et les grippes sans plus de précision. Il oscille entre 3.5% à Puerto Rico et 14.7% au Guatemala, sans que l'on ait accès aux statistiques concernant les enfants de moins de 5 ans (Savy et al. 2013). En France hexagonale, on estime entre 790 000 et 4.6 millions le nombre de personnes qui consultent pour syndrome grippal lors des épidémies de grippe parmi lesquelles 25 à 50% sont des jeunes de moins de 15 ans (INVS 2016). Durant la saison grippale 2015-2016 en France hexagonale, 215 décès ont été recensés entre 5 mois et 90 ans, 53% des patients décédés avaient 65 ans ou plus et 85% avaient des facteurs de risque (Bonmarin et Équipes de surveillance de la grippe 2016). Il ne faut pas sous-estimer l'impact de la grippe saisonnière chez les jeunes enfants, en particulier ceux atteints d'une maladie sous-jacente, qui présentent un risque élevé de complications graves. Sur la côte Ouest des Etats-Unis dans les années 2000 en prenant comme critère de sévérité l'hospitalisation, ce risque a été estimé à environ 200 pour 100 000 personne-mois chez les enfants de moins de 2 ans sans facteurs de risque. Il était 12 fois plus élevé que pour les enfants de 5 à 17 ans. Ce risque diminue avec l'âge mais augmente s'il existe des facteurs de risque tels qu'asthme, pathologie cardiovasculaire, naissance

prématurée : 386 pour 100 000 personne-mois à 5 ans jusqu'à 216 pour 100 000 personne-mois à 17 ans (Izurieta et al. 2000). Enfin de façon non surprenante, le niveau économique impacte fortement ce taux d'hospitalisation avec une augmentation d'un facteur 3 dans les pays pauvres par rapport aux pays riches (Lafond et al. 2016).

Symptomatologie et diagnostic

La grippe non compliquée

L'incubation est courte de 1 à 2 jours, puis le début est brutal avec une forte fièvre, une toux, une rhinorrhée, des céphalées, des myalgies et une altération de l'état général. Le portage viral et donc la contagiosité existe dès la phase d'incubation et se poursuit pendant encore 4 à 5 jours. Chez l'enfant qui vit fréquemment en collectivité (écoles, crèches), le portage est prolongé (jusqu'à 10 jours), ce qui favorise la dissémination du virus dans la société.

Les complications de la grippe

Elles sont à l'origine d'une forte morbidité et d'une surmortalité. A noter que les cas graves de grippe (probables ou confirmés) admis dans les services de réanimation des centres hospitaliers adultes et pédiatrique, doivent être signalés dans toute la France métropolitaine et outremer, aux Cellules d'intervention en région (Cire) de Santé Publique France (Équipes de surveillance de la grippe 2017).

La surinfection bactérienne

- Otite moyenne aiguë

- Pneumonie : la nécrose de l'épithélium cilié et l'hypersécrétion de mucus favorisent la pullulation microbienne des germes commensaux de l'arbre respiratoire (Staphylocoque doré, Pneumocoque, Haemophilus influenzae, etc...).

Le syndrome de Reye

Il s'agit d'une grippe chez l'enfant traitée par Aspirine. Cette association peut induire une hépatite aiguë avec insuffisance hépatique et encéphalite qui conduit au décès dans près de 50% des cas

La pneumonie virale maligne

Il s'agit d'une atteinte du parenchyme pulmonaire (alvéoles et interstitium) par le virus grippal qui entraîne un œdème hémorragique intra-alvéolaire et parfois une myocardite puis un syndrome de

défaillance respiratoire aiguë. Ce syndrome est d'autant plus fréquent que la population est « innocente » par rapport au virus donc durant les pandémies.

Diagnostic virologique

Diagnostic direct

Par obtention de sécrétions nasales lors d'une aspiration naso-pharyngée, lors d'un écouvillonnage nasal ou lors d'un lavage bronchoalvéolaire en cas de forme grave

- culture cellulaire
- amplification génique
- immunofluorescence
- test rapide

Diagnostic indirect

Pas sérodiagnostic avec 2 prélèvements de sérums à 15 jours-3 semaines d'intervalle. Le résultat est trop tardif pour avoir un intérêt en clinique mais cela peut être utile en épidémiologie.

Traitement

Mesures d'hygiène

Elles visent à limiter la transmission de personne à personne et ne sont pas spécifiques de cette maladie.

Antiviraux

Rimantadine et amantadine

Ce sont des médicaments qui inhibent la protéine M2 située sur l'enveloppe interne virale (présente uniquement dans le virus grippal A), et par ce biais ils inhibent la libération du génome viral et la réplication. Depuis 2003-2004, la résistance des virus a rapidement augmentée jusqu'à être présente chez tous les virus testés par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) en 2009 aux Etats-Unis si bien que ce traitement n'est plus recommandé à ce jour (« Update: Influenza Activity --- United States, 2009--10 Season » 2010).

Zanamivir et Oseltamivir

Ce sont des inhibiteurs de la neuraminidase présente à la surface virale des virus A et B, qui bloquent la libération des virions. Le Zanamivir est administré en spray et l'Oseltamivir per os. Ils sont très bien tolérés et peuvent être utilisés chez les enfants. Le taux de résistance est faible pour le moment. Ils sont efficaces pour diminuer la durée de la fièvre et du syndrome grippal et peuvent réduire le risque de complications. Un traitement précoce chez les patients hospitalisés diminue le risque de décès et la durée d'hospitalisation chez les enfants. Aux USA, les recommandations actuelles sont de démarrer le traitement au plus tôt (dans les 48 heures suivant le début de l'infection clinique), pour tous les patients suspects ou certains de faire une grippe s'ils sont hospitalisés, s'ils ont une évolution sévère, des complications, ou encore s'ils sont à fort risque de complications (« Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians | Seasonal Influenza (Flu) | CDC » 2017).

Personnes pour qui le traitement antiviral est recommandé aux USA

- Enfants de moins de 2 ans
- Adultes à partir de 65 ans
- Personnes avec une pathologie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, hématologique, métabolique ou neurologique
- Immunodéprimés
- Femmes enceintes
- Personnes de moins de 19 ans prenant de l'aspirine au long cours
- Amérindiens
- Personnes obèses (IMC > 40)

Néanmoins le débat sur la réelle utilité de ce type de traitement n'est pas clôt car en France les autorités sanitaires considèrent que le service médical rendu est insuffisant pour le faire prendre en charge par la sécurité sociale (« TAMIFLU - Avis de la commission de transparence de l'HAS du 7 juin

2017 » 2017; « TAMIFLU-Avis de la commission de transparence de l'HAS du 2 novembre 2011 » 2011).

Vaccination

Composant du vaccin

Le vaccin classique contre la grippe est dit trivalent car il protège contre 3 virus : un virus influenza A(H1N1), un virus influenza A(H3N2) et un virus influenza B. Certains vaccins protègent contre 4 virus : les mêmes virus que le trivalent plus un quatrième virus de type B. Le choix des virus présents dans le vaccin est effectué en fonction de recherches permettant de prédire quels virus auront le plus de chance de provoquer une épidémie durant la saison grippale à venir (CDC 2017).

Efficacité

Le taux de protection est variable et incomplet (40 à 60%). L'efficacité est limitée car il s'agit d'un vaccin injecté qui génère des anticorps sanguins et peu d'IgA (acteurs importants de l'immunité locale) dans les sécrétions respiratoires, voie d'entrée principale du virus. Par ailleurs comme on vient de le voir, le vaccin est préparé à partir des souches qui sont supposées être à l'origine de la prochaine épidémie et certaines années, la prédiction a pu s'avérer inexacte. Enfin bien évidemment s'il existe une cassure antigénique, le virus sera totalement différent des souches vaccinales et le vaccin totalement inefficace (« Vaccine Effectiveness - How Well Does the Flu Vaccine Work? | Seasonal Influenza (Flu) | CDC » 2017).

Personnes pour qui la vaccination est recommandée en France

- Les personnes à partir de 65 ans.
- Femmes enceintes.
- Personnes dont les enfants à partir de 6 mois de vie, avec une pathologie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, hématologique, métabolique ou neurologique, immunodéprimé.
- Personnes obèses (IMC > 40).

- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave : prématurés notamment porteurs de séquelles de bronchodysplasie, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire de longue durée (« Le calendrier vaccinal » 2015).

Définition des pandémies grippales

Une pandémie est une infection qui s'étend à l'ensemble du monde. Curieusement, il n'y a pas réellement de définition d'une pandémie dans les documents de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) même ceux servant à organiser la réponse à apporter dans ce cas (Fukuda et World Health Organization 2009). Néanmoins, on peut retrouver dans les différents écrits sur ce thème par l'organisation, que pour l'OMS une pandémie doit comporter au moins ces 4 éléments principaux :

- Le virus en cause pendant la pandémie est un nouveau virus pour l'espèce humaine.
- Le virus provoque une maladie grave avec un taux élevé de morbidité et mortalité
- Le virus pandémique diffuse facilement d'une personne à une autre.
- L'immunité contre le virus pandémique est minimale ou nulle

A ces 4 éléments, on peut ajouter 3 autres points :

- Le virus atteint préférentiellement les personnes jeunes
- La diffusion virale est possible en dehors de la période hivernale
- Le virus pandémique prend la place du virus saisonnier

(« OMS | La riposte internationale face à la pandémie de grippe : L'OMS répond aux critiques » s. d.; Morens, Folkers, et Fauci 2009; « WHO | The elusive definition of pandemic influenza » 2011).

Si le nombre total de personnes atteint est variable, il tend à être beaucoup plus élevé durant les pandémies en raison de la part beaucoup plus importante de personnes sans immunité. De ce fait, le

nombre de cas graves en nombre absolu est aussi beaucoup plus élevé. Le virus pandémique peut se développer pendant la classique saison grippale (hiver) mais aussi en dehors de celle-ci (printemps, été, automne) (« WHO | What is a pandemic? » 2010). Par ailleurs, il évolue par vagues comme cela a été constaté pendant les 3 grandes pandémies grippales du 20^{ème} siècle, avec une augmentation de la mortalité pendant 2 à 5 ans (Miller et al. 2009). La transmission du virus est augmentée pendant ces pandémies puisque la population est dite « naïve » par rapport au virus circulant. Malgré tout, cette transmission varie beaucoup en fonction des études et des pandémies, le « reproductive number » qui estime le nombre d'infection à partir d'un individu, varie de 2 à 5 à comparer à 1.3 en cas de grippe saisonnière. Cette variabilité est probablement due à une hétérogénéité de l'immunité des populations vis-à-vis de la souche circulante pendant la pandémie, mais aussi aux conditions de transmissions comme les conditions géographiques, les modes de vie de la population, le degré de virulence virale. Ceci aboutit à une grande hétérogénéité en fonction des régions du monde en termes d'incidence et de mortalité (Miller et al. 2009).

Problématiques pédiatriques particulières

Le point le plus frappant lors des pandémies par rapport aux gripes saisonnières, est l'atteinte des personnes jeunes en bonne santé avec beaucoup plus de cas sévères et fatals dans cette population quel que soit son état de santé sous-jacent. Au Canada, le nombre d'enfants hospitalisés pour grippe pandémique en 2009, a été multiplié par un facteur 4 à 5 par rapport aux saisons grippales précédentes (CIHI 2010; Tran et al. 2012). Les facteurs de risque de complications ou d'atteintes sévères sont principalement liés à l'âge avec un risque augmenté en dessous de 5 ans. Ce risque augmente franchement en dessous de 2 ans et encore plus en dessous de 1 an (WHO 2010a). Cependant, la majeure partie des enfants atteints sont plus âgés que ce qui est classiquement retrouvé durant les gripes saisonnières. Ces constats ont été faits partout dans le monde avec un risque d'hospitalisation augmenté d'un facteur 3 par rapport aux adultes (Kerkhove et al. 2011)

Systèmes de surveillance des épidémies et système de santé

Les épidémies et pandémies virales sont inévitables, de survenues brutales et d'évolution rapide.

Pour y faire face, l'humanité doit anticiper ces événements en se préparant à leurs survenues. Pour cela, il faut au préalable imaginer l'impact de l'épidémie sur le système de santé d'un pays ou d'une région et préparer une réponse en fonction de celle-ci, mais il faut également un système de surveillance efficace qui puisse repérer la survenue d'une épidémie et suivre en temps réel son évolution.

Impact des épidémies et des pandémies sur le système de soin

L'impact des épidémies et des pandémies sur le système de soin est variable et dépend avant tout de la virulence du virus à l'origine de la maladie en cause. Toutefois quelques points communs doivent être énoncés pour préparer le système de santé avant la survenue du phénomène. Premièrement, ces phénomènes apparaissent et évoluent rapidement et brutalement. Ainsi aux urgences de Toronto, l'augmentation du nombre de consultation chez les enfants de 5 à 19 ans, a été de 200% pendant 2 mois (CIHI 2010). Cet afflux massif de malades sur une période courte déstabilise un système prévu pour survenir aux besoins d'une population dans une situation stable. Les moyens mis à disposition par le système, sont calibrés pour répondre aux besoins durant la majorité du temps, mais pas pour répondre à une brusque augmentation qu'il faut anticiper pour éviter une aggravation de la situation sanitaire provoquée par la maladie. Deuxièmement, ces épidémies impactent souvent préférentiellement les enfants alors que la capacité en lits des services de pédiatrie est beaucoup plus petite comparée à la capacité dans les services d'adulte. Autre différence, en médecine adulte le nombre de lits attribués aux hospitalisations programmées est plus important permettant de les récupérer rapidement en bloquant ces programmations lors d'afflux subit de malades. Ce n'est pas le cas en pédiatrie où le nombre de lits dédiés aux urgences est élevé toute l'année diminuant l'efficacité de la réaffectation des lits. Troisièmement, la prise en charge des patients graves en réanimation et soins intensifs est aussi un point crucial car il n'y a pas d'échappatoire. Si le matériel de réanimation vient à manquer, les malades peuvent décéder faute de moyens à disposition adaptés à leur pathologie. Ainsi il a été estimé que sur l'ensemble du Canada, si le taux d'attaque de

la pandémie H1N1 de 2009 avait été plus élevé, il aurait pu manquer jusqu'à 700 ventilateurs avec en conséquence une augmentation du nombre de décès (Smetanin et al. 2009). Quatrièmement, en réanimation pédiatrique le problème se pose de façon encore plus cruciale car les 2 derniers points exposés se cumulent si bien que les limites des capacités d'accueil en soins intensifs pédiatriques sont plus vite atteintes qu'en médecine adulte (Stiff et al. 2011) Cela rend encore plus difficile la recherche de solutions efficaces pour la prise en charge des enfants. Cinquièmement, il faut aussi prendre en considération le fait que de nombreux professionnels vont avoir à faire face à une surcharge de travail avec un risque d'épuisement professionnel et en corollaire un risque de diminution du nombre de soignants. Ce phénomène peut être amplifié par l'atteinte de ces soignants par la maladie elle-même. Cette charge de travail peut aussi avoir un impact négatif sur la qualité des soins (même si cela n'a pas pu être démontré (Jouvet et al. 2011)).

Il faut donc s'organiser avant la survenue de ces phénomènes inévitables. C'est l'esprit du Plan Blanc dans les hôpitaux français qui est un plan spécifique d'urgence sanitaire. Il recense l'ensemble des moyens matériels et humains susceptibles d'être mobilisés et définit les conditions de leur emploi. Il prévoit les modalités selon lesquelles le personnel soignant nécessaire peut-être maintenu sur place et le cas échéant, rappelé lorsque la situation le justifie. Il prévoit le transfert des patients des services impliqués vers des services moins impliqués, d'autres établissements, voire le renvoi à domicile si cela est possible. La déprogrammation des activités non urgentes comme les consultations, les interventions chirurgicales, etc... (« Le Plan Blanc dans les établissements publics ou privés de santé : définition – déclenchement – mesures d'organisation | Infos Droits » 2015). On peut rajouter en raison de la spécificité des problématiques de la réanimation pédiatrique, la possibilité de transférer des enfants de 8 ans et plus en réanimation adulte si le nombre de lits en réanimation pédiatrique est insuffisant. Cela signifie qu'il faut préparer les équipes des soins intensifs adultes à ces prises en charge où la charge émotionnelle est différente par rapport à leurs patients habituels (Nap et al. 2010).

Systeme de surveillance

Classiquement, les objectifs d'un système de surveillance épidémiologique d'une maladie sont l'alerte et l'intervention précoce, la connaissance de la maladie, l'évaluation des mesures et des programmes de lutte et de prévention. La surveillance de la grippe est un bon exemple de ces systèmes car son impact planétaire permet la description d'un système intégrant la collaboration internationale et la déclinaison au niveau de chaque pays. Ainsi, le système de surveillance de l'OMS concernant la préparation à une pandémie, est prévu pour s'adresser aux gouvernements, au secteur de la santé, aux non soignants, aux différentes communautés humaines, individus et familles. Il doit coordonner les efforts de tous en précisant ce qui est attendu de chacun, pour aboutir à une action efficace. A titre d'exemple, l'OMS attend des gouvernements qu'ils coordonnent la communication et l'ensemble des efforts réalisés sur un territoire géographique. Le secteur de la santé doit donner des informations actualisées sur l'épidémie en terme clinique et virologique. Les autres secteurs doivent s'organiser pour assurer l'ensemble des activités nécessaires à la société humaine dans le contexte d'une pandémie. La société civile et les familles doivent chacun individuellement tout faire pour tenter de diminuer la diffusion virale en particulier par les mesures d'hygiène et l'isolement volontaire des personnes malades. Différentes phases ont été définies pour préciser les différentes mesures à prendre en fonction du niveau de risque de diffusion virale.

Figure 10 : description des différentes phases d'une pandémie telle que définies par l'OMS

TABLE 1 PANDEMIC PHASE DESCRIPTIONS	
DESCRIPTION	
PHASE 1	No animal influenza virus circulating among animals has been reported to cause infection in humans.
PHASE 2	An animal influenza virus circulating in domesticated or wild animals is known to have caused infection in humans and is therefore considered a specific potential pandemic threat.
PHASE 3	An animal or human-animal influenza reassortant virus has caused sporadic cases or small clusters of disease in people, but has not resulted in human-to-human transmission sufficient to sustain community-level outbreaks.
PHASE 4	Human-to-human transmission (H2H) of an animal or human-animal influenza reassortant virus able to sustain community-level outbreaks has been verified.
PHASE 5	The same identified virus has caused sustained community level outbreaks in two or more countries in one WHO region.
PHASE 6	In addition to the criteria defined in Phase 5, the same virus has caused sustained community level outbreaks in at least one other country in another WHO region.
POST-PEAK PERIOD	Levels of pandemic influenza in most countries with adequate surveillance have dropped below peak levels.
POSSIBLE NEW WAVE	Level of pandemic influenza activity in most countries with adequate surveillance rising again.
POST-PANDEMIC PERIOD	Levels of influenza activity have returned to the levels seen for seasonal influenza in most countries with adequate surveillance.

Ref : Fukuda, Keiji, et World Health Organization, éd. 2009. Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document. Geneva: World Health Organization.

En Phases 1 à 3, le but est de renforcer la préparation et les capacités du système de santé sur toute notre planète. En Phase 4, le but est de limiter au maximum la transmission du nouveau virus de façon à gagner du temps pour parfaire la préparation et permettre la préparation d'un vaccin avant que le virus diffuse à toute la population. En Phase 5 et 6, le but est de faire en sorte que la pandémie ait le minimum d'impact sur la société humaine. En période post pandémie, il s'agit de se préparer à une éventuelle nouvelle vague pandémique. L'OMS insiste pour dire qu'une préparation efficace implique l'ensemble de la société et pas seulement le secteur de la santé (Fukuda et World Health Organization 2009; WHO 2009). La surveillance en post pandémie doit permettre une détection précoce d'événements inattendus qui pourraient faire évoquer un changement dans la sévérité ou le profil habituel de la maladie en rapport avec le virus de la pandémie ou un nouveau virus. Et en particulier détecter les changements antigéniques ou génétiques des virus en circulation ou l'apparition de résistance aux antiviraux disponibles ce qui sous-entend des laboratoires de virologie capables de le faire (WHO 2010b). En 2014, 142

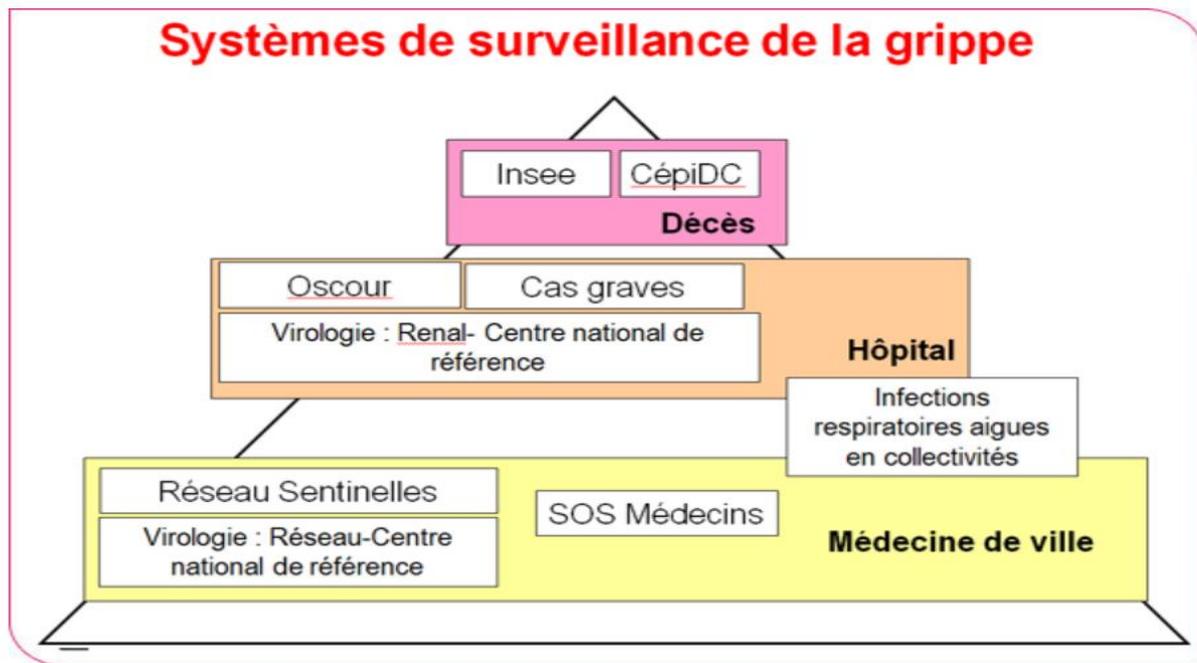
laboratoires dans 112 pays du système mondial OMS de surveillance de la grippe ont pu tester 1,9 millions d'échantillons (« OMS | Les signaux d'alerte de l'univers volatil des virus grippaux » 2015).

Pour parvenir à cette stadification, l'OMS surveille l'émergence et l'évolution des virus de la grippe au travers d'un réseau de signalement appelé « Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) ». Elle fournit aussi des recommandations sur les techniques de laboratoires pour le diagnostic, l'utilisation des vaccins, la résistance aux antiviraux et l'évaluation des risques. C'est un système dont le but est d'alerter précocement de l'émergence d'un nouveau virus grippal et du risque potentiel de pandémie (« WHO | Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) » 2017).

Les données sont collectées par pays dans une base de données accessible en ligne appelée « FluID ». Elles incluent des évaluations de la diffusion virale, des tendances, l'intensité de la transmission et l'impact sur le système de soins avec le nombre de syndromes viraux, le nombre d'infections respiratoires, la sévérité de ces infections avec le nombre de pneumonie par groupes d'âge, la mortalité, le nombre de visite chez les médecins et aux urgences (« WHO | FluID - a global influenza epidemiological data sharing platform » 2010). Pour parfaire le réseau OMS (GISRS), un lien avec l'Organisation mondiale de la santé animale est établi. Il permet de connaître les différents virus animaux en circulation à un moment donné et les éventuelles flambées grippales qui y sont associées ainsi que le risque d'atteinte de l'Homme (« OMS | Les signaux d'alerte de l'univers volatil des virus grippaux » 2015).

Chaque pays s'organise ensuite en fonction de ses capacités pour monitorer la grippe localement et envoyer ses informations au niveau mondial par le biais de l'OMS. En France, Santé Publique France est chargée de cette organisation. Cette agence récolte le nombre de décès, la situation dans les hôpitaux par le recensement des cas graves hospitalisés en réanimation, les passages aux urgences avec le réseau Oscour, la situation en médecine de ville par SOS médecin et le réseau sentinelle pour connaître le nombre de consultations. Enfin pour compléter ces informations cliniques, les caractéristiques des virus en virologie sont recueillies.

Figure 11 : systèmes de surveillance de la Grippe en France en 2017



Ref : Surveillance de la grippe en France. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Surveillance-de-la-grippe-en-France>
 Le réseau Oscour comprend 85% des unités d’urgences en France et il recueille tous les jours des données démographiques et médicales dont le diagnostic et le degré de gravité. Il analyse de façon quantitative (flux de passage) et qualitative (analyse de certains groupes de population et de catégories syndromiques) (« Réseau OSCOUR® / Surveillance syndromique - SurSaUD® / Espace professionnels / Accueil » 2015). Les réseaux de médecins sentinelles sont constitués par des médecins généralistes et pédiatres libéraux volontaires qui sont répartis géographiquement sur l’ensemble du territoire français. Les objectifs d’un tel réseau est de détecter un début d’épidémie, évaluer l’importance d’un phénomène épidémique, suivre les évolutions en temps réel des syndromes et pathologies surveillées (Ledrans et al. 2011).

Dans la région caribéenne confrontée aux épidémies traditionnelles comme la grippe ou le VRS mais aussi à l’émergence de pathologies infectieuses émergentes (Chikungunya en 2013 et Zika en 2016), ce type de système est très important pour bien réagir pendant les épidémies.

Leçons tirées de la pandémie 2009-2010

Dix-huit mille cinq cents morts par le virus pandémique ont été confirmés en laboratoire entre avril 2009 et août 2010 mais une estimation plus récente donnerait un chiffre beaucoup plus élevé (entre 151 700 et 575 400 décès par troubles respiratoires et cardiaques en rapport avec le virus), dont 80% chez des personnes âgées de moins de 65 ans et 50% originaires d'Afrique et d'Asie du Sud-Est (Dawood et al. 2012). Néanmoins, la pandémie a été moins grave que ce qui avait été craint initialement étant donné la proximité entre le virus de 2009 et celui de 1918 comme l'a déclaré le Dr Chan Directrice de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé 2011)

Cette pandémie a mis en évidence la rapidité de la transmission virale actuelle du fait de la facilité des déplacements entre toutes les régions du monde : en un mois et demi, à partir des premiers cas au Mexique en avril 2009, le virus Influenza A(H1N1)pdm09 a diffusé dans l'ensemble de la planète. Si bien que le 11 juin, l'OMS déclare le passage en phase 6 de l'alerte des gripes pandémiques (le virus incriminé est à l'origine d'une épidémie dans au moins un autre pays dans une autre région du monde). Il semble que la transmission ait démarré principalement à partir de sites où l'infection était largement présente dans la population avec une propagation virale fonction des liens de ce site avec d'autres sites via les transports aériens principalement (Kenah et al. 2011). La sévérité modérée de cette pandémie a été constatée dès le mois de Juillet, de même que l'existence de groupes plus à risque : les femmes enceintes, les asthmatiques, les obèses et les patients atteints d'autres pathologies chroniques. Ces risques ont tous été confirmés à posteriori (Kerkhove et al. 2011). Par ailleurs, la production et la délivrance d'un vaccin a nécessité 5 mois à partir de l'identification de la nouvelle souche virale. Ce virus pandémique a été ultra dominant en ayant quasiment fait disparaître le précédent virus H1N1 saisonnier qui circulait jusqu'alors. Enfin, la fin de la pandémie sera annoncée le 10 août 2010 avec passage en période post-pandémique

Cette pandémie a aussi mis en évidence notre manque relatif de connaissances sur la compréhension de la transmission virale, la physiopathologie, le lien entre génétique et les autres facteurs liés à la susceptibilité personnelle au virus ou risque de maladie grave (WHO 2010a). Mais également une préparation insuffisante lors de l'émergence d'une pandémie grippale. Pour l'OMS, il est nécessaire

que cette préparation prenne en considération de multiples aspects tels que les forces et faiblesses du système de santé d'une zone géographique, le niveau de développement de chaque pays et ceux même dans les pays pauvres, les personnes vulnérables et leur nombre, de façon à être plus efficient lors de la prochaine pandémie (WHO 2013).

La pandémie 2009-2010 dans les Départements Français d'Outremer et les pays de la Caraïbes

Dans les Départements Français d'Amérique, 347 cas d'hospitalisation pour grippe pandémique ont été recensés de juillet 2009 à mars 2010, dont 36 cas sévères et 10 décès. La moyenne d'âge était de 21 ans mais les cas les plus sévères étaient significativement plus âgés que les moins sévères (38 ans versus 19 ans). Le traitement par Oseltamivir donné dans les 48 heures suivant l'hospitalisation semble avoir eu un impact positif sur l'hospitalisation et la sévérité (Barrau et al. 2012). Le taux d'attaque a été très différent selon les départements avec 28,3‰ en Guyane et 70‰ en Martinique. Le taux d'hospitalisation n'était pas relié à ce taux d'attaque car il était 2 fois supérieur en Guyane que dans les autres départements (Larrieu et al. 2011). A la Réunion, le taux d'attaque a été estimé à 8,14% et le « reproductive number » à 1,26 (Renault et al. 2010). Dans les autres îles de la Caraïbe, le premier cas a été identifié à la Jamaïque le 18 mai en provenance des Etats-Unis. Dix mille cas ont été recensés dont 1500 avec confirmation au laboratoire. Une première vague a été observée jusqu'en août avec 734 cas identifiés puis une seconde vague de Septembre à Décembre avec 570 cas, la diminution du nombre de cas entre les 2 vagues correspondant temporellement à la fermeture des écoles. L'âge moyen des cas été de 18 ans avec 76% de moins de 30 ans. Trois cent soixante et une personnes ont été hospitalisées pendant la pandémie avec 47% d'enfants âgées de moins de 5 ans et 45% de plus de 60 ans, 25% des hospitalisés étaient porteurs de facteurs de risque. Au total, les caractéristiques épidémiologiques de la pandémie dans cette zone géographique ont été identiques à ce qui a été décrit dans d'autres parties du monde (Boisson et al. 2013). On retrouve le même type de données à la Réunion bien que l'épidémie ait sévié plus tôt (du 20 juillet au 20 septembre), probablement en rapport avec ses liens avec l'Australie et avec l'hiver austral (Circ Réunion-Mayotte 2010).

Contribution scientifique de la recherche effectuée

Du fait des évolutions humaines depuis 1918, de nombreuses questions restaient à résoudre avant l'apparition de la pandémie 2009 et auxquelles nous avons cherché à répondre dans les articles 1, 2 et 3. La liste de ces questions était :

- Combien de vagues potentielles le virus pandémique induira-t-il avant de devenir un virus saisonnier ?
- Les principaux vecteurs de la transmission ont-ils changés ?
- L'impact de la pandémie sera-t-il identique dans les différents pays du monde ?
- Deux pays très proches sur le plan sanitaire et social subiront-ils de la même manière une pandémie ? Peut-on expliquer et anticiper d'éventuelles différences ?
- La population atteinte sera-t-elle la population habituelle lors des épisodes grippaux saisonniers ou plutôt celle qui a été atteinte en 1918 ?
- Y a-t-il des facteurs prédisposant à une atteinte plus sévère ?
- Quelles mesures sont efficaces pour stopper ou limiter la propagation virale ?
- Les antiviraux sont-ils efficaces individuellement et/ou collectivement ?
- La vaccination est-elle efficace, pouvons-nous favoriser cette efficacité ?
- Le virus pandémique aura-t-il la capacité de muter pour échapper au vaccin ou aux antiviraux ?
- La vaccination peut-elle éviter l'apparition d'une vague pandémique ?
- Combien de temps le vaccin peut-il être efficace ?
- La vaccination permet-t-elle de diminuer la sévérité clinique de l'atteinte virale ?
- Combien de temps avant le début d'une vague pandémique une campagne vaccinale doit-elle être démarrée bloquer la diffusion virale ?
- Est-il utile de démarrer une campagne de vaccination après le début de la diffusion virale ?
- Y a-t-il un risque de dépassement des capacités des services de soins et que faire pour éviter d'en arriver là ?

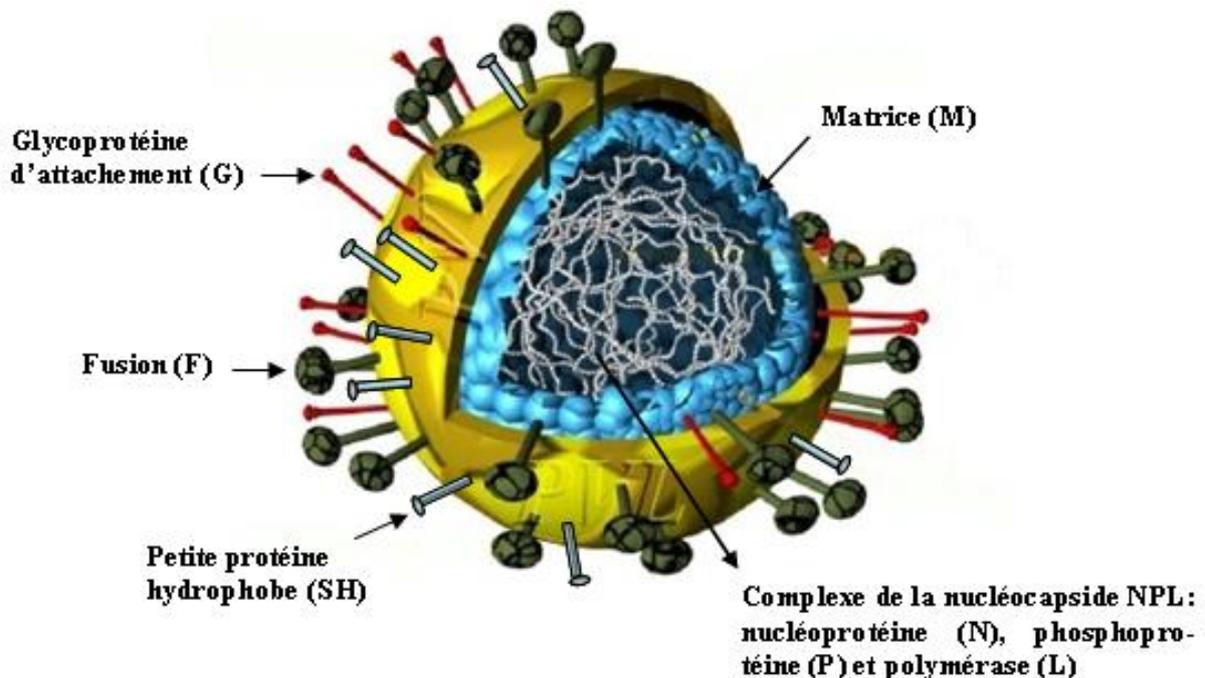
Etat des connaissances sur le Virus Respiratoire Syncytial

C'est un Pneumoviridae comme le Métapneumovirus. Il existe 2 groupes antigéniques différents A et B qui sont relativement stables car il n'y a pas de variations antigéniques dans le temps.

Structure du virus

Il s'agit d'un virus enveloppé à capsidie hélicoïdale qui porte des glycoprotéines de surface. La glycoprotéine G permet l'attachement du virus à la cellule infectée et la glycoprotéine F permet la fusion des membranes cellulaires et cytoplasmiques lors de la pénétration virale. Le génome du virus

Figure 12 : schéma de la structure virale du Virus Respiratoire Syncytial



Ref : Bui Cam Huong. La rougeole, les oreillons, la rubéole : pourquoi vacciner ? Impact de la vaccination sur l'épidémiologie de ces maladies et rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention et leur prise en charge. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, avril 2015. <http://thesesante.univ-tlse.fr/843/1/2015TOU32032.pdf>

est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire qui est encapsidé par la protéine N (pour nucléoprotéine). L'ensemble forme une structure hélicoïdale dans laquelle existe un complexe de réplication virale comprenant une polymérase virale appelée L avec son cofacteur P, ainsi que les

protéines M2-1 et M2-2. M2-1 est considérée comme un facteur de transcription et M2-2 permet à la polymérase L de changer de fonction en passant de transcription à réplication. Le génome code également pour la protéine M qui permet l'assemblage et le bourgeonnement des virions au niveau de la cellule hôte, pour la protéine F qui facilite la fusion du virus avec la cellule et pour la protéine SH (Small Hydrophobic) dont le rôle n'est pas encore connu précisément. Enfin NS1 et NS2 sont produites pour limiter la réponse cellulaire à l'infection (RAMEIX-WELTI et GAULT 2017).

Physiopathologie

Le VRS est inhalé ou absorbé par contact avec des objets souillés, puis il se multiplie dans les cellules épithéliales ciliées durant une phase d'incubation qui dure 4 à 5 jours. Il n'y a pas de virémie, l'infection reste localisée à l'arbre respiratoire. L'infection déclenche une réponse inflammatoire moins importante que celle connue pour le virus grippal, mais avec un effet cytopathogène marqué (Welliver et al. 2007). Il existe une perturbation de la motilité ciliaire avec hypersécrétion du mucus, œdème et infiltrat péribronchiolaire qui conduit à une obstruction des bronchioles et à la symptomatologie clinique de la maladie.

Epidémiologie

Il diffuse chaque année en hiver au cours d'épidémie dans les pays tempérés probablement favorisé par le froid et l'humidité mais également par le confinement des individus durant l'hiver accentuant la proximité entre les personnes et les possibilités de diffusion virale. Cependant le fait que le virus soit retrouvé de façon ponctuelle dans une communauté en dehors des périodes épidémiques est en faveur de sa présence continue tout au long de l'année (Zlateva et al. 2007). Par ailleurs, il s'agit d'un virus très contagieux dont la transmission est respiratoire et manuportée favorisant les infections nosocomiales dans les secteurs de soins tels que les services hospitaliers pédiatriques.

L'épidémie atteint préférentiellement les nourrissons : 50 % des enfants de moins d'un an s'infectent, 100% des enfants de 3 ans ont rencontrés le virus dans leur vie. Les réinfections fréquentes (8% au Japon en 2011), sont probablement liées à une réponse immunitaire insuffisante à

cet âge de la vie et/ou à une faible sensibilité de la protéine G aux anticorps de l'hôte (Sande et al. 2013; Yamaguchi et al. 2011). Les 2 sous-groupes A et B peuvent circuler ensemble au cours d'une épidémie avec fréquemment une dominance d'un groupe sur l'autre, sans différence connue de virulence entre eux, le virus A étant le plus fréquent (Zlateva et al. 2007). La structure de glycoprotéine F étant conservée à plus de 90% dans les 2 sous-groupes, la formation d'anticorps dirigés contre cette glycoprotéine confère une immunité croisée entre les VRS A et B. En 2005, on a estimé que dans le monde, le VRS était responsable de 33,4 millions d'épisodes d'infections respiratoires basses aiguës et parmi elles 3,4 millions d'hospitalisations, et entre 66 000 et 199 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans. La grande majorité des décès survient dans les pays en développement (99%) mais ceux-ci n'ont pas disparus dans les pays industrialisés (Nair et al. 2010). Le taux de coinfection entre les virus responsables de la bronchiolite, semble élevé dans les pays occidentaux (30 à 65% suivant les études) sans que cela ait un impact sur la sévérité de l'infection clinique (Brand et al. 2012; Huguenin et al. 2012; Marguet et al. 2009; Scotta et al. 2016). Dans les pays tropicaux majoritairement pauvres, ce taux n'est pas bien connu probablement en raison d'un problème de possibilité d'accès au diagnostic.

Facteurs de risques connus dans les pays occidentaux

(Bont et al. 2016; Checchia et al. 2017; Weisman 2003; Figueras-Aloy et al. 2016; Paes et al. 2016)

Facteurs de risques indépendants d'infection par VRS associés à une hospitalisation

- Présence d'un frère ou d'une sœur plus âgés dans le domicile familial
- Naissance à proximité de la saison du VRS
- Petit poids de naissance
- Prématurité
- Sexe masculin
- Jeune âge (< 6 mois)
- Exposition au tabac
- Age maternel < 25 ans

- Bronchodysplasie/Pathologie respiratoire chronique
- Cardiopathie congénitale
- Déficit immunitaire

Autres facteurs de risque associés avec l'hospitalisation pour VRS

- Déficit en vitamine D
- Histoire familiale d'atopie
- Facteurs climatiques et pollution de l'air
- Altitude supérieure à 2500 mètres
- Faible statut socio-économique et faible niveau d'éducation parentale
- Naissance par césarienne

Symptomatologie et diagnostic

Clinique

Elle n'a rien de spécifique et est commune à celle de toutes les bronchiolites (Cf p23)

Diagnostic virologique

Par obtention de sécrétions nasales lors d'une aspiration naso-pharyngée, lors d'un écouvillonnage nasal ou lors d'un lavage bronchoalvéolaire en cas de forme grave

- culture cellulaire
- amplification génique
- immunofluorescence
- test rapide

Traitement

Antiviraux

Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement antiviral curatif commercialisé. Toutefois chez les patients transplantés qui peuvent développer des infections sévères, la ribavirine en aérosol est encore utilisée malgré sa forte toxicité. Son administration limiterait la propagation d'une infection des voies aériennes supérieures aux bronchioles et ainsi le risque de mortalité chez les greffés de moelle (Shah

et al. 2013). De nombreuses molécules sont actuellement en cours d'évaluation pour essayer d'obtenir un antiviral efficace et bien toléré mais l'absence de compréhension parfaite de la physiopathologie de cette infection ainsi que l'absence de modèle animal adapté, freine le développement d'antiviraux (RAMEIX-WELTI et GAULT 2017).

Anticorps monoclonaux

Actuellement, le Palivizumab est le seul traitement utilisé mais uniquement en préventif. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine F qui diminue de 50% le risque d'hospitalisation (Andabaka et al. 2013). Il est réservé aux enfants les plus fragiles étant donné son prix élevé. Les recommandations quant à son utilisation en routine sont variables selon les pays car la balance bénéfice-risque et coût-efficacité peut-être appréciée diversement selon les praticiens et les situations cliniques (Ralston et al. 2014; on behalf of the Italian Society of Neonatology et al. 2015). En France, la dernière recommandation de la Société Française de Pédiatrie concernant ce médicament n'est pas contraignante : « Son administration peut cependant être considérée pour diminuer le risque d'hospitalisation (d'environ 40%) chez les nourrissons de moins de 12 mois avec dysplasie bronchopulmonaire (DBP) oxygène-dépendante à domicile ou avec une DBP modérée à sévère à la sortie de l'hôpital ». Elle laisse le choix aux praticiens de s'appuyer sur les recommandations des autres sociétés savantes (« Recommandations Palivizumab (Synagis). Mise à jour 2016 | Société Française de Pédiatrie » 2016).

Prévention

Etant donné la sévérité de la maladie chez les très jeunes enfants, l'accent est mis actuellement sur les mesures d'hygiène et de prévention déjà citées en insistant sur l'information des familles en maternité à la naissance de l'enfant.

Vaccination

Bien qu'hautelement souhaitable, la réalisation d'un vaccin contre le VRS est très difficile en raison de la précocité de l'infection dans la vie des nourrissons qui impose que la vaccination soit réalisée dès

la naissance pour qu'elle soit efficace avant que la maladie survienne. Hélas, le système immunitaire du nouveau-né n'est pas encore très performant et la présence d'anticorps maternels complique également la possibilité d'une immunisation vaccinale... Néanmoins, des études sont en cours pour essayer de relever le défi en ciblant la protéine F qui est plus stable que la protéine G et est aussi capable de générer des anticorps neutralisants (Magro et al. 2012). Il est possible aussi que l'on s'oriente vers la vaccination de la mère avant la naissance pour protéger le nourrisson pendant ses 3 premiers mois. Toutes ces mesures seront discutées quand le vaccin sera opérationnel.

Particularités des pays tropicaux

La saisonnalité du VRS est bien connue dans les pays tempérés mais elle l'est beaucoup moins dans les pays tropicaux. Un des mécanismes évoqué de la diffusion du VRS sous les tropiques est que l'humidité de l'air favorise le dépôt de gouttelettes emplies de particules virales sur des surfaces inertes permettant une survie prolongée du virus dans l'environnement et favorisant ainsi la contamination des personnes par le contact de ces surfaces (PAYNTER 2015; Haynes et al. 2013). Cette association a été retrouvée en Malaisie et à Hong-Kong avec une corrélation avec le nombre de jour de pluie par mois et inversement corrélé avec la température moyenne par mois ainsi qu'avec le taux d'humidité (Khor et al. 2012; J. W. Tang et al. 2010). Néanmoins, les facteurs climatiques pouvant expliquer la saisonnalité changent beaucoup d'un point géographique en fonction d'autres notions comme l'altitude, la quantité de pluie par mois, le taux d'ensoleillement et de couverture nuageuse (Kamigaki et al. 2016). Ainsi à Singapour très proche de Kuala Lumpur, les saisons du VRS sont différentes : Septembre-Décembre en Malaisie, Mars-Août à Singapour (Julian W. Tang et Loh 2014). Dans la région caribéenne à Trinidad, le VRS sévit plus particulièrement de Juillet à Décembre pendant la saison des pluies (Matthew et al. 2009). En Guadeloupe, sur un suivi sur 4 ans, les épidémies de bronchiolites ont commencé en Septembre, ont duré environ 20-25 semaines et se sont terminées en Février (Escher et al. 2012). Tout récemment, l'importance du vent a aussi été mise en évidence au Kenya et cela pourrait expliquer aussi une part de la variabilité entre les régions tropicales (Nyoka et al. 2017). Il est également possible que les variations entre les différentes

régions du monde ne soient pas directement reliées au climat mais plutôt aux réponses des hommes à ces variations climatiques. L'utilisation de la climatisation intensive en climat chaud et humide peut faire changer l'épidémiologie, de même que la possibilité de se mettre à l'abri des intempéries à l'intérieur des habitations ce qui peut favoriser la transmission virale. Au total, de nombreuses études restent à faire pour mieux comprendre l'épidémiologie du VRS sous les tropiques.

Contribution scientifique de la recherche effectuée

L'épidémiologie en Martinique du VRS est mal connue. Dans l'article 4, nous avons essayé de la préciser pour adapter la stratégie de prévention recommandée au niveau national, à notre réalité clinique locale.

Les principales questions auxquelles nous avons cherché à répondre étaient :

- Les virus retrouvés sont-ils les mêmes qu'en France Hexagonale,
- L'incidence est-elle la même d'une année sur l'autre,
- La saisonnalité des bronchiolites est-elle différente,
- La population hospitalisée est-elle la même qu'en Métropole,
- Faut-il modifier la stratégie d'utilisation du Palivizumab, pour l'adapter à cette région dites ultrapériphérique.

Résultats

Comme nous venons de le voir, les virus respiratoires sont une pathologie fréquente en pédiatrie et sont en constante évolution. La brutalité et l'impossibilité actuelle de prévoir les épidémies, nos connaissances souvent incertaines dans beaucoup de domaines malgré une littérature médicale abondante, tout cela favorise les inquiétudes des populations et des élites. Lors de l'apparition de la pandémie de 2009, l'inquiétude a été d'autant plus vive que le virus responsable avait une structure antigénique très proche de la grande pandémie de 1918 à l'origine d'une mortalité très importante. Et si les études réalisées par la suite sur les pandémies historiques nous ont apportées de nombreuses connaissances, cet apport a pu paraître insuffisant pour anticiper toutes les conséquences de la nouvelle pandémie. Du fait de l'évolution médicale et sociétale, beaucoup de choses ont changées entre ces différentes époques avec l'apparition des antibiotiques, des antiviraux, des soins intensifs, l'existence de la vaccination, les connaissances sur l'hygiène. Nos modes de vie ont également beaucoup changé devenus principalement citadins dans les pays occidentaux, ce qui favorise la diffusion virale locale par le regroupement de presque tous les enfants dans des crèches ou des écoles. De même l'explosion récente des moyens de transport en particulier aérien qui ont reliés physiquement tous les pays du monde entre eux, ont accentué la diffusion virale mondiale. Dans ce monde sujet à des bouleversements permanents, est-ce que les connaissances acquises sur un virus dans un pays peuvent être utilisées facilement dans un autre pays ? Est-ce que la vaccination a pu modifier la cinétique de diffusion virale ? Ces difficultés flagrantes pour les pandémies grippales posent des questions semblables dans les régions dites ultrapériphériques même avec d'autres virus : est-ce que l'impact du virus lui-même sur une population différente mais en lien permanent avec sa métropole est similaire, y a-t-il un impact de l'environnement géographique mais aussi sanitaire sur la diffusion d'une épidémie, etc...Une observation attentive de la pandémie de 2009 s'est imposée pour essayer de répondre à la question de l'impact de ces changements dans la prise en charge médicale

et son effet sur le devenir des populations du début du 21^{ème} siècle. De même, il nous a semblé fondamental d'étudier si dans une région fortement éloignée de sa métropole, nos connaissances d'un virus ubiquitaire connu pour son caractère pathogène dans un pays tempéré, pouvaient s'appliquer sans discernement dans une région tropicale.

Sachant que nos connaissances étaient limitées au tout début de la pandémie, il a été décidé de construire et de mettre en place une base de données prospective sur l'ensemble des soins intensifs canadiens pour analyser l'impact de ce nouveau virus sur les patients hospitalisés dans ces unités qui sont particulièrement vulnérables. Nous avons focalisé notre attention sur les enfants du fait de leur plus grande sensibilité aux virus de façon générale et au virus pandémique en particulier. Pour élargir notre analyse quant à la validité d'une généralisation de données qui sont extraites de leur cadre initial, nous avons choisi d'étudier une population de jeunes enfants hospitalisés en pédiatrie pour bronchiolite, en Martinique, dans les Antilles Françaises pour savoir si les connaissances acquises en France Hexagonale pouvaient être utilisées telles que 7000 kilomètres plus loin.

Premier article

H1N1 pandemic: clinical and epidemiologic characteristics of the Canadian pediatric outbreak

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

EXPERT
REVIEWS

H1N1 pandemic: clinical and epidemiologic characteristics of the Canadian pediatric outbreak

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(6), 555–563 (2013)

Olivier Fléchelles^{1,2},
Robert Fowler³ and
Philippe Jouvett^{*1,4}

¹Pediatric ICU, Sainte-Justine Hospital, Montreal, QC, Canada

²Pediatric and Neonatal ICU, MFME Hospital, Fort de France, Martinique, France

³Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Hospital University of Toronto, Toronto, ON, Canada

⁴Research Center, Sainte-Justine Hospital, Montreal, QC, Canada

*Author for correspondence:

Tel.: +1 514 345 4927

Fax: +1 514 342 7731

philippe.jouvett@umontreal.ca

Canada was one of the first countries affected by the 2009 influenza H1N1 pandemic with two waves – one from May to June and one from October to December. The 2009 influenza H1N1 pandemic had many unique features when compared with seasonal influenza, including the following: more than half of the affected people were children; asthma was the most significant risk factor for hospital admission; and Aboriginal and pregnant women had a higher risk of hospital admission and complications. Antiviral therapy was widely used but data did not show any effect on the pediatric population. Outbreak spread was possibly promoted from child–child and child–adult contact, and therefore the vaccination campaign targeted the pediatric population and achieved good coverage among young children (57%). Vaccination efficacy was difficult to test because of the vaccination delay. Improvement in models of prevention and treatment are urgently needed to prepare for the possible future pandemics.

KEYWORDS: Aboriginal people • antiviral therapy • asthma • Canada • children • clinical manifestations • H1N1 pandemic • social distancing measures • vaccination

In March 2009, Mexico and southwestern USA were the setting of the first influenza pandemic of the 21st century. The strain spread quickly from Mexico to the whole of North America and then to the rest of the world. The first cases of influenza A(H1N1)pdm09-infected persons in Canada were reported on 26 April 2009. Since that date, the H1N1 pandemic was documented in every part of the country and evolved into two distinct waves from May to June and from October to December of 2009 (FIGURE 1). Many people were affected by the virus and the Public Health Agency of Canada (PHAC) reported 8678 laboratory-confirmed hospitalized cases of pandemic influenza A(H1N1)pdm09, including 1473 intensive care unit (ICU) admissions and 428 deaths across ten provinces and three territories in Canada (mortality rate: 1.3 per 100,000) [1]. The 1918, 1957 and 1968 influenza pandemics were characterized with high mortality rates (TABLE 1). When the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic occurred, the first report confirmed that there were more deaths among children and young adults and this amplified fears [2,10]. Many questions have emerged with this

outbreak, including the following: are clinical manifestations similar as with seasonal influenza? Are at-risk populations the same? Is influenza A(H1N1)pdm09 more virulent? Can we anticipate the pandemic burden? Can the outbreak be stopped by any treatment or measures? Can vaccination be efficient? Is the vaccine safe?

In this article, we describe the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic in the Canadian pediatric population, including clinical manifestations and risk factors for hospital admission, both on the ward and in the pediatric ICU (PICU), and how this pandemic was managed from the pediatric perspective. The spread of the outbreak in the population and the impact of preventive measures will be analyzed in order to guide future management of pandemic influenza. The authors performed a search in PubMed with keywords including 'pandemic flu', 'Canada' and 'child' and found 98 published articles. Among these articles, the authors excluded review articles, opinion articles, single center studies, studies on diagnosis tests and methodology assessment. Sixteen articles were eligible for this review. The authors included

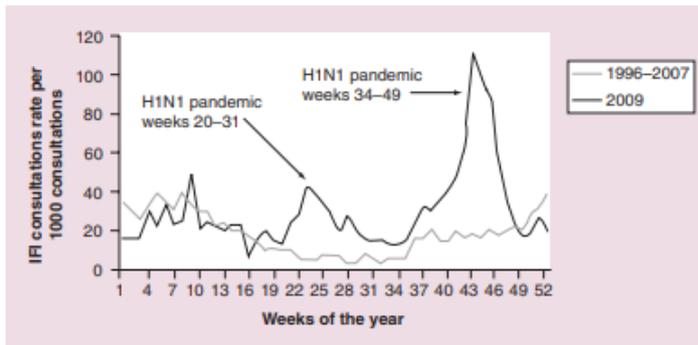


Figure 1. Canadian influenza-like illness consultation rate (per 1000 consultations) during 2009 compared with average consultation rate during 1996–2007.

IFI: Influenza-like illness.
Data taken from [17].

additional articles that were obtained from the references of the 16 selected articles and also articles from PubMed searches on specific topics (adults studies and comparisons with other countries with seasonal influenza and with past pandemics).

Clinical manifestations

Clinical manifestations were similar in Canada and in developed countries (TABLE 2). The aspect more specific to the 2009 H1N1 pandemic was the difference in age distribution compared to seasonal influenza. More than half of the infected people during the pandemic were under 20 years of age (52.6% were aged 5–19 years) [3]. Children admitted to hospital with confirmed influenza A(H1N1)pdm09 were older (hospital admission was 6.5 vs 3.3 years for outpatient care, $p < 0.01$; ICU admission was 7.3 vs 3.6 years for ward care, $p = 0.02$) [4]. There were also many more pediatric hospital admissions during the pandemic in Canada compared to a 1-year influenza season; 1285 patients were hospitalized for pandemic influenza A(H1N1)pdm09 (351 in wave 1 and 914 in wave 2) versus 263.8 patients per year for seasonal influenza A. Differences observed between the pandemic waves included a shift toward younger children in wave 2 [5]. The increase in the number of hospital admissions on ward during the pandemic may be partially due to health-seeking behavior but not PICU admissions, as such admissions require a life

threatening condition. There was also an increase in laboratory testing to identify H1N1/2009 infections in Canadian hospitalized patients for infectious isolation purposes, which contributed to the influenza diagnosis rate increase. The impact of health seeking behavior change and the increase in laboratory testing on hospital admission rate are both difficult to quantify, but the increase in PICU admissions confirms that there was a real increase in influenza burden [6].

Clinical characteristics of children admitted to hospital

In 12 Canadian pediatric hospitals serving around 50% of the Canadian pediatric population, the proportion of children hospitalized with headache, cough and gastrointestinal symptoms was significantly greater than those with seasonal influenza A [5]. In a single Canadian pediatric hospital, 202 patients were hospitalized during the first and the second wave. The median delay between the first symptoms and initial medical evaluation was 1.5 days. Clinical findings at admission were fever (98%), cough (88%), congestion/rhinorrhea (58%), gastrointestinal symptoms (47%), tachypnea (72%), dyspnea (33%), headache (19%), neurological features (9%) and rash (7%) [7]. Similar findings were highlighted in other studies [8]. Abnormal chest radiographs at admission were present in 62% of cases with findings compatible with pneumonia being the most common radiographic presentation (74%) [7]. Most hospitalized children had one or more chronic medical conditions, most commonly respiratory disease (50%) with asthma being the most frequent (~40%) [7]. Children hospitalized with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 were more likely to have a pre-existing diagnosis of asthma than those hospitalized during seasonal influenza (15 vs 5%, respectively) [4,5]. The other underlying conditions were immunosuppression (12%), sickle cell disease (9%) and encephalopathy (10%) [7]. Median length of hospital stay was 4 days for pandemic influenza A(H1N1)pdm09 versus 3 days for seasonal influenza A [5].

Clinical characteristics of children admitted to PICUs

In a previously described study of 12 pediatric hospitals, PICU admission was required for approximately 15% of the infected patients. More than half were directly admitted from the emergency room. About 60% of the children had an underlying chronic medical condition [5,7]. Asthma was a significant predictor for the need of intensive care [4]. The proportion of children who needed intensive care was not different from seasonal influenza A in Canada or in the USA, but the absolute number of admissions was greater during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic period [5,9]. In adulthood, both the proportion and the absolute number of patients with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 were higher than seasonal influenza, with a

Table 1. Mortality rates per 100,000 population in Canada during 1957 and 1968 influenza pandemics.

Age (years)	1957 pandemic (n/100,000)	1968 pandemic (n/100,000)
0–4	170	35
5–9	8	2.5
10–14	7	1
15–19	10	2

Data taken from [53].

Table 2. Characteristics and severity of illness of hospitalized patients (on the ward and in the pediatric intensive care unit).

Patient characteristics	Children admitted on ward		Children admitted to PICU		
	Seasonal A (n = 1319 [5])	pH1N1 (n = 1265 [5])	Seasonal A 2006–2007 (n = 42 [54])	pH1N1 wave 1 (n = 57 [11])	pH1N1 wave 2 (n = 160 [12])
Median age (years)	1.7	4.8	Unknown	5	6.6
Age group					
0–5 months (%)	22.9	11.9	Unknown	Unknown	Unknown
6–23 months (%)	29.9	17.9	12	Unknown	Unknown
2–4 years (%)	23.1	21.8	15	Unknown	Unknown
5–9 years (%)	14.8	27.9	Unknown	Unknown	29
≥10 years (%)	9.3	20.5	Unknown	Unknown	22.5
Underlying condition					
None (%)	50	41	48	30	36
Asthma (%)	5.5	14	Unknown	25	26
Neurologic disease (%)	10.6	13.6	21	22.8	19
Admitted to PICU (%)	12.7	14.6	NA	NA	NA
PICU length of stay (days)	NA	NA	2	6	5.7
Hospital mortality (%)	0.5	0.6	7	7	7

NA: Not adapted; pH1N1: Pandemic influenza A(H1N1)pdm09; PICU: Pediatric intensive care unit.

higher number of patients requiring admission to ICU for viral pneumonitis due to H1N1 2009 infection [10]. In the Canadian ICU-Flu cohort study, which included adult ICUs and all PICUs, the mean length of stay during the first pandemic wave was 6 days; 70% of patients had comorbidities, 83% had respiratory failure and 35% of the children had acute lung injury on admission to ICU. Other countries had similar experiences (Table 3). In comparison with seasonal influenza, mechanical ventilation duration was longer, but mortality rate was similar (7% of PICU admissions, 0.5% of hospital admissions) [5,11]. The second pandemic influenza A(H1N1)pdm09 wave had a greater number of children infected at its peak, but with a similar proportion of children hospitalized and admitted to PICUs, and a similar length of stay in the PICU (~6 days) in comparison with seasonal influenza [12].

Specifically affected populations

Pregnant women & impact on newborns

Pandemic influenza A(H1N1)pdm09 disproportionately affected pregnant women and led to a higher risk of complications. In a systematic review of pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in Australia and USA, pregnant women only accounted for 1% of the population while being responsible for 6.3% of all hospitalizations, 5.9% of all ICU admissions and 5.7% of deaths [13]. In Canada, the PHAC reported that pregnant women were also at a higher risk of developing complications [10]. Another retrospective Canadian study showed that the largest proportion of pregnant women in hospital and in the ICU were in the third (as opposed to first or second) trimester of gestation [14], and H1N1-infected pregnant women were at higher risk of preterm birth (odds ratio: 5.5). This

Table 3. Main children characteristics in intensive care units by country.

	Canada [†] [11]	Turkey [55]	Argentina [56]	USA [57]	France [58]
Population studied (million habitants)	34	Unknown	Unknown	306	58
pH1N1 cases (n)	57	83	142	838	133
Comorbidity (%)	70	76	70	70	62
Admission respiratory failure (%)	83	80	56	64	73
Mechanical ventilation (%)	67	61	81	67	63
Antiviral treatment (%)	77	96	92	88	93
Median ICU length of stay (days)	6	7	12	4	4
Mortality (%)	7	30	47	8.9	7

[†]First wave only.

ICU: Intensive care unit; pH1N1: Pandemic influenza A(H1N1)pdm09.

also resulted in an increase in neonatal ICU admission indirectly or directly related to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in many jurisdictions [13]; however, this increase was not observed in Canada, where low birth weight admission in neonatal ICUs remained the same as during historical periods [101].

Aboriginal people

Aboriginal people include a large proportion of children and adolescents. This probably contributed to the higher proportion of hospital admissions (3.8% of the Canadian population and 6.2% of the Canadian children population) [102]. During the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic, 8.3% of all hospitalized children in the study by Tran *et al.* [5] and 24.6% of those admitted to the PICU in the study by Juvet *et al.* [11] were Aboriginal children. In adults, the mortality rate was 7.1 per 100,000 people in the First Nations' community compared with 1.3 per 100,000 people for the whole Canadian population [15], but there were no data on mortality in First Nations' children. Similar observations were reported in studies from North America and the southern hemisphere, which described an over-representation of infected people in indigenous populations. Other investigations found that pandemic influenza A(H1N1)pdm09 mortality rates were four-times higher than persons in all other ethnic populations [16]. Aboriginal Canadians are frequently classified as socially disadvantaged and it is difficult to determine if the potential increase in number or severity due to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 may result from social disadvantage or to a specific viral susceptibility [17]. Various reasons may explain the observed differences. First Nations populations often have a greater incidence of underlying conditions (lung disease, obesity, hypertension, smoking and diabetes) [18], a greater number of children per household, as well as geographical and other challenges in access to care, possibly delayed seeking of care, and lower socioeconomic status generally. It is uncertain to which degree some of these factors contribute to a possibly increased risk of illness and severity of illness due to pandemic influenza A(H1N1)pdm09.

Treatment

Treatment recommendations

At the beginning of the pandemic, the WHO proposed treatment guidelines that were applied in Canada [19]. For children with influenza-like illness (ILI), supportive care such as oral rehydration and antipyretics were proposed for comfort. Salicylates were not indicated because of Reye syndrome risk. Symptomatic treatment was recommended and should be adapted with case severity. Specific treatment with antivirals should be used for all children with severe ILI, including hospitalized children, children with underlying conditions and children under 2 years of age. There are two drug classes available for the treatment of influenza; M2 inhibitors (amantadine or rimantidine) and neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir). H1N1 is naturally resistant to M2 inhibitors but is susceptible to neuraminidase inhibitors. Oseltamivir was used much more than zanamivir because it was better known and recommended by WHO as first-line treatment [19]. Owing to a lack of data in children under 1 year of

age, oseltamivir was not recommended for use in these patients. However, this initial restriction was abolished by Health Canada at the end of October 2009 [20].

Symptomatic treatment used

On hospital wards, antibiotic therapy was prescribed for 75% of children, oxygen therapy was needed for 25% of patients and aggressive intravenous rehydration (precipitated by clinical signs as tachycardia or hypotension) was administered in 10% of children. A reported 8% of children developed a nosocomial infection. In the PICU, approximately 70% of patients received mechanical ventilation (duration was 6 days for H1N1 pandemic vs 3 days for seasonal influenza 2003–2004), with 7% receiving high-frequency oscillatory ventilation and 5% receiving extracorporeal membrane oxygenation. A total of 95% of the PICU patients received antibiotics and 44% received corticosteroids [11].

Antiviral treatment used

The use of antiviral medication was significantly different between the two waves: 40% in wave 1 versus 84% in wave 2 ($p < 0.001$). During the first wave, the prescription of oseltamivir was often limited to the most severe cases [7]. During the second wave, the use of antiviral treatment was promoted. In the whole of Canada in the first week of November 2009, almost 96,000 prescriptions were filled across nine provinces. An increase in antiviral prescriptions was observed in October and November, even during the pandemic decrease, for patients requiring ICU care and invasive mechanical ventilation. Due to observational design of the studies, it was not possible to demonstrate a relationship between the increase of antiviral prescription and the decrease in length of stay in hospital [101]. This effectiveness of antiviral treatment was only reported in some of the following specific groups of the patients: in pregnant women, Helferty *et al.* reported that antiviral prescription prevented and/or decreased the risk of severe disease; however, the stated difference was not statistically significant [1]. In adults with more severe disease, a longer interval from onset of symptoms to antiviral therapy was associated with the development of acute respiratory distress syndrome. A shorter time to treatment with antivirals was associated with a better outcome [21]. In a pediatric observational study in USA, Erickson *et al.* found that the early use of antivirals was associated with decreased initiation of mechanical ventilation [9]. In a recent meta-analysis, Wang and colleagues found a modest benefit with oseltamivir in children [22]. Interestingly, the increased use of neuraminidase inhibitors did not seem to be associated with an increase of virus resistance. In the USA, one study during the first and second wave of the pandemic reported fewer than 1% of circulating viruses resistant to oseltamivir or zanamivir [23], and in Canada, only 12 cases were discovered during the whole pandemic [24].

The outbreak spread

Diffusion factors

Viral diffusion depends on multiple factors. First, it depends on viral intrinsic factors such as attack rate and reproduction

number. The attack rate is defined as the cumulative incidence of infection during a defined disease outbreak. These rates varied according to age distribution, as was the case with hospitalization rates (TABLE 2). In Canada, no data were available for children because specific attack rates in pregnant women [25] or in adults [26] were close to other country's attack rates; it is assumed that Canadian pediatric attack rates were similar. The basic reproduction number R_0 (the mean number of secondary cases of infection transmitted by a single primary case in a susceptible population) was estimated to be 1.35 in Canada during the first wave [27,28], which was similar or slightly lower than the estimate in other countries (generally from 1.3 to 1.7) and similar to the estimates for seasonal influenza [29]. This number can change between locations but does not seem to be different in childhood [30]. In Quebec, Canada, 86% of the primary-case patients were children in households [31]. Summer camps with large groups of children and young adults in close contact were observed to be hotspots for pandemic influenza A(H1N1)pdm09 [32]. School contact also appeared to be influential in the spread of infections. It has been estimated that school-aged children have approximately 40% fewer contacts each day during school holidays than during usual term. This decrease in contacts during school holidays may have been partly responsible of the decline of the outbreak during the summer of 2009; Eames *et al.* estimated a 35% decrease of the reproduction number during the holidays [33]. In conclusion, child-child contact is probably the main factor affecting influenza spread during pandemics.

Spread limitation strategies

Antiviral use

Utilization of antiviral drugs in the home where influenza cases have been detected may reduce further household transmission. This strategy has been evaluated in a prospective randomized trial and was effective with seasonal influenza (reduction was ~60%) [34]. There was no testing or demonstrated efficacy of this strategy in Canada. In the UK, Pebody *et al.* reported that the effectiveness of antiviral prophylaxis in preventing infection was approximately 92% [35].

Social distancing measures

Social distancing measures such as school closures to avoid human contact also appear to be effective strategies for controlling influenza transmission. School closures were not frequently used around the world during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic because of their high economic costs and social implication. However, an epidemiologic model suggests that school closures would act synergistically with other control interventions [36]. In Canada, the effect of school closure was assessed in a recent study using a mathematical model. According to this model, the ending and the restarting of school terms appeared to have a major association with attenuation of the first wave and subsequently the initiation of the second wave. School closures seemed to have reduced transmission among school-age children by more than 50%, possibly a key factor in interrupting the spread of the virus [37].

Vaccination campaign

The vaccination of the population is theoretically the best strategy to prevent and subsequently stop an outbreak. But this strategy needs to be 'pandemic-specific' and must reflect the age distribution of cases, most likely with targeting of younger individuals because of their relative mobility and their high rates of contact with others [38]. The WHO pandemic influenza A(H1N1)pdm09 guidelines reflected this idea of focusing upon children and younger adults [39]. In Canada, the authors also applied these guidelines, and postvaccination data confirmed that children from 6 months to 4 years of age were vaccinated before the other age groups across the country [101]. Initial guidelines were for children younger than 9 years of age to receive two 'half' doses 21 days apart. On 20 November 2009, the guideline was revised to a single dose only for healthy children aged from 3 to 9 years of age, as emerging data demonstrated that a single dose may be sufficiently immunogenic in adults and children [40].

The official Canadian vaccination campaign started on 18 October 2009 and the last vaccination as part of a national/provincial strategy was likely around mid-February. Prioritized groups for vaccine distribution were similar to other developed countries and followed the order: healthcare worker, children aged 6 months to 4 years and pregnant women, chronically ill people under 65 years of age, children aged 5–19 years, adults aged 65 years and over, adults aged 20–64 years [41]. The vaccination rate is estimated at approximately 41% of the entire population (FIGURE 2). In Quebec, the vaccination campaign started on 26 October 2009 (week 44) and the peak of the second wave occurred during week 45. Vaccination coverage was very gradual and at the time of the second wave peak, the vaccination coverage was less than 10%, suggesting that the vaccination did not have a real impact on the second wave evolution (FIGURE 2).

Vaccination coverage was good, estimated at 57.3% for the general population and at 78% for children aged between 6 months and 5 years of age in Quebec [103]; being a priority group increase the likelihood of vaccination. For example, children under 5 years of age had a higher vaccination rate than patients aged 15–55 years (44 vs 38%, respectively); pregnant women had a higher vaccination rate than non-pregnant women aged 15–50 years (47 vs 38%, respectively); and patients with chronic diseases had a higher vaccination rate than healthy patients (55 vs 38%, respectively). Unfortunately, there were no data available for children with underlying conditions [42]. This coverage was heterogeneous and depended on social behavior and immigration. In Montreal (QC, USA) statistics showed that neighborhoods with high percentages of immigrants and material deprivation had lower vaccine coverage. This is a key reason why Brien *et al.* proposed to focus vaccination and other preventive interventions in these populations [41]. The vaccination campaign did impact on immunoprotection in some areas, as documented by antibody levels drawn in British Columbia, Canada, 6 months after the pandemic, showing that 70% of children still had protection against the H1N1 virus [43]. In Vancouver (BC, Canada), the modeling of the vaccination campaign with the real provincial surveillance data revealed

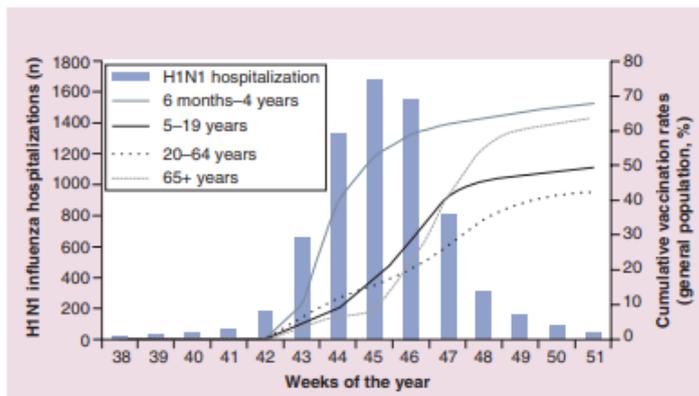


Figure 2. Cumulative vaccination rates in Canada by age distribution. Data taken from [2,17].

a modest decrease in morbidity and mortality (approximately 20 and 18%, respectively). The effect of the vaccine on H1N1 pandemic evolution was also reported by Tuite *et al.* in Canada [44]. Fell *et al.* also demonstrated that vaccination against pandemic influenza A(H1N1)pdm09 during the second or third trimester of pregnancy improved fetal and neonatal outcome [45]. However, it would have been better to start 2 weeks before the onset of the second wave in order to obtain a reduction of morbidity and mortality of approximately 85% [46].

Despite initial concerns, there were very few cases of vaccine-related adverse effects in Canada. The vaccine was well tolerated, even among egg-allergic children. In an observational study of 62 individuals, no anaphylactic reactions were observed and only four children developed adverse events including hives, vasovagal response and hyporesponsive episodes [47]. In an international review of publications up until 1 October 2010, Yin *et al.* did not find evidence of serious adverse events [48]. Recently, the increased risk of Guillain-Barré syndrome due to the influenza vaccine was estimated to be two cases per 1 million doses and must be balanced with the benefit of the vaccine campaign in preventing influenza and influenza-associated morbidity and mortality [49].

Disease burden on healthcare resources

What was the impact of the disease on the Canadian pediatric healthcare system? The difference in age distribution between pandemic influenza A(H1N1)pdm09 and seasonal influenza led to a large influx of children affected in a short period of time. Pediatric caregivers in Canada were often overworked as admissions rose. After the experience in Manitoba, Canada, where ICUs were nearly overwhelmed with critically ill patients during the first wave of the pandemic, a stockpile of ventilators was increased in some jurisdictions in order to help face such a sudden increase in critically ill patients in other areas [50,101]. In order to estimate the risk of mismatch between demand and capacity of PICUs, a modeling exercise was performed with different attack rates. This study showed that if the attack rate was higher than 15%, significant

PICU shortages would be expected to occur. However, this did not occur during the first or second wave – the attack rate was estimated at approximately 10% [51]. There were enough beds and mechanical ventilators in Canadian PICUs to provide critical care despite a 3% increase in admissions. To identify whether or not the overall quality of care in Canadian PICUs suffered during the added burden of pandemic influenza A(H1N1)pdm09, Jouvét *et al.* compared quality indicators over a 6-week period during the second wave and the same period of time 1 year later. There were no significant differences reported between the two periods [52].

Expert commentary & five-year view

Adaptation of health resources to pandemic burden

It was challenging to accurately predict the burden of illness and, therefore, it was difficult to plan appropriately in the interwave period. Some studies performed using data from the first wave suggested a possible mismatch between resources (e.g., ventilators and PICU beds) and care demands [50,51]. To improve forecasting, it will be necessary to improve real-time data collection and further delineate geography- and population-specific risks. With a system that is more able to detect and monitor outbreaks, it may be possible to develop improved prevention, treatment and resource allocation strategies.

Surveillance systems

Canadian pediatric pandemic H1N1 descriptive data were extensive, but were collected retrospectively. Various systems currently exist. Fluwatch is Canada's national surveillance system that monitors the spread of influenza and ILI. The aim of Fluwatch is to provide up-to-date information of circulating strains and assess the virus sensitivity to antiviral medication. Another system is the Canadian Immunization Monitoring Program, Active, which collects data on a weekly basis from 12 children's hospitals across Canada. A collection system for PICUs was funded by Canadian Institutes of Health Research and PHAC between 2009 and 2012 [11]. All of these systems are complementary, and when these data are combined, we obtain one of the most advanced systems. However, it is still not in real time. Prospective data and early clinical descriptions would be useful to physicians in order to help make early evidence-based diagnoses and treatment decisions. A new surveillance system in adult and pediatric ICUs is currently studied in collaboration with PHAC.

Spread limitation strategies

We should also further evaluate and consider population-based prevention and mitigation strategies, such as school closures, postexposure antiviral prophylaxis and more rapid vaccination

of the at-risk population [46]. The experience of the 2009 H1N1 pandemic also highlighted the increasing importance of social media on population uptake of specific strategies. Clinicians, policy-makers and policy-deliverers need to further study and more broadly consider a range of pandemic-preparedness and -response strategies before we are faced with the next threat.

Conclusion

In summary, during the 2009 H1N1 pandemic in Canada, children were the most commonly affected segment of the population and the outbreak may have been hastened by child–child and child–adult contact. The hospitalization rate was fivefold higher during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic than for seasonal influenza outbreaks. Asthma was the greatest risk factor for hospitalization and ICU admission during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic. Aboriginal people may have been particularly vulnerable to pandemic influenza A(H1N1)pdm09-related illness. Mortality was similar between pandemic and seasonal influenza. School closures may be efficient mechanisms to limit pandemic spread and it will be useful to further evaluate this ahead of the

next pandemic. Vaccination campaigns are often started too late to efficiently slow or stop pandemics. Finally, a system of early detection and real-time monitoring of pandemics could allow the healthcare system to be more aware and adapt in real-time to outbreak-specific features.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Public Health Agency of Canada, the Réseau en Santé Respiratoire du FRQS, the Ontario Ministry of Health and Long Term Care, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Canadian Institutes of Health Research and the investigators of the Canadian ICU-Flu Group.

Financial & competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Key issues

- Children were the most commonly affected segment of the population (more than 50%).
- The outbreak may have been hastened by child–child and child–adult contact.
- Hospitalization rate was fivefold higher during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic than for seasonal outbreak.
- Asthma was the greatest risk factor for hospitalization and intensive care unit admission during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic.
- Aboriginal people may have been particularly vulnerable to pandemic influenza A(H1N1)pdm09-related illness.
- Mortality was similar between pandemic and seasonal influenza.
- School closures may be an efficient mechanism to limit the spread of the virus and will be useful for further evaluation ahead of the next pandemic.
- Vaccination campaigns are often started too late to efficiently slow or stop pandemics.
- A system of early detection and real-time monitoring of pandemics could allow the healthcare system to be more aware and adapt in real-time to outbreak-specific features.

References

Papers of special note have been highlighted as:

• of interest

•• of considerable interest

- 1 Helferty M, Vachon J, Tarasuk J, Rodin R, Spika J, Pelletier L. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 182(18), 1981–1987 (2010).
- Official data of the Canadian H1N1 pandemic from the Public Health Agency of Canada.
- 2 Dushoff J, Ploekin JB, Viboud C, Earn DJ, Simonsen L. Mortality due to influenza in the United States – an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. *Am. J. Epidemiol.* 163(2), 181–187 (2006).
- 3 WHO. Epidemiological summary of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus – Ontario, Canada, June 2009. *Weekly Epidemiological Record* 47, 485–492 (2009).
- 4 Morris SK, Parkin P, Science M *et al.* A retrospective cross-sectional study of risk factors and clinical spectrum of children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza as compared to influenza A. *BMJ Open* 2(2), e000310 (2012).
- 5 Tran D, Vaudry W, Moore DL *et al.*; IMPACT investigators. Comparison of children hospitalized with seasonal versus pandemic influenza A, 2004–2009. *Pediatrics* 130(3), 397–406 (2012).
- Data from the IMPACT surveillance system with descriptions of pediatric clinical manifestations across Canada.
- 6 Schanzer D, Vachon J, Pelletier L. Age-specific differences in influenza A epidemic curves: do children drive the spread of influenza epidemics? *Am. J. Epidemiol.* 174(1), 109–117 (2011).
- 7 Launay E, Ovetchkine P, Saint-Jean M *et al.* Novel influenza A (H1N1): clinical features of pediatric hospitalizations in two successive waves. *Int. J. Infect. Dis.* 15(2), e122–e130 (2011).
- Precise description of clinical manifestations of 202 children in a Canadian quaternary center, with a comparison of the first and second wave, and between ward and pediatric intensive care unit hospitalization.
- 8 O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 182(1), 39–44 (2010).
- 9 Eriksson CO, Graham DA, Uyeki TM, Randolph AG. Risk factors for mechanical ventilation in U.S. children hospitalized with seasonal influenza and 2009

- pandemic influenza A*. *Pediatr. Crit. Care Med.* 13(6), 625–631 (2012).
- 10 Kotsimbos T, Waterer G, Jenkins C *et al.*; Thoracic Society of Australia and New Zealand H1N1 Influenza 09 Task Force. Influenza A/H1N1_09: Australia and New Zealand's winter of discontent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 181(4), 300–306 (2010).
 - 11 Jouvét P, Hutchison J, Pinto R *et al.*; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critical illness in children with influenza A/pH1N1 2009 infection in Canada. *Pediatr. Crit. Care Med.* 11(5), 603–609 (2010).
 - **Unique description of clinical manifestations in children admitted to nine Canadian pediatric intensive care units during the first wave of the 2009 H1N1 pandemic.**
 - 12 Fléchelles O, Brissaud O, Fowler R, Jouvét P. H1N1 Pandemic: comparison of the clinical presentation between Canada and France in critically ill children. *Arch. Dis. Childhood* 97(Suppl. 2), A1–A539 (2012).
 - 13 Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205(1), 10–18 (2011).
 - 14 Rolland-Harris E, Vachon J, Kropp R *et al.* Hospitalization of pregnant women with pandemic A(H1N1) 2009 influenza in Canada. *Epidemiol. Infect.* 140(7), 1316–1327 (2012).
 - 15 Public Health Agency of Canada. Fluwatch report April 25 to May 1 2010. *Fluwatch* 17, 1–6(2010).
 - 16 Centers for Disease Control and Prevention. Deaths related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) among American Indian/Alaska Natives – 12 states, 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 58(48), 1341–1344 (2009).
 - 17 Tricco AC, Lillie E, Soobiah C, Perrier L, Straus SE. Impact of H1N1 on socially disadvantaged populations: systematic review. *PLoS ONE* 7(6), e39437 (2012).
 - 18 Boggild AK, Yuan L, Low DE, McGeer AJ. The impact of influenza on the Canadian First Nations. *Can. J. Public Health.* 102(5), 345–348 (2011).
 - **Description of the impact of the H1N1 pandemic on Aboriginal people.**
 - 19 Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr. Emerg. Care* 25(11), 791–796 (2009).
 - 20 Jamieson B, Jain R, Carleton B, Goldman RD. Use of oseltamivir in children. *Can. Fam. Physician* 55(12), 1199–1201 (2009).
 - 21 Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A *et al.* Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 182(3), 257–264 (2010).
 - 22 Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD002744 (2012).
 - 23 Garg S, Fry AM, Patton M, Fiore AE, Finelli L. Antiviral treatment of influenza in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31(2), e43–e51 (2012).
 - 24 Public Health Agency of Canada. Fluwatch report August 15 to August 29, 2010. *Fluwatch* 33–34, 1–6 (2010).
 - 25 Mahmud SM, Becker M, Keynan Y *et al.* Estimated cumulative incidence of pandemic (H1N1) influenza among pregnant women during the first wave of the 2009 pandemic. *CMAJ* 182(14), 1522–1524 (2010).
 - 26 Achonu C, Rosella L, Gubbay JB *et al.* Seroprevalence of pandemic influenza H1N1 in Ontario from January 2009–May 2010. *PLoS ONE* 6(11), e26427 (2011).
 - 27 Tuite AR, Greer AL, Whelan M *et al.* Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 182(2), 131–136 (2010).
 - 28 Hsieh YH, Fisman DN, Wu J. On epidemic modeling in real time: an application to the 2009 novel A (H1N1) influenza outbreak in Canada. *BMC Res. Notes* 3, 283 (2010).
 - 29 Bautista E, Chopitayasunondh T, Gao Z *et al.*; Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *New Eng. J. Med.* 362(18), 1708–1719 (2010).
 - **Extensive description of the worldwide influenza H1N1 pandemic with virological epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and clinical management.**
 - 30 Mostaço-Guidolin LC, Greer A, Sander B, Wu J, Moghadas SM. Variability in transmissibility of the 2009 H1N1 pandemic in Canadian communities. *BMC Res. Notes* 4, 537 (2011).
 - 31 Papenburg J, Baz M, Hamelin MÈ *et al.* Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory-confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin. Infect. Dis.* 51(9), 1033–1041 (2010).
 - 32 Lewin T. Summer camp '09: a swine, an cough, a quarantine. *The New York Times*, 23 July 2009.
 - 33 Eames KT, Tilston NL, Brooks-Pollock E, Edmunds WJ. Measured dynamic social contact patterns explain the spread of H1N1v influenza. *PLoS Comput. Biol.* 8(3), e1002425 (2012).
 - 34 Hayden FG, Belshe R, Villanueva C *et al.* Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J. Infect. Dis.* 189(3), 440–449 (2004).
 - 35 Pebody RG, Harris R, Kafatos G *et al.* Use of antiviral drugs to reduce household transmission of pandemic (H1N1) 2009, United Kingdom. *Emerging Infect. Dis.* 17(6), 990–999 (2011).
 - 36 Gojovic MZ, Sander B, Fisman D, Krahn MD, Bauch CT. Modelling mitigation strategies for pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 181(10), 673–680 (2009).
 - 37 Earn DJ, He D, Loeb MB, Fonseca K, Lee BE, Dushoff J. Effects of school closure on incidence of pandemic influenza in Alberta, Canada. *Ann. Intern. Med.* 156(3), 173–181 (2012).
 - **Analyzes the impact of school closure on the spread dynamic.**
 - 38 Miller MA, Viboud C, Olson DR, Grais RF, Rabaa MA, Simonsen L. Prioritization of influenza pandemic vaccination to minimize years of life lost. *J. Infect. Dis.* 198(3), 305–311 (2008).
 - 39 WHO. *Pandemic (H1N1) 2009 Briefing Note 2: WHO Recommendations on Pandemic (H1N1) 2009 Vaccines*. WHO, Geneva, Switzerland (2009).
 - 40 Nolan T, McVernon J, Skeljo M *et al.* Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. *JAMA* 303(1), 37–46 (2010).
 - 41 Brien S, Kwong JC, Charland KM, Verma AD, Brownstein JS, Buckridge DL. Neighborhood determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination in Montreal, Quebec, Canada. *Am. J. Epidemiol.* 176(10), 897–908 (2012).
 - 42 Gilmour H, Hofmann N. H1N1 vaccination. *Health Rep.* 21(4), 63–69 (2010).
 - 43 Skowronski DM, Hottes TS, Janjua NZ *et al.* Prevalence of seroprotection against

- the pandemic (H1N1) virus after the 2009 pandemic. *CMAJ* 182(17), 1851–1856 (2010).
- 44 Tuite AR, Fisman DN, Kwong JC, Greer AL. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PLoS ONE* 5(5), e10520 (2010).
- 45 Fell DB, Sprague AE, Liu N *et al.*: Better Outcomes Registry & Network (BORN) Ontario. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am. J. Public Health* 102(6), e33–e40 (2012).
- 46 Conway JM, Tuite AR, Fisman DN *et al.* Vaccination against 2009 pandemic H1N1 in a population dynamical model of Vancouver, Canada: timing is everything. *BMC Public Health* 11, 932 (2011).
- Evaluation of the impact of the vaccination campaign on the Vancouver population and propositions to improve it.
- 47 Schuler JE, King WJ, Dayneka NL *et al.* Administration of the adjuvanted pH1N1 vaccine in egg-allergic children at high risk for influenza A/H1N1 disease. *Can. J. Public Health* 102(3), 196–199 (2011).
- 48 Yin JK, Khandaker G, Rashid H, Heron L, Ridda I, Booy R. Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir. Viruses* 5(5), 299–305 (2011).
- 49 De Wals P, Deceuninck G, Toth E *et al.* Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA* 308(2), 175–181 (2012).
- 50 Smetanin P, Stiff D, Kumar A *et al.* Potential intensive care unit ventilator demand/capacity mismatch due to novel swine-origin H1N1 in Canada. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 20(4), e115–e123 (2009).
- 51 Stiff D, Kumar A, Kissoon N *et al.* Potential pediatric intensive care unit demand/capacity mismatch due to novel pH1N1 in Canada. *Pediatr. Crit. Care Med.* 12(2), e51–e57 (2011).
- 52 Jouvett P, Greenblatt M, Kissoon N *et al.* Impact of H1N1 pandemic on quality indicators in Canadian pediatric intensive care units: preliminary data. *Intensive Care Med.* 37(Suppl. 2), S362–S363 (2011).
- 53 Ma J, Dushoff J, Earn DJ. Age-specific mortality risk from pandemic influenza. *J. Theor. Biol.* 288, 29–34 (2011).
- 54 Burton C, Vaudry W, Moore D *et al.*: Canadian Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Children hospitalized with influenza during the 2006–2007 season: a report from the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). *Can. Commun. Dis. Rep.* 34(12), 17–32 (2008).
- 55 Kendirli T, Demirkol D, Yildizdas D *et al.* Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey. *Pediatr. Crit. Care Med.* 13(1), e11–e17 (2012).
- 56 Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ *et al.* High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr. Crit. Care Med.* 13(2), e78–e83 (2012).
- 57 Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R *et al.*: Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's Network and the National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 128(6), e1450–e1458 (2011).
- 58 Brissaud O, Nolent P, Javouhey E, Renolleau E, Leclerc F. Pandemic 2009 influenza A virus (pH1N1) infection in French PICU. *Pediatr. Crit. Care Med.* 12(Suppl. 3), A66 (2011).

Websites

- 101 The impact of the H1N1 pandemic on Canadian hospitals: November 2010, 1–28 (2010).
https://secure.cihi.ca/free_products/H1N1_AIB_final_EN.pdf
(Accessed 15 May 2012)
- 102 Government of Canada. Statistics Canada: Aboriginal peoples, 2006 census, population by age groups, median age and sex (2008).
www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2006
(Accessed 27 March 2008)
- 103 Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Descriptive statistics of the influenza H1N1 pandemic. (2010).
www.msss.gouv.qc.ca/extranet/pandemie/etat_situation
(Accessed 30 October 2010)

H1N1 pandemic: clinical and epidemiologic characteristics of the Canadian pediatric outbreak

L'article 1 est une revue systématique sur les conséquences des 2 premières vagues de la pandémie H1N1 de 2009, sur la population pédiatrique.

Elle a fait le point sur les nouvelles connaissances acquises à la suite de la pandémie en 2013. Elle a montré que :

- Le Canada fut l'un des premiers pays touchés dans le monde (proximité géographique du Mexique et du Sud des États-Unis)
- L'évolution s'est faite en 2 vagues distinctes contrairement à de nombreux pays en particulier européens (au printemps et en automne)
- Le taux de mortalité a été identique comparé aux gripes saisonnières antérieures
- Les principaux vecteurs de la transmission virale ont été les enfants
- Plus de 50% des enfants canadiens ont été atteints
- Les populations autochtones étaient les plus vulnérables probablement pour des raisons socio-économiques.
- Le taux d'hospitalisation a été 5 fois plus élevé que pendant les épidémies saisonnières
- L'asthme était le facteur de risque le plus important en nombre pour les hospitalisations en pédiatrie conventionnelle et en secteur intensif
- L'utilisation des antiviraux a été large sans impact significatif sur la population infantile mais leur utilisation a été efficace pour stopper la diffusion du virus dans le milieu familial
- Les fermetures des écoles durant la saison estivale ont été un moyen efficace pour limiter la propagation virale. Cela pourrait être un moyen à envisager lors de la prochaine pandémie malgré les conséquences économiques et sociales de ce type de mesures.
- La vaccination a été démarrée trop tardivement pour être efficace. Cela met en évidence l'importance des mesures de confinement pour retarder au maximum le démarrage de la pandémie sur un territoire et espérer faire débuter la campagne de vaccination avant.

- Un système de détection précoce est indispensable s'il on veut mettre en place des mesures de confinement dès le début de la pandémie, idem pendant la pandémie pour adapter les moyens nécessaires en fonction de la sévérité observée.

Deuxième article

Pandemic influenza 2009: Impact of vaccination coverage on critical illness in children, a Canada and France observational study

Observational Study

Pandemic influenza 2009: Impact of vaccination coverage on critical illness in children, a Canada and France observational study

Olivier Fléchelles, Olivier Brissaud, Robert Fowler, Thierry Ducruet, Philippe Jovet; the Pediatric Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative and Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

Olivier Fléchelles, Pediatric and Neonatal ICU, MFME Hospital, Fort de France, 97261 Martinique, France

Olivier Fléchelles, Thierry Ducruet, Philippe Jovet, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Montreal, QC H3T 1C5, Canada

Olivier Brissaud, Pediatric and Neonatal ICU, Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

Robert Fowler, Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Hospital, Toronto, ON M4N 3M5, Canada

Author contributions: Fléchelles O participated to the design, analysis and interpretation of data and drafted the article; Brissaud O participated to the design of the study, acquisition of data, interpretation of data and revised the manuscript critically for important intellectual; Fowler R and Ducruet T participated to the design of the study, interpretation of data and revised the manuscript critically; Jovet P conceived, participated to the design of the study, analysed the results and draft the manuscript with Fléchelles O; all authors gave final approval of the version of the manuscript submitted and agreed to act as guarantor of the work.

Supported by "Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ"; and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) with the Public Health Agency of Canada.

Institutional review board statement: The participating institutions' research ethics boards approved study procedures in each country.

Informed consent statement: The need for informed consent was waived given the non-interventional study design by the Institutional Review Boards (see the documents of the institutional review board statement).

Conflict-of-interest statement: The authors declare that they have no competing interests.

Data sharing statement: Dataset is available from the corresponding author at philippe.jovet@umontreal.ca.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Manuscript source: Invited manuscript

Correspondence to: Philippe Jovet, MD, PhD, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, 3175 Chemin Côte Sainte Catherine, Montreal, QC H3T 1C5, Canada. philippe.jovet@umontreal.ca
 Telephone: +1-514-3454927
 Fax: +1-514-3427731

Received: June 27, 2016

Peer-review started: July 6, 2016

First decision: September 5, 2016

Revised: September 25, 2016

Accepted: October 22, 2016

Article in press: October 24, 2016

Published online: November 8, 2016

Abstract

AIM

To study the impact of vaccination critical illness due to H1N1pdm09, we compared the incidence and severity of H1N1pdm09 infection in Canada and France.

METHODS

We studied two national cohorts that included children with documented H1N1pdm09 infection, admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) in Canada and in France between October 1, 2009 and January 31, 2010.

RESULTS

Vaccination coverage prior to admission to PICUs was higher in Canada than in France (21% vs 2% of children respectively, $P < 0.001$), and in both countries, vaccination coverage prior to admission of these critically ill patients was substantially lower than in the general pediatric population ($P < 0.001$). In Canada, 160 children (incidence = 2.6/100000 children) were hospitalized in PICU compared to 125 children (incidence = 1.1/100000) in France ($P < 0.001$). Mortality rates were similar in Canada and France (4.4% vs 6.5%, $P = 0.45$, respectively), median invasive mechanical ventilation duration and mean PICU length of stay were shorter in Canada (4 d vs 6 d, $P = 0.02$ and 5.7 d vs 8.2 d, $P = 0.03$, respectively). H1N1pdm09 vaccination prior to PICU admission was associated with a decreased risk of requiring invasive mechanical ventilation (OR = 0.30, 95%CI: 0.11-0.83, $P = 0.02$).

CONCLUSION

The critical illness due to H1N1pdm09 had a higher incidence in Canada than in France. Critically ill children were less likely to have received vaccination prior to hospitalization in comparison to general population and children vaccinated had lower risk of ventilation.

Key words: Vaccine; Children; Intensive care; Critical care; Influenza; Pandemic

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: This article is on a two national cohorts study from Canada and France of critically ill children during influenza pandemic and reports that: (1) critically ill French children were much less likely to have received vaccine prior to hospitalization against influenza A(H1N1)pdm09 in comparison to children in the Canadian populations; and (2) in Canada, where vaccination rate was higher, the risk of severe respiratory failure was less among those critically ill children receiving vaccine.

Flechettes O, Brissaud O, Fowler R, Ducruet T, Jouve P, the Pediatric Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative and Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques. Pandemic influenza 2009: Impact of vaccination coverage on critical illness in children, a Canada and France observational study. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(4): 374-382. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2219-2808/full/v5/i4/374.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v5.i4.374>

INTRODUCTION

By March 2009, pandemic influenza A(H1N1)pdm09

had begun to spread from Mexico across the globe. The epidemiology of the first pandemic wave in Canada revealed that A(H1N1)pdm09 affected both young healthy patients and patients with underlying conditions. The severity of illness among children was high, predominantly due to severe hypoxic respiratory failure, resulting in prolonged pediatric intensive care unit (PICU) length of stay and mechanical ventilation, in comparison with seasonal influenza^[1]. Countries from the Southern Hemisphere also reported early patterns of severity of illness including higher mechanical ventilation rate and higher mortality than previously observed with seasonal influenza^[2,3].

To limit the impact of the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 especially on children^[4-6], a vaccination campaign was conducted just before the second wave. However, different vaccine coverage across countries was observed, especially between Canada and France^[7-10]. In order to study the impact of pandemic influenza H1N1 vaccination prior to hospitalization on critical illness, we conducted a bi-national observational study in 42 centers across Canada and France on pandemic influenza A(H1N1)-associated critically illness in children, the most sensitive population affected by the pandemic. We originally hypothesized that the higher rate of vaccination coverage in children in Canada and previous exposure to influenza A(H1N1)pdm09 would have protected Canadian children from critical illness in the Fall of 2009.

MATERIALS AND METHODS**Ethical considerations**

The participating institutions' research ethics boards approved study procedures in the two countries (Sainte-Justine IRB and Bordeaux IRB). The need for informed consent was waived given the non-interventional study design.

Study design

We studied pandemic influenza A(H1N1)pdm09 incidence and severity in children in Canada and France using two multicenter national databases designed for pandemic surveillance. A key difference between the two countries was that 54% of children in Canada and 18% in France had been vaccinated^[7-10]. On the other hand, Canada and France are two similar industrialized countries with a gross domestic product per capita ranking, 15th and 23rd rank in the world, respectively - with similar per capita health expenditures^[11,12]. Their climates during autumn are similar (average temperatures (low/high) are 0 °C to 15 °C in Canada and 5 °C to 20 °C in France). France and Canada have similar health care systems in that they are based on social health insurance to provide near universal coverage to the adult and pediatric populations. Family practitioners provide primary health care in each country and most vaccine delivery does not require out-of-pocket payment. The number of PICU is also similar (2.9 bed/100000 children under 15 years in Canada and 2.5 beds per 100000 children in France)^[9,13]. During the pandemic, treatment recommendations were the



same, those of the World Health Organization. Although oseltamivir was not prescribed initially to children under two years of age in Canada, and under one year of age in France, as of October 27, 2009 in Canada and December 10, 2009 in France, these restrictions were abolished^[14,15]. Vaccination campaigns were organized in the two countries with the same priority groups and guidelines^[16-18]. The campaigns started on October 18, 2009 in Canada and October 20, 2009 in France^[19].

Data collection was prospective in all Canadian PICUs ($n = 17$). In France, data collection was both prospective and retrospective in 25 of 29 French PICUs. Four French PICUs did not participate to the study. All children admitted to a participating PICU in Canada and France, with documented A(H1N1)pdm09 infection between October 1 2009 and January 31 2010, were included. During this second wave of pandemic influenza A(H1N1)pdm09, all children admitted to PICU with clinical symptoms of H1N1 infection or strong epidemiologic link to patients with known H1N1 infection were tested for H1N1, in both countries. Proven A(H1N1)pdm09 corresponded to World Health Organization criteria in both countries: Any specimen yielding influenza A(H1N1)-pdm09 by polymerase chain reaction and/or viral culture^[20]. Variables in common between both databases were identified.

Data collection and outcomes

The data collected in both cohorts included demographic characteristics, vaccination history, comorbid conditions, admission severity of illness according to the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)^[21] and Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)^[22] scores, and intensive care management conditions. The geographic area of 17 Canadian PICUs corresponded to a pediatric population of almost 6 millions children^[23] and the 25 French PICUs cover a pediatric population of almost 11 millions children^[24]. We also collected data on infection severity including acute respiratory distress syndrome (ARDS) that is characterized by an acute hypoxemia due to lung inflammation^[1] in reaction to viral infection or secondary bacterial infection, nosocomial infection that could result from invasive treatments and seizures.

The study's primary objective was to assess whether vaccination prior to hospitalization protects against critical illness. The secondary outcomes were A(H1N1)pdm09 incidence, the timing of the epidemic peak and the epidemic duration, PICU mortality, the incidence and duration of invasive mechanical ventilation, PICU length of stay between the two countries. Mechanical ventilation was considered invasive if delivered through an endotracheal tube or a tracheostomy. The duration of each episode of mechanical ventilation was defined as the time from intubation to final extubation or death. Mechanical ventilation was considered non-invasive if delivered through a nasal or facemask interface. Total duration of ventilation corresponded to the sum of the periods of both invasive and non-invasive ventilation.

Statistical analysis

Descriptive statistics included counts and proportions, means (and standard deviations), medians (and inter-quartile ranges) as appropriate. Incidence and incidence curves were calculated using as a denominator, the number of susceptible patients in the population in each country from Statistics Canada and the "Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques" in France. We compared the two countries using bivariate analysis including Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables. Student's *t*-test, Wilcoxon rank-sum test or the log-rank test, were used for continuous variables. To assess associations between patient or country factors and outcomes, we performed a multivariate logistic regression for invasive ventilation risk and Cox proportional hazards modeling for time-dependent variables such as length of stay and invasive ventilation duration. Because data came from two different cohorts, there was heterogeneity in data distributions, requiring country-specific analyses for many variables. Variables used in final multivariate models met the following criteria: Factors of clinical interest or possibly associated with the outcomes ($P < 0.1$ in univariate analysis), more than 3 cases per group and per country, and with few ($< 5\%$) missing values in each country. All variables were tested for excessive (> 0.80) co-linearity. For Cox regression modeling, variables respected the proportional hazards assumption. Analyses were considered statistically significant at $\alpha < 0.05$. SPSS version 19 was used for all analyses. The statistical methods of this study were performed by a biomedical statistician (Thierry Ducruet from Sainte-Justine Hospital, co-author).

RESULTS

Epidemiologic data

In total 285 children were included, 160 in Canada and 125 in France. The rate of admission to PICU due to A(H1N1)pdm09, calculated using the estimated population studied (see methods), was 2.63 per 100000 children in Canada and 1.15 per 100000 children in France (Table 1). The incidence curves showed a higher peak (41 vs 17 admissions per week, both during week 45) but shorter pandemic period (6 wk vs 11 wk) in Canada compared to France (Figure 1).

Baseline characteristics and health status on admission (Table 1)

The sex ratios and age distribution of critically ill children were similar in Canada and in France. After vaccination program start (Figure 1), vaccination coverage prior to hospitalization of children admitted to PICU was higher in Canada than in France (21% vs 2% of children respectively, $P < 0.001$), and in both countries, this vaccination coverage was substantially lower than that of the general pediatric population ($P < 0.001$, using conservative estimates of 54% in children in Canada and 18% in

Table 1 Characteristics of critically ill children with influenza A(H1N1)pdm09 virus at admission to the pediatric intensive care unit in two countries

	Canada (n = 140)	France (n = 125)	OR (95%CI) Canada/France	P value
Incidence rate (/100000 children)	2.6	1.1	2.3 (1.8-2.9)	< 0.001
Age, mean (SD), yr	6.6 (0.40)	5.5 (0.48)	NA	0.09
Weight, mean (SD), kg	25.9 (1.62)	20.1 (1.45)	NA	0.01
Female gender, n (%)	68 (42)	56 (45)	0.91 (0.57-1.46)	0.70
Vaccination H1N1, n (%)	34 (21)	2 (2)	16.6 (3.90-70.6)	< 0.001
Underlying chronic conditions, n (%)				
Any underlying conditions	102 (64)	93 (74)	0.60 (0.36-1.01)	0.05
Infant < 1 years old	21 (13)	32 (25)	0.44 (0.24-0.81)	0.007
Lung disease	65 (40)	29 (23)	2.26 (1.34-3.82)	0.002
Asthma	42 (26)	16 (13)	2.40 (1.29-4.56)	0.005
Chronic lung disease	33 (20.6)	14 (11.2)	2.06 (1.05-4.05)	0.03
Cystic fibrosis	0 (0)	2 (2)	NA	NA
BPD	4 (2)	4 (3)	0.78 (0.19-3.16)	0.75 [†]
Tracheostomy	5 (3)	1 (1)	4.00 (0.46-33.3)	0.24 [†]
Congenital heart disease	24 (15)	3 (2)	7.18 (2.11-24.4)	< 0.001
Neurological disease	31 (19)	19 (15)	1.33 (0.71-2.50)	0.36
Seizure disorder	19 (12)	5 (4)	3.23 (1.18-9.09)	0.02
Immunosuppressive disorder	11 (7)	9 (7)	0.95 (0.38-2.37)	0.91
Diabetes mellitus	6 (3.8)	0 (0)	NA	0.04 [†]
Renal insufficiency	7 (4)	1 (1)	5.56 (0.69-50.0)	0.08 [†]
Others diseases	32 (20)	28 (22)	0.87 (0.95-1.54)	0.62
PELOD score, mean (SD) [‡]	6.67 (0.82)	7.80 (1.47)	NA	0.47
PIM2 score, mean (SD) [‡]	8.47 (1.05)	9.74 (2.77)	NA	0.67
Clinical presentation at admission				
Lower respiratory infection, n (%)	101 (63)	90 (72)	0.67 (0.40-1.10)	0.11
CNS infection	2 (1)	7 (6)	0.21 (0.04-0.99)	0.04
Shock	13 (8)	6 (5)	1.75 (0.65-4.76)	0.26
Other	48 (30)	35 (29)	1.10 (0.67-1.85)	0.90
Bacterial infection at admission	22 (14)	27 (22)	0.58 (0.31-1.07)	0.08

[†]Fisher's exact test; [‡]Missing values PELOD: 42.4% in France, 1.9% in Canada; [‡]Missing values PIM2: 37.6% in France, 0% in Canada. Chronic lung disease = chronic restrictive lung syndrome and chronic upper airway disease and tracheo/bronchomalacia and obstructive sleep apnea and recurrent aspiration into lungs and others; Immune deficit = oncologic disorder and HIV and hemoglobinopathy. CI: Confidence interval; NA: Not applicable; BPD: Broncho-pulmonary dysplasia; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction; PIM2: Paediatric index of mortality revised version; OR: Odds ratio; SD: Standard deviation.

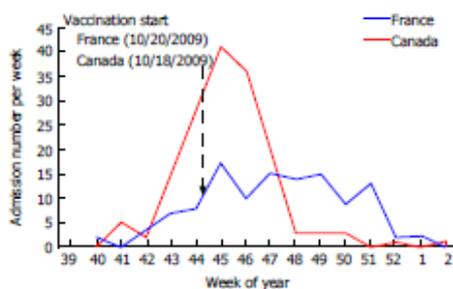


Figure 1 Admission number per week in pediatric intensive care units in Canada (red line) and France (blue line). In Canada, the decrease in incidence starts 2 wk after vaccination campaign start.

France^[7-10]. Co-morbid conditions were common in both Canada and France but individual distributions were different.

Clinical presentation and hospital course

The most common reason for PICU admission was lower respiratory infection in both Canada (63%) and France (72%) and clinical presentations at admission were

similar between the two countries (Table 1). The mean organ dysfunction score (PELOD score) at day one and mean predicted mortality score (PIM2 score) were similar. During hospitalization, there was a higher rate of severity of illness in France: ARDS, nosocomial infection, nosocomial pulmonary infection, and seizures (Table 2).

Outcomes

Mortality rate (4.4% vs 6.5%, $P = 0.45$) and rate of invasive mechanical ventilation (49% vs 40%, $P = 0.14$) were similar in Canada and France (Table 2). The duration of invasive mechanical ventilation (median, 4 d vs 6 d, $P = 0.02$) and total (invasive and non-invasive) mechanical ventilation (4 d vs 5 d, $P = 0.07$) was shorter in Canada than in France (Table 2). The mean PICU length of stay was shorter in Canada (5.7 d vs 8.2 d, $P = 0.03$) but median PICU length of stay was not different (3 d vs 2.9 d).

Among Canadian patients, independent multivariate analyses showed that H1N1 vaccination and asthma were associated with an almost four-fold decrease risk of invasive ventilation: (OR = 0.3, 95%CI: 0.11-0.83, $P = 0.02$) and (OR = 0.23, 95%CI: 0.09-0.64, $P = 0.004$), respectively (Table 3). This multivariate analysis did not include French patients because there were only 2

Table 2 Hospital course of critically ill children with influenza A(H1N1)pdm09 infection in two countries

	Canada (n = 140)	France (n = 125)	OR (95%CI), difference	P value
Time-dependent variables, median (25 th -75 th percentile), d				
PICU length of stay	2.9 (2.1-3.6)	3.0 (1.8-4.2)	0.1	0.03
Duration of mechanical ventilation	4.0 (2.8-5.2)	5.0 (3.2-6.8)	1	0.07
Duration of invasive ventilation	4.0 (2.9-5.1)	6.0 (4.6-7.4)	2	0.02
Categorical variables, n (%)				
Mortality	7 (4.4)	8 (6.5)	0.67 (0.24-1.90)	0.45
Respiratory dysfunction				
ARDS	29 (18)	40 (32)	0.48 (0.27-0.81)	0.007
Mechanical ventilation	86 (54)	66 (53)	1.04 (0.67-1.67)	0.87
Invasive ventilation	78 (49)	50 (40)	1.43 (0.91-2.50)	0.14
Pneumothorax	19 (12)	10 (8)	1.17 (0.67-3.33)	0.32
ECMO	3 (2)	8 (6)	0.28 (0.07-1.07)	0.05
Neurologic dysfunction				
Seizures	2 (1)	9 (7)	0.16 (0.03-0.13)	0.01
ADEM	3 (2)	7 (6)	0.32 (0.08-1.26)	0.09
Renal dysfunction				
Dialysis/hemofiltration	10 (6)	4 (3)	2.00 (0.63-6.67)	0.24
Nosocomial infections				
Nosocomial infection	15 (9)	26 (21)	0.39 (0.20-0.78)	0.006
Ventilator-associated pneumonia	9 (6)	21 (17)	0.29 (0.13-0.67)	0.002
Antiviral treatment				
Oseltamivir	148 (93)	111 (89)	1.55 (0.69-3.49)	0.28
Oseltamivir within 48 h	102 (63)	99 (79)	0.46 (0.27-0.79)	0.004

A bivariate analysis compared mortality, organ dysfunction, nosocomial infection and anti-viral treatment between the two countries. OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; PICU: Pediatric intensive care unit; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; ADEM: Acute demyelinating encephalo-myelitis or demyelinating disorder.

Table 3 Critically ill patient-based factors associated with risk of invasive ventilation in Canada

Included variables	n = 157	OR	95%CI	P value
PIM2 > 7.5	39	6.26	2.43-16.4	< 0.001
Age, years < 1	21	1.88	0.51-6.94	0.35
1-4	52	1.50	0.51-4.35	0.46
5-9	46	2.42	0.45-6.93	0.10
> 10	38	1	(Ref)	
H1N1 vaccine	32	0.30	0.11-0.83	0.02
Asthma	41	0.23	0.09-0.64	0.004
Lung diseases (not asthma)	22	0.99	0.32-3.08	0.99
Neurologic diseases	31	2.51	0.92-6.90	0.07
Cardiologic diseases	28	1.13	0.43-2.97	0.76
Others diseases	47	0.87	0.37-2.05	0.76
Oseltamivir within 48 h	102	1.02	0.47-2.24	0.95

H1N1 vaccine, children vaccinated against H1N1; lung diseases, chronic lung diseases without asthma; Neurologic disease, neurologic and muscular disorder; Cardiologic diseases, cardiologic diseases before admission; other diseases, all comorbidities without lung, cardiologic or neurologic diseases. OR: Odd ratio; CI: Confidence interval; PIM2: Paediatric index of mortality revised version.

children in the vaccine group (Table 1).

DISCUSSION

Key findings

In this bi-national observational study of pandemic influenza A(H1N1)-associated critically illness in children, we found that pandemic influenza A(H1N1) vaccination prior to hospitalization was less common among critically ill children when compared to the general paediatric

population, and that history of vaccination was not associated with a clinically relevant difference in PICU length of stay (0.1 d). However, in Canada, with higher vaccine coverage among critically ill patients, the PICU course seems less severe (shorter duration of invasive mechanical ventilation and PICU stay, lesser development of ARDS, and fewer subsequently acquired bacterial infections) (Table 2).

Despite a higher vaccine coverage and potential previous exposure to the virus in Canada during the first pandemic wave in the Spring of 2009¹¹, the incidence of admission of critically ill children to intensive care due to Influenza A(H1N1)pdm09 during the Fall of 2009 was twice as high in Canada as in France (2.6 per 100000 children vs 1.1 per 100000 children). However, the mortality rate for these critically ill children was similar between the two countries.

We originally hypothesized that the higher child vaccination coverage in Canada (> 50% vs 18% in France) and previous exposure to influenza A(H1N1)-pdm09 would have protected Canadian children from critical illness in the Fall of 2009. We did not observed such a protection. This hypothesis was based on the following arguments: (1) previous exposure to influenza A(H1N1)pdm09 would have increased herd immunity; (2) adjuvant pandemic vaccine has an efficacy up to 97%¹²⁵⁻²⁷; (3) an influenza vaccination coverage rate above 45% reduces influenza transmission¹²⁸; and (4) modeling studies suggested that the vaccination campaign was associated with a decrease in mortality and morbidity of 20% and 18% respectively¹²⁹. Other factors previously identified as contributing to outbreak

spread such as proximity to the first infectious focus, human mobility, reproduction number, generation time, population susceptibility, age pyramid, school calendar, and climate⁽³⁰⁾ were similar between the two countries and the underlying characteristics of the children were similar (Table 1). Given that the difference in incidence of PICU admission was the opposite of what was expected, our study suggests that additional national, geography-specific, and/or further unappreciated factors likely exhibit substantial residual influence on the incidence of pandemic influenza in differing regions of the world.

It has also been shown that the virulence of influenza A(H1N1)pdm09 strains virulence can vary considerably in animals and in humans⁽³¹⁻³⁵⁾. Some specific strains were associated with severe disease in Canada and France but the proportion of these virulent strains in Canada and France is incompletely reported. Differing virulence could have contributed to the increased incidence of critical illness in Canada, as well as to the higher mortality observed in Argentina and Turkish pediatric cohorts when compared with those in North America, Europe and Australia and New Zealand⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Despite the higher incidence of critical illness in Canada when compared to France, our study provides some arguments on the positive impact of vaccine on influenza critical illness in children, even when the vaccine is given when pandemic second wave has already started (Figure 1). Our study showed that: (1) the second wave ended earlier than in France, which had a lower vaccine coverage; (2) vaccination coverage was substantially lower in the PICU population than in the general pediatric population; (3) total duration of mechanical ventilation was shorter in Canada; and (4) vaccination was associated with a decreased risk of invasive mechanical ventilation (Table 3). As expected, asthma was also associated with a decreased risk of invasive ventilation. This is consistent with previous findings of a low rate (4.6%) of invasive mechanical ventilation in PICU patients admitted for acute asthma⁽⁴⁰⁾. The significant association between vaccination coverage and reduction in invasive mechanical ventilation is remarkable considering that the rate of invasive mechanical ventilation in children without a diagnosis of asthma diagnosis in this study was > 40%.

Strengths and weaknesses of the study

This study has several strengths: (1) It represents the largest pediatric cohort of critically ill H1N1 infection yet described in Canada and France; (2) the evolution of new H1N1 cases per week in PICUs (Figure 1) was similar to the consultations rates for influenza-like illness in the general population of Canada and France^(41,42); and (3) there was a large difference in vaccine coverage. This difference in coverage may be attributed to differences in perception of risk amongst the population such as awareness of the public health issues, the risk of being infected by the virus, the risk of severe illness if infected, and the risk of harm from a pandemic vaccine^(43,44).

Our study has several limitations that should be noted. First, the suspected difference in virulence between the two countries could have created a bias on the analysis of pandemic vaccine impact. However, the analysis of critically ill children in Canada only provided an association between vaccine delivery and reduction in the risk of invasive ventilation (Table 3); second, admission criteria in PICUs are not standardized across countries and this can impact the incidence of PICU admission and inferred critical illness. However, several arguments suggest that admission criteria between Canada and France are similar, including: (1) the similar number of PICU beds per capita; and (2) patients displayed similar organ failure score (PELOD score) and predicted risk of mortality (PIM2) on admission to PICU (Table 1). Interestingly, this difference in ICU admission rate was also observed in adult intensive care units, with a rate of A(H1N1)pdm09-associated admission of 3.5/100000 population in Canada and 2.1/100000 population in France (OR = 1.7)^(45,46). Another limitation is that the two national cohorts used similar but not identical case report forms. Therefore, we needed to compare similar variables that may have been collected in slightly different ways in order to compare the two cohorts. In order to address this point for future outbreaks and pandemics, a number of national critical care research consortia initiated the International Forum of Acute Care Trialists which seeks to improve the care of acutely ill patients around the world by harmonizing case report forms and definitions⁽⁴⁷⁾. This goal has been further advanced by the creation of International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium.

In conclusion, the critical illness due to H1N1pdm09 had a higher incidence in Canada than in France. In both Canada and France, critically ill children were much less likely to have received vaccination against influenza A(H1N1)pdm09 prior to hospitalization when compared with children in the general population. In Canada, with higher vaccine coverage among critically ill patients, the PICU course seems less severe and the risk of invasive mechanical ventilation was lower amongst Canadian critically ill children receiving prior vaccination. There is a need for further studies to confirm our observations as numerous and still uncertain factors influence differences in pandemic influenza incidence and severity in different regions of the world, even in countries with similar population characteristics, access to health care resources and response systems.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the healthcare professionals who delivered exemplary care to our patients, and research assistants who worked tirelessly, in the face of uncertain risks. The authors also thank all the following site investigators who contributed to this work: Pediatric Canadian Critical Care Trials Group pH1n1 Collaborative. Ari Joffe MD, Stollery Children's Hospital (Edmonton); Marc André Dugas MD, Centre Hospitalier de l'Université

Laval - CHUL (Québec); Davinia Withington MD, Montreal Children's Hospital (Montreal); Miriam Santschi MD, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke - CHUS (Sherbrooke); Jill Barter MD, Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre (St-John's); Chris Soder MD, IWK Health Centre (Halifax); Kusum Menon MD, Children's Hospital of Eastern Ontario - CHEO (Ottawa); Basem Alsaati MD, Kingston General Hospital (Kingston); Jamie Hutchison MD, Hospital for Sick Children (Toronto); Karen Choong, Hamilton Health Sciences (Hamilton); Alik Kornecki MD, London Health Sciences Centre (London); Murray Kesselman MD and Stasa Veroukis MD, Winnipeg Children's Hospital (Winnipeg); Tanya Holt MD, Royal University Hospital (Saskatoon); Elaine Gilfoyle MD, Alberta Children's Hospital (Calgary); Peter Skippen MD, BC Children's Hospital (Vancouver); Jeff Burzynski MD, Vancouver Island Health Authority (Victoria); Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques, Astrid Botte MD - François Dubos MD, PhD, Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (Lille); Gérard Krim MD, Centre Hospitalier Universitaire Amiens (Amiens); Odile Noizet MD, Centre Hospitalier Universitaire de Reims (Reims); Mikael Jokic MD, PhD, Hôpital Femme-Enfant-Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen (Caen); Stéphane Dauger MD, PhD - François Angoulvant MD, Hôpital Robert Debré - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Paris); Laurent Dupic MD - Gérard Chéron MD, PhD, Hôpital Necker-Enfant-Malades - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Paris); Sylvain Renolleau MD, PhD, Hôpital Trousseau - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Paris); Jean Bergougnot MD, Hôpital Kremlin-Bicêtre - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Paris); Isabelle Bunker MD - Nicolas Joram MD, Centre Hospitalier Universitaire Nantes (Nantes); Armelle Garenne MD, Centre Hospitalier Universitaire de Brest (Brest); Jean-Claude Granry MD, PhD, Centre Hospitalier Universitaire Angers (Angers); Antoine Bouissou MD, Hôpital Clocheville, Centre Hospitalier Universitaire de Tours (Tours); Paul Nolent MD - Olivier Richer MD, Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (Bordeaux); Marie-Odile Marcoux MD - Isabelle Claudet MD, Hôpital des Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Toulouse); Jean-Pascal Saulnier MD, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (Poitiers); Sophie Keterer MD, Hôpital de la mère et de l'Enfant, Centre Hospitalier Universitaire Limoges (Limoges); Benoît Boeuf MD, Hôpital Estaing, Centre Hospitalier Universitaire Clermont-Ferrand (Clermont-Ferrand); Etienne Javouhey MD, PhD - Robin Pouyau MD - Hôpital Femme Mère Enfant, Centre Hospitalier Universitaire Lyon (Lyon); Isabelle Wroblewski MD, Hôpital Couple Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (Grenoble); Jean-Bernard Gouyon MD, Hôpital Femme-Enfant, Centre Hospitalier Universitaire Dijon (Dijon); Gérard Thiriez MD, PhD, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon (Besançon); Christophe Milesi MD, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (Montpellier); Serge Le Tacon MD, Hôpital d'Enfants,

Centre Hospitalier Universitaire Nancy-Brabois (Nancy); Philippe Desprez MD, Centre Hospitalier Universitaire Haute-pierre (Strasbourg).

COMMENTS

Background

By March 2009, pandemic influenza A(H1N1)pdm09 had begun to spread from Mexico across the globe. The epidemiology of the first pandemic wave in Canada revealed that A(H1N1)pdm09 affected both young healthy patients and patients with underlying conditions. To limit the impact of the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 especially on children, a vaccination campaign started when the second wave occurred. A lot of discussions criticized the vaccination campaign policy.

Research frontiers

Nowadays, Bird flu could combine with human flu to create a virulent kind of super-flu that can spread worldwide. The information gathered from previous pandemic (including the authors' study) are helpful to predict the spread and severity of such a risk.

Innovations and breakthroughs

This study report data on: (1) the incidence of critically ill children with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 infection that was not known in Europe and Canada; (2) on mortality rate were higher in South American and Turkish studies; and (3) a positive impact of vaccination, even if started at second wave start, was not previously described in critically ill children.

Applications

According to the results, in case of pandemic, it is recommended to perform the flu vaccination as soon as the vaccine is available to potentially decrease disease severity.

Terminology

H1N1pdm09 infection: Flu pandemic; PICU: Pediatric intensive care units; ARDS: An acute hypoxemia due to lung inflammation.

Peer-review

The study is well designed with detailed methodology to assess the impact of vaccination status on severity of infection and mortality rates.

REFERENCES

- Jouvet P, Hutchison J, Pinto R, Menon K, Rodin R, Choong K, Kesselman M, Veroukis S, Andre Dugas M, Santschi M, Gueguzian AM, Withington D, Alsaati B, Joffe AR, Drews T, Skippen P, Rolland E, Kumar A, Fowler R. Critical illness in children with influenza A/pH1N1 2009 infection in Canada. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 603-609 [PMID: 20308929 DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181d9c80b]
- Torres SF, Iolster T, Schmitzler EJ, Farias JA, Bordogna AC, Rufach D, Montes MJ, Siba AJ, Rodriguez MG, Jabornisky R, Colman C, Fernandez A, Caprotta G, Diaz S, Poterala R, De Meyer M, Penazzi ME, Gonzalez G, Saenz S, Recupero O, Zapico L, Alarcon B, Ariel E, Mimos P, Mari E, Camis A, Guez M, Juan R. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e78-e83 [PMID: 21552180 DOI: 10.1097/PCC.0b013e318219266b]
- Webb SA, Pettit V, Szeplert I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, Cretekos M, Davies AR, Finfer S, Harrigan PW, Hart GK, Howe B, Iredell JR, McArthur C, Mitchell I, Morrison S, Nichol AD, Paterson DL, Peake S, Richards B, Stephens D, Turner A, Yung M. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925-1934 [PMID: 19815860 DOI: 10.1056/NEJMoa0908481]

- 4 Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615 [PMID: 19423869 DOI: 10.1056/NEJMoa0903810]
- 5 ECDC working group on influenza A(H1N1)v. Preliminary analysis of influenza A(H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Euro Surveill* 2009; 14: 19238 [PMID: 19531343]
- 6 World Health Organization. Epidemiological summary of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus - Ontario, Canada, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 485-491 [PMID: 19928301]
- 7 Sociaux MdSedS. Statistiques descriptives de la grippe pandémique A (H1N1). Québec (Canada): Ministère de la Santé et des Services Sociaux; 2010. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: http://www.msss.gouv.qc.ca/extranet/pandemie/stat_situation/
- 8 Bone A, Guthmann JP, Nicolan J, Levy-Bruhl D. Population and risk group uptake of H1N1 influenza vaccine in mainland France 2009-2010: results of a national vaccination campaign. *Vaccine* 2010; 28: 8157-8161 [PMID: 20937310 DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.09.096]
- 9 Danger S. Regard d'un pédiatre sur l'enseignement de la réanimation pédiatrique. Paris (France): Groupe Francophone de Réanimation Pédiatrique; 2010. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: http://www.gfrup.com/CNERM2010_danger.pdf
- 10 Weil-Olivier C, Lina B. Vaccination coverage with seasonal and pandemic influenza vaccines in children in France, 2009-2010 season. *Vaccine* 2011; 29: 7075-7079 [PMID: 21777639 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.018]
- 11 The World Bank ed. World Development Indicators database, Washington DC: Communications development incorporated; 2011: 1-215
- 12 World Health Organization. 2012 ed. World Health Statistics 2012. Geneva: WHO Press; 2012: 1-180
- 13 Stiff D, Kumar A, Kitson N, Fowler R, Jouvot P, Skippen P, Smetanin P, Kesselman M, Veronkis S. Potential pediatric intensive care unit demand/capacity mismatch due to novel pH1N1 in Canada. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e51-e57 [PMID: 20473239 DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a4fa]
- 14 Jamieson B, Jain R, Carleton B, Goldman RD. Use of oseltamivir in children. *Can Fam Physician* 2009; 55: 1199-1201 [PMID: 20008597]
- 15 Ministère de la Santé et des Sports. Information sur la grippe A(H1N1) 2009 (données épidémiologiques et cliniques, diagnostic, vaccination, traitement). Paris (France): Ministère de la Santé et des Sports; 2009. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Diaporama_d_information_sur_la_grippe_A_H1N1_2009_donnees_epidemiologiques_et_cliniques_v_diagnostic_vaccination_traitement.pdf
- 16 World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 2: WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/
- 17 Brien S, Kwong JC, Charland KM, Verma AD, Brownstein JS, Buckleridge DL. Neighborhood determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 897-908 [PMID: 23077284 DOI: 10.1093/aje/kwr154]
- 18 Ministère de la Santé et des Sports. Nouvelle recommandations sur la prise en charge des patients grippés (10 décembre 2009). Paris (France); [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: <http://sante.gouv.fr/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-grippes-10-decembre-2009.html>
- 19 Ministère de la Santé et des Sports. Lancement de la campagne vaccinale contre la grippe A(H1N1) dans les centres de vaccination. Paris (France); 2009. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: <http://www.sante.gouv.fr/dossier-de-presse-du-20-octobre-2009-lancement-de-la-campagne-de-vaccination-dans-les-etablissements-de-sante.html>
- 20 World Health Organization. WHO information for laboratory diagnosis of new influenza A(H1N1) virus in humans. Geneva (Switzerland); 2009. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: http://www.unlil.gov.ar/inst/porcina/WHO_Diagnostic_RecommendationsH1N1_20090521.pdf
- 21 Letourtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) scores. *Lancet* 2006; 367: 897; author reply 900-902 [PMID: 16546531 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68371-2]
- 22 Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003; 29: 278-285 [PMID: 12541154 DOI: 10.1007/s00134-002-1601-2]
- 23 Canada Statistiques. 2006 Census: portrait of the Canadian Population in 2006, by age and sex: national portrait: more seniors, fewer children. Ottawa (Canada); [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: <http://www12.statcan.ca/census-recensement/2006/as-sa/97-551/p2-eng.cfm>
- 24 Insee. La pyramide des âges au premier Janvier 2006. Insee Résultats: La situation démographique en 2005 - Mouvement de la population. Paris (France); 2006. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/irweb/sd2005/dd/pdf/sd2005_pyra2006.pdf
- 25 Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, Krause G, Eckmanns T. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill* 2010; 15: pii: 19561 [PMID: 20460094]
- 26 Yin JK, Chow MY, Khandaker G, King C, Richmond P, Heron L, Booy R. Impacts on influenza A(H1N1)pdm09 infection from cross-protection of seasonal trivalent influenza vaccines and A(H1N1)pdm09 vaccines: systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2012; 30: 3209-3222 [PMID: 22387221 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.048]
- 27 Van Buysder PG, Dhaliwal JK, Van Buysder JL, Couturier C, Minville-Leblanc M, Garceau R, Trumble FW. Protective effect of single-dose adjuvanted pandemic influenza vaccine in children. *Influenza Other Respir Viruses* 2010; 4: 171-178 [PMID: 20629771 DOI: 10.1111/j.1750-2659.2010.00146.x]
- 28 Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, Mitchell E, Griffin MR. The population impact of a large school-based influenza vaccination campaign. *PLoS One* 2010; 5: e15097 [PMID: 21209872 DOI: 10.1371/journal.pone.0015097]
- 29 Conway JM, Tuite AR, Fisman DN, Hupert N, Meza R, Davoudi B, English K, van den Driessche P, Brauer F, Ma J, Meyers LA, Smieja M, Greer A, Skowronski DM, Buckleridge DL, Kwong JC, Wu J, Moghadas SM, Coombs D, Brumham RC, Pourbohloul B. Vaccination against 2009 pandemic H1N1 in a population dynamical model of Vancouver, Canada: timing is everything. *BMC Public Health* 2011; 11: 932 [PMID: 22168242 DOI: 10.1186/1471-2458-11-932]
- 30 Flechelles O, Fowler R, Jouvot P. H1N1 pandemic: clinical and epidemiologic characteristics of the Canadian pediatric outbreak. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 555-563 [PMID: 23750727 DOI: 10.1586/eri.13.40]
- 31 Rouznet D, Bouscambert-Duchamp M, Enouf V, Valette M, Grog I, Caro V, van der Werf S, Lina B. Epidémie de grippe A(H1N1)2009 en France: les paramètres virologiques. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2010; 24-25-26: 272-274
- 32 Meunier I, Embury-Hyatt C, Steiner S, Gray M, Bastien N, Li Y, Plummer F, Kobinger GP, von Messling V. Virulence differences of closely related pandemic 2009 H1N1 isolates correlate with increased inflammatory responses in ferrets. *Virology* 2012; 422: 125-131 [PMID: 22074911 DOI: 10.1016/j.virol.2011.10.018]
- 33 Song MS, Pascua PN, Choi YK. Virulence of pandemic (H1N1) 2009 influenza A polymerase reassortant viruses. *Virulence* 2012; 2: 422-426 [PMID: 21921678 DOI: 10.4161/viru.2.5.17267]
- 34 Camp JV, Chu YK, Chung DH, McAllister RC, Adcock RS, Gerlach RL, Wisniewski TL, Peyrani P, Ramirez JA, Summersgill JT, Jonsson CB. Phenotypic differences in virulence and immune response in closely related clinical isolates of influenza A 2009

- H1N1 pandemic viruses in mice. *PLoS One* 2013; 8: e56602 [PMID: 23441208 DOI: 10.1371/journal.pone.0056602]
- 35 Anton A, Marcos MA, Martinez MJ, Ramon S, Martinez A, Cardoña N, Godoy P, Torner N, De Molina P, Isanta R, Jimenez de Anta MT, Pumarola T. D225G mutation in the hemagglutinin protein found in 3 severe cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 207-208 [PMID: 20356695 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.002]
 - 36 Kendirli T, Demirkol D, Yildizdas D, Anil AB, Asilcioglu N, Karapinar B, Erkek N, Sevkotoglu E, Dursun O, Arslanköylü AE, Bayrakçi B, Bozrak M, Koroğlu T, Horoz OO, Citak A, Kesici S, Atas C, Karaböçoğlu M, Ince E. Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e11-e17 [PMID: 21263368 DOI: 10.1097/PCC.0b013e318208a37]
 - 37 Yung M, Slater A, Festa M, Williams G, Erickson S, Pettila V, Alexander J, Howe BD, Shekerdemian LS. Pandemic H1N1 in children requiring intensive care in Australia and New Zealand during winter 2009. *Pediatrics* 2011; 127: e156-e163 [PMID: 21172991 DOI: 10.1542/peds.2010-0801]
 - 38 Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, Rubinson L, Thompson BT, Yoon G, Smoot E, Rice TW, Lofis LL, Helffer M, Doctor A, Paden M, Flori H, Babbitt C, Graciano AL, Gedeit R, Sanders RC, Giuliano JS, Zimmerman J, Uyesi TM. Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: e1450-e1458 [PMID: 22065262 DOI: 10.1542/peds.2011-0774]
 - 39 Farias JA, Fernandez A, Montevrde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ, Rodriguez G, Allasia M, Ratto ME, Jaen R, Merzagalli C, Figuepron K, Calvo AR, Siaba A, Albano L, Poterala R, Neira P, Esteban A. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1015-1022 [PMID: 20237757 DOI: 10.1007/s00134-010-1853-1]
 - 40 Shibata S, Khemani RG, Markovitz B. Patient origin is associated with duration of endotracheal intubation and PICU length of stay for children with status asthmaticus. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 154-159 [PMID: 23753230 DOI: 10.1177/0885066613476446]
 - 41 Government of Canada Publications. Fluwatch. Ottawa (Canada). 2010. [accessed 2016 Feb 1]. Available from: URL: <http://publications.gc.ca/site/eng/9.507424/publication.html>
 - 42 Bulletin des Groupes Régionaux d'observation de la grippe 2010. Paris (France). 2010. [accessed 2016 Feb 1]. Available from: URL: http://www.grog.org/cgi-bin/gb.cgi?code=330&action=bulletin_grog
 - 43 Brien S, Kwong JC, Buckridge DL. The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: a systematic review. *Vaccine* 2012; 30: 1255-1264 [PMID: 22214889 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.089]
 - 44 Nguyen T, Henningson KH, Brehaut JC, Hoe E, Wilson K. Acceptance of a pandemic influenza vaccine: a systematic review of surveys of the general public. *Infect Drug Resist* 2011; 4: 197-207 [PMID: 22114512 DOI: 10.2147/IDR.S23174]
 - 45 Vaux S, Brouard C, Fahrman C, Turbelin C, Cohen JM, Valette M, Enouf V, Caillere N, George S, Fonteneau L, Gallay A, Nicoulin J, Herida M, Gastellu-Etchegorry M, Maillet A, Belanger F, Cardoso T, Roussel D, Bouscambert-Duchamp M, Mosnier A, Pelat C, Chiron E, Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Saura C. Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1)2009 en France métropolitaine, 2009-2010. Numéro thématique - Epidémie de grippe A(H1N1)2009: premiers éléments de bilan en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2010; 24-25-26: 259-264
 - 46 Helfferly M, Vachon J, Tarasuk J, Rodin R, Spika J, Pelletier L. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 2010; 182: 1981-1987 [PMID: 21059773 DOI: 10.1503/cmaj.100746]
 - 47 InFACT a global Initiative. Toronto (Canada): Canadian Critical Care Trials Groups. 2010. [accessed 2013 Oct 24]. Available from: URL: <http://www.infactglobal.org/>

P- Reviewer: Durandy YD, Pavlovic M, Sergi CM, Toyoda T
S- Editor: Ji FF L- Editor: A E- Editor: Li D



Pandemic influenza 2009: Impact of vaccination coverage on critical illness in children, a Canada and France observational study

L'article 2 est une étude de cohorte observationnelle comparant les enfants atteints par le virus pandémique, hospitalisés en réanimation pédiatrique au Canada et en France

Elle a montré que :

- Le taux d'incidence a été 2.5 fois plus élevé au Canada qu'en France alors que le taux de vaccination a été beaucoup plus élevé dans la population pédiatrique au Canada (>50% versus 18% en France)
- L'allure épidémique était différente entre les 2 pays : courte avec un pic élevé au Canada, longue mais peu intense en France
- La vaccination a été moins fréquente chez les enfants hospitalisés en réanimation
- La sévérité était relativement similaire dans les 2 pays alors même que les critères d'hospitalisation et les scores de gravités étaient identiques à l'entrée en réanimation
- Il n'a pas été retrouvé d'explications pertinentes pour expliquer ces différences (le nombre d'enfants avec des facteurs de risque étaient identiques dans les 2 pays, le climat à cette époque de l'année est assez similaire, la répartition démographique également, le niveau socio-économique est équivalent, il existe un système de protection social similaire, les études réalisées pour caractériser le virus pandémique n'ont pas retrouvé de différence) : la seule explication possible serait l'existence de souches de virulence différentes sans que cela ait pu être prouvé.
- On ne connaît pas de facteurs prédictifs permettant de connaître la virulence d'une épidémie dans un pays donné. Ceci sous-entend que les enseignements tirés d'un autre pays si proche soit-il, ne permettent pas d'estimer correctement l'impact d'une pandémie sur un pays.
- La vaccination tardive de la population même après le début de l'épidémie a un intérêt potentiel : elle limite la sévérité de la maladie en diminuant le risque de ventilation invasive et en raccourcissant sa durée.

- Mais cela met en lumière l'intérêt des stratégies de limitations de la propagation virale pour attendre la fin de la production industrielle du vaccin anti pandémique et pouvoir démarrer la campagne de vaccination de masse le plus tôt possible

Troisième article

Tel qu'il va être resoumis à PlosOne après relecture critique par 2 reviewers indépendants

**Pandemic influenza 2009: did we have a third Influenza
A(H1N1)pdm09 wave in Canada?**

Short title: Pandemic influenza 2009: post-pandemic season in Canadian PICUs

Olivier Fléchelles^{1,4*}, Robert Fowler^{2&}, Raymond Césaire^{3&}, Philippe Jouvét^{4†}, the
Pediatric Canadian Critical Care Trials Group H1N1[^].

¹ Pediatric and Neonatal ICU, MFME Hospital, University Hospital of Martinique, Fort de
France, Martinique, France

² Department of Critical Care Medicine, Sunnybrook Hospital, Toronto, Canada

³ Virology Department, University Hospital of Martinique, Fort de France, Martinique, France

⁴ Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Montreal, Canada

* Corresponding author

E-mail: olivier.flechelles@chu-martinique.fr

† These authors contributed equally to this work

& These authors contributed equally to this work

[^] Membership of the Pediatric Canadian Critical Care Trials Group H1N1 is provided in the
Acknowledgments

Abstract

Background: Pandemic Influenza A(H1N1)pdm09 (pH1N1) resulted in a large number of admissions to Canadian Pediatric Intensive Care Units (PICU) in two “waves”. The goal of this study was to characterize influenza which affected Canada during 2010-2011, in order to determine whether there was a “third” pandemic wave or a resumption of seasonal influenza.

Methods: We collected prospective data from children hospitalized for influenza in all 17 Canadian PICUs between October 1st 2009 and February 28th 2011. We compared the second pandemic wave (wave 2) and the first post-pandemic influenza wave (wave 3), to a potential pandemic third wave, according to pre-defined criteria (affected children aged between 2 to 5 years old, pandemic virus displace seasonal influenza virus, third wave number of affected children between 0.5 to 1.5 of second wave number of affected children).

Results: Median age of affected children was respectively 6 years old in wave 2 and 0.83years old in wave 3. Pandemic H1N1 was the most commonly isolated influenza virus in 2009-2010 but was uncommonly isolated in 2010-2011. 172 children in wave 2 and 25 children in wave 3 were hospitalized, whereas 85 to 260 children were expected if a “third wave” have occurred. No “third wave” criteria were observed in the 2010-2011 influenza season.

Conclusions: A third wave of severe pandemic influenza did not occur among Canadian children, as a result of temporal influenza pattern variation, or as a result of the mass vaccination campaign administered during the second wave of the Influenza A(H1N1)pdm09 pandemic

Introduction

Influenza virus has a seasonal pattern with yearly outbreaks and occasional sudden pandemics due to emergent strains. The World Health Organization (WHO) defines pandemic influenza by 5 criteria: (1) virus first apparition in mankind, (2) no immune defense in humanity, (3) affect younger age group and children over 2 years old, (4) virus can spread during other seasons than winter, (5) pandemic virus displaces seasonal virus [1]. Pandemics have appeared somewhat regularly in the past, heralded by a sudden outbreak when a new strain is transmitted to humans from another animal species (predominantly swine and fowl). Since 1918, 4 pandemics have been described in medical literature: the Spanish Flu in 1918, Asian Flu in 1957, Hong Kong Flu in 1968 and the last in 2009 [2]. Pandemics tend to strike in multiple waves marked by an excess of death over the subsequent 2 to 5 years, the period of time probably required for a population to develop its immune system, subsequently becoming a seasonal flu [3].

There are various strategies to slow down an influenza pandemic [4]. The first is public health responses such as: social distancing, respiratory droplet precautions, hand washing hygiene, and public risk communication. The second is the use of anti-viral drugs for treatment and prophylaxis. Lastly is the use of vaccination, theoretically the most effective strategy. However, a vaccine takes times to produce, and is generally not available during the initial stages of a pandemic. Therefore, in the context that vaccination may not be available for the first or possibly second wave of a new influenza outbreak or pandemic, there is uncertainty about the value of a vaccine against a new influenza strain in preventing morbidity and mortality.

Despite an immunologically effective vaccine against influenza A (H1N1)pdm09 virus, the ineffectiveness of vaccination was observed during the second wave of Influenza A

(H1N1)pdm09 in Canada, called Wave 2 in this manuscript. Canada experienced two successive pandemic influenza waves in 2009 (May 11 to August 2, 2009 and August 17 to December 6, 2009), despite a vaccination rate estimated at 45.1% of all Canadians [5]. Perceived ineffectiveness was in part due to a vaccination campaign that started on the 18th October 2009, administered after the beginning of [6]. The population's natural immunity after Wave 2 was approximately 20%, which is suggestive that many people could still have been susceptible to infection with Influenza A(H1N1)pdm09 in subsequent seasons [7]. In addition, Influenza A(H1N1)pdm09 is capable of adaptive mutations increasing this risk even though almost all Influenza A(H1N1)pdm09 tested during 2010-2011, 2011-2012 and 2012-2013 were antigenically similar to A/California/7/2009 (99.5%), the pandemic virus vaccine [8-11]. Many countries with a similar seroprevalence indeed experienced a third wave of pandemic influenza [12-17]. Because pandemic kinetics display three major waves, Canada could be experiencing a third wave [18-20]. Accordingly, as recommended by the WHO, Canada continued to monitor children hospitalized in Pediatric Intensive Care Unit (PICUs) as a measure of the incidence of severe influenza among children [4,21].

The goal of this study was to characterize the influenza which affected Canadian children during winter 2010-2011, in order to determine whether Canadian children experienced a pandemic third wave. For this purpose, we studied the children hospitalized in all Canadian PICUs, the most susceptible segment of the population to the influenza pandemic, during Wave 2 and Wave 3.

Materials and methods

Study design

We collected data prospectively from children hospitalized in all 17 Canadian PICUs between October 1st 2009 and February 28th 2011. All patients less than 18 years old admitted for confirmed, probable, suspected and documented influenza virus were included. Data were collected from all PICUs via a web-based case report form with limited access to participating investigators only and analyzed in the pediatric coordinating center in Montréal, Québec, Canada. Virological samples were collected in all PICUs using the procedure repeated each year during Influenza seasons which follow recommendation of World Health Organization and the Canadian National Microbiology Laboratory [23]. The diagnosis was confirmed by positive influenza test (including rapid, EIA/ELISA/DFA, PCR, viral culture), for all influenza viruses, including Influenza A(H1N1)pdm09 [24]. All influenza viruses have been classified as Influenza A, B, not identify or negative. Among Influenza A viruses, subtypes were précised: H1N1 seasonal (H1N1 viruses that have been in general circulation among people since 1977), H3, Influenza A(H1N1)pdm09. We compared the incidence and illness severity of children hospitalized between 2 periods: Wave 2 was between October 2009 through September 2010 and Wave 3 from October 2010 to February 2011. Participating institutions' research ethics boards approved study procedures. The need for *a priori* informed consent was waived given the non-interventional study design by the Institutional Review Boards.

Data collection and outcomes

Data collected included demographic characteristics, vaccination history, comorbid conditions, admission severity of illness with the PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), PIM2 (Pediatric Index of Mortality 2) and PRISM3 (Pediatric Risk of Mortality 3), intensive care

management and outcomes such as incidence and duration of invasive ventilation, PICU length of stay, acute respiratory distress syndrome, and nosocomial infections [25–27]. Every patient was tested locally and result entered in the web-based case report form. Incidences were calculated with as denominator the number of the Canadian pediatric population at the time of outbreak [28]. We also assessed timing of the epidemic peak and the epidemic duration. The study's primary outcome was the presence or absence of a third wave of pandemic influenza based on the criteria defined below.

Definitions

Influenza-like-illness: an acute onset of respiratory illness with fever and cough and with one or more of the following – sore throat, arthralgia, myalgia, or prostration which is likely due to influenza. In children under 5, gastrointestinal symptoms may also be present and fever may not be [29]. A confirmed influenza disease is an Influenza-like-illness with laboratory confirmation by PCR, viral culture or significant rise in influenza IgG (4 fold increase of IgG 10 to 14 days after the disease's onset [30]. No phylogenetic analysis and influenza sequences were made. But the Public Health Agency of Canada have regularly sampled collection from all the country and have made these analyzes each year [9–11].

With the absence of 'third wave' criteria being described in current literature, we have used the definition of the WHO Pandemic definition and criteria extracted from influenza third wave description in medical literature: (1) the median age of affected children is between 2 to 5 years old, (2) pandemic virus Influenza A(H1N1)pdm09 displaces seasonal virus (evaluated by the amount of each virus), (3) the number of affected children is between 0.5 to 1.5 of the number of affected children during Wave 2 [12,14,15,19,31]. The presence of Influenza A(H1N1)pdm09

displacing seasonal virus (criteria 2), with the additional presence of either criteria 1, 3 or both would have to be present to diagnose the existence of a third wave of Influenza A(H1N1)pdm09.

Mechanical ventilation was considered *invasive* if delivered through an endotracheal tube or a tracheostomy. Mechanical ventilation was considered *non-invasive* if delivered through a nasal or facemask interface. The *duration* of each episode of mechanical ventilation was defined as the time from intubation to final extubation or death. Total duration of ventilation corresponded to the sum of the periods of both invasive and non-invasive ventilation.

Statistical analysis

Descriptive statistics included counts and proportions, means (and standard deviations), medians (and interquartile ranges) as appropriate. The absolute number of children hospitalized for Influenza in PICU was aggregate each week and pictured in a graph in order to visually compare the 2 periods. We used Kaplan-Meier survival curves to graphically examine survival over time. We compared the two periods – Wave 2 and Wave 3 - using bivariate analysis including Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables. Student's t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test were used for continuous variables. Analysis were considered statistically significant at $\alpha < 0.05$. SPSS version 19 was used for analysis.

Results

198 children were hospitalized in all 17 Canadian PICUs with influenza during the study period (172 during Wave 2 and 25 during Wave 3). Rate of admission to PICU due to influenza was 3.07 for 100 000 children in the population, during Wave 2 and 0.4 during Wave 3. Graphs with

the number of hospitalized children were completely different with a high peak in 2009-2010 versus low in 2010-2011 (Fig 1).

Fig 1: Absolute number of patients hospitalized by week for Flu in Canadian Pediatric Intensive Care Unit since October 9, 2009 to March 3, 2011.

Wave 2: October 2009 to September 2010; Wave 3: October 2010 to February 2011; H1N1: hospitalized patients affected by Influenza A(H1N1)pdm09. No H1N1: hospitalized patients affected by influenza B virus or influenza A virus of which seasonal H1N1, H3 and pH1N1 negative but without any additional information

Was there a third wave of Influenza A(H1N1)pdm09 or seasonal influenza?

The median age of affected patients is different between the 2 periods (6 versus 0.83 years; $p < 0.0005$) with the proportion of patients below 2 years old significantly higher during Wave 2 (64% versus 23%). Children affected by Influenza A(H1N1)pdm09 was much higher during Wave 2 (172 versus 25; $p < 0.0005$; Figure 1). During Wave 3, there were more patients during winter (December 21, 2010 to March 20, 2011) than in fall (September 22 to December 21, 2010): 22 versus 6; $p < 0.0005$. Additionally, Influenza A(H1N1)pdm09 was not the predominant virus (5 Influenza A(H1N1)pdm09 versus 20 non Influenza A(H1N1)pdm09; $p < 0.0005$). The total number of infected children observed during Wave 3 was much less than the lowest number expected for a third wave (25 versus 86; $p < 0.0005$). None of the criteria for a pandemic third wave were met during Wave 3, which instead resembled to previous seasonal influenza waves as Described by Tran et al (Table 1) [22].

Table 1: Third wave criteria of Influenza A(H1N1)pdm09.

The third wave criteria include: (1) affected children mean age is between 2 to 5 years, (2) pandemic virus displace other influenza viruses, (3) the total number of infected children in a third wave is expected to be between 0.5 and 1.5 of the total number of children from the second wave . Therefore, Wave 3 does not fulfill a third wave definition

Third wave criteria	Wave 2 2009-2011 (n=172)	Wave 3 2010-2011 (n=25)
Age, y (median, IQR)	6 (7.9)	0.83 (2.8)
Number of patients with H1N1 (n, %)	163 (95)	5 (16)
Expected patients / observed patients (n/n)	NA	86 to 258/25

Hospitalized children characteristics

Presentation of infected children occurring in the two periods were similar (Table 2 and 3); however, median age and weight during Wave 3 was lower compared to Wave 2, and closer to previous flu seasons. During hospitalization, the only difference was the utilization rate of antiviral drugs which was higher in Wave 2 ($p<0.0005$). Only two children vaccinated against Influenza A(H1N1)pdm09 were hospitalized in PICUs during Wave 3 and they were not infected by the pandemic virus. Five patients were infected by Influenza A(H1N1)pdm09 during Wave 3 but were not vaccinated against it.

Table 2 Characteristics and health status of critically ill children with influenza virus at admission to the pediatric intensive care unit

	Wave 2 (n=172)	Wave 3 (n=25)	OR (95%CI) Wave 2/Wave 3	P value
Incidence rate (/100000 children)	3.07	0.4		
Age, median (IQR), year	6 (17.9)	0.83 (2.8)	NA	<0.0005
Infant < 2 years old (%)	40 (23)	16 (64)	0.17 (0.07-0.42)	<0.0005
Weight, median (IQR), kg	20 (23.7)	10 (11.3)	NA	<0.0005 ¹
Female gender, n (%)	71 (41)	11 (44)	0.86 (0.38-2.09)	0.07
Influenza A, n (% of all influenza viruses)[†]	172 (100)	24 (96)	1.04 (0.96-1.12)	0.13
pH1N1	163 (95)	5 (20)	0.02 (0.01-0.07)	<0.0005
H3	0 (0)	6 (24)	NA	NA
Subtype not known	7 (4)	13 (52)	0.04 (0.01-0.12)	<0.0005
Influenza B	0 (0)	1 (4)	NA	0.13
Underlying chronic conditions, n (%)				
Any underlying conditions	113 (66)	11 (44)	0.41 (0.18-0.98)	0.05
Lung disease	68 (40)	6 (24)	0.48 (0.18-1.27)	0.13
Asthma	45 (26)	5 (20)	0.71 (0.25-1.99)	0.51
Broncho-pulmonary dysplasia	5 (3)	0 (0)	0.97 (0.95-1.00)	1 ²
Congenital heart disease/cardiovascular diseases	33 (19)	1 (4)	0.18 (0.2-1.34)	0.09 ²
Neurological disease	33 (19)	3 (12)	0.57 (0.16-2.03)	0.58 ²
Seizure disorder	18 (10)	2 (8)	0.74 (0.16-3.42)	0.52 ²
Immunosuppressive disorder	9 (5)	0 (0)	0.95 (0.92-0.98)	0.61 ²
PELOD Score, median (IQR)	5 (7)	4 (9)	NA ³	0.77 ¹
PIM2 score, median (IQR)	3.3 (5)	4 (7)	NA ³	0.98 ¹
PRISM3 score, median (IQR)	5 (2)	4 (7)	NA ³	0.48 ¹
Clinical presentation at admission				
Lower respiratory infection, n (%)	102 (59)	13 (52)	0.74 (0.32-1.73)	0.49
Central nervous system infection	2 (0.1)	1 (4)	3.54 (0.31-40.56)	0.34 ²
Shock	14 (8)	4 (16)	2.15 (0.65-7.14)	2.15
Bacterial infection at admission	30 (17)	3 (12)	0.63 (0.18-2.25)	0.58

pH1N1: Influenza A(H1N1)pdm09; Subtype not known: diagnosis of influenza A but no exposure and negative test to Influenza A(H1N1)pdm09; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction; PIM2: Pediatric index of mortality revised version; Shock: need for vasoactive infusions; OR: Odds ratio; CI: confidence interval; ¹: Mann-Whitney U Test; ²: Fisher's exact test; ³: OR non applicable: nonparametric distribution; IQR: interquartile range; NA: non applicable.

§ H1N1 seasonal virus (H1N1 viruses that have been in general circulation among people since 1977): 2 viruses found during wave 2, none during wave 3

Table 3. Hospital course of critically ill children with Influenza A(H1N1)pdm09 infection in the pandemic and post-pandemic periods

	Wave 2 (n=172)	Wave 3 (n=25)	OR (95% CI) Wave 2/ Wave 3	P value
Duration measures, median (CI95%), d				
PICU length of stay	2.92 (2.14-3.70)	4.21 (2.23-4.02)	NA	0.78
Duration of mechanical ventilation	4.00 (2.81-5.19)	4.00 (2.04-5.96)	NA	0.84
Duration of invasive ventilation	3.1 (1.85-4.35)	2.00 (0.0-5.06)	NA	0.24
Categorical variables, n (%)				
Mortality	8 (5)	0 (0)	1.05 (1.02-1.08)	0.60
Respiratory dysfunction				
ARDS	30 (17)	3 (12)	0.65 (0.18-2.30)	0.50
Mechanical ventilation	103 (60)	16 (64)	0.83 (0.35-2.01)	0.69
Invasive ventilation	83 (48)	12 (48)	0.97 (0.42-2.24)	0.94
Chest tube	22 (13)	3 (12)	0.91 (0.25-3.28)	1*
ECMO	3 (2)	0 (0)	0.98 (0.96-1.00)	1*
Nosocomial infections				
Nosocomial infection	17 (10)	4 (16)	1.74 (0.53-5.66)	0.32*
Ventilator-associated pneumonia	10 (6)	3 (12)	0.59 (0.40-0.88)	0.52*
Antiviral treatment				
Oseltamivir (ever)	156 (90)	10 (40)	0.06 (0.02-0.16)	<0.0005
Oseltamivir within 48 h	110 (64)	7 (28)	0.81 (0.20-3.28)	0.72

Mechanical ventilation: addition of invasive and non invasive ventilation; Oseltamivir: any patient who received oseltamivir; Oseltamivir within 48 h: any patient who received oseltamivir within 48 hours after influenza onset; *Fisher's exact test; OR: Odds ratio; CI: confidence interval; PICU: Pediatric intensive care unit; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

Discussion

The characteristics of the influenza during Wave 3, the first post-pandemic influenza season after the 2009 pandemic in Canadian PICU, were not those of a third pandemic wave but that of

previous seasonal influenza outbreak as described by Tran in 2012: (1) the mean age is below 2 years of age (2) pandemic virus (InfluenzaA(H1N1)pdm09) did not displace seasonal virus which predominantly spreads in winter, (3) number of affected children is far under 0.5 to 1.5 of number of affected children during Wave 2 [22].

Wanting to determine if Canadian children experienced a third wave, resulting with children hospitalized in a PICU, we developed criteria in order to compare the data sets over the different periods. Initially, we have listed the pandemic WHO criteria as mentioned previously. However, these criteria are adapted for first and second waves but it is limited when used as a benchmark for a third wave: this is not the first virus apparition in mankind and that there is immune defense in humanity. To improve accuracy, we have used the precedence of third waves in historic studies and during the last pandemic (Influenza A (H1N1)pdm09) to determine the criteria of what would constitute a third wave [3,7,8,15,18–21,31–33]. In each these studies the third wave, the peak appeared in winter in temperate regions, and the total number of infected patients was between half and 1.5 of the wave prior. In addition, pediatric population of affected children was younger in the second wave when compared to the third, but was older than in seasonal norms. So we have defined our third wave criteria accordingly. The research we have conducted does not fulfill the criteria to evidence a third wave pandemic of Influenza A(H1N1)pdm09. In addition, based on Public Health Agency of Canada publications, we know that the pandemic virus (A/California/07/09) was not found in the whole Canadian population during the subsequent influenza seasons (2011-12; 2012-13) [9–11]. We can deduce that it was probably the same in our specific population. Whilst the criteria selected can be criticized, the virtual absence of Influenza A(H1N1)pdm09 in our population allows us to state that Canada has not

experienced a third wave of Influenza A(H1N1)pdm09 affecting children hospitalized in PICU during winter 2010-11 and probably during the subsequent seasons.2011-12 and 2012-13.

This lack of a third wave was unexpected and abnormal in light to what medical history teaches us. After 2009, countries which experienced a third pandemic influenza wave were those where vaccination coverage before influenza season 2010-2011 was low in target populations such as children over 6 months of age. This was not the case in Canada. Vaccine policy during the pandemic was to vaccinate the entire population, starting with health workers and high-risk groups defined by the WHO [34]. Is it a result of this politic? Only two children vaccinated against Influenza A(H1N1)pdm09 were hospitalized in PICUs during wave 3 and were not infected by the pandemic virus and children infected by the pandemic virus were not vaccinated. No substantial viral genetic changes were observed with the Influenza A(H1N1)pdm09 strain circulating during season 2010-2011, matching closely with the pandemic vaccine (A/California/7/2009), likely resulting in any effective vaccine during the post-pandemic period [9,17]. In Canada, vaccination coverage was one of the best worldwide: 45.1% [5]. By extrapolation on the basis of Grijalva study, this coverage seems able to mitigate flu spread in the country [36]. Even with one injection, pandemic vaccine seems to be efficient one year later: antibodies are present, especially so among children under 5 years of age [37-40]. So it may be reasonable to infer that this degree of vaccination coverage could have reduced the Influenza A(H1N1)pdm09 virus spread during the post-pandemic period, as also demonstrated in Sweden and Finland [41,42]. This result has also been confirmed by another comparison in Nordic countries where pandemic vaccine administered one year earlier in a mass vaccine campaign had protected [43].

Did pandemic vaccine influence influenza severity? Many countries with low vaccination coverage experienced a third wave, with an accompanying high admission rate to ICU [15,33,44]. There is no publication about PICU vaccination rates in other countries except in Germany where 81% of patients with underlying conditions has not been vaccinated [12]. In Nordic countries however, a comparison between vaccinated area (vaccination coverage: 41 to 60%) and unvaccinated area (vaccination coverage 6%), showed that the cumulative incidence of Influenza A(H1N1)pdm09-related ICU admission and deaths was inversely related to vaccination rate [43]. Our study is also consistent with those results. During Wave 3, the number of hospitalized children with Influenza A(H1N1)pdm09 was very low and far from what was expected while vaccination coverage is high.

As with all scientific studies, our study has limitations. First of all, we cannot be sure that all children have been enrolled in the study as they could have died before admission into PICU and biological samples could have been false negatives albeit, the observed difference in PICU's admission between Wave 2 and Wave 3 is a reliable data so we are confident on our results' integrity. However in mitigation, one of the major strengths of this study is the reliability of our observed population when compared to the general population; the vast majority of people will come to the hospital in case of severe influenza, unlike mild influenza. Secondly, we do not have a substantial evidence for comparison with non-vaccinated people, due to its absence, but the concordance of our data with results from Nordic countries and the negligible presence of Influenza A(H1N1)pdm09 in Canada during 2010-2011 season support our results.

We postulate that one of the main reasons for the absence of an Influenza A(H1N1)pdm09 third wave was the mass vaccination campaign administered during the second wave of the pandemic, continuing to protect Canadian children over a year later. Vaccination with an effective vaccine

during the pandemic, even if too late to substantially impacting the first and second wave, may have prevented severe morbidity and mortality in children in an averted third wave.

Acknowledgements:

The authors thank the healthcare professionals who delivered exemplary care to our patients, and research assistants who worked tirelessly, in the face of uncertain risks. The authors also thank all the following site investigators who contributed to this work: Pediatric Canadian Critical Care Trials Group pH1n1 Collaborative. Ari Joffe MD, Stollery Children's Hospital (Edmonton); Marc André Dugas MD, Centre Hospitalier de l'Université Laval - CHUL (Québec); Davinia Withington MD, Montreal Children's Hospital (Montreal); Miriam Santschi MD, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke - CHUS (Sherbrooke); Jill Barter MD, Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre (St-John's); Chris Soder MD, IWK Health Centre (Halifax); Kusum Menon MD, Children's Hospital of Eastern Ontario - CHEO (Ottawa); Basem Alsaati MD, Kingston General Hospital (Kingston); Jamie Hutchison MD, Hospital for Sick Children (Toronto); Karen Choong, Hamilton Health Sciences (Hamilton); Alik Kornecki MD, London Health Sciences Centre (London); Murray Kesselman MD and Stasa Veroukis MD, Winnipeg Children's Hospital (Winnipeg); Tanya Holt MD, Royal University Hospital (Saskatoon); Elaine Gilfoyle MD, Alberta Children's Hospital (Calgary); Peter Skippen MD, BC Children's Hospital (Vancouver); Jeff Burzynski MD, Vancouver Island Health Authority (Victoria).

Special thanks to James Mortlock (Chichester, England), for proofreading and correction of the English version of this work

References

1. WHO. The international response to the influenza pandemic: WHO responds to the critics [Internet]. [cited 20 Sep 2015]. Available: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100610/en/
2. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001;91: 572–579.
3. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The Signature Features of Influenza Pandemics — Implications for Policy. *N Engl J Med.* 2009;360: 2595–2598. doi:10.1056/NEJMp0903906
4. Public Health Agency of Canada. Public Health Measures. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector. Available: http://atlantic.aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/pdf-e/annex_m-eng.pdf
5. Government of Canada PHA of C. Vaccine coverage amongst adult Canadians: Results from the 2012 adult National Immunization Coverage (aNIC) survey - Immunization & Vaccines - Public Health Agency of Canada [Internet]. 10 Apr 2014 [cited 26 Jan 2017]. Available: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/nics-enva/vcac-cvac-eng.php>
6. Conway JM, Tuite AR, Fisman DN, Hupert N, Meza R, Davoudi B, et al. Vaccination against 2009 pandemic H1N1 in a population dynamical model of Vancouver, Canada: timing is everything. *BMC Public Health.* 2011;11: 932.
7. Achonu C, Rosella L, Gubbay JB, Deeks S, Rebbapragada A, Mazzulli T, et al. Seroprevalence of Pandemic Influenza H1N1 in Ontario from January 2009–May 2010. Cowling BJ, editor. *PLoS ONE.* 2011;6: e26427. doi:10.1371/journal.pone.0026427
8. Makkoch J, Suwannakarn K, Payungporn S, Prachayangprecha S, Cheiocharnsin T, Linsuwanon P, et al. Whole Genome Characterization, Phylogenetic and Genome Signature Analysis of Human

Pandemic H1N1 Virus in Thailand, 2009–2012. Woo PCY, editor. PLoS ONE. 2012;7: e51275.
doi:10.1371/journal.pone.0051275

9. Public Health Agency of Canada. FluWatch - June 5 to 18, 2011. Can FluWatch Wkly Rep. 2011;Weeks 23 and 24. Available: http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP58-1-2011-24-eng.pdf
10. Public Health Agency of Canada. FluWatch - July 1 to July 14, 2012. Can FluWatch Wkly Rep. 2012;Weeks 27 and 28, 2012. Available:
http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/aspc-phac/HP58-1-2012-28-eng.pdf
11. Public Health Agency of Canada. FluWatch - June 16 to 29, 2013. Can FluWatch Wkly Rep. 2013;Weeks 23 and 26. Available: http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/aspc-phac/HP58-1-2013-26-eng.pdf
12. Streng A, Prifert C, Weissbrich B, Liese JG, Ari for the BPSG on I and OV. Continued high incidence of children with severe influenza A(H1N1)pdm09 admitted to paediatric intensive care units in Germany during the first three post-pandemic influenza seasons, 2010/11–2012/13. BMC Infect Dis. 2015;15. doi:10.1186/s12879-015-1293-1
13. Cramer JP, Mac T, Hogan B, Stauga S, Eberhardt S, Wichmann O, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 antibodies after pandemic and trivalent seasonal influenza vaccination as well as natural infection in November 2010 in Hamburg, Germany. 2012; Available:
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20052>

14. Pariani E, Amendola A, Ranghiero A, Anselmi G, Zanetti A. Surveillance of influenza viruses in the post-pandemic era (2010–2012) in Northern Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2013;9. doi:10.4161/hv.23262
15. Athanasiou M, Baka A, Andreopoulou A, Spala G, Karageorgou K, Kostopoulos L, et al. Influenza surveillance during the post-pandemic influenza 2010/11 season in Greece, 04 October 2010 to 22 May 2011. *Euro Surveill.* 2011;16. Available: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V16N44/art20004.pdf>
16. ECDC. Surveillance Report. Influenza surveillance in Europe 2010 2011 [Internet]. [cited 23 Sep 2015]. Available: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/111209_SUR_Influenza_surveillance_Europe%20_2010_2012.pdf
17. WHO. Summary review of the 2010–2011 northern hemisphere winter influenza season. In: *Weekly epidemiological record* [Internet]. [cited 18 Jan 2017]. Available: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/2010_2011_GIP_surveillance_seasonal_review/en/
18. Palmer C, Sattenspiel L, Cassidy C. Boats, Trains, and Immunity: The Spread of the Spanish Flu on the Island of Newfoundland. *Nfld Labrador Stud N Am.* 2007;22. Available: <http://journals.hil.unb.ca/index.php/NFLDS/article/view/10120/10396>
19. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Acuna-Soto R. Mortality Patterns Associated with the 1918 Influenza Pandemic in Mexico: Evidence for a Spring Herald Wave and Lack of Preexisting Immunity in Older Populations. *J Infect Dis.* 2010;202: 567–575. doi:10.1086/654897

20. Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century-Volume 12, Number 1—January 2006-
Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2006; Available:
http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-1254_article.htm
21. WHO. Surveillance recommendations for Member States in the post-pandemic period. In: WHO
[Internet]. 12 Aug 2010 [cited 25 Jan 2017]. Available:
http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/20100812/en/
22. Tran D, Vaudry W, Moore DL, Bettinger JA, Halperin SA, Scheifele DW, et al. Comparison of
Children Hospitalized With Seasonal Versus Pandemic Influenza A, 2004-2009. PEDIATRICS.
2012;130: 397–406. doi:10.1542/peds.2011-3216
23. WHO | WHO guidelines for the collection of human specimens for laboratory diagnosis of avian
influenza infection [Internet]. [cited 30 Jul 2018]. Available:
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
24. Overview of Influenza Testing Methods | Seasonal Influenza (Flu) | CDC [Internet]. 20 Feb 2018
[cited 1 Aug 2018]. Available: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm>
25. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the
paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre
study. Lancet. 2003;362: 192–197. doi:10.1016/S0140-6736(03)13908-6

26. Slater A, Shann F, Pearson G, Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med.* 2003;29: 278–285.
doi:10.1007/s00134-002-1601-2
27. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24: 743–752.
28. The Canadian Population in 2011: Age and Sex [Internet]. [cited 30 Jul 2018]. Available:
<https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2011/as-sa/98-311-x/98-311-x2011001-eng.cfm>
29. Government of Canada. Influenza definitions [Internet]. [cited 22 Sep 2015]. Available:
<http://www.healthycanadians.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/disease-maladie/flu-grippe/surveillance/season-definitions-saison-eng.php#a>
30. Influenza Virus. *Transfus Med Hemotherapy.* 2009;36: 32–39. doi:10.1159/000197314
31. Saglanmak N, Andreasen V, Simonsen L, Mølbak K, Miller MA, Viboud C. Gradual changes in the age distribution of excess deaths in the years following the 1918 influenza pandemic in Copenhagen: Using epidemiological evidence to detect antigenic drift. *Vaccine.* 2011;29: B42–B48. doi:10.1016/j.vaccine.2011.02.065
32. SHI P, KESKINOC AK P, SWANN JL, LEE BY. Modelling seasonality and viral mutation to predict the course of an influenza pandemic. *Epidemiol Infect.* 2010;138: 1472–1481.
doi:10.1017/S0950268810000300

33. Ørsted I, Mølvaadgaard M, Nielsen HL, Nielsen H. The first, second and third wave of pandemic influenza A (H1N1)pdm09 in North Denmark Region 2009-2011: a population-based study of hospitalizations. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; n/a-n/a. doi:10.1111/irv.12093
34. WHO. WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines. In: WHO [Internet]. [cited 28 Jan 2017]. Available: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/
35. Government of Canada PHA of C. Statement on Influenza Vaccination for the 2007-2008 Season - CCDR Vol.33 ACS-7 - Public Health Agency of Canada [Internet]. 16 Oct 2007 [cited 28 Jan 2017]. Available: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07vol33/acs-07/index-eng.php>
36. Grijalva CG, Zhu Y, Simonsen L, Mitchel E, Griffin MR. The Population Impact of a Large School-Based Influenza Vaccination Campaign. Poon LLM, editor. *PLoS ONE*. 2010;5: e15097. doi:10.1371/journal.pone.0015097
37. Gilca V, De Serres G, Hamelin M-E, Boivin G, Ouakki M, Boulianne N, et al. Antibody persistence and response to 2010-2011 trivalent influenza vaccine one year after a single dose of 2009 AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine in children. *Vaccine*. 2011;30: 35-41. doi:10.1016/j.vaccine.2011.10.062
38. Pebody RG, Andrews N, Fleming DM, McMenamin J, Cottrell S, Smyth B, et al. Age-specific vaccine effectiveness of seasonal 2010/2011 and pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in preventing influenza in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2013;141: 620-630. doi:10.1017/S0950268812001148

- Liu W, Ma M-J, Tang F, He C, Zhang X-A, Jiang L-F, et al. Host immune response to A(H1N1)pdm09 vaccination and infection: A one-year prospective study on six cohorts of subjects. *Vaccine*. 2012;30: 4785–4789. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.030
40. Bateman AC, Kieke BA, Irving SA, Meece JK, Shay DK, Belongia EA. Effectiveness of Monovalent 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1N1 and 2010–2011 Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Wisconsin During the 2010–2011 Influenza Season. *J Infect Dis*. 2013;207: 1262–1269. doi:10.1093/infdis/jit020
41. Widgren K, Magnusson M, Hagstam P, Widerström M, Örtqvist A, Einemo IM, et al. Prevailing effectiveness of the 2009 influenza A(H1N1) pdm09 vaccine during the 2010/11 season in Sweden. 2011;
42. Syrjänen RK, Jokinen J, Ziegler T, Sundman J, Lahdenkari M, Julkunen I, et al. Effectiveness of Pandemic and Seasonal Influenza Vaccines in Preventing Laboratory-Confirmed Influenza in Adults: A Clinical Cohort Study during Epidemic Seasons 2009–2010 and 2010–2011 in Finland. *PLoS ONE*. 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0108538
43. Cuesta JG, Aavitsland P, Englund H, Gudlaugsson Ó, Hauge SH, Lyytikäinen O, et al. Pandemic vaccination strategies and influenza severe outcomes during the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and the post-pandemic influenza season: the Nordic experience. *Eurosurveillance*. 2016;21. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.16.30208
44. Pariani E, Martinelli M, Canuti M, Jazaeri Farsani SM, Oude Munnink BB, Deijns M, et al. Influenza and other respiratory viruses involved in severe acute respiratory disease in northern Italy during the pandemic and postpandemic period (2009–2011). *BioMed Res Int*. 2014;2014: 241298. doi:10.1155/2014/241298

Figure 1: Absolute number of patients hospitalized by week for Flu in Canadian Pediatric Intensive Care Unit since October 9, 2009 to March 3, 2011.

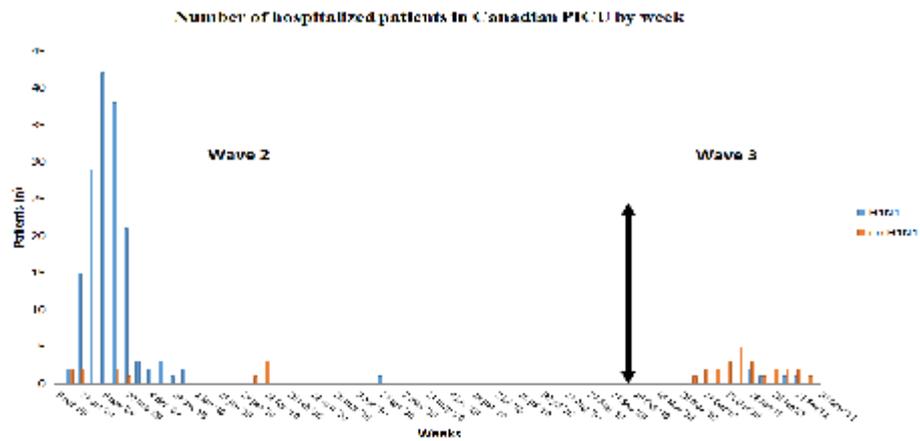


Figure legend: Wave 2: October 2009 to September 2010; Wave 3: October 2010 to February 2011; H1N1: hospitalized patients affected by Influenza A(H1N1)pdm09. No H1N1: hospitalized patients affected by influenza B virus or influenza A virus of which seasonal H1N1, H3 and pH1N1 negative but without any additional information

Pandemic influenza 2009: Did we have a third Influenza A(H1N1)pdm09 wave in Canada?

L'article 3 poursuit l'analyse de la cohorte canadienne des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique lors de première saison post-pandémique

Il a montré que :

- Il n'y pas eu de 3^{ème} vague pandémique au Canada comme cela aurait pu se produire
- Cette 3^{ème} vague pandémique a existé dans d'autres pays qui n'ont pas vaccinés avec une forte augmentation des hospitalisations en réanimation
- La saison grippale 2010-2011 avait des caractéristiques tout à fait compatibles avec une grippe saisonnière : le virus de la pandémie n'a pas été retrouvé chez les enfants hospitalisés en réanimation (ni même dans la population générale d'après l'Agence de Santé Publique du Canada), l'épidémie a eu lieu en hiver, les enfants atteints étaient beaucoup plus jeunes que pendant la pandémie.
- Aucun des 5 enfants atteints par le virus pandémique n'avait été vacciné auparavant et les 2 enfants vaccinés qui ont été hospitalisés, ont été atteints par un autre virus grippal
- Le virus grippal retrouvé par l'Agence de Santé Publique du Canada n'a pas muté si bien que le vaccin est resté efficace
- Cette protection a semblé persister 1 an plus tard
- La vaccination large de la population a semblé capable de limiter la propagation virale. Cette efficacité a permis de ne pas surcharger les services de soins et les réanimations
- La limitation des hospitalisations en réanimation pour grippe est importante car cela permet de ne pas submerger ces services cruciaux et ainsi de limiter la mortalité (meilleure qualité de soins grâce à une meilleure disponibilité des soignants
- Donc la campagne de vaccination contre le virus pandémique a été efficace pour empêcher l'apparition d'une 3^{ème} vague ce qui relance l'intérêt de la vaccination même si l'efficacité de celle-ci est discutable concernant la 2^{ème} vague

Quatrième article

Prophylaxis of Palivizumab for bronchiolitis in tropical climate, what are the consequences of local epidemiology ?

Prophylaxis of palivizumab for bronchiolitis in tropical climate, what are the consequences of local epidemiology?

Running head title: Epidemiology of bronchiolitis in Martinique

¹Fatiha Najioullah, ¹Pierre Bancons, ¹Raymond Césaire, ²¹Olivier Fléchelles.

¹Virology Department. University Hospital of Martinique, French West Indies. Fort de France, 97261 Martinique, France.

²Pediatric and Neonatal Intensive Care Department. University Hospital of Martinique, French West Indies. Fort de France, 97261 Martinique, France

Keywords: Bronchiolitis, Palivizumab, Respiratory Syncytial Virus Infections, West Indies, Tropical Climate

Word counts:

- Abstract: 244
- Text: 2457

Number of figures: 3

Number of tables: 1

¹ O. Fléchelles. Pediatric and Neonatal Intensive Care Department. University Hospital of Martinique, French West Indies, Fort de France, 97261 Martinique, France.

olivier.flechelles@chu-martinique.fr; Telephone: +596 696-863046; Fax: +596 596-750638

Ethics statement: The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

Institutional review board statement: The institution's research ethics board approved the study procedures.

Informed consent statement: The need for informed consent was waived by the Institutional Review Board given the non-interventional study design.

Data sharing statement: Dataset is available from the corresponding author at olivier.flechelles@chu-martinique.fr

Authorship

Author contributions: Fatiha Najioullah conceived and participated in the design of the study, analysis and interpretation of data and revised the manuscript; Pierre Bancons participated in the design of the study, collection and analysis of data; Raymond Césaire conceived the study design and revised the manuscript critically; Olivier Fléchelles participated in the analysis, interpretation of data and drafted the article. All authors gave final approval of the version submitted and agreed to act as guarantors of the work.

Abstract

Bronchiolitis is the leading cause of respiratory distress in infants, and is particularly severe in vulnerable infants such as premature babies, or those with chronic lung disease or congenital heart disease. Bronchiolitis occurs in epidemics and is well known in temperate countries, but not in tropical areas. In Martinique, a French Caribbean Island, improved knowledge of local features of bronchiolitis is necessary to improve management. We aimed to describe the viruses involved, seasonality, and coinfection in hospitalized children with suspected bronchiolitis. In 2007 and 2008, all children hospitalized for bronchiolitis in Pediatric Ward were prospectively included. We retrospectively tested all samples for Respiratory Syncytial Virus A (RSVA), Respiratory Syncytial Virus B (RSVB), Rhinovirus (RV), human Metapneumovirus, Parainfluenza 1, 2, 3, 4, Influenza A, Influenza B. In total, 198 children were tested and 23% were negative for all viruses. RSVA was predominant in 2008 (64% of all viruses) and RSVB in 2007 (66% of all viruses). RV was frequent during both seasons (24% of all viruses). Flu was not found during the study period. Virus distribution was similar regardless of season or age, and identical to typical patterns in western countries. Coinfections were less frequent than in temperate regions because respiratory virus seasons seem to be better separated. The bronchiolitis season was found to start in August and finish in December with a peak in October. The specific seasonality of bronchiolitis infection requires us to start palivizumab prophylaxis in early July for high risk infants.

Introduction

Bronchiolitis is a common disease in infants and the leading cause of respiratory distress worldwide in infancy (25% of all acute respiratory infections in children under 5 years of age).^{1,2} In western countries, Bont et al found that 75 to 90% of children hospitalized with RSV were less than one year old, with a length of stay ranging from 2 to 11 days, and among these hospitalizations, 2 to 12% of cases required intensive care unit admission.³ The younger the child, the more frequent it is for the child to be sick and to have severe disease.⁴ While all healthy infants can be affected, but bronchiolitis is more severe for former premature babies, infants with chronic lung disease or those with congenital heart disease.

In northern and western countries, RSV is the main virus (80% of all bronchiolitis cases) but other viruses (such as human metapneumovirus (hMPV); rhinovirus (RV); adenovirus; influenza and para-influenza viruses (PIV); enteroviruses) can also be involved in acute bronchiolitis disease.⁵ Coinfections between RSV and other viruses are frequent. Indeed, a rate of coinfection of 70% was found in France, and 41% in the Netherlands, although surprisingly, without increased severity (as assessed by need for hospitalization, length of hospital stay, supplemental oxygen, mechanical ventilation and death).^{6,7} It is noteworthy that RSV causes more severe disease than other viruses, and consequently, increases intensive care unit admissions (2.7 times more frequent).⁸

The bronchiolitis season in temperate areas occurs mainly during the winter, with the extremes ranging from October to March.⁹ In tropical areas, few data are available about the seasonality of bronchiolitis. It seems that RSV is more frequent during the rainy season, from May to October in English and Dutch speaking Caribbean Islands, and from June to December in Trinidad.^{10,11} In Martinique, a French overseas Department located in the Caribbean,

bronchiolitis occurs in outbreaks but its seasonality does not appear to follow classical rules as described above.

Considering the seriousness of the disease, every effort must be made to avoid bronchiolitis in all infants, but more particularly, in high risk groups. No curative therapy against RSV infection is efficient, and thus, prevention is the best way to protect children. Firstly, environmental factors such as crowding, exposure to tobacco smoke, day-care attendance, must be avoided as far as possible. Parental education about hygienic measures to decrease the infant's exposure to RSV and other respiratory viruses is another major point. However, while prevention is essential, it is not sufficient for vulnerable infants. Passive immunization by the monoclonal antibody palivizumab, has been successfully used to decrease RSV morbidity for the last 15-20 years.^{12,13} This treatment is safe and efficacious, but only for prevention. It must be initiated prior to outbreak onset and pursued during the entire RSV season, and complete protection is achieved only after 2 injections (1 month apart), and the second injection must be done before bronchiolitis onset.^{14,15} In Martinique, because RSV seasonality is not well known, it is difficult to decide when the best time to start palivizumab injections is.

The aim of this study was therefore to describe the characteristics of bronchiolitis outbreaks in Martinique, namely the viruses involved, coinfections, the number of hospitalized children, differences by age, seasonality, and fluctuations year to year, in order to improve the timeliness of palivizumab prophylaxis.

Material and Methods

Study design

All children hospitalized for bronchiolitis in the Paediatric wards of the University Hospital of Martinique were prospectively included between 1 July 2007 and 31 December 2008. The diagnosis of bronchiolitis was made clinically at admission by the paediatrician in charge on the ward. Nasopharyngeal aspirates were drawn within 24 hours after hospital admission and sent immediately to the virology unit to be analyzed for RSV. The institutional review board (Commission Nationale Informatique et Liberté), approved the study. The need for *a priori* informed consent was waived given the non-interventional study design.

The criteria for hospitalization used were those of the French Consensus Conference for Management of Bronchiolitis in Infants,¹⁶ namely:

- Major deterioration in general condition
- Onset of apnea, presence of cyanosis
- Respiratory rate > 60/minute
- Age < 6 weeks
- Prematurity < 34 weeks gestational age, corrected age < 3 months
- Underlying heart disease, severe chronic pulmonary disease
- Transcutaneous arterial oxygen saturation < 94% in room air and at rest or when feeding
- Gastrointestinal disorders compromising hydration, dehydration with weight loss > 5%
- Psychosocial problems
- Ventilatory disorders detected by chest radiograph performed due to clinical signs or symptoms

A child should be admitted to hospital if any of the major severity criteria listed above were present but other criteria were also taken into account for each child to ensure personalized treatment: degree of deterioration in general condition, severity of respiratory problems, child's

age, parent's observations, infant's history, persistence of respiratory problems, the family's ability to monitor the child and understand the disease, and whether they have access to care, child's living conditions, local health resources, refusing feeds, digestive problems, change in behavior and deterioration in respiration, rise in temperature.¹⁶

Virological methods

Prospective screening of RSV: At arrival in the laboratory, nasopharyngeal aspirates were tested for RSV using an immunofluorescence kit (MonoFluo™Screen RSV, Biorad, France). The remaining samples were stored at -80°C. For the present epidemiological study of respiratory viruses circulating in Martinique, remaining samples were tested using RT-PCR detection for Influenza A, Influenza B, hMPV, Rhinovirus, PIV 1, PIV 3, PIV 2, PIV 4 and differentiation between RSVA and RSVB. Briefly, after RNA extraction with the High Pure Viral Nucleic Acid kit (Roche, France), two triplex in-house real time PCR and two duplex kits (Diagenode®, Liège, Belgium) were used.¹⁷ The quality of virus detection was assessed using an internal control.

Statistics

The incidence of bronchiolitis among hospitalized children was calculated taking into account the official birthrate in Martinique in 2007 and 2008 given by the national statistics office (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, INSEE), as the denominator, and the number of hospitalized children with bronchiolitis under 1 year old as the numerator.¹⁸ Quantitative variables are described as mean±standard deviation (SD) or median [interquartile range] and qualitative variables as number (percentage), as appropriate. Data were

compared between seasons in bivariate analysis using Pearson's χ^2 test or the student t test as appropriate. Analyses were considered statistically significant at $p < 0.05$. Excel 2013 was used for all analyses.

Results

In total, 198 children were hospitalized during the study period; 108 boys and 90 girls, for a sex ratio of 0.55. There was no difference between the 2 seasons. A total of 217 tests were performed (49 in 2007 and 168 in 2008), and 23% of all samples were negative; the proportion of negative samples was similar in both years (11 (25%) in 2007 and 33 (22%) in 2008; $p=0.67$) and for all ages, except for children over 5 years, in whom all tests were negative. Incidence was 7 cases of bronchiolitis per 1,000 children aged under 1 year in 2007, and 23 per 1,000 in 2008.

Different viruses observed

RVS was largely predominant during both seasons, but alternating between the 2 subtypes (RVS B in 2007 and RVS A in 2008). RV was the second most common virus observed, with a high proportion albeit without any difference between 2007 and 2008. We observed few PIV and just one hMPV (Table 1).

Distribution by season

Substantially more children were hospitalized in 2008 compared to 2007, despite the absence of any change in the hospitalization criteria (Figure 1). Virus distribution during the 2 seasons was similar (RVS compared to RV or PIV), and there was no statistically significant difference, except between RVS A and RVS B (Table 1).

Distribution by age

The distribution of viruses was similar regardless of the children's age (Figure 2). The youngest children were the most affected by bronchiolitis, with children under 3 months accounting for almost half of all hospitalized cases (89, 45%), and those under 6 months almost two thirds (122, 62%).

Coinfection

Most children were infected by only one virus (135, 89%) and 17 by 2 viruses (11%). Coinfections were frequent between the two predominant viruses of the season, either between RVS B and RV during 2007 (3 cases), or between RVS A and RV during 2008 (9 cases). At the end of each season, RVS gradually disappeared before the other viruses, and thus, coinfections occurred between remaining viruses, namely RV and PIV (2 occurrences).

Epidemic curve, seasonality

Bronchiolitis admissions were three times higher during the 2008 epidemic than in 2007 (Figure 3). The outbreak started in July or August with a peak in October and ended in December. The duration was one month longer in 2008 compared with 2007. The number of hospitalizations was high during the 3 months from September to November with an abrupt increase, and a very rapid decrease.

Discussion

Bronchiolitis in temperate countries is common and well described, and thus, its management is established. In tropical areas, bronchiolitis is poorly documented, and descriptions are heterogeneous.^{10,11,19} There are no data from Martinique about this frequent

disease, yet we need a greater understanding of disease patterns in order to take appropriate preventive measures for vulnerable children such as hygiene measures and Palivizumab injections.

Our study shows great variation of the number of hospital admissions for bronchiolitis between the 2 years studied, but this is line with other publications, and the incidence observed here is in the range of previous literature reports.^{3,20-22} This variation represents a major challenge because it makes it impossible to anticipate the medical burden with a view to adapting the health care system to the year's surge. However, no valid explanation has been found in the medical literature that could help to better plan for an adequate number of healthcare workers and available beds to ensure optimal medical care.

The number of negative samples is in the range of other studies, and the same is true for the virus distribution, with RSV found to be predominant and RV second.²³⁻²⁵ One study from Brazil found the same alternating pattern between RSV A and RSV B, with one species being dominant during one season.²⁶ In Martinique, the influenza epidemic generally starts after the end of the bronchiolitis season, and thus, logically, no influenza virus (either A or B) was found. This raises the question of why we found only one hMPV, even though the expected number would have been around 10 cases for a period of two years.^{27,28} This virus spreads in winter with the other respiratory viruses in Western countries, but its activity in tropical regions remains poorly understood. As expected, the virus distribution was similar between ages and between seasons (except for the difference between RVS A and RVS B). The coinfections observed reflect the viruses present during the season. For this reason, the main coinfection was between RV and RSV A or RVS B, and at the end of bronchiolitis season, between RV and PIV. Compared with western countries where many coinfections between respiratory viruses appear in

winter, we did not observe coinfection at the same rate because of the separate seasons for these viruses (RVS and Influenza for example) in our area. In any case, the coinfection rate does not modify the severity and burden of bronchiolitis, suggesting that this result does not have a significant clinical implication for children's health.⁶

The tropism of RVS for the youngest children is classical, and our finding that two thirds of hospitalized children were aged less than 6 months is not surprising. Unfortunately, we did not have detailed data regarding the severity of infection (except for the child's age), to allow a more accurate description. It would have been interesting to know how many infants required admission to the Paediatric Intensive Care Unit, the mean length of stay, how many required oxygen or mechanical ventilation, or how many premature infants, infants with chronic lung disease or congenital heart disease were hospitalized. Nonetheless, this preliminary study provides important information and can be compared with other studies because the hospitalization criteria we used are standardized, and widely used in other parts of the world.^{29,30} A further weakness is that we only focused on hospitalized children, and therefore, the true burden of bronchiolitis in the whole population of children may be underestimated, since many infants with bronchiolitis are cared for at home. However, this lack of knowledge is a common feature of bronchiolitis literature.³

The bronchiolitis season seems to be different from that observed in temperate areas, as it starts earlier during the rainy season and stops at the beginning of dry season before winter in western countries. The common hypothesis among the population of Martinique that bronchiolitis is imported from mainland France by tourists arriving by plane seems to be unfounded. Surprisingly, the seasonality seems different from that described earlier in the Caribbean area, with a start at the end of the dry season and a peak in July, in English and Dutch

speaking Caribbean islands.¹¹ In contrast, the bronchiolitis season in Guadeloupe, a French Caribbean Island located 200 kilometers north of Martinique, was similar over the same period.³¹ A recent publication showed that seasonality can partially be explained in tropical regions by climate variables, such as the number of rainy days, mean temperature, specific humidity and precipitation. In spite of this, Tan and Loh, in a recent review of the topic, stated that correlations between RSV incidence and temperature and relative humidity were particularly variable and inconsistent in the tropical regions.³² It would have been interesting to record climate proxies to investigate these factors in greater detail to gain a better understanding of seasonality. To this end, we have initiated new study with a longer observation period including detailed weather information to provide complementary data. In view of the results of the current study, we have decided to initiate palivizumab for vulnerable infant populations at the beginning of July each year, and to pursue injections for 6 months in order to cover the risk period.

The bronchiolitis season in Martinique appears to occur from August to early December with a peak in October, i.e. a few months before the season observed in temperate regions. A further difference with temperate regions is the relatively distinct separation of the seasons of other respiratory viruses such as Influenza or Metapneumovirus, probably explaining the lower rate of viral coinfection. To date, our understanding of the seasonality of bronchiolitis in Martinique is incomplete, and this study provides first insights into the patterns of this disease and its burden on the infant population in our tropical area. Pending new data from further studies, we now implement a policy of initiating RSV prophylaxis by palivizumab for high risk groups earlier than advocated in mainland France.

Acknowledgment

We would like to thank Mrs Fiona Ecarnot for proofreading and correction of the English version of this Manuscript

Financial support

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosures

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' current addresses

Fatiha Najjioullah. Virology Department. University Hospital of Martinique, French West Indies. Fort de France, 97261 Martinique, France. fatiha.najjioullah@chu-martinique.fr

Pierre Bancons. Virology Department. University Hospital of Martinique, French West Indies. Fort de France, 97261 Martinique, France. pierre.bancons@biolabmartinique.com

Raymond Césaire. Virology Department. University Hospital of Martinique, French West Indies. Fort de France, 97261 Martinique, France. raymond.cesaire@chu-martinique.fr

Olivier Fléchelles. Pediatric and Neonatal Intensive Care Department. University Hospital of Martinique, French West Indies. Fort de France, 97261 Martinique, France.

olivier.flechelles@chu-martinique.fr

References

1. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, Kitsutani P, Yu H, Guzman G, Coulibaly D, Armero J, Jima D, Howie SRC, Ampofo W, Mena R, Chadha M, Sampurno OD, Emukule GO, Nurmatov Z, Corwin A, Heraud JM, Noyola DE, Cojocar R, Nymadawa P, Barakat A, Adedeji A, Horoch M von, Olveda R, Nyatanyi T, Venter M, Mmbaga V, Chittaganpitch M, Nguyen TH, Theo A, Whaley M, Azziz-Baumgartner E, Bresee J, Campbell H, Widdowson M-A, Group GRH-IPP (GRIPP) W. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001977. doi:10.1371/journal.pmed.1001977.
2. Rowlinson E, Dueger E, Mansour A, Azzazy N, Mansour H, Peters L, Rosenstock S, Hamid S, Said MM, Geneidy M, Abd Allah M, Kandeel A. Incidence and etiology of hospitalized acute respiratory infections in the Egyptian Delta. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(1):23-32. doi:10.1111/irv.12409.
3. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Carbonell-Estrany X. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):271-298. doi:10.1007/s40121-016-0123-0.
4. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet Lond Engl.* 2003;361(9351):51-59. doi:10.1016/S0140-6736(03)12162-9.

5. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ*. 2007;335(7628):1037-1041. doi:10.1136/bmj.39374.600081.AD.
6. Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A, Becker RG, de Souza APD, Jones MH, Pinto LA, Sarria EE, Pitrez PM, Stein RT, Mattiello R. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2016;80:45-56. doi:10.1016/j.jcv.2016.04.019.
7. Huguenin A, Moutte L, Renois F, Leveque N, Talmud D, Abely M, Nguyen Y, Carrat F, Andreoletti L. Broad respiratory virus detection in infants hospitalized for bronchiolitis by use of a multiplex RT-PCR DNA microarray system. *J Med Virol*. 2012;84(6):979-985. doi:10.1002/jmv.23272.
8. Hervás D, Reina J, Yañez A, Valle JM del, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1975-1981. doi:10.1007/s10096-011-1529-y.
9. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74-98. doi:10.1128/CMR.00032-09.
10. Matthew J, Pereira LMP, Pappas TE, Swenson CA, Grindle KA, Roberg KA, Lemanske RF, Lee W-M, Gern JE. Distribution and seasonality of rhinovirus and other respiratory viruses in a cross-section of asthmatic children in Trinidad, West Indies. *Ital J Pediatr*. 2009;35(1):16. doi:10.1186/1824-7288-35-16.

11. Edwards L, Boisson E, Nathaniel-Girdharie S, Morris-Glasgow V. Distribution of influenza and other acute respiratory viruses during the first year after the 2009–2010 influenza pandemic in the English- and Dutch-speaking Caribbean countries. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(6):1062-1069. doi:10.1111/irv.12126.
12. Mejias A, Ramilo O. Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biol Targets Ther*. 2008;2(3):433.
13. Prais D, Kaplan E, Klinger G, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Bar-Yishay E, Stafler P, Steuer G, Sirota L, Blau H. Short- and Long-term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. *Chest*. 2016;149(3):801-808. doi:10.1378/chest.15-0328.
14. Committee C on ID and BG. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-420. doi:10.1542/peds.2014-1665.
15. SFP. Recommendations Palivizumab (Synagis). Mise à jour 2016 | Société Française de Pédiatrie. <http://www.sfpediatric.com/recommandation/recommandations-palivizumab-synagis-mise-%C3%A0-jour-2016>. Accessed February 13, 2017.
16. ANAES. Management of bronchiolitis in infants, Consensus conference, 21 September 2000. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Bronchiolitis.pdf>. Accessed February 17, 2017.
17. Gunson RN, Collins TC, Carman WF. Real-time RT-PCR detection of 12 respiratory viral infections in four triplex reactions. *J Clin Virol*. 2005;33(4):341-344. doi:10.1016/j.jcv.2004.11.025.

18. INSEE. Naissances de 2004 à 2015 | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893255>. Accessed February 19, 2017.
19. Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, Alday PP, Javier JB, Olveda RM, Oshitani H, Tallo VL. Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical–Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010–2012. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0167712. doi:10.1371/journal.pone.0167712.
20. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, Poehling KA, Szilagyi PG, Griffin MR, Williams JV, Zhu Y, Grijalva CG, Prill MM, Iwane MK. Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age. *Pediatrics*. 2013;132(2):e341–e348. doi:10.1542/peds.2013-0303.
21. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003;131(2):867–872.
22. Fjaerli H-O, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993–2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;4:25. doi:10.1186/1471-2431-4-25.
23. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TAE, Patrie J, McLaughlin AP, Erwin EA, Shaker MS, Hellems M, Peerzada J, Hayden FG, Hatley TK, Chamberlain R. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):239–247. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.006.

24. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, Lee JH, Song EK, Kim SH, Park JY, Sung JY. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;43(5):585-592. doi:10.1086/506350.
25. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Roux PL, Deschildre A, Forget C, Couderc L, Siret D, Donnou M-D, Bubenheim M, Vabret A, Freymuth F. In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLOS ONE*. 2009;4(2):e4596. doi:10.1371/journal.pone.0004596.
26. Bouzas ML, Oliveira JR, Fukutani KF, Borges IC, Barral A, Van der Gucht W, Wollants E, Van Ranst M, de Oliveira CI, Van Weyenbergh J, Nascimento-Carvalho CM. Respiratory syncytial virus a and b display different temporal patterns in a 4-year prospective cross-sectional study among children with acute respiratory infection in a tropical city: *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5142. doi:10.1097/MD.0000000000005142.
27. Haynes AK, Fowlkes AL, Schneider E, Mutuc JD, Armstrong GL, Gerber SI. Human Metapneumovirus Circulation in the United States, 2008 to 2014. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20152927. doi:10.1542/peds.2015-2927.
28. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45-52. doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1394.
29. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraqa NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Lopp D, Brown

MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S, Hernandez-Cancio S. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *PEDIATRICS*. 2014;134(5):e1474-e1502. doi:10.1542/peds.2014-2742.

30. NICE. Bronchiolitis in children: diagnosis and management | 1-Recommendations | Guidance and guidelines | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/chapter/1-recommendations>. Accessed February 18, 2017.
31. Escher M, Quénel P, Chappert J-L, Cassadou S. Timely detection of bronchiolitis epidemics in Guadeloupe. *Rev Panam Salud Pública*. 2012;32(2):87-92. doi:10.1590/S1020-49892012000800001.
32. Tang JW, Loh TP. Correlations between climate factors and incidence—a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol*. 2014;24(1):15-34. doi:10.1002/rmv.1771.

Table 1: Virus distribution

	2007 (n=38 (%))	2008 (n=135 (%))	p-value
RVS A	5 (13)	86 (64)	< 0.0005
RVS B	25 (66)	3 (2)	< 0.0005
Total RSV	30 (79)	89 (66)	0.13
RV	6 (16)	35 (26)	0.19
PIV	2 (5)	10 (7)	0.65
hMPV	0	1 (1)	NA
Influenza A	0	0	NA
Influenza B	0	0	NA
Coinfection	5 (13)	12 (9)	0.43

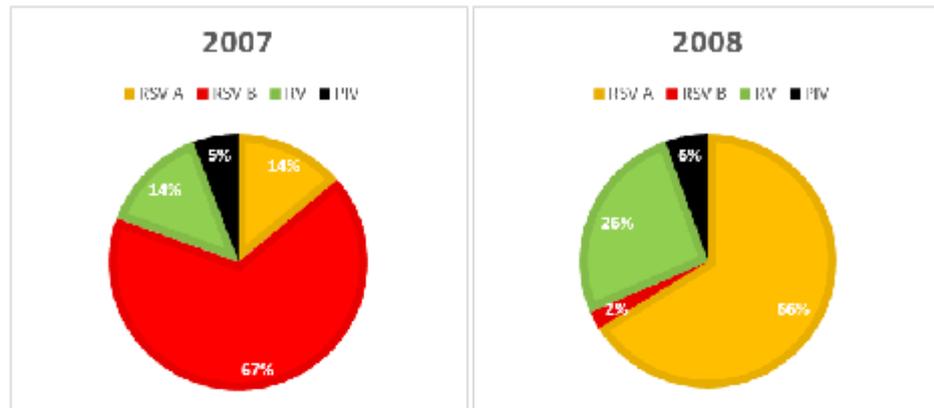
RSV A: respiratory syncytial virus A; RSV B: respiratory syncytial virus B; RV: rhinovirus;

PIV: parainfluenza virus; hMPV: human metapneumovirus; n: number of viruses, %:

percentage.

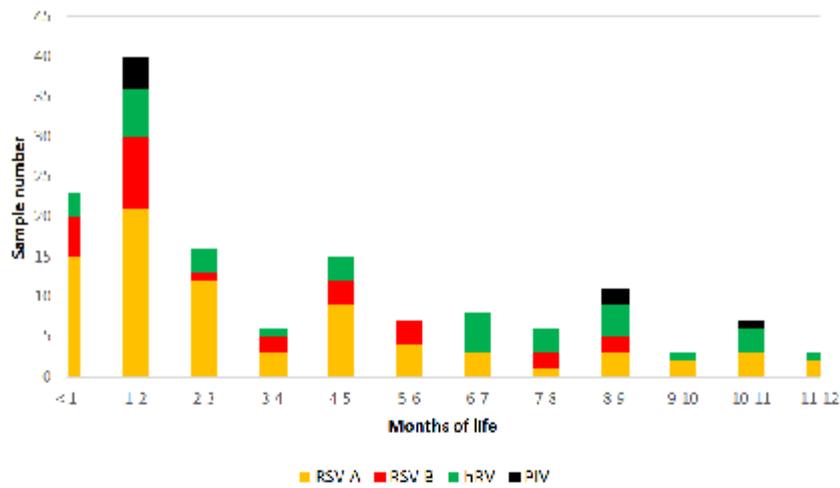
Figures

Figure 1: Virus distribution by bronchiolitis season



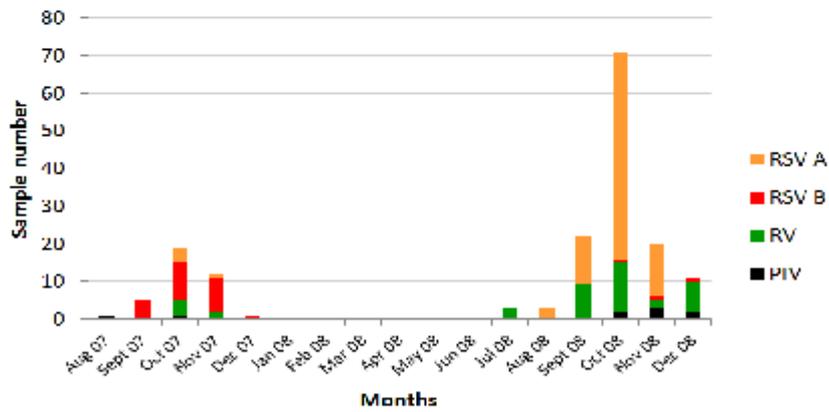
RSV A: respiratory syncytial virus A; RSV B: respiratory syncytial virus B; RV: rhinovirus;
PIV: parainfluenza virus

Figure 2: viruses' distribution by months of life



RSV A: respiratory syncytial virus A; RSV B: respiratory syncytial virus B; RV: rhinovirus;
PIV: parainfluenza virus

Figure 3: viruses' distribution by months



- 1 RSV A: respiratory syncytial virus A; RSV B: respiratory syncytial virus B; RV: rhinovirus; PIV:
- 2 parainfluenza virus
- 3

Prophylaxis of Palivizumab for bronchiolitis in tropical climate, what are the consequences of local epidemiology ?

L'article 4 décrit les épidémies de bronchiolite survenues en 2007 et 2008 en Martinique et met en avant les principales différences avec les épidémies décrites des régions tempérées.

L'étude a montré que :

- La population atteinte est la même que dans les régions tempérées avec la même proportion d'enfants de moins d'1 an.
- L'incidence varie d'un facteur 2 d'une année sur l'autre.
- La saisonnalité de la bronchiolite est différente avec un début en Aout et une fin en Décembre. Ces données sont corroborées par une autre étude réalisée en Guadeloupe.
- Le VRS à l'origine de 79 à 68% des épisodes de bronchiolites comme en France Hexagonale.
- Il semble qu'il y ait un lien avec l'humidité puisque les épidémies ont lieu pendant la saison des pluies (plus tôt que dans les régions tempérées).
- Il n'y a pas de prévisions possibles sur la sévérité d'une épidémie à venir en l'absence de compréhension du mécanisme favorisant l'émergence de la diffusion virale : risque de « surchauffe » du système de soin qui est plus vulnérable dans cette région isolée.
- Pas de traitement curatif, importance de l'hygiène de tous.

Discussion

Les virus respiratoires induisent de nombreuses et fréquentes pathologies en pédiatrie avec une morbidité importante. Globalement, ces virus sont bien connus car étudiés depuis longtemps. Cette thèse apporte les données nouvelles suivantes :

- 1) la mise en évidence de l'existence d'une augmentation des hospitalisations des enfants asthmatiques pendant la pandémie grippale au Canada mais paradoxalement moins souvent ventilés durant leurs séjours en réanimation pédiatrique.
- 2) La mise en évidence que la vaccination contre le virus pandémique de la grippe aurait permis de diminuer le recours à la ventilation assistée chez les patients vaccinés.
- 3) Que même en cas de campagne vaccinale tardive contre la grippe, 1 an plus tard la protection semble toujours présente puisque le Canada n'a pas connu de 3^{ème} vague.

Ces nouvelles connaissances ainsi que la plupart des descriptions précédemment publiées dans la littérature médicale, sont des connaissances « géographiquement localisées ». Elles proviennent pour la plupart des régions tempérées du globe, régions du monde où l'on pratique le plus de recherche médicale et donc lieu où l'accumulation de connaissance est le plus intense. Pourtant, il semble que l'impact de ces infections respiratoires puisse être différent selon le lieu où elles surviennent ou selon les pathologies sous-jacentes des populations touchées (exemple de la bronchodysplasie ou de la drépanocytose (Barrau et al. 2012)). La brutalité et l'impossibilité de prévoir ces épisodes soudains, impose que chaque zone géographique se prépare à ces épisodes en fonction des connaissances locales de ces pathologies respiratoires pour éviter un potentiel problème sanitaire grave.

Par ailleurs, ce travail montre comment l'amélioration des connaissances médicales dans un lieu donné, peut aider à ajuster des stratégies de prise en charge en fonction des pathologies et de leurs

risques mais également en fonction du lieu où elles sévissent, en prenant comme exemple 2 pathologies respiratoires emblématiques (la grippe H1N1 et la bronchiolite).

Les constats

Il est essentiel de connaître l'impact de la géographie locale sur le développement des épidémies de virus respiratoires

Les virus respiratoires vont émerger plus facilement dans diverses régions du monde en fonction de leur adaptation au climat de la région qui va favoriser ou non leur développement et leur diffusion dans la population locale et, en particulier pour la grippe A, de la présence ou non de son réservoir animal dans cette région (INVS 2016). Une fois le début de l'épidémie avéré, le virus va pouvoir diffuser de proche en proche par aérosol ou contact rapproché par l'intermédiaire de la toux, éternuement, mains souillées ou objets contaminés principalement. La diffusion se fait donc essentiellement selon les déplacements des humains contaminés dans une aire géographique. Cette notion est très importante pour appréhender et anticiper la transmission virale d'un endroit à l'autre ainsi que pour l'élaboration d'un plan de lutte contre une épidémie. La pandémie grippale H1N1 de 2009 illustre parfaitement ce phénomène, le Canada ayant été touché très peu de temps après le Mexique (de février à début mars 2009 au Mexique, 26 avril 2009 au Canada), ces 2 pays étant situés sur le continent Nord-Américain où l'immigration et les flux commerciaux vers les Etats-Unis ou le Canada en provenance du Mexique sont très importants. Par contraste, on constate que les barrières naturelles comme les océans ou les mers, sont toujours efficaces pour ralentir la diffusion virale puisque la France située sur le continent Eurasiatique n'a été touchée par la pandémie qu'à l'automne 2009 seulement (Kenah et al. 2011). L'exemple de la Martinique est intéressant car elle est géographiquement dans la zone Amérique mais elle a été atteinte par la pandémie plus tardivement que les autres territoires américains continentaux probablement du fait de la prépondérance des liens que cette île américaine entretient avec le continent européen (commerce,

tourisme, etc...) (Barrau et al. 2012; Larrieu et al. 2011). Il paraît donc souhaitable que l'épidémiologie prenne en compte cette notion de volume des échanges humains et pas seulement le strict critère de proximité géographique, pour mieux anticiper la diffusion virale.

Mais cela peut aussi être insuffisant pour comprendre la diffusion d'un virus si c'est les conditions climatiques qui sont prépondérantes pour sa diffusion comme le montre notre dernier article. Ainsi dans le cas des épidémies de VRS sur la Martinique, la perception commune tant dans la population que pour de nombreux médecins, est que le point de départ des épidémies s'explique principalement par l'arrivée de nombreux touristes sur l'île au début de l'hiver métropolitain, du fait de l'intensification des voyages en avion entre la Martinique et la France hexagonale depuis une vingtaine d'années. Notre étude montre qu'il n'en est rien et que le VRS se développe localement, ayant probablement trouvé sur place des conditions favorables durant les saisons des pluies sans d'ailleurs que ces conditions climatiques propices à ce développement, soient à ce jour parfaitement connues et élucidées (Bouzas et al. 2016; Kamigaki et al. 2016). En connaissant mieux ces conditions, on pourrait anticiper les variations locales en fonction de chaque climat et adapter la réponse institutionnelle à la future épidémie comme cela a été montré pour la Dengue en Guadeloupe et en Guyane (Gharbi et al. 2011; Adde et al. 2016; Claude Flamand et al. 2017). Toutefois, si ces caractéristiques climatiques devraient permettre de mieux anticiper la temporalité d'un virus particulier dans une région du monde plutôt que dans une autre, elles peuvent être insuffisantes pour expliquer les variations de virulence des virus qui sont un facteur décisif d'impact sur la population humaine. Ainsi notre deuxième article relève une forte disparité en termes de virulence durant la vague automnale pandémique de 2009 entre la France et le Canada et pourtant les conditions climatiques en automne sont très semblables entre ces 2 pays.

Finalement, la géographie prenant en compte l'importance des flux humains entre régions du monde explique bien la diffusion virale, le climat dans une région permet d'anticiper la temporalité du développement d'une épidémie virale, mais le climat et la géographie n'expliquent pas les variations de virulence d'une même souche virale.

Un manque de connaissances sur certains aspects peut compliquer l'optimisation des prises en charge

L'exemple de la pandémie H1N1 illustre bien cette problématique. Les pandémies historiques et en particulier celle de 1918 avec un virus très similaire à celui de 2009, a fait naître de grandes craintes du fait de la mortalité très importante rapportée au siècle précédent (Echevarría-Zuno et al. 2009). A partir des données de 1918 sur les facteurs liés à cette forte mortalité, de nombreux scientifiques ont essayés d'anticiper au mieux les risques courus par les populations humaines lors de la pandémie 2009 qui débutait (Morens, Taubenberger, et Fauci 2009). Les informations importantes à recueillir au préalable telles que décrites dans notre premier article sont principalement le taux d'attaque, le nombre de reproduction de base (nombre moyen d'individus non-immuns qu'une personne infectieuse pourra infecter, tant qu'elle sera contagieuse), les facteurs favorisant la diffusion, les populations les plus à risques et la gravité potentielle dans ces populations. Ces informations doivent permettre d'élaborer une stratégie globale de prise en charge des cas et de gestion des épidémies. Mais ces informations aussi importantes et précises soient-elles, peuvent être insuffisantes pour adapter cette stratégie globale à une situation ou à une région particulière. L'exemple de la bronchiolite en milieu tropical et en particulier en Martinique (4^{ème} article) illustre bien cette affirmation. Pour protéger les enfants vulnérables au VRS, il est préconisé de réaliser des injections mensuelles de Palivizumab (anticorps monoclonal anti VRS) à titre prophylactique durant la durée de l'épidémie en commençant au moins 1 mois avant le début de celle-ci soit en Novembre le plus souvent dans les régions tempérées (Committee 2014; on behalf of the Italian Society of Neonatology et al. 2015; SFP 2016). Notre article a permis de constater l'inadéquation des recommandations internationales avec la temporalité des épidémies en Martinique, du fait de l'absence d'études sur le sujet jusqu'à ce jour.

Un autre problème mis en évidence, est qu'il apparaît présomptueux d'affirmer pouvoir anticiper sans risque une épidémie en faisant un parallèle entre 2 régions du monde ayant les mêmes

caractéristiques climatiques et sociales à l'instar du Canada et de la France hexagonale en automne,. Notre 2^{ème} article démontre que ces 2 pays malgré leurs ressemblances n'ont pas du tout connu la même vague grippale en automne 2009. De même les données publiées de la pandémie grippale en Nouvelle-Zélande (climat tempéré de l'hémisphère sud) et en Australie durant l'hiver austral 2009, auraient pu faire supposer que la pandémie serait très sévère en France alors qu'il n'en a rien été (Investigators et others 2009). Il paraît donc indispensable pour adapter la réponse sanitaire, de s'appuyer sur les données générales mais aussi de les pondérer par des données locales quand elles sont à notre disposition.

Populations vulnérables

Intuitivement, on perçoit qu'il est important de bien connaître les populations vulnérables à tel ou tel type de virus pour essayer de mieux les protéger. Ainsi dans la bronchiolite, les enfants atteints de bronchodysplasie ou de cardiopathie congénitale sont maintenant protégés efficacement par des injections régulières de Palivizumab (Committee 2014; SFP 2016; on behalf of the Italian Society of Neonatology et al. 2015). Notre 1^{er} article illustre clairement que la non-connaissance de la susceptibilité particulière des amérindiens du Canada au virus grippal pandémique, n'a pas permis de mettre en place une stratégie spécifique pour cette population. De ce fait, elle a été la population la plus gravement touchée pendant la première vague en terme d'incidence, de morbidité et de mortalité (Jouvet et al. 2010). La vulnérabilité de cette partie de la population canadienne serait peut-être due à une sensibilité accrue au virus grippal d'origine génétique mais également à des facteurs sociaux tels que la très grande précarité de cette communauté (Boggild et al. 2011; Tricco et al. 2012). On pourrait être tentée de faire un parallèle avec la population antillaise également connue comme une population fragilisée sur le plan social (taux de chômage élevé, nombre d'allocataires du revenu minimal d'insertion augmenté, parents isolés plus nombreux, faible niveau éducatif) que sur le plan médical avec des pathologies favorisant la susceptibilité aux pathologies pulmonaires : un taux d'obésité important (26% des femmes enceintes sont obèses et 29 % en surpoids), l'existence

de la drépanocytose, de nombreux diabétiques, etc.. (Maurin et Bernier 2013; Volumenie, Desseauve, et Flechelles 2015). Pourtant dans l'ensemble de la population de notre région, il n'a pas été constaté une virulence du virus augmentée, au contraire le taux d'hospitalisation a été moindre que celui observé en France hexagonale (Barrau et al. 2012). Là encore, cela montre que les problématiques repérées sur un territoire ne peuvent pas être appliquées telles quelles dans une autre région du monde.

Le système de soins et les risques encourus pendant les épidémies

Les épidémies font courir le risque d'une saturation du système de soins par l'afflux de nombreux malades sur une période de temps court. Elles le mettent en tension car il est rarement prévu pour absorber des pics d'activité, ce qui peut rendre difficile l'accès pour les patients aux différents soignants et structures de soins, en particulier les urgences des hôpitaux. Ce problème est fréquent dans les Départements français d'Amérique (DFA) confrontés régulièrement à des épidémies d'ampleurs variables mais avec peu de recours possible en dehors de l'île (située à 7000 kilomètres de la France hexagonale), et qui mettent en danger les capacités du système (Dengue, Chikungunya, Zika, Grippe, Bronchiolite, etc...) (Claude Flamand et al. 2017; Daudens-Vaysse et al. 2016; Pialoux, Gaüzère, et Strobel 2006; Larrieu et al. 2011). Mais ce type de problème peut survenir dans toutes les régions du monde comme l'illustre la pandémie H1N1 et l'expérience canadienne durant la première vague de la pandémie grippale qui a montré que ce n'était pas seulement un problème théorique mais réel (Stiff et al. 2011). En effet, les services de soins intensifs en particulier pédiatriques, ont été débordés avec des praticiens et des soignants à la limite du « burn-out » et un manque de matériel pour pouvoir prendre en charge l'ensemble des malades (1^{er} article). Par contre la 2^{ème} vague au Canada a été mieux jugulée grâce à l'expérience acquise ce qui a permis la préparation en amont des services de soins même si les soignants ont souffert du fait de la brutale augmentation de la charge de travail durant quelques semaines (Jouvet et al. 2011).

Les solutions proposées par cette thèse

Nous avons vu que le manque d'information sur les caractéristiques épidémiologiques dans une zone géographique est préjudiciable à la mise en place d'un plan d'action sanitaire efficace localement. En effet, des connaissances trop générales ou trop marquées par le contexte dans lesquelles elles ont été recueillies ne sont pas toujours aisément transposables à n'importe quel endroit précis du globe. A contrario, notre 4^{ème} article montre que l'apport de nouvelles données adaptées à un territoire devrait permettre d'être plus efficace sur le terrain. Ainsi, du fait des résultats de cette étude début 2017 mettant en évidence une temporalité différente de la métropole pour ce virus, nous avons avancé le début du traitement prophylactique par Palivizumab à la fin juillet pour être efficace dès le début Septembre. Nous jugerons de l'efficacité de cette mesure dans quelques saisons.

L'adaptation du système de soins et la nécessité d'un système de surveillance performant

L'anticipation est la clé pour faire face au mieux aux crises sanitaires. Lors de l'épidémie de Chikungunya des Antilles en 2014, grâce aux descriptions précédentes de l'épidémie sur l'île de la Réunion en 2006-2007 ainsi qu'à l'existence de programme d'actions coordonnées, les problèmes ont été anticipés et priorisés dès l'apparition de la maladie dans les DFA et cela a permis d'avoir une prise en charge adaptée et efficace dès le début de l'épidémie (Girod et al. 2011; Olowokure et al. 2014). Le constat est le même en ce qui concerne les résurgences régulières des épidémies de Dengue dans ces territoires avec une lutte globale dont l'efficacité s'est améliorée au fil du temps avec l'expérience acquise (Adde et al. 2016; Claude Flamand et al. 2017; Gharbi et al. 2011; C. Flamand et al. 2014). Au Canada, la surveillance pendant la première vague pandémique du printemps a permis de se rendre compte que sans action particulière, le nombre de machines de ventilation assistée serait insuffisant pendant la deuxième vague. De ce fait de nombreuses nouvelles machines ont été acquises, ce qui a permis d'éviter les conséquences vitales d'un défaut de matériel en nombre suffisant (CIHI 2010). Le système de surveillance a donc permis de mettre en évidence objectivement la saturation des services des soins intensifs lors de la première vague et de mieux équiper ces services secondairement en prévision de la vague suivante qui, bien que plus forte, n'a

pas entraînée de dysfonctionnements majeurs (Smetanin et al. 2009; Stiff et al. 2011). La surveillance peut aussi permettre d'adapter les stocks de matériels et de médicaments à l'intensité de l'épisode tel qu'il s'exprime sur la zone géographique monitorée. Peut-être que si ce type de dispositif avait été complètement abouti en 2009 en France, il aurait peut-être évité à l'état français d'acheter en excès de l'Oseltamivir (Rouveure 2011). Les plans Orsan, plans blancs et autres plans catastrophes sont une nécessité pour mieux appréhender les risques et prévoir les moyens nécessaires à mettre en œuvre (humains et matériels) en cas d'afflux brutal de malades (« Dispositif ORSAN » s. d.). Ces plans doivent être élaborés à l'échelon local en fonction des particularités de chaque territoire et adapter les solutions connues comme efficace, à la réalité du terrain où survient l'épidémie. Notion importante à ne pas négliger, c'est le moment du déclenchement de la mobilisation des moyens car trop tôt, il risque de démobiliser les acteurs qui ne seront plus efficaces au moment voulu, trop tard et le système risque d'être submergé et ne pas répondre aux attentes.

Pour cela, il est essentiel qu'un système de surveillance sanitaire en temps réel existe sur chaque territoire tel que le système canadien de monitoring Fluwatch, le réseau sentinelle ou le système SurSaUD (Surveillance sanitaire des urgences et des décès) aux Antilles et en France hexagonale, ou encore le système en place dans les DFA du Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies (PSAGE). Le réseau Fluwatch ou le réseau Sentinelle reposent sur des réseaux de médecins sentinelles qui rapportent chaque semaine le nombre de consultation pour syndrome grippal (Canada et Canada 2015; Ledrans et al. 2011). Le système SurSaUD est un dispositif de surveillance syndromique en temps réel qui collecte de façon automatisée et en routine les données individuelles démographiques et médicales enregistrées lors des consultations aux urgences ou dans les associations type SOS médecin. Cela permet une détection précoce des événements attendus ou inhabituels (« Réseau OSCOUR® / Surveillance syndromique - SurSaUD® / Espace professionnels / Accueil » 2015). Ces systèmes sont efficaces pour détecter ou monitorer une épidémie et réaliser des corrections sur les prévisions faites auparavant comme cela a été réalisé en France durant la pandémie H1N1 (Bonmarin et al. 2010). Chaque système ayant ses propres limites, de nombreuses

analyses sont effectuées pour essayer de trouver le meilleur système ou bien la meilleure combinaison (de Lange et al. 2013; Ledrans et al. 2011). Le PSAGE utilisé actuellement dans les DFA, est un programme très abouti qui permet de graduer la réponse en fonction du risque épidémique. Les stratégies devant être mise en place sont déclinées selon les quatre principaux domaines d'activité : (1) surveillance et alerte ; (2) démostication, (3) communication : information des professionnels de santé, des responsables politiques et administratifs (Préfecture, Agence Régionale de Santé, Collectivité Territoriale de Martinique, Mairies, Centres hospitaliers), et (4) prise en charge par le système de soins.

Quatre niveaux d'alerte dans le cadre des épidémies de dengue sont définis :

- Phase 1 : absence de transmission autochtone
- Phase 2 niveau 1 : phase de foyers isolés
- Phase 2 niveau 2 : Phase de circulation active du virus ; foyer(s) à potentiel évolutif ou foyers multiples avec lien épidémiologique entre eux
- Phase 3 : phase de risque épidémique, franchissement par les cas cliniquement évocateurs du niveau maximal attendu
- Phase 4 : Phase épidémique (Niveau 1 : Epidémie confirmée ; Niveau 2 : épidémie avec fréquence élevée de formes sévères)
- Phase 5 : phase de retour à la normale (Institut de Veille Sanitaire s. d.).

Dans tous ces programmes à l'image de ce qui s'est passé durant les épidémies de Dengue et de Chikungunya, il est essentiel de prévoir un volet particulier pour la lutte en dehors de l'hôpital de façon à contenir au maximum tous les patients présentant un risque faible qui ne nécessiteront pas d'hospitalisation. C'est capital pour éviter la saturation des services d'urgences et permettre un tri efficace dans ces structures.

L'importance de l'information des populations

L'information des populations fait partie de cette stratégie globale car si le mécanisme de l'épidémie est bien compris de même que les signes annonciateurs de la maladie et de sa gravité, l'arrivée des patients dans les structures de soins sera plus contrôlée et moins massive car la peur d'une maladie et de ses conséquences peut accentuer le recours au système de soins. Il faut donc avoir une idée précise sur les messages prioritaires que l'on cherche à diffuser dans la population pour pouvoir donner une information qui doit être vulgarisée pour être bien comprise mais qui doit être juste et pertinente. Il est nécessaire d'avoir un discours clair, franc et transparent pour essayer d'obtenir l'adhésion de la population aux propos tenus car actuellement du fait de la méfiance généralisée contre les élites, les messages peuvent être détournés ou ignorés. Ce type de difficulté a été clairement en cause durant la pandémie grippale en France avec une incompréhension sur l'utilité de la vaccination contre le virus H1N1 et un doute très fort sur l'honnêteté de l'information officielle sur les risques liés à la vaccination (sur le syndrome de Guillain-Barré notamment). Ceci a abouti à un taux de vaccination particulièrement bas (7.9%) malgré l'organisation d'une campagne de vaccination de masse (Schwarzinger et al. 2010; Guthmann et al. 2010). En France cette méfiance a été accentuée par le décalage important entre la perception de la gravité par la population (perçue comme mineure), et le message alarmiste des autorités ce qui n'a pas favorisé l'adhésion à la campagne de masse. Par contre au Canada, la cohérence entre les messages d'alerte sanitaire et la sévérité des deux vagues épidémiques avec un impact réel dans la population au moment du début de la campagne de vaccination, a permis une adhésion forte tant et si bien que le taux de couverture vaccinale (41% à 45,1% selon les estimations) a été l'un des plus élevés au monde (CIHI 2010; Gilmour et Hofmann 2010). Pour que l'information atteigne le plus de personnes possible et que cette information soit acceptée et intégrée pour rendre concrets les messages de prévention divulgués, il est souhaitable que les campagnes d'information soient déclinées dans chaque territoire en transmettant les données locales connues et faire prendre conscience à la population que ces messages leur sont bien destinés (Chevalier et al. 2003). Il faut aussi réfléchir aux canaux de

diffusion les plus pertinents (télé, internet, réseau sociaux, acteurs de terrain (professeurs, médecins)), en fonction des populations que l'on souhaite informer. En effet, les meilleurs vecteurs de l'information varient selon les zones géographiques, l'âge des personnes (les personnes âgées regardent actuellement plus la télé qu'internet, les plus jeunes utilisent beaucoup plus les réseaux sociaux), la réalité sociale du territoire (radio, télé, internet) (Mireault et al. 2008). Cela est particulièrement important pour que l'impact médiatique soit le plus fort possible.

Conclusion et perspectives d'avenir

L'ensemble de ce travail met en évidence l'importance de bien connaître les maladies virales qui peuvent affecter les humains. Cette connaissance ne peut pas se contenter d'être uniquement mondiale mais elle se doit de prendre en compte le facteur régional en s'appuyant sur les derniers résultats de la recherche pratiquée sur un territoire donné. Elle concerne les aspects purement médicaux mais aussi sociaux. Elle permet de décliner dans chaque territoire une stratégie adaptée à toutes les particularités pour que la réponse soit la plus efficace possible. Cette stratégie comporte un volet médical, un volet de surveillance épidémiologique mais également un volet information des populations régionales. La limite de cette approche est que les connaissances les plus récentes sur une pathologie, aussi importantes soient-elles, ne sont souvent perceptibles aisément qu'après la fin des épisodes épidémiques. C'est un problème important pour les maladies émergentes que nous découvrons régulièrement aux Antilles en particulier pour lesquelles nous n'avons que très peu de données au démarrage de l'épidémie à l'image de la récente épidémie de Zika. Hélas pour le moment, il ne semble pas qu'il y ait d'alternative.

En ce qui concerne les virus respiratoires comme la grippe ou le VRS, ceux-ci sont connus depuis longtemps et les dernières avancées décrites dans nos travaux apportent un complément d'informations à celles déjà connues. Cela permet d'optimiser la prise en charge déjà bien codifiée et de l'adapter au mieux à chaque zone géographique. Mais pour adapter en temps réel la prise en charge des épidémies virales à un endroit donné, les systèmes de surveillance sont indispensables. Le programme de surveillance du virus grippal canadien (Fluwatch) est un modèle classique de surveillance en utilisant un réseau de laboratoires, hôpitaux, cabinets de médecin, ministères provinciaux et territoriaux de la Santé. Ce système a été très utile pendant la pandémie grippale mais à l'aune de l'expérience acquise pendant cet événement, il doit être renforcé en combinant ces propres données avec celles de 2 autres systèmes de surveillance émanant des 12 hôpitaux

pédiatriques canadiens et des 17 services de réanimation pédiatrique du Canada. L'intérêt potentiel est de monitorer en temps réel une éventuelle saturation de ces unités pour corriger avant qu'il ne soit trop tard les déficits en matériels, médicaments ou en personnel. L'exemple du PSAGE dans les DFA avec ses différents niveaux d'alerte permettant de décliner des actions en fonction des risques connus, montre que ce type de programme développé initialement pour le monitoring de la Dengue et de la Grippe, peut être généralisé efficacement à d'autres pathologies comme cela a été fait pour le Chikungunya ou pour le Zika. Il faudra évaluer l'utilité de ce système pour poursuivre ou non cet effort.

Au total, nos travaux démontrent qu'il est fondamental de développer une surveillance épidémiologique dans chaque région du globe car la précision des données collectées sur un territoire donné permettra de renforcer l'efficacité du système de santé au bénéfice de la population régionale.

Dans un proche avenir, il est prévu de chercher à comprendre le développement de la bronchiolite en Martinique en essayant de corréler la temporalité virale avec des données météorologiques telles que taux d'humidité, nombre de jours de pluies, importance des précipitations... Il faudra poursuivre cette étude sur de plus longues années pour tenter d'obtenir une corrélation et tenter de prévoir la date de début et la sévérité de l'épidémie en fonction de la météorologie. Dernier exemple de l'intérêt de la surveillance régionale pour mieux protéger nos populations.

Bibliographie

- Adde, Antoine, Pascal Roucou, Morgan Mangeas, Vanessa Ardillon, Jean-Claude Desenclos, Dominique Rousset, Romain Girod, Sébastien Briolant, Philippe Quenel, et Claude Flamand. 2016. « Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators ». Édité par Samuel V. Scarpino. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 10 (4): e0004681. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004681>.
- Agence de la santé publique du Canada. 2016. « Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2016-2017 ». 10 mai 2016. <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2016-grippe-fra.php>.
- Al Fares, Shaker, Gaëlle Cartet, Olivier Ferraris, Helene Norder, Martine Valette, et Bruno Lina. 2005. « Divergent genetic evolution of hemagglutinin in influenza A H1N1 and A H1N2 subtypes isolated in the south-France since the winter of 2001–2002 ». *Journal of Clinical Virology* 33 (3): 230-36. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.11.016>.
- Andabaka, Tea, Jason W Nickerson, Maria Ximena Rojas-Reyes, Juan David Rueda, Vesna Bacic Vrca, et Bruno Barsic. 2013. « Monoclonal Antibody for Reducing the Risk of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children ». In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, édité par The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006602.pub4>.
- Baigent, Susan J., et John W. McCauley. 2003. « Influenza Type A in Humans, Mammals and Birds: Determinants of Virus Virulence, Host-Range and Interspecies Transmission ». *BioEssays* 25 (7): 657-71. <https://doi.org/10.1002/bies.10303>.
- Barrau, Marie, Sophie Larrieu, Sylvie Cassadou, Jean-Loup Chappert, Philippe Dussart, Fatiha Najioullah, Séverine Matheus, et al. 2012. « Hospitalized cases of influenza A(H1N1)pdm09 in

- the French territories of the Americas, July 2009-March 2010 ». *Revista Panamericana de Salud Pública* 32 (2): 124-30. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892012000800006>.
- Boggild, Andrea K., Lilian Yuan, Donald E. Low, et Allison J. McGeer. 2011. « The Impact of Influenza on the Canadian First Nations ». *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne De Sante Publique* 102 (5): 345-48.
- Boisson, Eldonna, F Des Vignes, S Quesnel, et CAREC Flu Team. 2013. « Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 in the English- and Dutch-speaking Caribbean An Epidemiological Overview ». *West Indian Medical Journal* 62 (6): 489-96.
- Bonmarin, Isabelle, Jean-Claude Desenclos, Marc Gastellu-Etchegorry, Christine Saura, et Daniel Lévy-Bruhl. 2010. « Grippe pandémique A(H1N1)2009 : de l'estimé à l'observé ! » *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n° 24-25-26 (juin): 264-66.
- Bonmarin, Isabelle, et Équipes de surveillance de la grippe. 2016. « Surveillance de la grippe en France métropolitaine, saison 2015-2016 ». *Bull Epidémiol Hebd* 32-33: 558-63.
- Bont, Louis, Paul A. Checchia, Brigitte Fauroux, Josep Figueras-Aloy, Paolo Manzoni, Bosco Paes, Eric A. F. Simões, et Xavier Carbonell-Estrany. 2016. « Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries ». *Infectious Diseases and Therapy* 5 (3): 271-98. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0123-0>.
- Bouzas, Maiara L., Juliana R. Oliveira, Kiyoshi F. Fukutani, Igor C. Borges, Aldina Barral, Winke Van der Gucht, Elke Wollants, et al. 2016. « Respiratory Syncytial Virus a and b Display Different Temporal Patterns in a 4-Year Prospective Cross-Sectional Study among Children with Acute Respiratory Infection in a Tropical City ». *Medicine* 95 (41): e5142. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005142>.
- Brand, H. Kim, Ronald de Groot, Joep M.D. Galama, Marianne L. Brouwer, Karin Teuwen, Peter W.M. Hermans, Willem J.G. Melchers, et Adilia Warris. 2012. « Infection with Multiple Viruses Is

- Not Associated with Increased Disease Severity in Children with Bronchiolitis ». *Pediatric Pulmonology* 47 (4): 393-400. <https://doi.org/10.1002/ppul.21552>.
- Brealey, J. C., P. D. Sly, P. R. Young, et K. J. Chappell. 2015. « Viral Bacterial Co-Infection of the Respiratory Tract during Early Childhood ». *FEMS Microbiology Letters* 362 (10): fnv062-fnv062. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv062>.
- Canada, Public Health Agency of, et Public Health Agency of Canada. 2015. « Weekly Influenza Reports ». Research. Aem. 18 septembre 2015. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/flu-influenza/influenza-surveillance/weekly-influenza-reports.html>.
- CDC. 2017. « Key Facts About Seasonal Flu Vaccine ». Centers for Disease Control and Prevention. 6 octobre 2017. <https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm>.
- Checchia, Paul A., Bosco Paes, Louis Bont, Paolo Manzoni, Eric A. F. Simões, Brigitte Fauroux, Josep Figueras-Aloy, et Xavier Carbonell-Estrany. 2017. « Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease ». *Infectious Diseases and Therapy*, janvier, 1-20. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0142-x>.
- Chevalier, V, C Alauze, V Soland, J Cuny, et P Goldstein. 2003. « Intérêt d'une campagne d'information régionale sur les urgences cardiaques et l'appel au 15 ». *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 52 (3): 150-58. [https://doi.org/10.1016/S0003-3928\(03\)00061-1](https://doi.org/10.1016/S0003-3928(03)00061-1).
- Chonmaitree, Tasnee, Pedro Alvarez-Fernandez, Kristofer Jennings, Rocio Trujillo, Tal Marom, Michael J. Loeffelholz, Aaron L. Miller, David P. McCormick, Janak A. Patel, et Richard B. Pyles. 2015. « Symptomatic and Asymptomatic Respiratory Viral Infections in the First Year of Life: Association With Acute Otitis Media Development ». *Clinical Infectious Diseases* 60 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu714>.
- CIHI. 2010. « The Impact of the H1N1 Pandemic on Canadian Hospitals ». https://secure.cihi.ca/free_products/H1N1_AIB_final_EN.pdf.

Cire Réunion-Mayotte. 2010. « Epidémie de grippe à nouveau virus A(H1N1)2009 à la Réunion ».

Bulletin de veille sanitaire, n° 3 (mars): 1-27.

Coates, Bria M., Kelly L. Staricha, Kristin M. Wiese, et Karen M. Ridge. 2015. « Influenza A Virus

Infection, Innate Immunity, and Childhood ». *JAMA Pediatrics* 169 (10): 956.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1387>.

Committee, Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines. 2014. « Updated

Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of

Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection ». *Pediatrics* 134 (2): 415-20.

<https://doi.org/10.1542/peds.2014-1665>.

Daudens-Vaysse, Elise, Martine Ledrans, Noellie Gay, Vanessa Ardillon, Sylvie Cassadou, Fatiha

Najioullah, Isabelle Leparc-Goffart, et al. 2016. « Zika emergence in the French Territories of

America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique,

November 2015 to February 2016 ». *Eurosurveillance* 21 (28). [https://doi.org/10.2807/1560-](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30285)

[7917.ES.2016.21.28.30285](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30285).

Dawood, Fatimah S., A. Danielle Iuliano, Carrie Reed, Martin I. Meltzer, David K. Shay, Po-Yung

Cheng, Don Bandaranayake, Robert F. Breiman, W. Abdullah Brooks, et Philippe Buchy. 2012.

« Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza

A H1N1 virus circulation: a modelling study ». *The Lancet infectious diseases* 12 (9): 687–695.

« Dispositif ORSAN ». s. d. Gouvernement.fr. Consulté le 3 août 2018.

<https://www.gouvernement.fr/risques/dispositif-orsan>.

Echevarría-Zuno, Santiago, Juan Manuel Mejía-Aranguré, Alvaro J Mar-Obeso, Concepción Grajales-

Muñiz, Eduardo Robles-Pérez, Margot González-León, Manuel Carlos Ortega-Alvarez, Cesar

Gonzalez-Bonilla, Ramón Alberto Rascón-Pacheco, et Víctor Hugo Borja-Aburto. 2009.

« Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis ». *The*

Lancet 374 (9707): 2072-79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61638-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61638-X).

- Équipes de surveillance de la grippe. 2017. « Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017 ». *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 22 (octobre): 466-75.
- Escher, Martina, Philippe Quénel, Jean-Loup Chappert, et Sylvie Cassadou. 2012. « Timely detection of bronchiolitis epidemics in Guadeloupe ». *Revista Panamericana de Salud Pública* 32 (2): 87-92. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892012000800001>.
- Feldman, Amy S., Yuan He, Martin L. Moore, Marc B. Hersenson, et Tina V. Hartert. 2014. « Toward Primary Prevention of Asthma. Reviewing the Evidence for Early-Life Respiratory Viral Infections as Modifiable Risk Factors to Prevent Childhood Asthma ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 191 (1): 34-44. <https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0901PP>.
- Figueras-Aloy, Josep, Paolo Manzoni, Bosco Paes, Eric A. F. Simões, Louis Bont, Paul A. Checchia, Brigitte Fauroux, et Xavier Carbonell-Estrany. 2016. « Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease ». *Infectious Diseases and Therapy* 5 (4): 417. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0130-1>.
- Flamand, C., M. Fabregue, S. Bringay, V. Ardillon, P. Quenel, J.-C. Desenclos, et M. Teisseire. 2014. « Mining Local Climate Data to Assess Spatiotemporal Dengue Fever Epidemic Patterns in French Guiana ». *Journal of the American Medical Informatics Association* 21 (e2): e232-40. <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-002348>.
- Flamand, Claude, Camille Fritzell, Christelle Prince, Philippe Abboud, Vanessa Ardillon, Luisiane Carvalho, Magalie Demar, et al. 2017. « Epidemiological Assessment of the Severity of Dengue Epidemics in French Guiana ». Édité par Eng Eong Ooi. *PLOS ONE* 12 (2): e0172267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172267>.
- Fukuda, Keiji, et World Health Organization, éd. 2009. *Pandemic influenza preparedness and response: a WHO guidance document*. Geneva: World Health Organization.

- Gharbi, Myriam, Philippe Quenel, Joël Gustave, Sylvie Cassadou, Guy La Ruche, Laurent Girdary, et Laurence Marrama. 2011. « Time Series Analysis of Dengue Incidence in Guadeloupe, French West Indies: Forecasting Models Using Climate Variables as Predictors ». *BMC Infectious Diseases* 11 (juin): 166. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-166>.
- Gilmour, Heather, et Nancy Hofmann. 2010. « H1N1 vaccination ». *Health Reports* 21 (4): 63.
- Girod, Romain, Pascal Gaborit, Laurence Marrama, Manuel Etienne, Cédric Ramdini, Ignace Rakotoarivony, Christelle Dollin, et al. 2011. « Viewpoint: High Susceptibility to Chikungunya Virus of Aedes Aegypti from the French West Indies and French Guiana: Chikungunya Virus in French West Indies ». *Tropical Medicine & International Health* 16 (1): 134-39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02613.x>.
- Guo, Xi-zhi J., et Paul G. Thomas. 2017. « New Fronts Emerge in the Influenza Cytokine Storm ». *Seminars in Immunopathology* 39 (5): 541-50. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0636-y>.
- Guthmann, Jean-Paul, Angie Bone, Javier Nicolau, et Daniel Lévy-Bruhl. 2010. « Insufficient influenza A(H1N1)2009 vaccination coverage in the global population and high risk groups during the 2009-2010 pandemic in France ». *BEHWeb*, n° 3 (septembre): 1-6.
- Haque, A., B. Lucas, et D. Hober. 2007. « Menace liée au virus influenza A/H5N1 et mise en place de la prévention face à un risque de pandémie de grippe ». *Annales de Biologie Clinique* 65 (2): 125-33. <https://doi.org/10.1684/abc.2007.0042>.
- Haynes, A. K., A. P. Manangan, M. K. Iwane, K. Sturm-Ramirez, N. Homaira, W. A. Brooks, S. Luby, et al. 2013. « Respiratory Syncytial Virus Circulation in Seven Countries With Global Disease Detection Regional Centers ». *Journal of Infectious Diseases* 208 (suppl 3): S246-54. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit515>.
- Heikkinen, Terho, et Asko Järvinen. 2003. « The Common Cold ». *Lancet (London, England)* 361 (9351): 51-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9).
- Houdouin, V., G. Pouessel, F. Angoulvant, J. Brouard, J. Derelle, M. Fayon, A. Ferroni, et al. 2014. « Recommandations sur l'utilisation des nouveaux outils diagnostiques étiologiques des

infections respiratoires basses de l'enfant de plus de trois mois ». *Archives de Pédiatrie* 21 (4): 418–423.

Huguenin, Antoine, Lauryane Moutte, Fanny Renois, Nicolas Leveque, Deborah Talmud, Michel Abely, Yohan Nguyen, Fabrice Carrat, et Laurent Andreoletti. 2012. « Broad Respiratory Virus Detection in Infants Hospitalized for Bronchiolitis by Use of a Multiplex RT-PCR DNA Microarray System ». *Journal of Medical Virology* 84 (6): 979-85.
<https://doi.org/10.1002/jmv.23272>.

« Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians | Seasonal Influenza (Flu) | CDC ». 2017. 28 septembre 2017. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.

Institut de Veille Sanitaire. s. d. « PSAGE: Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies ». Consulté le 19 juillet 2017.
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3517.

Investigators, ANZIC Influenza, et others. 2009. « Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand ». *N Engl J Med* 2009 (361): 1925–1934.

INVS. 2016. « Point sur les connaissances / Grippe : généralités / Grippe / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil ». 16 novembre 2016.
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>.

Izurieta, Héctor S., William W. Thompson, Piotr Kramarz, David K. Shay, Robert L. Davis, Frank DeStefano, Steven Black, Henry Shinefield, et Keiji Fukuda. 2000. « Influenza and the Rates of Hospitalization for Respiratory Disease among Infants and Young Children ». *New England Journal of Medicine* 342 (4): 232-39. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001273420402>.

Jouvet, Philippe, M Greenblatt, Niranjana Kissoon, P. Dodek, Jamie Hutchison, D Creery, E Gilfoyle, et Robert Fowler. 2011. « IMPACT OF H1N1 PANDEMIC ON QUALITY INDICATORS IN CANADIAN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNITS: PRELIMINARY DATA ». *Intensive Care Medicine* 37 (Suppl 2): S362.

- Jouvet, Philippe, Jamie Hutchison, Ruxandra Pinto, Kusum Menon, Rachel Rodin, Karen Choong, Murray Kesselman, et al. 2010. « Critical illness in children with influenza A/pH1N1 2009 infection in Canada* ». *Pediatric Critical Care Medicine* 11 (5): 603-9.
<https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181d9c80b>.
- Kamigaki, Taro, Liling Chaw, Alvin G. Tan, Raita Tamaki, Portia P. Alday, Jenaline B. Javier, Remigio M. Olveda, Hitoshi Oshitani, et Veronica L. Tallo. 2016. « Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical–Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010 –2012 ». *PLOS ONE* 11 (12): e0167712.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167712>.
- Kenah, Eben, Dennis L. Chao, Laura Matrajt, M. Elizabeth Halloran, et Ira M. Longini Jr. 2011. « The global transmission and control of influenza ». *PloS one* 6 (5): e19515.
- Kerkhove, Maria D. Van, Katelijjn A. H. Vandemaele, Vivek Shinde, Giovanna Jaramillo-Gutierrez, Artemis Koukounari, Christl A. Donnelly, Luis O. Carlino, et al. 2011. « Risk Factors for Severe Outcomes Following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis ». *PLOS Medicine* 8 (7): e1001053. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001053>.
- Khor, Chee-Sieng, I.-Ching Sam, Poh-Sim Hooi, Kia-Fatt Quek, et Yoke-Fun Chan. 2012.
« Epidemiology and seasonality of respiratory viral infections in hospitalized children in Kuala Lumpur, Malaysia: a retrospective study of 27 years ». *BMC pediatrics* 12 (1): 32.
- La Gruta, Nicole L, Katherine Kedzierska, John Stambas, et Peter C Doherty. 2007. « A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection ». *Immunology and Cell Biology* 85 (2): 85-92. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100026>.
- Lafond, Kathryn E., Harish Nair, Mohammad Hafiz Rasooly, Fátima Valente, Robert Booy, Mahmudur Rahman, Paul Kitsutani, et al. 2016. « Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis ». *PLOS Medicine* 13 (3): e1001977. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001977>.

- Lange, Marit MA de, Adam Meijer, Ingrid HM Friesema, Gé A. Donker, Carl E. Koppeschaar, Mariëtte Hooiveld, Nel Ruigrok, et Wim van der Hoek. 2013. « Comparison of five influenza surveillance systems during the 2009 pandemic and their association with media attention ». *BMC public health* 13 (1): 881.
- Larrieu, S., J. Rosine, M. Ledrans, C. Flamand, J. -L. Chappert, S. Cassadou, L. Carvalho, et al. 2011. « L'épidémie de grippe A(H1N1) 2009 dans les territoires français des Amériques: dispositif de surveillance mis en place et principaux résultats, avril 2009–janvier 2010 ». *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 104 (2): 119-24. <https://doi.org/10.1007/s13149-010-0111-7>.
- « Le calendrier vaccinal ». 2015. Ministère des Solidarités et de la Santé. 26 mars 2015. <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.
- « Le Plan Blanc dans les établissements publics ou privés de santé : définition – déclenchement – mesures d'organisation | Infos Droits ». 2015. 14 novembre 2015. <http://infosdroits.fr/le-plan-blanc-dans-les-etablissements-publics-ou-privés-de-sante-definition-declenchement-mesures-dorganisation/>.
- Ledrans, M., S. Cassadou, J.-L. Chappert, et P. Quénel. 2011. « Comparaison de la surveillance des syndromes grippaux par les réseaux sentinelles en Martinique et en Guadeloupe au cours de la pandémie grippale A(H1N1) 2009 : apports d'une enquête téléphonique en population générale et de la surveillance hospitalière ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 59 (6): 401-8. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2011.07.003>.
- Magro, Margarita, Vicente Mas, Keith Chappell, Mónica Vázquez, Olga Cano, Daniel Luque, María C. Terrón, José A. Melero, et Concepción Palomo. 2012. « Neutralizing Antibodies against the Preactive Form of Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Offer Unique Possibilities for Clinical Intervention ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (8): 3089-94. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115941109>.

- Marguet, Christophe, Marc Lubrano, Marie Gueudin, Pascal Le Roux, Antoine Deschildre, Chantal Forget, Laure Couderc, et al. 2009. « In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses ». *PLOS ONE* 4 (2): e4596.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004596>.
- Matthew, Jason, Lexley M. Pinto Pereira, Tressa E. Pappas, Cheri A. Swenson, Kris A. Grindle, Kathy A. Roberg, Robert F. Lemanske, Wai-Ming Lee, et James E. Gern. 2009. « Distribution and Seasonality of Rhinovirus and Other Respiratory Viruses in a Cross-Section of Asthmatic Children in Trinidad, West Indies ». *Italian Journal of Pediatrics* 35 (1): 16.
<https://doi.org/10.1186/1824-7288-35-16>.
- Maurin, Louis, et Michael Bernier. 2013. « Des départements d’Outre-mer marqués par les difficultés sociales et les inégalités ». 9 octobre 2013. http://www.inegalites.fr/1EC1752B-3BC2-4A6C-A4A4-67DF24A24E2E/FinalDownload/DownloadId-DAD145038642B3675DDA7FF3AF66DEE9/1EC1752B-3BC2-4A6C-A4A4-67DF24A24E2E/IMG/pdf/compasetudes9_octobre2013_2.pdf.
- Miller, Mark A., Cecile Viboud, Marta Balinska, et Lone Simonsen. 2009. « The Signature Features of Influenza Pandemics — Implications for Policy ». *New England Journal of Medicine* 360 (25): 2595-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0903906>.
- Mireault, Marc, Pierre Girard, Québec (Province), de l’innovation et de l’exportation Ministère du développement économique, et Direction générale des communications et des services à la clientèle. 2008. *Guide de planification d’une campagne de communication savoir communiquer, une démarche accessible à tout entrepreneur*. Québec: Développement économique, innovation, exportation, Direction générale des communications et des services à la clientèle. <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/1906713>.
- Mizgerd, Joseph P. 2006. « Lung Infection—A Public Health Priority ». *PLOS Medicine* 3 (2): e76.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030076>.

- Morens, David M., Jeffery K. Taubenberger, et Anthony S. Fauci. 2009. « The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus ». *New England Journal of Medicine* 361 (3): 225-29.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp0904819>.
- Morens, David M., Gregory K. Folkers, et Anthony S. Fauci. 2009. « What Is a Pandemic? » *The Journal of Infectious Diseases* 200 (7): 1018-21. <https://doi.org/10.1086/644537>.
- Nadeem Ahmed, M., M. M. Muyot, S. Begum, P. Smith, C. Little, et F. J. Windemuller. 2010.
« Antibiotic Prescription Pattern for Viral Respiratory Illness in Emergency Room and Ambulatory Care Settings ». *Clinical Pediatrics* 49 (6): 542-47.
<https://doi.org/10.1177/0009922809357786>.
- Nair, Harish, D James Nokes, Bradford D Gessner, Mukesh Dherani, Shabir A Madhi, Rosalyn J Singleton, Katherine L O'Brien, et al. 2010. « Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis ». *The Lancet* 375 (9725): 1545-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1).
- Nap, Raoul E., Maarten P. H. M. Andriessen, Nico E. L. Meessen, Marcel J. I. J. Albers, et Tjip S. van der Werf. 2010. « Pandemic influenza and pediatric intensive care* ». *Pediatric Critical Care Medicine* 11 (2): 185-98. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181cbdd76>.
- Nyoka, Raymond, Jimmy Omony, Samuel M. Mwalili, Thomas NO Achia, Anthony Gichangi, et Henry Mwambi. 2017. « Effect of climate on incidence of respiratory syncytial virus infections in a refugee camp in Kenya: A non-Gaussian time-series analysis ». *PloS one* 12 (6): e0178323.
- Olowokure, Babatunde, Lorraine Francis, Karen Polson-Edwards, Roger Nasci, Philippe Quénel, Sylvain Aldighieri, Dominique Rousset, et al. 2014. « The Caribbean response to chikungunya ». *The Lancet Infectious Diseases* 14 (11): 1039.
- OMS. 2016. « Pneumonie. Aide mémoire n°331 ». WHO. novembre 2016.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/fr/>.

« OMS | La riposte internationale face à la pandémie de grippe : L'OMS répond aux critiques ». s. d.

WHO. Consulté le 10 juin 2013.

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100610/fr/.

« OMS | Les signaux d'alerte de l'univers volatil des virus grippaux ». 2015. WHO. 1 février 2015.

<http://www.who.int/influenza/publications/warningsignals201502/fr/>.

on behalf of the Italian Society of Neonatology, Lina Bollani, Eugenio Baraldi, Gaetano Chirico, Andrea

Dotta, Marcello Lanari, Antonello Del Vecchio, et al. 2015. « Revised Recommendations

Concerning Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) ». *Italian Journal of*

Pediatrics 41 (1). <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0203-x>.

Organisation mondiale de la Santé, Assemblée. 2011. « Application du Règlement sanitaire

international (2005): rapport du Comité d'examen sur le fonctionnement du Règlement

sanitaire international (2005) eu égard à la grippe pandémique A (H1N1) 2009: rapport du

Directeur général ». <http://apps.who.int/iris/handle/10665/4303>.

Organisation mondiale de la Santé, UNICEF, et others. 2013. « Mettre fin aux décès évitables

d'enfants par pneumonie et diarrhée d'ici 2025: le Plan d'action mondial intégré pour

prévenir et combattre la pneumonie et la diarrhée ».

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95480/1/9789242505238_fre.pdf.

Paes, Bosco, Brigitte Fauroux, Josep Figueras-Aloy, Louis Bont, Paul A. Checchia, Eric A. F. Simões,

Paolo Manzoni, et Xavier Carbonell-Estrany. 2016. « Defining the Risk and Associated

Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with

Chronic Lung Disease ». *Infectious Diseases and Therapy* 5 (4): 453-71.

<https://doi.org/10.1007/s40121-016-0137-7>.

PAYNTER, S. 2015. « Humidity and respiratory virus transmission in tropical and temperate settings ».

Epidemiology and Infection 143 (6): 1110-18. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002702>.

- Pialoux, G., B.-A. Gaüzère, et M. Strobel. 2006. « Infection à virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 36 (5): 253-63.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.04.002>.
- Qi, X., Y.-H. Qian, C.-J. Bao, X.-L. Guo, L.-B. Cui, F.-Y. Tang, H. Ji, et al. 2013. « Probable Person to Person Transmission of Novel Avian Influenza A (H7N9) Virus in Eastern China, 2013: Epidemiological Investigation ». *BMJ* 347 (aug06 2): f4752-f4752.
<https://doi.org/10.1136/bmj.f4752>.
- Ralston, S. L., A. S. Lieberthal, H. C. Meissner, B. K. Alverson, J. E. Baley, A. M. Gadomski, D. W. Johnson, et al. 2014. « Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis ». *PEDIATRICS* 134 (5): e1474-1502.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>.
- RAMEIX-WELTI, MA, et E. GAULT. 2017. « Le virus respiratoire syncytial (VRS): état actuel des connaissances ». *Feuillets de Biologie*, n° 335 (mars): 29-41.
- « Recommandations Palivizumab (Synagis). Mise à jour 2016 | Société Française de Pédiatrie ». 2016. 1 avril 2016. <http://www.sfpediatrie.com/recommandation/recommandations-palivizumab-synagis-mise-%C3%A0-jour-2016>.
- Regamey, Nicolas, Laurent Kaiser, Hanna L. Roiha, Christelle Deffernez, Claudia E. Kuehni, Philipp Latzin, Christoph Aebi, et Urs Frey. 2008. « Viral Aetiology of Acute Respiratory Infections With Cough in Infancy: A Community-Based Birth Cohort Study ». *The Pediatric Infectious Disease Journal* PAP (janvier). <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815922c8>.
- Renault, P., E. D'Ortenzio, F. Kermarec, et L. Filleul. 2010. « Pandemic influenza 2009 on Reunion Island: A mild wave linked to a low reproduction number ». *PLoS currents* 2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808401.1/>.
- « Réseau OSCOUR® / Surveillance syndromique - SurSaUD® / Espace professionnels / Accueil ». 2015. 3 avril 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Surveillance-syndromique-SurSaUD-R/Reseau-OSCOUR-R>.

- Rouveure, Pierre. 2011. « Oseltamivir dans l'application du plan grippal lors de la pandémie 2009-2010 ». Grenoble: Pharmacie, Grenoble. HAL Id: dumas-00648422.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00648422>.
- Rudan, Igor, Katherine L. O'Brien, Harish Nair, Li Liu, Evropi Theodoratou, Shamim Qazi, Ivana Lukšić, et al. 2013. « Epidemiology and Etiology of Childhood Pneumonia in 2010: Estimates of Incidence, Severe Morbidity, Mortality, Underlying Risk Factors and Causative Pathogens for 192 Countries ». *Journal of Global Health* 3 (1). <https://doi.org/10.7189/jogh.03.010401>.
- Salomon, Rachele, et Robert G. Webster. 2009. « The Influenza Virus Enigma ». *Cell* 136 (3): 402-10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.029>.
- Sande, Charles J., Martin N. Mutunga, Graham F. Medley, Patricia A. Cane, et D. James Nokes. 2013. « Group- and Genotype-Specific Neutralizing Antibody Responses Against Respiratory Syncytial Virus in Infants and Young Children With Severe Pneumonia ». *The Journal of Infectious Diseases* 207 (3): 489-92. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis700>.
- Savy, Vilma, Agustín Ciapponi, Ariel Bardach, Demián Glujovsky, Patricia Aruj, Agustina Mazzoni, Luz Gibbons, Eduardo Ortega-Barría, et Rómulo E. Colindres. 2013. « Burden of Influenza in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis: Influenza in Latin America & the Caribbean ». *Influenza and Other Respiratory Viruses* 7 (6): 1017-32.
<https://doi.org/10.1111/irv.12036>.
- Schrauwen, E. J. A., M. de Graaf, S. Herfst, G. F. Rimmelzwaan, A. D. M. E. Osterhaus, et R. a. M. Fouchier. 2014. « Determinants of Virulence of Influenza A Virus ». *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 33 (4): 479-90. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1984-8>.
- Schwarzinger, Michaël, Rémi Flicoteaux, Sébastien Cortaredona, Yolande Obadia, et Jean-Paul Moatti. 2010. « Déterminants de l'acceptation individuelle de la vaccination pandémique A(H1N1)2009 en population adulte française ». *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, n° 24-25-26 (juin): 267-71.

- Scotta, Marcelo Comerlato, Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr, Angela de Moura, Rafaela Garces Becker, Ana Paula Duarte de Souza, Marcus Herbert Jones, Leonardo Araújo Pinto, et al. 2016. « Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis ». *Journal of Clinical Virology* 80 (juillet): 45-56.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.019>.
- SFP. 2016. « Recommandations Palivizumab (Synagis). Mise à jour 2016 | Société Française de Pédiatrie ». 1 avril 2016. <http://www.sfpediatrie.com/recommandation/recommandations-palivizumab-synagis-mise-%C3%A0-jour-2016>.
- Shah, D. P., S. S. Ghantaji, J. N. Shah, K. K. El Taoum, Y. Jiang, U. Popat, C. Hosing, et al. 2013. « Impact of Aerosolized Ribavirin on Mortality in 280 Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with Respiratory Syncytial Virus Infections ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 (8): 1872-80. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt111>.
- Shao, Wenhan, Xinxin Li, Mohsan Ullah Goraya, Song Wang, et Ji-Long Chen. 2017. « Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment ». *International Journal of Molecular Sciences* 18 (8). <https://doi.org/10.3390/ijms18081650>.
- Smetanin, Paul, David Stiff, Anand Kumar, Paul Kobak, Ryan Zarychanski, Neil Simonsen, et Frank Plummer. 2009. « Potential intensive care unit ventilator demand/capacity mismatch due to novel swine-origin H1N1 in Canada ». *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 20 (4): e115–e123.
- Stiff, David, Anand Kumar, Niranjana Kissoon, Robert Fowler, Philippe Jouvett, Peter Skippen, Paul Smetanin, Murray Kesselman, et Stasa Veroukis. 2011. « Potential pediatric intensive care unit demand/capacity mismatch due to novel pH1N1 in Canada ». *Pediatric Critical Care Medicine* 12 (2): e51-57. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a4fe>.
- « TAMIFLU - Avis de la commission de transparence de l'HAS du 7 juin 2017 ». 2017. 7 juin 2017.
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2776117/fr/tamiflu-oseltamivir-antiviral-inhibiteur-de-la-neuraminidase.

- « TAMIFLU-Avis de la commission de transparence de l’HAS du 2 novembre 2011 ». 2011. 2 novembre 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/tamiflu_02-11-2011_avis_ct-9677.pdf.
- Tang, J. W., F. Y. L. Lai, F. Wong, et K. L. E. Hon. 2010. « Incidence of Common Respiratory Viral Infections Related to Climate Factors in Hospitalized Children in Hong Kong ». *Epidemiology and Infection* 138 (02): 226. <https://doi.org/10.1017/S0950268809990410>.
- Tang, Julian W., et Tze Ping Loh. 2014. « Correlations between Climate Factors and Incidence—a Contributor to RSV Seasonality ». *Reviews in Medical Virology* 24 (1): 15-34. <https://doi.org/10.1002/rmv.1771>.
- Taubenberger, Jeffery K., Ann H. Reid, Raina M. Lourens, Ruixue Wang, Guozhong Jin, et Thomas G. Fanning. 2005. « Characterization of the 1918 Influenza Virus Polymerase Genes ». *Nature* 437 (7060): 889-93. <https://doi.org/10.1038/nature04230>.
- Thornton, Hannah V., Peter S. Blair, Andrew M. Lovering, Peter Muir, et Alastair D. Hay. 2015a. « Clinical Presentation and Microbiological Diagnosis in Paediatric Respiratory Tract Infection: A Systematic Review ». *Br J Gen Pract* 65 (631): e69-81. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X683497>.
- . 2015b. « Clinical Presentation and Microbiological Diagnosis in Paediatric Respiratory Tract Infection: A Systematic Review ». *Br J Gen Pract* 65 (631): e69-81. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X683497>.
- Tran, D., W. Vaudry, D. L. Moore, J. A. Bettinger, S. A. Halperin, D. W. Scheifele, S. Aziz, et for the IMPACT investigators. 2012. « Comparison of Children Hospitalized With Seasonal Versus Pandemic Influenza A, 2004-2009 ». *PEDIATRICS* 130 (3): 397-406. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3216>.
- Treanor, John. 2004. « Influenza vaccine—outmaneuvering antigenic shift and drift ». *New England Journal of Medicine* 350 (3): 218–220.

- Tregoning, J. S., et J. Schwarze. 2010. « Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology ». *Clinical Microbiology Reviews* 23 (1): 74-98.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>.
- Tricco, Andrea C., Erin Lillie, Charlene Soobiah, Laure Perrier, et Sharon E. Straus. 2012. « Impact of H1N1 on Socially Disadvantaged Populations: Systematic Review ». Édité par Steven J. Drews. *PLoS ONE* 7 (6): e39437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039437>.
- « Update: Influenza Activity --- United States, 2009--10 Season ». 2010. 30 juillet 2010.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5929a2.htm?s_cid=mm5929a2_w.
- « Vaccine Effectiveness - How Well Does the Flu Vaccine Work? | Seasonal Influenza (Flu) | CDC ». 2017. 5 octobre 2017. <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>.
- Volumenie, Jean-Luc, David Desseauve, et Olivier Flechelles. 2015. « Influence of obesity on route of delivery in a population of African descent in Martinique ». *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 131 (2): 187–191.
- Wardlaw, Tessa M., Emily White Johansson, Matthew Hodge, World Health Organization, UNICEF, et others. 2006. « La pneumonie de l'enfant un fléau oublié ». http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43866/1/9789280640496_fre.pdf.
- Weisman, Leonard E. 2003. « Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions ». *The Pediatric infectious disease journal* 22 (2): S33–S39.
- Welliver, Timothy P., Roberto P. Garofalo, Yashoda Hosakote, Karen H. Hintz, Luis Avendano, Katherine Sanchez, Luis Velozo, et al. 2007. « Severe Human Lower Respiratory Tract Illness Caused by Respiratory Syncytial Virus and Influenza Virus Is Characterized by the Absence of Pulmonary Cytotoxic Lymphocyte Responses ». *The Journal of Infectious Diseases* 195 (8): 1126-36. <https://doi.org/10.1086/512615>.
- WHO. 2009. « WHOLE-OF-SOCIETY PANDEMIC READINESS. WHO guidelines for pandemic preparedness and response in the non- health sector ». Geneva.

- . 2010a. « Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection ». *New England Journal of Medicine* 362 (18): 1708-19.
- . 2010b. « Surveillance recommendations for Member States in the post-pandemic period ». WHO. 12 août 2010. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/20100812/en/.
- . 2013. *Evolution of a pandemic: A(H1N1) 2009, April 2009 – August 2010*. 2nd ed. WHO Library. Adrienne Rashford.
- « WHO | Avian and other zoonotic influenza ». 2016. WHO. 1 novembre 2016. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/.
- « WHO | Causes of child mortality ». 2015. WHO. 2015. http://www.who.int/gho/child_health/mortality/causes/en/.
- « WHO | FluID - a global influenza epidemiological data sharing platform ». 2010. WHO. 12 août 2010. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/en/.
- « WHO | Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) ». 2017. WHO. 10 octobre 2017. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.
- « WHO | The elusive definition of pandemic influenza ». 2011. WHO. 31 mars 2011. <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-086173/en/>.
- « WHO | What is a pandemic? » 2010. WHO. 24 février 2010. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/.
- « WHO | What is the pandemic (H1N1) 2009 virus? » 2010. WHO. 24 février 2010. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/about_disease/en/.
- Yamaguchi, M., Y. Sano, I. C. Dapat, R. Saito, Y. Suzuki, A. Kumaki, Y. Shobugawa, C. Dapat, M. Uchiyama, et H. Suzuki. 2011. « High Frequency of Repeated Infections Due to Emerging Genotypes of Human Respiratory Syncytial Viruses among Children during Eight Successive Epidemic Seasons in Japan ». *Journal of Clinical Microbiology* 49 (3): 1034-40. <https://doi.org/10.1128/JCM.02132-10>.

Zlateva, Kalina T., Leen Vijgen, Nathalie Dekeersmaeker, Cecilia Naranjo, et Marc Van Ranst. 2007.

« Subgroup Prevalence and Genotype Circulation Patterns of Human Respiratory Syncytial Virus in Belgium during Ten Successive Epidemic Seasons ». *Journal of Clinical Microbiology*

45 (9): 3022-30. <https://doi.org/10.1128/JCM.00339-07>.