

INFORMATIONS SUR LA GRIPPE A/H1N1

Par Jean-François Delfraissy, directeur de l'institut thématique multi-organismes Microbiologie et maladies infectieuses

1. Introduction

La grippe est une infection virale respiratoire aiguë contagieuse due à un ARN virus. Les virus grippaux se répartissent entre différents types : A, B et C. Les virus A et B sont à l'origine des épidémies saisonnières. Les virus A se caractérisent par leurs fréquentes modifications. On parle alors de :

- glissement (« shift ») : modifications mineures lors des épidémies saisonnières, ce qui explique la nécessité de revacciner tous les ans.
- cassure (« drift ») : apparition d'une nouvelle souche virale contre laquelle la population n'est pas protégée et qui engendre des pandémies grippales.

L'histoire nous dit que de tels épisodes pandémiques surviennent 2 à 3 fois par siècle sans événement annonciateur.

En mars 2009 une nouvelle souche est apparue simultanément au Mexique et aux USA (Californie) et suite à la publication des données le 24 avril l'OMS a relevé le niveau d'alerte de 3 à 4 dès le 28 avril.

Depuis cette date cette nouvelle souche identifiée comme grippe A/H1N1 s'est répandue dans le monde entier touchant plus de 170 pays (données insuffisantes notamment en Afrique) et l'OMS est rapidement passé au niveau 6 (pandémie).

2. Les origines du virus A/H1N1

Les enquêtes virologiques rapidement effectuées ont montré que cette souche virale provenait d'un ré-arrangement entre un virus porcin nord-américain et un virus porcin européen. Le virus porcin nord-américain lui-même provenant d'un triple réassortiment issu de souches porcines, humaines et aviaires était apparu dans le courant des années 90 et avait été diffusé dans les populations porcines. Une dizaine de cas de transmission humaine avaient été rapportés dans le courant des années 2000, principalement chez les patients en contact avec les porcs.

Un diagnostic par PCR a rapidement été mis au point. Il s'avère que les tests de diagnostic rapide (ELISA) utilisés communément dans le diagnostic de la grippe saisonnière manquent de sensibilité (50 %). Il en est de même pour H1N1.

3. Pandémie grippale A(H1N1)2009¹

Depuis le début de l'alerte, l'épidémie de grippe A(H1N1)2009 s'est étendue sur tous les continents en quelques semaines :

- 24 avril 2009 : alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1)2009 confirmés virologiquement avec transmission inter humaine au Mexique et aux Etats-Unis Le virus isolé est un virus émergent susceptible d'être à l'origine d'une pandémie du fait de l'existence d'une transmission inter humaine identifiée (le premier cas de l'épidémie A(H1N1)2009 a été identifié *a posteriori* à la date du 17 mars) ;
- 27 avril 2009 : trois premiers cas en Europe ;
- L'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de 3 à 4 le 26 avril ; de 4 à 5 le 27 avril ;
- 29 avril 2009 : propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont touchés ;
- En France : passage le 30 avril 2009 en situation 5A du plan pandémique français ;
- 2 mai 2009 : apparition du virus en Asie (Corée du Sud et Hong Kong) ;
- A partir du 8 mai 2009 : le nombre des cas déclarés aux Etats-Unis et au Mexique est devenu plus difficile à suivre car ces pays ont abandonné progressivement la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type grippe saisonnière ;
- 2 juin 2009 : premier cas avéré sur le continent africain (Egypte) ;
- 11 juin 2009 : l'OMS décide le passage en phase 6. L'état de pandémie est déclaré.

La mise en alerte des systèmes de veille sanitaire dans de nombreux pays a ainsi permis de suivre la diffusion de l'épidémie et d'observer l'évolution rapide du nombre des cas et de pays touchés. Une circulation communautaire du virus est rapportée dans de nombreux pays.

Il est à noter que la grippe à virus A(H1N1)v initialement appelée grippe porcine par l'OMS, a également été nommée, par différentes institutions internationales, grippe nord-américaine, grippe mexicaine ou grippe nouvelle avant que l'OMS ne recommande le nom de grippe pandémique A(H1N1)2009.

¹ A(H1N1) identifie le virus émergent

4. La situation actuelle dans le monde

Actuellement, le nombre de cas d'infection grippale H1N1 est incertain dans la mesure où la majorité des pays sont passés d'une surveillance déclarative individuelle des cas à une surveillance dite populationnelle. Dans ce schéma, les agences sanitaires estiment le nombre de consultations pour syndrome grippal sur un territoire donné à partir d'indicateurs issus d'un réseau de sentinelles en médecine ambulatoire et en médecine hospitalière. Cette indication d'activité est multipliée par le pourcentage connu de prélèvement naso pharyngé positif réalisé sur un nombre limité de patients. Pour ce qui concerne les cas confirmés virologiquement, on peut estimer qu'ils ont dépassé les 300 000 dans le monde et les 50 000 en Europe.

Le plus intéressant est de connaître la tendance évolutive de cette activité grippale :

Une activité virale importante continue à persister dans les régions tropicales d'Asie du sud-est. L'activité grippale semble en revanche en voie d'atténuation dans les régions inter tropicales d'Amérique et il semble que le pic de la première vague pandémique est passé dans les pays d'Amérique du sud tel le Chili et l'Argentine, et dans les pays d'Océanie comme l'Australie et la Nouvelle Zélande. Dans l'hémisphère nord, il y a d'importantes variations géographiques. L'activité virale continue à augmenter au Japon tandis qu'elle est en régression au Canada et aux USA. En Europe, globalement, l'activité grippale est faible à modérée avec ici aussi des variations locales (augmentation des cas en Autriche, aux Pays Bas, en Israël).

5. La situation actuelle en France

Selon les dernières données (08/09/2009), l'activité grippale est en augmentation en France avec 83 consultations pour 100 000 habitants (contre 60 la semaine précédente). Au vu des estimations issues des différents réseaux d'alerte, l'INVS estime que le nombre de gripes « cliniques » hebdomadaires s'élève à 6 000 en augmentation modérée (+ 1000) par rapport à la semaine précédente, le nombre de gripes réelles pouvant être autour de 20 000.

Dans les départements français d'Amérique, l'activité grippale augmente ainsi qu'à la Réunion où elle est très supérieure à l'activité maximale habituelle. A l'opposé, en Nouvelle Calédonie et Polynésie, l'épidémie semble en nette décroissance. Depuis le début de l'épidémie en France, on recense 19 décès (3 en Métropole) et plus de 150 épisodes de cas groupés.

6. L'aspect clinique et sévérité

D'après les données internationales et nationales disponibles à ce jour, les tableaux cliniques des cas de grippe vont d'une atteinte bénigne et non fébrile des voies respiratoires supérieures à des pneumonies sévères voire mortelles. La maladie affecte principalement les sujets âgés de 5 à 50 ans. L'incidence de l'infection est la plus basse parmi les personnes âgées de 65 ans et plus. Une hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle est qu'une proportion de ces personnes est assez âgée pour bénéficier d'une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce virus particulier par rapport au reste de la population naïve. Cette mémoire immunitaire viendrait du fait que ces sujets auraient été infectés antérieurement par un virus A(H1N1) antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole H1N1 dont l'hémagglutinine partage un ancêtre commun avec l'ancêtre de l'hémagglutinine portée par le virus du lignage porcine classique et contenu dans le virus A(H1N1)v.

L'évaluation de la létalité pendant une épidémie est un exercice difficile pour trois raisons principales ² Les décès (numérateurs) sont beaucoup mieux documentés et comptés de manière plus exhaustive que les cas (dénominateurs), induisant une surestimation de la létalité. Les décès survenant de manière retardée par rapport au début de la maladie, les données disponibles un jour donné portant sur le nombre de cas et de décès notifiés ont tendance à sous-estimer la létalité. Enfin l'imputabilité d'un décès à la grippe A(H1N1)2009 est très souvent difficile à établir.

Globalement la grippe A(H1N1) va être majoritairement une affection bénigne en Europe durant l'automne 2009.

La létalité de la grippe A(H1N1) apparaît actuellement faible, proche de celle de la grippe saisonnière. Cependant, à la différence de ce qui est observé durant les épidémies saisonnières, au cours desquelles plus de 90 % des décès surviennent chez des personnes âgées, la plupart des formes graves et des décès liés à la grippe A(H1N1) sont observés chez des sujets de moins de 60 ans. De plus environ un tiers des décès surviennent chez des sujets sans co-morbidité associée, les femmes enceintes constituant un groupe particulièrement à risque.

6.1 Les données issues des différentes études dans les pays les plus touchés (USA, Canada, Mexique et Australie) témoignent qu'il s'agit d'une grippe somme toute d'intensité assez modérée avec la fièvre et la toux en sont les signes cardinaux et même, et certains auteurs ont signalé la relative fréquence de signes digestifs (15 à 20 %). La

² Cf note Dit-InvS décès A(H1N1)2009 :
http://www.invs.sante.fr/international/notes_deces_grippe_A_h1n1_140809.pdf

caractéristique principale de cette grippe pandémique est plus la répartition en population cible. Toutes les études ont confirmé que la majorité des sujets atteints est constitué par des sujets jeunes. En Australie, 77 % des cas surviennent entre 10 et 30 ans avec moins de 5 % de cas après 65 ans ce qui est un profil très inhabituel comparativement à la grippe saisonnière qui touche principalement les tous petits enfants avant 5 ans et les populations les plus âgées (après 60 ans). Cette répartition est retrouvée sur les différents continents.

En terme de sévérité, les taux de mortalité rapportés sont de l'ordre de 0.2 à 0.3 pour 1000 c'est-à-dire tout à fait comparables à ceux de la grippe saisonnière. Une des difficultés dans ces estimations est de connaître réellement le dénominateur puisqu'il semble que nombres de cas ont été inapparent. C'est ainsi que lors d'une épidémie de cas groupés dans le sud de la France, il a pu être montré que 30 % des sujets contacts étaient porteur du virus tout en restant totalement asymptomatique.

L'analyse des décès montre toutefois quelques particularités. L'âge moyen des cas décédés est plutôt de l'ordre de 37 ans, ce qui est au dessus de la répartition de l'âge moyen des cas et on recense 10 à 15 % de décès chez les patients de plus de 65 ans alors qu'ils sont extrêmement minoritaires dans la population globale des cas de grippe. On soulignera toutefois que l'analyse des taux de létalité est un exercice quelque peu hasardeux. Ainsi les données initiales de New York faisaient état de 2 décès pour 800 patients soit une mortalité de 0.2 %. A posteriori, les autorités sanitaires de la ville ont estimé que le nombre de cas probables était en réalité de 250 000, ce qui fait passer le taux de létalité à 8 pour 100 000. De la même manière, au Royaume Uni, les chiffres bruts (28 décès sur 10 000 cas) fournissent un taux de létalité de 0.28 % mais pour la même période les autorités sanitaires estiment le nombre de cas à 65 000 soit une mortalité de 0.4 pour 1 000.

L'analyse des décès retrouve la présence de co-morbidité (maladies respiratoires, diabète, immuno-dépression) dans 1 cas sur 2 à 2 cas sur 3 avec toutefois un nombre notable de décès survenant chez des sujets jeunes sans aucune pathologie co-existante. Les plus importantes des co-morbidités à prendre en compte dans ce contexte sont la grossesse d'une part et des troubles métaboliques associant diabète et obésité d'autre part.

7. Les moyens de réponse possible à la pandémie grippale

La possibilité de contrôler la pandémie ou de la contenir en limitant son impact nécessite la combinaison de plusieurs stratégies de lutte dès que la transmissibilité du virus dépasse un certain seuil. Un élément important conditionnant l'impact de ces mesures est la **rapidité de mise en place** de chacune des stratégies.

Les moyens sanitaires de prévention et de lutte contre la pandémie comprennent entre autres des moyens d'action de type individuel (respect des règles d'hygiène ou port d'équipements de protection...) ou des démarches de type collectif (restriction des regroupements par exemple) ainsi que l'utilisation des antiviraux et vaccins.

Les antiviraux sont destinés **en priorité au traitement curatif**. Leur utilisation préventive n'est envisagée que dans certaines situations.³

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe, en termes d'efficacité et de coût. Il est rappelé que :

- Les vaccins disponibles en prévention de la ***grippe saisonnière*** sont, en Europe, préparés à partir de virus cultivés sur œufs, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont trivalents (deux souches de virus influenza A et une de virus influenza B, chaque valence comprend 15 µg d'hémagglutine) et leur composition est actualisée à chaque saison. Les vaccins classiques ne contiennent pas d'adjuvants à l'exception d'un qui comporte un adjuvant à base de squalène (émulsion lipidique) mais n'est recommandé que pour les patients de 65 ans et plus.
- D'après les données disponibles, le vaccin antigrippal saisonnier utilisé au cours de l'hiver 2008-2009 n'induit pas de protection croisée vis-à-vis du virus émergent.
- Il n'y a pas encore de données disponibles sur la protection croisée avec le vaccin contre la grippe saisonnière 2009-2010.

8. Les antiviraux

Les **stratégies d'utilisation** des antiviraux évoluent selon : les données épidémiologiques de pathogénicité ou d'émergence de résistance de la souche virale ; la disponibilité des produits ; et la mise à disposition du vaccin préventif. Les prescripteurs sont invités à se conformer aux recommandations des autorités sanitaires en consultant régulièrement le site Internet dédié (www.sante.sports.gouv.fr/grippe) et en s'abonnant gratuitement à « DGS-Urgent » (<https://dgs-urgent.sante.gouv.fr>) le système d'alerte par mail du ministère de la Santé.

Le virus H1N1 pandémique est sensible aux antiviraux (Oseltamivir et Zanamivir). Un tout petit nombre de cas devenus résistants a été décrit. La situation peut évoluer dans les mois qui viennent.

³ Cf site du ministère de la santé : <http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/grippeA-H1N1>

- **Les trois objectifs de la prise en charge** des patients atteints de la grippe sont : soulager les symptômes et raccourcir la durée de la maladie ; réduire la transmission du virus ; prévenir et traiter les complications.
- Les **médicaments antiviraux** de la grippe sont administrés dans les 48 heures après l'apparition des premiers symptômes de la grippe (traitement curatif) ou après le contact avec un sujet grippé (traitement préventif post-exposition) pour la prévention et le traitement précoce de la grippe. Au-delà des 48 heures, l'efficacité des antiviraux est considérablement diminuée voire quasi nulle.
- **Deux familles d'antiviraux** de la grippe réduisent la capacité du virus à se multiplier : inhibiteurs de la protéine M2 des virus *influenza A* (amantadine et rimantadine – non commercialisé en France) et inhibiteurs de la neuraminidase des virus *influenza A et B* (oseltamivir et zanamivir). Les antiviraux n'interfèrent pas avec la constitution de l'immunité chez les patients immunocompétents.
- **Les inhibiteurs de la protéine virale M2** sont écartés des options thérapeutiques actuelles. Les souches grippales sont ou deviennent rapidement résistantes. De plus, les effets indésirables en particulier neurologiques rendent ces molécules peu maniables.
- **Les deux inhibiteurs sélectifs de la neuraminidase** sont des analogues de l'acide sialique et agissent sur le tractus respiratoire par voie locale pour le zanamivir et par voie générale après transformation en métabolite actif pour l'oseltamivir. La neuraminidase est présente à la surface des virus A et B de la grippe et est indispensable pour permettre à la fois au virus de pénétrer dans les cellules saines et pour libérer les particules virales formées dans les cellules infectées.

9. Stratégie vaccinale

Le vaccin antigrippal saisonnier est efficace puisqu'on estime qu'il réduit de 80% les cas de grippe. On ne parle ici que de cas de grippe prouvée virologiquement ... En revanche il ne réduit que d'un tiers la fréquence des syndromes grippaux hivernaux, syndromes cliniquement identiques à la grippe (fièvre importante, courbatures, toux) mais dus à d'autres virus (rhino- ou coronavirus notamment). Cette ressemblance entre les diverses maladies virales respiratoires hivernales explique les doutes exprimés parfois sur l'utilité de la vaccination.

Pour la grippe saisonnière la fabrication du vaccin a débuté dès le printemps dernier et il est disponible depuis le 10 septembre. La campagne de vaccination peut donc démarrer très rapidement

Pour le vaccin spécifique H1N1v, les informations dont on dispose indiquent qu'il sera disponible fin octobre en grande quantité. Il faudra sans doute 2 injections vaccinales elles aussi espacées de 2 à 3 semaines. Deux fabricants (Sinovac en Chine et Novartis) ont annoncé des résultats prometteurs après une seule injection mais il faut encore attendre la publication des résultats des études réalisées pour en être sûr.

De nombreux pays ont adopté une politique de vaccination de masse (>80%) de la population, certains (USA) préférant une vaccination plus ciblée (50%) voire plus restreinte.

Dans tous les cas on retrouve parmi les cibles choisies au minimum les populations suivantes

Les femmes enceintes et les personnes atteintes de pathologie chronique en raison du risque de formes graves

Les enfants et adultes jeunes de 2 à 25 ans car c'est la population la plus atteinte et donc la plus « responsable » de la transmission active

Les parents des enfants et adultes jeunes ci-dessus

Les personnels de santé en raison de leur rôle stratégique

Les données sont manquantes quant à l'intérêt de la vaccination chez les enfants de 6 mois à 2 ans.

10. Sécurité vaccinale

Pour le vaccin saisonnier rien ne diffère des années antérieures en terme de processus de qualité.

Pour le vaccin dit pandémique, certains laboratoires (GlaxoSmithKline, Baxter ou Novartis) avaient anticipé une éventuelle menace pandémique en mettant au point un vaccin anti H5N1 (le virus de la grippe aviaire) pour lequel ils ont obtenu en 2005 une AMM dite prototype (mock-up en anglais) au terme d'un processus standard de qualification. Aujourd'hui il ne s'agit donc que de changer de souche virale (remplacer H5N1 par H1N1) et par conséquent la partie "sécurité" de l'évaluation n'est pas à refaire en totalité. Comme l'indique l'agence européenne de médicaments (EMA) l'insertion d'une nouvelle souche dans un vaccin n'affecte pas de manière notable la sécurité ou le niveau de protection. Le processus est identique à celui mis en œuvre tous les ans pour la grippe saisonnière où l'on n'a besoin également que d'une "variation" de l'AMM.

Pour d'autres laboratoires, comme Sanofi-Pasteur qui n'a pas d'AMM dite prototype, il faut déposer une demande d'AMM "pleine et entière". Elle sera accordée au terme du processus complet de validation par les autorités sanitaires européennes. L'AMM obtenue, les lots eux-mêmes sont testés avant mise à disposition.

L'autre inquiétude perçue concerne les adjuvants, produits ajoutés à de nombreux vaccins pour renforcer leur immunogénicité et leur efficacité. Le squalène utilisé dans certains vaccins antigrippaux est une substance que l'on trouve à l'état naturel dans les plantes, chez l'animal et chez l'homme où il est synthétisé dans le foie. On le trouve également dans différents aliments, produits cosmétiques etc. Depuis 1997, un vaccin antigrippal (FLUAD, Lab. Chiron) adjuvanté avec du squalène a été homologué dans plusieurs pays européens et 22 millions de doses ont été administrées sans problème de sécurité particulier (source OMS). Le syndrome dit de la guerre du Golfe a été un moment rattaché à la présence de squalène dans les vaccins utilisés (anthrax) ... qui en fait n'en contenaient pas.

11. Faut-il vacciner contre une affection bénigne ?

Les prévisions estiment qu'environ entre 5 et 20 millions de français (1/3) seront touchés par la grippe H1N1 soit plus de 4 à 5 fois plus que dans le cas de la grippe saisonnière. Le risque est sûrement accru (#1/2) pour les acteurs de la santé qui seront à l'évidence en contact fréquent avec les patients porteurs du virus.

Dès lors la vaccination peut être envisagée dans plusieurs buts:

- se protéger individuellement : le risque est faible mais cela revient à choisir entre deux risques : 1 cas grave /1000 en cas de maladie (à ce jour), 1 complication grave /1.000.000 pour la vaccination.
- protéger les personnes à risque (nourrissons, sujets âgés, maladies chroniques)
- protéger collectivement la population : on sait que dès qu'un pourcentage suffisant de sujets est immunisé dans une population la transmission des maladies épidémiques disparaît. Ce taux varie selon les maladies mais est estimé à 70-80% pour la grippe. Etre vacciné c'est s'inscrire dans ce processus de protection collective.
- rester disponible : certaines professions (santé, pompiers, police par exemple) sont indispensables à la continuité du service public : ne pas être vacciné c'est ne pas être disponible pour les autres, c'est aussi transmettre le virus à ses collègues ce qui les rendra eux-aussi indisponibles.
- protéger ses proches : on a vu que les soignants seront sûrement exposés à la grippe et de ce fait susceptibles de le transmettre à leurs proches qui peuvent faire partie d'un

groupe à risque (nourrissons, sujets âgés, maladies chroniques). Etre vacciné c'est protéger ses proches.

On voit donc qu'il y a à la fois des motivations individuelles et des motivations collectives incitant à se faire vacciner.