

Portrait d'une pandémie d'une année: avons-nous eu de la chance?

Matthias Schlegel, Matthias Hoffmann

Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

Quintessence

- La pandémie de grippe A(H1N1) 2009 en Suisse a été moins grave que prévu par les premières extrapolations et n'a provoqué aucun excès de mortalité.
- Par rapport à la grippe saisonnière, il y a tout de même eu une morbidité et une mortalité accrues chez les jeunes en particulier s'ils souffraient de pneumopathies sous-jacentes.
- Les patients de >65 ans ont bénéficié d'une protection partielle par anticorps ou réponses immunitaires cellulaires à réaction croisée, mais ont eu la mortalité la plus élevée en cas d'infection A(H1N1) 2009.
- La virulence du virus s'est atténuée au cours de la pandémie A(H1N1) 2009 ce qui a probablement réduit la gravité de cette pandémie.
- Le profil génétique du virus A(H1N1) 2009 ne contribue pas à déterminer sa virulence ou sa capacité de transmission.
- D'autres recherches visant à mieux comprendre les facteurs de pathogénicité virale et la réponse immunitaire humaine – surtout après vaccins – sont indispensables et font partie intégrante d'une préparation efficace à une prochaine pandémie.
- Un système de surveillance encore plus efficient est très important pour évaluer l'éventuelle gravité de la maladie.



Matthias Schlegel

La pandémie de grippe A(H1N1) 2009 en arrive au terme de sa première année. En avril 2009, le monde a été effrayé par l'annonce du «Center of Disease Control» (CDC) qu'un nouveau virus grippal avait été isolé au Mexique et contre lequel la majorité de la population mondiale n'était pas immunisée. Il s'est rapidement avéré que ce virus avait franchi la barrière porc-étre humain. Les mois suivants, la «grippe porcine» s'est disséminée rapidement dans le monde entier, suivie avec grande attention par les médias. Le 11 juin 2010, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement déclaré la pandémie de grippe A(H1N1) 2009 de palier 6, se basant sur sa distribution géographique [1].

Quelle a été jusqu'ici la gravité de la pandémie A(H1N1) 2009?

La pandémie de grippe A(H1N1) 2009 a été plus discrète que prévu initialement en Suisse. Quelques personnes ont été infectées par le virus H1N1 2009 mais elles ont été moins nombreuses et moins gravement malades, et les morts ont été moins nombreux que prévu.

Les «Influenza-like Illnesses» (ILI) recensées par le système de surveillance suisse Sentinella ne s'écartent pas de la moyenne de ces dernières années. Depuis la déclaration de la pandémie H1N1 2009, 285 000 personnes ont consulté leur médecin pour une ILI, ce qui correspond au nombre prévu pendant une saison de grippe moyenne (240 000 ILI, extrêmes 150 000–400 000) [2]. Le nombre de ces ILI ne permet cependant que de faire une estimation de l'incidence de la grippe A(H1N1), du fait que ce système n'enregistre que les suspicions de grippe qui ont requis une assistance médicale. Une étude britannique a confirmé un taux de séroconversion élevé chez les écoliers, ce qui témoigne d'une incidence beaucoup plus élevée de l'A(H1N1) 2009 [3]. En Suisse aussi, l'incidence des ILI, tout comme celle des cas de A(H1N1) 2009 confirmés par le laboratoire, a été la plus élevée dans les classes d'âge des <29 ans [2]. Dans celle des 0–14 ans le nombre de consultations pour ILI a été 1,5 fois plus élevé que pour les précédentes épidémies de grippe saisonnières, alors que les consultations pour ILI chez les >64 ans ont été inférieures (0,6 fois) à la moyenne saisonnière [2].

Une comparaison directe de la gravité de la pandémie A(H1N1) 2009 et de celle de la précédente saison de grippe n'est que partiellement possible avec le seul recensement des ILI. Une meilleure estimation permet de comparer la mortalité excédentaire pendant la période de circulation prouvée du virus grippal. La mortalité pendant la vague de pandémie A(H1N1) 2009 ne s'écarte cependant pas de la mortalité corrigée en fonction de la saison et est inférieure à la normale prévisible pour une grippe saisonnière A(H3N2) (fig. 1 [4]).

Pandémie A(H1N1) 2009 – un «rhume» médiatique?

Lors des précédentes pandémies, une augmentation nette des graves gripes a typiquement été observée chez des très jeunes. Dans les épidémies inter-pandémiques de grippe saisonnière, c'est par contre une mortalité accrue des patients âgés (immunodéficients) qui est observée [4]. Ce schéma pandémique typique s'observe également pour la grippe A(H1N1) 2009 avec une mortalité accrue chez les jeunes patients [5, 6]. Il est vrai qu'en Suisse il n'y a pas eu de mortalité excédentaire même chez les jeunes (fig. 1). Toutefois, certains jeunes patients ont été gravement malades, de manière parfois imprévue (fig. 2 [4]) [2, 7, 8]. La moyenne d'âge des cas d'A(H1N1) 2009 ayant dû être hospitalisés, de même que celle des patients ayant séjourné aux soins



Matthias Hoffmann

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

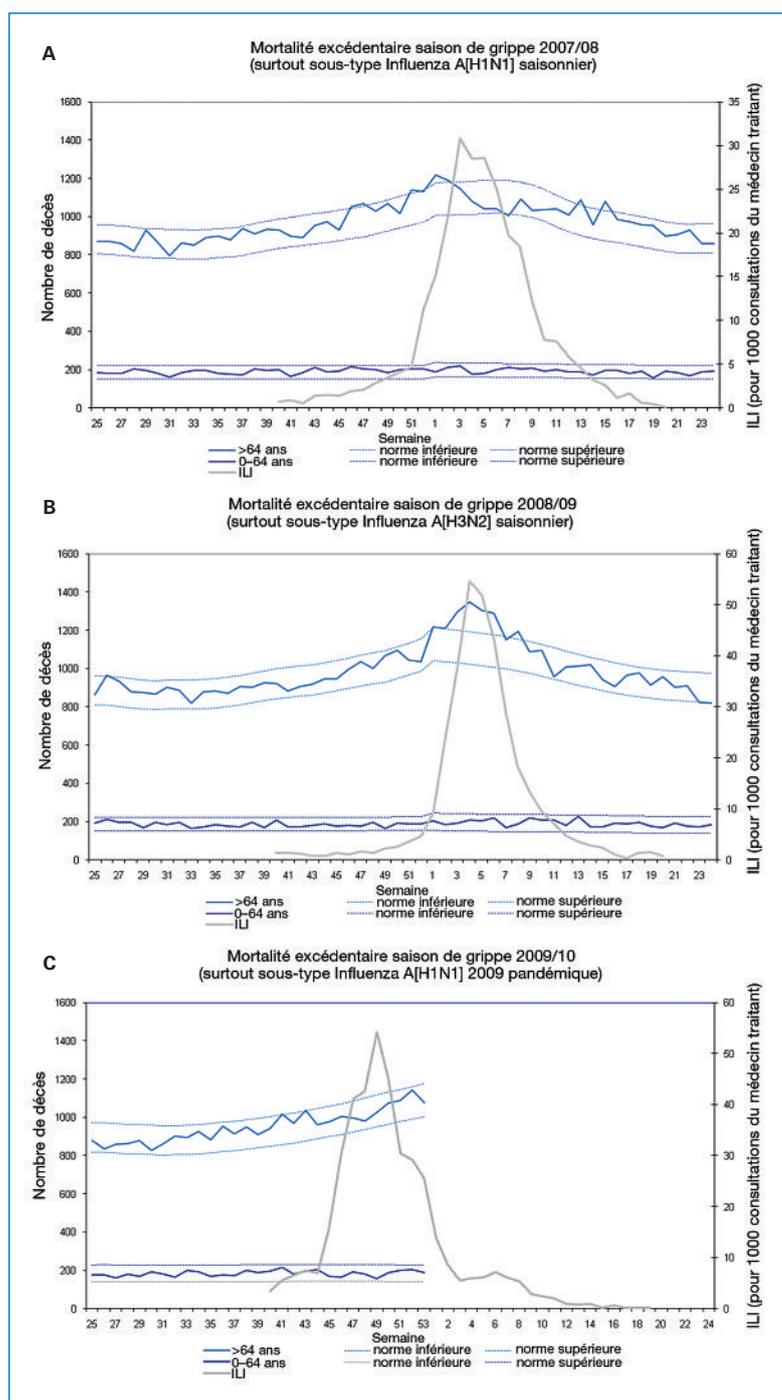


Figure 1 A-C

Mortalité excédentaire en fonction de l'âge (0-64 ans; >64 ans) corrélée avec l'incidence des «Influenza-like Illnesses» (ILI): saisons de grippe: **A** 2007/08 (virus dominant circulant de grippe saisonnière A[H1N1]), **B** 2008/09 (presque exclusivement A[H3N2]), **C** 2009/10 (virus Influenza A[H1N1] pandémique). Chiffres de l'Office fédéral de la statistique et de l'Office fédéral de la santé publique.

intensifs, a été respectivement de 27 et 43 ans, soit loin en dessous de celle prévisible pour une grippe saisonnière (fig. 2 [6]) [2].

A l'hôpital, c'est le nombre saisonnier de pneumonies virales et secondairement bactériennes chez les jeunes qui a été étonnant [7, 8]. Cette observation clinique recouvre celles de modèles animaux dans lesquels le virus de la grippe A(H1N1) peut se répliquer dans les poumons et provoquer une charge virale élevée avec phé-

nomènes immunopathologiques [9, 10]. L'administration précoce d'oseltamivir, soit <48 heures après la manifestation des premiers symptômes, a baissé la mortalité des patients présentant des maladies qui ont requis une hospitalisation [5].

Il s'est avéré rapidement qu'indépendamment de l'âge, les patients souffrant d'immunodéficience ou de pathologies pulmonaires préexistantes avaient plus de risque de développer une grippe A(H1N1) sévère en 2009 [1]. Pour environ la moitié des hospitalisations et les 2/3 des décès par A(H1N1) 2009 en Suisse, des pathologies concomitantes prédisposantes étaient présentes (fig. 2). Mais il ne faut pas oublier que le grand âge – bien que statistiquement moins de vieillards aient été touchés par la grippe

A(H1N1) 2009 – a été **Contrairement aux Etats-Unis, la pandémie de grippe A(H1N1) 2009 n'a pas provoqué un excès de mortalité**

La réponse au vaccin des patients (immunosupprimés) ayant un risque accru de morbidité/mortalité n'est que partiellement connue. En Suisse, les 24 patients vaccinés qui furent hospitalisés en raison d'une grave maladie, chez lesquels il faut supposer un échec du vaccin, avaient une maladie de base associée à un risque accru de morbidité A(H1N1) 2009. Des recherches plus poussées sont donc nécessaires dans le domaine de la réponse immunitaire également. L'administration précoce d'oseltamivir dès la manifestation de symptômes grippaux peut donc avoir tout son sens dans des cas sélectionnés (par ex. patients immunosupprimés ayant probablement une réponse immunitaire insuffisante) [11]. Elle ne doit cependant se faire que si le seuil épidémique régional de grippe est dépassé, et doit absolument impliquer une consultation médicale, pour éliminer les graves maladies non secondaires à la grippe.

Notre héritage immunologique de 90 ans: tentative d'explication

Les études qui se sont intéressées à la séroprévalence de l'A(H1N1) 2009 par anticorps à réaction croisée donnent une explication potentielle de la différence observée de la morbidité/mortalité en fonction de l'âge entre pandémie A(H1N1) 2009 et grippe saisonnière. En Grande-Bretagne, des anticorps à réaction croisée furent détectés chez 1,8% des enfants de <4 ans et 3,7% de ceux de 4 à 14 ans, chez 20% des adultes de 65 à 79 ans et même 31,1% chez ceux de >80 ans [3]. Le fait que les vieillards aient une immunité s'explique par l'évolution du virus. Le virus A(H1N1) 2009 est (anti)génétiquement étroitement apparenté à un virus A(H1N1) ayant circulé entre 1918 et 1957, qui est resté présent depuis lors dans une population porcine [12-14]. De nombreuses personnes nées avant 1957 ont peut-être des anticorps à réaction croisée à cause de contacts avec des virus semblables à l'A(H1N1) [1]. Les personnes vaccinées aux Etats-Unis en 1976 à l'occasion d'une épidémie de grippe porcine A(H1N1)

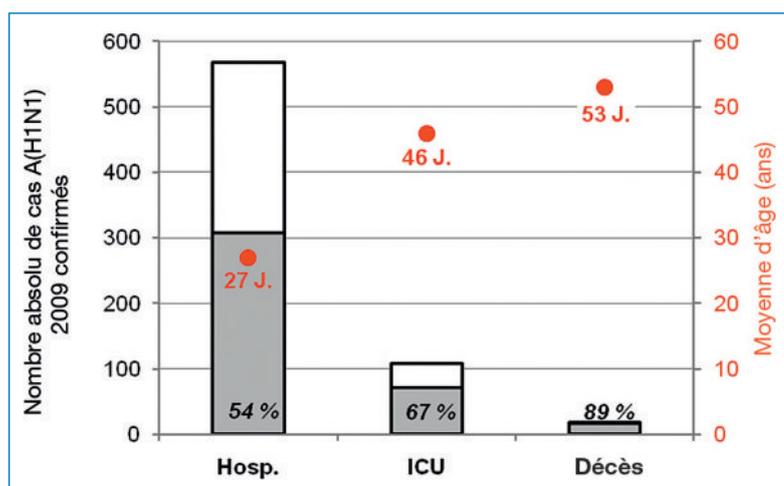


Figure 2
Nombre absolu des personnes hospitalisées (Hosp./aux soins intensifs (ICU)/décédées (Décès) testées positives pour l'Influenza A(H1N1) 2009 (colonnes) et proportion de patients ayant des comorbidités de base associées à un risque accru de morbidité/mortalité (gris; [%]). Moyenne d'âge (rouge) des patients par groupe (total des hospitalisations, hospitalisations aux soins intensifs, décès). N = 568. Réf. [2].

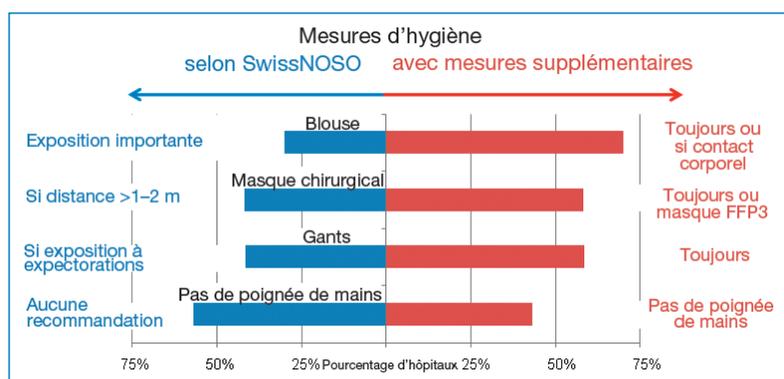


Figure 3
Mesures d'hygiène dans 53 hôpitaux suisses avec patients ayant une infection H1N1 confirmée ou suspectée. Résultats d'une enquête préparatoire (20-25 août) auprès de spécialistes de l'hygiène pour un séminaire pratique lors du 8^e Symposium d'hygiène (par la Société Suisse d'Hygiène Hospitalière) sur le thème H1N1 le 29 août 2009.

avaient des anticorps avec une protection croisée [15]. Un nouveau contact – par infection ou vaccination – donne il est vrai une réponse d'anticorps contre le virus du moment. Mais la réponse immunitaire donnera surtout des anticorps contre le virus auquel l'individu a été confronté pour la première fois de sa vie («original antigenic sin») [16]. Cette réponse peut être partiellement protectrice si les virus sont très étroitement apparentés. Cette immunité croisée (confirmée dans le modèle animal [17]) pourrait expliquer pourquoi les personnes âgées ont été plus rarement malades.

Avons-nous eu de la chance?

Avec cette pandémie beaucoup moins grave que prévu, la question se pose maintenant de savoir si la grippe A(H1N1) 2009 a été un battage médiatique de haut style ou si nous avons simplement eu de la chance. Les pre-

miers rapports ayant suivi l'apparition du «virus de la grippe porcine» ont effectivement fait craindre le pire, vu que le virus Influenza A(H1N1) 2009 possède toutes les caractéristiques lui conférant un potentiel épidémique [1].

Des voix critiquent la définition de l'OMS d'une pandémie qui ne tient qu'insuffisamment compte de la gravité de la grippe A(H1N1) 2009. Mais il s'est avéré très difficile initialement d'en juger car elle ne s'est manifestée qu'au cours de son évolution. La critique a posteriori de la planification pandémique de l'OFSP doit donc être combattue sous réserve, même si elle est parfaitement justifiée sur certains points et censée engager une discussion constructive [18].

Une étude publiée en mars 2010 doit nous inciter à réflexion. Contrairement à ce qui s'est passé en Suisse, il y a eu aux Etats-Unis une mortalité excédentaire nette imputable à la grippe A(H1N1) 2009, nettement supérieure à celle d'une grippe saisonnière A(H3N2) [19]. La différence entre les vagues pandémiques aux Etats-Unis et en Suisse fait penser que le virus A(H1N1) 2009 s'est peut-être atténué avec la progression de la pandémie. Au début, la coexistence de plusieurs sous-types de virus A(H1N1) a encore été démontré en Californie (Etats-Unis), mais depuis l'été 2009, il n'y a plus qu'un seul sous-type (clade 7) qui domine [20]. En Grande-Bretagne (tout comme en Suisse sans preuve de mortalité excédentaire [21]), 80% des virus A(H1N1) 2009 étaient des virus clade 7 en juin 2009 déjà; au même moment, la proportion de virus clade 7 aux Etats-Unis (avec mortalité excédentaire) n'était que d'env. 50% [20].

Le virus a-t-il été oublié?

Le déterminant essentiel de la gravité d'une pandémie est le virus lui-même. Cette variable n'est que difficilement intégrable dans des modèles pronostiques. Le virus suit deux règles fondamentales: conservation de sa possibilité de réplication et de transmission.

C'est la raison pour laquelle il a été postulé qu'avec sa signature génétique il aurait été possible de prévoir la virulence du virus Influenza A(H1N1) 2009 dès le début de la pandémie [22]. Une comparaison des facteurs de pathogénicité connus du virus A(H1N1) 2009, des virus A(H5N1) («grippe aviaire») hautement pathogènes et du virus A(H1N1) de la grippe espagnole de 1918 montre aussi que presque tous les facteurs de pathogénicité connus ne se retrouvent pas dans le virus pandémique actuel (tab. 1) [23-26]. La capacité de transmission du virus A(H1N1) 2009 est comparable à celle des virus de la grippe saisonnière et est nettement inférieure à celle observée dans les précédentes pandémies [27-30]. Il est cependant dangereux uniquement avec ces observations de tirer la conclusion que le virus A(H1N1) 2009 n'est (n'était) pas plus dangereux. Malgré l'absence de toutes les déterminantes génétiques de pathogénicité connues, le virus Influenza A(H1N1) 2009 a une capacité de réplication dans le tissu pulmonaire de son hôte meilleure que celle des virus des gripes saisonnières courantes [9, 28]. Le fait d'introduire ces différents facteurs de pathogénicité dans le virus A(H1N1) 2009 par muta-

Tableau 1. Facteurs de pathogénicité de l'Influenza A(H1N1) 2009 et sa virulence en laboratoire/sur modèle animal.

Protéine	Position AA/mutation	Fonction	A(H1N1) 2009	Virulence de l'A(H1N1) 2009 sur modèle
PB1-F2	N66S	Induction de l'apoptose	Absent	Libération de cytokines légèrement augmentée [31]
PB2	T271A	Augmentation de la réplication virale	Présent (titres viraux élevés dans le poumon) [24]	–
PB2	E627K		Absent	Aucune influence [32, 33]
PB2	D701N		Absent	Aucune influence [33]
NS1	T92E	Interaction avec réponse immunitaire à l'interféron	Absent	Inconnue
NS1	C-terminus	Inconnue	Absent	Aucune influence [34]
HA	D225G	Transmission (affinité de liaison à l'acide sialique)	Absent*	–
HA	Polybasic cleavage site	Fusion virus–cellule	Absent	Inconnue

* Mutation 225G démontrée chez 12,5% des patients A(H1N1) 2009 avec déroulement virulent [23].

tions dirigées ne modifie ni sa virulence ni son pouvoir infectieux dans le modèle animal (tab. 1) [31–34].

Il faut donc postuler d'autres mécanismes pathogénétiques génétiquement déterminés inconnus jusqu'ici. Certaines observations épidémiologiques donnent les premiers indices: les patients ayant eu une grippe A(H1N1) 2009 grave ou même mortelle ont plus souvent été porteurs de la mutation D222G dans le gène de l'hémagglutinine du virus Influenza A(H1N1) 2009 [35, 36].

La réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle tout aussi important et devrait être responsable, en partie du moins, du fait que la pandémie 2009 a été moins grave qu'initialement prévu. Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'infection grippale et contribuent à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité («tempête de cytokines») [23]. Le virus Influenza A(H1N1) 2009 induit généralement des réponses cytokines nettement plus basses que celles observées

Les facteurs de pathogénicité connus ne permettent pas de prédire la virulence d'une épidémie de grippe

avec les virus A(H5N1) hautement pathogènes [37, 38].

La réponse immunitaire cellulaire joue ici un rôle important. Malgré la quasi-absence d'anti-

corps à réaction croisée, l'exposition au virus Influenza A(H1N1) saisonnier induit une réponse immunitaire cellulaire robuste capable de lyser directement *ex vivo* les cellules infectées par le virus A(H1N1) 2009 [39]. Les personnes vaccinées contre la grippe saisonnière A(H1N1) et même contre la grippe A(H3N2) peuvent ainsi éventuellement profiter d'une réponse des cellules T à réaction croisée, et d'une protection partielle [40–42].

Et maintenant?

L'analyse des facteurs de pathogénicité connus et de l'immunité de base de la population donne éventuellement des éléments permettant de prévoir l'évolution d'une pandémie, mais pas de faire de prévisions fia-

bles. Il n'y a donc aucun paramètre sûr permettant de prédire en toute sécurité l'évolution d'une épidémie de grippe dès son début.

L'important serait d'obtenir le plus tôt possible des données fiables, permettant de tirer une conclusion sur la gravité de l'épidémie/pandémie en vue [43]. En plus de la surveillance des ILI ou des «Acute Respiratory Illnesses» (ARI) dans le secteur ambulatoire, il faudrait recenser systématiquement tous les cas imposant une hospitalisation [44]. La proportion des patients hospitalisés et du total de ceux ayant une ILI/ARI permettrait d'estimer la gravité de la pandémie. De cette estimation dépendront d'importantes décisions sur la stratégie de vaccination et le recours à d'autres mesures préventives – et surtout leur communication uniforme à la population et au corps médical. De manière à éviter tout malentendu, tous les présentateurs doivent suivre une même stratégie scientifiquement valable et consensuelle. Un discours débordant sur le sens de chacune des mesures prises dans les médias (comme cela s'est vu dans la pandémie 2009) peut parfaitement être considéré comme «témoin de la gravité» (corrélation inverse!) de la menace.

Citons pour exemple les mesures d'hygiène. Le simple lavage des mains au savon par exemple est facile à imposer et son rapport bénéfice/coût est excellent [1]. Une hyperactivité injustifiée et infondée dans l'emploi de désinfectants en dehors du secteur médical a même provoqué en Suisse des ruptures de stock et des retards de livraison aux institutions médicales pendant la pandémie A(H1N1) 2009.

Les recommandations de SwissNOSO (pour la protection du personnel de la santé contre la grippe pandémique [H1N1] 2009, 3.8.2009) reprises par l'OFSP n'ont pas toujours été suivies adéquatement même dans les institutions médicales, et souvent plus de mesures ont été prises que la situation du moment l'exigeait (fig. 3). Les différentes présentations des mesures d'hygiène, et les images publiées dans les médias, ont provoqué une certaine confusion chez les patients, le personnel hospitalier et les autorités. Pas seulement au début de la pandémie, cette confusion a fait

que les hôpitaux ont toujours été confrontés à des patients affirmant que leur médecin traitant avait refusé de les traiter en raison de leur symptomatologie grippale. Il n'y a pas que les patients souffrant d'une maladie de base qui ont été victimes d'infections non grippales, mal interprétées au téléphone comme infection A(H1N1) 2009 [45].

Nous renonçons délibérément à prédire l'évolution future de cette pandémie et espérons qu'avec les nouvel-

Le simple lavage des mains au savon est facile à imposer et son rapport bénéfice/coût est excellent

les connaissances de la recherche, une meilleure surveillance nationale et les calculs sur modèles déjà étonnamment précis, il sera possible de maîtriser une prochaine pandémie en fonction de sa gravité. Le virus Influenza nous a déjà surpris une fois dans la pandémie 2009/10, et la prochaine fois ce pourrait être une surprise négative.

Remerciements

Nous remercions le Dr Tobias Eckert et la Dr Rita Born, Office fédéral de la santé publique, Division Maladies transmissibles, Section Programmes de vaccination et mesures de lutte, et Section Epidémiologie, pour les chiffres et clichés des ILI et leurs intéressantes discussions, de même

que le Dr Christoph Junker, Office fédéral de la statistique, Section Santé de la population, pour les chiffres de mortalité excédentaire en fonction de l'âge des dernières saisons de grippe. Nous remercions également le Prof. Pietro Vernazza et le Dr Philippe Rafeiner, Division Infectiologie/Hygiène hospitalière, Hôpital cantonal de Saint-Gall, d'avoir bien voulu lire notre manuscrit.

Correspondance:

Dr Matthias Hoffmann
 Fachassistentarzt/Clinical Research Fellow
 Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital
 CH-9007 St. Gallen
matthias.hoffmann@kssg.ch

Références recommandées

- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Pandemische Grippe H1N1 2009 in der Schweiz, Woche 17 (2009) bis 8 (2010). Bulletin. 2010;20: 535-43.
- Butler D. Portrait of a year-old pandemic. Nature. 2010;464:1112-3.
- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature. 2009;459:931-9.
- Hoffmann M, Schlegel M, Vernazza P. Pandémie d'Influenza A(H1N1) v 2009 - nous sommes armés. Forum Med Suisse. 2009;9(34): 582-5.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.