

Chronique pour une pandémie grippale annoncée

P. Léophonte

Une épidémie d'une maladie respiratoire aiguë inhabituellement sévère est identifiée dans un petit village du Sud de la Chine. Vingt-cinq cas de tous âges sont signalés. Vingt patients sont hospitalisés dans le petit hôpital local, 5 décèdent d'une pneumonie fulminante en détresse respiratoire aiguë. La surveillance dans les régions avoisinantes est renforcée. De nouveaux cas sont identifiés dans la province. Les cultures virales effectuées sur plusieurs patients victimes de l'épisode initial sont positives pour un virus grippal, mais le sous-type ne peut être identifié par le laboratoire de province puis par le laboratoire national. Les isollements sont adressés au centre de référence de la grippe du *Center for Disease Control* à Atlanta qui identifie un virus A/H7N1 jamais isolé chez l'homme jusqu'à ce jour. Le séquençage des gènes du virus indique que l'hémagglutinine et la neuraminidase sont d'origine aviaire, les gènes restant dérivent d'un virus humain H3N2. Cette information est immédiatement transmise au ministre de la Santé chinois et au réseau de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le *Center for Disease Control* envoie une équipe d'épidémiologistes et de biologistes sur place pour recueillir des informations complémentaires, une alerte et des mesures de quarantaine sont prises sur le territoire des États-Unis vis-à-vis de tout individu présentant une maladie respiratoire aiguë susceptible d'être une porte d'entrée du virus. Les souches de H7N1 sont adressées à la *Food and Drug Administration* pour la procédure de mise en route d'un vaccin, les firmes pharmaceutiques productrices sont alertées. Les médias s'emparent du sujet...

Dans les deux mois qui suivent des foyers épidémiques apparaissent à Hong Kong, Singapour, la Corée du Sud et le Japon. Bien que les cas observés le soient à tout âge, les jeunes adultes paraissent plus sévèrement affectés, la fréquence des décès est de l'ordre de 5 %. Un vent de panique commence à souffler car il n'y a toujours pas de vaccin disponible et les stocks d'anti-viraux sont limités...

Quelques semaines plus tard le *Center for Disease Control* informe que le virus H7N1 a été isolé chez des passagers en provenance de Hong Kong et Tokyo à Los Angeles, Honolulu, Chicago et New York. Malgré l'intensification des mesures de prévention des foyers épidémiques sont observés sur le territoire des États-Unis. L'absentéisme professionnel et dans les écoles progresse. Le téléphone n'arrête pas de sonner chez les médecins et dans les hôpitaux. Les médias communiquent des informations de plus en plus alarmistes. Les personnes âgées vulnérabilisées par des comorbidités n'osent plus quitter leur domicile. Les citoyens réclament le vaccin qui est enfin disponible, mais 10 % seulement des

Clinique des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey, Toulouse, France.

Correspondance : P. Léophonte
Clinique des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey,
24, chemin de Pouvoirville, TSA 30030,
31059 Toulouse Cedex 9, France.
leophonte.@chu-toulouse.fr

Réception version princeps à la Revue : 17.09.2004.
Retour aux auteurs pour révision : 18.09.2004.
Réception 1^{ère} version révisée : 21.09.2004.
Acceptation définitive : 21.09.2004.
Mise en ligne anticipée : 22.09.2004.
<http://www.splf.org/rmr/Grippepandemie.htm>

besoins peuvent être couverts. Il y a de plus en plus de dysfonctionnements liés à l'absentéisme pour cause de maladie dans les services publics et les services de santé. On ne sait plus où accueillir les malades dans les hôpitaux. Dans les unités de soins intensifs il n'y a plus assez d'appareils d'assistance respiratoire. Des familles en nombre croissant sont douloureusement éprouvées par la perte d'un ou plusieurs membres emportés par une forme fulminante. La police est en sous-effectif et des actes délictueux de plus en plus nombreux sont commis. La plupart des vols aériens sont suspendus par manque de personnel... Le pays est progressivement paralysé...

Cette fiction intitulée « *the next influenza pandemic unfolds...* » introduit le plan pandémique du *National Vaccine Program Office* américain mis à jour le 18 août 2004 [1]. Ce n'est pas le lieu de commenter ici la vision géocentrique des auteurs qui bornent les effets dévastateurs d'une pandémie au seul territoire des États-Unis. Si pandémie il devait y avoir il est bien entendu qu'elle s'étendrait au reste du monde, les effets en étant proportionnellement plus dévastateurs. La question est de savoir si cette éventualité est envisageable. Dans des délais proches ? Voire durant la saison froide 2004-2005 ? Un certain nombre d'indicateurs ne laissent pas d'être préoccupants :

– l'intervalle libre moyen entre les grandes pandémies grippales est de l'ordre de 3 à 4 décennies. Si l'on considère les pandémies survenues au siècle précédent elles survinrent en 1918-1919 ; 1957-1958 ; 1968-1969, soit un intervalle libre maximum de 39 ans ;

– plusieurs épizooties dues à des virus aviaires émergents sont survenues depuis 1997 : virus A/H₅N₁ (1997) ; virus A/H₉N₂ (1999) ; virus A/H₇N₇ (2003-4) ; une souche A/H₅N₁ est à nouveau en circulation en Asie du sud-est (Thaïlande, Vietnam, Malaisie), et peut-être en Chine ;

– la souche H₅N₁ a été à l'origine d'épidémies humaines, vite enrayées mais d'une redoutable sévérité : responsable de 18 cas en 1997 le virus H₅N₁ a été la cause de 6 décès [2] ; des enfants ont présenté une forme relativement bénigne avec le virus A/H₉N₂ [3] ; le virus A/H₇N₇ a décimé les volailles hollandaises et a été responsable de 89 cas d'infections humaines, entraînant le décès d'un vétérinaire [4] ; en 2004 au Vietnam et en Thaïlande sur 20 cas observés 16 malades sont décédés [5]. D'après un communiqué de l'Organisation Mondiale de la Santé en date du 8 septembre 2004 l'épidémie de A/H₅N₁ au Vietnam et en Thaïlande a été responsable depuis janvier de 39 cas dont 28 décès [6]. Tous les cas observés sont survenus après une contamination aviaire. Aucun cas de contamination inter-humaine n'a été observé à ce jour. C'est pourquoi les épidémies ont été limitées et pour les deux premières ont pu être enrayées grâce à l'abattage massif des volailles susceptibles d'être infectées (plus de 4,5 millions lors de la première vague épidémique de A/H₅N₁ à Hong Kong). Toutefois si l'abattage massif a pu être radical à Hong Kong il demeure aléatoire dans d'autres régions du sud-est asiatique où des paysans pauvres et mal indemnisés rechignent à sacrifier leur basse-cour ;

– d'après une note de l'Organisation Mondiale de la Santé du 24 août 2004 [7], le Ministre de l'Agriculture chinois a confirmé l'isolement chez le porc de la souche A/H₅N₁ responsable de la grippe aviaire. Cette information est capitale. Il n'est pas rare en effet d'isoler chez le porc des virus humains (A/H₃N₂ ou A/H₁N₁). Or le porc est l'animal de prédilection de réassortiments génétiques des virus grippaux. En cas de co-infection un réassortiment de segments génomiques entre la souche H₅N₁ ayant émergé ces dernières années et une souche humaine avec pour conséquence un nouveau sous-type de virus transmissible à l'homme est désormais à redouter.

En bref et sans vouloir jouer les prophètes de malheur, on peut avancer que les risques d'une pandémie grippale sont plus que jamais à envisager. Sachant le péril qu'elle représenterait pour l'humanité avons-nous des raisons d'espérer pouvoir en limiter l'impact ?

La grippe espagnole au début du XX^e siècle a été responsable de l'infection de 500 millions de personnes et du décès de 20 à 40 millions selon les estimations. Les progrès accomplis en un siècle permettraient-ils d'endiguer plus efficacement le fléau ? Certaines données permettent de l'espérer, d'autres imposent d'être pessimiste.

Inquiétudes

Il est évident que nous sommes à tous égards mieux armés pour affronter un virus grippal émergent. La circulation de l'information, l'efficacité des systèmes d'alerte en place, la relative cohésion internationale et les mesures de prévention aussitôt mises en route ont démontré leur efficacité au cours de la récente épidémie de SRAS (voir à ce sujet le bilan français publié dans la *Revue des Maladies Respiratoires* sous la plume de Postel-Vinay et Chemardin [8]). Les réseaux nationaux et internationaux de la grippe sont à ce point de vue particulièrement rôdés et vigilants. Nous disposons aujourd'hui d'antibiotiques très actifs sur les 3 principaux germes de la surinfection grippale ayant joué un rôle déterminant dans la mortalité au cours de la pandémie de grippe espagnole : *Haemophilus influenzae* (n'oublions pas la confusion qu'il y eut entre ce germe de surinfection et l'agent causal de la grippe non encore identifié en 1918-1919, d'où son nom) ; *Streptococcus pneumoniae* ; et *Staphylococcus aureus*. Trois classes d'anti-viraux (les adamantanes, la ribavirine et les anti-neuraminidases) actifs à des phases distinctes de la réplication virale ont démontré une efficacité significative en traitement curatif et pour certains d'entre eux en prophylaxie (amantadine, zanamivir, oseltamivir). Les firmes productrices sont bien entraînées à la mise au point d'un vaccin intégrant annuellement les glissements antigéniques des souches circulantes. Bien des points cependant demeurent une source d'inquiétude.

Mortalité et morbidité

Rien ne permet de préjuger de la virulence du virus mutant pandémogène. Alors que la mortalité habituelle au

cours d'une épidémie de grippe s'établit autour de 0,1 % (ce qui en chiffre absolu compte tenu de la morbidité élevée traduit tout de même un nombre considérable de morts) le taux de mortalité au cours de la grippe espagnole a été évalué à 2,5 % (soit 25 fois plus) principalement parmi des sujets jeunes, la plupart en bonne santé avant l'infection. La mortalité des 39 cas de grippe aviaire récemment recensés au Viet Nam et en Thaïlande s'est élevée à 72 %. Une extrapolation de ces chiffres en cas de pandémie est proprement terrifiante !

Efficacité du réseau international

L'efficacité du réseau international au cours de l'épidémie de SRAS ne peut être présupposée équivalente au cours de la grippe. Le SARS-CoV à l'inverse des virus *influenzae* était en effet modérément transmissible. Le nombre de cas secondaires a pu être estimé entre seulement 2,2 et 3,6 par cas index [9] ; expliquant en grande partie le contrôle de l'épidémie après la mise en place des mesures de détection précoce, d'isolement et de recherche systématique des sujets contacts [10].

Développement des moyens de communication

Le développement des moyens de communication, y compris de transport, est sans comparaison possible avec ce qu'il était en 1918-1919. Or les moyens de communication rapides dont on dispose aujourd'hui sont un formidable catalyseur pour la diffusion rapide des agents infectieux.

Production des vaccins

Le virus ayant muté la vaccination traditionnelle pratiquée annuellement à l'automne se révéla inefficace. La mise à disposition d'un vaccin opérationnel vis-à-vis du virus pandémogène pose quatre problèmes : la préparation du vaccin et ses aléas éventuels ; les essais cliniques indispensables sur volontaires sains ; le délai légal minimum avant que le vaccin soit disponible ; les problèmes inhérents à une production à grande échelle. Les vaccins actuellement disponibles sont fabriqués sur des œufs embryonnés ; il s'avère que le virus H₅N₁ est délétère pour les embryons de poulet ; un virus « réassortant » ayant les mêmes propriétés impliquerait pour l'obtention d'une souche vaccinale la mise au point d'un virus modifié par génétique inverse et donc un allongement des délais de préparation. La mise au point d'un vaccin grippal demande d'ordinaire un délai de l'ordre de 16 semaines, incluant toutes les étapes entre l'identification, la sélection de la souche à produire et la mise à disposition du produit fini. Dans une situation pandémique le temps optimal de production pourrait être ramené au mieux à 9 semaines ce qui est encore trop long pour couvrir une première vague épidémique. La fabrication à grande échelle pose le problème des chaînes de production mais aussi de la matière première : les œufs embryonnés (et par conséquent un nombre suffisant de poules pondeuses, soumises à un rendement stakhanoviste, courant par ailleurs le risque d'être décimées par l'épizootie !)

La production mondiale de vaccin trivalent en 2003 a été de 300 millions de doses pour une population mondiale de 6 milliards 400 millions d'hommes. On pourrait produire jusqu'à 900 millions de doses d'un vaccin monovalent (David Fedson ; communication personnelle, septembre 2004). Pour couvrir les besoins de l'humanité il faudrait pouvoir produire un vaccin faiblement dosé adjuvé ; mais la production dans tous les cas ne pourrait qu'être étalée dans le temps. Il est possible actuellement de préparer des vaccins sur cultures cellulaires ; mais ces vaccins n'ont pas encore été commercialisés et rien ne dit qu'ils pourraient être fabriqués à une échelle aussi considérable. Tous les besoins de la population ne pouvant être couverts (tout du moins dans un premier temps) une hiérarchisation des sujets à vacciner est indispensable impliquant des décisions politiques et une communication transparente courageuse. Le plan pandémique américain prévoit la vaccination prioritaire des professionnels de santé, des agents jouant un rôle social clef (police, armée, pompes funèbres...), des personnes à risque élevé de complications ; ensuite de la population jeune et des actifs avant le reste de la population. Les deux tiers de la production vaccinale proviennent des firmes de cinq pays européens. Les pays producteurs seraient-ils prêts à rationner leur propre population pour couvrir les besoins de première nécessité de pays non producteurs ? Il va sans dire que les états sont muets sur une décision mettant en balance protectionnisme et éthique.

Anti-neuraminidases

Les anti-neuraminidases sont actives *in vitro* sur les virus aviaires. Leur efficacité *in vivo* sur une souche pandémogène demeure une conjecture. Un problème majeur est soulevé par le volume nécessaire pour couvrir le traitement et la prophylaxie de l'ensemble de la population. Concernant la prophylaxie en particulier des choix politiques s'imposeraient quant à limiter celle-ci aux sujets au contact d'un cas index (sur une période courte) ou à l'étendre à la communauté sur la période de circulation du virus (une durée impossible à prévoir). À titre d'exemple les auteurs du plan pandémique aux États-Unis indiquent que la production annuelle d'amantadine-rimantadine est d'environ 100 millions de doses dont 30 à 40 dévolues au traitement de la maladie de Parkinson. Les fabricants pourraient augmenter le rendement jusqu'à 30-40 millions de doses par mois. Sachant que 60 doses sont nécessaires pour la prévention et 10 doses pour un traitement curatif, 500 000 à 3 millions de personnes seulement pourraient bénéficier d'une chimioprophylaxie ou d'un traitement sur une période d'un mois [1]. L'amantadine est l'antiviral le moins onéreux mais il a deux inconvénients majeurs : des effets secondaires neuropsychiques dans un tiers des cas et l'apparition de résistances en cours de traitement dans un tiers de cas, ce qui serait désastreux en cas de pandémie (les souches aviaires circulant dans le sud-est asiatique sont du reste déjà résistantes). Les anti-neuraminidases sont globalement mieux tolérées que l'amantadine et il y a peu de résistances observées *in vitro* ; *in vivo* environ 4 % s'observent chez l'enfant avec l'oseltamivir [11]. L'admi-

nistration à la population générale du zanamivir à l'aide d'un diskhaler est suffisamment complexe pour nécessiter une éducation que les personnels de soins requis par des tâches prioritaires ne pourraient certainement pas assurer. Dans tous les cas comme avec le vaccin des choix dans la hiérarchisation de la dispensation s'imposeraient. Prévoir c'est pourvoir, dit l'adage. À ce jour, il ne paraît pas que les états aient procédé au stockage de ces médicaments afin de faire face à une première vague épidémique. Un stockage en vrac, moins onéreux et dont le délai de péremption est allongé, envisagé par certains pays pose le problème de se doter des moyens de conditionner secondairement le médicament pour un usage individuel.

Conclusions

Quelles conclusions provisoires autres qu'une nécessaire vigilance devons-nous tirer en pratique de ces données en attendant un plan pandémique français encore confidentiel ?

Certainement continuer de vacciner contre la grippe comme par le passé nos patients âgés et/ou à risque, et nous-même bien sûr [12], ainsi que l'ensemble des personnels au contact de malades. Pour mémoire il convient de noter que la composition du vaccin 2004-2005 inclut deux souches sur trois distinctes de celles qui composaient le vaccin de l'année passée. Accroître la production vaccinale annuelle est une façon indirecte de se préparer à assumer le surcroît de production vaccinale en cas de pandémie, en termes de logistique et de professionnels disponibles. L'enjeu ultime de la vaccination, du domaine encore de la recherche fondamentale, reste d'obtenir un vaccin « universel », affranchi de la dérive antigénique, capable par conséquent d'induire une immunité protectrice vis-à-vis de n'importe quel sous-type viral. Cette perspective n'est cependant pas proche...

Dans cette attente, faut-il conseiller à nos patients à risque de se munir d'un lot thérapeutique d'anti-grippal (en l'occurrence d'oseltamivir) comme on se préparait naguère aux pénuries alimentaires dans la perspective d'une guerre prochaine ? Faut-il aussi, en plus de leur vaccination encore une fois indispensable [12], recommander aux soignants de

prendre aussi cette précaution ? Et à d'autres corps sociaux dont la décimation par une pandémie grippale paralyserait les structures socio-économiques, aggravant par là même les conséquences morbides de la situation ?

Souhaitons pour finir que la menace inexorable mais imprévisible dans le temps demeure, comme dans *le désert des tartares*, indéfiniment attendue...

Références

- 1 National Vaccine Program Office (NVPO) : The next influenza pandemic unfolds... <http://www.hhs.gov/nvpo/pubs/pandemicflu.htm>
- 2 Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DNC, Que TL, Shorridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ET, Sung R : Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A/H5N1. *Lancet* 1998 ; 351 : 467-71.
- 3 Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PLS, Lai RWM, Orr WK, Shorridge KF : Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999 ; 354 : 916-7.
- 4 Van Kolfsschooten F : Dutch veterinarian becomes first victim of avian influenza. *Lancet* 2003 ; 361 : 1444.
- 5 Hien TT, Liem NT, Dung NT, Shan LT, Mai PP, Chau NV : Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1179-88.
- 6 Avian influenza (update) : situation in Vietnam at 8 september 2004. <http://www.who.int>
- 7 Avian influenza (update) : implications of H5N1 infections in pigs in China. 25 august 2004-09-02. WHOinfluenza@who.int
- 8 Postel-Vinay N, Chemardin J : La communication sur le SRAS : un outil essentiel de santé publique. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : sous presse.
- 9 Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L : Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003 ; 300 : 1966-70.
- 10 Guery B, Georges H, Gonin X, Leroy O, D'Escrivan T, Alfanderi S : Syndrome respiratoire aigu sévère(SRAS). *In*: 3^e Actualité en thérapeutique anti-infectieuse. Rouveix B, Decazes JM. EDK Paris 2003, pp.11-18.
- 11 NISN : Statement on antiviral resistance in influenza viruses. *Weekly epidemiological record* 2004 ; 79 : 306-8.
- 12 Léophonte P : Vaccin grippal : le devoir de vaccination des soignants. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 31-4.