

FAQ : GRIPPE A(H1N1)

(Sources : InVS, DGS, OMS, CDC, EMEA)

QUESTIONS GENERALES

Le virus A(H1N1) «mexicain» est-il le même que les virus H1N1 humain ? Non. Ce virus est très différent de ceux qui ont circulé chez l'homme ces dernières années. Les vaccins utilisés ces dernières années (qui contenaient des souches H1N1 humaines) ne devraient pas protéger contre ce virus.

Le virus a-t-il évolué depuis son isolement ?

Jusqu'à présent il n'y a aucune évidence montrant que le virus ait changé depuis qu'il a été identifié.

L'augmentation du nombre de cas est-elle due à une diffusion de la maladie ou à une amélioration du diagnostic ? Probablement les deux !! Des kits de diagnostic rapide spécifiques du virus A (H1N1) par PCR ont été développés, notamment par le CDC. Ceci a certainement augmenté le nombre de cas confirmés mais a permis une meilleure description de la maladie. Cependant, les cas confirmés ne représentent que le sommet de l'iceberg. En effet dans plusieurs pays y compris la France maintenant les patients sont trop nombreux et la maladie trop banale pour pouvoir tous les tester.

Comment se manifeste la grippe due au virus A(H1N1) ?

Jusqu'à présent, la plupart des personnes qui ont contracté le nouveau virus ont présenté des symptômes de type grippe classique. Une étude publiée dans le New England Journal of Medicine (10 Mai 2009

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0903810.pdf>) donne une description de plus de 650 cas. On retiendra que la fièvre était présente chez 94% des patients, la toux chez 92%, un mal de gorge chez 66% et une diarrhée ou des vomissements chez 25%. L'hospitalisation a été nécessaire pour 9% des patients, le plus souvent chez des malades présentant une pathologie sous-jacente. Les deux décès sont survenus chez une femme enceinte et un enfant de 22 mois présentant une myasthénie. Les autres patients ont guéri. Dans la première série française de 58 cas, les symptômes rapportés sont identiques, et aucun cas grave n'est survenu (http://www.invs.sante.fr/beh/actualite_epidemiologique/a-4_2.html)

Les enfants sont-ils plus susceptibles que les adultes au virus A(H1N1) ? Oui L'analyse des épidémies mexicaines, américaine et canadienne suggère une susceptibilité à l'infection nettement supérieure chez les enfants : taux d'attaque à 61 % chez les enfants vs 29 % chez les adultes de plus de 15 ans. Aux Etats-Unis, parmi les patients hospitalisés ou décédés, nombre d'entre eux sont des enfants ou des sujets présentant une pathologie sous-jacente.

Quelles mesures d'hygiène individuelle prendre en cas d'épidémie ? Couvrez-vous le nez et la bouche avec un mouchoir jetable lorsque vous toussiez ou éternuez. Jetez le mouchoir à la poubelle après usage. Lavez-vous souvent les mains avec de l'eau et du savon, surtout après avoir toussé ou éternué. Vous pouvez aussi utiliser les solutions hydro-alcooliques. Évitez de toucher vos yeux, le nez ou la bouche. Les agents pathogènes se propagent aussi de cette façon. Restez chez vous si vous tombez malade, afin de limiter le contact avec d'autres pour éviter de les infecter (http://www.infvac.fr/index.php?option=com_docman&task=docview&id=705).

Peut-on attraper la grippe «mexicaine» en mangeant de la viande de porc ? Non. Ce virus n'est pas transmis par la nourriture. Conservée, manipulée et/ou cuite normalement, la viande de porc est sans danger. Cuite à 71°C les virus (dont ceux de la grippe) et les bactéries sont détruits.

Quel est le degré de contagiosité du nouveau virus de la grippe A (H1N1) ? La contagiosité d'une maladie infectieuse est indexée par deux paramètres : le coefficient de reproduction R_0 et l'intervalle de génération. Le R_0 est le nombre moyen de cas secondaires générés par un patient durant la période où il est infectieux. L'intervalle de génération (lg) est le temps moyen qui sépare l'infection d'une personne de celle de ses descendants directs dans une chaîne de transmission. Il dépend du temps de latence entre l'infection et le début de la contagiosité, de la durée de la phase contagieuse, ainsi que de la répartition des contacts au cours du temps. Le R_0 et l'lg contribuent à calculer le temps de doublement d'une épidémie. Plus une maladie est contagieuse, plus le R_0 est élevé et plus la couverture vaccinale doit être importante pour endiguer une épidémie. La rougeole est par exemple une des maladies dont le R_0 est le plus élevé (15-17), expliquant la nécessité d'un taux de couverture vaccinale élevé (95%) si on veut interrompre la circulation du virus. Plusieurs estimations du R_0 de la grippe A(H1N1) ont été publiées : elles s'échelonnent entre 1,4 et 3. L'intervalle de génération pour A (H1N1) est estimée entre 1,9 et 3,5 jours. Ces deux chiffres peuvent varier en fonction du contexte : saison, âge, conditions de vie. **L'extension récente et rapide de l'épidémie plaide pour une transmission très efficace de la maladie**
http://www.invs.sante.fr/beh/actualite_epidemiologique/r-6.html

Pourquoi est-on si préoccupé par cette pandémie, alors que des centaines de milliers de personnes meurent chaque année des épidémies saisonnières ? Les épidémies saisonnières de grippe se produisent chaque année et le virus change tous les ans, mais beaucoup de gens possèdent une certaine immunité contre le virus circulant, ce qui permet de limiter les infections. Le virus grippal A(H1N1) est nouveau, la plupart des gens ne sont pas immunisés contre celui-ci. Le **taux d'attaque** (défini par le nombre de malades rapporté à la population à la fin d'une épidémie) qui est d'environ 10% pour une grippe saisonnière, pourrait atteindre jusqu'à 50% dans une pandémie. Ce taux d'attaque peut varier fortement selon l'âge. **La majorité des patients présentent des formes bénignes et guérissent sans traitement antiviral ni soins médicaux.** Au Mexique et aux Etats-Unis, les taux d'hospitalisation et de létalité étaient respectivement de l'ordre de 5 % et 0,4 %. Ces deux taux sont probablement surestimés du fait d'une sous-estimation habituelle du nombre total des sujets infectés présentant des infections bénignes ou des formes asymptomatiques et il est généralement admis que A(H1N1) a une gravité comparable à la moyenne des gripes saisonnières. Une des craintes est que les maladies induites par ce virus pourraient être plus sévères à l'automne et l'hiver. Parmi les cas plus graves, plus de la moitié des patients hospitalisés souffraient de pathologies sous-jacentes ou d'immunodépression, mais plus du tiers des infections graves et mortelles sont survenues chez des sujets précédemment en bonne santé. De plus, les femmes enceintes présentent un risque accru de complications.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic se fait :

- Sur un contexte épidémiologique (retour d'un pays ou le virus circule ou contact étroit avec un patient atteint) ;
- Devant un tableau de Grippe (syndrome respiratoire aigu brutal ; signes généraux : fièvre > 38°C ou courbatures ou asthénie et signes respiratoires : toux ou dyspnée) ;
- En le confirmant par une PCR en temps réel spécifique du virus A(H1N1).

Le diagnostic et la prise en charge ne se font à ce stade de l'épidémie que dans des centres hospitaliers spécialisés, sous le contrôle de l'InVS, avec l'aide du 15, du SAMU et des centres de références de la grippe.

- ▶ http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/definition_cas_h1n1_220609.pdf
- ▶ Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection au virus émergent H1N1 (A/H1N1/California/04/2009)

Les TDR « grippe » sont-ils susceptibles de dépister le virus H1N1? Les avis sont partagés.

- Aux USA, la positivité d'un TDR « grippe » fait partie des définitions d'un cas probable pour le CDC, à condition que le patient appartienne à la définition d'un cas suspect (retour de voyage d'une région à risque, contact étroit). Les conditions d'utilisation sont précisées

(http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm#)

- En France, les TDR grippe ne sont pas recommandés parce que :
 - on ne sait pas encore leurs performances pour A (H1N1) ;
 - un test négatif ne sera pas considéré comme assez sensible pour rendre suffisamment improbable l'infection due à ce virus ;
 - ils ne sont pas rentrés dans la pratique routinière française ;
 - Enfin, le prélèvement, s'il n'est pas fait dans des conditions d'hygiène recommandées, induit un risque inutile pour le préleveur.

Une étude très récente réalisée aux USA retrouve une sensibilité modeste (de l'ordre de 50%) mais une excellente spécificité (99%).

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMc0904264>

Pour les TDR « grippe », avant l'épidémie de A (H1N1), il avait été clairement montré que ces tests étaient plus sensibles chez l'enfant que chez l'adulte. Aucune étude spécifiquement pédiatrique n'a encore été publiée.

LES ANTI-VIRAUX

Le virus A(H1N1) « mexicain » est-il sensible aux anti-viraux ? Il existe deux classes d'antiviraux contre la grippe : les inhibiteurs de la neuraminidase tels que l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®) et les adamantanes, (amantadine et la rimantadine). Les virus A(H1N1) actuels sont sensibles aux anti-neuraminidases, mais résistants à l'autre classe d'antiviraux. Cependant la résistance aux anti-neuraminidases pourrait se développer justifiant une surveillance internationale. Un cas d'une souche résistante à l'oseltamivir a été identifié récemment (fin Juin 2009) au Danemark chez un patient recevant une prophylaxie.

Pourquoi utiliser des médicaments antiviraux contre la grippe A(H1N1) ? Les antiviraux pourraient atténuer les symptômes, réduire la durée de la maladie et la contagiosité (en quelques jours la PCR devient négative), tout comme pour la grippe saisonnière. Ils pourraient contribuer à prévenir la survenue d'une forme grave ou d'un décès.

Quand et comment doit-on prescrire du Tamiflu® ou du Relenza® ? Les médicaments antiviraux doivent être utilisés

conformément aux plans nationaux. En France dans un premier temps, ils avaient été recommandés systématiquement pour tous les cas possibles (traitement curatif) et les contacts étroits avec ces cas (traitement prophylactique). La bénignité de la maladie à ce stade de la pandémie, l'importance du nombre de cas, les doutes diagnostiques avant les résultats de la PCR (dont le rendu des résultats peut prendre plusieurs jours) font que les indications des traitements curatifs et prophylactiques ont été limitées. Pour le traitement curatif, seules les formes sévères ou survenant sur des terrains à risques de grippe graves doivent recevoir systématiquement un traitement antiviral. De même les traitements prophylactiques des cas contacts doivent être réservés aux patients à risques de développer des gripes graves. Les posologies proposées sont chez l'adulte et chez l'enfant les mêmes que celles de la grippe saisonnière (Vidal).

(http://www.infovac.fr/index.php?option=com_docman&task=docview&id=706)

Peut-on prescrire du Tamiflu® ou du Relenza® aux femmes enceintes ou aux nourrissons de moins d'un an ?

Dans le cadre de la grippe épidémique saisonnière, l'AMM considère qu'il n'y a pas assez de données pour pouvoir les prescrire dans ces deux populations. Dans le cadre d'une infection grippale potentiellement pandémique, la FDA, l'EMA et le CDC ont pris position en préconisant leur utilisation. Chez le nourrisson la posologie recommandée est de 2 à 3 mg/kg et par jour en 2 prises.

<http://www.emea.europa.eu/hums/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm>

Peut-on utiliser des boîtes de Tamiflu® périmées? Oui !

Dans le cadre d'une pandémie grippale, l'EMA a prorogé de 2 ans les dates de péremption de ce produit.

VACCINS

Le vaccin actuellement disponible contre la grippe saisonnière protège-t-il contre la grippe A(H1N1) ? Les éléments scientifiques disponibles laissent penser que les vaccins antigrippaux saisonniers ne protègent pas contre la grippe A(H1N1). En effet, une étude réalisée par le CDC (MMWR, May 22, 58;521-24) sur des sérums de patients vaccinés les années précédentes, montre que la vaccination contre la grippe saisonnière ne suscite pas d'anticorps ayant une réactivité croisée chez l'enfant et n'entraîne qu'une augmentation très modeste de ceux-ci chez l'adulte.

L'éventualité d'une pandémie de grippe A/H1N1 doit-elle modifier nos attitudes de vaccination contre la grippe saisonnière ? Non. Il est probable que les souches de grippe saisonnière circuleront cet hiver, tuant, comme chaque année, plusieurs milliers de personnes. Ceci nécessite de maintenir la vaccination des sujets à risques élevés de complications et/ou de transmission – indépendamment d'une éventuelle vaccination contre A(H1N1).

Quelles implications aurait la déclaration d'une pandémie sur la production de vaccins antigrippaux ? L'annonce par l'OMS de l'entrée en phase 6 de l'alerte pandémique ne s'est pas accompagné par la demande aux fabricants d'interrompre la production de vaccins antigrippaux saisonniers et de débiter celle de vaccins pandémiques. La grippe saisonnière pouvant aussi rendre gravement malades les personnes qu'elle touche (la grippe saisonnière provoque 3 à 5 millions de cas de formes graves et tue entre 250000 et 500000 personnes par an). En outre, interrompre immédiatement la production de vaccin antigrippal saisonnier ne permettrait pas de fabriquer plus rapidement le vaccin pandémique.

Existe-t-il déjà un vaccin efficace contre le nouveau virus grippal A(H1N1) ? Non, mais des travaux sont en cours pour le mettre au point. Les vaccins antigrippaux contiennent généralement une forme inactivée ou atténuée d'un virus circulant. Le vaccin prépare le système immunitaire à se défendre contre une infection vraie. Pour que la protection conférée par le vaccin soit optimale, le virus qu'il contient doit correspondre étroitement au virus circulant de "type sauvage". Ce virus étant un nouveau virus, il n'entre actuellement dans la fabrication d'aucun vaccin.

Quelle importance auront les vaccins contre la grippe A(H1N1) pour lutter contre la pandémie ? Les vaccins constituent l'un des moyens les plus utiles pour protéger les individus pendant les épidémies et les pandémies de grippe. Parmi les autres mesures applicables, figurent l'utilisation de médicaments antiviraux, le maintien d'une distance sociale et l'hygiène personnelle.

Quel est le processus de développement d'un vaccin pandémique ? Une souche vaccinale a-t-elle été identifiée, si oui par qui ? Le vaccin contre le virus grippal A(H1N1) sera produit par des procédés de préparation des vaccins antigrippaux qui permettent de cultiver les virus vaccinaux sur des œufs ou des cultures cellulaires ou encore en préparant les antigènes par de nouvelles technologies (génétique reverse). Des souches vaccinales candidates ont été identifiées et ont été distribuées aux fabricants.

Comment peut-on éviter la répétition des complications type syndrome de Guillain-Barré (SGB) rencontrées en 1976 avec le vaccin contre la grippe porcine ? Le SGB est un trouble aigu affectant le système nerveux faisant intervenir des phénomènes d'auto-immunité. Il s'observe à la suite de diverses infections, dont la grippe. Des cas de SGB ont été décrits en association temporelle avec de nombreux vaccins : rougeole, grippe, polio orale, BCG, hépatite B,

DTP... Les données épidémiologiques n'établissent une relation avec une vaccination que dans deux situations : celle d'une hyper-immunisation contre le tétanos et, en 1976, une vaccination contre la grippe porcine utilisée lors d'une menace de pandémie et qui avait été alors retiré (...). Le contrôle de la qualité pour la production des vaccins antigrippaux s'est amélioré depuis les années 1970... De plus, les systèmes de surveillance de l'innocuité font partie intégrante des stratégies de mise en œuvre des vaccins contre la nouvelle grippe pandémique.

Si le virus provoque une pandémie légère pendant les mois chauds et évolue pour donner une forme beaucoup plus dangereuse dans les six mois qui suivent, les vaccins actuellement en cours de développement seront-ils efficaces ? Il est trop tôt pour prédire les évolutions du virus A(H1N1) car il continue de circuler chez l'homme, ou encore le degré de similitude du virus muté avec le virus actuel. Une surveillance attentive des évolutions du virus A(H1N1) est en cours. Cette surveillance étroite et constante aidera à apporter une riposte rapide si l'on détecte des modifications importantes du virus.

Que se passera-t-il si le virus change dans les prochains mois ? Jusqu'à présent il n'y a aucune évidence démontrant que le virus ait changé depuis qu'il a été identifié. Cependant, des variations sont possibles mais difficiles à prévoir. De nombreux laboratoires le surveillent de près dans le monde. Si cela se produisait, on peut penser que le nouveau virus ait des communautés antigéniques importantes avec A(H1N1) et le vaccin induirait alors un certain degré de protection. Si les différences apparues sont importantes un nouveau vaccin devra être mis au point.

Pourra-t-on pratiquer simultanément le vaccin contre la grippe A(H1N1) et d'autres vaccins ? Le vaccin sera un vaccin inactivé et pourra être administré en même temps que d'autres vaccins mais à des sites d'injection différents.

Quand les vaccins contre A(H1N1) seront disponibles ? Les vaccins H1N1 sont entrés en phase de production. Les vaccins adjuvantés dans lesquels les antigènes sont émulsifiés dans des lipides qui augmentent leur efficacité seront probablement privilégiés. Ces vaccins pourraient être livrés progressivement à partir de l'automne. A cette date, les études cliniques prévues (adultes, enfants) ne seront pas terminées, mais le plan pandémie prévoit une procédure rapide d'autorisation si l'urgence le justifie. Il faudra certainement donner 2 doses à 3 semaines d'intervalle.

A qui seront proposés ces nouveaux vaccins ? Certainement aux patients à risques élevés de complications grippales et à ceux vivant / travaillant à leur contact. Pour le reste de la population, cela pourrait dépendre de l'évolution du virus, de sa sensibilité aux antiviraux et de son degré de sévérité ? à suivre !