

Archives de pédiatrie xxx (2009) xxx-xxx

Grippe A (H1N1)[☆]

I. QUESTIONS GÉNÉRALES

Le virus A (H1N1) 2009 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 (ou peu) 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 *polymerase chain-reaction* (PCR) ont été développés, notamment par le CDC. Cela 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, 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) 2009 ?

Jusqu'à présent, la plupart des personnes qui ont contracté le nouveau virus ont présenté des symptômes de type grippal classique. Une étude très récente publiée dans le *New England Journal of Medicine* [1] 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. Deux décès sont

survenus chez une femme enceinte et un enfant de 22 mois présentant une myasthénie. Les autres patients ont guéri.

Les enfants sont-ils plus susceptibles que les adultes au virus A (H1N1) 2009 ?

Oui. L'analyse des épidémies mexicaine, 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 États-Unis, parmi les patients hospitalisés ou décédés, nombre d'entre eux sont des enfants ou des sujets présentant une pathologie sous-jacente [2,3].

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.

Peut-on attraper la grippe 2009 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) 2009 ?

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 contagieux. 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

[☆] Sources : Institut national de veille sanitaire (InVS), Direction générale de la santé (DGS), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for disease control (CDC), European Medicines Evaluation Agency (EMEA).

répartition des contacts au cours du temps. Le R_0 et l'Ig contribuent à calculer le temps de doublement d'une épidémie : plus le R_0 est élevé plus l'Ig est court, plus la diffusion épidémique sera forte. Enfin, 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) 2009 ont été publiées : elles s'échelonnent entre 1,4 et 3. L'intervalle de génération pour A (H1N1) 2009 est estimé 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 démonte 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) 2009 est nouveau, la plupart des gens n'en sont pas immunisés. 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. Il est généralement admis que la grippe A (H1N1) 2009 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.

2. DIAGNOSTIC

Les TDR « grippe » sont-ils susceptibles de dépister le virus A (H1N1) 2009 ?

Les avis sont partagés.

Aux États-Unis, les dernières recommandations du CDC plaident pour une utilisation raisonnée des TDR grippe (http://www.cdc.gov/h1n1flu/ridt_guidance.htm). Positifs pour la grippe A, ils rendent le diagnostic quasi certain et impactent fortement la prise en charge. Négatifs, ils ne permettent d'exclure le diagnostic et imposent les mêmes mesures de traitement et d'hygiène si le patient est fortement suspect de grippe. En effet, ces TDR grippe ont une excellente spécificité mais une sensibilité variable (souvent modeste) dans les études publiées. Cependant, il avait été clairement montré que ces tests étaient plus sensibles chez l'enfant que chez l'adulte. Une étude très récente réalisée aux États-Unis retrouve pour A H1N1 2009 une sensibilité modeste (de l'ordre de 50 %) mais une excellente spécificité (99 %) (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMc0904264>).

Aucune étude spécifiquement pédiatrique n'a encore été publiée pour ce virus.

En France, les TDR grippe ne sont pas recommandés parce qu' :

- on ne sait pas encore leurs performances pour A (H1N1) 2009 ;
- 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.

Quelles sont les complications de la grippe A (H1N1) 2009 ?

La complication principale de la grippe A H1N1 est une pneumonie virale. Cette infection virale augmente le risque de pneumonie bactérienne, le plus souvent à pneumocoques. Cette complication bactérienne nécessite un traitement antibiotique, généralement efficace. Chez certaines personnes, les poumons infectés par le virus A (H1N1) 2009 peuvent être très malades – les empêchant de respirer suffisamment bien pour garder une bonne concentration d'oxygène dans le sang. Une hospitalisation est alors indispensable pour recevoir de l'oxygène ou même bénéficier d'un respirateur artificiel. Une hospitalisation aux soins intensifs, parfois prolongée, permet le plus souvent, mais pas toujours, d'éviter le décès. Le risque de devoir être hospitalisé à cause d'une grippe A (H1N1) 2009 est estimé à 2 à 5 % des malades. À l'échelle de la France, cela pourrait représenter 500 000 personnes. Environ un malade hospitalisé sur trois nécessite une hospitalisation aux soins intensifs. Le risque de mourir de grippe A (H1N1) 2009 est estimé à une à quatre personnes pour 1 000 malades. Cela pourrait représenter des milliers de décès dans notre pays.

3. LES ANTIVIRAUX

Le virus A (H1N1) 2009 est-il sensible aux antiviraux ?

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 rimantadine). Les virus A (H1N1) 2009 sont sensibles aux antineuraminidases, mais résistants à l'autre classe d'antiviraux. Cependant, quelques cas de résistance au Tamiflu® ont été décrits ces dernières semaines.

Pourquoi utiliser des médicaments antiviraux contre la grippe A (H1N1) 2009 ?

Les antiviraux pourraient atténuer les symptômes, réduire la durée de la maladie et la contagiosité, 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 allaitantes ou encore 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 prescrire dans ces deux populations. Dans le cadre d'une infection grippale potentiellement pandémique, la *Food and drug administration* (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 deux prises (<http://www.emea.europa.eu/htms/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 deux ans les dates de péremption de ce produit.

4. VACCINS

Existe-t-il déjà un vaccin efficace contre le nouveau virus grippal A (H1N1) 2009 ?

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 maximale, le virus qu'il contient doit correspondre relativement étroitement au virus circulant de « type sauvage ». Ce virus étant un nouveau virus, il n'entre actuellement dans la fabrication d'aucun vaccin. La fabrication d'un nouveau vaccin antigrippal peut prendre cinq à six mois.

Le vaccin actuellement disponible contre la grippe saisonnière protège-t-il contre la grippe A (H1N1) 2009 ?

Les éléments scientifiques disponibles à ce jour laissent penser que les vaccins antigrippaux saisonniers ne protègent pas contre la grippe A (H1N1). En effet, une étude réalisée par le CDC [4] 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) 2009 doit-elle modifier nos attitudes de vaccination contre la grippe saisonnière ?

Non. Il est probable que les souches de grippe saisonnière circuleront cet hiver, tout comme chaque année, plusieurs milliers de personnes. Cela nécessite de maintenir la vaccination des sujets à risque élevé de complications et/ou de transmission – indépendamment d'une éventuelle vaccination contre une « grippe pandémique ».

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 s'est accompagnée du début de la fabrication des vaccins pandémiques qui seront probablement disponibles dans quelques mois. Les vaccins contre la grippe saisonnière et la grippe pandémique seront donc disponibles cet hiver. La grippe saisonnière provoque cinq millions de cas de formes graves et tue entre 250 000 et 500 000 personnes par an. Il est donc important de continuer à vacciner contre la grippe saisonnière.

Quelle importance auront les vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 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) 2009 sera produit par des procédés de préparation des vaccins antigrippaux qui permettent de cultiver les virus vaccinaux sur des oeufs ou des cultures cellulaires ou encore en préparant les antigènes par de nouvelles technologies (génétique reverse). Des souches vaccinales candidates ont été identifiées. Une fois qu'elles seront sélectionnées, ces souches seront 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, celle d'une vaccination contre la grippe porcine utilisée lors d'une menace de pandémie avec un vaccin qui avait dû être 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 oeuvre des vaccins contre la nouvelle grippe A (H1N1) 2009.

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 ?

Pour l'instant, le virus paraît stable mais il est trop tôt pour prédire, d'une part, les évolutions du virus A (H1N1) 2009 car il continue de circuler chez l'homme, et, d'autre part, le degré de similitude du virus muté avec le virus actuel. Une surveillance attentive des évolutions du virus A (H1N1) 2009 est en place. Cette surveillance étroite et constante aidera à apporter une riposte rapide si l'on détecte des modifications importantes du virus (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/fr/index.html).

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) 2009 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) 2009 et d'autres vaccins ?

Le vaccin contre la grippe A (H1N1) 2009 sera un vaccin inactivé et pourra être administré en même temps que d'autres vaccins mais à des sites d'injection différents.

RÉFÉRENCES

1. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
2. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): Early findings. *Science* 2009;324:1557.
3. Boelle PY, Bernillon P, Desenclos JC. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the out break in Mexico, March-April 2009. *Eurosurveillance* 2009;14:1.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521-4.

R. Cohen

Service de bactériologie, hôpital intercommunal de Créteil,
40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

Adresse e-mail : robert.cohen@wanadoo.fr.