

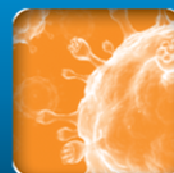
RAPPORT

de la session du jeudi 26 novembre 2009

« VIRUS PANDÉMIQUE »

- Historique des pandémies grippales au 20^e siècle
C. Hannoun
- Émergence du virus A(H1N1)v
S. Briand
- Évolution du virus A(H1N1)v
S. Van der Werf

Rapporteurs : Michèle Aymard et Elisabeth Nicand



Au travers de l'historique des pandémies grippales, C Hannoun tire les enseignements de celles déclarées au cours du XX^e siècle .

Les pandémies de 1918-1919, de 1957- 1958 et de 1968-1970 sont marquées par une évolution propre, qui diffère d'une pandémie à l'autre. La grippe espagnole H1N1 qui tire son appellation des premiers cas déclarés en Europe, sur la terre ibérique, a évolué en trois phases successives, apparaissant au printemps 1918, puis à l'automne et enfin au printemps suivant. Elle fut marquée par une diffusion très rapide et une très forte létalité, atteignant préférentiellement les sujets jeunes et sans antécédents médicaux au cours de la seconde vague. Au cours de la 3^{ème} vague, le nombre de sujets immunisés augmentant, l'impact de la pandémie sur la population était moindre.

L'émergence du variant pandémique A/ H1N1 supplanta la diffusion des autres sous-types H1, pour devenir le virus grippal A/H1 saisonnier qui circula jusqu'à l'aube de la deuxième pandémie. La grippe asiatique de 1957 dont les premiers cas furent notifiés dans la province chinoise de Guizhou, diffusa dans toute la Chine en six semaines et au monde entier en six mois. Le nouveau virus grippal A H2N2, d'origine aviaire remplaça en une seule saison le virus A H1N1. Cette pandémie fut également marquée par la sévérité des formes cliniques avec un nombre de décès estimé à 2 à 3 millions dans le monde.

La pandémie A/H3N2 de 1968 fut caractérisée par sa lente diffusion, en 2 phases, apparaissant à l'automne 1968 dans la province de Hong Kong, pour atteindre son pic en janvier 1970.

Elle fut modérée dans ses conséquences bien que responsable en France de 17 000 décès directs et 40 000 décès liées à des complications grippales.

Fait important : c'est au cours de cette pandémie, que l'intérêt de campagnes de vaccination fut évalué pour limiter l'impact de la diffusion de ce nouveau virus grippal A/H3N2. En effet, le vaccin A/H2N2 obtenu après purification et inactivation du liquide allantoïque ensemencé, administré à un faible nombre de sujets était inefficace vis-à-vis du variant H3. Aux États-Unis, les efforts pour la mise au point d'un vaccin efficace ne furent pas couronnés de succès en terme épidémiologique car le candidat vaccin fut disponible après la fin de la pandémie. Cependant, ce fut le début de prise de conscience par les autorités internationales dont l'OMS de disposer de réseaux pour la surveillance de la circulation des virus grippaux.

Outre la survenue de ces pandémies, le XX^e siècle fut le théâtre de nouvelles alertes : en 1948, avec l'émergence d'un variant A/H1, en 1976, avec le diagnostic sérologique de

quelques cas de grippe de porc (variant A/New Jersey H1N1) aux États-Unis. Craignant la pandémie historique de 1918, les autorités américaines décidèrent une large campagne de vaccination ; cependant entre avril 1976, date des premiers cas, et octobre 1976, début de la campagne de vaccination, aucun autre cas ne fut recensé. C'est dans ce contexte après la vaccination de 45 millions de personnes en moins de 3 mois, que furent observés des cas de Guillain Barré, sans que la liaison directe entre la survenue de ces cas et la vaccination n'ait été à ce jour statistiquement prouvée. Il reste néanmoins à souligner que le risque de survenue de ce syndrome liée à une complication grippale (incidence de 4 à 7 cas/100 000 grippés) est très supérieur à celui potentiellement lié au vaccin (incidence 1 cas/100 000 vaccinés). Enfin, la contamination humaine liée à l'épizootie aviaire H5N1 reste à ce jour exceptionnelle malgré une létalité de 50% (depuis 2003 : l'OMS a rapporté 444 cas dont 262 décès).

Au total, au cours du XX^e siècle, la mise en place à l'échelon international de systèmes de surveillance contribue au suivi de l'évolution génétique et antigénique des virus grippaux avec la caractérisation de variations de type glissement et cassure.

Emergence du virus A/H1N1v

S Briand (OMS) présente la gestion de la pandémie grippale A (H1N1) 2009 à l'échelon de l'OMS.

Face à la menace de pandémie grippale, l'OMS a élaboré un plan de gestion de crise pandémique dès la fin des années 1990. Les 6 phases de ce plan révisé en 2007 sont définies par rapport à la vitesse de diffusion de la maladie et NON par rapport à sa gravité.

Le 24 avril 2009, les États-Unis et le Mexique signalent respectivement 7 et 18 cas de grippe virologiquement confirmés liés à l'émergence d'un nouveau variant grippal A/H1N1, d'origine porcine, non détecté à ce jour chez l'homme ou le porc. Compte tenu de la diffusion très rapide de l'infection, en moins de 9 semaines, plus de 74 pays ayant notifié des cas, l'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de 3 à 4 le 26 avril, à 5 le 27 avril et déclare le passage en niveau 6 le 11 juin 2009.

La mobilisation mondiale vis-à-vis de cette pandémie, en quelques semaines, a été possible par la notification des cas selon le règlement sanitaire international (RSI). Dès septembre 2009, la question de l'introduction du virus A/H1N1v dans la composition du vaccin grippal 2010 de l'hémisphère sud s'est posée. Au vu de l'évolution de la pandémie dans cette partie du monde, avec la circulation majoritaire de ce variant au dépend des virus saisonniers A/H1, l'OMS recommande d'inclure le virus grippe A/California/7/2009 dans la composition du vaccin 2010. Quand à savoir si cette souche sera incluse dans un

seul vaccin (avec le virus A/Perth/16/2009 (H3N2) et le virus B/Brisbane/60/2008) ou dans des vaccins séparés pour la grippe pandémique et la grippe saisonnière, les modalités de la présentation des vaccins n'ont pas été définies à ce jour.

Évolution du virus grippal pandémique A/H1N1v (Sylvie van der Werf, CNR grippe France Nord)

Quelques données épidémiologiques pour indiquer qu'aux dates où se déroulent les 22^e Rencontres du GEIG (semaine 48/2009), on est dans la saison habituelle de la grippe pour l'hémisphère Nord. Or, on observe une augmentation significative du nombre de cas pédiatriques (moins de 15 ans) et de décès dans cette tranche d'âge, ce qui est très inhabituel, comparé aux données de la grippe saisonnière.

A l'échelon européen, depuis la semaine 40/2009, l'activité grippale a dépassé les seuils saisonniers avec l'intensité de la circulation du virus pandémique contrasté suivant les pays : l'activité grippale a commencé à décliner en Belgique au cours de la semaine 44, en Norvège et Bulgarie au cours de la semaine 45, en Italie, Pays Bas et Suède en semaine 46 et en Allemagne et Danemark à partir de la semaine 47. En France, le nombre d'infections respiratoires aiguës liées à la grippe reste élevé et ceci depuis 8 semaines (réseau GROG).

Le nombre de cas graves hospitalisés reste élevé, dans tous les pays, quelque soit le niveau de circulation virale.

Après l'émergence du virus grippal A/H1N1v, la disponibilité rapide de son génome complet montra que la composition génétique était inédite jusqu'à ce jour, à la suite de réassortiments multiples entre les segments grippaux. En effet, le nouveau virus A/H1N1v résultait de l'assemblage des segments d'origine porcine américaine et eurasienne, d'origine aviaire, d'origine humaine

Or, la combinaison unique des 8 segments viraux montre une évolution génétique relativement rapide. Ainsi 2 clusters ont été individualisés : les virus de clusters 1, ayant circulé au Mexique, aux Etats-Unis et de façon précoce en Europe et les virus de clusters 2, regroupant les virus ayant circulé de manière précoce à New York et ceux ayant diffusé plus tard au cours de l'évolution de la pandémie.

Cependant, l'existence de réassortiments entre différents segments suggère de possibles nouvelles co-infections.

La virulence de tout organisme viral est déterminée par des facteurs viraux, mais également par des interactions virus-hôte. Bien que rares, des mutations de virulence ont été caractérisées. L'entrée du virus grippal dans les cellules du tractus respiratoire est liée à la spécificité des récepteurs cellulaires riches en acide sialique (Sa) ayant une conformation de type $\alpha 2-3$, pour les virus aviaires et $\alpha 2-6$ pour les virus humains. Or un nombre très limité de virus présentant la mutation D222G a été isolé de cas graves (tableau de Syndrome de Détresse Respiratoire aigue). L'acquisition de la glycine en cette position, fait passer la spécificité stricte du récepteur Sa $\alpha 2-6$ vers la spécificité Sa $\alpha 2-3$. La répartition majoritaire des récepteurs $\alpha 2-3$ au niveau des cellules épithéliales du tractus respiratoire inférieur, explique la multiplication virale préférentielle au niveau pulmonaire. Au niveau du complexe transcriptase/répliqueuse qui permet la réplication des ARN grippaux, la mutation E627K dans PB2 (remplacement de l'acide glutamique par lysine) influe sur la capacité du virus aviaire à se multiplier à basse température, observée au niveau des voies aériennes supérieures.

La sensibilité des virus A/H1N1 pandémiques fait l'objet de surveillance virologique vis-à-vis des antiviraux dont les inhibiteurs de la neuraminidase. La mutation H275Y (remplacement de histidine par la thyrosine) confère une résistance à l'oseltamivir par modification du site catalytique de l'enzyme. La capacité de fixation de la molécule est ainsi altérée. Cette mutation a été identifiée dans un faible nombre de cas. L'émergence de cette mutation a été observée dans le cas de prophylaxie (n=12), chez des sujets immunodéprimés (n= 6) mais également chez 2 patients sans traitement, suggérant la possibilité de transmission de virus résistants. Le potentiel de réassortiment entre le virus H1 saisonnier et le virus H1 pandémique, avec le risque d'acquisition de résistance naturelle à l'oseltamivir fait l'objet de surveillance particulière bien qu'actuellement, on observe un remplacement du virus H1 pandémique au dépens du virus H1 saisonnier.

Au total, le virus A/H1N1 v est antigéniquement stable bien que la variabilité génétique la plus importante a été observée chez les sujets immunodéprimés présentant une excrétion virale prolongée.