

Épidémiologie des pandémies grippales

A. Flahault

Depuis l'après-guerre, l'Organisation Mondiale de la Santé considère le risque de pandémie grippale comme l'une des menaces infectieuses les plus importantes pour l'humanité. En effet, le virus grippal est le seul agent infectieux capable de rendre malade le tiers de la population mondiale en moins de six mois et de causer des millions de décès en une période aussi courte. L'OMS, pour répondre à cette menace, a constitué l'un de ses réseaux les plus efficaces, et le plus ancien, FluNet, connectant entre eux, en temps réel, plus de 112 centres nationaux de la grippe répartis sur les 5 continents (il y en a deux en France, à l'Institut Pasteur de Paris pour le Nord de la France et à l'Université de Lyon, pour le Sud) et quatre centres collaborateurs mondiaux de lutte contre la grippe [1]. Après avoir connu trois pandémies grippales au vingtième siècle, il n'y a aucune raison de ne pas craindre une nouvelle émergence d'une souche de virus grippal à potentiel pandémique au cours du XXI^e siècle.

Contagiosité et virulence

La traduction épidémiologique de la contagiosité d'une maladie transmissible est le taux d'attaque : proportion de la population susceptible, à savoir toute la population mondiale dans le cas d'une nouvelle souche pandémique. Lors des précédentes pandémies grippales, ce taux était remarquablement constant, de l'ordre de 50 à 60 % ; la moitié seulement des sujets infectés présentait un syndrome grippal, soit un taux d'attaque « clinique » de 25 à 30 %. Cela signifie que probablement plus d'une personne sur deux sera infectée par le virus de la prochaine pandémie, et que la moitié d'entre elles présentera des signes cliniques de grippe ; l'autre moitié ne se rendra pas compte qu'elle a été infectée (mais restera immunisée par la suite), ou bien présentera des signes très atténués, de banals rhumes que l'on ne pensera pas à attribuer au virus de la grippe pandémique. Ces personnes infectées par le virus et ne présentant pas ou peu de symptômes

École des Hautes Études en Santé Publique, Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance électronique des maladies, Paris, France.

Correspondance : A. Flahault
École des Hautes Études en Santé Publique, Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance électronique des maladies, Paris, France.
antoine.flahault@ehesp.fr

seront contagieux et contribueront sans doute à la dispersion du virus dans la population. On pense aujourd'hui que ce sont les infections *pauci* ou asymptomatiques chez les oiseaux migrateurs et les volailles de marché qui ont contribué à l'extension du virus aviaire H5N1, alors que pour des raisons encore inconnues, chez d'autres oiseaux de la même espèce, le virus était hautement pathogène.

La virulence d'une souche se caractérise, sur le plan épidémiologique, notamment par le taux de létalité (en anglais *case fatality rate*), mais aussi par d'autres indicateurs comme le taux d'hospitalisation. La prédiction de la virulence de la prochaine souche pandémique est, quant à elle, beaucoup plus sujette à controverse. La première raison est que la virulence des souches des trois pandémies passées a présenté une très grande variabilité. La seconde est que l'on ignore encore quelle sera la prochaine souche pandémique ; même si ce devait être le virus A (H5N1), on ne sait pas quel pouvoir pathogène il aurait une fois adapté à une transmission interhumaine efficace. Les recherches les plus récemment publiées sur le virus grippal de type A (H1N1) responsable de la pandémie de 1918-1919, indiquent qu'il serait lui aussi d'origine aviaire, et probablement sans réassortiment génétique avec une souche virale déjà adaptée à l'homme, ce qui aurait été l'une des raisons de sa très haute virulence [2]. En effet, les deux autres pandémies de 1957 (A/H2N2) et 1968 (A/H3N2) auraient été dues à des virus d'origine aviaire également, mais du matériel génétique ayant été échangé avec des virus grippaux déjà connus de l'homme, la virulence de ces souches pandémiques en aurait été considérablement atténuée. Il se trouve que la pandémie de 1918-1919 n'a pas eu le même impact que les deux suivantes, en termes de morbi-mortalité, la première ayant tué entre 20 et 100 millions d'hommes dans le monde, le chiffre le plus communément avancé aujourd'hui se situant autour de 40 millions (soit un taux de létalité de 1 à 3 %), les deux suivantes entre 1 et 4 millions, soit un taux de létalité de l'ordre de 0,4 %. Chaque année la grippe tue entre 250 000 et 500 000 personnes dans le monde (en moyenne 6 000 décès par an en France), soit un taux de létalité estimé à moins de 1 pour 1 000. L'actuelle épizootie de grippe aviaire qui sévit en Asie du Sud Est depuis 1997 fait redouter l'émergence d'une souche à potentiel pandémique chez l'homme. Elle se caractérise par son exceptionnelle virulence chez l'oiseau, mais aussi chez les mammifères. Chez les 333 cas humains de grippe A (H5N1) rapportés par 12 pays au 31 octobre 2007 (Indonésie, 111 cas, Vietnam, 100 cas ; Égypte, 38 ; Thaïlande, 25 ; Chine, 25 ; Turquie, 12 ; Azerbaïdjan, 8 ; Cambodge, 7 ; Irak, 3 ; Laos, 2 ; Nigeria, 1 ; Djibouti, 1), 204 étaient décédés, soit un taux de létalité de 61 % [3]. Cette virulence jamais rencontrée jusqu'à présent pour un virus de la grippe fait redouter une pandémie particulièrement meurtrière. Certes, la plupart des experts s'accordent pour dire qu'en « s'humanisant », c'est-à-dire en s'adaptant à l'homme pour permettre une transmission interhumaine (ce qui n'était pas

encore le cas le 31 octobre 2007), le virus H5N1 perdrait très probablement de sa virulence, car c'est ce que l'on observe usuellement. En raison de ces incertitudes, les estimations de la mortalité prévue lors de la prochaine pandémie sont très grossières, allant de 7,5 à 360 millions, aucune ne retenant cependant les extrêmes que seraient un taux de létalité de 50 % et un taux d'attaque de 30 % de l'humanité. La crainte pandémique est particulièrement redoutable dans les classes d'âges pédiatriques. Aujourd'hui, le virus H5N1 a recruté ses victimes essentiellement parmi les enfants, généralement exposés massivement au virus aviaire (en plumant des oiseaux infectés, ou au contact d'oiseaux vivants infectés). On ne sait pas bien la raison de ce taux d'attaque particulièrement élevé chez les enfants, leur absence d'immunité grippale pourrait en être une explication. Les jeunes, et notamment les très jeunes avaient déjà payé un très lourd tribut à la grippe espagnole. On sait qu'en période pandémique, les jeunes de moins de vingt ans représentent presque la moitié des cas de grippe clinique. Ils jouent un rôle central dans la transmission des virus respiratoires, tant pour des raisons d'ordre immunitaire que pour des raisons liées à leur plus grande promiscuité induite par leurs modes de vie plus collectifs.

Mesures de prévention et de contrôle

Pour comprendre l'origine des recommandations édictées par l'OMS et par les autorités de santé dans les plans qu'elles préparent pour lutter contre la pandémie, il faut revenir à la théorie mathématique des épidémies qui a été pensée au début du siècle dernier par des auteurs comme Ross (1911), puis Soper (1924), et Kermack et McKendrick (1927). Nous la résumerons ici au « théorème du seuil » qui définit le risque épidémique lorsque le taux de reproduction de base, désigné par R_0 (ou nombre de sujets infectés par un sujet index dans une population entièrement susceptible) est supérieur à 1. C'est parce qu'il n'y a pas de transmission interhumaine ($R_0 < 1$), qu'il n'y a pas de pandémie actuelle avec le H5N1. La pandémie se déclarera lorsque $R_0 > 1$. On comprend alors que toutes les mesures visant au contrôle de la pandémie vont avoir pour objectif de faire baisser au-dessous de la valeur 1 le R_0 . Or la théorie des épidémies nous apprend que R_0 est égal au produit $\beta \cdot c \cdot D$, « β » étant la probabilité de transmission du virus entre un sujet contagieux et un sujet susceptible, « c » étant le nombre de contacts « efficaces » caractérisant l'inverse de « la distance sociale » entre les infectieux et les susceptibles, et D la durée de la période contagieuse. Les mesures de prévention et de contrôle visent donc à abaisser les valeurs de chacun de ces trois paramètres. Il se trouve que la valeur de la durée moyenne de la période contagieuse a baissé « mécaniquement » durant l'été 2005, lorsqu'une étude [4] a confirmé qu'elle n'était pas de

4 jours comme de nombreux experts en faisaient jusqu'alors l'hypothèse (basée sur une ancienne étude de 1976 de faible niveau de preuve [5]) mais plutôt de 2,6 jours (nous avançons une valeur de 2,5 jours en 1988 [6]). Ainsi l'estimation historique du R_0 de la pandémie de grippe espagnole de 1918 est passée de 2,7 à 1,8 jour, sans qu'aucune action particulière de prévention n'y soit pour quoi que ce soit. Mais la valeur présumée du R_0 d'une pandémie qui se comporterait comme celle de 1918 restant toujours supérieure à 1, il faut prévoir des mesures visant à l'abaisser au-dessous de 1. Les traitements antiviraux qui diminuent la durée de la maladie d'un jour en moyenne chez les adultes et d'un jour et demi chez les enfants, permettent de diminuer la période de contagiosité et de contribuer à la baisse du R_0 .

Les actions visant à baisser le paramètre « c » auront pour objectif d'augmenter la distance sociale entre les individus infectés et les susceptibles. Ce sont les mesures d'isolement des cas infectés, ou encore des mesures – d'ailleurs prévues dans le plan pandémique français – comme la fermeture des crèches, des écoles, des universités, et plus largement des lieux de rassemblement de population. La réduction des mouvements de population entre dans ce cadre également. On sait le rôle majeur du transport aérien dans la réduction de la distance sociale entre les individus et dans la propagation des maladies à transmission interhumaine. Ce rôle a été clairement démontré par des travaux de modélisation mathématique, tant pour le SIDA [7] que pour la grippe [6, 8-9]. Les travaux qui ont tenté de modéliser l'impact qu'aurait la réduction du transport aérien en cas de pandémie, concluent tous dans le sens d'un faible impact. Ou, pour l'exprimer autrement, un impact ne serait significatif qu'au prix d'un blocage total et sans délai de l'ensemble du transport aérien, ce qui n'est pas un cas de figure réaliste (travaux personnels, en cours). Il y a tout lieu de penser que le transport aérien serait très affecté par une pandémie, si l'on retient l'exemple du SRAS en 2003, mais il ne faut pas attendre de ces mesures une efficacité importante sur la diffusion d'une pandémie grippale.

Les mesures visant à diminuer la probabilité de transmission des sujets contagieux (le paramètre « β » de la formule du R_0) sont le port de masques (que l'on peut considérer comme des « préservatifs » vis-à-vis du risque de transmission aérienne), la vaccination bien sûr, mais aussi les antiviraux utilisés en prévention et/ou en traitement, puisque dans un cas ils diminuent le risque d'infection après un contact infectieux et dans l'autre ils diminuent la charge virale du sujet infectieux. On peut ajouter les traitements symptomatiques des sujets malades, comme les antitussifs et tous les traitements visant à diminuer les excréctions de virus dans l'environnement aérosol immédiat des malades.

Antiviraux : probablement les seules armes disponibles en cas de pandémie

Quatre antiviraux sont actuellement sur le marché (un autre est en cours de développement). Deux, l'oseltamivir (Tamiflu®) et le zanamivir (Relenza®) font partie de la famille des inhibiteurs des neuraminidases. Ils ne permettent pas l'élimination des virus de l'organisme, mais diminuent leur relargage des cellules infectées en bloquant une enzyme virale, la neuraminidase. Ils doivent être administrés dans les 48 heures suivant le début des symptômes, en fait le plus tôt possible, et réduisent la durée des symptômes d'un jour chez l'adulte et d'un jour et demi chez l'enfant, en moyenne. Ils limitent aussi la sévérité de la grippe (non pandémique) en diminuant l'incidence des complications (bronchites aiguës et pneumonies). En septembre 2005, au second congrès européen de la grippe à Malte, une étude a montré pour la première fois une baisse significative des hospitalisations pour grippe et de la mortalité pour grippe grâce aux antiviraux. On ne sait cependant pas ce que feraient ces produits vis-à-vis d'une souche pandémique, en termes de morbi-mortalité, même si actuellement ils restent l'une des seules armes disponibles. Le Relenza® présente deux inconvénients par rapport au Tamiflu® : il n'a pas l'indication dans la prévention de la grippe (aucun dossier n'ayant été déposé en ce sens par le laboratoire), et il s'administre à l'aide d'un inhalateur peu commode d'emploi (bien que séduisant sur le plan physiopathologique, puisque le virus infecte l'homme par la même voie). Il présente en revanche un avantage qui pourrait être stratégique, sa fabrication est synthétique, alors que le Tamiflu® nécessite une matière première à base de fleur d'anis provenant d'Asie et dont la production est nécessairement limitée. Les deux autres antiviraux, l'Amantadine et la Rimantadine ont été largement utilisés dans le passé, notamment lors de la dernière pandémie de 1968, avec certains succès, et une efficacité probablement assez comparable à celle des inhibiteurs des neuraminidases, mais une tolérance nettement inférieure, notamment sur le plan des troubles psychiatriques sévères qui lui ont été attribués. Ces produits ne sont plus commercialisés en France dans cette indication, ils sont cependant peu coûteux et pourraient s'avérer intéressants en cas de pandémie de grande virulence. Aucun essai n'a été publié associant ces produits, alors que l'on pourrait attendre (en théorie) davantage d'efficacité et un moindre risque de résistance avec ces bi- ou des tri-thérapies, comme dans le cas de l'infection à VIH. Le problème des résistances acquises est réel avec les deux « vieux » antiviraux (près de 25 % des souches seraient résistantes), il reste faible dans le cas des inhibiteurs des neuraminidases (moins de 0,4 % des souches testées), mais leur utilisation est récente et est restée modeste dans le monde, et il y a tout lieu de penser qu'elles apparaîtront avec une utilisation plus massive de ces produits, notamment en période inter-pandémique. Il faut

rappeler que les antiviraux ne sont pas indiqués chez les enfants de moins de un an, essentiellement par manque d'essai clinique dans ces classes d'âge. De ce fait, ils ne pourront donc pas être recommandés alors qu'il s'agit d'une des classes les plus à risque de la population, tant en termes de morbi-mortalité attendue, que dans son rôle dans la diffusion du virus dans les autres classes d'âge.

Les vaccins ne devraient pas être disponibles lors de la première vague épidémique

Une course contre la montre sera lancée dès que la souche pandémique sera identifiée. Il est peu probable que les vaccins actuellement disponibles, ni ceux en cours de développement contre le H5N1 soient efficaces contre une souche pandémique qui devrait être « antigéniquement » nouvelle. Il faut environ 6 mois pour développer et produire un vaccin antigrippal lors d'hivers normaux (inter-pandémiques). Si la souche est facilement cultivable, on peut espérer un délai similaire pour disposer des premières doses d'un vaccin pandémique. Les simulations sur ordinateur dont on dispose aujourd'hui laissent penser que la première vague sera déjà passée lorsque le vaccin sera enfin disponible. Faut-il pour autant baisser les bras vis-à-vis d'un vaccin en cas de pandémie, et focaliser les efforts et les investissements ailleurs ? Certainement pas. En effet, lors des pandémies passées, les épidémiologistes ont pu formuler le concept d'« *herald wave* », en Français de *vague annonciatrice*. Les pandémies de 1918-1919 et de 1968-1969, se sont déroulées chacune en deux vagues successives à un an d'écart, et d'intensité en certains endroits supérieure lors de la seconde vague, la première « annonçant » en quelque sorte la seconde [10]. D'autre part, il n'est pas impossible que les efforts conjugués des organisations internationales et des états permettent de retarder de quelques semaines voire de quelques mois la diffusion d'une pandémie au moment de son démarrage. Deux équipes ont publié des travaux encourageants en ce sens [4, 11]. Les efforts conjugués et massifs de prévention et de contrôle pourraient même permettre d'éviter la diffusion d'une pandémie hors du territoire d'origine de l'émergence de la souche. Même si le succès de ces efforts n'était que partiel, par exemple en retardant l'explosion épidémique dans le reste du monde, les quelques mois gagnés pourraient être mis à profit pour le développement et la production de vaccins. Encore faudra-t-il que les laboratoires fabricants aient les plateformes de production dimensionnées pour répondre à la demande qui sera évidemment immense. Ainsi, si les autorités dans la plupart des pays ne recommandaient pas la vaccination antigrippale « classique » des populations non à risque durant l'automne 2005, certaines voix proposaient cependant

que les commandes de ces vaccins classiques soient plus importantes que d'habitude, pour permettre aux laboratoires d'investir davantage dans une production vaccinale délicate et spécialisée qui ne se montera pas du jour au lendemain, en cas de pandémie. D'autres voix suggéraient de proposer une vaccination systématique des personnes en risque de contact avec des virus aviaires, du fait de leur profession ou de leurs habitudes.

Les systèmes de surveillance nationaux et internationaux doivent plus que jamais rester vigilants

En attendant la pandémie, ils doivent nous informer en temps réel de l'évolution de la situation épidémiologique tant sur le plan animal (aviaire, mais aussi mammifères) qu'humain (<http://www.sentiweb.fr>). Une pandémie risque d'être détectée à partir de signaux anormaux en n'importe quel point du monde. Ne montons pas de « lignes Maginot » uniquement en Asie du Sud Est par exemple. Toute augmentation brutale des syndromes grippaux, associée à une sur-morbi-mortalité des classes d'âge jeunes devra faire redouter une souche mutante à potentiel pandémique, fût-elle observée en Belgique, en Roumanie, en France, ou au Vietnam. En attendant la pandémie, les États doivent continuer à se préparer, à sans doute réfléchir mieux encore les modes de production, de stockage et de dispensation des vaccins et des antiviraux. Faut-il inciter les citoyens qui le demandent à constituer leurs stocks d'antiviraux à domicile, et ainsi diminuer l'afflux des demandes inéluctable en cas de pandémie ? Est-il optimal que certains laboratoires livrent des antiviraux en vrac aux États, dans ce cas qui conditionnera ces produits en vrac et avec quelle garantie de qualité ? L'armée française a breveté une nouvelle forme galénique (en comprimés) du Tamiflu® ; va-t-on profiter de la période pré-pandémique pour « tester » la capacité de production à grande échelle de cette nouvelle forme et son utilisation dans la vie réelle, sachant que pour tous les groupes pharmaceutiques la galénique des inhibiteurs de neuraminidase est un casse-tête ? Comment les États achemineront-ils les antiviraux vers leurs citoyens dans des délais très courts (les antiviraux doivent être prescrits et administrés dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes) ? Ne faut-il pas penser aussi à réactiver les productions d'antiviraux plus anciens, moins coûteux et aussi efficaces que les nouveaux ? On sait qu'ils sont moins bien tolérés que les nouveaux, mais ils pourraient suppléer d'éventuelles carences prévisibles, voire s'ajouter aux nouveaux en cas d'émergence de résistances en cours de pandémie ? On sait que les inhibiteurs M2 (amantadine et rimantadine) présentent déjà des résistances au H5N1 [12] et que leur intérêt curatif risque d'être limité, au moins en monothérapie, mais on sait aussi (avec le sous-type H3N2) qu'ils engendrent peu de résistances en traitement préventif, et l'essentiel des résistances connues en traitement curatif. Leur

place dans le traitement préventif et leur éventuel rôle dans des chimiothérapies curatives combinées (bi- ou tri-thérapies) ne mérite-t-elle pas d'être considérée et leur production relancée ? En attendant la pandémie, les États doivent aussi renforcer leur concertation pour tenter d'enrayer l'épizootie, voire la « panzootie » de grippe aviaire qui sévit depuis 1997 en Asie et qui s'étend depuis l'été-automne 2005 vers le continent européen. Les efforts de lutte et de contrôle contribueront peut-être à retarder, sinon à éliminer le risque pandémique vis-à-vis du virus A (H5N1), et la préparation des États limitera les conséquences que nombre d'experts de par le monde redoutent aujourd'hui.

Références

- 1 Flahault A, Dias-Ferrao V, Chaberty P, Esteves K, Valleron AJ, Lavanchy D : FluNet as a tool for global monitoring of influenza on the Web. *JAMA* 1998 ; 280 : 1330-2.
- 2 Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Tautenberger JK, Palese P, Garcia-Sastre A : Characterization of the reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. *Science* 2005 ; 310 : 77-80.
- 3 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_10_31/en/index.html
- 4 Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meechai A, Iamsrithaworn S, Burke D : Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005 ; 437 : 209-14.
- 5 Elveback LR, Fox JP, Ackerman E, Langworthy A, Boyd M, Gatewood L : An influenza simulation model for immunization studies. *Am J Epidemiol* 1976 ; 103 : 152-65.
- 6 Flahault A, Letrait S, Blin P, Hazout S, Ménares J, Valleron AJ. Modelling the 1985 Influenza epidemic in France. *Stat Med* 1988 ; 7 : 1147-55.
- 7 Flahault A, Valleron AJ : HIV and travel: no rationale for restriction. *Lancet* 1990 ; 336 : 1197-98.
- 8 Rvachev, L. and I.M. Longini, Jr. : A mathematical model for the global spread of influenza. *Math Biosci* 1985 ; 75 : 3-22.
- 9 Grais RF, Ellis JH, Glass GE : Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza. *Eur J Epidemiol* 2003 ; 18 : 1065-72.
- 10 Thacker SB : The persistence of influenza A in human populations. *Epidemiol Rev* 1986 ; 8 : 129-42.
- 11 Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Cummings DA, Halloran E : Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005 ; 309 : 1083-87.
- 12 Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1363-73.