

Influenza : le risque pandémique

Influenza : the pandemic risk

par

Snacken R.¹

Abstract

There are two types of epidemic influenza. On the one hand, there are the almost yearly recurring epidemics with variable intensity. They are due to circulation of an influenzavirus with minor mutations in capsular proteins. On the other hand, there are the influenza epidemics with a pandemic style of which the onset is unpredictable. They cause a high mortality, such as the Spanish influenza in 1918, which caused 20 million deaths. An influenza pandemic is due to an upcoming influenzavirus A as a result of a genetic transformation or by a reappearing old virus, and its explosive propagation in time and space. This influenzavirus presents new antigenic properties for which the population doesn't possess any immunoprotection.

Within the framework of the Sanitary Plan for Infectious Diseases of the Ministry of Social Affairs, Public Health and Environment, a Belgian action plan has been made in case of influenza pandemic. The major objective of the plan is to reduce as much as possible, the catastrophic impact that could be the result of an influenza pandemic. Respecting strictly the measures in the plan, from the prepandemic period until

¹ Institut Scientifique de la Santé Publique – Louis Pasteur, Service d'Epidémiologie, Rue Juliette Wytsman 14, B-1050 Bruxelles, Belgique.

eruption of the virus, should make it possible to avoid extreme measures such as the closing of public services. When an enhancing strain emerges without any epidemic propension, epidemiological surveillance can avoid useless measures, like the systematic vaccination of the population with a specific but quickly made vaccine.

Key-words

Influenza, pandemic, action plan.

Introduction

La grippe est une maladie respiratoire particulièrement contagieuse puisqu'elle peut communément atteindre en quelques semaines 5 à 10% de la population. Les épidémies annuelles dues à la circulation d'un virus influenza ayant subi de légères variations au niveau de sa capsule protidique, sont responsables d'importantes morbidité et mortalité. En plus de ces épidémies quasi annuelles, l'apparition intempestive d'une toute nouvelle souche virale influenza suite à un mécanisme génétique rare, au sein d'une population immunologiquement réceptive, est susceptible de provoquer une pandémie grippale dont les moyens de lutte et de contrôle diffèrent des moyens usuels. La pandémie grippale peut se définir comme suit :

- l'émergence d'une souche nouvelle d'un virus influenza humain constitué d'une hémagglutinine capsulaire différente de celle ayant circulé récemment,
- une propagation explosive dans le temps et l'espace de cas au sein de populations humaines immunologiquement réceptives, avec un taux d'attaque et un taux de létalité particulièrement élevés.

La lutte et le contrôle des épidémies interpandémiques ainsi que des pandémies grippales diffèrent entièrement, notamment par l'ampleur des moyens à mettre en œuvre.

Historique des pandémies grippales

Les épidémies de grippe ont déjà été décrites quatre siècles avant notre ère par Hippocrate et c'est en 1933 que le virus influenza A fut

identifié comme étant responsable de l'infection grippale. Depuis, deux autres sous-types différents, B et C, ont été mis en évidence, mais ils ne jouent aucun rôle dans la genèse des pandémies grippales. Depuis 1580 après J.C., pas moins de 31 épidémies répondant aux critères d'une pandémie furent documentées. Trois pandémies grippales dominèrent ce siècle: la grippe espagnole en 1918, la grippe asiatique en 1957 et la grippe de Hong Kong en 1968 (1). La Figure 1 montre l'incidence et la prévalence des souches virales durant le XX^e siècle, tous les événements antérieurs à l'identification du virus influenza en 1933 étant basés sur des présomptions ainsi que sur des études sérologiques.

La première pandémie grippale fut responsable de plus de 20 millions de morts dans le monde et affecta de façon inhabituelle les jeunes adultes qui représentèrent plus de la moitié des décès (2). Malgré le caractère explosif des pandémies grippales, la dispersion dans le temps et l'espace se fait souvent en deux ou trois vagues séparées par plusieurs semaines ou mois d'intervalle, la première vague n'étant pas nécessairement la plus sévère. Ainsi en Belgique, deux intervalles de trois mois furent observés entre les trois vagues successives de la grippe espagnole (3) et en Grande-Bretagne en 1968, la pandémie s'est étalée sur plus d'une année (4). Même si la propagation sera plus rapide en cas de nouvelle pandémie étant donné les moyens de communications actuels, cette observation est essentielle dans la mesure où un délai de six mois devrait permettre

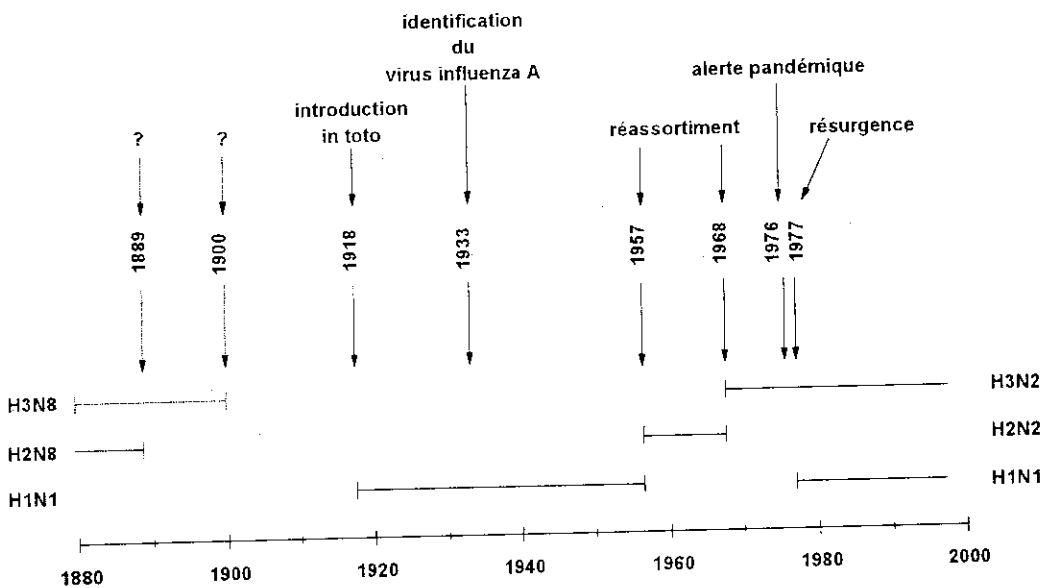


Fig. 1: Prévalence des souches influenza A au cours du temps (lignes horizontales) et incidence des pandémies grippales et des alertes pandémiques (flèches verticales).

de préparer en urgence un vaccin monovalent contre la souche virale incriminée. En 1976, une alerte pandémique fut déclenchée par une épidémie très localisée dans une caserne américaine du New Jersey due à un virus porcine que l'on pensait être proche du sous-type H1N1 de 1918 (5). Bien que l'épidémie fût très limitée, les autorités des Etats-Unis décidèrent la fabrication en urgence d'un vaccin et la mise en route d'une vaccination de toute la population américaine. Cette campagne dut être arrêtée après que plus de 40 millions de doses furent administrées vu l'absence de signe pandémique et des effets secondaires neurologiques que l'on prêtait à la vaccination (6). En 1977 apparut la grippe russe due à la résurgence du virus influenza A(H1N1) qui avait disparu lors de la pandémie de 1957. Son incidence resta limitée en nombre et seuls les moins de 20 ans qui n'avaient jamais connu le virus furent infectés. Le risque pandémique est donc d'autant plus grand que le virus n'a pas circulé dans le réservoir humain depuis plus d'un demi-siècle (7).

Genèse d'un virus pandémique

Les deux protéines de surface, hémagglutinine (H) et neuraminidase (N), subissent à intervalles réguliers des mutations légères de leurs acides aminés (8). Cette dérive antigénique (« antigenic drift ») ne modifie pas la structure du virus en profondeur, mais nécessite néanmoins une adaptation continue du vaccin pour obtenir une concordance antigénique entre les souches vaccinales et circulantes. Ces mutations sont responsables d'épidémies quasi annuelles, dites interpandémiques, d'intensité variable.

D'un autre côté, plusieurs théories expliquent le mécanisme d'apparition tout-à-fait différent des virus pandémiques qui fait suite soit à un réassortiment génétique (« antigenic shift ») entre les gènes des virus humains et animaux, soit à une résurgence d'un virus n'ayant plus été isolé chez l'homme depuis longtemps. Le mécanisme de résurgence n'est pas connu mais il est possible qu'il soit dû au transfert direct à l'homme d'un virus aviaire (9).

Le virus de la grippe est largement répandu dans le réservoir animal et particulièrement chez les oiseaux, cochons et chevaux. Le réassortiment a lieu lors d'une infection mixte chez le cochon par un virus aviaire et un virus humain. Ces deux derniers échangent un ou plusieurs segments d'A.R.N. et créent ainsi un nouveau virus au sein du cochon, jouant le rôle d'hôte (« mixing vessel ») qui peut ainsi

réinfecter l'homme (10). Plusieurs données indiquent que l'apparition des souches pandémiques de 1957, 1968 et 1977 eurent lieu en Chine où les pratiques agricoles ainsi que la cohabitation étroite et prolongée de la nombreuse population tant humaine qu'animale, ont favorisé ce phénomène de segmentation du génome ainsi que l'émergence d'une nouvelle souche virale. De plus, les fortes différences de climat entre le Nord et le Sud permettent au virus de circuler à n'importe quel moment de l'année dans le pays. Toutefois, deux événements récents furent décrits en Europe: l'isolement de réassortants A(H3N2) aviaires chez deux enfants hollandais infectés par transmission porcine en 1993 (11), et celui d'un virus A(H7N7) aviaire chez un adulte en Grande-Bretagne (12). Si l'épicentre le plus probable de l'émergence d'une souche pandémique reste la Chine, les isollements de souches au potentiel pandémique, aux Etats-Unis en 1976 et en Europe en 1993 et 1997, démontrent que la détection par surveillance épidémiologique se doit d'être ubiquitaire.

Surveillance et contrôle d'une pandémie grippale

La réponse à une pandémie grippale doit se faire aux niveaux national et international. Un groupe de travail international préalablement désigné par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) et en collaboration avec les Centres Internationaux de Référence, aura pour tâches de:

- déclarer l'identification d'une souche virale nouvelle et le début éventuel d'une pandémie;
- disséminer l'information;
- fournir le matériel nécessaire issu de la nouvelle souche pandémique pour la production d'un vaccin monovalent;
- préparer les réactifs pour une identification rapide du nouveau virus;
- proposer les recommandations essentielles: mise en route de la production du vaccin, désignation des groupes prioritaires, nombre de doses recommandées.

D'un autre côté, chaque pays est invité à mettre en place un Comité National et à élaborer un plan d'action. Dans ce sens, le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement a élaboré en Belgique un plan d'action en cas de pandémie grippale qui entre dans le cadre du Plan Sanitaire reprenant un

ensemble de pathologies infectieuses susceptibles de menacer la population. La réalisation de ce plan d'action en cas de pandémie grippale repose sur la mise en place d'un groupe de travail ainsi qu'une approche multidisciplinaire. Plusieurs représentants d'institutions concernées y participent, à savoir toutes les administrations ayant la Santé dans leur compétence, les spécialistes scientifiques des principales universités de notre pays ainsi que quelques représentants des firmes pharmaceutiques produisant ou important en Belgique le vaccin anti-influenza. Les tâches assignées à ce groupe de travail divisé en plusieurs cellules sont :

- gestion centrale et décision: mise en place d'un plan d'action fonctionnel, préparation de la phase inter-pandémique, gestion de la commission, désignation des tâches, aspects logistiques, etc.;
- produits pharmaceutiques: solutions adéquates pour la riposte vaccinale et chimioprophylaxique par les médicaments anti-virales;
- communications: recueil et validation d'informations (inter)nationales ainsi que réponse à tous les problèmes de communication soulevés (vers les médecins, le public, les médias);
- appui scientifique: conseil et support scientifique à toutes les décisions prises ou à prendre;
- impact: évaluation permanente de la sévérité de la pandémie et choix du scénario.

Plan national d'action

Le plan d'action élaboré en Belgique est fonction de deux critères majeurs: la progression de la pandémie dans le temps et l'espace ainsi que la virulence de la souche incriminée.

Critères de progression spatio-temporelle

- phase 0: période interpandémique
- phase 1: alerte pandémique
- phase 2: pandémie en dehors de l'Europe occidentale
- phase 3: pandémie dans les pays limitrophes
- phase 4: pandémie déclarée en Belgique
- phase 5: période postpandémique.

Critères de gravité

Lors du premier congrès international qui eut lieu sur le sujet à Berlin en 1993, plusieurs recommandations ont été adressées aux Ministères nationaux de Santé Publique, aux firmes pharmaceutiques concernées, aux institutions de recherche ainsi qu'à l'O.M.S. (13). Ces recommandations suggèrent d'élaborer un plan d'action sur base d'un taux d'attaque de 25%. Néanmoins, comme les conséquences de la survenue d'une nouvelle souche grippale sont tout-à-fait imprévisibles, il semble raisonnable d'envisager plusieurs situations alternatives plausibles (Tableau 1):

- scénario I: une souche pandémique est détectée mais aucune dispersion épidémique n'est signalée (alerte pandémique), ou uniquement quelques cas, qui restent limités dans le même endroit géographique (école, corps d'armée,...);
- scénario II: il y a des signes de dispersion pandémique dont l'impact serait comparable à une épidémie sévère mais non pandémique, soit un accroissement de l'absentéisme scolaire et du nombre de consultations pour infections respiratoires aiguës d'au moins 10%;
- scénario III: le pourcentage de consultations chez le généraliste oscille entre 30 et 50%; une augmentation d'au moins 50% de la demande hospitalière est enregistrée;
- scénario IV: tous les indicateurs dépassant largement les chiffres repris dans les scénarios précédents sont réunis impliquant la nécessité d'utiliser des mesures exceptionnelles de contrôle et de prise en charge.

La décision des mesures à prendre sera fonction de ces critères. Même si elle ne peut constituer la première mesure à prendre, la vaccination reste cependant la réponse la plus appropriée en terme d'efficacité. En cas de sévérité modérée, la seule vaccination des personnes à risque ou prioritaires peut être envisagée. En cas de résurgence, le choix des personnes à vacciner pourra se baser sur l'âge des individus en fonction de l'année de disparition du virus. En cas de scénario catastrophique, la vaccination doit être administrée à toute la population. En cas de vaccination sélective, des mesures destinées à préserver toute équité doivent être garanties. Par contre, en cas de sévérité nulle ou faible, l'attentisme sera de rigueur.

Le nombre nécessaire de doses de vaccin sera déterminé en fonction du scénario choisi: aucune dose en cas de scénario I,

TABLEAU 1
Impact selon le type de scénario pandémique

	Emergence d'une souche potentiellement pandémique (Scénario I)	Epidémies interpandémiques de grippe (Scénario II)	Pandémies de grippe modérée et sévère (Scénario III)	Pandémie de grippe gravissime (Scénario IV)
Année de référence	1976	1970-1995	1957 et 1968	1918
Incidence	E.-U. : 500 cas (14)	E.-U. 1977-78 et 1980-81 : 16 à 19% de la population (16)	E.-U. 1968 : 27% de la population (20)	monde : 1/4 à 1/2 de la population totale (21)
Absentéisme scolaire	néant	non disponible	E.-U. 1968 : 50% des enfants (20)	non disponible
Consommation de soins	néant	Belgique 1989 : 40% des consultations chez le médecin généraliste (17)	non disponible	non disponible
Consommation médicamenteuse	néant	Belgique 1993 : 26% d'augmentation (18)	non disponible	non disponible
Mortalité	1 décès (15)	G.-B. 1989 : 30 000 (19)	E.-U. : 40 000 en 1957 et 30 000 en 1968 (21)	monde : 20 à 40 millions (21)

3 000 000 doses en cas de scénarios II et III et 10 000 000 doses en cas de scénario IV. En cas de résurgence, le nombre peut être limité en fonction de l'âge aux seules personnes n'ayant aucune protection immunologique.

Le bénéfice attendu d'une vaccination étendue peut être estimé comme suit: à supposer que la souche préparée en urgence corresponde à la souche circulante, que le taux d'attaque est de 25%, que 90% de la population est vaccinée, que l'efficacité clinique du vaccin est de 90% et que le taux de létalité est de 2,5%, il faut s'attendre à 12 000 décès observés et 50 000 décès évités pour l'ensemble du pays.

Selon la progression et la sévérité de la pandémie, les actions suivantes seront entreprises:

— Phase 0 (Période interpandémique)

Il s'agit de la période la plus longue durant laquelle le groupe de travail sera mis en place, le plan sera continuellement mis à jour, les tâches attribuées, l'inventaire des institutions et personnes concernées établi, l'identification des personnes susceptibles d'être vaccinées faite, l'information de la presse et du corps médical réalisée, augmentation de la couverture vaccinale des personnes à risque contre le *Streptococcus pneumoniae*.

— Phase 1 (Emergence d'une souche nouvelle ou résurgence d'une souche ancienne)

Durant cette phase d'alerte, convocation du Comité d'action, accroissement des mesures normales de surveillance, choix du scénario le plus probable et suivi des recommandations de l'O.M.S. en matière de vaccination.

— Phase 2 (Pandémie en dehors de l'Europe occidentale)

Mise en place des mesures destinées à la vaccination ainsi qu'à l'usage des médicaments anti-virales.

— Phase 3 (Pandémie dans les pays limitrophes)

Selon le scénario, essentiellement mobilisation des ressources supplémentaires et surveillance accrue pour détecter toute flambée épidémique dans notre pays.

— Phase 4 (Pandémie en Belgique)

Toutes les mesures destinées à un travail efficace des médecins ambulatoires, à une action concertée au sein des hôpitaux, à la limitation des rassemblements dans les lieux publics devront être prises. La collaboration des communes ainsi que des administra-

tions du Ministère de l'Intérieur sera sollicitée. Lors de la diminution du nombre de cas, une attention particulière sera prêtée à l'écllosion d'une vague ultérieure.

— Phase 5 (Période postpandémie)

Evaluation de l'impact de la pandémie et études sérologiques. La décision du retour à la phase 0 se fera suite à la déclaration officielle par l'O.M.S. de la fin de la pandémie.

Conclusion

Actuellement les épidémies annuelles de grippe font l'objet d'une surveillance épidémiologique dans la plupart des pays occidentaux. Le cas particulier de l'apparition d'un virus grippal de type pandémique nécessite une approche différente et des mesures de contrôle et de surveillance particulières, étant donné l'impact énorme que peut provoquer un tel virus, comme la désastreuse grippe espagnole en 1918. C'est pourquoi, suite aux recommandations de l'O.M.S., un plan d'action national a été élaboré avec le concours des instances fédérales, communautaires et régionales ainsi que le monde scientifique. Ce plan d'action envisage tous les scénarios possibles et les mesures préconisées, comparables à celles déjà existantes dans d'autres pays, ont pour but de réduire autant que possible l'impact d'une pandémie et éviter que des situations extrêmes ne se produisent. Ce plan ne peut rester statique, doit être amélioré et mis à jour de façon permanente. Il entre dans le cadre du plan sanitaire des maladies infectieuses et constitue une des premières applications pratiques du projet Medibel-Net destiné à mettre en place une structure performante de télécommunications à des fins de Santé Publique.

Remerciements

L'auteur remercie particulièrement tous les membres du groupe de travail interdisciplinaire qui ont participé à l'élaboration de ce plan d'action en cas de pandémie grippale.

Résumé

Il existe deux types d'épidémie de grippe: d'une part, les épidémies quasi annuelles de sévérité variable dues à la circulation d'un virus influenza ayant subi des mutations de ses protéines capsulaires, et d'autre part, les épidémies grippales d'allure pandémique dont l'apparition est imprévisible et qui peuvent être particulièrement meurtrières comme la grippe espagnole en 1918, avec plus de 20 millions de décès. Une pandémie grippale est due à l'émergence d'un virus influenza A issu d'un réassortiment génétique ou à la résurgence d'un virus ancien ayant disparu, ainsi qu'à sa propagation explosive dans le temps et l'espace. Ce virus présente de nouvelles propriétés antigéniques contre lesquelles la population ne possède aucune protection immunitaire.

Dans le cadre du Plan Sanitaire des Maladies Infectieuses du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement, un plan d'action en cas de pandémie grippale a été élaboré en Belgique. L'objectif majeur de ce plan est de réduire autant que possible l'impact catastrophique que pourrait avoir une pandémie grippale. Le strict respect des mesures reprises dans ce plan, dès la période pré-pandémique jusqu'à l'irruption du virus, devrait permettre de ne pas devoir recourir à des mesures extrêmes, telles que la fermeture des établissements publics. De même en cas d'émergence d'un virus menaçant se limitant à quelques cas sporadiques mais n'ayant aucune propension épidémique, une surveillance épidémiologique renforcée devrait permettre de ne pas prendre des mesures qui s'avèreraient inutiles par la suite, comme une vaccination systématique de la population par un vaccin spécifique fabriqué en urgence.

Mots-clés

Influenza, pandémie, plan d'action.

Samenvatting

Er bestaan twee soorten griep-epidemies: enerzijds, de bijna jaarlijks optredende griep-epidemie van wisselvallige omvang ten gevolge van een circulerend influenzavirus dat mutaties onderging van zijn enveloppe-proteïnen en anderzijds, een griep-epidemie die op onvoorspelbare tijdstippen optreedt en bijzonder dodelijk kan zijn, zoals de Spaanse griep in 1918 verantwoordelijk was voor meer dan 20 miljoen overledenen. Een griep-pandemie treedt op door verspreiding van het influenzavirus, ontstaan ten gevolge van een genetische herschikking, of door het heroptreden van een oud en verdwenen virus dat zich explosief verspreidt in tijd en ruimte. Het influenzavirus vertoont antigenische eigenschappen waarvoor de bevolking niet immuun is.

In het kader van het Gezondheidsplan voor Infectieuze Aandoeningen van het Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu, werd een actieplan opgesteld voor het geval zich een griep-epidemie voordoet. Het doel van dit plan is eventuele catastrofale gevolgen van een griep-epidemie te beperken. De voorzorgsmaatregelen van het plan in acht nemen, vanaf de prepandemische periode en vooraleer het virus daadwerkelijk verschijnt, vermijdt dat men zijn toevlucht zoekt in drastische middelen, zoals het sluiten van openbare diensten. Wanneer een virusstam verschijnt en

verantwoordelijk is voor een aantal sporadische gevallen, vermijdt een versterkte epidemiologische surveillance maatregelen die achteraf onnodig blijken, zoals het systematisch inenten van de bevolking met een specifiek vaccin.

Sleutelwoorden

Influenza, pandemie, actieplan.

Références

1. MARWICK C. Readiness is all: Public Health experts draft plan outlining pandemic influenza response. *JAMA* 1996; 275: 179-180.
2. DE GOOIJER A C. De Spaanse Griep van '18. Edited by Philips-Duphar Amsterdam. ISBN 90 6278 7517, 1978; 108-109.
3. COLLARD A. La grippe et son histoire. *Rev Méd Brux* 1974; 30: 61-77.
4. STUART-HARRIS C H. Pandemic influenza: An unresolved problem in prevention. *J Infect Dis* 1970; 122: 108-115.
5. ANONYMOUS. Pandemic and interpandemic influenza A. *BMJ* 1976; 730-731.
6. STUART-HARRIS C H, SCHILD G C, OXFORD J S. Influenza: the viruses and the disease. Pub. Edward Arnold 1985.
7. KILBOURNE E D. Influenza pandemics in perspective. *JAMA* 1977; 237: 1225-1228.
8. SCHILD G, ROBERTSON J, WOOD J. Influenza viruses and vaccines. In: Myint S, Taylor-Robinson D (ed.), *Viral and other infections of the human respiratory tract 1*. Chapman & Hall 1996; 251-274.
9. WEBSTER R G, BEAN W J, GORMAN O T et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 159-179.
10. SCHOLTISSEK C. Molecular aspects of the epidemiology of virus disease. *Experimentation* 1987; 43: 1197-2001.
11. CLAAS E C J, JAWAOKA Y, DE JONG J C et al. Infection of Children with Avian-Human Reassortant Influenza virus from pigs in Europe. *Virology* 1994; 204: 453-457.
12. KURTZ J, MANVELL R J, BANKS J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996; 348: 901-902.
13. AYMARD M, COX N, DUBOIS G, GHENDON Y, HANNOUN C, HAMPSON A et al. Recommendations of the 7th European Meeting of Influenza and its Prevention. *Eur J Epidem* 1994; 10: 525-526.
14. HILLEMANN M R. Cooperation between government and industry in combating a perceived emerging pandemic. *JAMA* 1996; 275: 241-243.
15. SENECA. *H. influenzae*: Epidemiology, Etiology, Immunization And Management. *Am Ger Soc* 1980; 28: 241-250.
16. MONTO A S, SULLIVAN K M. Acute Respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidem Infect* 1993, 110: 145-160.
17. SNACKEN R, LION J, VAN CASTEREN V et al. Five Years of Sentinel Surveillance of Acute Respiratory Infections (1985-1990): The Benefits of an Early Warning System. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 485-486.

-
18. SNACKEN R. Weekly monitoring of Influenza Impact in Belgium (1993-1995). *PharmacoEconomics* 1996; 9 Suppl. 3: 34-37.
 19. ASHLEY J, SMITH T, DUNNEL K. Deaths in Great Britain Associated with the influenza epidemic of 1989-90. *Pop Trends* 1991; 65: 16-20.
 20. STUART-HARRIS C H. Pandemic influenza : An unresolved problem in prevention. *J Infect Dis* 1970; 122: 108-115.
 21. GHENDON Y. Introduction to Pandemic Influenza through History. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 451-453.