

- Situation en Tunisie
- Changement de l'attitude de l'OMS dans le suivi et la surveillance de la pandémie de grippe A/H1N1
- L'obésité se révèle être un nouveau facteur de risque pour les formes graves de grippe A/H1N1
- La virulence du H1N1 ? On n'en sait encore rien aujourd'hui

## Situation en Tunisie : Le 19 Juillet 2009

Le nombre de cas confirmé est, au 19/7/2009, de 14 cas. 11 cas importés des USA (2), Canada (2), Angleterre (2), Malaisie (1), France (1), Espagne (2), Arabie Saoudite (1) et 3 cas sont des cas secondaire liés à un cas importé

## Simulation : Le 1<sup>er</sup> Janvier 2010, dans l'une des circonscriptions sanitaires du pays

Le Dr. M.M. Médecin de la Santé Publique, raconte sa journée du **01/01/2010** : Il s'agit du jour de l'an (habituellement férié) et le Centre de Santé de Base (CSB) est ouvert. Le nombre de malades ne cesse d'augmenter au C.S.B, depuis maintenant 3 semaines, et c'est le cas pour les autres CSB. Nous avons recensé durant ces trois dernières semaines 130 malades par jour, au lieu de 70, en moyenne habituellement, pour pareille période. Nous sommes tous fatigués et nous attendons avec impatience la fin de l'épidémie. On est d'autant plus fatigué qu'on a dû changer d'horaires de travail : on ouvre tôt le matin pour travailler toute la journée : c'est la seule façon de s'en sortir, sinon on aurait eu des malades grippés contagieux entassés les uns sur les autres. L'autre cause de fatigue est liée à notre faible effectif. Certains parmi nous sont tombés malades et ont dû s'absenter. On a dû aussi, répartir nos effectifs sur toute la journée pour garder le C.S.B ouvert plus longtemps. On a dû aussi assurer des consultations dans d'autres C.S.B qui n'avait pas assez d'effectifs.

Heureusement qu'on s'était préparé à cette éventualité.

On a établi une nouvelle organisation avec redéploiement des effectifs sur tous les C.S.B de la circonscription sanitaire pour que les malades puissent consulter rapidement. D'autres activités comme le scolaire ont dû être suspendues, en attendant que la situation revienne à la normale. On se contente de faire surveiller la situation de la grippe dans les établissements par les infirmiers scolaires et nous n'intervenons qu'en cas de cas groupés pour décider des évictions ou de fermeture de classes.

Les stocks de médicaments ayant été renfloués, nous avons pu donner les médicaments et renvoyer les malades chez eux, avec un certificat médical (CM) de repos de sept jours pour ceux qui travaillent. Ne tenant pas à avoir le reste des membres de la famille, le lendemain au CSB, on leur expliquait comment ils devaient faire pour ne pas les contaminer, et si cela arriverait, ce qu'il devrait faire et quand est ce qu'il faudrait en conseillant que le repos au domicile était la meilleur moyen pour empêcher la diffusion de la maladie.

Les cas se ressemblent et sont le plus souvent bénins. On leur prescrit souvent un traitement symptomatique et on fait attention aux signes de gravité, aux sujets à risque et aux sujets qui rechutent ou qui n'évoluent pas favorablement. Dans de telles situations, on les adresse à l'hôpital, pas par le biais des urgences selon un circuit qui a été défini en commun avec l'équipe de l'hôpital. On ne demande pas d'examen biologique pour confirmer le diagnostic et on se contente de faire 2 ou 3 prélèvements par semaine chez des malades grippés pour vérifier qu'il s'agit toujours du H1N1.

On a dû séparer les malades grippés des autres, pour éviter à ce que les femmes du prénatal et les chronique partagent les même zones de fréquentation avec les grippés, car s'il fallait quand même qu'ils attrapent la grippe, nous ne voulions pas que cela soit par notre faute.

Notre ouvrier, Am Ali, s'est vu octroyer une tâche importante. Il se met à l'entrée du CSB et s'enquiert du motif de consultation des personnes qui se présentent. Si elles ont les signes d'une grippe, il délivre un masque chirurgical au malade, renvoie les accompagnateurs du malade non indispensables, et dirige le malade avec son masque vers la salle d'attente dans la zone dédiée aux malades atteints de grippe. Pour les personnes, qui viennent pour autre chose que la grippe, il leur demande de revenir plus tard et de se présenter pendant l'horaire qui leur est réservé. Dans les C.S.B exigus, on a dû, pour séparer les malades grippés des autres, procéder autrement. On passe les non grippés de 8h à 10h30, puis on ouvre le C.S.B uniquement pour les grippés de 10h30 à 18h00. Il y'a bien entendu, des régions et des circonscription sanitaires qui se sont organisées autrement, mais chez nous, cela a bien marché parce que les citoyens ont été vite informés sur cette organisation et l'ont accepté.

En dehors de l'horaire de travail, on laisse s'aérer le C.S.B pendant toute la nuit pour chasser les virus de l'air et on fait un grand nettoyage de la salle d'attente, poignets de porte, surfaces, tous les soirs...etc.

La direction régionale suit très attentivement la situation, c'est pourquoi nous lui envoyons un rapport tous les jours.

### **Changement d'attitude de l'OMS dans le suivi et surveillance de la pandémie de grippe A/H1N1**

La pandémie 2009 continue à évoluer, elle se propage au niveau international avec une vitesse sans précédent. Dans des pandémies passées, les virus grippaux ont mis plus de six mois pour avoir une propagation aussi large que celle que le nouveau virus H1N1 a atteinte en moins de six semaines.

Le nombre croissant de cas dans beaucoup dans les pays qui ont une transmission communautaire soutenue rend extrêmement difficile, sinon impossible, la confirmation de tous les cas au laboratoire.

L'OMS renonce à publier les mises à jour sur le décompte du nombre de cas confirmés par pays et n'émettra plus que des mises à jour régulières sur les pays nouvellement affectés, le nombre de cas groupés hebdomadaires et des données d'épidémiologie descriptive sur les cas initiaux dans un pays.

Pour les pays ayant déjà une transmission communautaire, le suivi devra procéder dorénavant comme pour la surveillance de l'activité de la grippe saisonnière. Le décompte des cas n'est plus essentiel dans ces pays pour surveiller le niveau ou la nature du risque posé par le virus pandémique ou pour guider l'exécution des mesures de réponse les plus appropriées.

Tous les pays devront continuer à suivre attentivement la survenue d'événements peu communs, tels que des groupements de cas d'infections graves ou mortelles par le virus de la pandémie (H1N1) 2009, les regroupements de cas de maladies respiratoires exigeant l'hospitalisation, ou la survenue de modèles cliniques non expliqués ou peu habituels liés aux cas sérieux ou mortels. D'autres indicateurs éventuels de changement du modèle actuel de la maladie incluent les changements inattendus, peu communs ou notables dans les modèles de transmission. Les indicateurs permettant cette vigilance peuvent inclure les changements dans les taux d'absentéisme dans les écoles ou dans les lieux de travail, ou l'observation de formes plus graves de la maladie, détectées, par exemple, par une montée subite du nombre de consultations dans les urgences hospitalières.

## L'obésité se révèle être un nouveau facteur de risque pour les formes graves de grippe A/H1N1

Date: Sat 11 Jul 2009, Source: Reuters AlertNet  
<<http://www.alertnet.org/thenews/newsdesk/N10537105.htm>>

Les personnes obèses, mais par ailleurs en bonne santé, peuvent être particulièrement à risque pour les complications graves et mortelles de la nouvelle grippe pandémique (H1N1) 2009.

Des chercheurs Américains ont rapporté, le 10 juillet 2009, cette conclusion obtenue à partir d'une observation de 10 malades, hospitalisés dans un Hôpital du Michigan, ayant présenté des formes graves de grippe et qui ont été mis sous ventilation artificielle. Trois sont décédés, 9 sur 10 étaient obèses, 7 étaient de grands obèses, dont 2 des 3 décédés.

L'étude, publiée par anticipation, dans le MMWR hebdomadaire du CDC (Ce rapport est disponible sur *le site du MMWR* (<http://www.cdc.gov/mmwr>), suggère également que les médecins peuvent, sans risque, doubler la dose habituelle de l'oseltamivir (Tamiflu) et en prolonger la durée.

Elle donne à croire que l'infection A/H1N1, peut donner des complications particulièrement sévères chez les patients obèses.

5 parmi ces patients ont eu selon toute évidence des embolies pulmonaires. Ce qui n'était pas auparavant décrit chez les patients présentant des infections grippales graves.

Les médecins du centre médical Universitaire du Michigan ont étudié ces 10 cas de patients admis, dans cette unité de soins intensifs universitaire, pour syndrome de détresse respiratoire aigu grave secondaire à une infection A/H1N1. Parmi les 10 patients, 9 étaient obèses, ayant un index de masse corporelle (BMI) supérieur à 30, 7 parmi eux étaient de grands obèses ayant un BMI > à 40.

La forte prévalence de l'obésité dans cette série est frappante.

Le but de l'étude n'était pas de rechercher les facteurs de risque particuliers pour la grippe grave dont l'obésité, mais les chercheurs étaient étonnés de voir que 7 des 10 patients étaient de grands obèses. 9 ont eu de multiples défaillances viscérale, qui peuvent être vues au cours d'une grippe, mais 5 ont eu des embolies pulmonaires, et 6 ont eu une insuffisance rénale. Aucun d'eux n'a récupéré entièrement.

Le virus de la grippe porcine H1N1, a émergé au Mexique en mars 2009, et s'est propagé, d'une façon incontrôlée, aux Etats-Unis avant d'être identifié fin avril 2009. L'OMS a déclaré la pandémie en juin. Bien qu'ils ne provoquent, en général, qu'une maladie légère, tous les virus grippaux peuvent être mortels et le nouveau H1N1 ne fait pas l'exception. Il provoqué, jusqu'à maintenant, environ 500 décès dans tout le globe, dont plus de 200, aux seuls États-Unis.

Cependant, le nouveau virus a des caractéristiques, légèrement différentes de celles de la grippe saisonnière : il continue de se propager en plein été, il infecte des adultes jeunes et les enfants les plus âgés, et il atteint l'organisme d'une manière légèrement différente. Comme pour le H5N1 de l'influenza aviaire, qui atteint rarement des humains, les patients semblent avoir une meilleure survie quand ils reçoivent du Tamiflu pendant une durée plus longue que les cinq jours qui sont la durée habituelle d'une cure antivirale. Cette série restreinte de sujets ne permet, bien entendu, pas de se prononcer formellement sur les effets d'une dose plus élevée de Tamiflu donnée à ces patients obèses.

le commentaire du CDC joint à ce rapport explique : il n'est pas connu que l'obésité soit un facteur de risque autonome pour les complications graves de la nouvelle grippe A/H1N1. L'obésité n'a pas été aussi identifiée auparavant comme étant un facteur de risque pour des complications graves de la grippe saisonnière.

## **La virulence du H1N1 ? On n'en sait encore rien aujourd'hui.**

**Publié par Antoine Flahault**, Directeur de l'École des hautes études en santé publique de Rennes

5 juillet 2009

On entend beaucoup gloser sur la virulence de la grippe pandémique A (H1N1), d'origine porcine. Les uns nous expliquent avec assurance qu'elle "n'est pas plus virulente qu'une grippe saisonnière", les autres qu'elle l'est moins, d'autres encore prédisent qu'elle n'a pas dit son dernier mot et qu'à la faveur d'une mauvaise mutation, le virus pourrait devenir beaucoup plus virulent qu'aujourd'hui.

Mais qu'est-ce que la "virulence" ? Comment la définir ? On a bien compris que l'on parlait de l'agressivité du virus, mais comment la mesurer ?

Le taux d'hospitalisations dépend trop des habitudes voire des plans pandémiques nationaux (en France, par exemple, on hospitalisait, au début, 100% des cas ; cette information n'apportait donc aucune indication sur le niveau d'agressivité de la souche).

Le taux de létalité, c'est-à-dire le nombre de décès rapporté au nombre total d'infections par le virus est sans doute le meilleur des indicateurs de virulence. D'autant que l'on a quelques références, on nous explique qu'il est de 1 pour 1000 pour la grippe saisonnière et on peut lire qu'il était de 4 pour 1000 en 1957 et en 1968-69, et de "1 à 3%" pour la grippe espagnole de 1918-19. Alors a-t-on résolu la question ? Dans son dernier bilan, le 3 juillet dernier, l'OMS rapportait 382 décès pour 89 921 cas, soit une "létalité" rapportée de 4,2 pour 1000.

Est-ce le niveau de 1957 ou 1968 ? Oui, mais, en Argentine, ce sont 26 décès qu'il faut rapporter à 1587 cas, soit un taux de 1,6% comme en 1918, tandis qu'aux USA, avec 170 décès pour 33902 cas on est bien dans la configuration 57 ou 68 (5 pour 1000) et au Royaume-Uni, avec 3 décès pour 7447 cas (0,4 pour 1000), H1N1 est moins virulent que la grippe saisonnière ! Et les choses se compliquent encore lorsque l'on apprend que les dénominateurs sont sans doute totalement faux, puisqu'aux USA il y aurait plutôt ... 1 million de cas, et qu'en Argentine aussi le nombre de cas rapportés serait très sous-évalué. Et puis, ici on parle de cas, ailleurs on parle "d'infections", sans savoir exactement la proportion de ces infections asymptomatiques qui ne deviennent jamais des cas.

Mais au delà du vertige de ces chiffres, il semble que l'on s'égare un peu. La mortalité par grippe ne se calcule pas ainsi. C'est sans doute déroutant pour le public, déroutant pour celui qui croit qu'un décès a une cause unique.

La réalité est plus complexe. Lorsque l'on dit que la grippe saisonnière tue 5000 à 6000 personnes chaque année en France, vous pouvez aller chercher les certificats de décès ou les fichiers des causes de mortalité de l'Inserm, à la rubrique grippe, vous n'y trouverez pas votre compte. On sera même loin du compte. Il y a même très peu de certificats de décès avec la mention "grippe confirmée" comme cause principale lors des épidémies de grippe saisonnière. Mais alors comment la grippe tue-t-elle ? Comment la grippe camoufle-t-elle ses crimes ?

On l'a dit, par décompensations de pathologies existantes, par complications bactériennes aussi. Mais il devient alors tellement difficile de retrouver la trace d'une infection grippale, qu'on ne retrouve toujours pas les 5 à 6000 décès annuels même ainsi, même en causes associées, indirectes. Alors on a recours à un concept entièrement statistique, celui de "mortalité en excès". Lorsqu'une année, l'épidémie annuelle de grippe a lieu en janvier par exemple, on observe un nombre donné de décès en France pour ce mois de janvier épidémique. On compare ce chiffre brut à la moyenne des mois de janvier des années précédentes où aucune épidémie de grippe n'a été rapportée (ces années là les épidémies de grippe avaient été enregistrées plus tôt ou plus tardivement dans la saison). La différence entre les deux constitue "la mortalité en excès". Comme ce qui est survenu cette année c'est une épidémie de grippe considérée comme le seul événement susceptible d'être observable sur une courbe de mortalité, on attribue cet excès à la grippe. On eut recours au même artifice pour l'épidémie de Chikungunya à la Réunion, et lorsque l'on a observé 33% de mortalité en excès en février 2006 dans l'île, personne ne trouva d'autres explications que le Chikungunya.

Ainsi, les certificats de mortalité qui s'égrènent aujourd'hui sur les bulletins de l'OMS ne nous donnent pas un bon reflet de ce qu'est la virulence de cette souche A (H1N1). Il faudra attendre de savoir quelle aura été la mortalité en excès en Argentine, en Australie ou au Chili, et la rapporter au taux d'attaque (pourcentage de la population infectée par le virus, que l'on estimera par des enquêtes de séroprévalence) pour avoir une bonne approche de la vraie virulence de cette souche. Nous en sommes encore loin. Il ne semblerait d'ailleurs pas particulièrement rassurant de savoir que des jeunes ou des femmes enceintes meurent aujourd'hui du H1N1. Les gripes saisonnières ne provoquent pas de tels décès, même en petit nombre.

La virulence du H1N1 ? On n'en sait encore rien aujourd'hui. D'ailleurs cela pointe le fait que la virulence est probablement la donnée la plus difficile à appréhender lors d'une maladie émergente, fut-elle aussi connue qu'une grippe. La seule chose que l'on peut dire avec certitude, c'est que jamais une épidémie ne balaie un large segment d'une population sans laisser de profondes traces en termes de mortalité.

### **Délais de disponibilité du vaccin ?**

En dépit, de l'affirmation optimiste et rassurante de Madame Chan, Directrice Générale de l'OMS, concernant une probable disponibilité du vaccin pandémique à l'automne prochain, nous allons rapporter ici, quelques échos de presse, qui se basant sur des déclarations d'autres responsables de l'OMS, font évoquer la possibilité que, peut être, l'optimisme de Mme Chan est quelque peu exagéré.

[2] Canada Press report , Date: Sun 12 Jul 2009, Source: The Canadian Press [edited]  
<[http://www.google.com/hostednews/canadianpress/article/ALeqM5hJMZ2o0rf1yVv\\_1ZlxwdlZOqJuQ](http://www.google.com/hostednews/canadianpress/article/ALeqM5hJMZ2o0rf1yVv_1ZlxwdlZOqJuQ)>

La production du vaccin de la grippe porcine se heurte à un accroc inattendu, en effet, les fabricants rapportent un rendement fort décevant, de la culture sur œuf du virus, destinée à la production de l'antigène. L'OMS rapporte que jusqu'à présent le rendement des cultures du virus H1N1, sur œuf est au moins, moitié moins rapide, que ce que les fabricants obtiennent habituellement, lors de la culture des virus H1N1 saisonniers pour la fabrication des vaccins saisonniers. Sachant que la plus grande partie de la production du vaccin anti grippal pandémique est assurée par des compagnies qui multiplient le virus par culture sur l'œuf.

De nouvelles souches virales sont essayées dans l'espoir d'augmenter le rendement de la culture. Un rapport du Dr. Marie-Paule Kieny, Directrice du vaccin à l'OMS, rapporte que si le rendement n'est pas amélioré, cela ralentira énormément le rythme de sortie du vaccin pandémique des chaînes de production. A ce retard il faudra aussi ajouter le temps que mettra la vaccination pour exercer son effet

protecteur chez les sujets vaccinés. Tout le monde va subir un retard substantiel, autant les pays qui, comme le Canada, ont déjà acheté le vaccin, que les pays qui ne se sont même pas, à ce jour, positionnés sur les listes d'attente pour l'acquisition du vaccin pandémique.

Dr. Michael Osterholm, Directeur du Centre pour la Recherche et politiques en maladies infectieuses à l'université du Minnesota rappelle quant à lui "il n'y a rien qui, à priori, suggère que la fabrication de ce vaccin prendra plus de temps, si, en fait, tout se passe comme prévu. La seule question est : Combien ? " " Il n'y a rien de sorcier dans la culture de ce virus. Les seules questions seront : Combien ? Quand ? Et où sera-t-il disponible ? "

Le problème du rendement a été révélé à travers des exposés, de membres de staff de l'OMS, faits à une réunion spéciale du SAGE, cet organisme qui fournit également à l'OMS, des conseils et recommandation sur toute une série de questions au sujet de l'utilisation du vaccin pandémique. Ces recommandations incluent notamment, les groupes qui devraient être prioritaires quand le vaccin sera disponible et la position de l'OMS concernant l'utilisation des adjuvants (qui servent à amplifier les quantités de vaccin) par les compagnies.

Mais un rapport fait à cette réunion par Dr. Zhang de l'OMS; signale que les fabricants de vaccin qui emploient un type dit sauvage du virus (virus non modifié) ont des rendements de la multiplication virale semblables à ceux qu'elles obtiennent quand elles cultivent les virus H1N1 saisonniers sur des cultures cellulaires. Cependant, peu de fabricants de vaccin grippaux produisent le vaccin de cette façon. La plupart recourent à la culture sur l'œuf, utilisant une souche réassortie ou hybride conçue pour améliorer les rendements. Ces hybrides peuvent être obtenus par deux ou trois méthodes, mais le résultat final est un hybride qui a les gènes codant les protéines externes du virus qui sont incorporées dans le vaccin pour lui conférer son pouvoir protecteur, et les gènes des structures internes d'un virus choisi, par expérience, selon sa capacité à se multiplier rapidement en culture. Dr Zhang a signalé que divers réassortiments de virus ont été réalisés, celui d'entre eux qui a le rendement le plus élevé se produit toujours seulement à environ de la moitié du rendement observé pendant la production du vaccin H1N1 qui est inclus dans le vaccin saisonnier.

Une présentation du Dr Kieny intitulée "Le rendement : moins qu'optimal" illustre les impacts de ce bas rendement sur la disponibilité du vaccin. Elle affirme que déjà, entre 850-900 million et 1.8 milliard de doses du vaccin pandémique ont été commandées. Le chiffre le plus bas représente ce qui serait nécessaire pour satisfaire les pays qui ont passé des contrats s'il s'avère qu'une seule dose serait suffisante pour vacciner une personne ; le chiffre le plus élevé représente ce dont ces mêmes pays auraient besoin si 2 doses par personne étaient exigées.

Si tous les fabricants utilisent dans leurs vaccins une dose effective d'antigène, la plus basse possible, si les rendements des cultures, étaient égaux à ceux de la production du H1N1 saisonnier et si les pays employaient seulement une dose par personne, les fabricants pourraient remplir tous leurs engagements de livraison **vers la mi-novembre 2009**, (mais avec autant de si on mettrait, aussi, Paris en bouteille). Ce scénario idéal exige également que toute la capacité de production reste consacrée au vaccin pandémique et qu'aucune partie de cette capacité ne soit de nouveau réaffectée dans la production du vaccin saisonnier de l'année 2010, pour la Saison grippale de l'hémisphère Sud.

Si compagnies n'utilisent pas des vaccins faiblement dosés, et si les pays qui ont commandé le vaccin avaient besoin de deux doses pour tous leurs citoyens, il se pourrait que ça ne soit qu'à la mi-avril 2010, que les fabricants de vaccin des pays à revenus élevés, pourront être capables de commencer à produire du vaccin à l'intension des pays à revenus moyens ou faibles, selon les évaluations avancées dans la présentation du Dr Kieny.

90 pour cent, de la capacité mondiale de production de vaccin grippal, est située dans des pays à revenus élevés qui sont de grands utilisateurs de ce vaccin de la grippe saisonnière. La présentatrice (Dr Kieny) a averti qu'un rendement plus bas de la production de vaccin repousserait considérablement les délais limites cités.

Avec le rendement actuel, qui est la moitié de celui obtenu dans la production du vaccin de la grippe saisonnière, ce serait à la mi-janvier 2010 que les producteurs pourraient remplir tous les contrats, il faut encore qu'ils recommandent une seule dose et qu'ils utilisent de faibles doses d'antigène, a évalué Dr Kieny. Et selon elle, même avec un dosage faible du vaccin, un scénario avec un rendement bas des cultures du virus, avec une option, pour 2 doses par personne pour l'ensemble des citoyens des pays, signifierait que les fabricants ne pourraient pas honorer tous leurs contrats avant juin 2010.

## **Cellule de veille**

- Dr Mohamed Kouni CHAHED
- Dr Noureddine Ben JEMAA
- Dr Hédi ELBEZ
- Mr Soufiane DRIDI
- Mlle Leila AYARI
- Mlle Hamida Ben SALAH

**République Tunisienne**  
**Ministère de la Santé Publique**  
**Observatoire National des Maladies Nouvelles et Emergentes**  
5-7, Rue Khartoum. Tunis belvédère-1002.  
Tel : 216 71894512 / 216 71894525. Fax : 216 71894533  
E-mail : onmne@ms.tn