

1. Situation en Tunisie au 21/11/2009
2. Décès de pèlerins en Arabie Saoudite
3. Innocuité des vaccins contre la grippe pandémique
4. Importance de la mutation du virus détectée en Norvège pour la santé publique
5. Pour pouvoir bien expliquer les effets secondaires du vaccin et contrer les rumeurs

1. Situation en Tunisie au 21/11/2009:

Un total de 2468 Signalements a été enregistré durant la période allant du 28/4/2009 au 21/11/2009, ayant conduit à détecter, parmi les personnes présentes sur le territoire tunisien, **471** cas qui ont été confirmés positifs au nouveau virus A/H1N1v au Laboratoire National de Référence de l'Hôpital Charles Nicolle, et **167** cas positifs en test rapide.

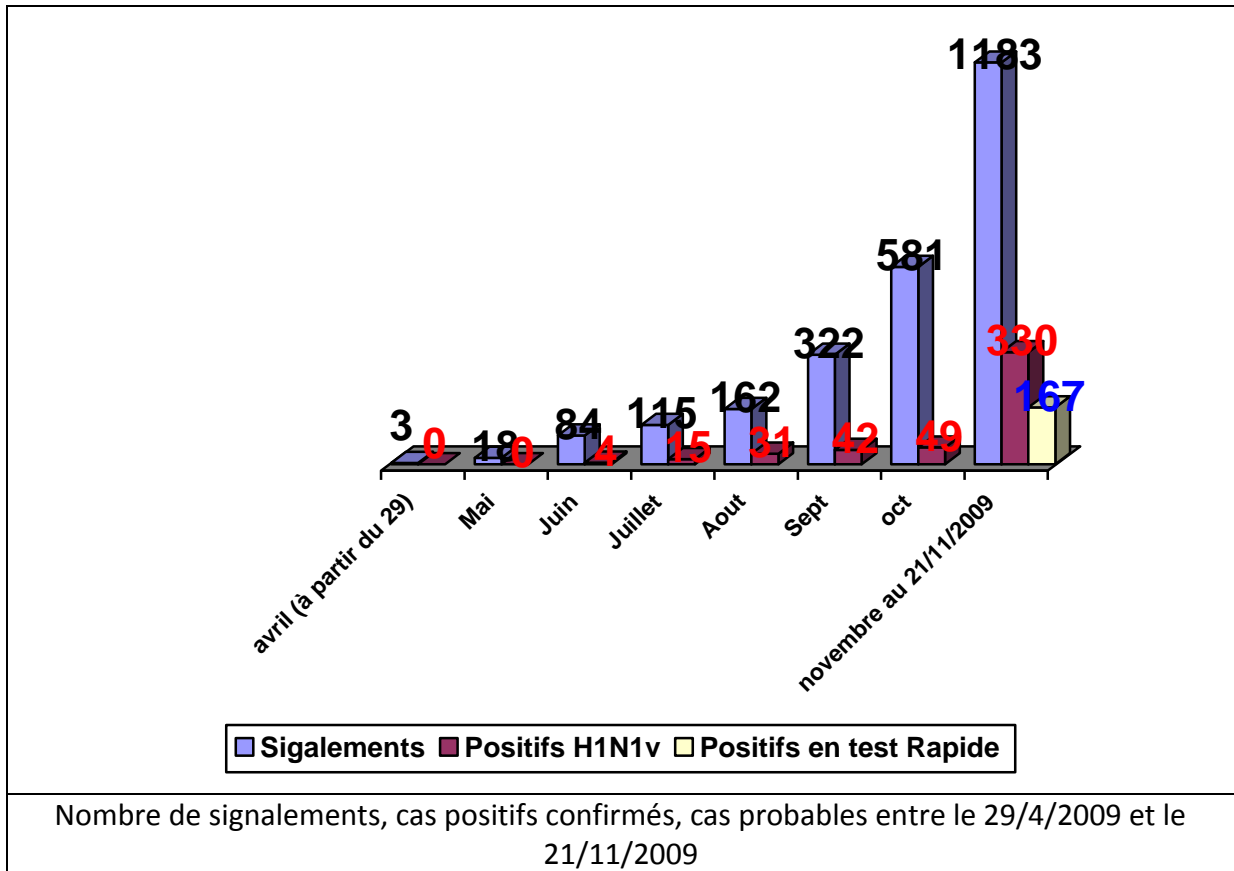
De nombreux laboratoires privés, dans une attitude exemplaire, nous ont signalés tous leurs cas positifs par une déclaration en règle, qu'ils soient ici vivement remerciés pour cette conduite combien utile, civique et citoyenne dans ce contexte épidémique.

Or il faut savoir que, depuis cette semaine, après le changement de la définition du cas intervenu suite aux changements dans la situation épidémiologique enregistrés dans plusieurs régions, il n'est plus recouru au test diagnostique en PCR de façon exhaustive.

Effectivement, en phase épidémique la confirmation biologique de la grippe A/H1N1 n'est plus exigée que pour les cas graves hospitalisés, pour étayer éventuellement et dans certains cas, une indication du Tamiflu chez des sujets à risque de formes graves, ou pour certaines investigations épidémiologiques de foyers nouveaux.

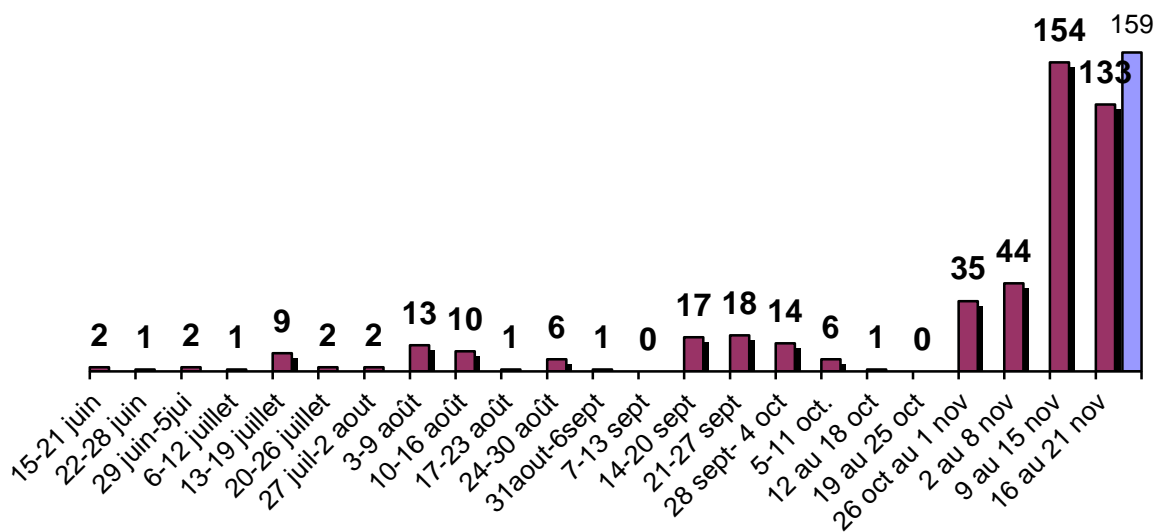
Aussi, en raison cet abandon de test en PCR, nous avons comptabilisé les positifs en tests rapides, qui sont loins d'être exhaustifs, eux aussi, pour illustrer la poursuite de la montée de la courbe épidémique.

Évolution dans le temps des signalements et des détections de cas positifs :



Une très forte augmentation du nombre de cas est enregistrée en ce début novembre 2009.

Nombre de cas positifs par semaine :



laboratoire national de référence de l'HCN, entre la 25^{ème} et la 43^{ème} semaine

Au cours de la 42^{ème} semaine, le nombre de cas a triplé par rapport à la semaine précédente. Au cours de la 43^{ème} semaine, le nombre de cas a doublé par rapport à la semaine précédente. Il faut tenir compte du fait qu'au cours de la 43^{ème} semaine, on a renoncé à la confirmation des cas autour de plusieurs foyers, ce qui explique le ralentissement de la progression du nombre de cas confirmé. Mais si on prend en compte les cas positifs au test rapide, un total de 292 nouveaux cas est signalé, soit donc le double de la semaine précédente.

Répartition des signalements et des cas positifs par région:

Les plus grands nombres de cas confirmés positifs en PCR et TR proviennent du gouvernorat de Tunis (266), suivi de l'Ariana (78), Kairouan (56), Nabeul (51), Sfax (32), Bizerte (27) Monastir (24), Ben Arous (23) et Médenine (20).

La grippe a fait cette semaine une entrée en force dans le gouvernorat de Kairouan avec 54 cas dépistés en une seule journée.

Gouvernorat	Signalements	Cas positifs en PCR	Positifs en Test Rapide	Total
Tunis	908	238	28	266
Nabeul	124	49	2	51
Sfax	236	32		32
Ariana	226	36	42	78
Bizerte	132	25	2	27
Ben Arous	67	14	9	23
Médenine	84	20		20
Kairouan	130	2	54	56
Jendouba	87	16	2	18
Monastir	84	16	8	24
Kebili	43	4	1	5
Kasserine	5	1		1
Mahdia	35	2	1	3
Mannouba	41	3	8	11
Sousse	64	8	2	10
Siliana	41		4	4
Zaghouan	10	1	2	3
Sidi Bouzid	4	1		1
Le Kef	14	1		1
Gabès	23	1		1
Béja	27	1		1
Gafsa	15		2	2
Tozeur	31			
Tataouine	4			
Total	2435	471	167	638

Après Tunis, l'Ariana, Kairouan puis Nabeul et Bizerte sont les régions les plus atteintes.

Situation épidémiologique générale dans le Pays:

1. Milieu scolaire.

De très nombreux foyers scolaires (53) ont été recensés à Tunis (17) mais aussi à Nabeul (9), Médenine (4), Sfax (2), Ariana (1) Sousse (3), Monastir (2), Jendouba (5), Kébili (2), Zaghouan (1), Ben Arous (1), Bizerte (2), Kairouan (2), Kasserine (1) et Tozeur (1). Ces foyers se répartissent selon le niveau en foyers des établissements pré scolaires (3) primaires (23), deuxième cycle de l'enseignement de base (10), secondaires (14) et universitaires (3).

Il a été procédé durant la semaine du 16 au 21 novembre 2009, à la fermeture de 13 établissements, se situant à Tunis (11), L'Ariana (1), Sousse (1), et à la fermetures de classes dans 12 établissements situés à Tunis (4), Ariana (6), Sfax (1) et Bizerte (1).

2. Consultations ambulatoires.

Une augmentation importante des consultations pour syndrome grippal a été enregistrée dans différentes structures et urgences hospitalières de Tunis à partir du milieu de la semaine écoulée.

3. Hospitalisations pour grippe A/H1N1

Durant la semaine écoulée, il y'a eu sept hospitalisations pour forme grave de grippe A/H1N1, dont deux en réanimation. À la fin de la semaine, 3 parmi ces malades ont quitté l'hôpital et 4 étaient encore hospitalisés.

2. Décès de pèlerins en Arabie Saoudite

Quatre pèlerins sont morts de la grippe A en Arabie saoudite. Ces quatre pèlerins souffraient de problème de santé notamment de cancer et de maladies pulmonaires. Selon le ministère saoudien de la Santé, ces personnes, deux femmes et deux hommes, âgées de 17 à 75 ans n'auraient pas respecté les recommandations de vaccination contre la grippe A (H1-N1) pourtant exigées avant l'arrivée en Arabie saoudite.

Les pèlerins décédés sont d'origines Marocaine, Soudanaise et Indienne, âgés de 75 ans, et une jeune Nigériane de 17 ans.

Un communiqué du ministère de la Santé Publique Saoudien a en outre fait état de 16 autres cas d'infection par le virus parmi les pèlerins, dont « quatre sont hospitalisés dans un état critique » et 12 guéris après avoir reçu les soins nécessaires.

Les autorités du royaume, où 70 personnes sont décédées et 7.000 contaminées par le virus en dehors des contingents des pèlerins, ont multiplié au cours des dernières semaines les mesures de prévention et de lutte contre la maladie et recommandé aux pèlerins de se faire vacciner contre la grippe H1N1. Mais ces décès signalés chez des personnes âgées, alors que les ministères arabes de la Santé ont recommandé en juillet d'interdire cette année le pèlerinage aux personnes âgées et aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes et aux personnes souffrant de maladies chroniques, prouvent que les moyens sanitaires, aussi importants soient-ils, ne suffisent pas à filtrer les pèlerins porteurs de la grippe A.

3. Innocuité des vaccins contre la grippe pandémique

Au 19 novembre 2009, l'OMS a reçu des informations sur la vaccination de seize pays parmi la quarantaine de pays menant des campagnes nationales de vaccination contre la grippe pandémique H1N1 2009. Sur la base des informations concernant ces pays, l'OMS estime à 80 millions environ le nombre de doses de vaccin contre la pandémie qui ont été distribuées et à 65 millions environ celui des personnes qui ont déjà été vaccinées. Les campagnes nationales de vaccination ont commencé en Australie et en Chine à fin septembre.

Dans plusieurs pays, les campagnes de vaccination en cours sont parmi les plus importantes qui ont jamais été menées et le nombre des vaccinés augmente tous les jours. Vu l'échelle des activités, il est possible qu'on assiste à quelques rares réactions indésirables, alors qu'elles n'étaient pas décelables lors d'essais cliniques même de grande envergure, ce qui souligne la nécessité de faire preuve de rigueur dans la surveillance de l'innocuité. Jusqu'ici les résultats sont encourageants.

Effets secondaires courants

Comme prévu, les effets secondaires souvent signalés sont une inflammation, une rougeur ou une douleur au site d'injection qui généralement disparaît spontanément peu de temps après la vaccination.

Fièvre, céphalées, fatigue et douleurs musculaires survenant peu après l'administration du vaccin ont également été signalées, mais ces symptômes, moins fréquents, disparaissent eux aussi spontanément, généralement dans les 48 heures. En outre, diverses réactions allergiques ont été observées, mais leur fréquence se situe tout à fait dans la fourchette prévisible.

Syndrome de Guillain-Barré

Jusqu'ici, on a signalé moins de dix cas suspects de syndrome de Guillain-Barré chez des sujets vaccinés, un nombre correspondant aux taux normaux de cette affection tels qu'ils ressortent d'une récente étude. Tous ces cas n'en font pas moins l'objet d'un examen pour déterminer s'il s'agit d'événements survenant de façon aléatoire ou pouvant être associés à la vaccination.

L'OMS n'a reçu aucune information faisant état d'une issue fatale chez des cas présumés ou confirmés de syndrome de Guillain-Barré détectés depuis le début des campagnes de vaccination. Un rétablissement a été observé chez tous les sujets concernés. L'OMS recommande de poursuivre la surveillance active du syndrome de Guillain-Barré.

Enquêtes sur les décès

Les quelques décès survenus chez des sujets vaccinés ont tous été signalés à l'OMS et ont rapidement fait l'objet d'une enquête. Certaines se poursuivent encore, mais les résultats des enquêtes déjà terminées qui ont été communiqués à l'OMS excluent tout lien direct entre le vaccin contre la grippe pandémique et le décès.

En Chine, par exemple, où plus de 11 millions de doses de vaccin contre la grippe pandémique ont été administrées, les autorités sanitaires ont informé l'OMS de 15 cas d'effets secondaires graves et de deux décès après vaccination. Une enquête approfondie, avec notamment l'examen des résultats de l'autopsie effectuée dans les deux cas, a permis d'établir que la cause du décès était une affection médicale sous-jacente et non la vaccination.

Profil d'innocuité des différents vaccins

Les campagnes utilisent des vaccins inactivés sans adjuvant, des vaccins inactivés avec adjuvant et des vaccins vivants atténués. À ce jour, les manifestations indésirables graves n'ont révélé aucune différence quant au profil d'innocuité entre les différents vaccins utilisés.

Alors que la surveillance intense de l'innocuité se poursuit, toutes les données recueillies jusqu'ici indiquent que les vaccins contre la grippe pandémique présentent un excellent profil d'innocuité analogue à celui des vaccins contre la grippe saisonnière, utilisés depuis plus de 60 ans.

4. Importance de la mutation du virus détectée en Norvège pour la santé publique.

Le 20 novembre 2009, L'Institut norvégien de la santé publique a informé l'OMS d'une mutation détectée pour 3 virus H1N1. Ces virus ont été isolés chez les deux premiers cas mortels de grippe pandémique en Norvège et chez un patient présentant une forme grave de la maladie.

Les chercheurs norvégiens ont analysé les échantillons de plus de 70 patients atteints d'une forme clinique de la maladie et n'ont pas trouvé d'autres cas de cette mutation. Ce résultat semble indiquer que la mutation en question n'est pas répandue dans le pays.

Le virus porteur de cette mutation reste sensible aux médicaments antiviraux, oseltamivir et zanamivir, et les études montrent que les vaccins actuellement disponibles contre la grippe pandémique ont un effet protecteur.

À l'échelle mondiale, la surveillance en laboratoire des virus grippaux a détecté une mutation semblable des virus dans d'autres pays, la première de ces détections ayant eu lieu en avril. En dehors de la Norvège, on l'a observée au Brésil, en Chine, aux États-Unis, au Japon, au Mexique et en Ukraine.

Cette mutation a été retrouvée aussi bien chez certains cas mortels que chez des cas bénins. De même chez de nombreux cas mortels du monde entier, cette mutation n'a pas été mise en évidence.

L'importance de ces observations pour la santé publique n'est donc pas encore claire, mais rien n'indique actuellement que ces mutations entraînent une augmentation inhabituelle du nombre des cas d'infection par le virus H1N1 ou un accroissement du nombre des cas mortels.

5. Pour pouvoir bien expliquer les effets secondaires du vaccin et contrer les rumeurs

Un très récent travail qui vient d'être publié dans le Lancet passe en revue les effets secondaires potentiels des vaccins disponibles contre le virus A/H1N1.

Prévoir les coïncidences

L'équipe internationale d'infectiologues, de spécialistes de la sécurité vaccinale, d'épidémiologistes et de médecins de santé publique qui signe cette publication s'est livrée à une activité indispensable et pourtant inédite : **évaluer, à priori, la fréquence habituelle (ou « coïncidente ») dans la population de certains événements pathologiques qui pourraient être, à l'avenir, imputés au vaccin contre la grippe A pandémique.** Ainsi, grâce à ce type de données statistiques, il nous serait possible, en théorie, de savoir si tel ou tel incident ou accident survenant dans les jours ou les semaines qui suivent une vaccination a une probabilité raisonnable d'avoir un lien de causalité avec cette immunisation (si sa fréquence est supérieure à celle du « bruit de fond » habituel) ou s'il ne s'agit plus vraisemblablement que d'une simple coïncidence temporelle.

10 millions de vaccinés avec un placebo : 21 cas de syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines !

Prenons pour expliciter le propos l'exemple du syndrome de Guillain-Barré (SGB) qui envahit les forums consacrés sur Internet à la vaccination et qui hante le sommeil des responsables sanitaires. Steven Black et coll. ont tenté sur la base d'une recherche exhaustive dans la littérature médicale d'en évaluer l'incidence hors de toute vaccination. Il est apparu que celle-ci était bien sûr variable selon les pays, le sexe et les tranches d'âge allant par exemple de 0,70/100 000/an chez les garçons de moins de 17 ans au Royaume Uni à 10,13/100 000/an chez les hommes finlandais de plus de 65 ans. Mais en moyenne, toutes classes d'âge confondues et quel que soit le sexe, dans un pays comme le Royaume Uni, l'incidence annuelle du SGB est estimée à 1,87/100 000. Si l'on admet (pour les besoins du raisonnement) que les sujets vaccinés seront représentatifs de la population générale, pour 10 millions de personnes ayant reçu le vaccin, le calcul nous apprend que le hasard voudrait que l'on observe dans la semaine qui suit l'injection 3,58 cas de SGB et 21,5 cas dans les 6 semaines suivantes (voir tableau). En première analyse, nous ne pourrions donc considérer le SGB comme un effet secondaire probable du vaccin que si sa fréquence dépasse significativement celle du bruit de fond.

Se prémunir contre la rumeur

Il va sans dire que ce raisonnement simple ne sera pas totalement opérant. D'une part pour des motifs scientifiques. Car les sujets vaccinés ne seront pas nécessairement représentatifs de la population générale. D'autre part et surtout pour des motifs médiatico-psychologiques voire politiques. On peut en effet être certain que l'annonce, inéluctable, de quelques cas de SGB dans les semaines qui suivront le début de la campagne fera plus de «buzz» que les déclarations rassurantes d'épidémiologistes évoquant dans des termes peu compréhensibles une fréquence «coïncidentale». Sans même évoquer les suites juridiques probables de ces SGB, les tribunaux ne tenant pas toujours compte des réalités statistiques (et c'est un euphémisme). Il est même possible que rien ne pouvant démontrer que ces SGB ne sont pas dus au vaccin, au nom du principe de précaution, les autorités politiques soient amenées à prendre des mesures de restriction sous la pression du public.

De la mesure du bruit de fond

Mais n'anticipons pas et présentons ici, grâce au travail de Steven Black et coll., quelques chiffres qui nous permettront, espérons-le, de raisonner plus sereinement dans les semaines qui viennent.

Tableau
Nombre de cas « coïncidents » attendus après une vaccination

	Dans la journée	Dans la semaine	Dans les 6 semaines
SGB (pour 10 millions de vaccinés)	0,51	3,58	21,5
Névrite optique (pour 10 millions de femmes vaccinées)	2,05	14,40	86,30
Morts subites (pour 10 millions de vaccinés)	0,14	0,98	5,75
SEP (pour 10 millions de vaccinés)	2,7 à 6,7	19 à 47	114 à 285
Convulsions (pour 10 millions d'adultes vaccinés)	27,4	191	1 150
Avortements spontanés (pour 1 million de femmes enceintes vaccinées)	397	2 780	16 884

SGB : Syndrome de Guillain-Barré ; SEP : Sclérose en plaques

Comme on le voit à la consultation de ce tableau, des problèmes risquent de se poser pour des affections relativement rares comme par exemple le SGB, la névrite optique ou la sclérose en plaques (SEP) et dans ces cas, l'histoire du vaccin contre l'hépatite B et de ses relations éventuelles avec la survenue de SEP montre bien qu'il est difficile de faire prévaloir les lois de la statistiques sur l'émotion. Mais la question des effets secondaires du vaccin pourra être soulevée également devant la survenue d'événements très fréquents comme des avortements spontanés ou des crises comitiales. Le problème sera tout particulièrement aigu pour l'avortement spontané alors que les femmes enceintes sont l'un des tous premiers groupes prioritaires pour la vaccination. On voit en effet que, parmi 500 000 femmes enceintes vaccinées en France, il y aurait, du seul fait du hasard, autour de 1 400 avortements spontanés dans la semaine suivant l'injection et il serait bien difficile de démontrer à ces femmes et à la population que la vaccination n'est pas nécessairement en cause.

Le casse tête de la femme enceinte

Chez la femme enceinte la question des effets secondaires vaccinaux sera compliquée par plusieurs particularités : le manque général d'expérience vaccinale chez la femme enceinte et l'absence totale d'essais cliniques sur cette population avec ce vaccin et l'impossibilité de démontrer, sans un long recul, l'innocuité d'un vaccin sur les enfants à naître. A cela vient s'ajouter, en Europe tout au moins, le fait que nous ne disposons pas encore de vaccin sans adjuvant en quantité suffisante et qu'il nous faut donc choisir entre vacciner dès maintenant, mais avec un vaccin « adjuvanté » déconseillé chez la femme enceinte ou attendre le vaccin sans adjuvant et risquer entre temps l'apparition de formes graves de grippe chez la femme enceinte.

Pour ne pas passer à côté d'un effet secondaire réel

Il faut souligner a contrario que si le « bruit de fond » pathologique peut conduire, à tort, à attribuer la responsabilité d'un événement à un vaccin utilisé sur une très large échelle, il peut également gêner, voir empêcher, l'identification d'un effet secondaire véritable surtout si sa survenue est fréquente dans la population générale. Ainsi si, par hypothèse d'école, le vaccin augmentait de 10 % le risque d'avortements spontané, il serait quasiment impossible de le détecter par une étude de pharmacovigilance.

Enfin au-delà du danger de discréditer le vaccin par une mauvaise interprétation de données statistiques complexes, il convient de ne pas oublier que des effets secondaires bien réels, mais inattendus, peuvent toujours survenir. Ceci a d'ailleurs conduit les autorités sanitaires de plusieurs pays développés à renforcer les systèmes de pharmacovigilance vaccinales (en utilisant notamment le web) pour dépister ces éventuels nouveaux effets indésirables le plus précocement possible.

Le devoir d'informer la population

Mais aussi sophistiqués soient-ils, tous ces systèmes peuvent être mis en défaut :

- du fait d'une sur-déclaration éventuelle des effets secondaires pour ce vaccin surmédiatisé ;
- en raison du risque de voir émerger, par hasard, une relation statistiquement significative en apparence lorsque l'on étudie un grand nombre de paramètres ou de sous groupes ;
- par des effets secondaires subjectifs, pour lesquels une suggestion des sujets vaccinés informés immédiatement par les médias est possible.

On le voit ce travail sur le bruit de fond pathologique pourra être utile pour une meilleure compréhension des événements à venir par le corps médical. Il était de notre rôle de le porter à la connaissance de nos lecteurs.

Mais il est également essentiel, dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse d'une ampleur aussi inhabituelle, d'informer a priori la population des difficultés auxquelles les autorités sanitaires seront inmanquablement confrontées pour interpréter les données de pharmacovigilance. Et ceci est le rôle du gouvernement.

Référence:

Black S et coll: Importance of background rates of disease in a assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet 2009 ; publication avancée en ligne le 31 octobre 2009 (DOI : 1016/S0140-6736(09)61877-8).