

1. MISE AU POINT CONCERNANT LA VACCINATION CONTRE LE VIRUS A/H1N1 V DIT « PORCIN » A L'ATTENTION DU CORPS MEDICAL
2. SITUATION EN TUNISIE
3. SITUATION A L'ETRANGER
4. PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES ESTIMES ET MORBIDITE ASSOCIEE A LA GRIPPE PANDEMIQUE H1N1
5. OMS : « IL EST TROP TOT POUR DIRE QUE LA PANDEMIE A ATTEINT SON PIC ! »
6. RESISTANCE A L'OSELTAMIVIR CHEZ LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES HOSPITALISES

## 1) Mise au point concernant la vaccination contre le virus A/H1N1 v dit « porcine » A l'attention du corps médical

Le vaccin disponible en Tunisie depuis le 9 novembre 2009 a été réservé en priorité, dans un premier temps, au corps médical et aux personnels de santé qui devaient recevoir les cas groupés de grippe (paramédicaux, sages femmes etc...) ainsi que les sujets à risque élevé de complications de la grippe.

Le deuxième lot de vaccins arrivé, la vaccination a été étendue à d'autres catégories de sujets à risque.

Ce qui a été constaté, c'est l'extrême réticence du corps médical à se faire vacciner, et donc par extension, le manque de motivation de cette catégorie à conseiller la vaccination pour les sujets à risque.

Cette situation ne peut plus durer, car ces sujets à risques et particulièrement les femmes enceintes (dont certains médecins qui peuvent être femmes enceintes ou diabétiques, ce n'est pas interdit par la profession) sont susceptibles de faire des

formes graves de grippe pandémique, nonobstant la possibilité pour les professionnels de santé de transmettre leur syndrome grippal banal à leurs malades hospitalisés ou consultants, qui eux sont plus vulnérables et risquent de faire une forme grave.

Il s'agit donc d'un problème déontologique et éthique à l'échelon national ; une pandémie grippale ne survenant que tous les 20 ans et nécessite la mobilisation permanente de tous les professionnels de santé quelle que soit leur spécialité.

Ceci dit, le vaccin avec adjuvant, utilisé en Tunisie est le Focetria® de Novartis

(Suisse) qui présente le **maximum de garanties de sécurité** concernant la préparation (monodoses), l'efficacité vaccinale (immunité supérieure à 80% après

10 jours) et l'adjuvant utilisé (squalène) qui entraîne peu d'effets secondaires type

Guillain-Barré (1 par million de doses administrées contre 40 syndromes de Guillain

–Barré au cours d'une grippe pandémique par million de personnes atteintes).

Toutes les données scientifiques disponibles attestent que **ce vaccin est capable d'immuniser durablement** (6 à 9 mois) contre la souche pandémique actuelle, et qu'il n'a **pas de réactions croisées avec le vaccin saisonnier** qui est un mélange des 3 souches (A/H3N2, A/H1N1 et B) qui ont circulé en 2008/2009.

Il est important que tout le corps médical en soit conscient et fasse la part des choses afin de ne pas susciter des doutes ou des réactions de rejet au niveau de la population.

Il reste entendu toutefois que cette vaccination est **volontaire**, donc si un médecin, malgré toutes les assurances reçues, reste toujours sur sa réserve, qu'il ne fasse pas obstruction pour les sujets désirant se faire vacciner par des arguments futiles type « attendez le vaccin adjuvanté » ou « de toutes les façons, on est en épidémie, donc même si on se fait vacciner maintenant, on a plus de chances d'attraper la grippe avant d'être immunisé par le vaccin ».

Toute la stratégie du Ministère de la Santé Publique a été basée sur le fait de retarder au maximum l'arrivée de l'épidémie en Tunisie afin de disposer de doses suffisantes de vaccin pour en atténuer la portée et surtout éviter le maximum de décès chez les sujets à risque. Si cette stratégie est battue en brèche par le corps médical, son utilité et les efforts immenses déployés en ce sens n'auront servi à rien et tous les médecins en porteront directement ou indirectement la responsabilité.

Enfin, pour répondre aux nombreuses questions concernant la communauté antigénique du virus « classique » A/H1N1 et aux réactions croisées avec le « nouveau » virus A/H1N1 v , c'est la première question que j'ai posée le 27 avril

2009 à Genève au Pr. Alan Hay, Directeur du Centre Mondial de Référence de

Londres, et il a confirmé qu'il s'agissait d'un nouveau virus totalement différent aussi bien sur l'hémagglutinine que sur la Neuraminidase qui ont subi une recombinaison génétique au niveau du porc et donc, que le vaccin saisonnier avec le A/H1N1 classique ne protège pas contre ce nouveau virus.

En conclusion et pour rassurer tout le monde, la souche vaccinale A/H1N1 v fera partie du nouveau vaccin saisonnier à partir de l'année prochaine tel que décidé par l'OMS.

Pr. Amine Slim

Virologue, Hôpital Charles Nicolle

Laboratoire National de Référence pour la Grippe

Tunis, le 8 déc. 09

## 2) SITUATION EN TUNISIE

### a) Nombre de cas

La confirmation biologique n'étant plus pratiquée à tous les cas suspects, le nombre de cas confirmé ne rend plus compte ni de l'évolution ni de l'ampleur de la circulation du virus. En effet, la confirmation de cas au laboratoire n'est plus effectuée que pour les cas graves, chez certains sujets ayant des facteurs de risque en vue de les mettre sous antiviraux et dans le cadre d'investigation épidémiologique de nouveaux foyers.

Dans ce dernier cadre, et durant la dernière quinzaine, une circulation communautaire du virus a été démontrée dans les gouvernorats de Tataouine, de Médenine à l'extérieur de l'île de Jerba foyer connu, de Kebili, de Tozeur, de Siliana, de Zaghouan, de Sidi Bouzid, de Béja, de Gafsa, de Kairouan, du Kef, de Mahdia, de Jendouba, et de Kasserine. Il apparaît ainsi que quasiment toutes les régions du pays sont actuellement affectées par la circulation virale et que cette transmission ira crescendo dans les prochaines semaines, pour s'accélérer à la faveur du refroidissement du climat.

Région	Positifs en Test Rapide	Positifs en PCR	Total
Tunis	51	271	322
Ariana	136	40	176
Sfax	103	51	154
Nabeul	5	75	80
Kairouan	54	3	57
Bizerte	4	36	40
Monastir	8	25	33
Ben Arous	13	17	30
Médenine		25	25
Jendouba	6	18	24
Zaghouan	16	2	18
Sousse	4	13	17
Manouba	9	6	15
Le Kef	5	5	10
Sidi Bouzid		10	10
Mahdia	3	6	9
Siliana	4	3	7
Gabès	3	3	6
Kebili	2	4	6
Kasserine	2	3	5
Tataouine	1	4	5
Gafsa	2	1	3
Tozeur	1	2	3
Béja		2	2
<b>Total</b>	<b>432</b>	<b>625</b>	<b>1057</b>

### **Répartition régionale des cas au 7/12/2009 17H00**

L'évolution de l'épidémie est suivie actuellement par le pourcentage de consultations pour syndrome grippal et pour infections respiratoires aiguës parmi les consultations toutes causes confondues recensées dans environ 200 centres de santé dits centres sentinelles répartis sur tout le territoire national.

#### **b) Hospitalisations**

Entre le 1/11/2009 et le 7/12/2009, le nombre cumulé des hospitalisations est de 166 dont 6 femmes enceintes. Parmi ces hospitalisations, 25 ont eu lieu dans des services de pédiatrie, 5 dans des services de réanimation pédiatrique et 46 dans des services de réanimation ou d'anesthésie réanimation.

Ces hospitalisations ont été effectuées dans 16 structures réparties sur 10 gouvernorats.

### c) Décès dus à la grippe A/H1N1v

Deux nouveaux décès sont enregistrés établissant le total des décès par grippe A/H1N1 à 5:

- Le premier chez un malade de 41 ans, originaire de Jendouba, grand obèse (130 kg) et atteint d'une broncho-pneumopathie chronique qui a consulté d'abord au service des urgences de l'hôpital de Jendouba le 22/11/2009, dans un tableau de détresse respiratoire aigue. Il a été transféré au service de réanimation de l'hôpital la Rabta où, et en dépit d'un traitement antiviral et d'une assistance respiratoire mécanique, il décède le vendredi 27 novembre 2009.
- Le deuxième décès est survenu chez un patient âgé de 55 ans, insuffisant respiratoire chronique qui a été hospitalisé le 26/11/2009 dans le service de réanimation de l'hôpital Hédi Chaker de Sfax dans un état d'insuffisance respiratoire décompensée. Ce patient décède le dimanche 29 novembre 2009.

### e) Retours d'Arabie Saoudite

- Un dispositif a été mis en place à l'aéroport de Tunis Carthage pour le contrôle sanitaire des pèlerins tunisiens ayant voyagé aux lieux saints à titre individuel et des pèlerins étrangers en transit par la Tunisie. au 7/12/2009. Ce dispositif a permis de dépister 21 cas de grippe A/H1N1 parmi les tunisiens de retour et 40 cas parmi des étrangers en transit
- Les étrangers en transit dépistés malades ont été dirigés à travers un circuit distinct et acheminés séparément vers les avions en partance pour leurs destinations finales.
- les sujets tunisiens dépistés malades ont été mis en quarantaine dans une structure hôtelière aménagée à cet effet située en banlieue nord pour cinq jours. les personnes qui ont regagné leurs domiciles ont été invitées à signaler tout changement dans leur état de santé.

### f) Démarrage de la vaccination des femmes enceintes en Tunisie

La protection des femmes enceintes ou celles venant d'accoucher est essentielle, parce qu'elles constituent un groupe particulièrement à risque. Elles encourent, en effet, un risque environ 4 à 5 fois plus grand que la population générale, de présenter une maladie grave (ce risque est le plus élevé au cours du 3ème trimestre de grossesse) et elles présentent également un sur-risque de décès. Le pourcentage de femmes enceintes parmi les patients décédés varie, selon les pays, entre 4 et 13%, alors qu'elles ne représentent que 1 % de la population. 6 % des décès recensés aux États-unis jusqu'au 2 novembre concernent des femmes enceintes. En France, 5,4 %, des patients hospitalisés en réanimation ou en unité de soins intensifs, étaient des femmes enceintes, très souvent au troisième trimestre de grossesse.

Lors des précédentes pandémies de 1918 et 1957, la mortalité chez les femmes enceintes était particulièrement élevée.

L'OMS a fortement recommandé de faire des femmes enceintes un groupe hautement prioritaire pour la vaccination contre A/(H1N1)2009.

En Tunisie, tout a été fait pour que la vaccination des femmes enceintes, contre la grippe A (H1N1), se fasse le plus rapidement possible, mais avec un vaccin sans adjuvant, qui est le plus adapté pour elles, pour des considérations de précaution et d'une plus grande sécurité vaccinale. Ce vaccin qui est le PANENZA Produit par Sanofi-Pasteur France, a été acquis spécialement pour cette catégorie de la population (mais Il sera également utilisé chez les jeunes enfants âgés de 6 à 23 mois).

En Tunisie, le nombre de femmes enceintes s'élève à environ 150 000/ année. 100 000 doses de vaccin sans adjuvant ont été acquises pour vacciner les femmes enceintes au 1er trimestre avec facteurs de risques et les femmes enceintes des 2è et 3è trimestre avec ou sans facteurs de risques. Ce vaccin servira également à la vaccination des enfants de moins de deux ans avec facteurs de risques et les malades immunodéprimés, dont les effectifs ne sont pas très élevés. 50 000 autres doses sont réservées et pourront être acquises secondairement si le besoin s'en fait sentir.

Un premier lot de 7 700 doses, reçu le 02 décembre 2009, permettra d'entamer immédiatement la campagne. Trois autres lots de 20 000 doses, 22 000 doses et 50 300 doses seront livrés au courant des mois de décembre 2009 et de janvier 2010

La gestion des stocks du vaccin qui se présente en multi doses impose de réduire le nombre de centres de vaccination. Il est en effet nécessaire de réunir dix femmes enceintes avant d'ouvrir un flacon de dix doses. Le vaccin non adjuvanté sera disponible dans des centres distincts des centres où existe déjà le vaccin adjuvanté.

### 3) SITUATION A L'ETRANGER

#### a) Situation Mondiale

La situation globale ne montre pas d'évolution majeure. Le pic épidémique a été atteint aux États-Unis et au Canada et l'activité grippale y est en diminution. Certains pays européens notent une décroissance importante de l'épidémie (Angleterre, Belgique...).

Les décès liés au virus A (H1N1) 2009 confirmés et notifiés depuis le début de l'épidémie, s'élève maintenant à près de 8 600 décès selon l'Invs et à 12848 selon Swine Flu count.

#### b) Situation en France

En semaine 48 (du 23 au 29 novembre 2009), la transmission du virus A (H1N1) 2009 continue à progresser dans la plupart des régions, à l'exception de l'Île-de-France.

On estime à 993 000 les cas de grippe A(H1N1) 2009 pour cette semaine, et à 4 millions le nombre de personnes ayant fait une grippe A en France depuis le début de l'épidémie en août dernier.

L'augmentation du nombre de cas graves (dont 481 ont été recensés depuis le début de l'épidémie) hospitalisés semble se poursuivre. De même, le nombre de décès continue de croître (92 décès depuis le début de l'épidémie), dont 14 chez des personnes sans facteur de risque connu.

Le virus A(H1N1) 2009 représente la quasi-totalité des virus grippaux isolés ces dernières semaines.

Des mutations du virus A (H1N1) 2009 ont été détectées chez deux patients en France métropolitaine. Ces mutations, qui restent rares, ont déjà été décrites dans d'autres pays et ne constituent pas un événement inattendu.

#### c) Situation au Maroc

A ce jour, un total de 1.915 cas de grippe A/H1N1 a été confirmé, dont 842 en milieu scolaire. Le nombre des établissements scolaires fermés est en augmentation s'établissant à 219 établissements et à 414 classes. 4 décès ont été annoncés.

#### d) Situation en Ukraine

Le 29 octobre 2009, une épidémie de grippe est déclarée en Ukraine, pays de 47 millions d'habitants, dans trois régions de l'ouest du pays, avant de s'étendre à l'ensemble du pays. L'épidémie observée combinerait la grippe saisonnière et la grippe A-H1N1. La majorité des décès concernerait des sujets qui auraient consulté tardivement.

Au 20 novembre, le bilan de l'épidémie s'élevait à 1 716 564 malades, 102030 hospitalisations (environ 3000 hospitalisations quotidiennes) et 404 décès.

Au 26 novembre, le Ministère de la Santé d'Ukraine fait état d'une amélioration de la situation, seules la ville de Kiev et huit régions se trouvent encore au dessus du seuil épidémique. Les chiffres de décès, de consultations et d'hospitalisations seraient en diminution.

#### 4) Paramètres épidémiologiques estimés et morbidité associée à la grippe pandémique H1N1

Ashleigh R Tuite <sup>1</sup>, Amy L Greer <sup>1</sup>, Michael Whelan <sup>2</sup>, Anne-Luise Winter <sup>2</sup>, Brenda Lee <sup>2</sup>, Ping Yan <sup>3</sup>, Jianhong Wu <sup>4</sup>, Seyed Moghadas <sup>5</sup>, David Buckeridge <sup>6</sup>, Babak Pourbohloul <sup>7</sup>, David N Fisman <sup>8</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of The Hospital for Sick Children, Toronto, Ont.

<sup>2</sup> The Public Health Protection and Prevention Branch, Public Health Division, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, Toronto, Ont.

<sup>3</sup> The Public Health Agency of Canada, Ottawa, Ont.

<sup>4</sup> York University and the MITACS Centre for Disease Modeling, Toronto, Ont.

<sup>5</sup> The National Research Council of Canada and the University of Winnipeg, Winnipeg, Man.

<sup>6</sup> The Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montréal, Que.

<sup>7</sup> The British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, BC

<sup>8</sup> The Dalla Lana School of Public Health and the Department of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ont.

Published online ahead of print December 3, 2009 CMAJ 10.1503/cmaj.091807

© 2009 [Canadian Medical Association](#) or its licensors

All editorial matter in CMAJ represents the opinions of the author

**Contexte :** Face à une grippe pandémique, des évaluations précises des paramètres épidémiologiques sont nécessaires pour guider la prise de décisions. Nous avons cherché à estimer ces paramètres épidémiologiques pour la grippe pandémique H1N1, en utilisant les données des rapports initiaux sur les cas confirmés au laboratoire.

**Méthodes :** Nous avons obtenu des données sur les cas de grippe pandémique H1N1 confirmés au laboratoire rapportés par la province d'Ontario au Canada, avec des dates de début des symptômes se situant entre le 13 avril et le 20 juin 2009. Les périodes d'incubation et la durée des symptômes ont été estimées et adaptées aux distributions paramétriques. Nous avons utilisé des competing-risk models

pour estimer le taux de risque d'hospitalisation et de décès à l'hôpital. Nous avons utilisé le modèle Markov Chain Monte Carlo pour simuler la transmission de la maladie.

**Résultats :** La médiane de la période d'incubation était de 4 jours et la durée des symptômes était de 7 jours. La guérison était plus rapide chez les patients de moins de 18 ans que chez les sujets plus âgés (hazard ratio de 1.23, intervalle de confiance (IC) à 95%, 1.06-1.44).

Le risque d'hospitalisation était de 4.5% (IC à 95% entre 3.8% et 5.2%) et le taux de létalité était de 0.3% (IC à 95% 0.1%-0.5%). Le risque d'hospitalisation était plus élevé chez les patients de moins de 1 an et chez ceux de 65 ans ou plus. Les adultes de plus de 50 ans ont constitué 7% des cas, mais ils ont constitué 7 des 10 décès initiaux. (odds ratio (OR) à 28.6, avec un IC à 95% : 7.3-111.2).

Les modèles de simulation, ont conduit aux estimations suivantes (IC à 95%) : *un taux de reproduction de base moyen* (RO : Nombre de nouveaux cas créés par un cas primaire simple dans une population entièrement susceptible) **de 1.31** (1.25-1.38) ; *une période de latence moyenne* de **2.62** jours (2.28-3.12) et *une durée moyenne de l'infectiosité* de **3.38** jours (2.06-4.69). De ces valeurs, nous avons estimé un intervalle de génération (le temps moyen entre le début de l'infectiosité chez un cas et le début de l'infectiosité chez une autre personne qu'il a contaminé) de **4-5** jours.

**Interprétation :** Les évaluations basses pour le RO démontrent que les stratégies d'atténuation efficaces peuvent réduire l'impact épidémique final de la grippe H1N1 pandémique.

## **6) OMS : « Il est trop tôt pour dire que la pandémie a atteint son pic ! »**

### **Le Jeudi 3 Décembre 2009 :**

Un des plus hauts experts en matière de grippe de l'OMS, a déclaré aujourd'hui qu'il était trop tôt pour affirmer que la grippe pandémique H1N1 a atteint son pic, tout en reconnaissant que le nombre de cas est en train de baisser aux Etats-Unis et au Canada.

Dr. Keiji Fukuda, conseiller spécial du directeur général d'OMS sur la grippe pandémique a déclaré, en réponse à des questions "Il est encore trop tôt pour dire si l'activité pandémique a atteint son pic dans l'hémisphère nord, et il n'est pas possible de prévoir ce qui va se produire au printemps prochain". Il est prématuré pour que l'OMS commence à parler de fléchissement de la pandémie. Des discussions formelles sur un affaiblissement de la pandémie ne devraient pas avoir lieu avant 2010, a-t-il ajouté.

Les rapports récents indiquent que la deuxième vague pandémique est actuellement en baisse aux Etats-Unis et au Canada. Le dernier rapport du CDC des USA, couvrant la troisième semaine de novembre, a indiqué que les consultations pour syndrome grippal aux USA sont en baisse pour la quatrième semaine consécutive. L'agence de santé publique du Canada a annoncé le 27 novembre que

toutes les provinces et territoires du Canada avaient atteint le pic probable de l'épidémie. En Europe une telle observation est moins nette. Une mise à jour de l'ECDC a indiqué que les décès par H1N1 ont augmenté de 6% la semaine dernière, révélant une élévation plus lente de la mortalité, dont le taux avait presque doublé toutes les 2 semaines au cours des 6 semaines précédentes.

Parmi ses autres commentaires, Dr. Fukuda a dit que l'OMS n'a pas calculé le taux de létalité de la pandémie - case-fatality rate (CFR), après qu'un journaliste lui eut noté que le CDC a récemment estimé le CFR aux USA à 0.018%.

Fukuda a répondu que les évaluations de CFR dépendent aujourd'hui, comme cela a été le cas des pandémies passées, principalement du recueil des données concernant tous les décès, puis de l'utilisation de techniques de modélisation pour estimer la part de ceux qui seraient liés à la grippe. « On ne compte pas les décès par grippe sur une base linéaire de simple dénombrement » a-t-il dit.

"Il est beaucoup trop tôt pour disposer du type de données de santé utilisables pour les modèles d'évaluation de la mortalité grippale globale." « Je pense qu'il va falloir une à deux années de recul après la pandémie, pour parvenir à collecter ce genre de données et parvenir à les exploiter.

Il a ajouté que l'OMS estimait que jusqu'ici, 150 millions de doses de vaccins H1N1 ont été distribuées dans environ 40 pays.

En attendant, l'OMS a publié aujourd'hui un communiqué (Note brève N° 19 : Rôle des organes consultatifs dans l'action de l'OMS contre la grippe pandémique) pour apaiser les préoccupations qu'ont exprimées dans les médias, faisant état de collusion entre les experts des comités consultatifs l'OMS et l'industrie pharmaceutique qui influençait les décisions politiques liées à la pandémie.

Le communiqué N° 19 indiquait que l'OMS a historiquement collaboré avec l'industrie pharmaceutique, car les efforts pour améliorer la santé, dépendraient de l'accessibilité aux médicaments, aux vaccins, et aux moyens de diagnostics efficaces. L'OMS a indiqué qu'elle faisait beaucoup d'efforts pour se préserver de certains conflits d'intérêts, afin de les identifier et de pouvoir les gérer.

Le rapport indique également que la perception du public de la pandémie H1N1 a été fortement marquée par les cinq ans de préparation au virus mortel la grippe aviaire H5N1. "L'ajustement des perceptions publiques en vue de l'adapter à un virus de loin moins mortel a été problématique", indique l'OMS. "Étant donné le décalage observé entre ce qui a été prévu et ce qui s'est produit, une attribution de motivations secrètes à l'OMS et à ses conseillers scientifiques serait compréhensible, mais elle reste cependant nullement justifiée".

Dans le briefing, Fukuda, sans évoquer les critiques formulées dans les médias, a souligné la nécessité pour l'OMS de collaborer avec beaucoup de partenaires, y compris les firmes privées. « C'est le secteur privé qui fabrique les vaccins » a-t-il dit. "La plupart des vaccins ne sont pas fabriqués par des gouvernements, mais par des compagnies du secteur privé, que ce soit dans les pays développés ou dans les pays en voie de développement. Parce que c'est eux qui les fabriquent, il se trouve donc que ces gens sont ceux qui ont la meilleure connaissance des vaccins. Il serait essentiel que la santé publique puisse accéder à ce savoir".

## **Voir également :**

*WHO statement on the use of advisory bodies in responding to the pandemic*  
[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing\\_20091203/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091203/en/index.html)

*Nov 30 CIDRAP News story "CDC: Flu activity eases, but child deaths still climb"*

*Nov 27 Flu Watch report by Public Health Agency of Canada* [http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w46\\_09/index-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w46_09/index-eng.php)

[Dec 3 ECDC daily update on pandemic](#)

## 7) Résistance à l'oseltamivir chez les patients immunodéprimés hospitalisés

### OMS : actualités en bref n° 18

Le **Lundi 2 DÉCEMBRE 2009**, L'OMS a été informée de cas groupés de patients résistants à l'oseltamivir. Ces cas qui sont détectés l'un au pays de Galles, Royaume-Uni, et l'autre en Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique, sont apparus dans la même salle d'hospitalisation et ont touché des patients immunodéprimés. Une transmission du virus résistant d'un patient à l'autre dans les deux flambées est soupçonnée.

L'émergence de virus grippaux pharmacorésistants chez les sujets gravement immunodéprimés soumis à un traitement antiviral n'est pas surprenante et a été bien documentée pour la grippe saisonnière. En effet, chez ces patients, la réplication virale peut persister pendant des périodes prolongées malgré un traitement antiviral, augmentant le risque de sélection de virus pharmacorésistants. Ce phénomène a également été observé pour la grippe pandémique H1N1 2009.

#### a) Les flambées épidémiques

La flambée du pays de Galles, qui a été identifiée à la fin octobre, concernait huit patients. Tous avaient été hospitalisés à cause de problèmes hématologiques graves. Il n'y a eu aucun décès. Trois d'entre eux sont toujours hospitalisés, dont un en soins intensifs.

Dans la flambée des États-Unis d'Amérique, qui a concerné quatre patients gravement immunodéprimés, les cas sont apparus en quinze jours entre la mi-octobre et le début novembre. Trois d'entre eux ont été mortels, mais le rôle joué par le virus H1N1 dans ces décès n'est pas établi.

Tous les virus résistants portaient la même mutation H275Y, indiquant une résistance à l'oseltamivir mais une sensibilité conservée au zanamivir, le second antiviral.

#### b) Recommandations thérapeutiques spécifiques à ces malades :

Les patients gravement immunodéprimés doivent être considérés comme un groupe particulièrement vulnérable. Ils sont extrêmement sensibles à l'infection, particulièrement difficile à traiter et chez qui le virus est éminemment susceptible de développer une résistance.

Chez ces patients, les premiers signes de grippe peuvent être masqués par des symptômes associés à des problèmes sous-jacents ou à leur traitement, les médecins traitant ce type de patients doivent donc très vite soupçonner une infection par un virus grippal et être particulièrement attentifs au développement rapide d'une résistance à l'oseltamivir.

Chez ces patients, il est probable que les doses thérapeutiques et la durée de traitement standards par l'oseltamivir soient insuffisantes. Il se peut qu'on soit amené à augmenter les doses et à poursuivre le traitement sans interruption pendant toute la durée de l'épisode aigu de la maladie.

Chez ces patients, quand la grippe se prolonge malgré un traitement par l'oseltamivir, il faudra passer au zanamivir.

Une fois qu'on a dépisté un virus résistant à l'oseltamivir dans un service traitant des sujets gravement immunodéprimés, les médecins doivent envisager de passer au zanamivir, qui devient l'antiviral de choix pour le traitement de la maladie et lorsqu'ils envisagent de traiter les autres patients du service au titre de la prophylaxie après exposition.

il est impératif que le personnel de soins de santé, les soignants et les contacts familiaux de ces patients soient vaccinés contre la grippe pandémique.

### **c) Suivi attentif nécessaire**

L'expérience acquise depuis la caractérisation initiale du virus de la grippe pandémique H1N1 2009 au mois de mars montre que les inhibiteurs de la neuraminidase – oseltamivir et zanamivir –, lorsqu'ils sont administrés précocement, réduisent le risque de complications et peuvent également améliorer l'issue clinique de la maladie chez les sujets gravement atteints.

Cette expérience souligne la nécessité de protéger l'efficacité de ces médicaments en réduisant au minimum la survenue et les effets d'une pharmacorésistance.

L'OMS recommande de suivre attentivement l'apparition des virus résistants à l'oseltamivir et toute modification survenant dans la transmissibilité ou la pathogénicité de ces virus. L'expérience que l'on a des virus de la grippe saisonnière montre que les virus résistants peuvent rapidement se propager dans la population générale et s'y installer, rendant de ce fait inefficaces un ou plusieurs antiviraux.

Depuis que l'OMS a reçu le premier rapport faisant état d'un virus de la grippe pandémique résistant à l'oseltamivir en juillet, les cas de résistance signalés ont été, en général, des cas dispersés géographiquement, sporadiques et sans lien les uns avec les autres.

Le nombre de ces événements a progressé régulièrement, au rythme des augmentations récentes de l'activité grippale enregistrées dans de nombreuses parties du monde et de l'augmentation correspondante de l'administration d'antiviraux.

Au cours de ces deux dernières semaines, le nombre de cas documentés de résistance des virus H1N1 à l'oseltamivir est passé de 57 à 96. Près d'un tiers d'entre eux sont survenus chez des patients dont le

système immunitaire était gravement déprimé par des affections hématologiques malignes, une chimiothérapie anticancéreuse agressive ou un traitement post-transplantation.

Les groupes de cas de grippe résistante survenus dans ces deux hôpitaux s'inscrivent dans le cadre de ces tendances générales. Bien que tous les épisodes de résistance à l'oseltamivir méritent d'être analysés, rien ne permet de penser à ce jour qu'ils constituent une menace pour la santé publique.