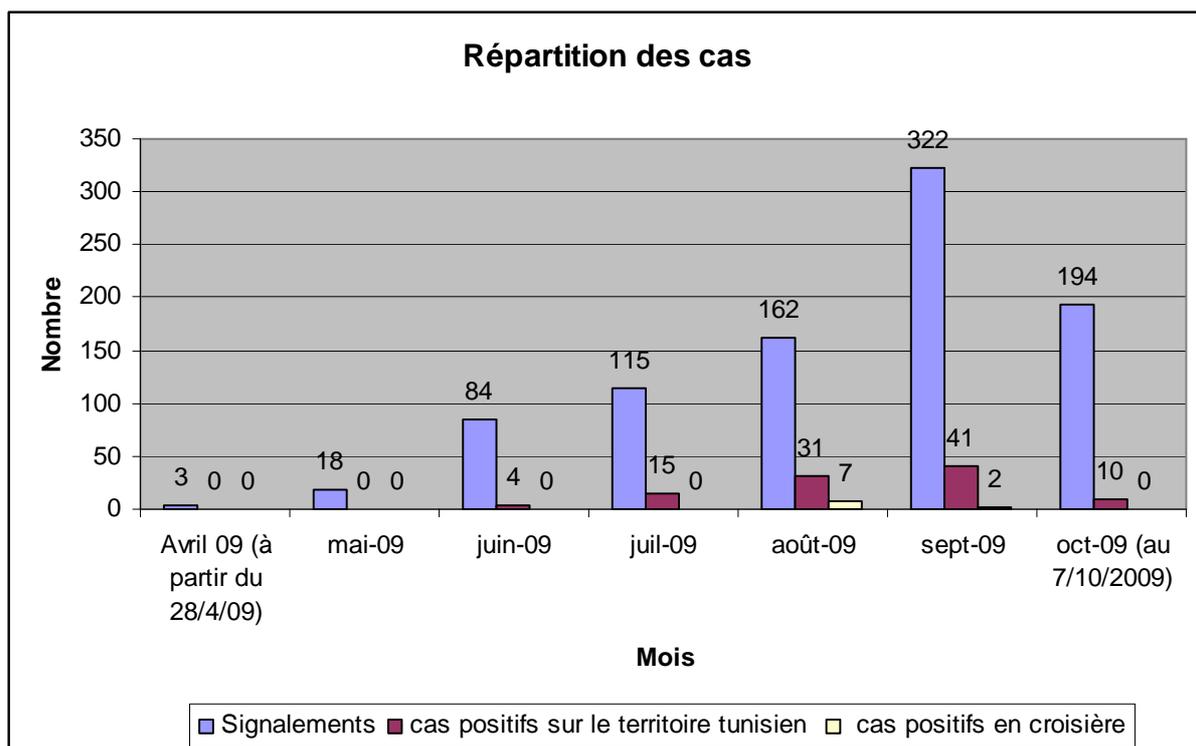


1. Situation de la grippe A/H1N1 en Tunisie, au 7 octobre 2009, selon l'ONMNE:
2. Situation épidémiologique générale dans le Pays:
3. Situation mondiale selon l'OMS, au 4 octobre 2009 :
4. L'épidémie de Grippe A se calme en France
5. Le vaccin grippal saisonnier 2008 2009 protégerait partiellement contre le virus A pandémique
6. Premier décès lié à la grippe A en Allemagne
7. Premier cas mortel de grippe H1N1 en Chine
8. Sanofi Pasteur annonce les résultats intermédiaires des études cliniques sur ses vaccins anti-H1N1.
9. Patients Hospitalisés pour grippe H1N1 2009 aux USA, Avril-Juin 2009 : Une étude américaine qui confirme que la grippe H1N1 est plus grave chez les jeunes.
10. Les résultats de cette étude ne font que renforcer des conclusions précédentes qui vont dans le même sens.
11. Services de soins intensifs et grippe H1N1 2009 en Australie et en Nouvelle Zélande
12. Avis du comité sur l'immunisation du Québec sur la vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009
13. Une résistance du H1N1 au Tamiflu chez un adolescent Japonais qui n'a jamais reçu du Tamiflu auparavant.

Commentaires ONMNE

## 1. Situation de la grippe A/H1N1 en Tunisie, au 7 octobre 2009, selon l'ONMNE:

Le nombre de cas signalés comme étant suspects de grippe A/H1N1 ainsi que le nombre de cas positifs ont été en augmentation continue depuis la déclaration de l'épidémie, comme le montre le graphique ci-dessous.



Un total de 898 Signalements a été enregistré durant la période allant du 28/4/2009 au 7/10/2009, dont 101 cas ont été confirmés positifs au laboratoire national de référence parmi les personnes présentes sur le territoire tunisien et 9 cas positifs parmi des touristes en croisière dans des paquebots ayant accosté à La Goulette mais n'ayant pas débarqué en Tunisie.

## 1. Répartition par région des Signalements et des cas positifs :

Les signalements qui ont été faits par les 24 gouvernorats différents du pays sont représentés dans le tableau ci dessous. Les plus grands nombres de signalements ainsi que le nombre de cas confirmés positifs proviennent du gouvernorat de Tunis, suivi de l'Ariana.

Gouvernorat	Signalements	Cas positifs
Tunis	420	49
Ariana	97	13
Sfax	59	4
Nabeul	44	5
Jendouba	43	4
Médenine	42	6
Bizerte	37	3
Tozeur	20	0
Monastir	20	5
Sousse	19	4
Siliana	19	0
Ben Arous	10	4
Manouba	10	2
Mahdia	9	0
Gabès	7	0
Kebili	5	0
Kairouan	5	1
Tataouine	3	0
Gafsa	2	0
Sidi Bouzid	2	1
Béja	2	0
Kasserine	1	0
Zaghouan	1	0
Le Kef	1	0
<b>Total</b>	<b>878</b>	<b>101</b>

## 2. Caractéristiques démographiques des cas positifs:

Concernant les 101 cas positifs signalés dans le pays, 50 sont de sexe féminin et 51 sont de sexe masculin.

L'âge moyen des malades est de 20,8 ans, il est de 22,5 ans pour les femmes et de 19,4 ans pour les hommes.

## 3. Nationalités des cas positifs:

Les nationalités des cas contaminés se présentent comme suit:

- 74 personnes sont de nationalité Tunisienne,
- 11 personnes de nationalité Française,
- 2 personnes de nationalité Suédoise,
- 1 personne est de chacune des nationalités suivantes : Hollandaise, Anglaise, Anglo-pakistanaise, Anglo-tunisienne, Canadienne, Espagnole, Allemande, Ghanéenne, Malienne, Norvégienne, Roumaine, Sénégalais, Soudanaise et Franco-gabonaise.

## 4. Pays de contamination:

La contamination est survenue en Tunisie pour 54 cas, dont 31 sont en rapport avec le foyer observé dans le lycée Pierre Mendès France de mutuelleville à Tunis.

elle est survenue en Espagne (9 cas), en France (8 cas) en Angleterre (4 cas), en Malaisie (4 cas), en Allemagne (3 cas), chez 2 cas dans chacun des pays dont les noms suivent : Ile Maurice, Suède, Italie, USA et Canada et 1 cas de chacun des pays suivants : Arabie Saoudite, Chine, Hollande, Italie, Roumanie, Mali, Norvège, Suisse et provenance indéterminée (1cas).

## **2. Situation épidémiologique générale dans le Pays:**

Actuellement, le pays connaît selon toute vraisemblance, un début de circulation communautaire limitée du virus. En effet des cas de contamination sans rapport avec l'étranger ont été effectivement enregistrés notamment dans l'agglomération urbaine à l'ouest de la capitale Sidi Hassine, Zahrouni, et Ettadhamon le plus souvent chez des élèves et des étudiants. Mais ces cas demeurent isolés, rares et peu nombreux et n'ont jamais été suivis d'une dissémination importante en milieu familial, communautaire ou scolaire. Le virus est donc là ; il circule à bas bruit, d'une manière restreinte, donnant des cas sporadiques mais pas encore de cas groupés.

À notre avis, les mesures draconiennes de prévention prises en milieu scolaire, ajoutées aux conditions climatiques défavorables au virus, et peut être l'amélioration des degrés de conscience de la population des modes de transmission de la grippe et des moyens de prévention ont été pour beaucoup dans ce ralentissement du déclenchement d'une circulation importante du virus. Nous rappelant qu'actuellement tous les établissements d'enseignement sont en train d'appliquer la consigne de la mise à l'écart et de l'éloignement de tous les élèves présentant un syndrome grippal ou d'autres symptômes suspects, et qu'à bientôt un mois après la rentrée la situation est calme dans les établissements scolaires.

## **3. Situation mondiale selon l'OMS, au 4 octobre 2009 :**

Il a été enregistré dans le monde à cette date, 375.000 cas confirmés au laboratoire de grippe pandémique H1N1 2009, et plus de 4500 décès.

Ces chiffres doivent être interprétés en tenant compte du fait que la plupart des pays ont cessé de déclarer les cas, et que la maladie se présente souvent sous des formes cliniques atténuées qui sont méconnues et non prises en compte dans les statistiques, le compte de cas est donc sensiblement inférieur à la réalité. L'OMS surveille activement le progrès de la pandémie par des consultations fréquentes avec les bureaux régionaux de l'OMS et avec les États membres et par la surveillance de multiples sources de données.

### **Dans les régions tempérées de l'hémisphère nord :**

La transmission du virus grippe et les taux d'incidence des syndromes pseudo grippaux continuent à augmenter marquant un début exceptionnellement précoce de la saison grippale hivernale dans beaucoup de pays : l'ensemble de l'Amérique du Nord (Etats-Unis Mexique et Canada), En Europe et en Asie centrale et occidentale (une transmission précoce du virus grippal continue à augmenter dans beaucoup de pays : Royaume-Uni (l'Irlande du Nord et l'Écosse), Irlande, Israël, Belgique, Pays Bas, et Chypre et dans au moins 10 pays dans la région. Au Japon, l'activité de grippale continue à être au-dessus du seuil épidémique saisonnier depuis la semaine 33.

### **Dans les régions tropicales des Amériques et d'Asie ;**

La transmission de virus de grippe persiste à des niveaux variables : tendance à l'augmentation dans les Caraïbes en Colombie, à Cuba, et au Salvador. Deux pays, les Barbade et St Lucie ont rapporté des impacts graves sur leurs systèmes de soins de santé. Une tendance à la diminution de l'activité grippale est rapportée dans de nombreuses régions tropicales d'Amérique du Sud et d'Asie du sud et du Sud-est (Inde, Bangladesh, Thaïlande, Sri Lanka et Birmanie).

### **Dans les régions tempérées de l'hémisphère sud :**

La transmission de la grippe s'est réduite en grande partie dans ces régions au Chili, en Argentine, et en Nouvelle Zélande, ou continue à diminuer sensiblement en Afrique du Sud et en Australie.

## **4. L'épidémie de Grippe A se calme en France**

Du 21 au 29 septembre 2009, l'incidence des consultations pour grippe clinique était estimée à un niveau supérieur au seuil épidémique. Mais cette activité n'est pas liée aux virus grippaux. Parmi les virus grippaux, l'A (H1N1) 2009 représente la quasi-totalité des virus circulants, mais la part prise par la grippe liée au virus A (H1N1) 2009 dans le recours aux soins est faible par rapport à la part d'autres virus respiratoires en circulation.

Au cours de la semaine du 28 septembre au 4 octobre en France, les indicateurs épidémiologiques de la grippe se sont stabilisés voir régressé en France. L'activité grippale est en baisse depuis 15 jours dans les services hospitaliers et dans les consultations. Pour l'InVS, trois facteurs pourraient expliquer l'évolution actuelle :

- L'efficacité des mesures de santé publique,
- Une mutation du virus,
- Ou la météo défavorable à l'épanouissement des virus grippaux », en effet, et Sur l'ensemble du territoire métropolitain, les températures moyennes ont dépassé de 2 °C les normales saisonnières. Le phénomène est encore plus marqué pour les températures maximales qui dépassent les normales de 4 °C. Le mois dernier dans son ensemble a été lui aussi globalement chaud. C'est le 5e mois de septembre le plus chaud depuis 1950.

La semaine dernière, les médecins généralistes et pédiatres de ce réseau sentinelle ont vu en consultation plus de 1 110 000 patients souffrant d'infections respiratoires aiguës. Mais parmi les 371 chez qui un prélèvement à la recherche du virus causal a été réalisé, le virus A H1N1 n'a été retrouvé que dans une minorité de cas : 13 cas, soit 3%. Ceci démontre que l'immense majorité des personnes qui avaient consultées pour syndrome grippal n'ont pas la grippe. En fait, 38 % ont une infection à rhinovirus, et presque autant ont contracté un entérovirus. Les seuls à avoir eu une grippe sont les 3% qui ont eu le virus AH1N1 2009. Ce virus représente actuellement la quasi-totalité des virus grippaux circulant en France, sinon le seul.

La question qui se pose est alors de savoir s'il ne s'agit que d'une simple accalmie et la vague épidémique va reprendre quand la fraîcheur automnale va s'installer, ou si la menace est en train de s'éloigner définitivement.

Les spécialistes de la grippe se refusent à jouer les devins car le maître mot dans la grippe, c'est l'imprévisibilité soulignent-ils.

## **5. Le vaccin grippal saisonnier 2008-2009 protégerait partiellement contre le virus A pandémique**

Une étude mexicaine, parue sur le site du *BMJ*<sup>1</sup>, « suggère que le vaccin antigrippe saisonnière 2008-2009 confère une protection partielle contre les infections à A (H1N1) pandémique, en particulier contre les formes graves ». Selon ces travaux menés par Mauricio Hernandez-Avila, « l'efficacité du vaccin

<sup>1</sup> Garcia-Garcia L et coll.: *Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. BMJ 2009;339:b3928. doi: 10.1136/bmj.b3928.*

«classique» serait de l'ordre de 73% sur le A (H1N1) » Les chercheurs écrivent cependant qu'« un vaccin spécifique contre le A (H1N1) est crucial ».

*Cette étude mexicaine, dont les résultats viennent contredire les travaux parus jusque-là, ne devrait pas faire reconsidérer l'utilité du vaccin anti H1N1, les spécialistes minimisent les résultats de cette étude et recommandent toujours de se faire vacciner contre la grippe A ».*

Le Mexique a été printemps dernier le premier pays à subir l'activité du nouveau virus de la grippe A/H1N1. C'est ce qui en fait un terrain fertile pour les équipes de recherche qui tentent de mieux connaître ce virus. C'est ainsi qu'un résultat préliminaire d'une étude récente nous est livré : le vaccin trivalent de la grippe saisonnière 2008-2009 protégerait en partie contre le nouveau virus A/H1N1, et surtout contre ses formes graves.

Le vaccin anti grippal saisonnier utilisé au Mexique durant la saison grippale 2008-2009 était le même que celui que l'OMS recommandait pour tout l'hémisphère nord. Un vaccin trivalent contenant 3 souches virales: une souche analogue à A/Brisbane/59/2007(H1N1), une souche analogue à A/Brisbane/10/2007/H3N2), et une souche analogue à B/Florida/4/2006.

Cette étude a concerné 240 patients consultant dans un hôpital pneumologique de Mexico. Parmi les 240 sujets inclus, 60 ont eu une grippe A H1N1 confirmés, dont seulement 8 (13 %) avaient été vaccinés contre la grippe saisonnière l'année précédente. Parmi ces malades atteints de grippe, 18 sont décédés, mais tous les décès sont survenus chez les non vaccinés. Les patients non vaccinés ont été également plus nombreux à nécessiter une assistance respiratoire (48 % vs 13 %).

Les patients non infectés par le virus de la grippe pandémique (180), étaient plus nombreux à avoir reçu le vaccin 2008-2009 (53, soit 29 %).

Ces constatations ont conduit les chercheurs à conclure que le vaccin saisonnier trivalent 2008-2009 semble avoir conféré, aux personnes qui l'ont reçu, une protection partielle envers le virus A/H1N1, et surtout envers les formes graves de l'infection.

Les auteurs reconnaissent les limites de leur étude, et notamment celles inhérentes à toutes les études rétrospectives. Un biais de recrutement est d'emblé évident, les patients consultant dans un centre spécialisé en pneumologie ne peuvent nullement refléter la population générale. De même, la faible taille de l'échantillon objet de l'étude affaiblit la significativité statistique des résultats. Et c'est pour ces raisons que les auteurs de l'étude remarquent prudemment que ces résultats ne doivent nullement réduire l'importance de la vaccination spécifique contre le virus A/H1N1 2009.

*Garcia-Garcia L et coll.: Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. BMJ 2009;339:b3928. doi: 10.1136/bmj.b3928.*

## **6. Premier décès lié à la grippe A en Allemagne**

Un hôpital d'Essen (dans l'ouest) a annoncé jeudi le premier décès fin septembre dû à la grippe H1N1 en Allemagne, celui d'une femme de 36 ans. La responsabilité du virus H1N1 dans ce décès est bien établie selon les responsables de la clinique universitaire d'Essen. La malade, qui souffrait d'obésité, est décédée suite à une "défaillance pulmonaire et poly viscérale" compliquant l'infection H1N1, mais aussi une co-infection poly microbienne à germes résistants aux antibiotiques".

Le 6 octobre, l'Institut de veille sanitaire et d'épidémiologie Robert Koch avait recensé 21.603 cas d'infection au H1N1 en Allemagne.

## **7. Premier cas mortel de grippe H1N1 en Chine**

La Chine a enregistré, le 4/10/2009, son premier cas mortel de grippe H1N1, dans la région autonome du Tibet. La victime est une jeune fille de 18 ans, qui serait décédée après un séjour en réanimation a rapporté le ministère chinois de la Santé qui a également rapporté que la Chine a enregistré à ce jour 21

453 cas confirmés de grippe H1N1, dont 4 560 sont encore sous traitement et que sur 13 cas graves, 8 se sont rétablis, un est mort.

La Chine a été le premier pays à engager en septembre une campagne de vaccination massive contre le H1N1.

## **8. Sanofi Pasteur annonce les résultats intermédiaires des études cliniques sur ses vaccins anti-H1N1.**

La division vaccination du laboratoire français Sanofi Pasteur a annoncé que les essais cliniques sur ses vaccins contre la grippe A(H1N1) Panenza et Humenza s'avèrent concluants. Les essais pratiqués, en Europe, à partir du mois d'août, avaient confirmé qu'une seule dose de ces vaccins Panenza ou Humenza avait induit une réponse immunitaire protectrice chez 94% des enfants de 3 à 17 ans et chez au moins 93% des adultes âgés de 18 à 59 ans, et chez au moins 83% des adultes de 60 ans et plus ayant pris part aux tests.

"Humenza et Panenza seraient donc efficaces pour la mise en oeuvre des stratégies de vaccination de santé publique.

Les deux vaccins testés ont répondu aux trois critères exigés par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Panenza® est un vaccin sans adjuvant formulé à la dose standard de 15 microgrammes d'hémagglutinine (HA) d'un virus grippal apparenté à la souche A/California/07/2009 (H1N1), il est destiné à protéger des populations spécifiques chez lesquelles on veut éviter l'adjuvant.

Humenza® est un vaccin à faible dosage en antigène, il est formulé avec 3,8 microgrammes d'hémagglutinine (HA) d'un virus grippal apparenté à la souche A/California/07/2009 (H1N1) et contient l'adjuvant déposé de Sanofi Pasteur AF03, dans le but de stimuler le système immunitaire et augmenter la réponse au vaccin. Ce vaccin a été conçu pour permettre d'accroître les capacités de production du vaccin pandémique et d'augmenter le nombre de doses de vaccin disponibles contre la grippe A pandémique.

Les vaccins Panenza® et Humenza® ne sont pas destinés à être distribués aux Etats-Unis, où Sanofi Pasteur produit un autre vaccin pandémique A(H1N1) homologué par la F.D.A. américaine.

Le laboratoire précise qu'à ce jour, aucun effet indésirable grave n'a été observé lors des essais cliniques seules des réactions locales, comme des rougeurs, une induration ou une douleur à l'endroit de l'injection, ou encore une fièvre modérée, des maux de tête et de la fatigue, ont été rapportés.

## **9. Patients Hospitalisés pour grippe H1N1 2009 aux USA, Avril–Juin 2009 : Une étude américaine qui confirme que la grippe H1N1 est plus grave chez les jeunes.**

### **Contexte**

Durant le printemps 2009, un virus pandémique de grippe A (H1N1) a émergé et a diffusé à l'échelle mondiale. Nous décrivons les caractéristiques cliniques des patients qui ont été hospitalisés pour grippe H1N1 2009 aux États-Unis entre le mois d'avril 2009 et le mois de juin 2009

### **Méthodes**

Utilisant les diagrammes médicaux, nous avons collecté des données sur 272 patients qui ont été hospitalisés pendant au moins 24 heures pour syndrome pseudo grippal et qui ont été confirmés positifs pour le virus H1N1 2009 au laboratoire au moyen d'une RT-PCR.

### **Résultats**

Parmi les 272 patients que nous avons étudiés, 25% ont été admis à une unité de soins intensifs et 7% sont décédés. 45% des patients étaient des enfants de moins de 18 ans d'âge, et 5% étaient âgés de 65 ans ou plus. 73% des patients ont un terrain avec au moins une pathologie ou condition comme l'asthme,

diabète ; maladies cardiaque, pulmonaire, une maladie neurologique, et grossesse. Parmi les 249 patients qui ont eu une radiographie du thorax à l'admission, 100 (40%) avaient des images compatibles avec une pneumonie. Parmi les 268 patients pour qui l'information sur l'utilisation des antiviraux était disponible, cette thérapie a été initiée chez 200 patients (75%) à une médiane de 3 jours après le début de la maladie. Les données suggèrent que l'utilisation des antiviraux a été salutaire chez les patients hospitalisés, particulièrement quand elle a été débutée tôt.

### **Conclusion**

Au cours de la période d'évaluation, la grippe H1N1 2009 a provoqué une maladie grave imposant l'hospitalisation, des pneumonies et des décès. Presque trois quarts des patients avaient un terrain pathologique avec une ou plusieurs maladies chroniques. Peu de cas graves ont été rapportés parmi des personnes de 65 ans ou plus. Les patients ont semblé tirer bénéfice de la thérapie antivirale.

Downloaded from [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on October 8, 2009 . Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## **10. Les résultats de cette étude ne font que renforcer des conclusions précédentes qui vont dans le même sens.**

Date: 8 Oct 2009

Source: Reuters <<http://www.reuters.com/article/domesticNews/idUSTRE5975YC20091008>>

Une étude qui a colligé les cas graves et les décès en rapport avec le nouveau le virus pandémique (H1N1) 2009 confirme le fait que cette infection affecte gravement une population plus jeune que celle que touche la grippe saisonnière et qu'elle occasionne souvent des symptômes différents. L'étude publiée dans le New England Journal de médecine qui a porté sur 272 patients hospitalisés, en raison d'une gravité de la maladie, a montré qu'environ 40% d'entre eux ont eu de la diarrhée et des vomissements -- symptômes qui sont habituellement rare dans le cas d'une grippe saisonnière --. Cette étude a également confirmé que l'administration rapide des antiviraux a pu sauver des vies.

Dr. Seema Jain du CDC, qui a mené l'étude, a déclaré que les résultats avaient renseigné le CDC sur le profil de personnes à risque pour l'infection par le nouveau virus H1N1 et sur le moment opportun de donner le traitement. Parmi les 272 patients étudiés, 25% ont été admis dans une unité de soins intensifs et 7 % sont décédés; 45% des patients sont des enfants de moins de 18 ans, seulement 5% avaient plus de 65 ans, et 73 % avaient au moins une pathologie sous jacente telle qu'un asthme, diabète, maladie cardiaque, et grossesse. Les chercheurs ont noté que les décès sont survenus chez des patients qui ont reçu le traitement antiviral assez tardivement, au plus tôt, 3 jours après le début des symptômes. Tous les patients qui ont traité plus précocement ont survécu.

Le Tamiflu de Roche ou le Relenza de GlaxoSmithKline devraient être donnés dans un délai de 48 heures suivant l'apparition des symptômes pour avoir le maximum d'efficacité. Et à Jain d'ajouter dans une interview au téléphone, qu'il n'était toutefois jamais trop tard pour introduire ce traitement afin de tenter d'améliorer le pronostic du malade. de même cet expert pense que les antiviraux devraient être commencés aussi tôt que possible chez les patients qui sont hospitalisés, et même si des patients n'ont pas les facteurs de risque habituels pour une maladie grave, ils devrait recevoir des antiviraux dès le moment qu'on se rend compte qu'ils ont une indication d'hospitalisation, Jain dit.

Les sujets qui ont fait l'objet de cette étude représentent environ le quart de patients infectés par le H1N1 hospitalisés aux Etats-Unis entre le 1er mai et 9 Juin 2009, soit avant que l'OMS ne déclare l'état de pandémie. Tous les patients avaient eu de la fièvre et de la toux, 42% des enfants ont eu de la diarrhée ou des vomissements, et tous les patients de plus de 65 ans avaient une pathologie chronique. Quelques études avaient suggéré que les personnes nées avant 1952 avaient une immunité envers le virus H1N1 pandémique. Parmi les patients dont on avait recueilli la taille et le poids, 29 % étaient obèses et 26 % avaient une obésité morbide. Jain a remarqué que ces pourcentages d'obèses reflètent ce qui est constaté chez la population générale aux USA, mais celui de l'obésité morbide est nettement supérieur

au pourcentage de 5% d'obésité morbide qu'on observe dans la population générale aux USA. D'autres études ont suggéré que cette obésité morbide – définie par un IMC ( index de masse corporelle) ou BMI (Body mass index) [poids en kg/Taille en mètre au carré] égal ou supérieur à 40 peut accroître le risque de complications sérieuses et de décès par infection à H1N1. Jain pense que cette question nécessite d'autres d'études.

L'étude a montré que 7 % des patients hospitalisés sont décédés, et que tous ceux qui sont décédés avaient été mis sous ventilation artificielle. Les décès sont survenus chez des sujets âgés entre 1 et 57 ans. Les décès sont attribués le plus probablement à une dyspnée, à une pneumonie, à un désordre neurologique, ou syndrome de détresse respiratoire aigu. Ils étaient également moins nombreux à avoir reçu le vaccin grippal saisonnier au cours de la dernière saison grippale.

Dans son MMWR (rapport hebdomadaire de mortalité et de morbidité), une autre équipe du CDC a trouvé que 41% des enfants âgés de 6 mois à 2 ans ont reçu le vaccin grippal saisonnier [2008], l'année dernière, 32% parmi les 2 - 4 ans, 20% parmi les enfants de moins de 17 ans, 32 % des jeunes adultes, 42 % des 50 - 64 ans, et 67 % parmi les plus de 65 ans—groupe qui a le plus gros risque de formes graves, de complications ou de décès par grippe saisonnière.

## 11. Services de soins intensifs et grippe H1N1 2009 en Australie et en Nouvelle Zelande

### Contexte

Le développement de conduites pour le traitement de l'infection au virus grippal A (H1N1) pandémique 2009 par les autorités sanitaires des pays développés pendant l'hiver prochain dans l'hémisphère nord est entravée par le manque d'informations issues des systèmes de soins de santé similaires.

### Méthodes

Nous avons entrepris une étude de la cohorte initiale des malades de toutes les unités de soins intensifs en Australie en Nouvelle Zélande pendant l'hiver 2009 dans le l'hémisphère sud. Nous avons calculé par million d'habitants, le nombre d'admissions en USI, de lit-séjour, et de journées de ventilation mécanique dus à l'infection par le virus H1N12009. Nous avons également collecté des données sur des caractéristiques démographiques et cliniques des patients et sur les traitements et les résultats des soins.

### Résultats

Entre le 1er juin et le 31 août 2009, un total de 722 patients ayant une infection confirmée par le virus H1N1 2009 (28.7 cas par million d'habitants ; intervalle de confiance à 95% [IC], 26.5 à 30.8) ont été admis dans une USI en Australie ou en Nouvelle Zélande. Parmi les 722 patients, 669 (92.7%) avaient moins de 65 ans d'âge et 66 (9.1%) étaient des femmes enceintes ; parmi 601 adultes pour lesquels la donnée était disponible, 172 (28.6%) avait un index de masse corporelle (poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètre) de plus de 35. Les patients atteints du virus H1N1 2009 ont séjourné en USI durant un total de 8815 lit-jours (350 par million d'habitants). La durée médiane de séjour en USI était de 7.0 jours (Intervalle interquartile, 2.7 à 13.4) ; 456 parmi 706 patients (64.6%) chez qui la donnée était disponible ont subi une ventilation mécanique pour une médiane de 8 jours (intervalle interquartile, 4 à 16). le maximum quotidien d'occupation des lits d'USI était de 7.4 lits (IC à 95%, 6.3 à 8.5) par million d'habitants. Au 7 septembre 2009, un total de 103 parmi ces 722 patients (14.3% ; IC à 95%, 11.7 à 16.9) étaient décédés, et 114 (15.8%) étaient toujours à l'hôpital.

### Conclusion

Le virus 2009 H1N1 a exercé un effet substantiel sur les USI pendant l'hiver en Australie et en Nouvelle Zélande. Nos données peuvent aider à la planification du traitement des patients pendant l'hiver dans l'hémisphère nord.

Downloaded from www.nejm.org on October 8, 2009 . Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## 12. Avis du comité sur l'immunisation du Québec sur la vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009

### a. Introduction

Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a été invité par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) à rendre un avis sur différentes questions en rapport avec la vaccination de masse de toute la population du Québec contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009. Cette campagne doit débiter vers le 15 novembre et dont la rapidité de réalisation se détermine par la disponibilité des vaccins, dont il est prévu que les premiers lots seront livrés dès le début de novembre et que le rythme de livraison sera assez rapide pour terminer l'opération pour la fin décembre (dans l'hypothèse d'une seule dose par personne).

L'avis rendu par le CIQ porte sur les questions suivantes :

1. Quel type de vaccin devrait être utilisé de façon préférentielle pour la campagne de vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009?
2. Dans le cas d'une disponibilité limitée d'un vaccin anti pandémique **sans adjuvant**, à quels groupes de personnes ce vaccin sans adjuvant devrait-il être offert?
3. Pour quelles personnes la vaccination contre le virus pandémique ne serait pas indiquée?
4. Dans ce cas de campagne de vaccination contre le virus pandémique prévue en novembre décembre 2009, à quel moment devrait-on débiter la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière et quels groupes devraient être visés par cette campagne de vaccination saisonnière?

L'objectif de cette campagne de vaccination de masse qui vise l'ensemble de la population québécoise est de diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le virus pandémique 2009, dont les dernières informations épidémiologiques disponibles actuellement indiquent que :

- le risque d'infection est le plus élevé chez les jeunes et moindre chez les personnes âgées de plus de 65 ans.
- Les complications surviennent plus fréquemment chez :
  - Les personnes qui présentent des facteurs de risque (incluant l'obésité) ;
  - les femmes enceintes (à tous les stades de la grossesse, mais particulièrement au cours du troisième trimestre) ;
  - les membres des communautés autochtones éloignées.

Ainsi la séquence de vaccination proposée pour l'ensemble du Canada sera :

1. Dans un premier temps seront vaccinés les
  - Personnes âgées de 6 mois-64 ans atteintes de maladies chroniques ;
  - Femmes enceintes ;
  - Enfants âgés de plus de 6 mois et moins de 5 ans ;
  - Contacts domiciliaires des enfants de moins de 6 mois et des personnes immunocompromises ;
  - Personnes vivant dans les communautés éloignées ou isolées ;
  - Travailleurs de la santé ;

2. Dans un deuxième temps,

Le reste de la population.

## b. Réponses

1. Quel type de vaccin devrait être utilisé de façon préférentielle pour la campagne de vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009? dans un contexte où il existe une incertitude quant à la disponibilité d'un vaccin A (H1N1) 2009 ne contenant pas d'adjuvant.	
Contexte	Recommandations
<p>C'est le vaccin monovalent anti A (H1N1) 2009 de GlaxoSmithKline (GSK) qui serait utilisé pour la vaccination au Canada.</p> <p>La majeure partie des vaccins qui sera disponible sera un vaccin avec adjuvant. seule une petite proportion sera constituée de vaccins sans adjuvant.</p> <p>Ce choix a été fait dans un contexte d'incertitude quant à la capacité de production des antigènes par culture virale sur des oeufs embryonnés et dans un souci de réduction de la dose d'antigène nécessaire, le vaccin avec adjuvant contenant moins d'antigène que le vaccin sans adjuvant.</p> <p>Au départ, il était prévu que deux doses de vaccin seraient nécessaires pour assurer une réponse immunitaire suffisante et une protection adéquate. Les données préliminaires actuelles indiquent qu'une dose est suffisante pour induire une protection suffisante chez la très grande majorité des sujets. Cependant, la réponse serait moins bonne chez les personnes âgées de 65 ans et plus.</p> <p>Il est possible qu'un vaccin adjuvanté assure une meilleure immunité croisée contre des variants du virus pandémique qui pourraient apparaître qu'un vaccin non adjuvanté.</p> <p>L'adjuvant du vaccin pandémique de GSK est le AS03, déjà utilisé dans divers protocoles d'études pour le vaccin prépandémique influenza H5N1 et pour un vaccin contre la malaria. Cet adjuvant est composé de tocophérol (vitamine E) associé à du squalène (un précurseur du cholestérol) ainsi que du polysorbate 80 (Tween 80). Il présente des similitudes avec un autre adjuvant, le MF59 que Novartis utilise dans son vaccin grippal saisonnier, le Flud, homologué et utilisé dans plusieurs pays depuis de nombreuses années et dont plus de 40 millions de doses ont été administrées.</p> <p>Le vaccin GSK adjuvanté contient 3,75 µg d'hémagglutinine virale contre 15 µg pour le vaccin non adjuvanté.</p> <p>Les vaccins adjuvanté et non adjuvanté contiennent du thiomersal (ou thimerosal) agent conservateur, nécessaire pour un conditionnement multidoses.</p> <p>Des études sur l'immunogénicité et la sécurité des vaccins A (H1N1) 2009 de GSK sont en cours, et les résultats préliminaires montrent que plus de 90 % des adultes produisent des niveaux d'anticorps protecteurs, autant avec le vaccin adjuvanté qu'avec le vaccin non adjuvanté.</p> <p>À ce jour, quelques dizaines de milliers de personnes ont reçu des vaccins contenant du AS03 dans des protocoles expérimentaux et aucun problème de sécurité majeur n'a été décelé.</p> <p>Cet adjuvant n'a jamais été testé chez des enfants âgés de moins de 3 ans ou chez des femmes enceintes.</p>	<p>Étant donné que</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>des vaccins contre l'influenza sans adjuvant sont utilisés à travers le monde depuis de nombreuses années et que leur sécurité a été démontrée</li> <li>et vu l'absence d'études de sécurité portant sur des grands nombres de sujets vaccinés avec des produits contenant l'adjuvant AS03.</li> </ol> <p>Le CIQ recommande d'utiliser, dans la mesure du possible et de façon préférentielle, le vaccin sans adjuvant pour la campagne de vaccination contre l'influenza pandémique A (H1N1) 2009.</p> <p>Mais comme il ne sera probablement pas possible de disposer de quantités suffisantes de vaccin sans adjuvant cet automne au Canada, alors qu'il est capital de protéger rapidement la population contre le virus pandémique, qui circulera très probablement cet automne et cet hiver, il serait inapproprié de retarder la vaccination dans l'attente de la disponibilité d'un vaccin sans adjuvant.</p> <p><b>La vaccination contre le virus pandémique avec un vaccin contenant un adjuvant est de loin préférable à l'absence de vaccination.</b></p>

**2. Dans le contexte d'une disponibilité limitée d'un vaccin contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009 sans adjuvant, à quels groupes de personnes ce vaccin sans adjuvant devrait-il être offert ?**

Selon le nombre de doses disponibles d'un vaccin pandémique A (H1N1) sans adjuvant Utiliser ce produit en priorité pour les

1. femmes enceintes à tous les stades de la grossesse (en raison de l'absence totale de données concernant la sécurité des vaccins contenant du AS03 chez le fœtus).
2. jeunes enfants, de 6 à 35 mois (puisque peu de données sont disponibles sur la sécurité du vaccin avec adjuvant chez les jeunes enfants).
3. puis graduellement aux enfants plus âgés, selon la disponibilité du vaccin.
4. puis en fonction de la disponibilité du vaccin sans adjuvant, il pourrait être offert aux autres groupes prioritaires, selon l'ordre déjà établi.

**3. Pour quelles personnes la vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009 ne serait pas indiquée?**

1. il est inutile de vacciner les personnes qui ont déjà présenté une infection confirmée au virus pandémique A (H1N1) 2009 soit par PCR ou par culture virale, (ces personnes bénéficiant selon toute vraisemblance d'une immunité acquise naturellement).
2. Toutefois, la vaccination d'une personne qui a déjà fait une infection au virus pandémique A (H1N1) 2009 ne comporte pas de danger selon toute vraisemblance.

**4. En fonction de la tenue de la campagne de vaccination contre le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009 en novembre 2009, à quel moment devrait-on débiter la campagne de vaccination saisonnière contre l'influenza et quels groupes devraient être visés par cette campagne de vaccination saisonnière?**

Quatre études épidémiologiques canadiennes récentes<sup>2</sup> semblent indiquer que la vaccination contre la grippe saisonnière est un facteur de risque de l'acquisition de la grippe pandémique mais sans aggravation de la maladie.

Ces quatre études qui allaient pratiquement toutes dans le même sens ont été réalisées dans des endroits différents, portaient sur des populations différentes et utilisaient des méthodologies différentes.

Les résultats étaient statistiquement significatifs pouvaient difficilement être expliqués par des biais ou des facteurs de confusion mal contrôlés.

Une étude expérimentale<sup>3</sup> de 2009 chez l'animal va également dans le même sens que les études épidémiologiques.

Une des explications données à ce phénomène est qu'une protection contre la grippe saisonnière prévient l'apparition d'une certaine immunité croisée contre le virus pandémique.

à la lumière des études canadiennes récentes et par prudence le CIQ recommande :

- d'éviter de vacciner contre le virus saisonnier avant de vacciner contre le virus pandémique.
- Une vaccination simultanée avec les deux vaccins est possible et pourrait être recommandée pour certains groupes. Mais pour des raisons opérationnelles, cette double vaccination ne peut être envisagée lors de la campagne de masse.

Le CIQ recommande donc de différer la vaccination contre le virus saisonnier et de commencer par la campagne de vaccination contre le virus pandémique

Puis et dans un second temps, de procéder à la campagne de vaccination saisonnière.

La campagne de vaccination de masse contre le virus pandémique, devant se poursuivre jusqu'à la fin de l'année 2009. la campagne de vaccination saisonnière ne pourrait pas débiter avant janvier 2010.

Un tel scénario est acceptable. En effet, lors de précédentes pandémies, la circulation du virus pandémique a toujours entraîné une forte diminution de la circulation des autres virus grippaux A.

<sup>2</sup> De Serres et autres, 2009a; 2009b; Rosella et autres, 2009; Skowronski et autres, 2009

<sup>3</sup> Kobinger et von Messling

<sup>4</sup> (INSPQ, 2009)

<p>Cette notion n'a pas été retrouvée dans des études épidémiologiques menées dans d'autres pays, ce qui soulève la possibilité d'un effet spécifique des vaccins saisonniers utilisés durant les dernières années au Canada.</p> <p>S'attendant fortement à ce qu'une circulation importante du virus pandémique reprenne à l'hivers prochain au Canada il est impératif :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. d'assurer rapidement une protection maximale de la population contre ce virus pandémique;</li> <li>2. de ne pas accroître le risque en administrant le vaccin saisonnier sans administration concomitante ou préalable du vaccin contre le virus pandémique.</li> </ol> <p>Durant les dernières années, la plupart des pics de la grippe saisonnière ont été observés au Québec, entre la deuxième moitié du mois de janvier et le mois de mars<sup>4</sup> et rarement avant la période des fêtes de fin d'année. L'observation de la co-circulation des différents virus grippaux dans l'hémisphère sud cet été, laisse prévoir que la circulation des virus grippaux saisonniers pourrait être atténuée ou décalée dans le temps par la circulation du virus pandémique.</p>	<p>La circulation du virus pandémique dans l'hémisphère sud cet été (correspondant à la saison hivernale dans ces régions) montre bien que les virus grippaux saisonniers ne sont pas complètement disparus, il ne représentait qu'une très faible proportion des virus grippaux détectés.</p> <p>Actuellement, il semble que beaucoup de virus grippaux saisonniers soient retrouvés en Chine, alors qu'aux États-Unis, durant la semaine se terminant le 5 septembre 2009, on rapportait que plus de 97 % des cas de virus grippaux A pour lesquels un sous-type avait été identifié, étaient des virus pandémique A (H1N1) 2009 (CDC, 2009).</p> <p>Dans ce contexte, le bénéfice de la vaccination saisonnière semblerait minime, bénéfice pouvant devenir encore plus faible si le virus H3N2 détecté en fin de saison 2008-2009 était différent de la souche contenue au vaccin saisonnier 2009-2010.</p> <p>Ces recommandations sur le calendrier des vaccinations anti-grippales pourraient être modifiées en fonction situation épidémiologique.</p> <p>Après la vaccination contre le virus influenza pandémique A (H1N1) 2009, la vaccination saisonnière devrait être recommandée aux personnes appartenant aux groupes visés habituellement. Il n'existe à ce jour aucune donnée soutenant des modifications des recommandations faites pour la saison passée.</p>
<p><b>Conclusion</b></p>	
<p>L'ensemble de cet avis correspond à l'état actuel des connaissances. La situation épidémiologique doit être suivie de très près. Des ajustements pourraient être apportés aux présentes recommandations en fonction de l'évolution de la pandémie A (H1N1) 2009 et de l'arrivée de nouvelles données scientifiques.</p>	

## Références

1. CDC (2009). FluView – 2008-2009 Influenza season week ending September 5, 2009. [en ligne]. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2008-2009/weekly35.htm> (Page consultée le 19 septembre 2009). De Serres et autres (2009a).
2. Quebec case-control dans Skowronski D et autres, Findings from Canada: Seasonal Influenza Vaccine Associated with Increased Risk of Illness due to the 2009 Pandemic A/H1N1 Virus. Manuscript soumis pour publication.
3. De Serres et autres (2009b). Quebec household transmission dans Skowronski D et autres, Findings from Canada: Seasonal Influenza Vaccine Associated with Increased Risk of Illness due to the 2009 Pandemic A/H1N1 Virus. Manuscript soumis pour publication.
4. Greenberg M E et autres (2009). Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine– Preliminary Report, NEJM, 361: 1-10. Institut national de santé publique du Québec (2009).

5. Surveillance de l'influenza et des infections respiratoires.[en ligne].<http://www.inspq.qc.ca/dossiers/influenza/surveillance/archives.asp?DS3=4> (Page consultée le 19 septembre 2009).
6. Kobinger et von Messling (2009). Ferret Experiments dans Skowronski D et autres, Findings from Canada: Seasonal Influenza Vaccine Associated with Increased Risk of Illness due to the 2009 Pandemic A/H1N1 Virus. Manuscript soumis pour publication.
7. MSSS (2009). Vaccination. [en ligne].<http://www.pandemiequebec.gouv.qc.ca/fr/santepublique/vaccination.shtml> (Page consultée le 19 septembre 2009).
8. OMS (2009a). Surveillance influenza. [en ligne]. [http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi) (Page consultée le 19 septembre 2009).
9. OMS (2009b). Surveillance influenza. [en ligne].<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratorysurveillanceupdate/en/index.html> (Page consultée le 19 septembre 2009).
10. Pan American Health Organization (PAHO) (2009). Surveillance influenza. [en ligne]. [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=1797&Itemid=1167](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1797&Itemid=1167) (Page consultée le 19 septembre 2009).
11. Rosella et autres, (2009). Ontario case-control dans Skowronski D et autres, Findings from Canada: Seasonal Influenza Vaccine Associated with Increased Risk of Illness due to the 2009 Pandemic A/H1N1 Virus. Manuscript soumis pour publication.
12. Skowronski et autres, (2009). Sentinel monitoring system dans Skowronski D et autres, Findings from Canada: Seasonal Influenza Vaccine Associated with Increased Risk of Illness due to the 2009 Pandemic A/H1N1 Virus. Manuscript soumis pour publication.

## **12. Une résistance du H1N1 au Tamiflu chez un adolescent Japonais qui n'a jamais reçu du Tamiflu auparavant.**

Date: 8 Oct 2009

Source: Reuters India <<http://in.reuters.com/article/worldNews/idINIndia-42994820091008>>

Une mutation génétique du virus (H1N1) 2009 de la grippe pandémique qui lui conférerait une résistance à l'antiviral Tamiflu a été détecté chez un adolescent japonais qui n'avait jamais été précédemment traité avec ce médicament, selon une déclaration de responsable sanitaire japonais.

Ce cas pourrait être le 1<sup>er</sup> cas japonais d'une transmission d'une personne à une autre d'une souche Tamiflu-résistante du virus pandémique, mais un officiel du ministère de la Santé, insiste sur le fait qu'il n'y avait pas assez de preuves pour confirmer cette hypothèse : "L'hypothèse de transmission inter personnes d'une souche résistante ne peut ni être niée ni être affirmée" a-t-il déclaré.

Le Japon a déjà recensé 8 cas de détection d'infection par un virus pandémique résistant au Tamiflu a ajouté le responsable. L'OMS a indiqué en septembre 2009 que des virus pandémiques résistants à la drogue antivirale, sont trouvés rarement et il n'y avait aucune évidence qu'ils s'étaient propagés, mais que l'existence d'autres cas méconnus était possible.

Un rapport du ministère de la santé Japonais a indiqué que la mutation a été détectée par les services de Santé à Sapporo, au Nord du Japon, chez une adolescente qui avait développé une fièvre le 22 août 2009. Elle a reçu du Relenza de GlaxoSmithKline, et récupéré dès le lendemain. La mutation détectée n'a donc pas accru la virulence du virus chez la patiente, et il ni y avait aucun élément en faveur d'un accroissement inhabituel du nombre de cas de grippe H1N1 dans l'entourage de cette malade.

Le risque de résistance est plus élevé chez les patients qui ont un déficit immunitaire et qui ont été déjà traités avec du Tamiflu, (fabriqué par Roche Holding sous licence Gilead sciences). Il est également élevé chez les personnes qui sont traitées avec des antiviraux à titre prophylactique après une exposition à la grippe et qui développent quand même la maladie.

Ce cas est le 8ème cas de résistance au Tamiflu au Japon. Les 7 autres cas étaient tous traités avec du Tamiflu. Le laboratoire de santé publique de Sapporo City a examiné un total de 149 échantillons entre le 11 Juin et le 9 Septembre 2009, sans jamais détecter d'autre virus résistants au Tamiflu autre que le cas susmentionné.

## Commentaires ONMNE

Nous rappelons que le **Tamiflu est habituellement très largement prescrit au Japon depuis de nombreuses années : on estime que ce pays est à l'origine de 70% de la consommation mondiale de Tmiflu**. De même, cet usage intensif du produit avait déjà soulevé dès 2006 des suspicions quant à des effets anormaux observés chez les jeunes qui ont conduit à l'interdiction de son utilisation chez les adolescents. En effet, plusieurs cas de conséquences neurologiques inhabituelles chez des enfants et des adolescents traités avec du Tamiflu ont été rapportés et elles auraient été à l'origine de douze décès, tous intervenus au Japon (plusieurs jeunes patients s'étaient défenestrés après avoir pris du Tamiflu). Une étude réalisée de 2006 à 2007 avait mis en évidence un lien entre comportements anormaux et prise de Tamiflu, cette étude qui a porté sur près de 10.000 patients âgés de moins de 18 ans, aurait montré que les patients ayant entre 10 et 17 ans et qui ont pris du Tamiflu avaient 54% de plus de probabilité de présenter un comportement anormal préoccupant, comme par exemple se mettre à courir ou à sauter brusquement. Les experts ont cependant suggéré de poursuivre les recherches afin de déterminer la cause exacte des comportements observés. Ils rappellent, en particulier, que la grippe peut elle-même être la cause de comportements anormaux. Suite à ces observations, le Japon a alors mis en place des mesures de restrictions sur l'utilisation du Tamiflu chez les adolescents (interdiction provisoire de l'utilisation du Tamiflu par les adolescents) dès mars 2007. Par ailleurs, cette interdiction connaît en ce moment une exception, en effet, le traitement au Tamiflu a été autorisé chez les adolescents atteints de nouvelle grippe A H1N1.

### 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@rms.tn