

## Se préparer aux épidémies et aux pandémies de grippe du prochain millénaire

Theresa W.S. Tam, MD, FRCPC

L'univers de l'informatique fait de gros efforts pour se préparer au bogue du millénaire, étant donné les risques potentiels de perturbations majeures dans la société si les logiciels qui dépendent de l'exactitude des dates pour leur fonctionnement venaient à tomber en panne. À l'inverse, le virus grippal à l'origine d'une pandémie, un pathogène capable de plonger la société dans un chaos bien plus important que le bogue du millénaire, n'est pas reconnu pour ce qu'il est et a fait l'objet de bien peu d'attention. Contrairement au bogue du millénaire dont on peut prévoir avec précision le moment où il frappera, on ne sait pas quand la prochaine pandémie de grippe va se manifester. Trois grandes pandémies de grippe ont frappé au cours de ce siècle, en 1918-1919, en 1957-1958 et en 1968-1969, et une nouvelle pandémie pourrait bien être imminente. La pandémie de 1918-1919 a fait entre 20 et 40 millions de morts dans le monde et entre 30 000 et 50 000 victimes au Canada. Selon la virulence et la pénétration de l'infection, la pandémie pourrait se traduire par une surmortalité pouvant atteindre 207 000 cas, 734 000 hospitalisations et des pertes économiques de l'ordre de 167 milliards de dollars aux États-Unis,<sup>1</sup> et pour le Canada entre 9 000 et 51 000 décès selon les estimations.

En 1997, une flambée de grippe de type A H5N1 à Hong Kong a fortement sensibilisé la communauté de la santé publique au fait qu'une pandémie pouvait survenir à n'importe quel moment et présenter des caractéristiques épidémiologiques inédites.<sup>2,3</sup> On pensait que les virus de la grippe de type *influenzae A*/Hong Kong/156/97 (H5N1) n'étaient responsables de flambées que chez les oiseaux mais, pour des raisons inconnues, ils sont

passés d'une espèce à l'autre et ont été à l'origine de 18 cas confirmés chez l'être humain et de 6 décès. Bien que les virus de type H5N1 n'aient pas été capables de se propager facilement d'une personne à l'autre, on a beaucoup craint que des virus présentant un potentiel de pandémie apparaissent à la faveur d'un réassortiment génétique avec les virus de la grippe chez l'homme circulant à Hong Kong.<sup>4</sup> La vitesse à laquelle les événements épidémiologiques ont évolué et le grand nombre de questions dont il a fallu se préoccuper d'urgence au cours de la flambée à Hong Kong ont servi à rappeler la nécessité de prévoir des plans d'urgence pendant la période interpandémique.

Depuis plusieurs années, divers pays dans le monde (dont le Canada, les É.-U., le R.-U., la Suisse, l'Australie, le Japon, la France et la Belgique) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) mettent sur pied des comités nationaux de planification en cas de pandémie de grippe et élaborent des plans d'urgence. Les directives de l'OMS en cas de pandémie ont été pour la première fois mises en application en 1997 lors de la flambée de Hong Kong, et ont fait l'objet d'une révision par la suite pour prendre en considération les stratégies d'évaluation des risques (évaluation et collecte des données) et de gestion des risques jugées particulièrement importantes pendant la flambée.<sup>5</sup> Au Canada, le plan d'urgence pour le cas d'une grippe pandémique a été mis au point initialement en 1988, puis révisé en 1996 par un groupe de travail composé de membres du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), du Comité consultatif de l'épidémiologie, du Comité consultatif technique des directeurs des laboratoires de la santé publique, et du gouvernement fédéral. Plus d'une vingtaine d'organismes publics et de regroupements professionnels ont approuvé l'ébauche du plan de 1996 qui décrit les principales activités à mener

pendant les périodes d'interpandémie, ainsi que les mesures à prendre si une nouvelle souche de virus présentant un potentiel de pandémie était identifiée. Au nombre des activités figurant dans le plan, on trouve la surveillance, la capacité diagnostique des laboratoires, les exigences en matière de vaccins, les approvisionnements, la distribution et la surveillance des réactions indésirables, le recours aux antiviraux et la dissémination de l'information. Il y a lieu maintenant de mettre au point des plans d'urgence aux niveaux des services de santé locaux, provinciaux et territoriaux. Des treize provinces et territoires qui ont répondu à un sondage récent du LLCM, sept disposent d'un groupe de travail chargé de la planification d'urgence en cas de pandémie de grippe et ont un plan d'urgence en place ou en cours d'élaboration, et deux viennent tout juste de mettre sur pied un groupe de travail.

La surveillance est essentielle pour s'assurer de détecter très tôt la présence de nouveaux pathogènes ou de pathogènes ré-émergents au potentiel épidémique et pandémique. Une solide infrastructure de surveillance doit exister au cours de la période interpandémique et des plans d'urgence doivent être en place pour déployer rapidement les activités de surveillance en cas d'apparition d'un nouveau virus ou d'alerte de pandémie possible. Le Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada coordonne le programme de surveillance nationale de la grippe, *FluWatch*, dans le but de disposer rapidement de données sur l'activité grippale réelle au Canada.<sup>6</sup> *FluWatch* comprend trois volets principaux : 1) identification du virus de la grippe en laboratoire; 2) déclarations de maladies ressemblant à la grippe par les médecins sentinelles; et 3) déclarations du nombre de cas de grippe par les épidémiologistes des provinces et des territoires en fonction des données relatives aux flambées locales, à l'absentéisme dans les écoles et au travail, aux rapports des laboratoires et aux déclarations de syndrome grippal. En 1998-1999, plus de 180 médecins de famille ont participé aux programmes de surveillance par sentinelle; on continue de faire des efforts pour améliorer

Division des maladies respiratoires, Laboratoire de lutte contre la maladie, Bureau des maladies infectieuses, Santé Canada

la participation et la représentation en fonction de la population. Le dépistage de la grippe en dehors de la saison normale est habituellement le fait de déclarations ou d'enquêtes individuelles relatives à des flambées inhabituelles (par ex., pendant l'été chez les voyageurs et les croisiéristes); il importe donc de davantage sensibiliser les prestataires de soins de santé et la santé publique à la nécessité d'enquêter sur les maladies ressemblant à la grippe rapidement ainsi que hors saison, sans oublier l'importance de maintenir la surveillance tout au long de l'année. La surveillance hospitalière de la morbidité et de la mortalité dues à la grippe devrait être envisagée comme moyen de disposer de données exactes sur la gravité et sur l'impact des épidémies et des pandémies. Le renforcement de la surveillance pendant une pandémie peut comprendre la surveillance des cliniques pour les voyageurs internationaux et celle de ces derniers lorsqu'ils proviennent de régions où de nouvelles souches ont été identifiées. Au niveau mondial, le renforcement de la surveillance de la grippe en Asie ainsi que dans d'autres régions densément peuplées où il existe des possibilités de contact entre l'homme et l'animal peut contribuer à une détection précoce des futurs virus à caractère pandémique.<sup>7</sup>

De nouveaux progrès dans les technologies de vaccination contre la grippe et dans les thérapies antivirales au cours des dernières années vont aussi influencer la gestion des futures pandémies et épidémies. La vaccination est le principal outil disponible pour atténuer l'impact d'une épidémie ou d'une pandémie de grippe. Le processus de fabrication des vaccins à partir des oeufs que l'on utilise aujourd'hui fait que les premiers vaccins ne seraient pas disponibles avant au moins trois mois après le déclenchement d'une pandémie. L'émergence d'infections humaines par des virus de la grippe aviaire (par ex., *influenzae A H5N1* et *influenzae A H9N2*) qui sont mortels pour les oeufs a accentué les efforts pour trouver de nouvelles façons de produire des vaccins antigrippaux en grande quantité.<sup>4,8</sup> Il s'agit notamment de fabriquer des vaccins avec les moyens existants (par ex., en atténuant la virulence du vaccin sur les oeufs, en

recourant à des virus de substitution avirulents) et en mettant au point d'autres techniques (par ex., culture cellulaire de virus, vaccins ADN).<sup>5,9</sup> On a montré que les vaccins antigrippaux vivants atténués, adaptés au froid et administrés par voie intranasale, étaient efficaces et sans danger chez les jeunes enfants, et qu'ils pouvaient prévenir la grippe et l'otite moyenne due à la grippe au sein de cette population.<sup>10</sup>

Un des principaux éléments du plan d'urgence pour le cas d'une grippe pandémique au Canada est de garantir un approvisionnement en vaccins sécuritaires au cours de la pandémie. L'augmentation de la vaccination antigrippale entre les pandémies est la meilleure façon de renforcer la capacité de fabrication et le système de distribution des vaccins, tout en facilitant le passage à des niveaux pandémiques de vaccination. Le Comité consultatif national de l'immunisation recommande de vacciner chaque année contre la grippe les personnes âgées ainsi que toutes celles souffrant de maladies chroniques; on estime que 7 millions de Canadiens appartiennent à ces groupes à risque élevé.<sup>11</sup> Bien que la quantité de vaccin antigrippal distribuée au Canada ait augmenté au cours des vingt dernières années, 4,6 millions de doses seulement sont distribuées chaque année, et il convient de redoubler d'efforts pour sensibiliser davantage le public à la vaccination contre la grippe.

Le seul antiviral disponible au Canada pour la chimioprophylaxie et le traitement de la grippe est l'amantadine; un médicament voisin, la rimantadine, est également disponible aux États-Unis. L'utilisation de ces médicaments présente comme restrictions des effets secondaires, un manque d'efficacité contre la grippe de type B et le développement d'une résistance virale. Une nouvelle catégorie d'antiviraux, les inhibiteurs de la neuraminidase, a été mise au point à partir d'une conception rationnelle de médicament. Ces médicaments agissent spécifiquement sur l'action de la neuraminidase de la grippe, un enzyme essentiel pour la répllication des virus de type A et B. Le zanamivir est le premier composé à être autorisé aux États-Unis pour soigner les infections grippales A et B, mais n'est pas encore disponible au

Canada. Chez les adultes, le zanamivir a permis d'atténuer la gravité et de réduire de 1 à 1 journée et demi la durée d'une infection grippale sans complication, mais d'autres études sont nécessaires pour les populations à risque élevé de pathologie grave.<sup>12,13</sup> Lors d'un essai clinique récent, l'efficacité du zanamivir a été de 67 % (95 % IC : 39 % – 83 %) pour prévenir l'infection grippale confirmée en laboratoire, en l'administrant une fois par jour pendant quatre semaines au cours de la saison des gripes à des adultes de moins de 65 ans.<sup>14</sup> La tolérance au zanamivir peut faire problème car il doit être inhalé; les inhibiteurs de la neuraminidase par ingestion orale sont en cours de développement. Les cibles des inhibiteurs de la neuraminidase sont fortement concentrées et la résistance clinique à ces médicaments n'a jusqu'à maintenant pas été considérée comme un problème grave. Toutefois, des souches résistantes au médicament ont été produites en laboratoire et on a rapporté un cas de résistance au zanamivir après utilisation prolongée chez un enfant immuno-déprimé souffrant de la grippe de type B.<sup>15</sup> Les antiviraux ne devraient pas être considérés comme la principale stratégie de prophylaxie contre les pandémies de grippe, étant donné leur coût, le besoin de doser individuellement l'amantadine et le suivi à faire auprès de ceux qui courent davantage de risques d'effets indésirables, et enfin à cause du potentiel de non observance.

En résumé, au tournant du 21<sup>e</sup> siècle, il va exister davantage de moyens de prévenir et de traiter la grippe, moyens qui vont venir s'ajouter aux progrès des télécommunications qui peuvent servir à mettre en place des réseaux intégrés de communication et de surveillance nationaux et mondiaux. Tout le défi consistera à ne pas se laisser distancer par ces progrès et à bien définir leur rôle dans les programmes de prévention et de lutte contre la grippe.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5(5):659-71.
2. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351(9101):467-71.

3. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999;180(2):505-8.
4. Claas EC, de Jong JC, van Beek R, et al. Human influenza virus A/Hong/Kong/156/97 (H5N1) infection. *Vaccine* 1998;16(9-10):977-78.
5. Snacken R, Kendal AP, Haaheijn LR, Wood JM. The next influenza pandemic: Lessons from Hong Kong, 1997. *Emerg Infect Dis* 1999;5(2):195-203.
6. Buck P, Herman S, Scott C, et al. Influenza in Canada 1997-1998 season. *Can Commun Dis Rep* 1998;24(1):169-76.
7. Hampson AW, Cox NJ. Global surveillance for pandemic influenza: Are we prepared? In: Brown LE, Hampson AW, Wester RG (Eds.), *Options for the Control of Influenza III*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1996;50-59.
8. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354(9182):916-17.
9. Li S, Liu C, Klimov A, et al. Recombinant influenza A virus vaccines for the pathogenic human A/Hong Kong/97 (H5N1) viruses. *J Infect Dis* 1999;179(5):1132-38.
10. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338(20):1405-12.
11. National Advisory Committee on Immunization. Statement on influenza vaccine for the 1999-2000 season. *Can Commun Dis Rep* 1999;25(ACS-2):1-16.
12. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180(2):254-61.
13. The MIST Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998;352(9144):1877-81.
14. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31-35.