UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2011 - n°……

THÈSE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Melle Pauline CANAVAGGIO

Née le 2 juillet 1982 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 11/10/2011

Profil clinique d'une cohorte de patients ayant bénéficié d'une recherche de virus A(H1N1) 2009 au SAU d'un hôpital référent au cours de la pandémie 2009

Président : Monsieur le Professeur Dominique Pateron

Directeur : Monsieur le Professeur Pierre Hausfater

DES de Médecine Générale

Remerciements

Je remercie sincèrement le Professeur Dominique Pateron de me faire l'honneur de présider la soutenance de ma thèse.
Je remercie également les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

J'exprime ma plus vive gratitude à mon directeur de thèse, le Professeur Pierre Hausfater pour m'avoir proposé ce projet, m'avoir accompagnée et soutenu dans ce travail.

Un grand merci à Yonathan pour la partie statistique, ses conseils pointus mais néanmoins avisés et sa motivation contagieuse.

Un clin d'œil particulier à l'équipe des urgences de la Pitié de l'été 2008.

A mes parents et ma soeur qui m'ont soutenue pendant toutes ces années.

A Renaud.

Table des matières

I. Introduction 5
II. La grippe: généralités 8
A. Le virus de la grippe: rappels 8
1. La spécificité d'espèce 10
2. La physiopathologie de l'infection 10
3. L'épidémiologie 11
4. La clinique 12
B. Histoire : les différentes pandémies 15
1. Des premières descriptions à 1889 15
2. La grippe espagnole : H1N1 1918-1919 16
3. La grippe « asiatique » de 1957, A(H2N2) 17
4. La grippe de Hong Kong, 1968 : A(H3N2) 18
5. La grippe porcine, 1976 18
6. La grippe russe, 1977 19
C. Réseaux de surveillance français 19
1. Le réseau « sentinelles » 19
2. Le réseau GROG 20
3. Les Centres Nationaux de Référence (CNR) 20
4. L'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) 20

III. La grippe A (H1N1) 2009 22
A. Virus A (H1N1) 2009 22
1. Origine et chronologie 22
2. Transmission et clinique 27
3. Particularités 28
4. Méthodes diagnostiques 30
5. Epidémiologie 31

B. Plan de lutte 34
1. OMS : échelle pandémique 34
2. Indications de prélèvements à visée diagnostique 36
3. Indications d'hospitalisation 39
4. Mesures d'hygiène 40
5. Vaccination 41
6. Les Antiviraux (AV) 44

IV. Etude clinique: 131 patients ayant bénéficié d'une recherche de virus H1N1 2009 47
A. Introduction 47
B. Patients et méthode 48
1. Inclusion 48
2. Recueil de données 49
3. Analyse statistique 50
C. Résultats 51
1. Caractéristiques épidémiologiques 54
2. Caractéristiques cliniques 56
3. Caractéristiques biologiques 58
4. Parcours de soins 58
5. Traitement de sortie 60

V. Discussion 61

VI. Conclusion 71

VII. Bibliographie 72

VIII. Résumé 80

I. Introduction

Le 11 juin 2009, le système de veille sanitaire international décrète que la Grippe A (H1N1) 2009 a atteint le niveau pandémique de l'échelle OMS.

Il y a trois mois (18 mars 2009) que les premiers cas ont été signalés au Mexique.

Le monde n'avait pas connu de pandémie depuis la grippe de Hong Kong en 1968 qui avait alors fait 700 000 morts.

La pandémie de 2009 est due à un virus de type A et de sous type H1N1. Au moment de son apparition, certaines incertitudes subsistent quant à son mode de transmission et sa virulence : il s'agit d'un virus émergent.

Les pandémies (du grec *pan* : tout et *demos* : peuple) sont des épidémies caractérisées par leur diffusion très étendue d'un point de vue géographique (plusieurs continents). Elles surviennent tous les 15 à 40 ans et sont dues à l'apparition d'un nouveau sous-type de virus possédant des caractéristiques nouvelles, l'immunité de la population est alors faible ou nulle. Il peut en résulter un nombre important de cas graves ou de décès. Ces virus varient donc des virus saisonniers par leur population cible.

Des mesures de prévention et d'alerte ont été rapidement mises en place, par l'Organisation Mondiale de la Santé et par les autorités sanitaires des différents pays concernés, rendant la population inquiète et attentive.

S'en est suivi un recours au système de soin plus important, avec une explosion du nombre de consultations dans les cabinets de médecine générale (GROG) et dans les services d'urgences. (1)

La grippe A (H1N1) v (variant) touche la France métropolitaine à partir du deuxième semestre 2009 (19 novembre 2009), après avoir touché l'hémisphère sud au début de l'année.

Le 10 août 2010, l'OMS annonce la fin de la pandémie. Les derniers chiffres font état de 112 morts en France (InVS : Institut de Veille Sanitaire), 1825 en Europe (ECDC : European Center for Disease Prevention and Control) et 18 450 dans les 214 pays touchés (OMS).

La polémique concernant les prises de décisions gouvernementales, les stocks de vaccins et le marché des antiviraux aura été plus virulente que le virus lui même. Le taux de mortalité de la grippe H1N1 2009 est évalué à 0,2 à 0,3 pour mille et se révèle ainsi plus faible que celui de la grippe saisonnière (1 pour mille) (toutes populations cibles confondues).

On peut donc se demander quelle a été la réelle présentation épidémiologique de cette pandémie en France.

Ainsi, l'analyse rétrospective des données d'une cohorte de patients suspects de grippe H1N1 nous permet d'obtenir une « photographie » du mode de recours à l'urgence en phase pandémique d'un nouveau variant viral. L'analyse des dossiers médicaux des patients de cette cohorte nous permettra de faire le point sur l'identification des symptômes, les personnes à risque et leur parcours de soins.

II. La grippe: généralités

A. Le virus de la grippe: rappels

La grippe est une affection virale due à un virus respiratoire : le virus influenza. Il appartient à la famille des orthomyxoviridae (Myxovirus A, B et C), sa cible anatomique est l'arbre trachéo-bronchique et il touche plusieurs espèces : les oiseaux, les porcs et l'être humain.

La particule virale est sphérique et mesure 80 à 120 nanomètres de diamètre. Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire divisé en 8 brins. Les 8 molécules sous forme de nucléocapside hélicoïdale sont contenues dans une enveloppe virale (virus enveloppé) présentant des nucléoprotéines de surface déterminant l'antigénicité du virus : influenza A, B ou C (peu pathogène, asymptomatique).

Les glycoprotéines de surface, sortes de spicules, sont de trois types :

- L'HEMAGGLUTININE (H, 16 sous-types) permet l'attachement puis la fusion du virus avec la membrane cytoplasmique (acide sialique terminal des cellules de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire) des cellules à infecter, elle représente environ 40% des protéines de surface.
- La NEURAMINIDASE (N, 9 sous-types existants) permet le

détachement des virions néoformés et entraine également la lyse du mucus bronchique qui a des propriétés antivirales.

- La protéine M2 est un canal ionique.

La réaction immunitaire de l'hôte permet la production d'anticorps neutralisant contre la neuraminidase et l'hémagglutinine. Ces anticorps sont donc spécifiques de chaque variant de sous-type de virus. La population est donc immunisée à long terme et pour survivre le virus est obligé de s'adapter et donc de muter.

Il existe deux niveaux de mutations :

- Les modifications radicales ou CASSURES (drift) des protéines de surface N ou H des virus de type A. La mutation du génome est un réassortiment antigénique. Il s'agit alors de nouveaux virus contre lesquels la population n'est pas immunisée. Ces mutations sont à l'origine des pandémies.
- Les glissements antigéniques (shift) entrainent des modifications légères de la neuraminidase et de l'hémagglutinine, tous les ans ou tous les deux ans. Ils sont à l'origine des épidémies saisonnières. Ce deuxième type de mutation concerne les virus influenza A et B et se produit au moment de la synthèse de l'ARN viral. Il existe une immunité partielle à court terme malgré ces modifications.

Devant ces modifications fréquentes du virus de la grippe, l'OMS a créé une nomenclature pour différencier les différents sous-types :

- Type
- Espèce où il a été isolé (sauf si chez l'homme)
- Lieu d'isolement de la souche virale
- Numéro d'ordre de la souche attribué par le laboratoire ayant isolé le virus
- Année d'isolement (sous-type).

1. La spécificité d'espèce

Les virus grippaux sont des virus animaux, dont le principal réservoir est aviaire. Influenza touche les mammifères, mais ces virus sont spécifiques d'espèce. En effet, depuis 1959, l'infection humaine par un virus aviaire n'est survenue qu'à dix reprises. Sur les centaines de souches de virus grippaux aviaires de type A, quatre ont provoqué des infections humaines : H5N1, H7N3, H7N7, H9N2.

2. La physiopathologie de l'infection

La transmission est interhumaine et se fait par voie respiratoire par l'intermédiaire des gouttelettes riches en virus provenant de la toux ou

des éternuements des sujets malades. Elle est favorisée par les lieux confinés, les fortes concentrations de population.

La transmission manu-portée est également possible mais plus rare.

Le virus survit 24 à 48h sur les surfaces dures et 12h sur le tissu.

La durée moyenne d'incubation (période pendant laquelle le virus se multiplie dans les voies aériennes sans entrainer de symptômes) est estimée à 1,4 jours (IC 95% 1,3-1,5) (2).

La période de contagiosité débuterait 24h (3) avant le début des symptômes et durerait 4,8 jours en moyenne (IC 95% 4,31 – 5,29)

3. L'épidémiologie

Il existe peu de données complètes et accessibles, car ces chiffres sont difficiles à évaluer du fait du recueil non exhaustif, mais aussi des infections asymptomatiques. L'OMS estime que les épidémies annuelles seraient responsables, au niveau international, de 3 à 5 millions de cas graves et 250 à 500 000 morts par an. (4)

En France, la grippe serait responsable de 1500 à 2000 décès par an après avoir touché 2 à 8 millions de personnes.

D'un point de vue économique, elle serait responsable – selon les années et l'intensité de l'épidémie – d'un absentéisme estimé entre 2 et 12 millions de jours de travail et le coût varie entre 230 et 840 millions

d'euros *(*d'après le GEIEG *: Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe)*

4. La clinique

Cette affection est perçue de façon banale par la population et souvent assimilée au « rhume ». Il s'agit en fait d'une maladie représentant un réel problème de santé publique à l'échelle planétaire avec une morbidité élevée et une mortalité souvent sous estimée.

La maladie grippale, comme toutes les maladies infectieuses se caractérise par une série de symptômes traduisant les différentes étapes du conflit entre l'hôte et l'agent infectieux.

Le CDC (Center for Disease Control) américain définit le syndrome grippal comme la « survenue brutale de signes généraux et respiratoires avec une fièvre supérieure à 37,8°C, des myalgies, une asthénie, une rhinite, une toux sèche, une angine ».

La maladie débute de façon brutale par une phase d'invasion qui se traduit par une sensation de malaise général associée à des frissons, des céphalées intenses, une fièvre élevée (40°C) et des myalgies importantes.

On retrouve également des signes respiratoires : éternuements, toux sèche, douleurs pharyngées intenses et congestion nasale.

La seconde phase est dite d'état. La guérison se fait en 4 à 7 jours avec une chute de la fièvre aussi brutale que son apparition. Il existe parfois un V grippal : réascension passagère de la température. Cependant, une asthénie post critique et une toux peuvent persister durant plusieurs semaines.

Une étude de Monto (5) présente la fréquence des différents signes cliniques chez des patients positifs pour le virus A ou B.

Une méta-analyse française (6) regroupant une cinquantaine d'études d'inoculation de virus A(H1N1) ou H3N2 ou de virus B à des volontaires sains, non immuns, entre 18 et 45 ans a été publiée en 2008.

Plusieurs enseignements peuvent en être tirés, en prenant en compte les biais (population sélectionnée, souches virales utilisées, patient sous surveillance médicale et non dans son milieu de vie habituel) :

- Un tiers des infections est asymptomatique
- Les signes généraux sont maximum le deuxième jour et les signes respiratoires le troisième jour
- Seuls 35% des patients infectés sont fébriles
- 20% ont une atteinte respiratoire basse alors que 70% présentent un catarrhe des voies aériennes supérieures

- Il existe un décalage de 24h entre le pic de l'excrétion virale et l'acmé des symptômes

Les complications sont la conséquence soit d'une virulence notable du virus, soit de la fragilité du patient avec décompensation d'une pathologie chronique (âge, insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique).

La complication la plus fréquente est la surinfection broncho-pulmonaire bactérienne (2% ou plus des patients à risque) favorisée par les brèches laissées dans l'épithélium par le virus, elle peut survenir jusqu'à 5 à 7 jours après la phase d'amélioration. Les autres complications (troubles digestifs, méningite lymphocytaire, péricardite et rhabdomyolyse) sont beaucoup plus rares.

Le schéma le plus grave, souvent mortel se présente sous la forme d'une grippe dite « maligne » : véritable pneumonie grippale avec atteinte diffuse du parenchyme pulmonaire et se compliquant d'un œdème pulmonaire lésionnel responsable d'une insuffisance respiratoire aigue (SDRA).

B. Histoire : les différentes pandémies

Le terme « infuenza » (de l'italien influence) est employé pour la première fois au XIVème siècle à Florence. Ce terme traduit l'influence des astres et du froid : le caractère saisonnier de l'affection est déjà remarqué.

L'étymologie du mot français grippe vient, selon certains, de l'allemand « grippen » qui signifie saisir brusquement. Pour d'autres, l'origine est francique « croc, accrochage, griffe ».

L'histoire des pandémies fut de mieux en mieux décrite au fil des années. La première s'est déroulée en 1850, 31 pandémies sont survenues depuis.

1. Des premières descriptions à 1889

En 412 avant JC. Hippocrate décrit pour la première fois le syndrome grippal.

En 404 avant JC, la chute d'Athènes est mise sur le compte d'une épidémie ayant décimé l'armée athénienne en Sicile.

Au XII^{ème} siècle on peut lire : « Au mois de mai, une peste inflammatoire courut à travers l'occident et tous les yeux pleurèrent suite à ce catharre qui éprouva cruellement la population ».

En 1485 la « maladie qui fait transpirer » touche plusieurs centaines de milliers de personnes en Grande Bretagne.

En 1580, une pandémie provenant d'Asie atteindra l'Afrique puis l'Europe

en l'espace de six mois, elle fera 8000 morts à Rome.

Durant le XVIII^{ème} siècle, trois pandémies sont brièvement décrites : 1729-1730, 1732-1733 et 1781-1782.

Puis au XIX^{ème} siècle, la pandémie de 1889 ou « grippe Russe » nait en Chine puis se répand rapidement vers la Russie, l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon. Elle infecte 40% de la population et on estime à un million le nombre de décès.

2. La grippe espagnole : H1N1, 1918-1919

En 1918, un virus d'origine aviaire apparaît chez l'homme générant la tristement célèbre grippe espagnole (7) dont le bilan est catastrophique avec des estimations allant de 20 à 40 millions de morts dont 2,3 millions en Europe et 165 000 en France, soit un taux de mortalité de 2,5%.

L'appellation « grippe espagnole » n'a aucun rapport avec l'origine de la pandémie ou sa gravité en Espagne, mais l'Espagne est un pays neutre pendant la Première Guerre Mondiale et les médias espagnols furent donc plus enclin à couvrir l'événement mais surtout à ne pas cacher son caractère meurtrier, ne craignant pas de montrer une faiblesse face à l'ennemi. Cette pandémie serait apparue simultanément au printemps 1918, en Europe, aux Etats Unis et en Asie.

Elle est remarquable par son incidence élevée chez les sujets jeunes (15-35 ans) et sans comorbidité. Les moins de 65 ans représentent 99% de la

surmortalité due à la grippe.

Aux Etats-Unis, elle est responsable d'une diminution de l'espérance de vie de 15 ans.

Le virus de la grippe ou influenza ne sera isolé qu'en 1931, chez le porc par Richard Shope puis en 1933 par l'équipe du National Insitute for Medical Research de Londres chez l'homme.

3. La grippe « asiatique » de 1957, A(H2N2)

En 1957 apparaît un nouveau sous-type H2N2 qui est à l'origine de la pandémie dite « asiatique » et dont le bilan fera état de deux millions de morts. Le taux de mortalité est compris entre 1,3 et 3,5 pour 1000 grippes. Les moins de 65 ans ne représentent que 36% de la surmortalité liée à la grippe et contrairement à la pandémie de 1918, les personnes cibles sont les jeunes enfants et les personnes âgées chez qui on note la majorité des décès.

On assiste alors aux prémices de la surveillance épidémiologique avec la mise en route d'une surveillance accrue et l'identification du sous-type viral entrainant la préparation d'un vaccin spécifique.

Cette surveillance permet à l'OMS de noter la prévalence des déclarations des cas groupés suite à divers rassemblements (conférences, festivals, camps militaires, écoles). Les complications à type d'infections respiratoires basses sont également prises en compte et on découvre

l'entité de pneumonie grippale.

4. La grippe de Hong Kong, 1968 : A(H3N2)

Elle nait en Asie du Sud Est (région de Canton). Sa diffusion internationale fut plus longue que celle des pandémies précédentes. Elle est caractérisée par ses taux de mortalité très variables selon les différentes parties du globe. Le virus diffère de celui de la grippe asiatique uniquement par son type d'hémagglutinine (8). La prise en charge des malades s'est améliorée, ce qui contribue à la réduction de la mortalité.

5. La grippe porcine, 1976 : l'origine de la peur du syndrome de Guillain Barré

Fin janvier 1976, une épidémie atteignant les voies respiratoires basses est détectée dans le New Jersey. Mi-février, le laboratoire du CDC identifie une souche H1N1 d'origine porcine n'ayant pas circulé depuis 50 ans. La crainte d'une pandémie imminente est à l'origine d'une décision de vaccination de masse. La première dose de vaccin est disponible sept mois et demi plus tard et sera administrée à partir d'octobre 1976 à quarante millions de personnes. Dans l'intervalle, aucun cas de grippe due à cette souche n'a été diagnostiqué ! Dès novembre, on assiste à l'apparition de 500 cas de syndrome de Guillain-Barré (dont 25 décès) (9) chez des personnes vaccinées. Le programme de vaccination est abandonné et perd toute crédibilité devant le seul cas mortel de grippe recensé.

6. La grippe russe, 1977

En mai, un virus H1N1 est isolé en Chine du Nord, il se répand rapidement en touchant les enfants et les jeunes adultes. Cette pandémie sera qualifiée de bénigne devant la symptomatologie classique de grippe.

C. Réseaux de surveillance français

Ces réseaux ont été créés dans le but de recueillir les données épidémiologiques concernant le virus de la grippe afin d'analyser les épidémies saisonnières, de mieux les gérer et de limiter le risque sanitaire.

1. Le réseau « sentinelles »

L'information est recueillie par 1300 généralistes (2,2% des praticiens) répartis dans les différentes régions françaises. Ils surveillent 12 maladies transmissibles : grippe, diarrhée aigue, hépatites A, B et C, oreillons, rougeole, urétrites masculines, varicelle et zona ainsi que 3 affections : crises d'asthme, hospitalisations, tentatives de suicide. Ce réseau est géré par l'unité mixte de recherche de l'INSERM.

2. Le réseau des GROG (Groupes régionaux d'observation de la grippe)

Composé de 1700 médecins libéraux pluridisciplinaires, il surveille la grippe et vise à détecter de façon précoce sa circulation depuis 1984.

3. Les Centres Nationaux de Référence (CNR)

L'Institut Pasteur à Paris couvre le nord de la France et le CHU de Lyon le sud.

4. L'Institut National de Veille Sanitaire (InVS)

Ses missions sont fixées par la loi du 1er juillet 1998, elles incluent la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population. Cette surveillance se fait par l'intermédiaire des Cellules Interrégionales d'Epidémiologie (CIRE) réparties sur tout le territoire ainsi que par l'analyse quotidienne des statistiques provenant des services d'urgences de 200 établissements (OSCOUR : réseau couvrant environ 10% des passages aux urgences en France). Enfin l'InVS fait le lien avec les autres instances internationales : OMS et Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC), ce qui permet l'appréhension et l'analyse des alertes sanitaires.

Dans le cadre du plan pandémie, ce système a été complété peu à peu par :

- Un réseau de surveillance de la mortalité spécifique via les certificats de décès (22 DDASS ont analysé 35% des certificats)
- Un recensement des grippes graves (Réseau Oscour : 46 services d'urgences)
- Un signalement des épidémies en collectivités de personnes âgées.

Les épidémies saisonnières de grippe sont d'ampleur variable selon les années et les zones considérées (tempérées / tropicales). L'OMS donne le chiffre de 250 à 500 000 morts par an dans le monde sur 3 à 5 millions de sujets atteints de formes graves. La population générale est touchée à hauteur de 5 à 15%. La majorité des formes graves survient dans les populations à risque : âges extrêmes, maladies chroniques, femmes enceintes.

La mortalité est une estimation statistique en mesurant la surmortalité par rapport à une période sans épidémie. Le taux d'attaque (ou taux d'incidence c'est à dire le nombre de nouveaux cas apparus ramené à la population exposée calculé sur une très courte période) : R0 est de 1,3.

III. La grippe A (H1N1) 2009

A. Virus A (H1N1) 2009

1. Origine et chronologie

En mars 2009, le Mexique observe un taux inhabituel de syndromes grippaux alors qu'il s'agit habituellement d'une période de diminution du nombre de grippes saisonnières.

En avril, apparaissent des cas groupés de pneumonies sévères touchant principalement les adultes en bonne santé.

Aux Etats-Unis, le 28 mars, à Imperial County (Etat de Californie), une fillette de 9 ans, sans antécédent, présente une toux fébrile, elle consulte 2 jours plus tard dans une maison médicale qui participe à une action de surveillance épidémiologique de la grippe : un prélèvement naso-pharyngé est réalisé. Elle rentre au domicile avec une prescription d'antibiotique (amoxicilline – acide clavulanique). Devant la découverte d'un virus influenza A de sous-type non identifiable, le prélèvement est envoyé au « Centers for Disease Control » (CDC).

Le 30 mars, un second garçon de 10 ans, ayant pour antécédent de l'asthme se présente aux urgences d'une clinique de San Diego (Sud de la Californie) avec une toux fébrile associée à des vomissements. Un

prélèvement naso-pharyngé est réalisé (essai clinique en cours pour l'évaluation d'un test diagnostique), il ressort avec un traitement symptomatique et guérira en une semaine. Le prélèvement retrouve un virus influenza de type A dont le sous-type n'est pas identifiable.

Par la suite, l'enquête épidémiologique montrera que ces deux enfants n'ont jamais été en contact.

Mi-avril 2009, le virus est identifié par RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction), par le CDC, sur les prélèvements des deux enfants.

Il s'agit d'un nouveau virus A(H1N1) (10), renfermant du matériel génétique évoquant une origine porcine, qui n'avait jusqu'à présent jamais été détecté chez l'homme ou chez le porc.

Les prélèvements mexicains, sont alors comparés à ceux de la Californie, les virus détectés sont génétiquement identiques.

Le virus est alors nommé : A(H1N1)/Californie/04/09.

Dans le cas de la pandémie 2009, il ne s'agit pas d'une grippe porcine mais d'une infection par un virus qui s'est développé chez le porc et qui se transmet d'homme à homme. (10)

Ce virus est différent du virus H1N1 de la grippe saisonnière (virus d'origine humaine). En effet, la divergence de séquence codant pour

l'hémagglutinine du virus grippal de 2009 et du virus grippal humain saisonnier est d'environ 20%.

Les premières recherches ont montré qu'il est le descendant (de 4ème génération) du virus H1N1 ayant causé la « grippe espagnole » de 1918. (11)

L'analyse phylogénique (12) montre que le virus contient une séquence de gènes qui n'a jamais été décrite dans aucune espèce.

Les gènes codant pour la neuraminidase et la matrice sont retrouvés dans les lignées génétiques des virus grippaux des porcs eurasiens depuis 1979 (avant : aviaires).

Les gènes codant pour l'hémagglutinine, la nucléoprotéine et les gènes non structuraux appartiennent aux virus porcins depuis 1918. (13)

Le 13 avril le premier décès survient dans l'état d'Oaxaca au Mexique.

Ainsi le nouveau variant A(H1N1) 2009, aura différentes appellations en fonction de la progression de son analyse : grippe porcine, puis grippe mexicaine et nouvelle grippe A (H1N1). L'OMS adoptera le nom de grippe A (H1N1) le 30 avril 2009.

Début mai, le virus apparaît en Asie.

Début juin, le virus s'étend au continent africain.

La chronologie française de la pandémie grippale A (H1N1) 2009 débute le 1er mai 2009 avec l'identification des premiers cas, en Ile-de-France, concernant des voyageurs de retour du Mexique. Durant le mois de mai, les 41 premiers cas identifiés sont exclusivement des cas importés.

Les premiers cas secondaires sont rapportés à partir du 2 juin. Il faut attendre le 10 juin pour rencontrer les premiers foyers non liés aux cas d'importation. On compte alors 73 cas confirmés en France métropolitaine pour 2288 patients suspectés. (14)

On constate alors que le virus H1N1 saisonnier a disparu au profit du virus H1N1 pandémique, quant au virus H3N2, il circule encore.

Le 1er juillet 2009 : Roseline Bachelot, ministre français de la santé, indique que la France a acquis un milliard de masques FFP2 et 723 millions de masques chirurgicaux.

La surveillance des cas individuels (dépistage systématique) est stoppée le 6 juillet 2009 en raison de l'augmentation du nombre de pays touchés par une transmission communautaire.

Le 7 juillet, le dépistage et le signalement systématique de tous les cas sont arrêtés, on compte alors 454 cas confirmés pour 5019 signalements.

Durant l'été 2009, la surveillance des cas groupés a permis de continuer à suivre la diffusion du virus.

Le 15 juillet, la ministre Roseline Bachelot annonce la commande ferme de 94 millions de doses de vaccin (pour un montant de 869 millions d'euros).

Le 23 juillet, les médecins libéraux sont désormais mobilisés : Il faut les contacter directement plutôt que de passer par le 15.

Le 29 juillet : le cap des 1000 cas est dépassé.

Le 30 juillet : on constate le premier décès à Brest chez une jeune fille atteinte de mucoviscidose.

Le 18 août : le ministre de l'éducation, Luc Chatel, détaille son plan de prévention pour l'école.

Le 13 septembre, le premier cas de décès chez un patient de 26 ans sans antécédent est déclaré.

Fin septembre : les vaccins sont commercialisés.

Le 20 octobre : on assiste au début de la campagne de vaccination en milieu hospitalier.

Le 12 novembre : la vaccination pour les groupes prioritaires débute dans les centres de vaccination.

Le 3 janvier 2010 : le ministère de la santé indique que le France a commencé à revendre à l'étranger une partie de son stock de vaccins.

Le 5 janvier : la Société Française de Médecine Générale et le Collège

National des Généralistes Enseignants publient un communiqué annonçant qu'ils ne recommandent pas la prescription systématique des antiviraux, contrairement aux recommandations gouvernementales.

Le 12 janvier : généralistes et pédiatres peuvent théoriquement vacciner en France mais ils doivent aller chercher les doses de vaccin dans les centres de vaccination ; Roselyne Bachelot défend sa gestion de la pandémie devant les députés.

Le 14 janvier : les autorités de santé annoncent la fin de la première vague d'épidémie de grippe A (H1N1) 2009.

En février 2010 : l'Assemblée nationale donne son feu vert à la création d'une commission d'enquête parlementaire sur la campagne de vaccination.

En mars 2010 : le Journal du Dimanche affirme que la facture pour lutter contre la pandémie de grippe A H1N1 s'étend à plus d'un milliard d'euros.

Le 10 août 2010 l'OMS annonce la fin de la pandémie dans le monde.

2. Transmission et clinique

Une épidémie ou une pandémie sont dues à des virus dont la virulence est élevée. (15) La transmission interhumaine est donc rapide. (16)

Il est important pour caractériser une pandémie de définir ou d'estimer sa transmission, pour cela, on utilise le taux d'attaque secondaire (*household secondary attack rate)*. (17) Il s'agit de la probabilité (parfois exprimée

en pourcentage) qu'une personne atteinte dans un foyer infecte une autre personne du même foyer durant la période contagieuse, soit le rapport entre le nombre de cas chez les sujets contacts des cas primaires rapporté au nombre de sujets contacts, dans une population non immune et en l'absence de toute intervention visant à diminuer la transmission. (18)

Les mécanismes de transmission semblent être similaires à ceux de la grippe saisonnière. (19)

La majorité des cas sont bénins et semblables aux cas de grippe saisonnière. Une étude (10) portant sur 642 cas confirmés aux USA retrouve les symptômes habituels : 94% de fièvre, maux de gorge dans 66% des cas et symptomatologie digestive chez 25% des sujets atteints.

La période d'incubation est de 1 à 3 jours, comme la grippe saisonnière. (20)

3. Particularités (population à risque, complications)

A la différence du virus saisonnier qui est confiné dans les voies aériennes supérieures (cavité nasale et tractus respiratoire supérieur), le virus A(H1N1) se réplique dans les voies aériennes inférieures, il n'y a pas de réplication systémique bien que des particules virales ont été retrouvées dans le tractus intestinal. (21)

La grippe ne frappe pas de la même façon les différentes catégories d'âge et certaines situations cliniques comme la grossesse, la BPCO ou le diabète. Les différentes études publiées sur la pandémie 2009 mettent en avant différents facteurs de risque : l'obésité morbide (IMC > 30kg/m2) (22), la maladie chronique respiratoire, l'immunodépression (10).

L'attention se tourne vers des petits sous groupes de patients présentant des pneumonies virales rapidement évolutives et particulièrement sévères et cela en contexte de défaillance multi-viscérale.

Les surinfections bactériennes (souvent à staphylocoque aureus résistant à la méthicilline) ne sont responsables que de 30% des cas mortels. La séquence d'aggravation est toujours la même, elle apparait 3 à 5 jours après le début des symptômes et est fulgurante, avec installation d'une détresse respiratoire aigue en 24h environ (23). L'arsenal thérapeutique se montrant limité et rapidement insuffisant il est nécessaire de mettre en place d'une assistance circulatoire (24).

Trois groupes à risque ont été identifiés :

- les femmes enceintes, particulièrement au 3ème trimestre de grossesse
- les enfants de moins de deux ans

- les sujets atteints d'affections respiratoires chroniques

Les femmes enceintes présentent un risque accru de formes graves de la grippe A qui peut se compliquer de fausse couche tardive ou de souffrance fœtal in utéro avec accouchement prématuré (25).

4. Méthodes diagnostiques (PCR, test rapide)

Le tableau clinique étant très varié, les signes cliniques ne sont pas suffisamment sensibles et spécifiques pour poser un diagnostic de certitude.

Dans la forme bénigne de la grippe A, le pic de charge viral est observé le jour de l'apparition des symptômes (26).

Bien que la sensibilité et la spécificité des examens biologiques à visée diagnostique sont dépendantes de plusieurs paramètres (souche virale en cause, conditions de prélèvement et d'acheminement des échantillons) leur association à un tableau clinique permet un diagnostic plus certain. (27)

Les échantillons peuvent être obtenus de différentes façons : aspiration naso-pharyngée, lavage ou aspiration nasale, écouvillon pharyngé (le moins sensible), lavage bronchio-alvéolaire ou aspiration trachéale sur patients intubés.

L'immunofluorescence directe ou indirecte met en évidence les antigènes viraux grâce à des anticorps spécifiques.

La méthode ELISA est une technique immuno-enzymatique qui permet la mise en évidence des antigènes viraux, elle permet le typage du virus et lorsqu'elle est développée spécifiquement pour un type particulier, elle peut déterminer le sous type.

La RT-PCR (Real Time - Polymerase Chain Reaction) est la technique la plus sensible mais nécessite du matériel lourd et des conditions de conservation du virus optimales. Le CDC a développé une RT-PCR pour identifier les virus de la grippe saisonnière A, B, H1, H3 et aviaire H5.

La PCR H1N1 est une détection du génome virale par amplification spécifique. (28)

Les tests rapides sont en général des tests ELISA, faciles à manipuler, et ont une bonne spécificité mais peuvent avoir une sensibilité faible.

5. Epidémiologie

L'intérêt de la surveillance épidémiologique d'une pandémie permet de mieux prévenir les risques et d'adapter la prise en charge.

Les projections initiales réalisées par le *WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration* ont été publiées le 11 mai 2009. Elles sont fondées sur les caractéristiques mexicaines (données recueillies jusqu'au 30 avril) puis extrapolées. Le d'attaque secondaire R_0 est estimé entre 1,4 et 1,6, le

taux de mortalité entre 0,3 et 1,8% (15).

Ces chiffres sont comparables à ceux de la pandémie de 1957. Ces projections ont été réalisées précocement car il existe un intérêt majeur dans la détermination rapide du taux d'attaque secondaire. En effet, pour $R_0 < 2$, les techniques sociales et médicales de limitation de l'expansion de la maladie sont efficaces (29).

La grippe A(H1N1)2009 a touché 24% de l'ensemble de la population.

Le taux d'attaque a été plus important chez les enfants.

Les plus de 60 ans ont été relativement épargnés (10).

Le taux global de létalité a été de moins de 0,5%, mais les données varient de 0,0004 à 1,47%. L'estimation est difficile devant l'importance du nombre de cas asymptomatique (30).

Les données épidémiologiques publiées par l'OMS, font état le :

- 28 août 2009 de 2185 morts et de 209 438 cas recensés dans plus de 177 pays.
- 23 octobre 2009 : 5000 décès dans plus de 195 pays et territoires.
- 1er aout 2010 : 214 pays ou territoires ont notifiés des cas de grippe A, dont 18449 mortels, près de la moitié des décès étant comptabilisés sur le continent américain.

Contrairement à la grippe saisonnière, la plupart des formes graves causées par le virus pandémique est survenue chez les enfants et les jeunes adultes : 90% des décès ont concerné les moins de 65 ans.

En France, l'InVS a estimé qu'entre 7,7 et 14,7 millions de personnes ont été infectées par la grippe A (H1N1) 2009, soit 13 à 24% de la population métropolitaine dont la majorité fut asymptomatique.

Au 13/04/2010 : 1334 cas graves signalés, les enfants représentent 14% des ces cas graves sachant qu'il n'a pas été retrouvé de facteur favorisant dans 20% des cas.

Le nombre de décès est estimé à 312 le 20 avril 2010 dont 75% chez les moins de 75 ans ; sur ces 312 :

- 27 (9%) sont survenus chez des enfants de moins de 15 ans
- 49 (16%) chez qui aucun facteur de risque n'a été retrouvé

Le réseau Sentinelles a déclaré un taux d'hospitalisation de 1%.

(IC95% {0,8 – 1,2})

Le réseau de surveillance OSCOUR a montré que les hospitalisations pour grippe après un passage par le service d'urgences ont été multipliées par un facteur 8 soit 1406 hospitalisations versus 166 durant l'hiver 2008.

Le taux d'hospitalisation en Unité de Soins Intensifs ou en Réanimation est très supérieur par rapport à celui observé lors des épidémies de grippes saisonnières. Cependant il faut rester prudent car les recommandations en terme de prélèvements et donc en terme de diagnostic et de codage sont différentes.

B. Plan de lutte

1. OMS : échelle pandémique

L'Organisation Mondiale de la Santé est chargée de diriger l'action sanitaire mondiale, de définir les programmes de recherche en santé, de fixer des normes et des critères, de présenter des options politiques fondées sur des données probantes, de fournir un soutien technique aux pays et de suivre et d'apprécier les tendances en matière de santé publique. Il existe dans son plan de lutte contre les pandémies une échelle de niveau d'alerte.

Les phases une à trois sont dites de « préparation » et concernent le développement de moyens d'action et de planification des interventions à venir :

Phase 1 : virus circulant chez les animaux, sans atteinte de l'espèce

humaine

Phase 2 : un virus animal circulant a créé des infections humaines. Il constitue une menace potentielle de pandémie

Phase 3 : un virus réassorti a entrainé des cas sporadiques sans transmission interhumaine.

Les phases quatre à six concernent la « lutte » contre la pandémie.

Phase 4 : la transmission interhumaine d'un virus réassorti est avérée. A cette phase, la pandémie peut encore être stoppée.

Phase 5 : propagation du virus dans au moins deux pays d'une région OMS ; la pandémie est imminente et le temps imparti pour l'organisation et la mise en place des mesures d'atténuation est limité.

Phase 6 : diffusion à au moins un autre pays d'une autre région OMS.

Le 25 avril 2009, le directeur général de l'OMS, le Dr Margaret Chan, estime que la situation constitue une « urgence de santé publique de portée internationale » et met en garde les différentes autorités de santé contre le « potentiel pandémique » du nouveau virus.

Les Etats membres sont alors avisés dans le but d'intensifier leurs activités de surveillance et de préparation à une épidémie.

Le 27 avril 2009, après étude des données disponibles au Canada, aux

Etats-Unis et au Mexique le niveau d'alerte de pandémie est relevé de la phase 3 à la phase 4.

En effet, la circulation du virus s'étend peu à peu (l'Europe est touchée avec des cas signalés en Espagne et en Grande Bretagne) et l'OMS estime qu'il n'est plus possible d'endiguer la flambée et préfère se concentrer sur les mesures d'atténuation, sans toutefois fermer les frontières ou restreindre les voyages internationaux.

Le 29 avril 2009, le niveau d'alerte passe en phase 5 (transmission interhumaine soutenue dans au moins deux pays d'une région). Le but étant de détecter précocement les cas suspects, de mettre en œuvre des stratégies adaptées de prise en charge et de renforcer les mesures de lutte anti-infectieuse dans les établissements de santé.

On recense alors un premier cas de décès hors des frontières mexicaines (Texas) et trois cas sont confirmés en Europe (Ecosse : 2 cas, Espagne : 1 cas).

Le 11 juin 2009, Margaret Chan fait passer au niveau 6 de l'échelle de vigilance : phase déclenchée lorsque deux régions du globe sont touchées par une propagation autonome du virus. Il s'agit de la première pandémie du 21ème siècle. L'OMS a publié le 3 juin un bilan faisant état de 19 273 personnes touchées et 117 morts.

2. Indications de prélèvements à visée diagnostique

Les cas sont définis comme :

- Cas suspect : toute personne présentant un syndrome respiratoire brutal avec :
- Signes généraux : fièvre > 38° ou courbature ou asthénie
- Signes respiratoires : toux ou dyspnée

Cas possible : tout cas suspect qui, dans les 7 jours avant le début des signes, a séjourné dans une zone dans laquelle une circulation du virus A (H1N1)v a été mise en évidence, ou a eu un contact étroit avec un cas possible, probable ou confirmé pendant sa période de contagiosité (qui commence 24h avant le début des signes).

Cas contacts étroits : personnes partageant le même lieu de vie que le cas index : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat, etc.

Contact direct, en face à face, à moins d'un mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'un discussion : flirt ; ami intime ; voisins de classe ou de bureau ; voisins immédiats du cas index dans un avion ou un train ; sport de combat ou collectif impliquant des contacts physiques durables.

Cas confirmé : un cas confirmé est un cas possible ayant été confirmé biologiquement, comme une infection liée au nouveau virus grippal par le CNR-grippe (Centre National de Référence)

Cas exclus : un cas suspect est exclu s'il n'entre pas dans la définition des cas possibles. Un cas possible est exclu si les résultats de l'investigation biologique sont négatifs (RT-PCR négative)

Cas groupés : tout épisode de cas groupés d'infections respiratoires aigues basses, défini par au moins 3 cas dans une même collectivité (famille, classe, unité de travail)

Lors de la phase de confinement, tous les cas possibles devaient faire l'objet d'un signalement en temps réel à l'InVS.

Dès le 28 avril, une définition des cas possibles ainsi que des recommandations pour la prise en charge ont été établies.

Un prélèvement naso-pharyngé était réalisé pour chaque cas possible puis une RT-PCR spécifique était réalisée dans un laboratoire agréé par le ministère de la santé.

A partir 1er juillet 2010 la DGS (Direction générale de Santé) émet de nouvelles recommandations : « La réalisation systématique du prélèvement naso-pharyngé est abandonnée. Les nouveaux critères de prélèvement sont :

- patients présentant des signes de gravité
- patients traités et présentant une aggravation clinique

- cas sporadiques revenant d'un voyage dans une zone de l'hémisphère sud où une circulation virale est identifiée
- trois patients au sein de chaque cluster
- aux contacts bénéficiant d'une chimio-prophylaxie et développant des signes de grippe »

3. Indications d'hospitalisation

Les indications d'hospitalisation ont varié durant la période pandémique, de façon à s'adapter au mieux à la progression du virus et pour conserver l'équilibre du système de soin. Lors de la découverte des premiers cas métropolitains, c'est à dire du 30 mai à mi-juin tous les patients suspects étaient hospitalisés.

Par la suite, les critères retenus sont ceux établis par le plan national de lutte contre la grippe :

- Chez l'adulte :
    - Troubles de la vigilance, désorientation, confusion
    - Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg
    - Hypothermie (température inférieure à 35°C)
    - Hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques
    - Fréquence respiratoire supérieure à 30/min
    - Fréquence cardiaque supérieure à 120/mn

- Chez l'enfant :
    - Difficultés alimentaires chez un nourrisson de moins de 6 mois
    - Mauvaise tolérance clinique de la fièvre
    - Signes de déshydratation aiguë
    - Existence de troubles de la vigilance
    - Signes de détresse respiratoire, apnées
    - Contexte particulier : âge inférieur à 3 mois, facteurs de risque de grippe grave ou considérations liées à l'administration du traitement

4. Mesures d'hygiène

Les mesures d'hygiènes sont essentielles à la réduction de la transmission de la maladie. Leur efficacité est jugée sur la réduction du taux d'attaque secondaire (31). La contamination se faisant par voie aérienne, l'isolement respiratoire des patients malades est incontournable (chambres à flux si hospitalisation, port de masque). Les masques portés par le malade (type masque chirurgical) et ceux portés à visée protectrice individuelle sont différents (32).

Le lavage des mains à l'aide de solutions hydro-alcooliques ou de savon fait partie des règles de base (3).

Les mesures barrières (fermeture des écoles et des lieux de travail, restriction des voyages et isolement des patients atteints ou à risque de complication) sont évoqués dans la plupart des plans « grippe » nationaux. Leur efficacité dépend très nettement de la phase de la pandémie. Elles ont été utilisées au Mexique au début de la pandémie, mais sont apparues obsolètes par la suite.

5. Vaccination

La souche virale, une fois isolée et identifiée a été transmise par l'OMS aux différents industriels pharmaceutiques dans le but de développer un vaccin. Les premiers annoncèrent une livraison prévue pour le courant du mois de juillet, cependant la mise sur le marché européen ne sera effective qu'en octobre 2009.

Pour accélérer le processus d'homologation de ces vaccins, les laboratoires ont mis sur pied des prototypes selon l'approche dite « mock up ». Les prototypes ont été fabriqués avec la souche A(H5N1). Les études de qualité, de sécurité et d'efficacité ont été réalisées sur ces prototypes. Dans un deuxième temps lorsque la souche H1N1 a été identifiée, elle a remplacé la souche H5N1 dans les vaccins.

Ainsi il n'est pas nécessaire de refaire les études pour l'homologation avant mise sur le marché.

La commission européenne a accordé l'AMM (Autorisation de Mise sur le

Marché) le 29 septembre 2009 pour Pandemrix® (GSK) et Focetria® (Novartis). Celvapan® (Baxter) a été autorisé une semaine plus tard.

Les deux types de vaccins proposés en France diffèrent par la présence ou non d'adjuvants. Un troisième type a été élaboré sur culture de cellules et non pas sur des œufs embryonnés pour les personnes allergiques aux protéines aviaires.

L'adjuvant permet d'améliorer la réponse immunitaire et donc par conséquent de produire plus de vaccin avec moins de substance antigénique. Le squalène est l'adjuvant le plus fréquemment utilisé dans les vaccins contre la grippe. Il s'agit d'un lipide présent naturellement dans le foie de nombreuses espèces animales et permet de stimuler la production d'anticorps.

Des campagnes de vaccination massives, ont été organisées par les autorités de santé des différents pays, dans le but d'enrayer l'épidémie. Principalement avec la mise en place de centres de vaccination, et à l'aide de campagnes d'incitation et d'information de la population, les gouvernements ont tenté de faire vacciner la population.

Au moment de la commercialisation du vaccin, il fallait deux injections pour acquérir une immunité suffisante. Par la suite, les différentes études ont montré qu'une seule dose permettait d'être immunisé contre le virus.

(33)

En France, une vaccination par groupes de priorité est décidée par le Comité de lutte contre la grippe réunissant les experts du ministère de la santé. Les personnes prioritaires sont : les femmes enceintes, les enfants de plus de 6 mois et de moins de 2 ans, les sujets atteints d'une maladie chronique (asthme, diabète, insuffisants respiratoires, immunodéprimés et insuffisants cardiaques) et les personnes particulièrement exposées (personnels de santé, pompiers, secours, policiers, gendarmes) soit au total, 15 millions de personnes.

Le 12 novembre, la campagne de vaccination commence en France, et se heurte quasi immédiatement au sentiment que la vaccination est inutile voire nocive.

La vaccination se fait en France, par l'intermédiaire de centres de vaccination, court-circuitant totalement la vaccination par les médecins généralistes. La ministre de la santé Roselyne Bachelot estime qu'ils doivent se consacrer aux consultations pour la grippe, les bronchiolites, et les gastro-entérites. Ils seront finalement sollicités tardivement le 10 janvier 2010. Ils vaccineront 16385 personnes (0,3% des vaccins français).

Le rapport de la commission d'enquête de l'Assemblée nationale du 6 juillet 2010 stipule que 7,9% de la population (30% des professionnels de santé) a été vaccinée en France.

Selon la DGS il y aurait eu 563 299 injections de deuxième dose.

6. Les Antiviraux (AV)

Ces médicaments ont été initialement développés pour le traitement à visée curative de la grippe saisonnière. Ils peuvent être prescrits en prophylaxie en cas de pandémie : il a été montré une diminution du taux d'attaque et de la mortalité ainsi que le retardement de la transmission du virus dans la population en attendant une vaccination de masse (34).

Leur efficacité dépend nettement du délai d'administration suivant le contact avec une personne atteinte ou de la précocité de leur administration dès l'apparition des premiers symptômes lorsqu'ils sont utilisés à dose curative.

Il existe deux types d'antiviraux :

- Les inhibiteurs de la protéine M2 : l'Amantadine (Mantadix ®) seul à être commercialisé en France et la Rimantadine ; cette catégorie est sujette à l'apparition de résistance précoce, surtout quand cette molécule est utilisée à doses curatives.
- Les inhibiteurs de la neuraminidase : l'Oseltamivir (Tamiflu®), et le Zanamivir (Relenza®).

Le nouveau virus A(H1N1) 2009 s'est révélé résistant à l'Amantadine mais sensible aux inhibiteurs de la neuraminidase (tests in vitro réalisés sur 1000 échantillons de virus).

Au début du mois de janvier 2009, les autorités de plusieurs pays (Danemark, Japon) signalent à l'OMS l'apparition d'un virus A(H1N1) résistant à l'Oseltamivir (mais sensible au Zanamivir). Les patients atteints ont présenté des symptômes cliniques d'une grippe non compliquée et ont évolués vers la guérison.

Les recommandations concernant l'utilisation et les modalités de leur mise à disposition ont évolué en fonction de l'évolution de la pandémie.

La France dispose, dans le cadre du plan national de lutte contre la grippe, d'une réserve importante d'antiviraux (33 millions de doses).

Les recommandations d'utilisation se sont découpées en 5 phases : (*Instructions du ministère de la santé du 06/05/09 sur « Modalités et stratégie de prise en charge médicale en cas d'infection par le virus de la grippe A/H1N1 »*) :

Du 25/04 au 22/07/2009 : le CLCG (Comité de lutte contre la grippe) recommande fin avril la « mise sous AV précoce de tous les cas possibles et de leurs contacts afin de traiter une maladie dont les caractéristiques cliniques étaient peu connues et de ralentir la diffusion d'un virus émergent à potentialité pandémique au sein de la population ».

A partir du 23 juillet : le CLCG recommande l'arrêt de la prescription systématique des AV dans la crainte de l'émergence de résistances. Les

bénéficiaires alors retenus sont les adultes porteurs de facteurs de risque de complications ou présentant des signes de gravité, ainsi que les contacts étroits des patients grippés présentant un facteur de risque de complication. L'administration doit débuter dans les 48h suivant le début des symptômes.

A partir d'octobre 2009 : devant l'analyse des cas précédents par l'InVS, il est noté que la majorité des formes graves est survenue chez des sujets qui n'avaient pas bénéficié d'un traitement curatif précoce. Le CLCG ré-élargit alors les indications de traitements par AV à tous les cas suspects et en prophylaxie post exposition. Ces recommandations prennent effet à partir du 10 décembre 2009. (*« DGS urgent » du 10/12/2009 sur les nouvelles recommandations de prescription des AV).*

Le 18/12 la DGS confirme cette ligne de conduite. Il est à noter que deux sociétés savantes décideront de ne pas suivre ces recommandations (La Société Française de Médecine Générale et le Collège National des Généralistes Enseignant) devant l'absence d'arguments clairs et la faiblesse du niveau de preuve apporté.

En janvier 2010 : après la déclaration de l'InVS de la fin de la première vague la prescription des AV est limitée aux syndromes grippaux avérés.

Lors de la pandémie A(H1N1) 2009, 1,6 millions de traitements de type Oseltamivir ont été utilisés et 120 000 traitements de Zanamivir (soit 5%

des stocks).

Selon l'AFSSAPS, 523 000 ordonnances ont comporté une prescription de Tamiflu®, à dose curative dans 94% des cas.

IV. Etude clinique: 131 patients ayant bénéficié d'une recherche de virus H1N1 2009

A. Introduction

En contexte pandémique, les structures de soins (cabinet de médecin généraliste, service d'accueil des urgences) peuvent être rapidement débordées et saturées. Il est donc important d'organiser et d'optimiser la prise en charge des patients qui sont suspects de maladie pandémique, afin d'assurer un diagnostic rapide et une prise en charge efficace, mais également pour ne pas négliger les patients faisant partie du flux habituel.

L'étude épidémiologique de la cohorte de patients présentant un syndrome grippal en contexte pandémique pourrait permettre de définir des critères diagnostiques, afin d'identifier les malades plus rapidement. On peut par exemple imaginer la création d'un score diagnostique ou encore d'un algorithme décisionnel dans cette optique (35).

Actuellement, dans la littérature, il existe peu d'études de cohortes issues d'un service d'accueil des urgences. Les études publiées, ne concernent pas les soins de première ligne, mais plutôt les patients ayant présenté

une atteinte sévère (SDRA) avec nécessité de prise en charge en unité de soins intensifs.

La description de cette cohorte A(H1N1) 2009 du Service d'Accueil des Urgences de la Pitié-Salpêtrière permet de créer une photographie de ce qu'a été la pandémie en France. Au début de la phase pré-pandémique, deux hôpitaux franciliens ont été désignés comme référents : le groupe hospitalier Pitié – Salpêtrière et l'hôpital Bichat. Suivant les recommandations, leurs laboratoires de virologie ont également reçu les budgets et l'agrément pour la réalisation des RT-PCR H1N1.

B. Patients et méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, et monocentrique d'une cohorte de 131 patients admis aux urgences du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (CHU parisien, d'une capacité de 1800 lits) entre le 23 juin 2009 et le 18 janvier 2010.

1. Inclusion

Tous les patients se présentant au service d'accueil des urgences de la Pitié-Salpêtrière ayant bénéficié d'une recherche de virus A(H1N1) 2009 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé durant la pandémie grippale de 2009.

Le prélèvement était réalisé soit devant une suspicion clinique, soit selon les recommandations gouvernementales.

Du fait du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude, il n'a pas été nécessaire de recueillir de consentement auprès des patients.

2. Recueil de données

Les informations et paramètres principaux ont été relevés via le dossier informatique d'admission aux urgences (URQUAL).

Nous avons recueillis pour chaque patient à l'aide du compte rendu des urgences :

- Les caractéristiques générales
    - Les données d'état civil
    - La date du passage au SAU
- Le parcours de soins du patient
    - Provenance du domicile ou d'un établissement de santé
    - Adressé ou non par un médecin généraliste
- Les traitements en cours
    - Antibiotiques
    - Antiviraux
- Les antécédents

- Immunodépression
- Insuffisance respiratoire, cardiaque ou hépatique
- Affection neurologique

- Les paramètres vitaux mesurés à l'entrée par l'Infirmière d'Accueil et d'Orientation (IAO) : pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire et oxymétrie.
- La date de début des symptômes et leurs détails : toux, dyspnée, céphalée, asthénie, odynophagie, sensation fébrile, myalgies.
- Les résultats des examens biologiques réalisés : leucocytes, créatinine, gaz du sang, procalcitonine.
- Et enfin, l'orientation du patient.

3. Analyse statistique

Les données sont exprimées en moyenne ± déviation standard avec intervalle de confiance à 95% pour les variables normales, et en médiane avec son interquartile pour les variables à distribution non Gaussienne.

Entre le groupe PCR positive et le groupe PCR négative, les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide du test T de Student, les comparaisons de médiane par le test de Mann-Whitney et les comparaisons de pourcentage à l'aide du test du Chi2 ou par la méthode exacte de Fisher.

C. Résultats

Pendant la durée de l'étude, 131 patients se sont présentés au SAU et ont été prélevés afin de réaliser une RT-PCR spécifique de la grippe A H1N1 2009.

122 prélèvements ont pu être analysés :

- 4 n'ont pu être réalisés par le laboratoire devant un nombre trop important de demandes
- 5 prélèvements étaient non conformes (erreur d'écouvillon)

27 prélèvements sont revenus positifs pour la grippe A H1N1

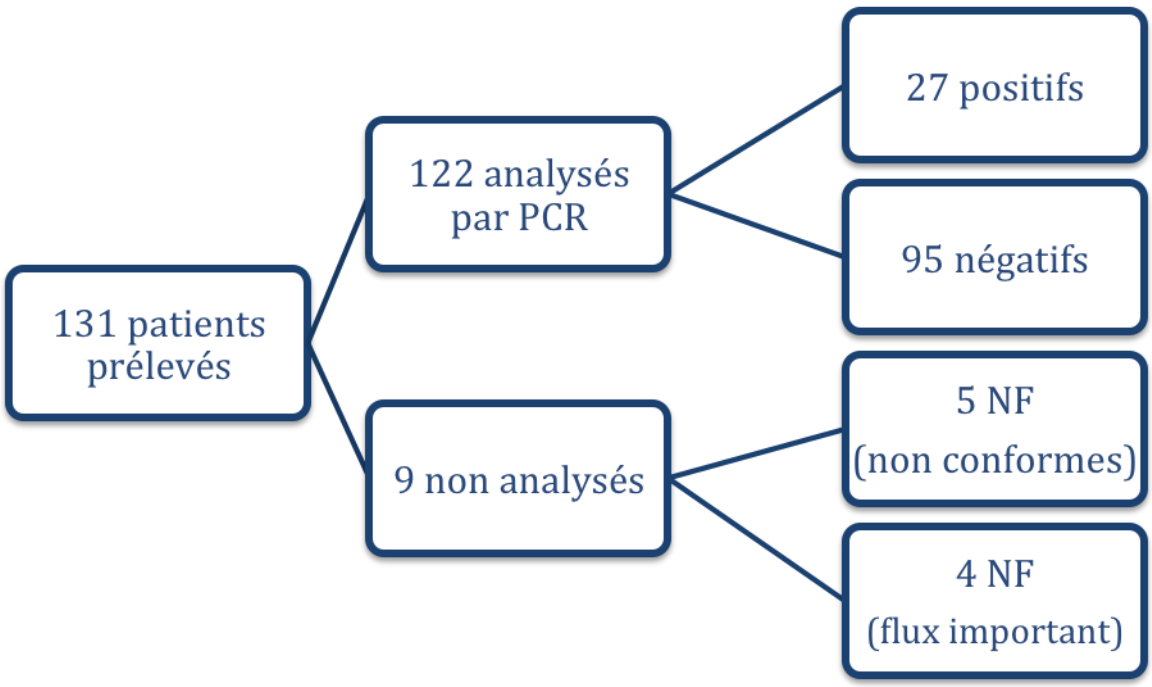

Fig. 1 : Organigramme de répartition des prélèvements

Répartition des tests selon la période de l'étude

Durant la période pandémique, le nombre de test réalisé n'a pas été linéaire (figure 2). La nécessité d'une confirmation génomique du diagnostic, a été guidée par les recommandations gouvernementales.

Le pic est survenu en novembre 2009 avec 31 prélèvements. L'augmentation, au cours du semestre étudié, de l'incidence des prélèvements positifs au SAU est concordante avec les données épidémiologiques de la pandémie. (figure 2)

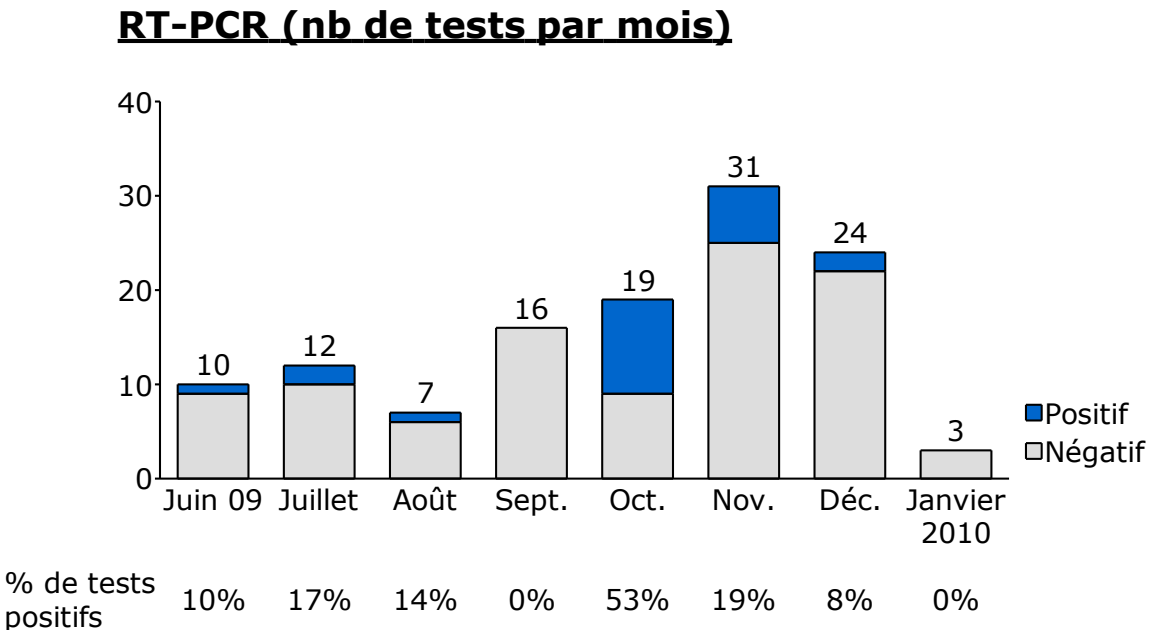

Fig. 2 : Répartition des prélèvements et résultats par date

1. Caractéristiques épidémiologiques

Les caractéristiques principales sont représentées dans le tableau 1.

- 59 hommes (48%) et 63 femmes (52%) ont été inclus
- L'âge moyen est de 43 ans (minimum 16 ans, maximum 87 ans)
- 30 patients (25%) étaient immunodéprimés
    - Diabète (10)
    - Greffe (4)
    - Chimiothérapie (8)
    - Traitement immunosuppresseur (5)
    - VIH (1)
    - Maladie hématologique (6)
    - Splénectomie (1)
- 23 patients (18%) recevaient une antibiothérapie au moment de leur passage au SAU
- La cohorte comprend 14 femmes enceintes (terme 6 à 32 SA)
- 34 patients, soit 28% présentaient une affection broncho-pulmonaire chronique (asthme avec traitement de fond, BPCO, insuffisance respiratoire sur maladie neuromusculaire, cancer)

Caractéristiques épidémiologiques	N = 122
SR H/F	59 (48%) / 63 (52%)
Age moyen	43 ± 18,2
Immunodéprimés	30 (25%)
Antibiothérapie	23 (18%)
Femmes enceintes	14 (11%)
Affection broncho-pulmonaire chronique	34 (28%)
Membres du personnel	13 (10%)

Table 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la cohorte

	RT PCR négative	Grippe A	p
Age	39 [31-60]	34,5 [25-48]	0,06
Immunodépression	26 (27%)	7 (26%)	0,6
Antibiothérapie en cours	18 (19%)	5 (18%)	0,8
Grossesse	9 (10%)	5 (18%)	0,3
Affection BP	25 (27%)	9 (32%)	0,6
Cardiopathie	13 (14%)	2 (7%)	0,5
Hépatopathie	6 (6%)	0	0,3
Sujet contact	10 (11%)	6 (21%)	0,2
Personnel soignant	12 (13%)	5 (18%)	0,5

Table 2 : Comparaison des résultats de la RT-PCR en fonction des co-morbidités.

Les deux populations : RT-PCR négative versus RT-PCR positive sont

comparables. En effet, elles ne présentent pas de différence significative sur les caractéristiques principales (épidémiologie, antécédents).

2. Caractéristiques cliniques

Les paramètres vitaux à l'arrivée sont comparables : il n'existe pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison des pressions artérielles, de la fréquence cardiaque, de la température, de la fréquence respiratoire et de l'oxymétrie de pouls.

	RT PCR négative	Grippe A	p
Pression Artérielle Systolique (mmHg)	129 ± 21	123 ± 20	0,24
Pression Artérielle Diastolique (mmHg)	78 ±17	76 ± 13	0,5
Fréquence cardiaque	99 ± 19	106 ± 18	0,1
Température (°C)	37,4 ± 1	37,7 ±1	0,24
Fréquence respiratoire	23 ± 9	24 ± 6	0,6
Sp02 (%)	97 (96-99)	98 (96-99)	0,7

Table 3 : paramètres vitaux à l'arrivée

(valeurs exprimées en moyenne ± DS)

Les symptômes présents chez la majorité des patients sont la sensation fébrile et la toux.

Signes fonctionnels	N = 122
Sensation fébrile	77%
Toux	73%
Myalgies	44%
Asthénie	43%
Dyspnée	34%
Céphalée	30%
Mal de gorge	16%

Table 4 : Principaux symptômes de la cohorte

Les symptômes présents dans ce contexte ne différent pas de façon significative entre les deux groupes. Ce qui confirme la faible valeur discriminative des signes cliniques.

	RT PCR négative	Grippe A	p
Toux	80%	75%	NS
Dyspnée	41%	32%	NS
Céphalée	27%	32%	NS
Asthénie	47%	46%	NS
Mal de gorge	17%	11%	NS
Sensation fébrile	82%	75%	NS
Myalgie	43%	50%	NS

Table 5 : Comparaison de la fréquence des signes fonctionnels entre le groupe PCR + et PCR - par la méthode du Chi2

3. Caractéristiques biologiques

La comparaison des principaux critères biologiques ne montre pas de différence significative entre les patients PCR + et PCR -. L'hyperleucocytose n'est retrouvée que dans de très rares cas, souvent chez des patients présentant des pathologies intercurrentes.

	RT PCR négative	Grippe H1N1	p
Leucocytes (/mm^3) (65/17)	9840 (4,99)	8540 (3,63)	0,3
Créatininémie (µmol/l) (65/17)	74 (46,9)	68 (20,7)	0,6
Lactate (mmol/l) (45/11)	1,4	1,1	0,6

Table 6 : Comparaison des principaux paramètres biologiques

4. Parcours de soins (mode d'arrivée au SAU puis orientation)

Comme les indications de prélèvement, le recours aux différentes structures de soins a été modifié, au cours du temps au gré de l'évolution des recommandations.

Les premiers patients se présentant au SAU étaient adressés par le SMUR (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation) dans un centre référent.

36% des patients de la cohorte ont été adressés par un médecin généraliste.

	RT-PCR négative	Grippe H1N1	p
Adressé par MT	50%	33%	0,2

Table 7 : pourcentage de patients adressés par leur médecin traitant (NB : N = 44)

Le pourcentage élevé de patients hospitalisés n'est pas le reflet strict de la gravité mais aussi du respect des recommandations, notamment durant la phase pré-pandémique. Cependant, un quart des patients hospitalisés l'a été en secteur de réanimation.

	N = 122	RT PCR négative	Grippe H1N1	p
Retour à domicile	39%	27%	47%	0,4
Hospitalisation traditionnelle	45%	46%	53%	0,8
Unité de soins intensifs Réanimation	16%	17%	11%	0,55

Table 8 : devenir des patients

5. Traitement de sortie

	RT PCR négative	Grippe H1N1	p
Oseltamivir curatif	39%	54%	0,19
Antibiotiques	41%	18%	0,04

Table 9 : Répartition du traitement de sortie en fonction du résultat de la PCR

Le tableau clinique semble avoir une faible valeur diagnostique dans la mesure ou seule la moitié des patients dont la PCR reviendra positive a effectivement reçue une prescription d'oseltamivir au SAU.

On remarque qu'il existe une différence significative concernant la prescription d'antibiotiques. Ils ont été débutés de manière probabiliste car les résultats de la PCR n'étaient pas disponibles en temps réel. Le tableau clinique et probablement les premiers examens complémentaires (bandelette urinaire, radio de thorax, procalcitonine) devaient être en faveur d'une infection.

V. Discussion

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients ayant été prélevés à visée diagnostique pour la grippe A H1N1 2009, devant une suspicion clinique ou selon les recommandations.

Les principales limites de notre étude sont son caractère rétrospectif ainsi que son faible effectif. Du fait du caractère rétrospectif du recueil des données, certains paramètres sont manquants.

Par ailleurs l'intérêt de cette étude est qu'elle ne se limite pas à la description des patients atteints de grippe : elle s'intéresse aussi aux patients se présentant pour suspicion de grippe ou pour contage. Elle reflète ainsi parfaitement la population cible lors d'une pandémie grippale.

Pendant l'épidémie de grippe, le protocole de prise en charge des patients suspects de grippe A(H1N1)2009 a été modifié à plusieurs reprises, en raison des modifications des directives nationales suivant l'évolution de la pandémie. Ces modifications expliquent en partie la diminution progressive du nombre de prélèvement. Au tout début de la phase pré-pandémique en France, les recommandations étaient particulièrement

strictes. En effet, les patients suspects devaient être adressés dans l'un des centres référents via le Service Médical d'Urgence et de Réanimation (SMUR), et rester hospitalisé jusqu'à la confirmation diagnostique. Par ailleurs, la délivrance de l'Oseltamivir était uniquement hospitalière. Ces directives expliquent en grande partie le recrutement important de patient par les urgences de la Pitié – Salpêtrière.

Nous avons pu constater le faible caractère discriminant et diagnostique des symptômes et signes cliniques. Une définition clinique de la grippe réalisée par les autorités de santé permet normalement son diagnostic. On peut donc se demander comment être plus efficace en terme de diagnostic (36).

L'analyse biologique de certains paramètres standards telle que la numération des leucocytes n'est pas non plus discriminante.

Le gold standard permettant le diagnostic reste la RT-PCR, examen couteux et long, réalisé dans un laboratoire agréé. Il est donc important d'explorer d'autres pistes, notamment celle des tests diagnostiques rapides qui paraît prometteuse (37). En effet simples, plutôt sensibles et spécifiques, ils peuvent être réalisés lors de la consultation et ne nécessitent pas de recours à la biologie ou au milieu hospitalier. Le résultat est immédiat, mais ils ne permettent pas de préciser le sous type. (38).

Un autre avantage de cette étude est de nous permettre de regarder cet évènement médical mondial d'un point de vue rétrospectif et objectif. Il est facile de critiquer à posteriori, mais on peut analyser avec recul les différents sujets de polémique.

Ce fut une pandémie moins importante que prévue : l'impact de l'épidémie reste en deçà des projections réalisées. En effet, il était attendu deux à sept fois plus de cas que pour une épidémie de grippe saisonnière. Le 20 mai 2009, l'InVS estimait que la grippe A pourrait toucher 8 à 20 millions de personnes.

Finalement, le nombre observé de malades est nettement moindre. Cela est en partie dû au fait que les estimations étaient fondées sur l'occurrence de plusieurs vagues, il n'y en a eu qu'une.

D'autre part, la population était probablement mieux immunisée que prévu peut être grâce à des antigénicités croisées parallèles entre les différents sous type A.

Et enfin l'hypothèse de certaines données récentes plaide en faveur d'une proportion d'infections asymptomatiques (30) plus importante pour le virus A(H1N1) 2009 que pour les virus saisonniers ou les autres virus influenza responsables des précédentes pandémies. (21)

Pour comparer nos résultats à celle des autres cohortes de la littérature, nous avons recherché celles ayant des critères d'inclusion équivalents. Beaucoup de cohortes sont basées sur les prélèvements positifs et la description est limitée à la grippe H1N1 2009.

Dans la cohorte mexicaine décrite par Echevarria-Zuna et al. (39), composée de 63 479 syndrome grippaux, le diagnostic de grippe H1N1 a été posé dans 11% des cas.

Les taux de positivités pour la grippe H1N1 2009 varient de 2 à 22% selon les cohortes.

Lorsque l'on regarde les taux d'hospitalisation, nous constatons qu'il est plus important dans notre cohorte, probablement secondaire aux recommandations gouvernementales.

Le symptôme prédominant dans tous les pays est la sensation fébrile ou fièvre selon les études.

Auteur (référence)	Pays	Dates d'inclusion	Nombre d'inclus	Population	RT-PCR positive	Symptôme le plus fréquent	Hospita-lisations
Echavarria et al. (39) (Lancet. 2009 déc 19;374(9707):2072-2079.)	Mexique	28/04 au 31/07/2009	63479	Adultes Enfants	6945 (11%)	fièvre	538 (0,8%)
Torres et al. (40) (Clin. Infect. Dis. 2010 mars 15;50(6):860-868)	Chili	29/04 au 28/05/2009	10048	Adultes Enfants	4591 (45%)	Fièvre (81,4%)	199 (20%)
Nickel et al. (41) (Swiss Med Wkly. 2009 déc 26;139(51-52):731-737)	Suisse	1/06 au 23/10/2009	808	24 à 42 ans	43 (5%)	Fièvre (53%)	?
Chan et al. (42) (Emerg Med J. 2011 janv;28(1): 8-24)	Singapour	27/04 au 15/06/2009	1008	Adultes	31 (3%)	Fièvre (87%)	496 (49%) (97% des H1N1)
Cohorte de la Pitié	France	23/06 au 18/01/2010	122	16 à 87 ans	27 (22%)	Sensation fébrile (77%)	74 (61%)

Table 10 : cohortes des différents pays ayant étudié les syndromes grippaux se présentant aux urgences en période pandémique.

L'Organisation Mondiale de la Santé a été accusée d'influences commerciales dans sa prise de décision (43). L'ONG se défendra toujours, en prônant le principe de précaution (44) et demandera la réalisation par un comité d'experts indépendants de répondre à deux questions :

- la déclaration de la pandémie était elle justifiée ?

- les décisions et les actions de l'OMS ont elles été, d'une quelconque manière, influencées par les laboratoires pharmaceutiques ?

Le comité, composé de 29 experts venant de 28 pays différents, a publié un rapport préliminaire mi-mars 2011, qui blanchit totalement l'OMS sur les deux principales questions. En revanche, il est souligné que « l'OMS doit gérer beaucoup mieux les potentiels conflits d'intérêts » et que malgré des erreurs de communication, ils reconnaissent n'avoir « trouvé aucun élément montrant que des intérêts commerciaux auraient influé ou tenté d'influer sur les conseils donnés à l'OMS ou sur les décisions qu'elle a prises ».

Le rapport précise par ailleurs que « des définitions rigides » notamment des critères de sévérité, ont gêné la gestion de la pandémie.

L'OMS n'a pas été la seule entité dont la prise de décision a été critiquée. En France, la commission de l'assemblée nationale, composée du Dr J.P Door et J.C Lagarde (députés), a enquêté « sur la manière dont a été programmée, expliquée et gérée la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1). Le rapport (45) s'articule sur quatre axes :

- « Il s'avère que la campagne de vaccination a certes abouti, en termes de couverture vaccinale au regard des moyens engagés, à un résultat décevant mais, à vrai dire, que cette situation a été partagée par de nombreux autres pays »

- « Les pouvoirs publics se sont attachés, face aux doutes et incertitudes sur le comportement du virus, à faire une application responsable du principe de précaution qui les a conduits à décider d'une vaccination massive de la population et à négocier des contrats de commande de vaccins dans des conditions délicates »
- « Mais la campagne de vaccination, volontariste, s'est en pratique révélée sans doute d'une application trop rigide, malgré ses ajustements, car elle prenait appui sur des dispositifs prévus pour des pandémies plus graves, et reposait essentiellement sur des centres de vaccination dont le principe même était contesté »
- "La campagne de vaccination a été indéniablement boudée par les Français : le message sanitaire délivré par les pouvoirs publics a été opacifié par un véritable brouillard médiatique, tandis que la communication institutionnelle, utilisant des instruments traditionnels, n'a pas su prendre la mesure de l'état d'esprit de la population et réagir correctement pour susciter son adhésion."

La théorie du complot est représentative de la polémique qui fait rage autour de la pandémie A(H1N1) 2009.

Bien plus virulent que la grippe A elle même, les médias sont les principaux responsables de la propagation d'informations erronées et polémiques.

Par exemple, on peut citer l'émission américaine Alex Report Show, où sont intervenus le Dr Rima Laibow (défenseur et spécialiste de la médecine naturelle) et son mari, Bert Stubblebine, (ancien général de l'armée américaine). Ils certifient avoir la preuve que le virus est « génétiquement fabriqué et désignent l'armée responsable ». Allant encore plus loin, le vaccin représente pour eux un « poison visant à se débarrasser de nous et à en tirer profit ».

Par ailleurs, une plainte pour la prévention d'un génocide mondial est déposée auprès du FBI par la journaliste autrichienne Jane Burgermeister. La « journaliste d'investigation » affirme avoir des preuves d'actes bio-terroristes dans lesquels l'OMS, Barack Obama ou encore George Soros et le chancelier autrichien seraient impliqués.

En France, la polémique commence le 26 juillet 2009 avec l'interview donnée au Journal Du Dimanche par le Pr Bernard Debré qui qualifie la grippe H1N1 2009 de « grippette », et qui accuse le gouvernement d'être victime d'un battage médiatique international.

L'effet boule de neige s'amplifie avec la polémique sur la commande de 94 millions de doses de vaccins par la ministre de la santé mais également avec la dénonciation du marché des laboratoires pharmaceutiques concernant les antiviraux.

Tout cela conduit à la ré-accutisation du débat français concernant

l'innocuité des vaccins. Ils sont critiqués à plusieurs niveaux : risque de syndrome de Guillain-Barré avec la souche vaccinale, effets du squalène, effets du conservateur le Thiomersal contenant du mercure, ajouté à cela une crainte des conditions de production avec AMM accélérée. Au total, En France, sur les cinq millions de personnes vaccinées (90% de Pandemrix®) au 30 décembre 2009, l'Afssaps notifie un total de 2657 cas de signalement d'effets indésirables (environ 95% de cas « non-grave »)

Dans la même période, le Japon annonce 1900 notifications d'effets secondaires pour quinze millions de personnes vaccinées.

Le 1er décembre 2009, l'institut national de l'audio visuel publie ses statistiques : le 30 avril 2009 l'épidémie connaît « un pic » avec 41 sujets dans les journaux télévisés. On estime à 680 le nombre de sujets sur la grippe A entre septembre 2009 et janvier 2010.

Cette grande couverture médiatique a inquiété les français. Selon un sondage d'opinion réalisé fin avril 2009 par Harris Interactive pour le compte de la radio RTL, 40% des sondés se déclarent très ou assez inquiet pour la situation en France, 15% ne sont pas du tout inquiets.

En pratique, il s'agit par définition d'un événement qui perturbe le système de soins existant. Le plan grippe français a été étudié pour que la prise en charge soit la plus efficace possible.

A l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, centre référent parisien avec Bichat, une consultation dédiée a été mise en place. Elle dépendait du service de maladie infectieuse et permettait de recevoir les patients de 9h à 18h du lundi au vendredi. De 18h à 9h et les week-end et jours fériés, cette permanence était assurée par le service d'accueil des urgences, où un box de consultation était réservé. Ce dispositif est justifié en phase pré pandémique mais concourt à une désorganisation du système.

Il est donc important, suivant l'évolution de la pandémie de mettre en jeu rapidement les différents acteurs du système de soins.

Le recours au médecin généraliste est primordial (46), mais nécessite une éducation de la population et de ce fait une information claire et précise. Le plan national n'était sans doute pas assez précis en matière d'organisation des fonctions nécessairement assurées par les médecins de ville. L'apparition d'une pandémie amène à réguler une quantité plus importante d'appels et de flux et donc de procéder à un tri, de maintenir un accès aux soins pour une population devenue très inquiète et demandeuse, de contribuer à la réorganisation du système de soins dans des circonstances exceptionnelles. Durant la pandémie 2009, la DGS et le gouvernement français ont décidé d'intégrer le médecin généraliste tardivement dans le processus de prise en charge.

VI. Conclusion

La grippe A(H1N1) 2009 fut la première pandémie du 21ème siècle, malgré la controverse.

Elle a fait couler beaucoup d'encre et a été à l'origine d'une inquiétude mondiale, générée par les médias et les autorités qui ont eu recours au principe de précaution. Moins grave que prévue, elle aura surtout permis une prise de conscience générale. Les « plans grippes » des différents pays ont été revus, réactualisés et permettront une meilleure prise en charge des pandémies à venir.

De l'étude de notre cohorte, il ressort que le diagnostic clinique n'est pas aisé et que le diagnostic biologique peut se révéler fastidieux. Le développement de nouveaux outils diagnostiques pourrait être une piste à envisager.

L'organisation de la prise en charge est essentielle pour ne pas conduire à une destructuration du système de soins. Le recours aux différentes spécialités est nécessaire pour ne pas pénaliser ou délaisser les patients habituels, les autres diagnostics ne doivent pas être négligés.

Une collaboration est primordiale au niveau international, mais également à chaque niveau du système de soin pour lutter contre une pandémie.

VII. Bibliographie

1. Shapiro JS, Genes N, Kuperman G, Chason K, Richardson LD. Health information exchange, biosurveillance efforts, and emergency department crowding during the spring 2009 H1N1 outbreak in New York City. Ann Emerg Med. 2010 mars;55(3):274-279.

2. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009 mai;9(5):291-300.

3. Bell DM. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. Emerging Infect. Dis. 2006 janv;12(1):88-94.

4. WHO | Influenza [Internet]. [cité 2011 avr 26];Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/

5. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch. Intern. Med. 2000 nov 27;160(21):3243-3247.

6. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am. J. Epidemiol. 2008 avr 1;167(7):775-785.

7. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all

pandemics. Emerging Infect. Dis. 2006 janv;12(1):15-22.

8. OMS | Grippe aviaire: évaluation du risque de pandémie [Internet]. [cité 2011 avr 26];Available from: http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/fr/index.html

9. Brasseur JW. Pandemic influenza: a brief history and primer. JAAPA. 2007 janv;20(1):24-28.

10. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N. Engl. J. Med. 2009 juin 18;360(25):2605-2615.

11. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. N. Engl. J. Med. 2009 juill 16;361(3):225-229.

12. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science. 2009 juill 10;325(5937):197-201.

13. Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. N. Engl. J. Med. 2005 nov 24;353(21):2209-2211.

14. Lina B. [Epidemiology of A (H1N1) 2009 in France as of December 2009: summary and forecast]. Ann Fr Anesth Reanim. 2010 févr;29(2):83-84.

15. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove

MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science. 2009 juin 19;324(5934):1557-1561.

16. Chen MIC, Lee VJM, Lim W-Y, Barr IG, Lin RTP, Koh GCH, et al. 2009 influenza A(H1N1) seroconversion rates and risk factors among distinct adult cohorts in Singapore. JAMA. 2010 avr 14;303(14):1383-1391.

17. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. N. Engl. J. Med. 2009 déc 31;361(27):2619-2627.

18. Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. Science. 2009 oct 30;326(5953):729-733.

19. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis. 2007 avr;7(4):257-265.

20. Cao B, Li X-W, Mao Y, Wang J, Lu H-Z, Chen Y-S, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N. Engl. J. Med. 2009 déc 24;361(26):2507-2517.

21. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, Coleman LA, Meece JK, Vandermause M, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008-2009 (H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. JAMA. 2010 sept 8;304(10):1091-1098.

22. Díaz E, Rodríguez A, Martin-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). Chest. 2011 févr;139(2):382-386.

23. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA. 2009 nov 4;302(17):1888-1895.

24. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009 oct 17;374(9698):1351-1363.

25. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet. 2009 août 8;374(9688):451-458.

26. To KKW, Chan K-H, Li IWS, Tsang T-Y, Tse H, Chan JFW, et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. J. Med. Virol. 2010 janv;82(1):1-7.

27. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, et al. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. J Clin Virol. 2009 juill;45(3):191 - 5.

28. Ellis J, Iturriza M, Allen R, Bermingham A, Brown K, Gray J, et al.

Evaluation of four real-time PCR assays for detection of influenza A(H1N1)v viruses. Euro Surveill [Internet]. 2009 juin 4 [cité 2011 mars 16];14(22). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19497254

29. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). BMC Med. 2009;7:30.

30. Papenburg J, Baz M, Hamelin M-È, Rhéaume C, Carbonneau J, Ouakki M, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory- confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. Clin. Infect. Dis. 2010 nov 1;51(9):1033-1041.

31. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006207.

32. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. JAMA. 2009 nov 4;302(17):1865-1871.

33. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. N. Engl. J. Med. 2009 déc 17;361(25):2405-2413.

34. Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams

M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children [Internet]. Dans: The Cochrane Collaboration, Matheson NJ, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 2011 avr 26]. Available from: http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab002744.html

35. Christian MD, Hamielec C, Lazar NM, Wax RS, Griffith L, Herridge MS, et al. A retrospective cohort pilot study to evaluate a triage tool for use in a pandemic. Crit Care. 2009;13(5):R170.

36. Brouqui P, Vu Hai V, Nougairede A, Lagier J-C, Botelho E, Ninove L, et al. Improving the diagnostic efficiency of H1N1 2009 pandemic flu: analysis of predictive clinical signs through a prospective cohort. PLoS Curr. 1.

37. Angoulvant F, Bellettre X, Houhou N, Dexpert JB, Morin L, Siriez JY, et al. Sensitivity and specificity of a rapid influenza diagnostic test in children and clinical utility during influenza A (H1N1) 2009 outbreak. Emerg Med J [Internet]. 2010 oct 13 [cité 2010 oct 31];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943835

38. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N. Engl. J. Med. 2009 août 13;361(7):728-729.

39. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ, Grajales-Muñiz C, Robles-Pérez E, González-León M, et al. Infection and death from

influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. Lancet. 2009 déc 19;374(9707):2072-2079.

40. Torres JP, O'Ryan M, Herve B, Espinoza R, Acuña G, Mañalich J, et al. Impact of the novel influenza A (H1N1) during the 2009 autumn-winter season in a large hospital setting in Santiago, Chile. Clin. Infect. Dis. 2010 mars 15;50(6):860-868.

41. Nickel CH, Stephan FP, Dangel M, Blume K, Gehrisch R, Dumoulin A, et al. First wave of the influenza A/H1N1v pandemic in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2009 déc 26;139(51-52):731-737.

42. Chan WL, Goh HK, Vasu A, Lim BL, Seow E. Experience of a screening centre for influenza A/H1N1: the first 50 days. Emerg Med J. 2011 janv;28(1):18-24.

43. Godlee F. Conflicts of interest and pandemic flu. BMJ. 2010;340(jun03 4):c2947-c2947.

44. OMS | Lettre de l'Organisation mondiale de la Santé au BMJ [Internet]. [cité 2010 oct 31];Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/letter_bmj_20100608/fr/index.html

45. Lagarde JC, Door JC. [Report on behalf of the Investigating Committe on the way in which the influenza A (H1N1) vaccination campaign was planned, justified and managed.] Rapport fait de la commission d'enquête sur la manière dont a été programmé, expliquée et

gérée la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1) Assemblée nationale. Paris. 2010. http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-enq/r2698.pdf accessed on april 26, 2011. [in French].

46. Lee A, Chuh AAT. Facing the threat of influenza pandemic - roles of and implications to general practitioners. BMC Public Health. 2010;10:661.

VIII. Résumé

La pandémie de grippe A(H1N1) a marqué l'année 2009. L'apparition d'un nouveau virus contre lequel la population n'était pas immunisée a mis en alerte tous les systèmes de surveillance sanitaire.

Patients et méthode : L'analyse descriptive et rétrospective d'une cohorte de 131 patients se présentant aux urgences en période pandémique et testés par RT-PCR à la recherche du virus H1N1, nous permet de revenir sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, le parcours de soins et le traitement. Le nombre et le pourcentage de prélèvements ont été maxima en octobre 2009. 122 prélèvements ont pu être analysés, 27 patients (22%) sont atteints de grippe A. Les deux groupes sont comparables. Les symptômes cliniques se révèlent peu discriminants, seul la moitié des patients positifs recevra de l'Oseltamivir. Le signe fonctionnel le plus fréquent est la sensation fébrile. Les patients dont la PCR est négative reçoivent plus d'antibiotiques. 60% des patients seront hospitalisés dont un quart en secteur de réanimation.

Conclusion : l'augmentation de l'incidence des prélèvements positifs est concordante avec les données épidémiologiques de la pandémie en France. Le pourcentage élevé de patients hospitalisés n'est pas le reflet strict de la gravité mais aussi du respect des recommandations.

Mots clés : grippe A, H1N1 (2009), épidémiologie, symptômes, parcours de soins