



Pandémie de grippe : renforcer la préparation et l'action

Rapport du Secrétariat

1. Dans sa résolution WHA56.19, l'Assemblée de la Santé a fait part de sa préoccupation concernant l'absence générale de préparation à une pandémie de grippe. L'Assemblée a instamment invité les Etats Membres à élaborer et à mettre en oeuvre des plans nationaux de préparation aux pandémies de grippe et prié le Directeur général de continuer à jouer un rôle directeur en matière de préparation pour faire face aux pandémies, notamment en renforçant la surveillance mondiale de la grippe.

2. Depuis janvier 2004, à la suite d'événements touchant aussi bien la santé humaine que la santé animale, le monde est plus exposé à la menace d'une pandémie de grippe qu'il ne l'a été depuis 1968. Alors que les pandémies du passé étaient toujours précédées de signes précurseurs, avec une explosion du nombre des cas, les événements survenus en 2004 ainsi que les résultats de la surveillance épidémiologique et virologique ont constitué une mise en garde sans précédent concernant l'imminence possible d'une pandémie. Ils ont également offert une occasion unique de renforcer la préparation.

3. En raison de la nature des virus grippaux qui change constamment, il est impossible de prédire avec précision quand une pandémie surviendra, quelle sera la souche responsable et quelles seront la gravité de la maladie et ses répercussions internationales. On connaît toutefois bien les conditions favorisant l'émergence d'un virus pouvant provoquer une pandémie et l'on sait qu'elles sont de mieux en mieux remplies. Il est donc prudent que tous les pays, avec l'appui de l'OMS, entreprennent ou intensifient d'urgence des activités de préparation.

LA MENACE DE PANDEMIE

4. La crainte de l'imminence possible d'une pandémie de grippe est apparue en janvier 2004 quand la Thaïlande et le Viet Nam ont signalé leurs premiers cas humains de grippe aviaire provoqués par la souche H5N1 du virus grippal A. Ces cas ont été directement liés à des flambées sans précédent de grippe aviaire à H5N1 hautement pathogène chez les volailles, qui ont commencé en 2003 et ont

rapidement touché 8 pays d'Asie ;¹ toutes les conditions étaient réunies pour le début d'une pandémie sauf une, à savoir une transmission interhumaine efficace.

5. On a assisté à trois vagues successives de grippe aviaire à H5N1. La première, qui a entraîné la mort ou l'abattage de plus de 120 millions de volailles, a également provoqué 35 cas humains dont 24 mortels. Ces cas humains, survenus de janvier à mars 2004, n'ont toutefois touché que la Thaïlande et le Viet Nam. Les recherches épidémiologiques effectuées avec l'appui de l'OMS ont lié la plupart des cas humains à un contact direct avec des volailles malades dans des élevages domestiques, par opposition à des élevages commerciaux.

6. Des efforts de lutte massifs ont été introduits dans la plupart des pays afin d'éliminer le virus chez les volailles hôtes. Les plus importantes flambées chez les volailles, en Thaïlande et au Viet Nam, ont fortement diminué d'intensité au début mars 2004. Après une brève période, une résurgence a été constatée et à partir de juillet de nouvelles flambées ont été signalées au Cambodge, en Chine, en Indonésie, en Thaïlande et au Viet Nam. En août, la Malaisie a signalé sa première flambée. Si le nombre de volailles touchées a été beaucoup plus restreint au cours de cette deuxième vague (moins d'un million), on a de nouveau relevé des cas humains. D'août à octobre, 9 cas humains ont été signalés, dont 8 mortels, en Thaïlande (5) et au Viet Nam (4).

7. Une troisième vague de grippe aviaire chez les volailles a commencé en décembre 2004 en Thaïlande et au Viet Nam, avec des flambées détectées par la suite au Cambodge, en Indonésie et en République populaire démocratique de Corée. Le Cambodge a signalé son premier cas humain, qui s'est révélé mortel, au début février 2005. A mi-mars 2005, le Viet Nam avait signalé 24 cas humains au cours de la troisième vague, dont 15 mortels.

8. A mi-mars 2005, le virus H5N1 avait causé 74 cas humains confirmés, dont 49 mortels. Deux caractéristiques sont frappantes : la concentration écrasante des cas chez des enfants et des jeunes adultes précédemment bien portants, et la très forte mortalité. On ne peut actuellement expliquer ce tableau inhabituel. Il n'est pas davantage possible de calculer un taux de létalité fiable, car il se peut que des cas bénins ou asymptomatiques – désormais avérés – ne soient pas détectés, et aucune étude systématique n'a été effectuée pour estimer l'incidence de l'infection dans la population à risque. En outre, de récents travaux ont montré que des cas graves sans symptômes respiratoires sont également possibles, ce qui accroît le risque de non-détection et laisse penser que la charge de l'infection est peut-être plus importante que les cas notifiés ne l'indiquent.

EVOLUTION DE LA MENACE

9. Si le nombre des cas humains et des animaux touchés a été moins important que lors de la vague initiale, la deuxième et la troisième vague ont néanmoins présenté plusieurs caractéristiques inhabituelles qui, confirmées par les résultats de récentes études épidémiologiques et au laboratoire, font penser que le virus est peut-être en train d'évoluer dans un sens propre à favoriser de plus en plus le début d'une pandémie.

¹ Cambodge, Chine, Indonésie, Japon, République de Corée, République démocratique populaire lao, Thaïlande et Viet Nam.

10. On dispose actuellement d'éléments indiquant que le virus H5N1 est désormais endémique dans certaines parties d'Asie, ayant établi une niche écologique permanente dans les volailles. Le risque de nouveaux cas humains subsistera de même que les possibilités d'émergence d'un virus pouvant donner lieu à une pandémie. Des études comparatives entre des échantillons viraux prélevés à différentes périodes montrent que la souche H5N1 est devenue de plus en plus pathogène pour les volailles, plus résistante que dans le passé et capable de survivre plusieurs jours de plus dans l'environnement. Des éléments font également penser que l'éventail des mammifères hôtes du virus H5N1 est en train de s'élargir. Ainsi, on a récemment constaté que le virus provoquait une pathologie grave voire mortelle chez des espèces qu'on ne pensait pas être sensibles à un virus grippal A, par exemple le tigre en captivité (*Pantera tigris*) et le chat domestique infecté à des fins expérimentales.

11. Autre constatation surprenante, le virus H5N1 hautement pathogène a été détecté chez des oiseaux migrateurs morts. Le gibier d'eau est le réservoir naturel de tous les virus grippaux A et a historiquement été porteur de ce virus, dans une situation d'équilibre de l'évolution, de manière asymptomatique et sans succomber à la maladie. Récemment, on a démontré que des canards domestiques asymptomatiques excrétaient le virus H5N1 hautement pathogène, ce qui fait penser qu'ils jouent un rôle silencieux important dans le maintien de la transmission. Comme ces canards peuvent excréter d'importantes quantités du virus mortel sans présenter de signes d'une maladie visible, il a été difficile de donner à la population rurale concernée des conseils réalistes sur la façon d'éviter l'exposition au virus. Le rôle des canards domestiques comme réservoir silencieux du virus H5N1 peut contribuer à expliquer pourquoi il n'a pas été possible de faire remonter plusieurs cas humains récents à un contact avec des volailles malades.

12. La concentration actuelle de flambées de grippe aviaire chez les volailles, dans des zones rurales où la plupart des familles élèvent des canards et des poules ensemble et en liberté, est un sujet de préoccupation particulier, d'autant plus qu'il s'agit là d'une importante source de revenus et de nourriture pour les familles. De telles flambées peuvent ne pas être détectées ; la lutte est difficile et le risque d'exposition humaine plus important, par exemple lorsque les enfants jouent dans les zones où les volailles sont en liberté, lors de l'abattage ou quand les volailles sont apprêtées.

13. L'examen des cas les plus récents au Viet Nam semble révéler l'existence de nouveaux profils pathologiques ; on a notamment observé davantage de groupes de cas avec une possible transmission interhumaine limitée, des cas bénins ou asymptomatiques chez des personnes plus âgées, le premier cas chez un soignant et le premier cas chez un travailleur agricole. La plupart de ces faits nouveaux ont été constatés dans la même province au nord du pays.

EVALUATION DE LA MENACE

14. Lorsqu'on les considère ensemble, ces modifications de l'écologie de la maladie et du comportement du virus ont créé des occasions multiples pour l'apparition d'une pandémie virale soit après un événement de réassortiment, lorsqu'il y a échange de matériel génétique entre les virus humains et aviaires au cours d'une co-infection humaine ou porcine, ou par le biais d'un processus plus graduel de mutation adaptative. Personne ne peut prévoir comment la situation actuelle va évoluer. Les experts reconnaissent toutefois volontiers que le virus H5N1 présente un risque de pandémie considérable, et maintenant qu'il est devenu endémique, la probabilité d'une pandémie a augmenté.

15. Il y a eu trois pandémies au siècle dernier. Celles qui ont commencé en 1957 et en 1968 ont provoqué une importante morbidité et, d'après les estimations, plus de 3 millions de décès, pour la plupart chez les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets atteints d'affections chroniques sous-jacentes. En revanche, la pandémie de 1918 a probablement fait plus de 40 millions de morts,

principalement dans la tranche d'âge 15-35 ans. Les raisons de cette létalité exceptionnelle ne sont pas encore complètement élucidées.

16. La situation actuelle pourrait ressembler à celle qui a précédé la pandémie de 1918. Il semble qu'il y ait des similitudes entre le virus H5N1 et le virus de 1918 : la transformation progressive d'un virus aviaire en virus de type humain, la gravité de la maladie, sa concentration chez les sujets jeunes et en bonne santé et la survenue d'une pneumonie virale primaire en plus d'une pneumonie bactérienne secondaire (qui répond aux antibiotiques). Il ne faut pas oublier cependant qu'un virus de la grippe aviaire perdrait sans doute de sa pathogénicité s'il acquérait la transmissibilité accrue nécessaire pour déclencher une pandémie. Fait plus important pour la planification préalable, aucun virus du sous-type H5 n'a probablement jamais circulé parmi les humains, en tout cas pas du vivant de la population mondiale actuelle ; la vulnérabilité de la population à un virus pandémique du type H5N1 est universelle.

17. Les experts considèrent une pandémie de grippe comme l'une des urgences de santé publique dues à un pathogène naturel les plus importantes à l'échelle mondiale. Il est impossible de prévoir à quel moment se produira cet événement, mais la propagation internationale rapide est certaine quand apparaît un virus ayant les caractéristiques adéquates. Autrefois, les pandémies se répandaient par les voies maritimes et la propagation devenait mondiale au bout de six à huit mois. Comme on l'a vu avec le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), la propagation par les voies de transport aérien peut considérablement réduire ce délai. La rapidité de la propagation internationale n'a pas d'effet direct sur la mortalité mais peut compromettre la riposte si des flambées se produisent quasi simultanément dans de vastes régions du monde. Nombre des interventions de santé publique qui ont permis d'endiguer le SRAS seront inefficaces contre une maladie qui est beaucoup plus contagieuse, dont la période d'incubation est courte et qui peut se transmettre avant l'apparition des symptômes. Outre une forte augmentation des cas nécessitant des soins, une contagion aussi rapide entraîne généralement une grave pénurie de personnel dans les services de santé et autres services essentiels. Les conséquences sociales et économiques risquent d'être plus graves dans le monde d'aujourd'hui, caractérisé par l'interconnexion et l'interdépendance. C'est pourquoi il faut tout mettre en oeuvre pour profiter de l'occasion unique qui s'offre aujourd'hui de se préparer plus activement.

18. En mai 2004, les trois objectifs complémentaires de la riposte de santé publique internationale étaient d'éviter une pandémie, d'endiguer les flambées chez l'homme et d'éviter la propagation du virus, et de faire les recherches nécessaires pour mieux se préparer et mieux riposter, y compris en développant rapidement un vaccin contre le virus pandémique. L'évolution ultérieure de la situation a contraint à revoir ces trois objectifs.

19. Les chances d'éviter une pandémie reposaient au départ sur l'élimination du virus dans son réservoir animal. Malgré l'importance des moyens mis en oeuvre, des flambées ont continué de se produire dans les élevages de volaille. Il ressort des enquêtes de terrain réalisées sur les cas récents que les agriculteurs et leur famille constituent le groupe à risque le plus important. Les pouvoirs publics des pays touchés doivent continuer à leur communiquer des informations adaptées aux pratiques d'élevage en milieu rural sur les comportements dangereux à éviter. Des enquêtes ont mis en évidence un lien entre des cas récents et la pratique courante parmi les paysans qui vivent de l'agriculture de subsistance de tuer et de consommer les volailles quand certaines d'entre elles dans l'élevage présentent des signes de maladie ou commencent à mourir. Il reste primordial de repérer et d'abattre rapidement les volailles infectées. Les possibilités de traiter efficacement les patients diminuent du fait que les cas sont généralement détectés à un stade tardif de la maladie. Les travaux entrepris pour mettre au point un vaccin contre un virus pandémique ont avancé, mais trop lentement compte tenu de l'urgence de la situation.

MESURES DE PREPARATION

20. Les vaccins sont le principal moyen de prévenir la grippe et d'en réduire les conséquences sanitaires pendant une pandémie. En novembre 2004, l'OMS a organisé une réunion pour trouver les moyens d'accélérer la mise au point d'un vaccin contre un virus pandémique.¹ Les principaux fabricants de vaccins antigrippaux étaient représentés. Les participants se sont spécialement penchés sur les tâches qui incombent à l'industrie, aux autorités de réglementation, aux gouvernements et à l'OMS pour faire en sorte que ces vaccins soient disponibles rapidement et en quantité aussi élevée que possible.

21. Plusieurs fabricants travaillent à la mise au point d'un vaccin contre un virus pandémique et diverses stratégies, à court et à long terme, sont appliquées. Un nouveau vaccin contre la grippe saisonnière étant produit chaque année ou presque, tant l'industrie que les autorités de réglementation connaissent la marche à suivre concernant la mise au point, l'autorisation de mise sur le marché et la production des vaccins. Le virus H5N1, cependant, pose des problèmes particuliers : outre la menace qu'il constitue pour le personnel des sites de fabrication, il a un effet létal sur les oeufs de poule embryonnés, milieu type actuel utilisé pour la production de vaccins. Des problèmes spécifiques tiennent à la complexité accrue des techniques de production, aux exigences accrues en matière de sécurité biologique, aux droits de propriété intellectuelle pour les technologies protégées par des brevets, à la responsabilité en cas de réactions indésirables et à certaines complexités réglementaires.

22. Comme en sont convenus les participants, tous ces problèmes peuvent être résolus moyennant un effort concerté associant les gouvernements, l'industrie et les universitaires ; les rôles et responsabilités respectifs à cet effet ont été identifiés. Certaines solutions dépendent d'un financement public ; d'autres passent par un soutien à la recherche ; d'autres encore bénéficieront de la coordination internationale assurée par l'OMS. Pour gagner du temps, les participants ont recensé plusieurs activités pouvant être mises en oeuvre dès maintenant, en vue d'accélérer l'autorisation de mise sur le marché et la production d'un vaccin sûr et efficace dès le début d'une pandémie.

23. Le problème principal est l'insuffisance des approvisionnements par rapport aux besoins mondiaux. Les capacités de fabrication sont limitées et elles ne peuvent être augmentées rapidement. Si une pandémie se déclarait maintenant, aucun laboratoire pharmaceutique ne pourrait atteindre ses objectifs de production. Aux termes de la résolution WHA56.19, une meilleure utilisation des vaccins lors des épidémies saisonnières aidera à faire en sorte que les capacités de fabrication répondent à la demande en cas d'épidémie, et la couverture vaccinale des personnes âgées pendant les épidémies saisonnières doit être accrue. Bien que cette approche soit considérée comme la meilleure stratégie à long terme pour augmenter le potentiel de fabrication de tous les vaccins antigrippaux, des solutions plus immédiates sont nécessaires.

24. Un rang élevé de priorité a été accordé à l'étude des stratégies qui économisent l'antigène. La vaccination par voie intradermique pourrait multiplier les quantités de vaccin disponibles. L'inclusion d'un adjuvant dans la formulation des vaccins pourrait accroître l'efficacité de l'antigène en doses faibles, permettant ainsi de faire le meilleur usage possible des quantités limitées d'antigène et des capacités de fabrication limitées. Ces stratégies représentent actuellement le meilleur espoir de voir les pays qui ne disposent pas d'installations de fabrication se procurer un vaccin contre un virus

¹ Réunion informelle de l'OMS, des fabricants de vaccins antigrippaux, d'organismes nationaux d'autorisation de mise sur le marché et des représentants des gouvernements sur les vaccins contre les virus pandémiques de la grippe (Genève, 11-12 novembre 2004). Rapport succinct : http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3/en/.

pandémique. Au début d'une pandémie, les fabricants arrêteront de produire les vaccins saisonniers trivalents (qui protègent contre trois souches) et commenceront à fabriquer un vaccin monovalent qui protège seulement contre le virus pandémique, augmentant ainsi sensiblement le nombre de doses pouvant être produites dans un laps de temps donné. Deux doses, cependant, pourront être nécessaires pour protéger des populations encore non immunisées.

25. Les capacités de fabrication des vaccins antigrippaux sont concentrées en Amérique du Nord, en Australie, en Europe et au Japon. Dans ces zones, le développement des vaccins relève des laboratoires pharmaceutiques et des gouvernements, mais les besoins en vaccins seront mondiaux. En cas de pandémie, on pense que les pays qui disposent de moyens de fabrication réguleront la production au niveau national.

26. L'antigène qui protège contre le sous-type de virus H5 peut être produit en quantité et stocké. Dans le passé, un vaccin contre une grippe pandémique n'aurait pu être stocké à l'avance puisqu'il était impossible de prévoir lequel des 13 sous-types de virus de la grippe non humaine serait la souche responsable. Toutefois, vu le potentiel pandémique du virus H5N1 en Asie, le stockage d'un vaccin utilisable en cas de pandémie due à la souche H5N1 est l'un des moyens de se préparer à une pandémie, et c'est ce que font, ou envisagent de faire, certains pays. Même si le virus pandémique de sous-type H5 en cause présente des mutations par rapport à la souche H5N1 actuelle, un vaccin protégeant contre une infection due à cette souche pourrait assurer une protection équivalente ou presque. Des stocks d'un vaccin anti-H5N1 seraient utiles pendant la phase initiale d'une pandémie en attendant que commence la production d'un vaccin sur une grande échelle.

27. Les antiviraux, qui peuvent être stockés à l'avance, jouent des rôles importants mais différents, maintenant et au début d'une pandémie. Les coûts élevés et les quantités limitées constituent toutefois des obstacles. Trois possibilités se présentent pour l'utilisation d'antiviraux, dont certains sont considérés comme efficaces contre l'infection par H5N1 chez l'homme. La première possibilité est l'utilisation de ces médicaments pour soigner des malades infectés par H5N1 et pour prévenir l'infection des contacts proches, notamment les membres de la famille et les personnels soignants ; cette utilisation est actuellement pratiquée. Tous les antiviraux devant être administrés peu après l'apparition des symptômes, le dépistage des cas, généralement tardif, constitue un problème critique.

28. La deuxième possibilité est l'utilisation des antiviraux lorsque la surveillance indique que la transmissibilité du virus progresse. L'administration de médicaments à tous les membres d'une communauté où l'on observe des grappes de cas mettrait fin à l'amélioration de la transmissibilité du virus ou en différerait la propagation internationale.

29. La troisième possibilité se présente une fois qu'une pandémie s'est déclarée. En attendant que des vaccins soient disponibles, les antiviraux seront la principale intervention médicale pour réduire la morbidité et la mortalité, priorité absolue dès lors qu'une pandémie s'est déclarée. Plusieurs pays constituent actuellement des stocks d'antiviraux et ces commandes anticipées devraient entraîner l'accroissement futur des capacités de fabrication. Du fait des capacités accrues, le monde sera mieux à même de faire face aux futures pandémies dues à un virus grippal quel qu'il soit.

30. Un large éventail d'interventions non médicales – amélioration de l'hygiène personnelle, quarantaine, recherche des contacts et restrictions imposées aux voyages – pourrait réduire les possibilités de transmission au début d'une pandémie et ralentir la propagation internationale. Ces interventions sont valables pour tous les pays. Il est particulièrement important d'envisager leur utilisation pendant une pandémie, car elles constitueront les principaux instruments de protection en attendant des approvisionnements accrus en vaccins. L'OMS a publié des recommandations concernant l'utilisation d'une trentaine d'interventions non médicales à différentes phases entre une

situation pré-pandémique et la déclaration d'une pandémie.¹ Autre preuve de leur importance, tout ralentissement de la propagation internationale au début d'une pandémie représente un gain de temps pour l'augmentation des approvisionnements en vaccins ; chaque jour gagné peut signifier un supplément de 5 millions de doses de vaccins.

31. Les participants à une autre consultation de l'OMS organisée en décembre 2004 ont recommandé d'apporter plusieurs modifications au plan OMS de préparation à une pandémie de grippe.² Ce document, qui sert de base à la plupart des plans de préparation nationaux, décrit une démarche progressive dans laquelle une séquence d'événements épidémiologiques déclenche une série d'activités nationales et internationales, y compris celles que nécessite la mise au point d'un vaccin. Les révisions suggérées prennent en compte les niveaux supplémentaires d'alerte et les activités connexes indispensables quand une flambée chez l'animal risque de provoquer une pandémie. Elles seront particulièrement utiles aux pays où des flambées de grippe aviaire se produisent chez les animaux.

32. Etant donné la gravité de la situation actuelle, tous les pays doivent entreprendre des activités de préparation. Dans les pays touchés, la vigilance renforcée vis-à-vis des groupes de cas de maladie respiratoire offre un mécanisme d'alerte précoce important pour tous les pays. C'est maintenant, avant que ne se déclenche une pandémie, que s'offre la meilleure occasion de collaborer au plan international pour mieux se préparer et pour accélérer le développement d'un vaccin.

33. Le Conseil exécutif a examiné la question de la pandémie de grippe : préparation et action, à sa cent quinzième session.³ Il a reconnu la gravité de la menace pour tous les pays et souligné la nécessité d'intensifier les mesures visant à se préparer à y faire face dans un esprit de solidarité mondiale. De profondes préoccupations ont été exprimées concernant la disponibilité insuffisante de vaccins et d'antiviraux et leurs prix inadéquats. L'appui de l'OMS a été demandé dans ce domaine afin d'intensifier le système mondial d'alerte et d'action et de continuer à communiquer rapidement les informations voulues.

MESURES A PRENDRE PAR L'ASSEMBLEE DE LA SANTE

34. L'Assemblée de la Santé est invitée à examiner le projet de résolution contenu dans la résolution EB115.R16.

= = =

¹ Consultation OMS sur les interventions de santé publique prioritaires avant et après une pandémie de grippe (Genève, 16-18 mars 2004), document WHO/CDS/CSR/RMD/2004.9, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/consultation/en/.

² Influenza pandemic preparedness plan: the role of WHO and guidelines for national and regional planning (Genève, avril 2004), document WHO/CDS/CSR/EDC/99.1, disponible (en anglais seulement) à l'adresse : http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_EDC_99_1/en/.

³ Voir le document EB115/2005/REC/2, procès-verbal de la onzième séance, section 1 (version française en préparation).