

La nouvelle souche grippale A/New Jersey/76 *

Le présent Mémoire examine les renseignements disponibles au sujet de la nouvelle souche de virus grippal, A/New Jersey/76 (Hsw1N1), apparue pour la première fois en février 1976, à Fort Dix, NJ, Etats-Unis d'Amérique. Des recommandations concernant les mesures à prendre pour détecter toute propagation de cette souche et pour faire face à une éventuelle épidémie sont données.

Depuis octobre 1975, une vague de grippe principalement associée à la souche virale A/Victoria a été signalée par 37 pays de l'hémisphère nord. Dans la majorité des régions, elle a entraîné des épidémies modérées, atteignant quelquefois des pays dans leur totalité. On prévoit qu'au cours de la prochaine saison de grippe, des poussées associées à la souche A/Victoria se produiront dans d'autres régions jusqu'ici épargnées.

Outre la souche A/Victoria, des souches A/England/864/75 ont été découvertes en petit nombre dans diverses parties du monde (Royaume-Uni et quelques autres pays d'Europe, Afrique septentrionale, Singapour, Corée et Jamaïque), et des souches A/Tokyo/1/75 ont été trouvées au Japon (où elles étaient cependant plus rares que les souches A/Victoria) et en quantité limitée en France. Des souches A/Port Chalmers/1/73, analogues à celles de la saison de grippe 1974-75, sont encore isolées actuellement avec les souches A/Victoria au Guatemala et au Brésil. Un cas de A/Port Chalmers/1/73 a été signalé au Canada.

Dans l'hémisphère sud, la saison de grippe a commencé plus tôt que d'habitude en Nouvelle-Zélande, au Chili, en Afrique du Sud et aux Fidji, où l'on a observé des poussées associées aux souches A/Victoria.

LE VIRUS GRIPPAL NEW JERSEY

Une importante augmentation de l'incidence des infections des voies respiratoires a été observée en janvier 1976 à Fort Dix, NJ, Etats-Unis d'Amérique.

* Le présent Mémoire a été préparé par les auteurs dont les noms figurent à la page 317, lors d'une Consultation qui a eu lieu à Genève, Suisse, en avril 1976. Les demandes de tirés à part doivent être adressées à: Service des Maladies à Virus, Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse. La version anglaise a été publiée dans le Vol. 53, N° 1 (1976).

Un cas mortel de pneumonie virale sans complication bactérienne s'est produit le 4 février. Le personnel sanitaire de l'Etat du New Jersey, en collaboration avec l'armée, a examiné du matériel d'autopsie provenant de ce cas et des produits d'écouvillonnages pharyngés pratiqués sur des malades venus consulter au dispensaire. Onze isollements ont d'abord été obtenus dont 7 ont été identifiés comme ressemblant à la souche A/Victoria/3/75. Les 4 autres (dont celui provenant du cas mortel) ont été identifiés le 13 février par le Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour la Grippe, d'Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique, comme étroitement apparentés au virus Hsw1N1 de la grippe porcine. L'authenticité des isollements a été confirmée dans deux laboratoires par réisolement du virus à partir des prélèvements originaux. Un autre isolement de virus Hsw1N1 a été signalé plusieurs jours après.

Fort Dix est une base d'instruction comptant environ 12 000 hommes. Elle accueille chaque semaine des recrues originaires de 15 Etats. Chaque recrue fait d'abord un stage de trois à cinq jours au centre d'incorporation pour mise au courant, vaccination (grippe et adénovirus), et affectation à une compagnie d'instruction. Puis, une fois affectées aux différentes compagnies, les recrues sont cantonnées dans le secteur de leur compagnie pendant 2 semaines et dans la base pendant 4 semaines. Pendant tout ce temps, elles n'ont aucune occasion de contact avec des porcs.

Une enquête sérologique approfondie à Fort Dix a porté à 12 le nombre total de cas confirmés d'infection par un virus ressemblant à celui de la grippe porcine. D'autres études séro-épidémiologiques ont montré que: 1) à leur arrivée, une très faible proportion des recrues (environ 5%) possédaient des anticorps anti-virus de la grippe porcine; 2) la fréquence de ces anticorps était de 25 à 63% dans les compagnies où les cas reconnus se sont

produits; 3) il n'a pas été observé d'accroissement des titres d'anticorps anti-virus New Jersey chez les recrues ayant quitté la base avant le 5 janvier ni chez celles qui y sont arrivées après le 16 février; 4) environ 500 infections grippales New Jersey ont pu survenir pendant les 4 à 5 semaines de cette poussée; et 5) il a été difficile d'estimer le taux d'atteintes cliniques pendant cette période à cause de l'existence simultanée d'une épidémie de grippe A/Victoria et de la vaccination antigrippale; l'analyse des observations cliniques faites sur les cas confirmés a montré que la maladie (à l'exception du cas mortel) était analogue à celle provoquée par la souche A/Victoria. Des recherches ultérieures n'ont pas révélé l'origine de l'épidémie ni la présence de virus grippal parmi les porcs de la région.

Des études de grande envergure ont été entreprises dans le voisinage de Fort Dix pour déterminer si le virus ne s'était pas propagé dans la population. Les enquêtes séro-épidémiologiques ont été compliquées par le fait que certaines personnes pouvaient avoir des anticorps IH contre le virus porcin. Par exemple, la fréquence de l'anticorps dans la population urbaine était d'environ 95% parmi les personnes de plus de 50 ans, de 28% parmi celles de 31 à 50 ans et de 5 à 8% chez les sujets de moins de 30 ans. Parmi les personnes de moins de 50 ans, les titres des anticorps étaient faibles et, dans la plupart des cas, traduisaient probablement une exposition multiple à des virus A hétérologues. Pour l'interprétation des résultats sérologiques, il faut en outre tenir compte du fait que les titres des anticorps IH hétérotypiques réagissant avec le virus de la grippe porcine peuvent augmenter chez 3% des sujets atteints d'infection à A/Port Chalmers ou A/Victoria et chez 11% des sujets vaccinés contre les souches A/Port Chalmers et A/England.

Aux Etats-Unis d'Amérique, en dehors de Fort Dix, le sérodiagnostic a révélé des infections à virus porcin (titre d'anticorps multiplié par 4 ou plus) chez un garçon de 8 ans (Wisconsin, octobre 1975) et chez une femme de 40 ans atteinte de pneumonie (Virginie, décembre 1975). Ces deux personnes avaient été en contact avec des porcs. Une élévation du titre d'anticorps a également été observée en Virginie chez un homme de 55 ans qui avait contracté une pneumonie à la fin de décembre 1975, sans avoir toutefois eu de contact avec des porcs. En dehors de Fort Dix, aucun virus ressemblant à celui de la grippe porcine n'a été isolé chez l'homme aux Etats-Unis d'Amérique, à la seule exception d'un virus isolé chez un sujet atteint

de maladie d'Hodgkin et décédé à la fin de l'automne 1974 dans le Minnesota. Ce sujet avait également été en contact étroit avec des porcs.

Le 4 mars 1976, le Center for Disease Control, Atlanta, GA, et les services de santé de 15 Etats ont entrepris une enquête parmi les familles et les contacts de 22 recrues susceptibles d'avoir introduit le virus A ressemblant à celui de la grippe porcine à Fort Dix au début janvier. Sur les 168 sujets dont on a obtenu du sérum, 19 avaient des titres positifs à l'égard de l'antigène A/New Jersey. Parmi ces derniers, 13 étaient âgés de plus de 40 ans ou avaient été fréquemment en contact avec des porcs; parmi les 6 personnes restantes, 4 avaient été en contact, à son foyer, avec une recrue originaire de Pennsylvanie. L'étude des sérums prélevés chez 200 camarades d'école de ces contacts n'a montré aucun indice de diffusion du virus dans la collectivité.

Les pandémies de 1957 et 1958, provoquées par de nouvelles souches, avaient été précédées de petites poussées. Bien que l'épisode de Fort Dix se soit produit pendant la saison de la grippe, aucune autre poussée n'a été signalée jusqu'ici.

Au Royaume-Uni, 6 volontaires de moins de 30 ans, dont on s'était assuré qu'ils étaient dépourvus d'anticorps décelables à l'égard du virus A/New Jersey/76/(Hsw1N1), ont été infectés par voie intranasale avec un virus A/New Jersey/8/76 ayant subi un petit nombre de passages en œufs (matériel de sixième passage isolé dans des œufs exempts d'agents pathogènes spécifiques, à la dilution terminale). Ces études ont été faites, sous isolement, au Common Cold Research Centre de Salisbury. Tous les volontaires ont excrété du virus jusqu'à 3 à 4 jours après l'inoculation. On a observé des symptômes de grippe modérés chez l'un deux, et légers chez deux autres; les trois derniers volontaires sont restés sous isolement jusqu'à ce qu'ils n'hébergent plus de virus. Ces résultats cliniques diffèrent des observations antérieures faites sur des volontaires, car les souches Hsw1N1 isolées du porc n'avaient pas provoqué de maladie chez l'homme. Par contre, ils concordent avec ceux de certaines autres études sur des volontaires infectés avec des souches grippales d'origine humaine.

Des enquêtes sérologiques effectuées à Hong Kong, au Canada et dans plusieurs pays d'Europe ont montré que la fréquence des anticorps anti-Hsw1 chez l'homme y était plus faible qu'aux Etats-Unis d'Amérique. Il reste à établir si ce résultat traduit des différences réelles ou des différences dans les techniques d'épreuve.

MESURES PRISES PAR L'OMS FACE A L'ÉPIDÉMIE DU
NEW JERSEY

Après que le Centre collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour la Grippe, d'Atlanta, eut signalé qu'un virus de la grippe porcine avait été identifié dans un cas mortel, et après examen des résultats des premières enquêtes épidémiologiques faites par ce centre, il a été convenu le 16 février 1976 que les renseignements fournis seraient diffusés simultanément par l'OMS et les autorités sanitaires des Etats-Unis d'Amérique. A mesure que de nouveaux renseignements lui sont parvenus, l'OMS les a diffusés dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* ou des lettres circulaires aux centres nationaux de la grippe, demandant à ces derniers de renforcer la surveillance. Dans les trois semaines, de l'antigène A/Mayo Clinic/103/74 inactivé et des sérums spécifiques ont été envoyés à tous ces centres. Des souches de recombinants ont ensuite été mises à la disposition des laboratoires pour la production de vaccins, ainsi qu'il est indiqué ci-dessous.

PROGRAMMES DE VACCINATION PRÉVUS

Etats-Unis d'Amérique

D'après des enquêtes sérologiques récentes, la plupart des personnes de plus de 50 ans possèdent des anticorps anti-virus A/New Jersey/76, et donc bénéficient probablement d'un certain degré de protection. Toutefois, comme les sujets de ce groupe d'âge se sont toujours révélés les plus exposés aux risques de complications mortelles, on estime qu'il faut les immuniser avec des vaccins de type A/New Jersey. On prévoit de vacciner toute la population en 1976 contre la grippe A/New Jersey/76 en administrant du vaccin bivalent (A/New Jersey et A/Victoria) aux groupes à haut risque, et du vaccin monovalent (A/New Jersey) aux autres. Bien que la grippe soit d'ordinaire une maladie de gravité modérée se limitant d'elle-même, les autorités américaines estiment que la forte surmortalité observée lors des grandes épidémies justifie qu'on entreprenne à l'avance une campagne de vaccination de masse, bien qu'il soit tout à fait possible que l'épidémie ne se produise pas. Du vaccin antigrippal B/Hong Kong/5/72 monovalent sera également distribué.

Canada

Pour les mêmes raisons que les Etats-Unis d'Amérique, le Canada a décidé d'organiser des

vaccinations de masse contre la souche A/New Jersey, mais son plan diffère par certains points de celui des Etats-Unis. En effet, il prévoit: a) l'administration de vaccin bivalent (A/New Jersey et A/Victoria) aux groupes à haut risque, et b) l'administration de vaccin monovalent (A/New Jersey) aux personnes de 20 à 50 ans (le groupe de 20 à 40 ans étant le plus menacé), priorité étant donnée aux agents des services essentiels. Il n'est pas conseillé de vacciner systématiquement les nourrissons et les enfants contre la grippe A/New Jersey étant donné l'incidence et la gravité accrues des réactions indésirables au vaccin chez les sujets de moins de 16 ans.

Autres pays

Au moment de la Consultation, de nombreux pays n'avaient pas encore arrêté de politique quant à la production et à l'administration d'un vaccin de type A/New Jersey, mais quelques-uns avaient commencé à prendre des mesures pour en inclure dans les vaccins actuellement recommandés, en limitant la vaccination aux groupes à haut risque. Le Royaume-Uni a proposé un vaccin trivalent composé de A/Victoria/3/75 (400 UI par dose), A/New Jersey/76 (dose non encore fixée), et B/Hong Kong/5/72 (300 UI par dose).

D'autres pays, comme l'URSS, constituent une réserve suffisante de vaccin monovalent de type A/New Jersey inactivé, afin de parer à des épidémies dues à de telles souches si l'on venait à constater une propagation de ce virus.

PRÉPARATION DU VACCIN

La souche porcine classique Hsw1N1 était incorporée au vaccin militaire des Etats-Unis d'Amérique de la fin des années 50 jusque vers 1965. Comme on disposait encore de réserves de semence, on a d'abord envisagé de s'en servir pour produire des vaccins contre les souches actuelles ressemblant à celles de la grippe porcine. Toutefois, l'analyse antigénique plus poussée des souches A/New Jersey/76 (Hsw1N1) a révélé qu'elles présentaient un glissement antigénique modéré par rapport à la souche porcine classique. On a donc décidé, pour l'usage général, de retenir comme souches vaccinales les isoléments de A/New Jersey/76 ou leurs recombinants à haut rendement. Une souche du recombinant X.53 a été mise à la disposition des laboratoires pour la production de vaccin le 24 mars 1976, et une autre souche de recombinant (NIB-3),

le 6 avril. Toutes deux ont été préparées par recombinaison des antigènes de surface de la souche New Jersey avec le virus PR8 atténué.

Comme on l'a déjà dit, le Canada, l'URSS, le Royaume-Uni et les Etats-Unis d'Amérique ont arrêté des plans pour la production de vaccin. Ces quatre pays produiront des vaccins inactivés répondant à leurs normes élevées de fabrication. Pour l'antigène viral New Jersey, le nombre d'unités par dose n'a pas encore été fixé définitivement. Le Royaume-Uni et les Etats-Unis d'Amérique ont prévu d'évaluer la réponse immunitaire et les réactions adverses à diverses doses de vaccin anti-virus New Jersey dans différents groupes d'âge. Les résultats de ces études guideront le choix de la dose d'antigène donnant une réponse immunitaire maximale et un minimum de réaction adverse.

On suppose qu'en vue du stockage, le vaccin sera gardé à +4°C. Dans la plupart des pays, l'expérience a montré que la congélation et décongélation du vaccin lui faisait perdre son activité.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

1. En janvier 1976, les virus A/New Jersey/76 (Hsw1N1) ont provoqué des poussées de grippe à Fort Dix, NJ, Etats-Unis d'Amérique, environ 500 hommes ayant été infectés. De vastes enquêtes menées aux Etats-Unis ont montré qu'il n'y avait pas eu d'autres infections depuis lors. Il est tout à fait possible qu'il se soit agi d'un événement isolé, intéressant exclusivement une population de recrues, et qui ne conduira pas à de grandes épidémies comme celles de 1957-58 et 1968-69.

2. Actuellement, l'utilisation de vaccins préparés avec les nouvelles souches épidémiques est le seul moyen recommandé pour modifier l'incidence de la grippe chez l'homme. Mais, si utile soit-elle pour prévenir la maladie au niveau individuel et pour en limiter la diffusion dans les collectivités bien vaccinées, une telle mesure est impuissante à maîtriser ou à prévenir la propagation de la grippe dans le monde. En conséquence, si des épidémies de grande envergure venaient à se produire, il faudrait recourir à d'autres mesures, notamment dans les pays où le vaccin ne sera disponible, au mieux, qu'en quantité limitée. D'ailleurs, même si l'on disposait partout de vaccin, les problèmes logistiques d'une vaccination à grande échelle seraient souvent insurmontables. Il faut donc que les autorités sanitaires renseignent les milieux médicaux et le

public sur le comportement épidémiologique et clinique de la maladie, ainsi que sur des méthodes simples de traitement des cas non compliqués; en outre, elles doivent préparer des plans permettant de parer à toute éventualité et adapter les services de santé existants à une situation potentiellement exceptionnelle. Il faut, partout où c'est possible, envisager de constituer des stocks d'antibiotiques appropriés et d'autres médicaments utiles.

3. Il convient d'accroître la surveillance aux niveaux national et international afin de détecter toute propagation éventuelle de souches de type A/New Jersey chez l'homme et le porc. A cet effet, l'Organisation mondiale de la Santé procurera aux centres nationaux de la grippe des quantités suffisantes d'antigène d'épreuve approprié et de sérums spécifiques pour les enquêtes sérologiques et l'identification des virus isolés. Il convient également d'inciter les autorités vétérinaires locales à collaborer à cet effort de surveillance.

Il est recommandé d'utiliser des œufs embryonnés pour l'isolement des souches de type A/New Jersey car les cultures de cellules rénales de singes rhésus se sont révélées moins sensibles. Les souches nouvellement isolées réagissant avec les sérums anti-Hsw1N1 devront être envoyées immédiatement aux centres collaborateurs de l'OMS d'Atlanta^a ou de Londres (Mill Hill ou Colindale).^b Tout renseignement relatif à des infections humaines dues à un virus ressemblant à celui de la grippe porcine devra être envoyé systématiquement à l'Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

4. Il convient d'accorder plus d'attention à l'écologie des virus grippaux, notamment en ce qui concerne les interrelations entre les virus humains et animaux. L'incident de Fort Dix montre clairement que ce travail doit être considérablement élargi, surtout dans les domaines des méthodes de surveillance, de l'isolement et de l'identification des souches grippales provenant de réservoirs animaux, et en vue de dresser de meilleures cartes de la répartition géographique des gripes animales

^a WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Center for Disease Control, Atlanta, GA, 30333, Etats-Unis d'Amérique.

^b WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, Angleterre; et WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Central Public Health Laboratory, Virus Reference Laboratory, Colindale Avenue, London NW9 5HT, Angleterre.

dans le monde. La possibilité d'éradiquer la grippe parmi les porcs devrait être envisagée.

5. Comme l'a recommandé l'Organisation mondiale de la Santé en janvier 1976, il faut poursuivre la fabrication de vaccins A/Victoria/3/75 et B/Hong Kong/5/72. En effet, il n'est pas exclu que ces souches ou des souches voisines puissent circuler au cours de la prochaine saison de grippe. En outre, les pays qui produisent actuellement du vaccin antigrippal doivent entreprendre la production d'un vaccin inactivé à partir de souches A/New Jersey ou de leurs recombinants à haut rendement. Deux recombinants de A/New Jersey/76 (Hsw1N1) et de A/PR/8/34 sont maintenant disponibles et peuvent être obtenus auprès de l'Organisation mondiale de la Santé. Des recommandations concernant l'activité et les doses seront communiquées lorsque les résultats des prochains essais de vaccins seront connus.

Trois stratégies d'utilisation d'un vaccin inactivé contre les souches de type A/New Jersey peuvent être envisagées:

- a) stocker le vaccin en vrac pour l'utiliser en cas d'urgence si les données épidémiologiques révélaient une nouvelle propagation du virus;
- b) l'associer aux vaccins actuellement recommandés;
- c) l'administrer sous forme de vaccin monovalent.

Il appartient à chaque pays produisant actuellement des vaccins de décider, notamment à la lumière des renseignements qui seront fournis par le réseau de surveillance dans les mois qui viennent, quelle est celle de ces stratégies qui répond le mieux à ses ressources et à ses besoins.

6. La vaccination par voie intradermique à faible dose a été proposée comme moyen de réduire notablement la quantité de vaccin nécessaire. Toutefois, si ce procédé s'est révélé efficace pour les rappels, il l'est moins pour la primovaccination et n'est donc pas recommandé pour les vaccins de type A/New Jersey.

7. Tant qu'il n'y a pas de rapport signalant une nouvelle propagation du virus, l'utilisation de vaccins vivants atténués préparés à partir de la souche A/New Jersey doit être limitée à des études expérimentales exécutées dans des conditions appropriées de «confinement». Une extrême prudence est de rigueur à cause du danger de voir la souche retrouver sa virulence ou se recombiner avec

d'autres souches grippales, ce qui risquerait d'aboutir à sa propagation à des hôtes humains ou animaux sensibles.

* * *

- F. Assaad, service des Maladies à virus, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- N. McK. Bennett, Fairfield Hospital, Fairfield, Australie.
- T. A. Bektimirov, Département de l'Institut de Recherche scientifique de Moscou pour les Préparations virales, Moscou, URSS.
- H. Bijkerk, Service des Maladies transmissibles, Ministère de la Santé publique et de l'Hygiène du Milieu, Leidschendam, Pays-Bas (*Rapporteur*).
- P. Brès, Chef du service des Maladies à Virus, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- W. K. Chang, Medical and Health Department, Virus Unit, Queen Mary Hospital, Hong Kong.
- Chang Yi-hao, Service des Vaccins, Institut des Substances biologiques de Pékin, Pékin, Chine.
- W. C. Cockburn, Directeur de la Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- P. J. Delon, service de Surveillance épidémiologique des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- S. Dittmann, Division de l'Inspection nationale d'Hygiène, Ministère de la Santé publique de la République Démocratique Allemande, Berlin, RDA.
- I. Dömök, Division d'Epidémiologie et de Microbiologie, Institut national d'Hygiène, Budapest, Hongrie.
- W. R. Dowdle, Director, Virology Division, Bureau of Laboratories, Center for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*).
- H. Fukumi, Vice-Directeur général de l'Institut national de la Santé, Tokyo, Japon.
- J. Furesz, Directeur du Bureau des Substances biologiques, Direction des Drogues (Médicaments), Ministère de la Santé nationale et du Bien-Être social, Ottawa, Canada.
- C. Hannoun, Unité d'Ecologie virale, Institut Pasteur, Paris, France.
- L. A. Heller, Laboratoire national de Bactériologie, Stockholm, Suède.
- M. Kaplan, Directeur du Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- Kuo Yuan-chi, Institut d'Epidémiologie, Académie chinoise des Sciences médicales, Pékin, Chine.

- M. Koch, Institut Robert Koch, Berlin, République fédérale d'Allemagne.
- D. K. Lvov, Institut Ivanovskij de Virologie, Moscou, URSS.
- J. D. Millar, Director, Bureau of State Services, Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique.
- M. F. Paccaud, Section de Virologie, Institut d'Hygiène, Genève, Suisse.
- M. Pereira, Virus Reference Laboratory, Central Public Health Laboratory, Londres, Angleterre.
- F. T. Perkins, Chef du service des Produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.
- G. C. Schild, Head, Division of Viral Products, National Institute for Biological Standards and Control, Londres, Angleterre.
- J. J. Skehel, National Institute for Medical Research, Division of Virology, Londres, Angleterre.
- M. Vicente, Institut de Bactériologie du Chili, Santiago, Chili.
- V. M. Ždanov, Directeur de l'Institut Ivanovskij de Virologie, Moscou, URSS (*Président*).
-