

# De la grippe porcine à la grippe humaine:

## **La pandémie due au virus influenza A (H1N1) 2009**

Marc P Girard  
1<sup>er</sup> avril 2010

## Introduction

- **La grippe**, sous ses **formes pandémique, zoonotique ou saisonnière**, demeure un **problème de santé public majeur** en médecine humaine.
- Le virus de la grippe, un **orthomyxovirus**, connaît plusieurs **sous-types** (**A et B** notamment) pathogènes pour l'homme et les animaux
- **Le virus évolue constamment** pour échapper à la pression de sélection de la barrière immunitaire et de nouvelles souches émergent, créant les **épidémies de grippe saisonnière**. Plusieurs milliers de personnes en meurent chaque année (3 à 5000 en France), **surtout parmi les > 65 ans**.

## Les pandémies

- On assiste de temps à autres à l'émergence de souches de virus grippal **totalemment nouvelles**, qui résultent de l'**échange accidentel de segments d'ARN génomique (réassortiment)** entre souches de virus humaines, porcines et/ou aviaires.
- Ce phénomène, qui survient notamment chez le porc, est à l'origine des **pandémies de grippe de 1918-1919 (H1N1)**, **1957 (H2N2)** et **1968 (H3N2)**

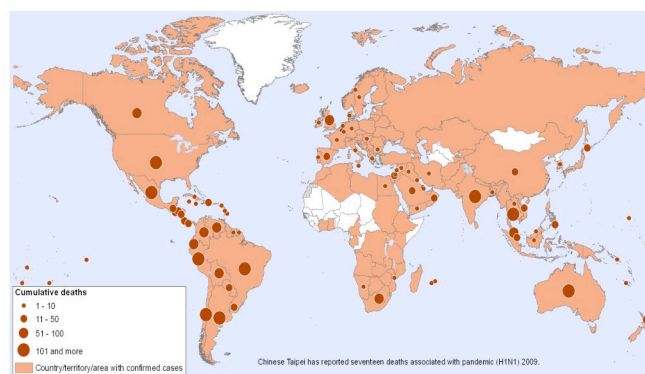
## Bref historique

- **25 avril 2009**: Mexico City → plusieurs cas de grippe graves **chez des jeunes adultes**; le Mexique sonne l'alarme
- Au même moment en Californie → 2 cas d'hospitalisation de très jeunes adolescents → isolement d'un nouveau virus grippal, le « **Swine-origin influenza virus A/H1N1** », renommé depuis **influenza virus A (H1N1) 2009**
- **11 juin 2009** → le virus est détecté dans 75 pays dans six régions du monde → l'OMS déclare atteint le **niveau 6 de pandémie** → campagne mondiale de **messages de précaution et de mesures de prévention hors de proportion** (ex: l'abattage des porcs en Egypte!)

## L'impact de la pandémie

- **Le nombre de cas réel** de grippe pandémique A (H1N1) 2009 **est tout simplement inconnu.**
- Cette incertitude est essentiellement due à **l'absence de test de diagnostic rapide fiable.** Seuls les cas ayant fait l'objet d'une hospitalisation ont bénéficié d'un diagnostic de laboratoire (rtPCR).

## La pandémie de grippe A (H1N1) 2009



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

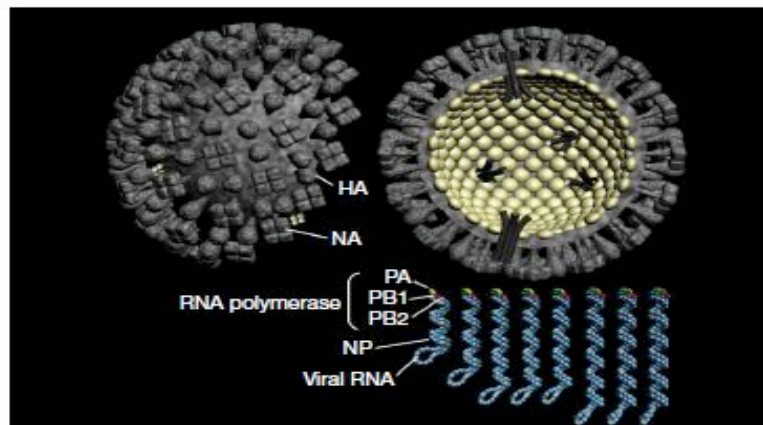
Data Source: World Health Organization  
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization

 World Health Organization  
© WHO 2009. All rights reserved.

## Bilan

- **Au 14 mars 2010, 213 pays** avaient été touchés par le virus A (H1N1) 2009; mais le nombre de cas mortels signalés à l'OMS n'atteignait que .... **16813**.
- **Le nombre de décès** est donc resté **très limité** (<< que la grippe saisonnière), **surtout chez les > 60 ans**, évoquant l'existence d'une **immunité contre le virus A (H1N1) 2009** dans cette tranche de population
- Par contre, **la mortalité infantile** a été **plus du double** de celle que provoque chaque année la grippe saisonnière.
- La pandémie n'est apparemment pas terminée → cas en Asie du SE et en Afrique de l'Ouest

## Le virus influenza



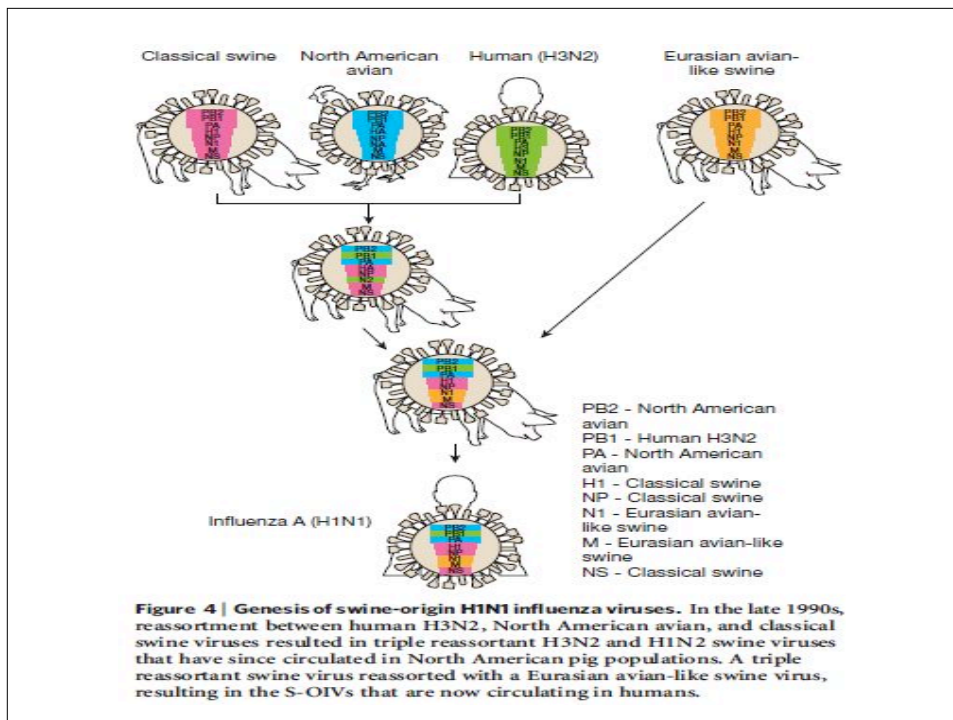
**Figure 1 | Schematic diagram of influenza A viruses.** Virions are decorated with two surface glycoproteins, HA and NA. The genome is composed of eight segments of single-stranded RNA that interact with the nucleoprotein and the components of polymerase complex (PB2, PB1 and PA).

## Le porc réservoir naturel de virus grippaux

- Les cellules trachéales du porc ont des **récepteurs pour les influenza virus A aviaires aussi bien que porcins ou humains**: d'où la possibilité d'infections **mixtes** conduisant à l'émergence de **virus réassortants** (hybrides).
- Le **réassortiment** est le mélange au hasard de segments d'ARN génomiques; il s'observe chez tous les virus à génome segmenté.

## L'émergence des souches « S-OIV »

- Le porc est donc l'hôte qui permet **par réassortiment** entre virus de diverses origines l'émergence de souches nouvelles de virus influenza (« **S-OIV** » par opposition aux « **avian virus strains** »).  
**Les souches nouvelles sont antigéniquement différentes** des souches virales préexistantes : on parle de « **shift** » **antigénique** (par opposition au « **drift** »)  
Du fait d'absence d'immunité contre ces nouvelles souches dans la population, elles sont souvent à **l'origine de pandémies**.



## Origine des huit segments génomiques du virus A (H1N1) 2009

- PA: origine **aviaire** nord-américaine
- PB1: origine **humaine** (H3N2)
- PB2: origine **aviaire** nord-américaine
- HA: H1, origine **porcine**.... **dérivée du virus A (H1N1) 1918!**
- NP: origine **porcine**
- NA: N1, origine **porcine** (souche eurasiennne d'origine **aviaire**)
- M: id N1
- NS: origine **porcine**

# « What's old is new »\*

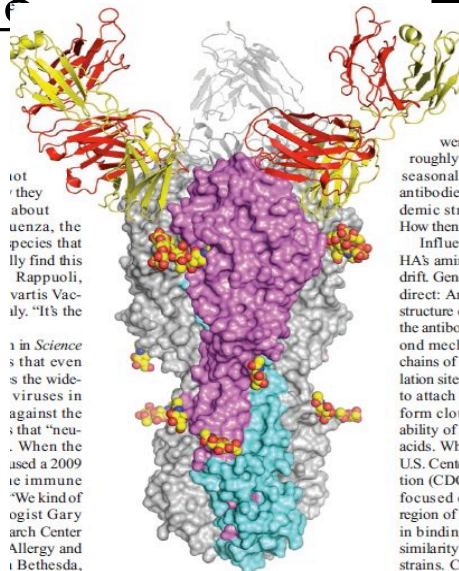
## HA 2009 = HA 1918

- Le sérum de souris immunisées avec un virus **A/H1N1 1918** reconstitué est capable de neutraliser le virus **A/H1N1 2009**
- Inversement, les vaccins **A/H1N1 2009** s'avèrent capables de protéger la souris contre **A/H1N1 1918**
- Les deux souches présentent **95% d'homologie de séquence** d'acides aminés dans la région de la tête de l'hémagglutinine, et sont les seules souches A (H1N1) connues qui soient dépourvues de glycanes dans cette région de la protéine

\*(Jon Cohen, Science 327, 26 Mars 2010)

### H1 1918

### H1 2009



not  
they  
about  
uenza, the  
pecies that  
lly find this  
Rappuoli,  
vartis Vac-  
ily. "It's the

in *Science*  
s that even  
s the wide-  
viruses in  
against the  
i that "neu-  
. When the  
ased a 2009  
e immune  
"We kind of  
ogist Gary  
arch Center  
Allergy and  
Bethesda,  
her on the  
xling, but it  
the data col-  
/ledges the

**Crystal ball.** The 2009 pandemic virus has the same amino acids at the tip of its HA as the 1918 strain shown here bound to an antibody (red and yellow ribbons) taken from a survivor of the 1918 pandemic.

wer  
roughly  
seasonal  
antibodie  
demic str  
How then  
Influen  
HA's amir  
drift. Gen  
direct: An  
structure c  
the antio  
ond mech  
chains of  
lation sites  
to attach  
form clot  
ability of  
acids. Wh  
U.S. Cent  
tion (CDC  
focused c  
region of  
in binding  
similarity  
strains. Co  
the pande  
than 70%  
In the  
tural biol

## Pouvoir pathogène expérimental

- Pour la souris
- Pour le furet
- Pour le singe
- Pour le porc

## Pouvoir pathogène expérimental

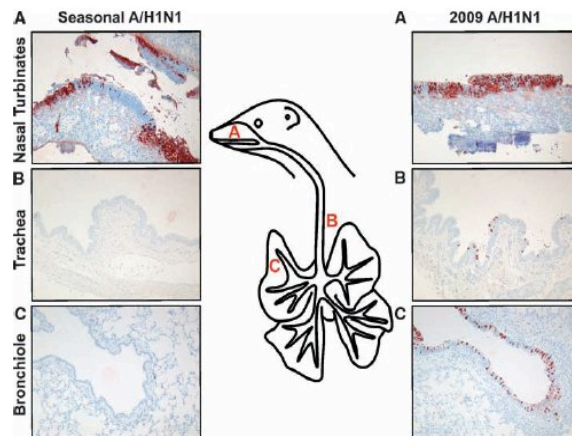


Fig. 2. Immunohistochemical analysis of respiratory tract tissues of ferrets inoculated with seasonal or 2009 A(H1N1) influenza virus, collected at 3 days after inoculation. Tissue sections of the nasal turbinates (A), trachea (B), and bronchi (C) were stained with a monoclonal antibody against influenza A virus nucleoprotein, which is visible as a red-brown staining. In animals inoculated with seasonal influenza



## Aspects cliniques de la grippe pandémique H1N1

- **Semblable à la grippe saisonnière classique**; mais:
- S'accompagne dans près de 50% des cas de **symptômes gastro-intestinaux** ;
- Frappe sévèrement des **jeunes adultes** en bonne santé et **sans aucun facteur de risque** → **unités de soins intensifs**;
- Frappe sévèrement aussi les **femmes enceintes** et les **très jeunes enfants** (<5 ans);
- La mortalité la plus importante s'observe dans la tranche d'âge **35-55 ans** (différence majeure d'avec la grippe saisonnière)

## Réponse à la pandémie: développement de vaccins

- **Divers types de vaccins** ont été mis en fabrication dès juin 2009: ils n'arriveront sur le marché qu'en **octobre-novembre**, alors que l'épidémie est depuis longtemps terminée dans l'hémisphère sud et qu'elle atteint son pic dans le nord.

## Etapes dans la fabrication des vaccins grippe

- **1. Réassortiment** entre souche sauvage et souche de laboratoire adaptée à la culture, à la température etc..(ex: souche A/PR8)→ **sélection du réassortant** ayant l'antigénicité HA et NA de la souche sauvage et les caractéristiques de culture de la souche de laboratoire
- **2. Multiplication du virus réassortant:**
  - Sur **oeuf embryonné**
  - En **culture de cellules** (Cellules Vero; Per-C6; MDCK; cellules souches de canard...)
- **3. Purification , inactivation et fragmentation éventuelle du virus**

## Vaccins A(H1N1)

- Enregistrement de **vaccins prototypes (« mock-up ») A/H5N1** au niveau européen→ Développement relativement rapide des **vaccins A/H1N1 en Europe**

### Types de vaccins ayant eu l' AMM en France:

- | µg HA   | Nature          | Adjuvant       | Nom                     |
|---------|-----------------|----------------|-------------------------|
| 15 µg   | Virus fragmenté | Pas d'adjuvant | Panenza (SanofiPasteur) |
| 3,75 µg | Virus fragmenté | Adjuvant AS03  | Pandemrix (GSK)         |
| 7,5 µg  | Virus fragmenté | Adjuvant MF59  | Focetria (Novartis)     |
| 7,5 µg  | Virions entiers | Pas d'adjuvant | Celvapan (Baxter)       |
- **Avantage des adjuvants: économie d'antigène; élargissement de la réponse Ac** (cas du H5N1)

## Autres types de vaccins grippaux utilisés chez l'homme

- Vaccins vivants atténués (« **LAIVs** »):
  - Mutants adaptés au froid (**mutants « ca »**)
    - Administration par voie nasale
  - Mutants de délétion: **mutants « ΔNS1 »**

## Autres types de vaccins grippaux à l'étude

**Vaccins VLPs**: HA, NA et M1 produits en cellules d'insecte → assemblage spontané en particules pseudo-virales (« *Virus-Like-Particles* »)

**Vaccins ADN**: pas assez immunogènes chez les primates

**Vaccins sous-unité**: HA purifiée

**Vaccin grippe « universel »**: encore utopique

## Vaccins A (H1N1): études de tolérance et d'immunogénicité

- **Quel qu'ait été leur producteur**, et qu'il se soit agi de vaccins vivants ou inactivés, à virions entiers ou fragmentés, adjuvés ou pas, **tous les vaccins A (H1N1) 2009 ont été testés sur volontaires (Phase I/II)** avant de recevoir l'AMM (EMA; FDA).
- **Les seuls effets secondaires de la vaccination observés ont été de type local** (rougeur, douleur) **ou général** (fièvre <48H; céphalée) **sans gravité. Aucun effet grave n'a été détecté, y compris chez la femme enceinte avec les vaccins adjuvés**

## Immunogénicité

- **Une dose de vaccin s'est avérée suffisante** pour induire une immunité potentiellement protectrice **chez le sujet de plus de 10 ans**, y compris avec les vaccins sans adjuvants
- Chez les enfants de moins de 10 ans, on recommande deux doses à trois semaines d'intervalle

## De nouveaux producteurs de vaccins

- Suite à la pandémie de virus grippal A (H1N1) 2009 et à l'instigation de l'OMS, **de nouveaux producteurs de vaccins grippaux** ont vu ou sont en train de voir le jour dans les pays émergents:
- **Brésil, Chine, Indonésie, Inde, Vietnam, Thaïlande, Mexique...**
- → Meilleure perspective de lutte contre les pandémies de grippe (l'industrie pharmaceutique n'est capable de produire aujourd'hui **que moins de 900 millions de doses** de vaccin monovalent par an).

Country/Institute	Technology	Main achievements at end of 2008 <sup>3</sup>
Brazil: <b>Instituto Butantan</b>	Egg-based inactivated split and/or whole-virion H5N1 with adjuvant.	New pandemic pilot plant established.
India: <b>Serum Institute of India</b>	Cell-based inactivated split virus and egg-based LAIV	H1N1 and H3N2 strains successfully grown.QC system in place.
Indonesia: <b>BioFarma</b>	Fill/finish for egg-based split seasonal vaccine.	Facility established, three clinical grade lots produced and a clinical trial completed.
Mexico: <b>Birmex</b>	Fill/finish egg-based inactivated split seasonal vaccine.	Product specific equipment for QC laboratory purchased. Construction and engineering plans for blending facility under validation.
Thailand: <b>Government Pharmaceutical Organization</b>	Egg-based split inactivated vaccine and LAIV, depending on access to live attenuated strain.	Successful laboratory scale production of trivalent seasonal vaccine with QC confirmation. Technology ready to test under pilot plant conditions.
Viet Nam: <b>IVAC</b>	Egg-derived whole-virion, alum adjuvanted vaccine.	Facility under construction. Three rH5N1 experimental lots sent to NIBSC for confirmatory testing for antigen content.

## Un vaccin bien mal accueilli

- **La vaccination s'est heurtée dans la plupart des pays industrialisés à la désaffection du public et d'une partie des personnels de santé**, en partie suite aux erreurs de communication des gouvernements et en partie suite à la circulation **de rumeurs mensongères**

## Insuccès de la vaccination

- **Aux Etats-Unis**, on admet que **23% de la population** s'est fait vacciner (dont 37% des enfants): > 70 millions de doses administrées
- **En France**, seules **5 741 000 doses** de vaccin ont été administrées...

## Des messages souvent alarmistes

- Dramatisation de la situation par les gouvernements:
  - **Précédent du virus aviaire H5N1** (60% de mortalité chez l'homme);
  - **Gravité des cas sévères survenant chez de jeunes adultes en bonne santé** → soins intensifs;
  - **Rapidité de la diffusion géographique du S-OIV A(H1N1)** dans la population humaine et **déclaration du niveau 6 de pandémie par l'OMS** → **confusion entre contagiosité et virulence** (définition de pandémie ≠ définition de sévérité)

## Politique de vaccination

- **Commandes massives de vaccin**: au vu des résultats obtenus avec les vaccins contre le virus de la **grippe aviaire H5N1**: nécessité de **deux injections de vaccin + adjuvant** pour obtenir un taux d'anticorps potentiellement protecteur chez l'homme
- Les décisions du gouvernement ont été d'autant moins comprises qu'on pouvait voir (**a posteriori**) la **relative bénignité de la pandémie**.
- **Discours alarmiste** des pouvoirs publics abondamment moqué par plusieurs professionnels de la santé (« une gripette »; « une petite grippe »...)
- Enfin, **organisation logistique de la vaccination en France** et **absence de concertation avec le corps médical** (pédiatres, généralistes) → réaction de rejet au sein de la population et chez nombre de soignants.

## La communication de la rue

- .....Réaction de rejet entretenue par la **circulation des rumeurs (internet, ligues anti-vaccins)**: « ces vaccins n'ont pas été testés chez l'homme! », « leur développement a été trop rapide! », « les adjuvants sont dangereux! »
- ... et, comme souvent, le succès des **théories du complot entretenues par les media**: « la ministre a été achetée par l'industrie des vaccins! », « l'OMS est vendue aux industriels!» etc...
- Ces réactions font mal augurer **ce que pourrait être l'attitude de la population** si une menace grave venait **demain** à émerger en matière de santé publique

## Conclusion -1

- **La surveillance épidémiologique** des réservoirs animaux est une évidente nécessité pour protéger l'homme du risque d'émergence de maladie infectieuse nouvelle;
- Elle vise surtout, dans le cas de la grippe, **les poulets et les porcs**.
- **L'émergence brutale de la pandémie de grippe A (H1N1) 2009** traduit d'une certaine manière **l'insuffisance de la surveillance de la circulation des virus grippaux chez le porc**.
- **L'absence de cas documenté de transmission du virus** du porc à l'homme n'est pas le moindre paradoxe de cette pandémie...



## Conclusion -2

- C'est **à la lumière du Principe de précaution** que peut le mieux se lire la politique en matière de lutte contre la pandémie A (H1N1) 2009: **stock d'antiviraux, stock de masques, stocks de vaccins...**
- Le problème est que **si la catastrophe annoncée ne se produit pas**, on devient la cible des critiques et on se voit reprocher un déploiement superfétatoire de moyens **...qui auraient pu être affectés à d'autres problèmes de santé publique!...**
- **Mais si la catastrophe se produit et qu'on n'a rien fait...!?!**