

# Note décès A(H1N1)-2009

## Monde au 16 juillet 2009

5 août 2009

### Points clés :

- D'importantes difficultés méthodologiques rendent hasardeux le calcul d'une létalité en période épidémique notamment en raison de l'arrêt de la confirmation systématique des cas.
- A ce stade, la létalité estimée pour cette pandémie de A(H1N1) est de l'ordre de celle des épidémies de grippe saisonnière.
- La majorité des cas décrits sont bénins.
- Actuellement, les décès sont observés dans toutes les classes d'âge et sans différence entre les sexes.
- Les personnes âgées semblent relativement épargnées par l'infection (prémunition ?) mais elles sont à risque plus élevé de décès en cas d'infection.
- Dans au moins la moitié des cas les décès sont associés à une ou des pathologies sous-jacentes.
- Les pathologies sous-jacentes (cardiaques, respiratoires, hépatorénales, diabète, immunosuppression) ou les terrains (grossesse) associés au risque plus élevé de complications graves de la grippe A(H1N1) sont similaires à ceux documentés lors des épidémies de grippe saisonnière, excepté pour l'obésité qui semble constituer un facteur de risque de décès de A(H1N1) sans que le mécanisme physiopathologique en soit élucidé.

## 1. Introduction

- Il existe actuellement peu de données sur les cas graves, les patients à risque et les décès liés à l'infection par le nouveau virus influenza A(H1N1)-2009 (dénommé **A(H1N1)** dans le reste du texte).
- Cette note a pour objet de rassembler les données disponibles sur les caractéristiques des décès, la létalité et les facteurs de risque de décès, en tentant d'évaluer les biais épidémiologiques possibles.
- L'analyse porte sur les données disponibles concernant les décès A(H1N1) recueillies d'avril au 16 juillet 09 dans le monde.

## 2. Difficulté de l'évaluation de la létalité : biais et limites des données

- L'évaluation de la gravité d'une épidémie de grippe est complexe. Elle se fait entre autres à partir du suivi de la létalité.
- Celle-ci doit cependant être interprétée avec précaution car elle peut être très différente d'un pays à l'autre et au sein même d'une population (cf. [note Prise en charge des cas mai 09](#)). La létalité en effet peut varier en fonction de la sévérité de la maladie et de la qualité de sa prise en charge.
- Son calcul peut être biaisé par les incertitudes et les variations relatives au nombre de cas et au nombre de décès du fait :

- ✓ De la disponibilité et de la qualité de données variable d'un pays à l'autre
- ✓ De l'évolution au cours du temps (surveillance, prise en charge...)
- ✓ De l'évolution de la dynamique de l'épidémie
- L'estimation et l'interprétation de la létalité sont difficiles en raison d'un certain nombre de facteurs :
  - ✓ L'émergence récente du virus.
  - ✓ Le nombre et la diversité des pays touchés, tant du point de vue :
    - Des populations (densité, ethnie, structure) ;
    - Des contextes socioéconomiques voire administratifs ;
    - De facteurs climatiques et environnementaux (pays hémisphères Nord versus Sud) ;
    - De l'accès aux soins et aux capacités diagnostiques ;
    - Du type de surveillance mis en place (rapidité, efficacité) ainsi que des systèmes préexistants (adaptabilité, sensibilité, saturation) ;
  - ✓ L'adaptation et la modification de la surveillance en cours d'épidémie au sein même des pays :
    - Comme recommandé par l'OMS, la plupart de ces pays ont arrêté la détection et la confirmation systématique de tous les cas.
    - Actuellement, la confirmation des cas est essentiellement restreinte aux cas graves et aux cas groupés.
- Ces difficultés se traduisent en pratique par l'absence de dénominateur et de numérateur fiables (Tableau 1) concernant l'épidémie actuelle A(H1N1).

**Tableau 1 : Facteurs de sous-estimation et de surestimation des paramètres servant à calculer la létalité liée à la grippe A(H1N1).**

	<b>Facteurs de sous-estimation</b>	<b>Facteurs de surestimation</b>
<b>Numérateur (décès)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- délai inévitable entre le début des symptômes et le décès et donc sa comptabilisation à un moment t</li> <li>- difficulté d'attribuer l'imputabilité de la grippe dans le décès en tant que cause première ou cause associée</li> <li>- difficultés d'accès aux soins pour une partie de la population (personnes démunies, âgées, isolées)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- attention plus importante portée aux cas sévères A(H1N1) / changement de définition de cas</li> <li>- imputabilité par excès du décès à la grippe mais possibilité de décès par d'autres causes (infections nosocomiales, pathologies sous-jacentes)</li> </ul>
<b>Dénominateur (cas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les sujets pauci-symptomatiques consultent moins et sont moins souvent testés</li> <li>- avec l'évolution de l'épidémie et l'augmentation du nombre de cas, seule une partie des cas seront diagnostiqués</li> <li>- difficultés d'accès aux soins pour une partie de la population (personnes démunies, âgées, isolées)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- arrêt des diagnostics de confirmation et comptabilisation par excès en raison d'une épidémie concomitante de grippe saisonnière</li> </ul>

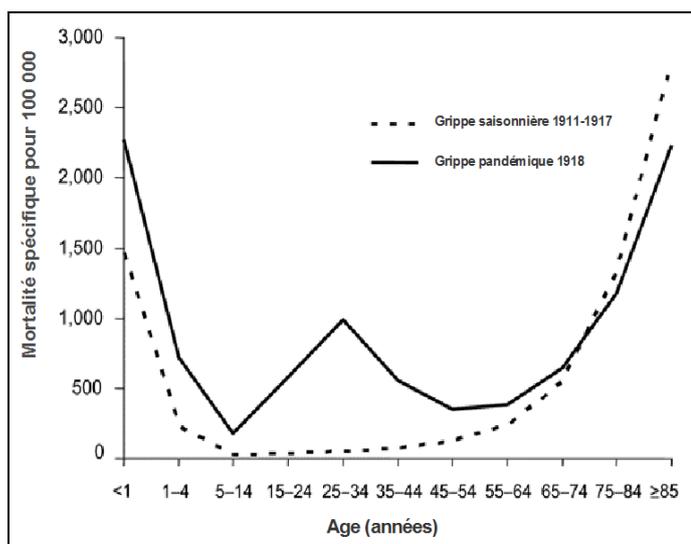
### **3. Données disponibles sur la létalité liée à la grippe**

#### **3.1 Grippe saisonnière**

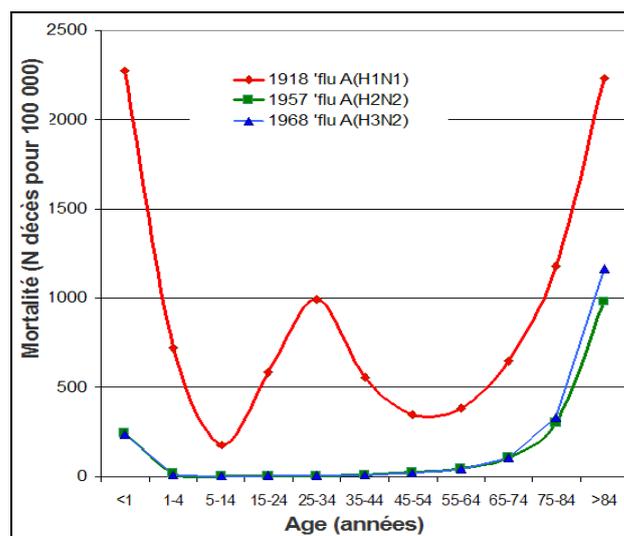
- La survenue de la grippe saisonnière est associée à des changements génétiques mineurs dans les souches circulant chez l'homme (« drift », ou changements portant sur la neuraminidase).
- Les épidémies saisonnières de grippe sont associées à une létalité et une mortalité variables selon la souche en cause et les épidémies passées, qui influent sur le degré de protection des différentes classes d'âge de la population.
- Chaque année la grippe saisonnière entraîne (source [OMS](#)):
  - ✓ Des affections des voies respiratoires supérieures chez 5 à 15 % de la population mondiale

- ✓ Environ 3 à 5 millions de cas sévères et environ 250 000 à 500 000 décès dans le monde
  - ✓ La plupart des décès sont décrits chez des sujets fragilisés, âgés ou en bas âge (Figure 1).
  - ✓ En France, 95% des décès surviennent chez les personnes âgées de plus de 65 ans.
- Selon l'[OMS](#), les facteurs de risque de décès classiquement associés à la grippe sont :
    - ✓ L'âge : les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées
    - ✓ Les femmes enceintes
    - ✓ Les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes notamment cardiovasculaires, respiratoires ou hépatiques, le diabète, l'immunosuppression (cancer, VIH ou autres maladies).

**Figure 1 : Estimation de la mortalité spécifique de la grippe par classes d'âge, épidémies saisonnières (1911 - 1917) et pandémie de 1918, USA (Taubenberger et al.<sup>(1)</sup>)**



**Figure 2 : Mortalité pour 100 000 par classe d'âge aux USA attribuée aux trois pandémies décrites au 20ème siècle (Luk et al.<sup>(2)</sup>)**



### 3.2 Grippe pandémique

- Les pandémies sont dues à un « shift » majeur, intervenant sur l'hémagglutinine du virus, généralement par transfert de matériel génétique.
- Trois pandémies grippales ont été décrites au cours du 20<sup>ème</sup> siècle (en 1918, 1957 et 1968).

**Tableau 2 : Les trois grandes pandémies du 20<sup>ème</sup> siècle (adapté de [ESWI Flucenter](#))**

	« Grippe espagnole »	« Grippe asiatique »	« Grippe de Hong Kong »
Années	1918-1919	1957-1958	1968-1969
Virus	A(H1N1)	A(H2N2)	A(H3N2)
Décès estimés dans le monde	50 millions +	2 – 4 millions	1 million
Taux de reproduction estimé	1,54-1,83	1,50	1,28-1,56
Létalité estimée	2-3 %	<0,2 %	<0,2 %
Classes d'âge les plus affectées	Jeunes adultes	Enfants	Toutes classes d'âge

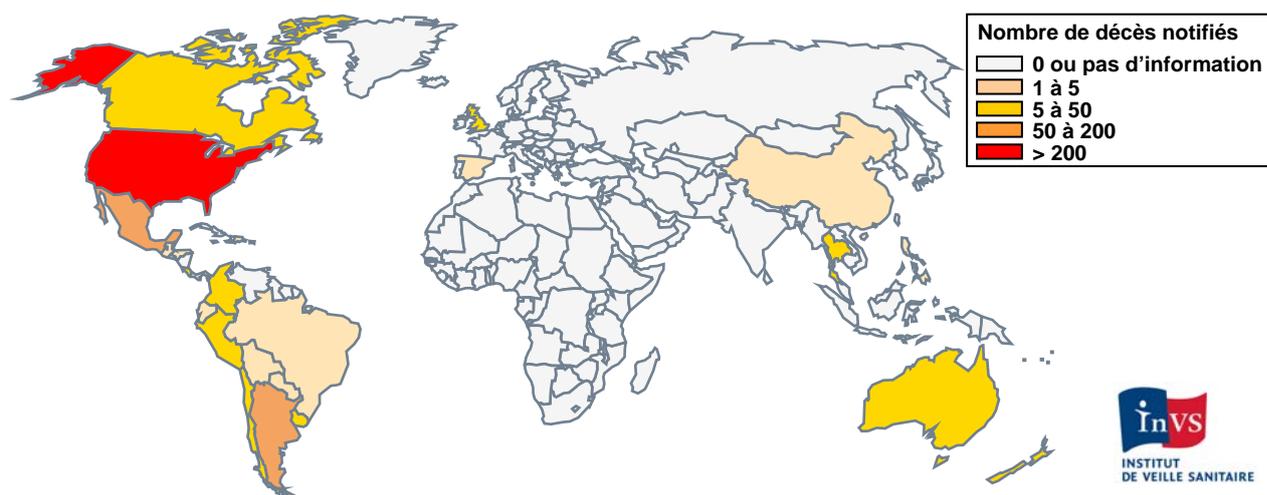
- La mortalité associée aux pandémies grippales est variable (voir Figure 2).
- Au cours de ces 3 pandémies, l'essentiel des cas décrits correspondait à des tableaux de grippe « classique » et la plupart des décès ont été décrits chez des personnes aux âges extrêmes de la vie.
- Cependant, la pandémie de 1918-1919 se caractérise par une mortalité plus importante chez les jeunes adultes en bonne santé que celle observé lors des épidémies saisonnières et des 2 autres pandémies du 20<sup>ème</sup> siècle.

- Selon l'[OMS](#), lors des pandémies, les facteurs de risque décrits pour les formes graves ou les décès étaient les pathologies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, l'asthme, le diabète, l'arthrite rhumatoïde, etc<sup>A</sup>.
- Dans plusieurs pays, l'asthme et d'autres formes de maladies respiratoires ont été associés à un risque accru de développer une forme grave de grippe pandémique.
- La vulnérabilité particulière des femmes enceintes lors de la pandémie de 1918-1919 a également été décrite dans la littérature<sup>(3)</sup>.

#### 4. Données disponibles sur les cas et les décès associés à la pandémie A(H1N1) 2009 au 16 juillet 2009

- Les données individuelles (n=449) sur les décès analysées dans cette note sont issues de sources officielles validées (ministères de la santé, instituts de santé publique, OMS, ECDC) complétées par des informations obtenues par la [veille internationale](#). Elles ont été complétées par les données agrégées du Mexique (n=125) pour certaines analyses dans lesquelles cette information sera précisée.
- Le premier décès confirmé est survenu dans l'Etat d'Oaxaca, au Mexique avec un début des symptômes datant du 4 avril 2009 ([Science](#)).
- Du 27 avril 09 au 16 juillet 09, les données publiées dans les bulletins officiels rapportaient 684 décès pour un total de 126 168 cas confirmés dans le monde (Figure 3, [Bulletin monde 16/07/09](#)).
- Parmi les indicateurs basés sur les décès, deux sont particulièrement utilisés pour décrire une pathologie. La létalité est un indicateur statique (nombre de décès/nombre de malades) qui reflète la sévérité d'une pathologie et l'efficacité de sa prise en charge ; la mortalité est un indicateur dynamique (nombre de décès/population concernée) qui reflète l'impact d'une pathologie pendant une période donnée.
- La « létalité calculée » (rapport du nombre de décès officiels divisé par le nombre de cas officiels rapportés) et le taux de mortalité par millions d'habitants dans chaque pays au 16 juillet 09 ont été calculés et sont présentés dans le Tableau 3.

**Figure 3 : Distribution géographique par pays des décès A(H1N1) rapportés officiellement par les bulletins nationaux, dans le monde, 16/07/09**



Données ISP – MinSa – OMS / Carte InVS-DIT / Fonds de carte Philcarto

<sup>A</sup> «Classiquement, les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes, cardiovasculaires, respiratoires ou hépatiques par exemple, les diabétiques et ceux qui ont une immunosuppression liée à une affection cancéreuse, au VIH ou à d'autres maladies, sont exposés à un risque accru de complications ... D'autres facteurs, comme la malnutrition, la présence d'autres maladies infectieuses (paludisme, tuberculose, pneumonies bactériennes par exemple) peuvent aussi exister. De plus, la (forte) proportion de jeunes et le nombre de femmes enceintes peut accroître l'impact d'une pandémie grippale...»

**Tableau 3 : Données disponibles individuelles et globales sur les cas et décès A(H1N1) par pays au 16/07/09**

Pays	Nb de décès avec des données individuelles	Données rapportées officiellement dans les bulletins nationaux*			
		Nb de cas confirmés	Nb de décès	Décès confirmés/cas confirmés	Taux de mortalité par million d'habitants
Etats-Unis	242	37 246	211	0,6%	0,66
Argentine	13	3 056	137	4,5%	3,37
Mexique**	0**	12 645	124	1,0%	1,12
Canada	41	9 855	39	0,4%	1,15
Chili	10	10 491	33	0,3%	1,93
Thaïlande	23	4 057	24	0,6%	0,35
Australie	31	10 389	21	0,2%	0,98
Royaume-Uni	17	9 739	17	0,2%	0,27
Uruguay	8	550	15	2,7%	4,45
Costa Rica	6	428	10	2,3%	2,16
Nouvelle-Zélande	10	1 984	9	0,5%	2,09
Colombie	4	185	7	3,8%	0,15
Pérou	4	2 082	6	0,3%	0,20
Brésil	13	1 027	4	0,4%	0,02
Paraguay	4	125	3	2,4%	0,46
Philippines	4	2 668	3	0,1%	0,03
Equateur	3	277	3	1,1%	0,22
Salvador	3	404	3	0,7%	0,48
Bolivie	2	585	2	0,3%	0,20
Espagne	2	1 099	2	0,2%	0,04
Guatemala	2	339	2	0,6%	0,14
République Dominicaine	2	108	2	1,9%	0,20
Jamaïque	1	39	2	5,1%	0,73
Porto Rico	1	20	1	5,0%	0,25
Brunei	1	334	1	0,3%	2,46
Chine	1	1 362	1	0,1%	0,00
Honduras	1	123	1	0,8%	0,13
Hong-Kong	0	1 389	1	0,1%	0,14
<b>Total</b>	<b>449</b>	<b>112 606</b>	<b>684</b>	<b>0,6%</b>	<b>0,27</b>

\*A partir de bilans nationaux, OMS et ECDC.

\*\* Données agrégées pour le Mexique (MinSa)

- Il existe une différence entre le nombre de décès déclarés dans les bilans mondiaux et le nombre de décès pour lesquels des informations individuelles sont disponibles : Les informations concernant les décès peuvent être accessibles sur les sites officiels des Etats (Etats-Unis, Canada), avant d'être publiés dans les bilans officiels.
- Certains pays ne communiquent leurs informations que sous forme de données globales ou de manière très parcellaire :
  - ✓ Les [données du Mexique](#) ne sont disponibles que sous agrégées.
  - ✓ En Argentine, on observe une augmentation récente très importante des décès mais une quasi-absence de la description individuelle ou agrégée des cas.
- Ces données illustrent les variations importantes et les difficultés d'interprétation et ce, même dans des contextes comparables. C'est ainsi que les ratios cas confirmés/décès confirmés respectifs de l'Argentine et du Chili sont de 4,5 et 0,3%. Les taux de mortalité illustrent l'impact de l'épidémie dans la population. Ici aussi, les comparaisons doivent être prudentes : le nombre de décès est soumis à de nombreux biais mais surtout la mortalité varie et augmente avec le temps.

#### **4.1 Données disponibles sur les décès (numérateur)**

- La nature qualitative et quantitative des données individuelles est très variable. Les principaux éléments d'information disponibles sont la date de décès, le sexe, l'âge et la notion de pathologie sous-jacente préexistante.
- Plus rarement, d'autres informations peuvent être disponibles concernant l'hospitalisation (date), la clinique (signes cliniques observés, date de début des symptômes, présence et type pathologie sous-jacente), traitement (ventilation assistée, Tamiflu®), notion de voyage (pays de retour, date de retour).
- Le tableau 8 (Annexe 1) présente le niveau de complétude des principales données recueillies par rapport au nombre de cas notifiés.

#### **4.2 Estimation du nombre de cas (dénominateur)**

- Le calcul du dénominateur (nombre de cas) est extrêmement biaisé, notamment du fait que les pays n'effectuent plus le diagnostic et le décompte systématique de l'ensemble des cas (voir Section 2).

#### **4.3 Létalité calculée**

- Le ratio décès confirmés/cas confirmés pour l'ensemble des pays déclarants est de 0,6%, avec une variation de 0,1% à 5,1% suivant les pays (Tableau 3).
- Néanmoins, et pour les raisons mentionnées ci-dessus, ce calcul surestime largement la létalité en sous-estimant le nombre de cas.
- Comme on l'a vu, ce ratio n'est comparable ni entre les pays ni dans le temps. La Figure 4 en annexe 4 illustre ces difficultés d'interprétation : si l'on considère l'évolution de la létalité hebdomadaire des 4 pays ayant rapportés le plus de décès, on observe les éléments suivants :
  - ✓ Etats-Unis et Canada : la létalité est stable en début d'épidémie puis augmente mi-juin avec le changement de surveillance (arrêt du décompte exhaustif).
  - ✓ Argentine : La létalité augmente par à-coups avec un apport désynchronisé de données concernant les décès et les cas. La déclaration en masse des décès début juillet fait apparaître une augmentation de la létalité due à une sous-estimation du dénominateur (saturation des systèmes de surveillance).
  - ✓ Mexique : En début d'épidémie, la surveillance épidémiologique a porté essentiellement sur les cas hospitalisés et la détection des cas graves ([Note Hémisphère Nord, 17/07/09](#)) expliquant une « létalité calculée » élevée (surestimation). La mise en place d'une recherche active de cas, en augmentant le dénominateur, permet d'expliquer la diminution apparente de la « létalité calculée » au cours de l'épidémie.
- Avec la progression de l'épidémie le décompte exhaustif des cas n'est ni réalisable ni nécessaire d'un point de vue épidémiologique (dans les pays avec transmission communautaire) alors que le décompte des décès, événements plus rares et plus facilement "notifiables", est souvent plus proche de l'exhaustivité.
- Le ratio décès confirmés/cas confirmés (DC/CC) n'est donc pas un indicateur fiable de la létalité et d'autres approches doivent être utilisées :
  - ✓ Des enquêtes ou des modélisations ont permis d'approcher la létalité « réelle » liée à cette pandémie (voir Section 4.4).
  - ✓ Un changement d'indicateur pour permettre le suivi du nombre de décès rapporté à la population (mortalité attribuable).

#### **4.4 Létalité : enquêtes et modélisation**

##### **New York City**

- Au 07 juillet 09, le nombre cumulé de cas confirmés à New York City (NYC) était de 1 291 dont 47 décès (source [NYCDHMH](#)), soit un ratio DC/CC de 3,64 %.

- Une enquête téléphonique (source [NYCDHMH](#)) menée auprès d'environ 1 000 familles new-yorkaises en mai 09 avait permis d'estimer à 500 000 le nombre de cas dus au virus A(H1N1) survenus à NYC pendant la vague épidémique. Avec un tel dénominateur, l'estimation de la létalité serait inférieure à 0,01 %.
- Cette létalité estimée par enquête est donc au moins 400 fois inférieure au ratio DC/CC pour NYC pour la même période et elle est sans doute beaucoup plus proche de la réalité.

## Royaume Uni

- Le Royaume Uni disposant d'un système de surveillance fiable, nous permet de préciser de manière réaliste les bornes de l'estimation de la létalité dans ce pays.
- Au 16 juillet 09, 28 décès étaient rapportés pour un total de 10 649 cas confirmés (ratio DC/CC de 0,27%) (Tableau 4), borne supérieure de l'estimation.
- Au Royaume-Uni, le [HPA](#) estime cependant que plus de 100 000 nouveaux cas sont survenus du 16 au 23 juillet 09 (Tableau 4), avec 2 décès supplémentaires soit une létalité estimée de 0,02%, borne inférieure de l'estimation.

Tableau 4 : Létalité A(H1N1) calculée et estimée du Royaume Uni, 16/07/09 et 23/07/09 ([HPA](#))

Date	Décès	Dénominateurs (Dén.)			Ratio DC/CC (Dén. A)	Létalité estimée (Dén. C)
		Cas confirmés cumulés (A)	Nouveaux cas estimés* (B)	Cas estimés cumulés (C)		
16/07/09	28	10 649	55 000 [30 000 – 85 000]	65 649 [40 649 – 95 649]	0,27	0,04 [0,03 - 0,07]
23/07/09	30	11 159	100 000 [60 000 – 140 000]	166 159 [126 159 – 206 149]	0,27	0,02 [0,01 - 0,02]

\* Nombre de nouveaux cas survenus dans la dernière semaine

## Modélisations

- Une modélisation effectuée par [Fraser et coll.](#)<sup>(4)</sup> sur les données mexicaines en avril 2009 a estimé la létalité à environ 0,4% [extrêmes : 0,3 à 1,8%].
- L'[article](#) de Wilson et al.<sup>(5)</sup> se prête à de nombreuses polémiques. Basé sur des données provenant des USA, de NYC, du Canada et de l'OMS (données mondiales), il a estimé la létalité entre 0,0004% et 0,06%.

### 4.5 Taux de mortalité

- La mortalité, reflet de l'impact de l'épidémie, peut être utilisée pour comparer les situations entre les pays (Tableau 3). Ainsi, cette mortalité est la plus élevée dans certains pays d'Amérique Latine :
  - ✓ Uruguay : 4,45 décès par million
  - ✓ Argentine : 3,37 par million
  - ✓ Costa-Rica : 2,16 par million
- Cet indicateur sera utile lorsque la pandémie se sera étendue à l'ensemble des territoires de l'ensemble des pays. Son interprétation doit prendre en compte l'évolution de l'épidémie dans le temps.
- L'excès de mortalité sera un indicateur important pour mesurer l'impact de l'épidémie et l'étude de sa tendance permettra un suivi de la gravité de l'épidémie et de l'efficacité des mesures prises. Néanmoins son analyse devra être prudente et prendre en compte les autres causes de décès (autres pathologies, phénomènes climatiques...)

## 5. Caractéristiques des décès

### 5.1 Décès selon le sexe et l'âge

- En combinant les données individuelles (n=378) et les données agrégées du Mexique (n=125), on dénombre 257 décès chez des hommes et 246 chez des femmes (Sex Ratio (H:F) = 1,04) (Tableau 5).
  - ✓ Dans les pays où l'on dispose d'informations sur au moins 10 décès, le SR varie de 0,44 à 3,33.
  - ✓ Plus de décès masculins ont été rapportés en Amérique Latine, en Europe et en Océanie.
  - ✓ Plus de décès féminins ont été rapportés au Canada.
- Des données individuelles sur l'âge sont disponibles pour 343 décès.
  - ✓ L'âge moyen et l'âge médian sont de 37 ans (extrêmes : 0-85 ans).
  - ✓ Dans les pays où l'on dispose d'informations sur au moins 10 décès, l'âge moyen varie de 20 à 47 ans.

Tableau 5 : Distribution des décès A(H1N1) selon le sexe, par continent <sup>a</sup> et par pays, au 16/07/09.

Continent ou pays	Données sur le sexe (n = 503)			Données sur l'âge (n = 343)		
	M	F	Sex Ratio	Age moyen	Age médian	Agés extrêmes
Canada	11	25	0,44	45,8	47,5	5-81
Etats-Unis	96	98	0,98	38,0	40,0	0-85
Mexique	60	65	0,92	ND	ND	ND
<b>Amérique Latine</b>	<b>38</b>	<b>25</b>	<b>1,52</b>	<b>28,1</b>	<b>28,0</b>	<b>0-74</b>
Argentine	5	4	1,25	19,7	20,5	0-36
Brésil	10	3	3,33	25,7	29,0	5-42
<b>Europe</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>1,43</b>	<b>28,6</b>	<b>19,0</b>	<b>0-80</b>
Royaume Uni	9	6	1,50	28,3	19,0	0-80
<b>Asie</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>0,93</b>	<b>37,2</b>	<b>42,0</b>	<b>7-74</b>
Thaïlande	12	11	1,09	36,3	41,0	8-63
<b>Océanie</b>	<b>28</b>	<b>11</b>	<b>2,55</b>	<b>46,5</b>	<b>46,0</b>	<b>3-85</b>
Australie	21	8	2,63	46,9	50,0	3-85
Nouvelle-Zélande	7	3	2,33	45,1	44,0	19-79
<b>Total</b>	<b>257</b>	<b>246</b>	<b>1,04</b>	<b>37,2</b>	<b>37,0</b>	<b>0-85</b>

<sup>a</sup> Amérique Latine : Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Paraguay, Pérou, République Dominicaine, Salvador, Uruguay. Europe : Espagne, Royaume-Uni. Asie : Philippines, Thaïlande. Océanie : Australie, Nouvelle-Zélande.

- On constate que l'âge moyen et médian des cas décédés reste relativement élevé par rapport à l'âge moyen des cas, les cas étant plus fréquemment des enfants (cf [BEHweb n°1 21/06/09](#)).
- Ces données confirment les premières estimations communiquées par le Mexique (09/06/09) : le risque de décéder pour les personnes âgées (50 ans et +) était plus élevé (6% de décès parmi les cas) que chez les enfants (0-19 ans : 0-1% de décès parmi les cas) et les jeunes adultes (2-4% parmi les adultes de 20-49 ans).
- Globalement, les classes d'âge avec le plus grands nombre de décès sont les 20-59 ans (hommes de 40-49 ans et les femmes de 20-29 ans), mais les variations entre les pays ou continents sont importantes (Tableau 6, Figure 8 en annexe 2).
  - ✓ Le nombre total de décès est globalement faible chez les plus de 60 ans, sauf au Canada et en Océanie (Australie : 7/25 décès, 28 %).
  - ✓ Au Royaume-Uni, la majorité des premiers décès sont survenus chez des enfants et des jeunes de moins de 20 ans (7/12 décès, 58 %).

- Ces données sont à interpréter avec prudence en raison des faibles effectifs, des profils de voyageurs ayant été exposés au Mexique ou aux Etats-Unis, à la structure de la population, notamment parmi les plus âgés et de la dynamique de l'épidémie.

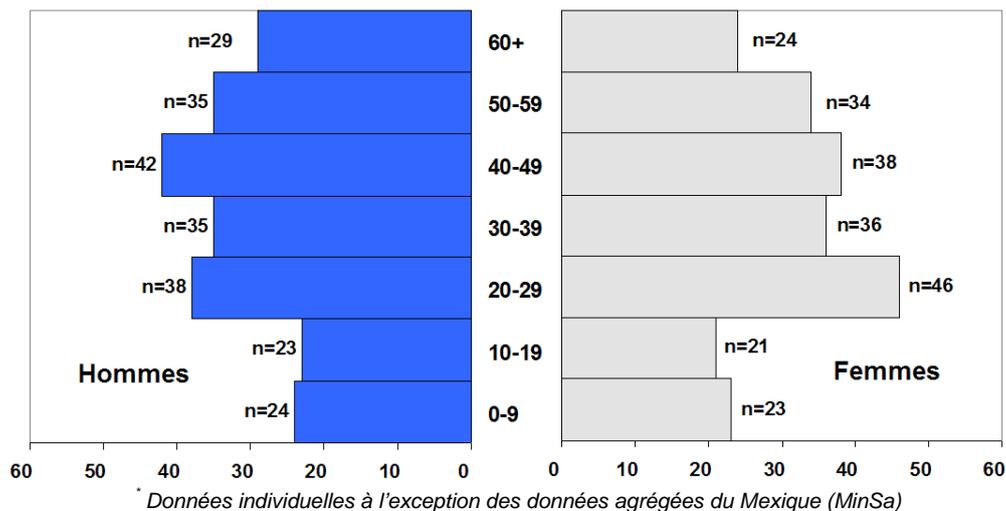
**Tableau 6 : Nombre de décès <sup>a</sup> A(H1N1) et taux de mortalité (/million d'habitants) par classes d'âge et par pays ou continent <sup>b</sup> au 16/07/09 (n=468)**

Pays ou continent	Classe d'âge								Total (100%)	Données manquantes
	0-4 ans	5-9 ans	10-19 ans	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60 ans et +		
<b>Canada</b>	0	3	2	1	2	6	4	10	<b>28</b>	13
	0%	11%	7%	4%	7%	21%	14%	36%	<b>100%</b>	32%
<b>Mortalité</b>	<b>0,00</b>	<b>1,67</b>	<b>0,48</b>	<b>0,22</b>	<b>0,43</b>	<b>1,15</b>	<b>0,81</b>	<b>1,48</b>	<b>0,83</b>	
<b>Etats Unis</b>	5	8	22	29	22	34	34	24	<b>178</b>	64
	3%	4%	12%	16%	12%	19%	19%	13%	<b>100%</b>	26%
<b>Mortalité</b>	<b>0,23</b>	<b>0,38</b>	<b>0,51</b>	<b>0,65</b>	<b>0,52</b>	<b>0,76</b>	<b>0,81</b>	<b>0,42</b>	<b>0,56</b>	
<b>Mexique</b>	11	8	5	30	25	22	17	7	<b>125</b>	0
	9%	6%	4%	24%	20%	18%	14%	6%	<b>100%</b>	0%
<b>Mortalité</b>	<b>1,10</b>	<b>0,77</b>	<b>0,24</b>	<b>1,65</b>	<b>1,39</b>	<b>1,64</b>	<b>1,81</b>	<b>0,68</b>	<b>1,13</b>	
<b>Amérique latine</b>	6	6	7	18	14	3	6	4	<b>64</b>	13
	9%	9%	11%	28%	22%	5%	9%	6%	<b>100%</b>	17%
<b>Mortalité</b>	<b>0,17</b>	<b>0,16</b>	<b>0,09</b>	<b>0,25</b>	<b>0,23</b>	<b>0,06</b>	<b>0,16</b>	<b>0,10</b>	<b>0,16</b>	
<b>Europe</b>	1	4	3	0	2	2	0	2	<b>14</b>	5
	7%	29%	21%	0%	14%	14%	0%	14%	<b>100%</b>	26%
<b>Mortalité</b>	<b>0,17</b>	<b>0,70</b>	<b>0,25</b>	<b>0,00</b>	<b>0,13</b>	<b>0,12</b>	<b>0,00</b>	<b>0,08</b>	<b>0,13</b>	
<b>Asie</b>	0	2	5	2	2	9	3	3	<b>26</b>	3
	0%	8%	19%	8%	8%	35%	12%	12%	<b>100%</b>	10%
<b>Mortalité</b>	<b>0,00</b>	<b>0,13</b>	<b>0,17</b>	<b>0,07</b>	<b>0,08</b>	<b>0,44</b>	<b>0,20</b>	<b>0,21</b>	<b>0,16</b>	
<b>Océanie</b>	1	1	1	4	5	6	7	8	<b>33</b>	8
	3%	3%	3%	12%	15%	18%	21%	24%	<b>100%</b>	20%
<b>Mortalité</b>	<b>0,61</b>	<b>0,62</b>	<b>0,29</b>	<b>1,13</b>	<b>1,41</b>	<b>1,62</b>	<b>2,10</b>	<b>1,61</b>	<b>1,28</b>	
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>45</b>	<b>84</b>	<b>72</b>	<b>82</b>	<b>71</b>	<b>58</b>	<b>468</b>	<b>106</b>
	<b>5%</b>	<b>7%</b>	<b>10%</b>	<b>18%</b>	<b>15%</b>	<b>18%</b>	<b>15%</b>	<b>12%</b>	<b>100%</b>	<b>18%</b>
<b>Mortalité</b>	<b>0,26</b>	<b>0,34</b>	<b>0,24</b>	<b>0,46</b>	<b>0,43</b>	<b>0,54</b>	<b>0,57</b>	<b>0,36</b>	<b>0,40</b>	

<sup>a</sup> Données individuelles à l'exception du Mexique où il s'agit des données agrégées rapportées par le Ministère de la santé.

<sup>b</sup> Amérique Latine : Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Paraguay, Pérou, République Dominicaine, Salvador, Uruguay. Europe : Espagne, Royaume-Uni. Asie : Philippines, Thaïlande. Océanie : Australie, Nouvelle-Zélande.

**Figure 5 : Distribution des décès de grippe A(H1N1) par classe d'âge et par sexe, Monde\*, 16/07/09 (n=448)**



## 5.2 Décès, grossesse et pathologies associées

### 5.2.1 Grossesse

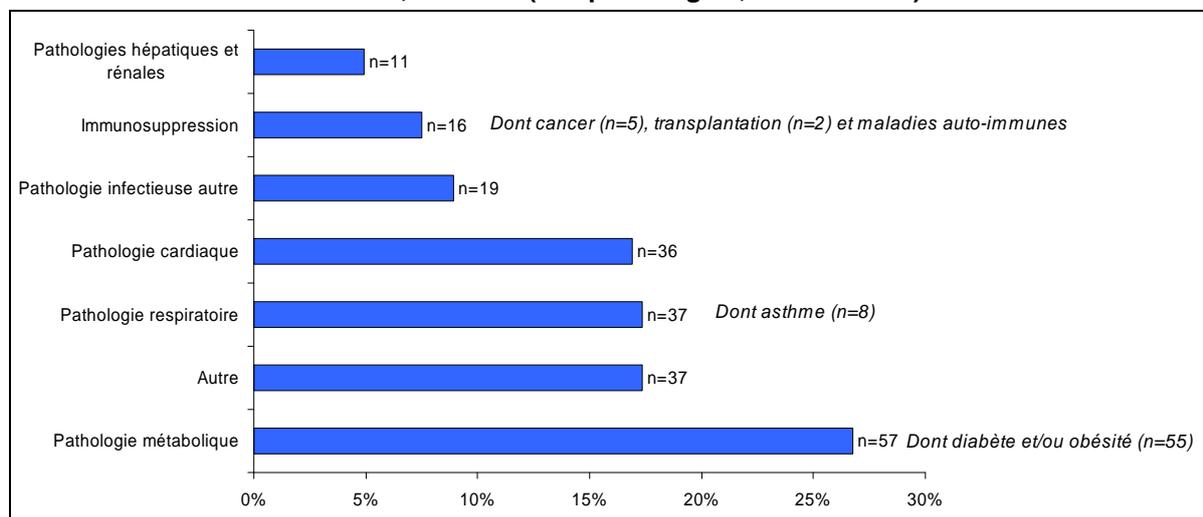
- Les femmes enceintes sont des personnes à risque de forme grave tant pour la grippe saisonnière ou pandémique.
  - ✓ Lors des précédentes pandémies de 1918 et 1957, la mortalité chez les femmes enceintes était particulièrement élevée<sup>(3)</sup> ;
  - ✓ Lors de la première pandémie de 1918, il a été observé un nombre important d'avortements spontanés et de naissances prématurées ;
  - ✓ Lors des épidémies saisonnières, la grossesse est un facteur de risque de survenue d'une infection sévère chez la mère. Les conséquences sur le fœtus sont moins bien documentées.
- Au 16 juillet 09, 16 femmes (soit 10 % du total des femmes décédées pour lesquelles des données individuelles sont disponibles et 30 % des femmes de 20 à 40 ans) étaient enceintes ou venaient d'accoucher au moment de leur décès.
- Parmi ces 16 femmes :
  - ✓ 8 femmes présentaient au moins une pathologie sous-jacente documentée (pathologie cardiaque, obésité, pathologie respiratoire dont asthme et tuberculose) ; l'information pour les 8 autres n'étant pas disponible.
  - ✓ Le mode d'accouchement a été renseigné dans 6/16 cas ; il s'agissait de césarienne dans tous les cas. Il semblerait que toutes les césariennes aient été effectuées à cause de l'infection A(H1N1).
  - ✓ L'âge gestationnel moyen et médian des nouveau-nés (informations disponibles pour 7 femmes) était de 29 semaines (extrêmes : 23 – 35).
  - ✓ L'âge moyen des femmes était de 24,5 ans avec une médiane de 23,5 ans (extrêmes : 19 – 33).
- L'infection par A(H1N1) était survenue avant l'accouchement mais il est difficile de déterminer l'imputabilité de l'infection dans les complications observées. Deux décès de nourrissons ont été rapportés mais la grippe A(H1N1) n'a pas été mise en cause dans ces décès.

### 5.2.2 Types de pathologie

- Les types de pathologie sous-jacente rapportés chez les cas décédés de grippe A(H1N1) sont globalement similaires, même si leur fréquence varie d'un pays à un autre.
- Parmi les 449 cas décédés pour lesquels on dispose de données individuelles :

- ✓ 241 cas étaient documentés pour la présence de pathologie sous-jacente :
  - 23 (10 %) n'avaient aucune pathologie associée selon les données disponibles ;
  - 218 (90 %) avaient au moins une pathologie dont 32 en présentaient plusieurs ;
- ✓ 208 n'étaient pas documentés (information non disponible).
- La faible proportion de décès survenus chez des patients ne présentant pas de pathologie sous-jacente connue (10%) doit être interprétée avec prudence et notamment du fait de la proportion de données manquantes. Il est en effet possible que la présence de pathologies sous-jacentes soit plus facilement rapportée que leur absence (sous-estimant ainsi cette proportion).
- En prenant en compte les données manquantes, la proportion des décès avec une pathologie sous-jacente varie ici de 49% (218/449) à 90% (405/449)<sup>B</sup>.
- Parmi toutes les pathologies sous-jacentes rapportées, les pathologies de type métabolique (obésité et/ou diabète) étaient les plus fréquentes (Figure 6). Parmi les 14 patients décédés pour lesquels des données individuelles sont disponibles et souffrant de pathologies métaboliques, 7 présentaient une obésité, 5 du diabète, 1 les 2 pathologies et 1 une autre pathologie métabolique. Un rapport ([MMWR](#)) a été réalisé sur les cas sévères A(H1N1) hospitalisés dans une unité de soins intensifs d'un hôpital du Michigan du 26 mai au 13 juin 09. Parmi les 10 patients confirmés positifs pour A(H1N1), 9 souffraient d'obésité (seule pathologie présente pour six d'entre eux) et 3 sont décédés.
- Les informations relatives à la présence d'une pathologie respiratoire et/ou pulmonaire sont d'interprétation difficile. Dans de nombreux cas, la nature exacte de la pathologie et notamment son caractère aigu ou chronique n'est pas documenté.
- Pour la province de Québec ([MSSS](#)) et NYC ([NYC DOHM](#)), des données agrégées (au 06 juillet 09) sur la répartition des facteurs de risque de décès par A(H1N1) sont disponibles. Les principaux facteurs de risque identifiés restent globalement comparables à ceux retrouvés pour les données individuelles (Tableau 7), excepté pour les maladies métaboliques qui ne font référence qu'au diabète (et non à l'obésité).

**Figure 6 : Pathologies associées aux décès A(H1N1), Monde\*, 16/07/09 (213 pathologies, 193 décès)**



**Tableau 7 : Facteurs de risque de décès par A(H1N1) identifiés dans la province de Québec et à NYC, 06/07/09**

Pathologies sous-jacentes	Etats-Unis (NYC)	Canada (Québec)
Diabète	15 (32%)	4 (40%)

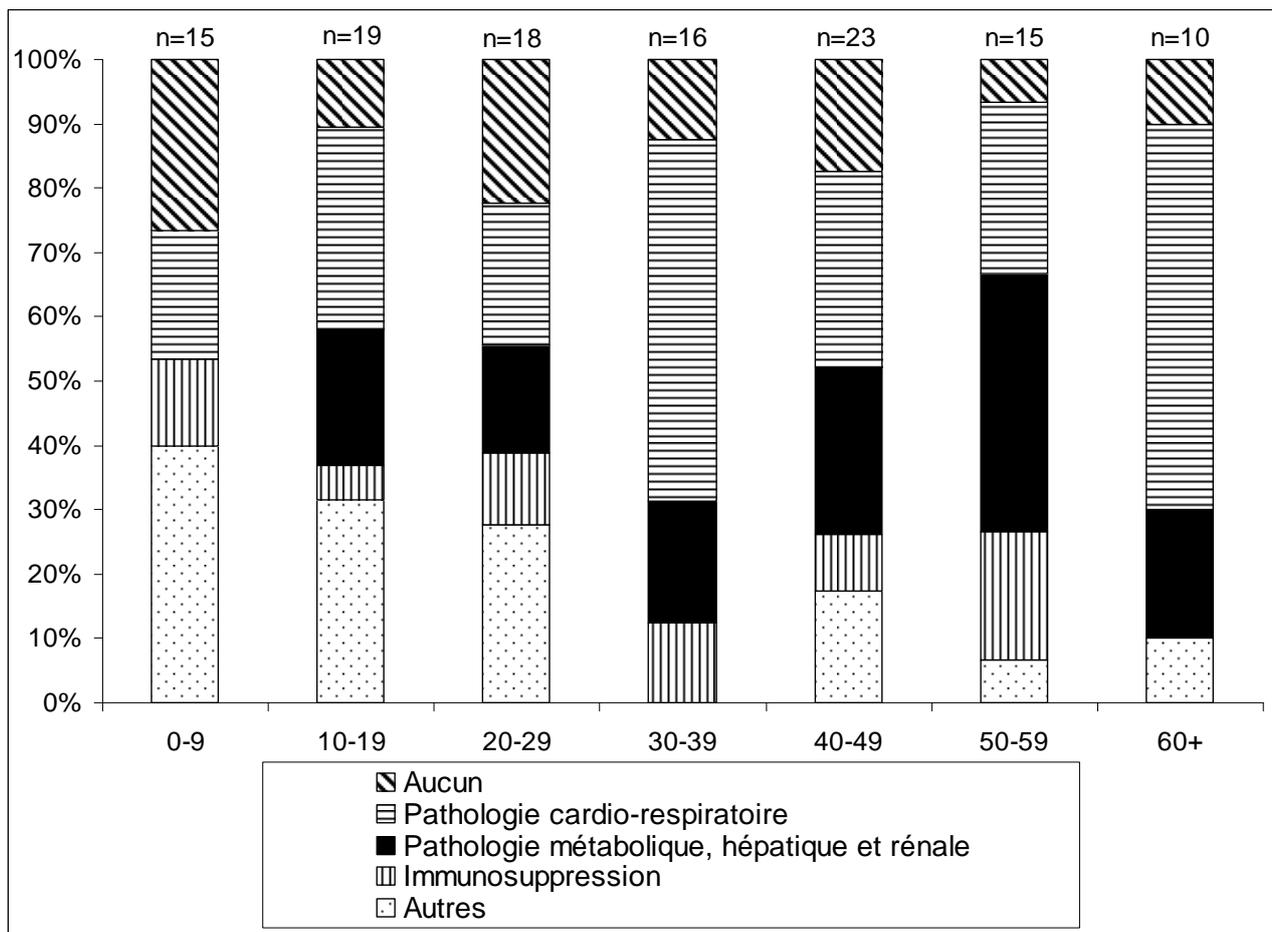
<sup>B</sup> ) Avec l'hypothèse que la proportion maximale de pathologie sous-jacente parmi les cas non documentés est égale à celle parmi les cas documentés (90%).

Pathologies respiratoires / pulmonaires	13 (28%)	4 (50%)
Immunosuppression	11 (23%)	2 (29%)
Pathologie cardiaque	9 (19%)	3 (38%)
Pathologie chronique rénale / hépatique	8 (17%)	0 (0%)

### 5.2.3 Pathologie par pays, sexe et âge

- Parmi les cas individuels documentés pour la pathologie et le sexe (n=102), les pathologies sous-jacentes étaient réparties de façon relativement homogène chez les hommes et les femmes :
  - ✓ Autant d'hommes que de femmes ne présentaient aucune pathologie sous-jacente.
  - ✓ On peut cependant observer une prédominance des pathologies cardio-respiratoires et hépatorénales chez les hommes (le plus souvent associées).
- Les pathologies sous-jacentes étaient variables en fonction de l'âge (Figure 7) :
  - ✓ L'absence de pathologie sous-jacente était plus fréquemment retrouvée chez les jeunes enfants [0-9 ans] (27%) et les jeunes adultes [20-29 ans] (22%).
  - ✓ Chez les personnes âgées (> 60 ans), les principales pathologies retrouvées étaient de type cardio-respiratoire (60 %).
  - ✓ Les pathologies métaboliques (obésité, diabète) étaient principalement retrouvées dans la population de plus de 20 ans.

**Figure 7 : Age et pathologies sous-jacentes chez les décès A(H1N1)  
Monde, 16/07/09 (116 pathologies, 93 décès)**



## 6. Conclusions

- L'évaluation de la létalité pendant une épidémie est un exercice difficile. Les décès (numérateurs) sont souvent mieux documentés et comptés de manière plus exhaustive que les cas avec pour corollaire une surestimation de la létalité. De plus, il s'avère extrêmement difficile d'obtenir des données permettant d'estimer l'imputabilité du décès à A(H1N1).
- Les biais de l'estimation de la létalité au travers de calculs basés sur les cas rapportés ont été exposés. Le ratio DC/CC n'est pas un reflet fiable de la situation. L'estimation de la létalité sera approchée au mieux par des enquêtes spécifiques, les modélisations, la surveillance des syndromes grippaux et la surveillance des décès.
- Le suivi de la mortalité doit faire partie des indicateurs suivis afin d'apprécier l'impact réel de la pandémie. Celle-ci diffère des épidémies de grippe saisonnière et notamment par une distribution inégale des taux d'attaque par classes d'âge.
- Les taux d'attaque sont plus faibles chez les personnes âgées ; une des hypothèses lie cette faible fréquence à une prémunition contre la survenue d'une infection à A(H1N1).
- Dans la majorité des cas documentés (90%), les cas décédés présentaient des pathologies sous-jacentes. Les facteurs de risques associés à la survenue du décès sont globalement identiques à ceux retrouvés pour la grippe saisonnière, à savoir la présence de maladies chroniques sous-jacentes (pathologie cardio-vasculaire, respiratoire, hépatique ou rénale, immunosuppression ou diabète). Ces facteurs de risque sont répartis de manière à peu près équivalente selon le sexe, mais varient avec l'âge (plus fréquents chez les personnes âgées). Il peut cependant exister un biais concernant le recueil de ces données par les cliniciens ne rapportant que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière.
- L'obésité (avec ou sans diabète) semble apparaître comme un facteur de risque de décès par A(H1N1). Ce facteur de risque n'était pas décrit pour la grippe saisonnière ni pour les précédentes pandémies. Il convient néanmoins de souligner que l'épidémie d'obésité est un phénomène récent et d'évolution très rapide notamment dans les pays ayant rapporté les premiers décès et il conviendrait de comparer la distribution de l'obésité parmi les personnes décédées à celle de la population générale. Les mécanismes physiopathologiques d'un tel facteur de risque restent à élucider. Il reste notamment à déterminer si l'obésité constitue un facteur de risque intrinsèque ou si elle intervient du fait des complications classiques qui y sont associées.
- Par ailleurs la grossesse constitue également un terrain prédisposant aux complications et aux décès, c'est un facteur de risque déjà bien documenté.
- Le début de l'épidémie ne remontant qu'à avril 2009, l'ensemble des connaissances acquises reste à compléter et confirmer au cours des mois à venir et notamment par le suivi des épidémies en cours dans les pays de l'hémisphère Sud.

### **Références bibliographiques**

- (1) Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**:15-22.
- (2) Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:1375-8.
- (3) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:95-100.
- (4) Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van K, Hollingsworth TD, Griffin J, Baggaley RF, Jenkins HE, Lyons EJ, Jombart T, Hinsley WR, Grassly NC, Balloux F, Ghani AC, Ferguson NM, Rambaut A, Pybus OG, Lopez-Gatell H, Puente-Aranda CM, Chapela IB, Zavala EP, Guevara DM, Checchi F, Garcia E, Hugonnet S, Roth C. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;**324**:1557-61.

- (5) Wilson N, Baker MG. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Euro Surveill* 2009;**14**.

**Annexe 1**
**Tableau 8 : Données disponibles individuelles sur les décès A(H1N1) par pays au 16/07/09**

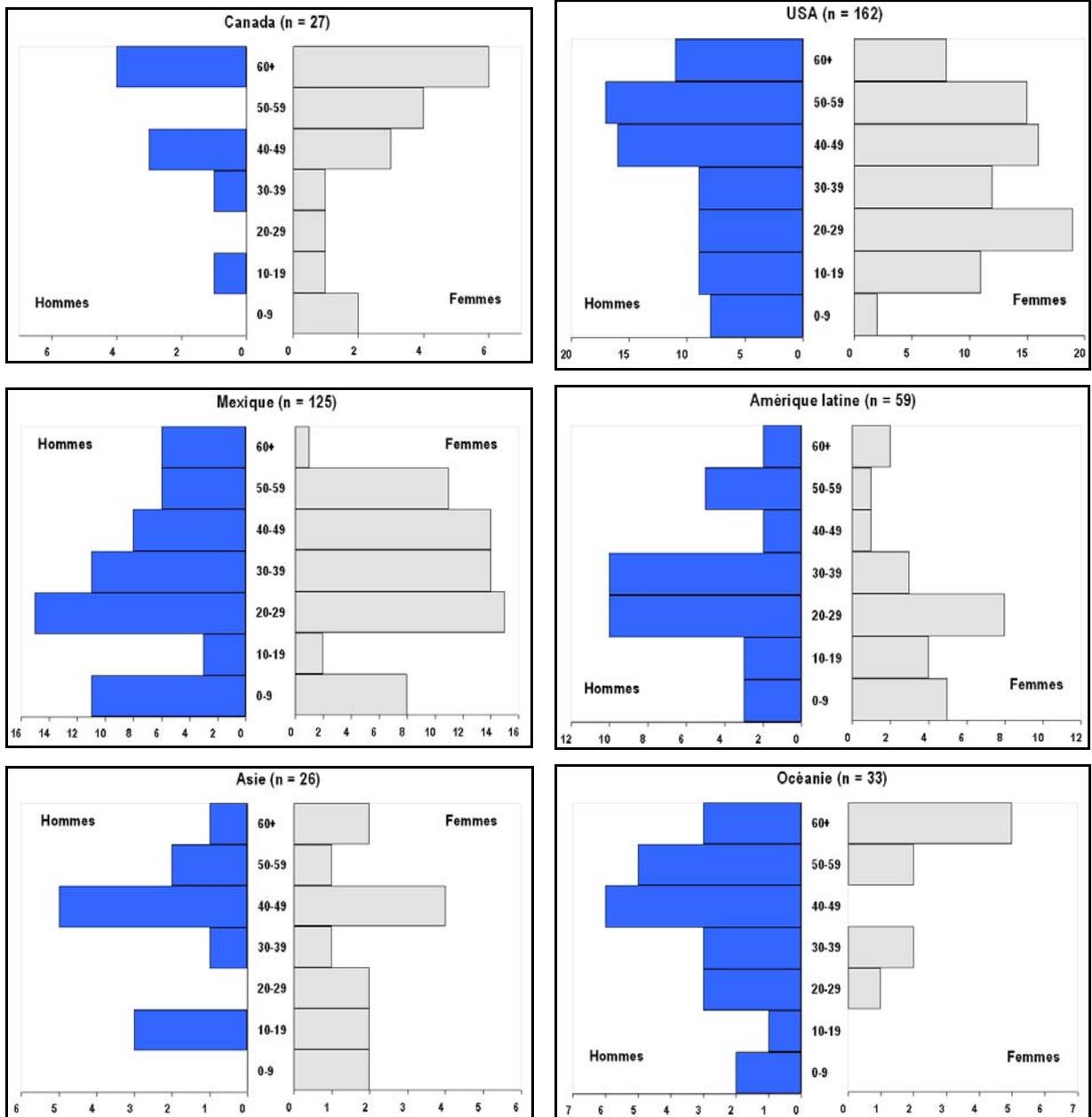
	Données individuelles de la base	% de données disponibles dans la base								
		Par rapport aux données rapportées dans les bilans mondiaux	Age	Sexe	Hospitalisation	Pathologie sous jacente	Traitement par Tamiflu®	Date de début des symptômes	Date de début d'hospitalisation	Date de décès
USA*	242	115%	72%	80%	27%	46%	1%	18%	13%	93%
Mexique**	125	100%	100%	100%	0%	90%	0%	0%	0%	0%
Canada*	41	105%	66%	88%	27%	54%	0%	5%	12%	83%
Australie*	31	148%	81%	94%	61%	81%	13%	3%	29%	71%
Thaïlande	23	96%	96%	100%	65%	57%	17%	13%	48%	87%
Royaume Uni	17	100%	71%	88%	65%	82%	12%	0%	12%	88%
Argentine	13	9%	77%	69%	0%	38%	0%	8%	0%	100%
Brésil*	13	325%	100%	100%	38%	31%	0%	23%	31%	69%
Chili	10	30%	90%	80%	50%	60%	10%	10%	50%	80%
Nouvelle-Zélande*	10	111%	80%	100%	0%	90%	0%	0%	0%	100%
Uruguay	8	53%	50%	25%	13%	13%	0%	0%	0%	63%
Costa Rica	6	60%	83%	100%	0%	83%	0%	17%	17%	67%
Colombie	4	57%	50%	100%	25%	0%	50%	25%	25%	75%
Paraguay*	4	133%	75%	75%	50%	0%	0%	0%	0%	75%
Pérou	4	67%	100%	100%	25%	75%	25%	0%	25%	25%
Philippines*	4	133%	100%	100%	50%	100%	0%	25%	50%	100%
Equateur	3	100%	100%	100%	0%	0%	67%	0%	0%	67%
Salvador	3	100%	100%	100%	33%	67%	0%	33%	33%	100%
Bolivie	2	100%	100%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	100%
Espagne	2	100%	100%	100%	50%	100%	0%	0%	100%	100%
Guatemala	2	100%	100%	100%	50%	50%	0%	0%	50%	100%
République dominicaine	2	100%	100%	100%	0%	50%	0%	0%	0%	100%
Brunei	1	100%	0%	100%	100%	100%	0%	0%	0%	100%
Chine	1	100%	100%	100%	100%	0%	0%	100%	100%	100%
Honduras	1	100%	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
Jamaïque	1	50%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	100%
Porto Rico	1	100%	0%	100%	100%	100%	0%	0%	0%	100%
<b>Total</b>	<b>574</b>	<b>81%</b>	<b>82%</b>	<b>87%</b>	<b>25%</b>	<b>61%</b>	<b>3%</b>	<b>10%</b>	<b>13%</b>	<b>68%</b>

\* Pays ayant un nombre de décès avec des caractéristiques disponibles > nombre de décès notifiés, pouvant expliquer des pourcentages supérieurs à 100%.

\*\* Données agrégées intégrées dans l'analyse

**Annexe 2**

**Figure 8 : Distribution des décès<sup>a</sup> de grippe A(H1N1) par classe d'âge et par sexe, et par pays ou continent<sup>b</sup>, 16/07/09**

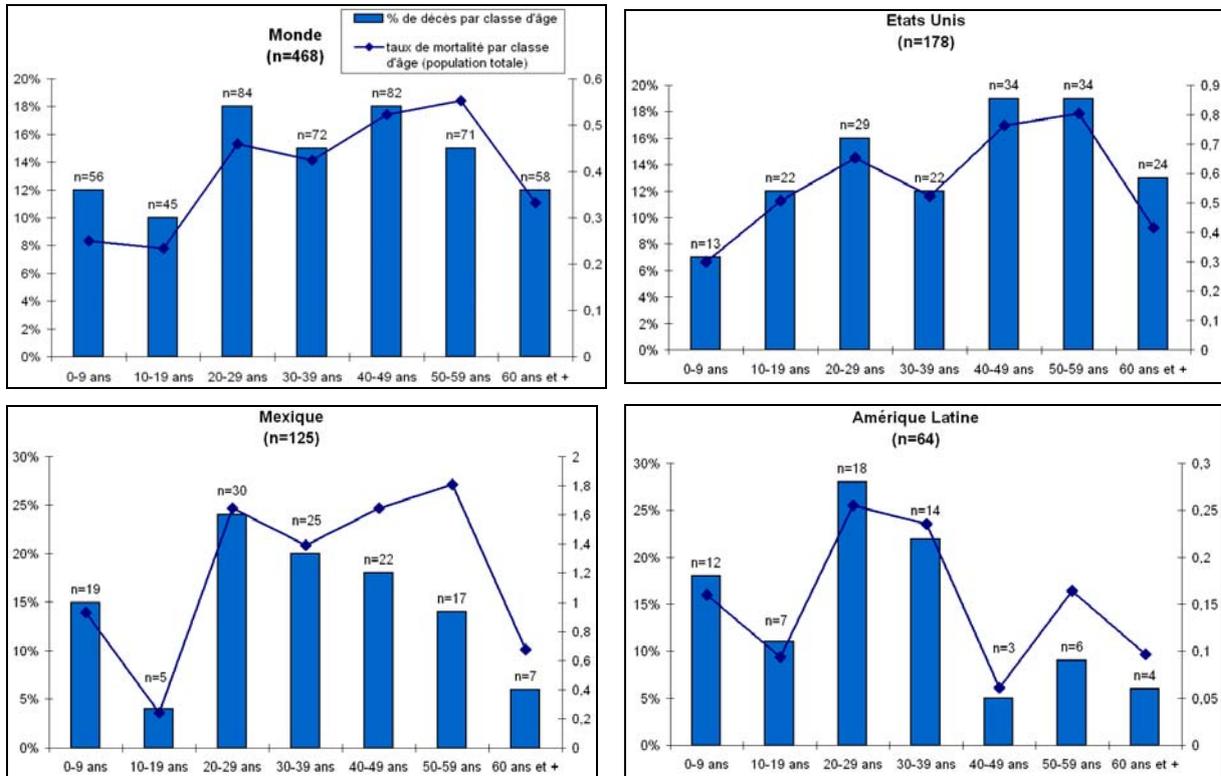


<sup>a</sup> Données individuelles à l'exception du Mexique où il s'agit des données agrégées rapportées par le Ministère de la santé.

<sup>b</sup> Amérique Latine : Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Paraguay, Pérou, République Dominicaine, Salvador, Uruguay. Europe : Espagne, Royaume-Uni. Asie : Philippines, Thaïlande. Océanie : Australie, Nouvelle-Zélande.

**Annexe 3**

**Figure 9 : Distribution des décès<sup>a</sup> de grippe A(H1N1) et taux de mortalité (par million d'habitants) par classe d'âge et par pays ou continent<sup>b</sup>, 16/07/09**

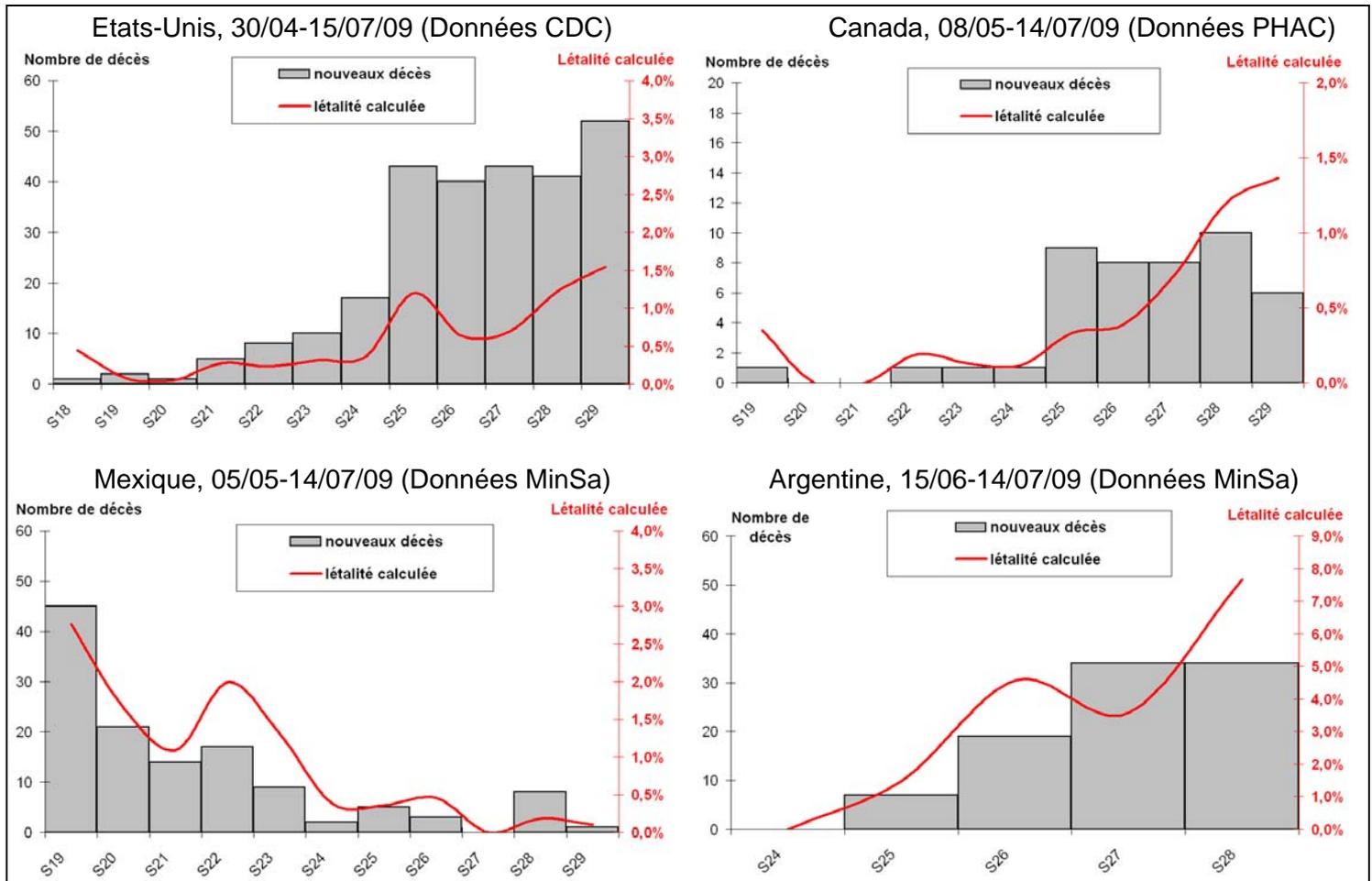


<sup>a</sup> Données individuelles à l'exception du Mexique où il s'agit des données agrégées rapportées par le Ministère de la santé.

<sup>b</sup> Amérique Latine : Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Paraguay, Pérou, République Dominicaine, Salvador, Uruguay. Europe : Espagne, Royaume-Uni. Asie : Philippines, Thaïlande. Océanie : Australie, Nouvelle-Zélande.

**Annexe 4**

**Figure 4 : Evolution hebdomadaire de la létalité calculée\* et du nombre de décès aux Etats Unis, Canada, Mexique et Argentine, au 16/07/09**



\* Létalité calculée : nombre de nouveaux décès rapportés dans la semaine/ nombre de nouveaux cas déclarés pour la même semaine