



6 → Le point sur les paramètres épidémiologiques dans l'épidémie due au nouveau virus de la grippe A(H1N1)v

Update on the epidemiological parameters in the epidemics caused by the new influenza A(H1N1)v virus

Dans un contexte de diffusion d'une infection émergente transmissible de personne à personne, disposer d'estimations précoces puis actualisées de certains paramètres épidémiologiques est crucial pour orienter et adapter les mesures de gestion et de contrôle de l'épidémie. Il s'agit, d'une part, de paramètres caractérisant le potentiel de dissémination de l'infection dans une population (taux de reproduction et intervalle de génération), d'autre part, de paramètres caractérisant l'impact sanitaire de cette infection (taux d'attaque, taux de complications, taux de létalité).

Potentiel de dissémination

- Le taux de reproduction est le nombre moyen de cas secondaires générés par une personne durant la période où elle est infectieuse, symptomatique ou non. Lors de l'introduction d'une infection dans une population entièrement susceptible, on parle de taux de reproduction de base (R_0). Si ce taux est inférieur à 1, chaque cas donne naissance en moyenne à moins d'un cas secondaire, le nombre de cas diminue à chaque génération et la chaîne de transmission finit par s'interrompre. Inversement, si $R_0 > 1$, le nombre de cas s'accroît à chaque génération créant une situation épidémique.
- Dans une population présentant un certain niveau d'immunité initial, consécutif par exemple à une épidémie passée, une immunité croisée ou à une vaccination, on définit le taux de reproduction net ou effectif, (R), avec $R = R_0 \times S$, où S est la proportion initiale de sujets susceptibles à l'infection dans la population. Un moyen de stopper la diffusion au sein d'une population consiste à en vacciner une proportion S_v telle que $R = R_0 \times S_v < 1$.
- Le taux de reproduction diffère selon l'agent infectieux et dépend entre autres des caractéristiques de la population. La formule ci-dessous illustre les déterminants de R_0 dans un contexte simple, pour permettre une interprétation intuitive : le nombre d'infections secondaires croît avec la durée de la phase infectieuse, la fréquence des contacts, et l'efficacité de la transmission au cours

d'un contact. Pour stopper ou ralentir la diffusion d'une maladie transmissible, on peut envisager d'agir sur chacun de ces déterminants : par exemple, le port de masques, le lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique visent à réduire p , la mise en place de mesures de réduction des contacts sociaux (isolement, quarantaine, fermeture des écoles, limitation des rassemblements, couvre-feu ...) a un impact sur la valeur de c , et les traitements antiviraux peuvent contribuer à diminuer la durée de la phase infectieuse D .

$$R_0 = p \times c \times D$$

où :

- p est la probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact (caractérise l'efficacité d'un contact en termes de transmission)
- c (en personnes par jour) est le nombre moyen de contacts qu'un individu a par unité de temps
- D (en jours) est la durée moyenne de la phase infectieuse.

- L'intervalle de génération explore une autre dimension essentielle de la dissémination, à savoir la rapidité de survenue des cas résultant du contact avec une personne infectieuse. L'intervalle de génération est le temps moyen qui sépare l'infection d'une personne de celle de ses descendants directs dans une chaîne de transmission. L'intervalle de génération dépend du temps de latence (entre l'infection et le début de la contagiosité) et de la durée de la phase contagieuse, ainsi que de la répartition des contacts au cours du temps.
- La dynamique d'une maladie transmissible résulte de la combinaison du taux de reproduction et de l'intervalle de génération (figure). La maîtrise de la transmission d'une maladie à long intervalle de génération peut être plus facilement accessible à des mesures de type identification des cas, isolement et quarantaine. La possibilité d'une transmission avant les symptômes, comme celle de personnes contagieuses sans jamais présenter de symptômes, doit également être prise en compte pour le succès des interventions.
- Différentes méthodes d'estimation du taux de reproduction d'une maladie émergente à partir d'une courbe épidémique ont été publiées récemment [1-4] ; la plupart nécessitent la spécification complète (forme et paramètres) de la distribution de l'intervalle de génération.

Les connaissances actuelles sur les paramètres de transmission du virus de la nouvelle grippe A(H1N1)v

Une analyse détaillée des premières données disponibles a été publiée dans la revue Science en mai [5]. Ce travail fournit des estimations du taux de reproduction à partir de données épidémiologiques de l'ordre de 1,4 à 1,6, caractérisant la diffusion de la souche sur le territoire mexicain en mars-avril. Il présente une autre estimation du R_0 à 1,2, basée sur une analyse génétique des souches collectées auprès de cas confirmés mexicains. Les données recueillies au cours d'une investigation détaillée d'une épidémie survenue dans un village isolé (La Gloria, Veracruz) y sont également présentées ; elles ont permis en particulier d'estimer par modélisation l'intervalle de génération à 1,9 jours (IC95% : 1,3-2,7). Il est à noter qu'une co-circulation de plusieurs virus grippaux au cours de cette épidémie à La Gloria a été documentée [6]. Une seconde publication [7], basée sur la courbe épidémique mexicaine disponible au 8 mai 2009, conduit à une borne supérieure sur le taux de reproduction fixée entre 2,2 et 3,1, selon l'hypothèse faite sur l'intervalle de génération. Ces valeurs reposent cependant sur des choix d'intervalles de génération plus longs que celui rapporté pour les données mexicaines, et ne prennent pas en compte explicitement la sous-déclaration, deux facteurs qui mènent à une surestimation. Enfin, l'analyse des cas confirmés associés à une transmission autochtone au Japon au 1er juin 2009 [8] fournit une estimation globale (*i.e.* tous âges confondus) du R_0 à 2,3. Une modélisation structurée par âge (*i.e.*, chez les + ou - de 20 ans), suggère une transmission plus soutenue dans cette population chez les sujets de moins de 20 ans (population dans laquelle le R_0 est estimé à 2,8). Ces dernières estimations intègrent les connaissances disponibles sur l'intervalle de génération du virus A(H1N1)v : 1,9 jours, estimé à partir des données mexicaines en population générale [5], et 3,5 jours à partir de données espagnoles dans des foyers [9].





6 → Le point sur les paramètres épidémiologiques dans l'épidémie due au nouveau virus de la grippe A(H1N1)v

[Update on the epidemiological parameters in the epidemics caused by the new influenza A\(H1N1\)v virus](#)

Mesures de l'impact sanitaire

Le taux d'attaque : il est défini par le nombre de malades rapporté à la population à la fin d'une épidémie ou d'une vague épidémique. Le taux d'attaque observé à l'issue de l'épidémie survenue à La Gloria au Mexique [5] variait fortement selon l'âge : 61% chez les enfants de moins de 15 ans vs 29% chez les adultes, suggérant une transmissibilité et/ou une susceptibilité plus importante pour les enfants et adolescents.

Le taux de létalité : il s'agit de la proportion de personnes infectées qui décéderont de la maladie. Plusieurs phénomènes rendent difficile l'estimation du taux de létalité du nouveau virus de la grippe A(H1N1)v. D'une part, le nombre cumulé de cas identifiés par la surveillance conduit très souvent à une sous-estimation du nombre total de cas infectés. C'est le cas en particulier au Mexique où les formes bénignes ou modérées n'étaient pas notifiées. Pour prendre en compte ce phénomène, les estimations publiées dans Science de la taille de la population infectée sur le territoire mexicain sont basées sur les cas importés (diagnostiqués auprès de voyageurs à leur retour du Mexique), car la surveillance intensive des syndromes grippaux mise en place dans de nombreux pays auprès de cette population de voyageurs, a garanti un recensement plus rapide et complet que la surveillance locale au Mexique. D'autre part, l'estimation en temps réel de la létalité est soumise à un phénomène de censure à droite : en effet, parmi les cas diagnostiqués toujours malades à la date du calcul (qui interviennent dans le dénominateur du taux de létalité), on ne sait pas combien décéderont (et contribueront *in fine* au numérateur). Les estimations ne prenant pas en compte ce phénomène manquent de fiabilité dans les premières phases d'une épidémie [10-11]. Parmi les

différentes estimations présentées dans Science [5] variant selon les hypothèses sur la durée de séjour des visiteurs et le nombre de décès considérés (nombre total ou seulement les confirmés), les auteurs retiennent une fourchette de 0,3 à 1,5%, et une valeur plus plausible de 0,4%. Ces estimations reposent sur l'hypothèse que la distribution des délais entre l'apparition des symptômes et le décès chez les cas résidents au Mexique est similaire à celle des délais entre l'apparition des symptômes et la confirmation des cas importés du Mexique [1]. Les premiers chiffres évoqués par les données disponibles pour le reste de l'Amérique du Nord sont à interpréter avec prudence mais semblent toutefois en faveur d'une létalité plus faible [12].

Le taux de complication : son estimation est soumise aux mêmes biais que l'estimation du taux de létalité. Elle peut être approchée par le taux d'hospitalisation quand celui-ci reflète la prise en charge des cas sévères. Ce taux est disponible pour le Mexique et les États-Unis pour les mêmes tranches d'âge pour la période du 1^{er} mars au 5 mai [13] : globalement il est de 5% au Mexique et de 6% aux États-Unis ; quand les effectifs sont supérieurs à 50, les taux d'hospitalisation les plus élevés sont observés de manière concordante chez les adultes de 30 à 44 ans aux États-Unis (13%) et au Mexique (10%) et chez les enfants aux États-Unis uniquement (14%).

Proportion de formes symptomatiques : pour estimer cette proportion, il est nécessaire de recourir à des études de séroprévalence qui ne sont pas disponibles à ce jour. Ces dernières nécessitent la disponibilité d'un test sérologique spécifique au nouveau virus. Une estimation de cette proportion à 86% (IC95% : 69-100) a été obtenue à partir d'une modélisation des données de l'épidémie de La Gloria au Mexique [5].

Conclusion

Depuis la reconnaissance de l'émergence du nouveau virus A(H1N1)v et de sa diffusion mondiale, on dispose de premiers éléments quantifiés quant à sa transmissibilité. Ces estimations préliminaires vont continuer d'évoluer avec la progression de la diffusion et le recul avec lequel les travaux sont menés. Aussi, il n'est pas surprenant d'avoir des estimations différentes dans des populations dont la structure et la fréquence des contacts sociaux diffèrent. Les premières estimations indiquent, cependant, des taux de reproduction supérieurs

à la grippe saisonnière et du niveau des pandémies passées. L'intervalle de génération estimé au Mexique apparaît inférieur aux valeurs estimées pour les pandémies passées, ce qui illustre pour une part la variabilité de cette grandeur selon les données servant à son estimation. En effet, l'intervalle de génération peut être prolongé au sein d'un foyer (de l'ordre de 3 jours), alors qu'il pourrait être plus court en d'autres lieux (école, lieu de travail) par le simple effet du retrait rapide des personnes symptomatiques de la chaîne de transmission. Pour les paramètres d'impact sanitaire (taux d'attaque, sévérité, létalité, formes asymptomatiques) les estimations restent peu précises pour le moment. La létalité observée au Mexique en avril semble avoir été supérieure à celle de la grippe saisonnière, un phénomène qui n'a pas été retrouvé dans le reste des pays du monde. Finalement, il sera essentiel de continuer à monitorer ces paramètres au cours du temps, via la veille et la surveillance, afin de détecter tout changement susceptible d'être utile à la gestion et au contrôle de la pandémie.●

Figure : Impact de l'intervalle de génération sur la dynamique d'une maladie transmissible : deux maladies ayant un taux de reproduction similaire, de l'ordre de 2, mais un intervalle de génération différent (respectivement 3 et 9 jours), conduisent à un nombre de cas cumulés (hors cas initial) sur une période de 9 jours de 14 pour la première (correspondant aux 3 générations successives de cas) et de 2 pour la seconde.

