

A(H1N1)2009 en France : les paramètres virologiques. Bull Epidemiol Hebd. 2010;(24-25-26): 272-4.

[15] Bulletins épidémiologiques de la grippe A(H1N1). Disponibles à : http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/index_h1n1.htm.

[16] Bilan des cas confirmés de grippe A(H1N1)v, 23 juin 2009. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/>

[display/?doc=surveillance/grippe_dossier/points_h1n1/bilan_cas_confirmes_grippe_A_h1n1_240609/index.html](#)

[17] Miller E, Hoschler K, Hardelid Pia, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. Lancet 2010;375(9720):1100-8.

[18] Viboud C, Miller M, Olson D, Osterholm M, Simonsen L. Preliminary estimates of mortality and years of life lost associated with the 2009 A/H1N1 pandemic in the US and comparison with past influenza seasons. PLoS Curr Influenza. 2010 Mar 20:RRN1153. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2843747/>

Grippe pandémique A(H1N1)2009 : de l'estimé à l'observé !

Isabelle Bonmarin (i.bonmarin@invs.sante.fr), Jean-Claude Desenclos, Marc Gastellu-Etchegorry, Christine Saura, Daniel Lévy-Bruhl

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

À la demande de la Direction générale de la santé, l'Institut de veille sanitaire a réalisé à plusieurs reprises des estimations de l'impact possible d'une pandémie grippale. L'article présente la méthode utilisée pour aboutir à ces estimations qui ont ensuite été comparées aux données observées.

Les estimations, réalisées avant la pandémie A(H1N1)2009, ont été établies à partir d'hypothèses qui se sont appuyées essentiellement sur les pandémies documentées. Ces hypothèses ont été revues à la baisse au fur et à mesure de la disponibilité de données issues des pays touchés notamment. Les données observées sont très en dessous des estimations faites, principalement en raison d'une protection préalable à la pandémie d'une partie de la population contre ce nouveau virus ainsi que d'une proportion de sujets infectés asymptomatiques plus forte que celle observée lors de la grippe saisonnière.

A(H1N1)2009 pandemic influenza: from estimated data to observed data!

Upon request of the Directorate-General of Health, the French Institute for Public Health Surveillance has repeatedly estimated the impact of a pandemic influenza.

This article present the methodology used to reach these estimates, which were then compared to the data observed. The estimates made before the A(H1N1)2009 pandemic were derived from hypotheses using mainly historical pandemic data. Then, the hypotheses were reviewed downward, based mainly on new data provided by affected countries.

The observed data are well below estimates, mostly because part of the population was protected before the pandemic, and because of a higher proportion of asymptomatic infections than for seasonal influenza.

Mots clés / Keywords

Pandémie, grippe, A(H1N1)2009, estimation / *Pandemic, influenza, A(H1N1)2009, estimation*

L'Institut de veille sanitaire (InVS) a fourni à la Direction générale de la santé, à plusieurs reprises, des estimations de l'impact possible d'une pandémie grippale, mesurées essentiellement au moyen du nombre de cas d'hospitalisations et de décès. Il est maintenant possible de comparer ces estimations, faites *a priori*, avec ce qui a été observé à l'issue de la première vague de circulation du virus A(H1N1)2009 en France.

Construction des scénarios : les hypothèses

À défaut d'une connaissance des paramètres principaux concernant la transmissibilité du virus pandémique et sa virulence, des hypothèses ont été établies concernant, entre autres, les taux d'attaque, les taux d'hospitalisation et la létalité. Ces estimations, très théoriques en l'absence de circulation d'un virus pandémique, ont été actualisées à plusieurs reprises lorsque les premières données concernant le virus A(H1N1)2009 ont été connues au niveau international (tableau 1). Les hypothèses considérées permettent d'envisager, le plus souvent, un scénario optimiste à partir des valeurs basses des paramètres, et un scénario pessimiste à partir

des valeurs hautes. Ces estimations avaient pour objectif principal de planifier les ressources nécessaires à la mise en place des mesures de réponse, et d'aider les différents acteurs du système de santé à planifier les besoins à venir concernant l'offre de soins et la prise en charge médicale : le scénario pessimiste a donc été souvent privilégié.

Les premiers travaux, publiés en 2003, ont fait essentiellement appel aux données disponibles sur les trois seules pandémies documentées, à savoir celles de 1918, 1957 et 1968. Elles avaient toutes trois des taux d'attaque comparables, autour de 25 %, mais des létalités très différentes. Des valeurs hautes et basses ont été choisies pour chacun des trois paramètres principaux à partir des données de la littérature [1].

Avec les premières données disponibles concernant le nouveau virus A(H1N1)2009, ces estimations ont été revues en août 2009 et les valeurs pessimistes des estimations de 2003 ont été le plus souvent abandonnées. Fin septembre 2009, sur la base des données internationales les plus récentes, notamment celles concernant l'hémisphère Sud, ces hypothèses ont été de nouveau revues à la baisse. En plus des données épidémiologiques internationales,

les hypothèses de planification retenues dans des travaux similaires conduits par la Grande-Bretagne, la Norvège et l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), ont également été prises en compte. Le scénario envisagé en septembre 2009 pour prendre en compte une éventuelle mutation de la souche n'a pas été repris dans l'article.

Scénarios et réalité : le constat

Aujourd'hui, il apparaît que l'impact de l'épidémie est resté en deçà des projections réalisées, y compris celle de septembre 2009.

Cas

Il était attendu environ deux à sept fois plus de cas que pour une épidémie de grippe saisonnière, alors que le nombre observé de malades s'est avéré du même ordre. En effet :

- les estimations du nombre de cas recouvraient l'ensemble des vagues. Or, à ce jour, une seule vague a été observée. Si le virus ne change pas, une seconde vague, l'hiver prochain, pourrait réduire l'écart entre les nombres observés et estimés, et se rapprocher des valeurs les plus optimistes de 6,4 millions de cas (tableau 2) ;

Tableau 1 Valeurs et sources des hypothèses utilisées pour les estimations françaises du nombre de cas, d'hospitalisations et de décès au cours d'une pandémie / Table 1 Values and sources of hypotheses used in estimating the number of French cases, hospitalizations and deaths during a pandemic

Variables		Valeur		Source
Estimation de l'impact d'une pandémie grippale et analyses de stratégies, rapport InVS, 2005 [1]				
Cas	Taux d'attaque	Valeur haute Valeur basse Valeur moyenne	35 % 15 % 25 %	3 dernières pandémies
	Distribution de l'âge	0-19 ans 20-64 ans 65 ans et +	40 % 50 % 10 %	3 dernières pandémies et estimation de Meltzer [5]
	Distribution des facteurs de risque par âge	0-19 ans 20-64 ans 65 ans et +	14 % 5 % 10 %	Assurances maladie, GEIG, Insee...
Hospitalisation	Taux d'hospitalisation	<i>Avec facteur de risque</i> Valeur haute Valeur basse	30 % 0,5 % à 5 %	10 × létalité Van Genugten [6] et Meltzer [5]
		<i>Sans facteur de risque</i> Valeur haute Valeur basse	8 % 0,1 % à 1 %	4 × létalité Van Genugten [6] et Meltzer [5]
Décès	Létalité	<i>Avec facteur de risque</i> Valeur haute Valeur basse	3 % 0,1 % à 1,5 %	Pandémie de 1918 Van Genugten [6] et Meltzer [5]
		<i>Sans facteur de risque</i> Valeur haute Valeur basse	2 % 0,01 % à 0,3 %	Pandémie de 1918 Van Genugten [6] et Meltzer [5]
Avis de l'InVS n° 10 du 5 août 2009 : mise à jour des estimations, dans une perspective de planification de l'impact de la pandémie en nombre de cas, hospitalisations et décès				
Cas	Taux d'attaque	Valeur haute Valeur basse	30 % 20 %	3 dernières pandémies
	Distribution de l'âge	0-4 ans 5-15 ans 16-64 ans 65 ans et +	10 % 30 % 55 % 5 %	Sites gouvernementaux et revue de la littérature sur le nouveau virus
Hospitalisation	Taux d'hospitalisation		2 %	
	Distribution de l'âge	0-4 ans 5-15 ans 16-64 ans 65 ans et +	20 % 10 % 50 % 20 %	
Décès	Létalité		0,2 %	
Avis de l'InVS dans la perspective d'une campagne de vaccination contre le virus A (H1N1) en France, 28 septembre 2009				
Cas	Taux d'attaque	Valeur haute Valeur basse	30 % 10 %	3 dernières pandémies et données internationales disponibles
	Distribution de l'âge	0-4 ans 5-15 ans 16-64 ans 65 ans et +	10 % 30 % 55 % 5 %	Sites gouvernementaux et revue de la littérature sur le nouveau virus
Hospitalisation	Taux d'hospitalisation	Valeur haute Valeur basse	2 % 1 %	
	Distribution de l'âge	0-4 ans 5-15 ans 16-64 ans 65 ans et +	20 % 10 % 50 % 20 %	
Décès	Létalité	Valeur haute Valeur basse	0,5 % 0,1 %	

NB : Les taux d'attaque correspondent à la proportion de personnes malades et le taux d'hospitalisation à la proportion de malades hospitalisés. L'hypothèse est faite que tous les malades consultent.

- une partie importante de la population était très probablement préalablement protégée contre le virus A(H1N1)2009 par un contact dans le passé avec d'autres virus grippaux. Ces résultats ont été confirmés récemment par les résultats d'une étude sérologique en population et de plusieurs études sur des sérums prélevés avant la pandémie [2-4] ;
- enfin, des données générées récemment sont en faveur d'une proportion d'infections asymptomatiques plus importante pour le virus A(H1N1)2009 que pour les virus saisonniers et pour les virus responsables des pandémies du XX^{ème} siècle [3].

Hospitalisation

Il était attendu un taux d'hospitalisation compris entre 1 % et 2 %.

- Le taux d'hospitalisation, mesuré par le réseau Sentinelles parmi les cas de grippe clinique déclarés par ses médecins, est de 1 % (IC95 % [0,8-1,2]), proche de la valeur basse proposée en septembre 2009.
- Le nombre d'hospitalisations pour grippe, après passage dans les services d'urgence du réseau Oscour®, a été multiplié par un facteur 8 cet hiver (n=1406), comparé à l'hiver précédent (n=166).

Le nombre de patients admis en services de soins intensifs ou de réanimation pour grippe A(H1N1)2009 est très supérieur à ce qui est observé habituellement lors des épidémies grippales saisonnières selon les données du PMSI. Même si les comparaisons doivent rester prudentes en raison des possibles modifications des pratiques d'hospitalisation, de confirmation biologique ou des modalités de codage des diagnostics, ceci atteste d'une gravité particulière du virus A(H1N1)2009 en comparaison avec les virus saisonniers.

Tableau 2 Estimations du nombre de cas, d'hospitalisations et de décès à partir des hypothèses et des données observées / Table 2 Estimates of the number of cases, hospitalizations and deaths from hypotheses and observed data

	Cas (millions)	Hospitalisations	Décès
Estimation à partir des hypothèses			
Rapport InVS, 2005 [1]			
Fin de la 1 ^{ère} vague			
Minimum	3,0	102 500	18 700
Maximum	7,0	480 700	100 500
Fin de la pandémie			
Minimum	8,9	307 500	56 000
Maximum	20,9	1 442 000	301 500
Avis InVS, août 2009			
Fin de la 1 ^{ère} vague			
Minimum	4,3	85 300	8 500
Maximum	6,4	128 000	12 800
Fin de la pandémie			
Minimum	12,8	256 000	25 600
Maximum	19,2	384 000	38 400
Avis InVS, septembre 2009			
Fin de la 1 ^{ère} vague			
Minimum	2,1	21 000	2 100
Maximum	6,4	64 000	6 400
Fin de la pandémie			
Minimum	6,4	64 000	6 400
Maximum	19,2	192 000	19 200
Nombres de cas et d'hospitalisations estimés et nombre de décès à partir des données observées en 2009/2010			
Source			
Réseau Sentinelles	3,5 consultations	35 000	
InVS	5,1 malades		312
Les valeurs minimum correspondent aux valeurs minimales des scénarios optimistes ou à la borne inférieure de l'intervalle de confiance quand il existe (hospitalisations et décès dans le rapport InVS 2005). Les valeurs maximum correspondent aux valeurs maximales des scénarios pessimistes ou à la borne supérieure de l'intervalle de confiance quand il existe (hospitalisations et décès dans le rapport InVS 2005). En septembre 2009, seules ont été pris en compte les valeurs extrêmes du scénario ne prenant pas en compte une mutation de la souche.			

• Les hypothèses étaient également faites sur la distribution des âges des cas hospitalisés pour grippe pandémique, avec 20 % retenus pour la classe d'âge des 65 ans et plus. Pour autant, en novembre 2009, avant que la surveillance hospitalière ne soit limitée uniquement aux cas les plus graves (cas suspect décédé à l'hôpital ou cas admis en réanimation ou unités de soins intensifs), seuls 4 % des sujets hospitalisés étaient des seniors. Les hypothèses retenues en septembre surestimaient la part des sujets âgés parmi les cas hospitalisés car elles n'avaient pas pris en compte la protection préalable d'une partie de cette population.

Décès

Il était attendu, en septembre 2009, un maximum de 19 200 décès à la fin de la pandémie alors que seuls 312 décès ont été recensés au 20 avril 2010. Plusieurs raisons expliquent cette différence :

- les données recueillies n'incluent pas l'ensemble des décès. Les décès hospitaliers ont probablement bien été signalés, mais il manque une partie des décès survenus hors établissement de santé et les décès attribués aux affections chroniques qui ont pu être décompensés lors d'une infection par la grippe. Seules des études menées *a posteriori* sur

les données de mortalité permettront d'estimer la mortalité directement et indirectement liée au virus A(H1N1)2009, mais elle restera très vraisemblablement plus faible que celle envisagée ;

- la proportion élevée des personnes âgées protégées contre l'infection par le virus A(H1N1)2009 a réduit de manière importante la mortalité, en comparaison de ce qui serait survenu si cette tranche d'âge avait été totalement réceptive à l'infection. En effet, les sujets de plus de 65 ans représentent 2 % des consultations pour grippe observées par le réseau Sentinelles, mais 25 % des décès hospitaliers ;

- l'accès aux soins, particulièrement bon en France, a permis une prise en charge précoce des formes graves. La moitié de ces cas graves a été hospitalisée dans les deux jours suivant le début des signes ;
- la vague pandémique A(H1N1)2009 s'est déroulée en l'absence d'autres phénomènes épidémiques saisonniers liés à des agents pathogènes respiratoires, tels que le virus respiratoire syncytial, dont la co-infection constitue un facteur de risque de complications de la grippe, en particulier chez l'enfant ;

- pendant toute la vague, les services de réanimation et les unités de soins intensifs ont pu offrir des

soins de haute qualité et technicité à tous les patients grippés nécessitant les soins les plus lourds, limitant ainsi la létalité hospitalière ;

- l'accès au traitement antiviral précoce, pour les sujets à risque dans un premier temps puis pour l'ensemble des cas, a pu contribuer à diminuer le risque de formes graves. Les analyses des données françaises sont en faveur d'une protection significative apportée par la prise d'un antiviral spécifique de la grippe dans les 48 heures suivant le début des signes pour la prévention du risque de complications. Des conclusions identiques ont été tirées des données de surveillance dans d'autres pays. La sensibilité des souches circulantes à ces antiviraux a permis de maintenir l'efficacité de ce traitement tout au long de la vague pandémique ;

- la vaccination spécifique des groupes à risque de complication a débuté en novembre 2009 et a pu contribuer à la réduction du nombre de décès. Il devrait être possible dans un futur proche d'estimer cette contribution.

Conclusion

La France, comme les autres pays, a vu les données rassurantes sur l'impact épidémiologique de la circulation du virus A(H1N1)2009 s'accumuler progressivement au fil du temps, en particulier dès le début de l'automne. Ces données ont été prises en compte au fur et à mesure de leur disponibilité, pour ajuster les estimations de l'impact épidémiologique de ce virus. Jusqu'à présent, la réalité s'est révélée en deçà des estimations produites en septembre 2009. Ceci reflète la conjonction de plusieurs facteurs favorables, et sur lesquels il aurait été hasardeux de baser les scénarios considérés comme les plus plausibles, notamment la protection d'une partie de la population avant même que l'épidémie ne démarre. L'utilisation de modèles dynamiques aurait probablement permis d'affiner ces estimations, sans les changer radicalement puisque les valeurs des paramètres auraient été les mêmes. En revanche, cette expérience démontre l'importance de disposer rapidement de techniques de sérologie pour mettre en place des études permettant d'estimer la fraction de la population protégée avant la circulation généralisée du nouveau virus.

Références

- [1] Préparation à la lutte contre la pandémie grippale. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/pandemie_grippale_170205/index.html
- [2] Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, *et al.* Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361:1945-52.
- [3] Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet.* 2010;375:1100-8.
- [4] Xing Z, Cardona CJ. Preexisting immunity to pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1847-9.
- [5] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:659-71.
- [6] van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC. Pandemic influenza and healthcare demand in the Netherlands: scenario analysis. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:531-8.