

Estimation du taux de reproduction de la grippe pandémique H1N1 à la Réunion en 2009

Renault P (philippe.renault@sante.gouv.fr), D'Ortenzio E, Kermarec F, Filleul L
Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Réunion-Mayotte, Saint-Denis, Réunion, France

1/ INTRODUCTION

Lorsque survient une épidémie, telle la pandémie grippale, il est nécessaire de disposer de critères pour caractériser la dynamique de la maladie au sein de la population. Le taux de reproduction et l'intervalle intergénérationnel sont alors les principaux paramètres épidémiologiques permettant d'estimer le potentiel de transmission d'une maladie infectieuse.

Calculé pour une population entièrement susceptible (immunologiquement naïve), le taux de reproduction de base (R_0) correspond au nombre moyen de cas secondaires pour chaque cas index. Cependant, ce cas de figure n'est observé qu'aux tout premiers instants de l'émergence d'une nouvelle maladie transmissible. La proportion de sujets susceptibles dans la population (S) diminue ensuite avec la durée de l'épidémie et le taux de reproduction (R) diminue avec S . Par définition, à l'instant t , on a :

$$R_t = R_0 \times S_t$$

L'intervalle intergénérationnel est défini comme la période entre l'infection du cas index et celle des cas secondaires. Sa mesure s'effectue principalement par des études sur les cas groupés dans les communautés fermées.

Le potentiel épidémique d'une maladie varie dans le même sens que le taux de reproduction et en sens inverse de l'intervalle intergénérationnel. Ainsi, le taux de reproduction (R) doit être supérieur à 1 pour que la maladie se transmette sur un mode épidémique alors que la transmission s'éteint lorsque R est inférieur à 1. L'équilibre épidémiologique est atteint lorsque chaque cas donne en moyenne un cas secondaire ($R = 1$) et correspond à une situation d'endémie. Enfin, plus l'intervalle intergénérationnel est court, plus la vitesse de propagation de la maladie est importante et plus l'épidémie progresse rapidement.

Les premières études publiées depuis l'émergence du virus pandémique A(H1N1)2009 suggéraient des valeurs autour de trois jours pour l'intervalle intergénérationnel et entre 1,4 et 3,2 pour le taux de reproduction [1]. Toutefois, ces études, qui donnent des estimations assez élevées pour le taux de reproduction, ont été réalisées sur des données en provenance du Mexique dont on peut discuter la fiabilité ou sur des clusters survenus en collectivité fermée. Plus récemment, une étude canadienne menée sur la population générale de l'Ontario entre le 13 avril et le 20 juin 2009 revoyait cette estimation à la baisse en trouvant un taux de reproduction de 1,31 [2].

À la Réunion, la vague pandémique est survenue pendant la période habituelle de circulation grippale et a pu être surveillée à partir d'un dispositif de surveillance éprouvé et mis en alerte au préalable. Ces conditions étaient favorables pour permettre une estimation assez précise de ces paramètres dans le contexte spécifique d'une île subtropicale de l'hémisphère sud.

2/ MÉTHODE D'ESTIMATION

À la Réunion, la surveillance de la grippe a été renforcée par anticipation à partir de mai 2009 [3]. Le premier cas de grippe A(H1N1) pandémique a été détecté le 5 juillet chez un voyageur revenant d'Australie et le premier cas autochtone a été signalé le 22 juillet. À partir de cette date, le nombre de consultants pour grippe A(H1N1) pandémique a été estimé à partir des données du réseau de médecins sentinelles animé par l'Observatoire régional de la santé de la Réunion, composé de 23 médecins généralistes et 3 pédiatres représentant respectivement 3% et 10% des médecins libéraux de l'île pour chaque spécialité. Ces médecins ont déclaré sur une base hebdomadaire le nombre d'infections respiratoires aiguës (IRA) et leur nombre total de consultants. Le nombre d'IRA a été extrapolé à l'ensemble de l'activité médicale hebdomadaire de l'île en utilisant le nombre total de consultants fourni par la Caisse générale de sécurité sociale pour la semaine considérée. Le nombre de consultants en ville pour une infection A(H1N1)2009 a été obtenu en appliquant au nombre total d'IRA ainsi calculé, la proportion de résultats positifs pour la détection du virus observée sur un échantillon aléatoire de patients atteints d'IRA prélevés par les médecins sentinelles pour la même semaine. Une enquête téléphonique portant sur un échantillon représentatif de la population a été réalisée à la fin de la vague épidémique pour estimer la proportion de sujets symptomatiques non-consultants. Le taux de reproduction initial (R_i) a été estimé selon la méthode du taux de croissance intrinsèque (r) en supposant que l'intervalle intergénérationnel suit une distribution gamma [4]. Le taux de croissance intrinsèque a été calculé sur la phase initiale exponentielle de l'épidémie d'après la formule : $Cas_t = Cas_0 \times e^{rt}$, où Cas_t est le nombre de cas à la semaine t , Cas_0 le nombre de cas lors de la 1ère semaine de l'épidémie et où e est la base du logarithme naturel.

La sensibilité de l'estimation a été testée pour différentes valeurs du taux de croissance intrinsèque (r) et selon la valeur centrale et la distribution de l'intervalle intergénérationnel mesurées par trois études : 1,9 jours, $\sigma = 0,893$ [4] ; 2,7 jours, $\sigma = 1,1$ [5] ; 2,8 jours, $\sigma = 1,319$ [6].

Le taux d'attaque (TA) nécessaire pour empêcher un développement épidémique ultérieur à la Réunion a été calculé en supposant que le taux de reproduction initial est une bonne approximation du taux de reproduction de base ($R_i \approx R_0$).

En l'absence de vaccination et si l'on suppose négligeable l'immunité acquise antérieurement, l'équilibre épidémiologique est atteint lorsque :

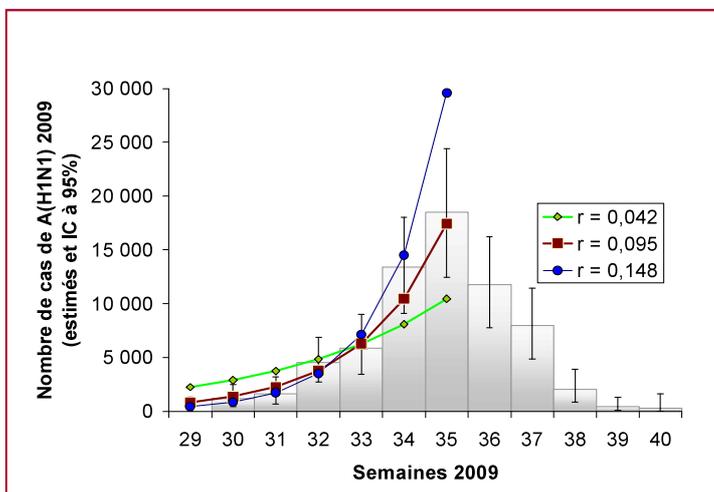
$$TA = 1 - \frac{1}{R_i}$$

3/ RÉSULTATS

La vague de pandémie a débuté à partir de la semaine 30 et le pic épidémique était atteint en semaine 35 (Figure 1). Entre les semaines 30 et 38 le nombre de cas d'infection par le virus pandémique et qui ont consulté un médecin de ville a été estimé à 66 000 personnes. L'estimation du taux d'attaque cumulatif en fin d'épidémie des personnes ayant consulté un médecin de ville était de 8,14%. Le taux de non-consultants symptomatiques était de 35,7 %. Le taux d'attaque chez les personnes symptomatiques, qu'elles aient ou non consulté un médecin en ville, s'élevait à 12,85 %. La figure 1 présente les valeurs d'incidence attendues pour différentes estimations du taux de croissance intrinsèque (r) par rapport à la croissance réelle de l'épidémie.

| Figure 1 |

Estimation du nombre hebdomadaire de cas incidents d'infections par le virus pandémique A(H1N1) 2009 entre le 13 juillet et le 4 octobre 2009 et nombre de cas attendus pendant la phase de croissance épidémique pour trois estimations du taux de croissance intrinsèque (r)



Les résultats des tests de sensibilité pour le taux de reproduction initial montrent qu'il varie dans une fourchette allant de 1,08 à 1,49 autour d'une valeur moyenne de 1,26 (Tableau 1). Le taux d'attaque permettant de parvenir à l'équilibre épidémiologique était de 20 % (minimum 7,4 % ; maximum 32,9%).

| Tableau 1 |

Sensibilité du taux de reproduction pour différentes estimations du taux de croissance intrinsèque et de l'intervalle intergénérationnel.

Estimation de l'intervalle intergénérationnel	Estimation du taux de croissance intrinsèque			Moyenne
	$r = 0.042$	$r = 0.095$	$r = 0.148$	
1.9 jours, $\sigma = 0.893$	R = 1.08	R = 1.19	R = 1.31	R = 1.19
2.7 jours, $\sigma = 1.1$	R = 1.12	R = 1.29	R = 1.47	R = 1.29
2.8 jours, $\sigma = 1.319$	R = 1.12	R = 1.31	R = 1.49	R = 1.31
Moyenne	R = 1.11	R = 1.26	R = 1.42	R = 1.26

4/ DISCUSSION

Ces valeurs du taux de reproduction se situent parmi les plus basses calculées à ce jour [1]. Elles impliquent que l'immunité de population nécessaire pour empêcher un développement épidémique (20 %) serait légèrement supérieure au taux d'attaque de 12,85 % observé chez les personnes symptomatiques sur l'île de la Réunion à la fin de cette vague de pandémie. Cependant, ce taux d'attaque sous-estime la part de la population immunisée. En effet, cette dernière comprend également les infectés asymptomatiques. Habituellement estimée à environ 30 % des infectés pour la grippe saisonnière [7], la proportion de cas d'infection asymptomatique pour le virus A(H1N1) 2009 pourrait être du même ordre étant donnée la bénignité habituelle de la maladie observée sur l'île. Enfin, ce taux d'attaque ne prend pas en compte les personnes qui ont fait l'objet d'une prise en charge hospitalière d'emblée. Compte tenu de ces éléments, on peut considérer que le taux d'attaque réel de la vague épidémique a généré une immunité suffisante au sein de la population réunionnaise pour que la survenue d'une deuxième vague pandémique avant le prochain hiver austral apparaisse peu probable en l'absence de mutation virale.

La faible valeur du taux de reproduction peut surprendre si l'on considère les prévisions nettement plus alarmantes avancées lors de l'élaboration du plan national de préparation à la pandémie. Mais ces prévisions s'appuyaient sur une estimation rétrospective de l'impact sanitaire de la pandémie de 1918, impact considéré comme majeur et qui s'avère très supérieur à celui de cette vague pandémique, au moins en ce qui concerne la Réunion.

La méthode utilisée pour estimer le taux de reproduction est très sensible à la croissance initiale de l'épidémie sur laquelle repose la modélisation. Afin de limiter les risques d'erreur, nous avons testé la sensibilité de l'estimation pour différentes valeurs du taux de croissance intrinsèque. Malgré la robustesse du résultat, on ne peut exclure formellement que la valeur du taux de reproduction résulte d'une sous-estimation du taux de croissance intrinsèque initial.

Il convient cependant de remarquer que notre estimation est très proche de celle obtenue pour la population générale de l'Ontario par une méthode complètement différente basée sur une simulation Monte-Carlo [2].

Cette faible valeur du taux de reproduction peut traduire un potentiel limité de transmission de la souche virale et/ou la préexistence d'un certain niveau d'immunité collective. Une autre explication possible, non exclusive des précédentes, serait que les contacts susceptibles de transmettre l'infection entre les personnes ont été limités pendant la vague épidémique, que cela résulte ou non des mesures de gestion mises en œuvre.

Référence

- [1] European Center for Disease Prevention and Control. Understanding the Reproduction Number and Generation Times of Influenza A(H1N1) 2009. 2009 Aug 21 [cited 2009 October 12]. Available from <http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvices/Lists/ECDC%20Reviews/DispForm.aspx?ID=641>
- [2] Tuite AR, Greer AL, Whelan M, Winter AL, Lee B, Yan P et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. CMAJ 2009. Early release, published at www.cmaj.ca on December 3, 2009.
- [3] D'Ortenzio E, Do C, Renault P, Weber F, Filleul L. Enhanced influenza surveillance on Réunion Island (southern hemisphere) in the context of the emergence of influenza A(H1N1)v. Euro Surveill. 2009 Jun 11;14(23):19239. Erratum in: Euro Surveill. 2009;14(26). pii: 19257.
- [4] Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings. WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. Science. 2009 Jun 19;324(5934):1557-61.
- [5] Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, van Steenberghe J, Osterhaus A, et al. Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: the first 115 cases. Euro Surveill. 2009 Jul 9;14(27). pii: 19267
- [6] Nishiura H, Wilson N, Baker MG Estimating the reproduction number of the novel influenza A virus (H1N1) in a Southern Hemisphere setting: preliminary estimate in New Zealand. N Z Med J. 2009 Jul 24;122(1299):73-7.*
- [7] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, and Valleron AJ. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am J Epidemiol. 2008 Apr 1;167(7):775-85.