



Contents

- 301 Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009
- 305 Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 – update

Sommaire

- 301 Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination – rapport de la réunion extraordinaire sur la pandémie 2009 de grippe A (H1N1), 7 juillet 2009
- 305 Infection humaine par le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009: observations cliniques relatives à des patients hospitalisés, Amériques, juillet 2009 – mise au point

Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – report of the extraordinary meeting on the influenza A (H1N1) 2009 pandemic, 7 July 2009

The Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) held an extraordinary meeting on 7 July 2009 in Geneva, Switzerland, to discuss issues related to, and make recommendations on, vaccines for the influenza A (H1N1) 2009 pandemic.

The objectives of the meeting were to review (i) current epidemiological and clinical evidence on influenza A (H1N1); (ii) the current status of seasonal vaccine production and potential A (H1N1) vaccine production capacity; and (iii) potential A (H1N1) vaccine options and discuss prioritization of population groups for immunization with A (H1N1) vaccines.

Background briefing documents provided to SAGE included those on the epidemiology of influenza A (H1N1) virus infections and their associated disease burden; vaccine production capacity for both seasonal and A (H1N1) vaccines based on information provided by vaccine manufacturers and on likely availability for low-income and middle-income countries; issues related to vaccine immunogenicity, safety and regulation; and programmatic issues with respect to vaccine deployment.¹

In its discussions, SAGE was supported by input from external experts, including those from the Ad Hoc Policy Advisory Working Group on Influenza A (H1N1) Vaccines and, on the regional perspectives, from the Chairs of the regional Technical Advisory Groups on immunization. After reviewing and discussing the available evidence, SAGE was able to provide a series of conclusions and recommendations for the Director-General of WHO.

Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination – rapport de la réunion extraordinaire sur la pandémie 2009 de grippe A (H1N1), 7 juillet 2009

Le Groupe consultatif stratégique d'experts de la vaccination (SAGE) a tenu une réunion extraordinaire le 7 juillet 2009 à Genève (Suisse), afin de faire le point sur les vaccins destinés à lutter contre la pandémie 2009 de grippe A (H1N1) et de formuler des recommandations les concernant.

Les objectifs de la réunion étaient d'examiner i) les données épidémiologiques et cliniques dont on dispose actuellement sur la grippe A (H1N1); ii) l'état actuel de la production du vaccin contre la grippe saisonnière et la capacité de production potentielle du vaccin contre la grippe A (H1N1); et iii) les possibilités qui s'offrent pour un vaccin A (H1N1) et de débattre de l'établissement d'un ordre de priorité des différents groupes de population auxquels administrer ce vaccin.

Les documents d'information fournis au SAGE traitaient de l'épidémiologie des infections grippales A (H1N1) et de la charge de morbidité qui leur est associée; de la capacité de production des vaccins contre la grippe saisonnière et contre la grippe A (H1N1) d'après les informations fournies par les fabricants de vaccins et de la probabilité qu'ils soient disponibles pour les pays à revenu faible et intermédiaire; des questions liées à l'immunogénicité, à l'innocuité et à la réglementation des vaccins; et des questions d'ordre programmatique concernant le déploiement de ces vaccins.¹

Au cours de ses délibérations, le SAGE a bénéficié du concours d'experts extérieurs, y compris de celui des membres du groupe de travail consultatif spécial sur le vaccin contre la grippe A (H1N1) et, pour ce qui concerne les perspectives régionales, de celui des présidents des groupes consultatifs techniques régionaux sur la vaccination. Après avoir examiné et discuté des données disponibles, le SAGE a été en mesure de communiquer une série de conclusions et de recommandations au Directeur général de l'OMS.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

07.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Presentations and background documents containing the evidence presented to SAGE are available at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

¹ Les exposés et documents d'information présentés au SAGE sont disponibles à l'adresse suivante <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

SAGE stressed that the influenza A (H1N1) 2009 pandemic is still in its earliest stages of development and will evolve over the coming weeks and months, with possible changes in the epidemiological and clinical characteristics of infections. **SAGE noted that its recommendations reflected the pandemic's current estimated severity and, as the situation evolves and more evidence becomes available, the recommendations may need to be revisited.**

SAGE emphasized the importance of striving to achieve equity among countries concerning access to vaccines developed in response to the influenza A (H1N1) pandemic. Since the spread of the pandemic virus is considered unstoppable, vaccine will be needed in all countries. SAGE noted with great concern that in the current situation, a small number of industrialized countries will have access to most of the global vaccine output over the next 12 months through purchase agreements, limiting vaccine availability for the rest of the world and especially in developing countries. In this respect, SAGE commended WHO for its efforts to collaborate with governments and industry to improve the "real-time" access of poor countries to pandemic vaccines and to support the development of vaccine manufacturing capacity in developing countries.

The severity of the pandemic is currently considered to be moderate, with most patients experiencing uncomplicated, self-limited illness. Nevertheless, some groups appear to be at increased risk for severe disease and death from infection.²

SAGE identified 3 different objectives that countries could adopt as part of their pandemic vaccination strategy: (i) protecting the integrity of the health-care system and the country's critical infrastructure; (ii) reducing morbidity and mortality; and (iii) reducing transmission of the pandemic virus within communities.

To achieve these objectives, countries could use a variety of strategies to deploy vaccines but any strategy should reflect the country's epidemiological situation, resources and ability to access vaccine, to implement mass vaccination in the targeted groups and to use other non-vaccine mitigation measures. Such measures include non-pharmaceutical measures and pharmaceutical interventions, including recourse to antivirals. Under all circumstances, strengthening influenza surveillance in developing countries, particularly in Africa, was considered important.

SAGE recommendations

1. All countries should immunize their **health-care workers** (1–2% of the world's population) as a first priority to protect the essential health infrastructure. Significant pandemic-related morbidity in such workers will compromise the capacity of health services to care for patients sick with influenza and other life-threatening conditions. Health workers need to be able to protect their own lives while putting themselves at risk of infection through caring for influenza patients. Furthermore, infected health-care workers may spread the virus to vulnerable patients and initiate nosocomial outbreaks. There is a need to maintain general health services as the pandemic unfolds.

Il a insisté sur le fait que la pandémie 2009 de grippe A (H1N1) en est encore à ses tout premiers stades de développement et va évoluer au cours des semaines et mois à venir, des modifications des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des infections pouvant se produire. **Le SAGE a noté que ses recommandations reflétaient la gravité actuelle estimée de la pandémie et qu'au fur et à mesure de l'évolution de la situation et des données supplémentaires disponibles, elles peuvent devoir être réexaminées.**

Il a souligné l'importance des efforts à accomplir pour parvenir à l'équité entre les pays concernant l'accès au vaccin mis au point en réponse à la pandémie de grippe A (H1N1). Puisque l'on considère que la propagation du virus pandémique est impossible à enrayer, tous les pays auront besoin de ce vaccin. Le SAGE a noté avec une grande préoccupation que dans la situation actuelle, un petit nombre de pays industrialisés auront accès à la majeure partie des vaccins produits dans le monde au cours des 12 mois à venir du fait d'accords conclus pour leur achat, limitant la disponibilité du vaccin pour le reste du monde et en particulier pour les pays en développement. À cet égard, il a félicité l'OMS pour ses efforts de collaboration avec les pouvoirs publics et l'industrie afin d'améliorer l'accès «en temps réel» des pays pauvres aux vaccins contre la grippe pandémique et de l'aide au développement d'une capacité de fabrication de ces vaccins dans les pays en développement.

La pandémie est actuellement considérée comme modérément grave, la plupart des patients ne présentant pas de complications et guérissant spontanément. Néanmoins, certains groupes semblent être exposés à un risque accru de forme grave de la maladie et de décès.²

Le SAGE a déterminé que les pays pourraient se fixer, dans le cadre de leur stratégie de vaccination contre la grippe pandémique, les 3 objectifs suivants: i) préserver l'intégrité du système de soins de santé et des infrastructures essentielles; ii) réduire la morbidité et la mortalité; et iii) réduire la transmission du virus de la grippe pandémique au sein des communautés.

Pour atteindre ces objectifs, les pays pourraient appliquer diverses stratégies de déploiement des vaccins, mais toutes devront correspondre à la situation épidémiologique, aux ressources et à la capacité du pays à se procurer le vaccin, à organiser une campagne de vaccination de masse des groupes ciblés et à appliquer des mesures d'atténuation autres que vaccinales. Ces mesures comprennent des interventions non pharmaceutiques et pharmaceutiques, notamment le recours aux antiviraux. Dans tous les cas, on a estimé qu'il était important de renforcer la surveillance de la grippe dans les pays en développement, et plus particulièrement en Afrique.

Recommandations du SAGE

1. Tous les pays doivent vacciner en priorité les **agents de soins de santé** (1 à 2% de la population mondiale) afin de protéger leur infrastructure de santé essentielle. Une morbidité importante liée à la pandémie chez ces agents mettrait en péril la capacité des services de santé à s'occuper des patients atteints de grippe et d'autres affections engageant le pronostic vital. Les agents de santé doivent être en mesure de se protéger tout en s'exposant au risque d'infection en s'occupant des malades. En outre, les agents de soins de santé, s'ils sont infectés, pourraient transmettre le virus à des patients vulnérables et être à l'origine de flambées nosocomiales. Il est nécessaire que les services de santé généraux continuent de fonctionner au fur et à mesure du déroulement de la pandémie.

² See <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

² Voir <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

2. As insufficient vaccine will be available initially, a stepwise approach to vaccinate particular groups may be considered. SAGE suggests the following groups for consideration, noting that countries need to determine their order of priority based on country-specific conditions:

- **Pregnant women** (2% of the world's population). This group appears to be at increased risk for severe disease, potentially resulting in spontaneous abortion and/or death, especially during the second and third trimesters of pregnancy. Inactivated non-adjuvanted vaccines similar to most seasonal influenza vaccines are considered the preferred option given the extensive safety data on their use in pregnant women. However, if such a product is not available, pregnant women should be vaccinated with another pandemic influenza vaccine available at that time, for example, an adjuvanted inactivated influenza vaccine or a live attenuated influenza vaccine.
- **Individuals aged >6 months with one of several chronic medical conditions** in order to reduce morbidity and mortality. This group includes people with asthma and other chronic conditions such as morbid obesity.
- **Healthy young adults (aged >15 years and <49 years)** to reduce morbidity and mortality.
- **Healthy children.** This group was considered a potential target group, mainly to attempt to reduce transmission. However, there was uncertainty regarding the potential effectiveness of this approach.
- **Healthy adults aged >49 years and <65 years** to reduce morbidity and mortality.
- **Healthy adults aged >65 years** to reduce morbidity and mortality.

Additional SAGE discussions

In view of the anticipated limited availability of vaccines at the global level and the potential need to protect against drifted strains of virus, SAGE considered that promoting production and use of vaccines that maximize antigen-sparing and result in broad protection was important. Oil-in-water adjuvanted vaccines have been shown to induce broader immunity and to reduce required antigen levels ("antigen-sparing") for other influenza viruses, and this seemed likely to be the case for pandemic influenza A (H1N1) viruses. SAGE also noted that live attenuated influenza vaccines were highly efficient with respect to antigen production yields and, in some instances, appeared to induce broad protection against drift variants.

Nevertheless, SAGE noted that the safety of these vaccines has not yet been evaluated in some of the groups potentially at risk who may be targeted for A (H1N1) vaccination. For example, extensive safety data are available on the use of trivalent seasonal split or sub-unit non-adjuvanted inactivated vaccine in children aged >6 months and <3 years, but similar safety data are lacking in this age group for other types of vaccines. Data on safety and immunogenicity should therefore be obtained in children aged >6 months and <3 years for all types of influenza A (H1N1) vaccines and for individuals infected with the human immunodeficiency virus.

Since the size of clinical trials limits their ability to identify rare adverse events following immunization,

2. Comme on ne disposera pas de suffisamment de vaccins au début, on peut envisager de procéder par étapes et de vacciner certaines catégories de la population. Le SAGE suggère de prendre en compte les catégories suivantes, tout en notant que les pays doivent déterminer leur ordre de priorité en fonction de la situation propre à chacun d'entre eux:

- **Femmes enceintes** (2% de la population mondiale). Ce groupe semble être exposé à un risque accru de forme grave, pouvant se solder par un avortement spontané et/ou le décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. On estime qu'un vaccin inactivé sans adjuvant semblable à la plupart des vaccins contre la grippe saisonnière constitue la meilleure solution car on dispose d'importantes données relatives à l'innocuité de ces vaccins chez la femme enceinte. Toutefois, si l'on ne dispose pas d'un tel produit, les femmes enceintes doivent être vaccinées au moyen d'un autre vaccin contre la grippe pandémique disponible à ce moment-là, par exemple un vaccin antigrippal inactivé avec adjuvant ou un vaccin antigrippal vivant atténué.
- **Sujets âgés de >6 mois présentant une affection chronique** de façon à réduire la morbidité et la mortalité. Ce groupe comprend les sujets atteints d'asthme et d'autres affections chroniques telle une obésité pathologique.
- **Jeunes adultes en bonne santé (entre >15 et <49 ans)** afin de réduire la morbidité et la mortalité.
- **Enfants en bonne santé.** Ce groupe a été considéré comme un groupe cible potentiel, principalement pour essayer de réduire la transmission. Toutefois, il y a une incertitude concernant l'efficacité potentielle de cette stratégie.
- **Adultes en bonne santé (entre >49 et <65 ans)** afin de réduire la morbidité et la mortalité.
- **Adultes en bonne santé âgés de >65 ans et plus** afin de réduire la morbidité et la mortalité.

Analyses supplémentaires du SAGE

Comme on s'attend à ce que la disponibilité des vaccins soit limitée à l'échelle mondiale et comme il faudra peut-être se protéger contre des souches résultant d'une dérive antigénique du virus, le SAGE a estimé qu'il était important de promouvoir la production et l'utilisation de vaccins qui maximisent les économies d'antigènes et confèrent une protection élargie. On a montré que les vaccins avec des adjuvants «huile dans l'eau» conféraient une immunité plus large et réduisaient les concentrations d'antigènes nécessaires («économie d'antigènes») pour d'autres virus grippaux et il semble que ce soit également le cas pour le virus de la grippe pandémique A (H1N1). Le SAGE a également noté que les vaccins antigrippaux vivants atténués étaient très efficaces sur le plan du rendement de la production d'antigènes et que dans certains cas ils semblaient induire une protection élargie contre les variants résultant de la dérive antigénique.

Quoi qu'il en soit, le SAGE a pris note de ce que l'innocuité de ces vaccins n'avait pas encore été évaluée dans certains des groupes potentiellement à risque que la vaccination antigrippe A (H1N1) pourrait cibler. Par exemple, on dispose de données considérables sur l'innocuité du vaccin inactivé à virion fragmenté ou sous-unité sans adjuvant trivalent contre la grippe saisonnière chez l'enfant âgé de >6 mois et <3 ans, mais des données de ce type manquent dans ce groupe d'âge pour les autres types de vaccins. Il convient donc d'obtenir des données relatives à l'innocuité et à l'immunogénicité de tous les types de vaccins contre la grippe A (H1N1) pour les enfants dont l'âge est >6 mois et <3 ans et pour les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine.

Comme la taille des essais cliniques limite leur capacité à identifier des événements indésirables rares faisant suite à la vaccination, et

and since some vaccines may be licensed solely on the basis of product quality data, implementation of post-marketing surveillance of the highest possible quality was identified as essential. SAGE emphasized the need for international collaboration in the area of pharmacovigilance. Particular attention should be paid to pregnant women who have been vaccinated and to their babies.

SAGE noted that rapidly sharing the results of initial vaccine immunogenicity and post-marketing safety and effectiveness studies among the international community is essential for allowing all countries to make necessary adjustments to policy recommendations on vaccine formulation, registration and use.

Given the current lack of information to the contrary, it is prudent to assume that 2 doses of pandemic virus vaccine might be necessary for individual protection. The number of doses required will be adjusted as and when more information becomes available.

SAGE noted with concern that national regulatory decisions on pandemic influenza vaccines may potentially adversely affect other countries. Some decisions might reduce the global availability of vaccine and there may be reluctance in some developing countries to use a vaccine that has not been licensed in an industrialized country. Countries were encouraged to give attention to emergency provisions for use of unlicensed vaccines when considering potential vaccine use in their influenza preparedness plans.

In view of the relatively modest production yields of the currently available A (H1N1) vaccine viruses, the WHO laboratory network was strongly encouraged to continue and to enhance the generation of new candidate vaccine viruses.

SAGE noted that a better understanding of global vaccine demand, particularly in resource-limited countries, is needed. Countries were encouraged to provide due consideration to use of vaccine as part of their pandemic preparedness plans.

SAGE did not make changes to the current seasonal vaccination recommendations.

Finally, manufacturers were noted to be reaching completion of the production of bulk 2009–2010 Northern Hemisphere seasonal influenza vaccine. The production of this vaccine should not affect the potential availability of pandemic A (H1N1) vaccine and therefore no recommendation was considered necessary in relation to the “switch” from production of seasonal to pandemic vaccine. Likewise, as trivalent seasonal vaccine production will be >90% complete by the end of July 2009, a recommendation on the use of seasonal bivalent (H1N1/H3N2) vaccines does not need to be pursued.

In September 2009, when decisions on the composition of the 2010 Southern Hemisphere seasonal influenza vaccine are made, SAGE indicated that any new information should be reviewed so that recommendations can be made on what vaccine should be produced for the Southern Hemisphere. The same was recommended when the Northern Hemisphere seasonal vaccine candidates are reviewed for the 2010–2011 epidemic season. ■

comme certains vaccins peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché uniquement sur la base des données relatives à la qualité du produit, la mise en oeuvre d'une surveillance postcommercialisation de la meilleure qualité qui soit a été considérée comme indispensable. Le SAGE a souligné la nécessité d'une collaboration internationale dans le domaine de la pharmacovigilance. Une attention particulière doit être accordée aux femmes enceintes qui ont été vaccinées et à leurs nouveaux-nés.

Le SAGE a constaté qu'il est essentiel d'échanger rapidement les résultats des premières études d'immunogénicité et des études d'innocuité et d'efficacité postcommercialisation des vaccins au sein de la communauté internationale afin de permettre à tous les pays de procéder aux ajustements nécessaires dans les recommandations relatives à la formulation, à l'homologation et à l'utilisation des vaccins.

En l'absence d'informations contraires, il est prudent de supposer que 2 doses de vaccin contre le virus pandémique seront nécessaires pour la protection individuelle. Le nombre de doses nécessaires sera ajusté à mesure que l'on disposera de nouveaux éléments.

Le SAGE a noté avec préoccupation que les décisions réglementaires nationales relatives aux vaccins contre la grippe pandémique pourraient avoir des effets potentiellement pénalisants pour d'autres pays. Certaines décisions risquent de réduire la disponibilité mondiale en vaccins et il peut y avoir une réticence dans certains pays en développement à utiliser un vaccin qui n'a pas été homologué dans un pays industrialisé. Les pays ont été encouragés à prêter attention aux dispositions d'urgence relatives à l'utilisation de vaccins non homologués lorsqu'ils envisagent de peut-être utiliser un vaccin dans leurs plans de préparation à la pandémie de grippe.

Compte tenu des rendements relativement modestes de la production des virus vaccins A (H1N1) actuellement disponibles, le réseau OMS de laboratoires a été vivement encouragé à poursuivre et à renforcer la recherche de nouveaux virus vaccins candidats.

Le SAGE a constaté qu'il fallait mieux comprendre quelle pouvait être la demande mondiale en vaccins, en particulier dans les pays dont les ressources sont limitées. Les pays ont été encouragés à mûrement réfléchir à la question de l'utilisation des vaccins dans le cadre de leurs plans de préparation à la pandémie.

Le SAGE n'a pas apporté de modifications aux recommandations actuelles relatives à la vaccination contre la grippe saisonnière.

Enfin, on a noté que les fabricants avaient pratiquement achevé la production du vaccin en vrac contre la grippe saisonnière 2009-2010 pour l'hémisphère Nord. La production de ce vaccin ne devrait pas avoir une incidence sur la disponibilité potentielle du vaccin contre la grippe pandémique A (H1N1) et il n'a donc pas été considéré comme nécessaire de recommander de «passer» de la production du vaccin saisonnier à celle du vaccin contre la grippe pandémique. De même, comme la production du vaccin trivalent contre la grippe saisonnière va être achevée à plus de 90% d'ici la fin juillet 2009, une recommandation relative à l'utilisation des vaccins bivalents contre la grippe saisonnière (H1N1/H3N2) n'est pas nécessaire.

En septembre 2009, lorsque les décisions relatives à la composition du vaccin contre la grippe saisonnière 2010 dans l'hémisphère Sud seront prises, le SAGE a indiqué qu'il faudrait examiner tout nouveau développement de l'information de manière à ce que des recommandations puissent être formulées sur le type de vaccin qu'il faudra produire pour l'hémisphère Sud, ce qui vaudra également au moment où les vaccins candidats contre la grippe saisonnière dans l'hémisphère Nord seront évalués pour la saison 2010-2011. ■

Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 – update

Since the detection in April 2009 of the first 2 cases of human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus in Southern California (USA), >100 000 laboratory-confirmed human cases have been notified to WHO from 124 countries (data as of 15 July 2009).

Several countries at advanced stages of the pandemic have changed their strategies for surveillance testing and are no longer attempting to identify all human cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus infection. For example, as of 10 July 2009, the USA had reported 37 246 cases, 4132 hospitalizations and 211 deaths; however, estimates based on mathematical modelling suggest that >1 million people have been infected. In such countries, surveillance of pandemic disease has shifted to “monitoring” the occurrence of disease among outpatients using syndromic surveillance (of influenza-like illness (ILI)) and other traditional methodologies including laboratory-confirmed hospitalizations and mortality from pneumonia and influenza.

Laboratory-based virological surveillance is ongoing, with prioritization on testing of hospitalized patients. In many countries, the capacity for laboratory diagnosis has been severely stressed; the number of samples to be processed has been overwhelming. Laboratory diagnostic testing for pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus infection should be prioritized for (i) samples from patients with severe disease, atypical presentations or unexplained deaths; (ii) samples from patients in whom determination of antiviral resistance will influence clinical management or is considered clinically important; and (iii) random samples from inpatients and outpatients to monitor viral characteristics (e.g. antigenic, genetic and antiviral susceptibility data). The total number of laboratory-confirmed cases reported to WHO no longer reflects the full magnitude of the pandemic, especially for those countries experiencing widespread pandemic activity; the difference between laboratory-confirmed cases and the true number of cases in the population is expected to increase in the future.

WHO has been closely monitoring the clinical severity of the pandemic since its onset. The clinical spectrum of pandemic A (H1N1) 2009 virus infection is broad, from mild upper respiratory tract illness with or without fever and occasional gastrointestinal symptoms such as vomiting or diarrhoea and exacerbation of underlying conditions, to severe complications such as pneumonia resulting in respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multi-organ failure and death. While the vast majority of cases have resulted in mild, self-limited ILI, the global death toll caused by pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus infection was 460 (as of 9 July 2009) in only 3 months since its inception and will soon exceed the total mortality caused by highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection since 2003.

This report summarizes the clinical features of hospitalized cases of human infection by the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in Canada, Chile, Mexico and the USA. Information has been collected mainly through teleconferences organized by WHO and supported by

Infection humaine par le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009: observations cliniques relatives à des patients hospitalisés, Amériques, juillet 2009 – mise au point

Depuis la détection des 2 premiers cas d'infection humaine par le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 en Californie du Sud (États-Unis) en avril 2009, >100 000 cas humains confirmés au laboratoire ont été notifiés à l'OMS par 124 pays (données au 15 juillet 2009).

Plusieurs pays dans lesquels la pandémie en est à des stades avancés ont modifié leurs stratégies relatives aux tests de surveillance et n'essaient plus de recenser tous les cas de grippe pandémique A (H1N1) 2009 chez l'homme. Par exemple, au 10 juillet 2009, les États-Unis avaient notifié 37 246 cas, 4132 hospitalisations et 211 décès; cependant, les estimations réalisées à partir d'une modélisation mathématique laissent à penser que >1 million de personnes ont été infectées. Dans ces pays, on est passé de la surveillance de la grippe pandémique au «suivi» de la survenue de la maladie en ambulatoire au moyen de la surveillance syndromique (d'un syndrome de type grippal) et autres méthodologies classiques, y compris du nombre d'hospitalisations confirmées au laboratoire et de la mortalité par pneumonie et grippe.

La surveillance virologique au laboratoire se poursuit, la priorité allant aux épreuves appliquées aux sujets hospitalisés. Dans de nombreux pays, la capacité diagnostique des laboratoires a été pratiquement épuisée, le nombre d'échantillons à traiter ayant été impressionnant. Les épreuves de diagnostic au laboratoire pour la grippe pandémique A (H1N1) 2009 doivent être appliquées en priorité: i) aux échantillons provenant de patients gravement malades, présentant des tableaux cliniques atypiques ou des décès inexplicables; ii) aux échantillons de patients chez qui la détermination d'une résistance aux antiviraux aura une incidence sur la prise en charge clinique ou est considérée comme importante sur le plan clinique; et iii) à des échantillons aléatoires provenant de sujets hospitalisés ou non, afin de suivre l'évolution des caractéristiques virales (données antigéniques, génétiques et relatives à la sensibilité aux antiviraux). Le nombre total de cas confirmés au laboratoire notifiés à l'OMS ne reflète donc plus le poids réel de la pandémie, surtout dans les pays où l'activité de la grippe pandémique est largement répandue; la dissociation entre le nombre de cas confirmés au laboratoire et la charge de morbidité réelle de la grippe dans la population va être encore plus marquée à l'avenir.

L'OMS a suivi de très près l'évolution de gravité clinique de la grippe pandémique dès le début. Le spectre clinique de l'infection par le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 est étendu, allant d'une affection bénigne des voies respiratoires supérieures avec ou sans fièvre, parfois accompagnée de symptômes gastro-intestinaux tels que des vomissements ou de la diarrhée et de l'exacerbation d'affections sous-jacentes, jusqu'à des complications graves telles qu'une pneumonie entraînant une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une défaillance polyviscérale et le décès. Si la grande majorité des cas se sont traduits par un syndrome de type grippal bénin, le bilan mondial des victimes de cette maladie a été de 460 morts (au 9 juillet 2009) et dépassera bientôt la mortalité totale due à l'infection par le virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène depuis 2003, et ce en 3 mois seulement.

Le présent rapport résume les caractéristiques cliniques présentées par les cas d'infection par le virus de la grippe pandémique (H1N1) 2009 hospitalisés au Canada, au Chili, au Mexique et aux États-Unis. Ces informations ont été principalement collectées par le biais des téléconférences organisées par l'OMS et soutenues par les autorités

national public health authorities as well as data reported by clinicians involved in patient care.

Hospitalizations

In May 2009, WHO reported that 2–6% of confirmed cases had been admitted to hospital.¹ Based on data obtained during recent teleconferences, the rate of hospitalization can be as high as 10% of confirmed cases in some cities. These data, however, should be interpreted carefully because clinical samples from severe or hospitalized cases have been preferentially tested; the burden of mild illness is therefore under-reported and the denominator is likely to be underestimated. For example, initially, Chile reported that 1.7% of cases had been hospitalized, but is now reporting that 3.8% of confirmed cases are being hospitalized (data as of 6 July 2009) after implementing a change of policy in laboratory testing. The aforementioned USA estimate gives a figure of approximately 0.3% as an overall hospitalization rate. As of 7 July 2009, New York City had reported 1291 cases, with 909 hospitalizations and 47 deaths. However, of an estimated several hundred thousand cases in New York City, the overall percentage of hospitalizations is <1%.

Characteristics of hospitalized cases

The vast majority of cases of pandemic A (H1N1) 2009 virus infection have experienced clinically mild disease (e.g. influenza-like illness). A small proportion have experienced complications requiring admission to hospital. Hospitalization occurs in all age groups, but the median age of patients tends to be somewhat older (ranging from 15 to 42 years), as reported from various sites, compared with all cases. People aged >65 years old are still relatively rare among hospitalized patients; however, reported deaths have occurred mostly in patients aged ≥40 years. In California, the median ages of all cases is 17 years, of hospitalized cases 26 years and of fatal cases 45 years. The male:female ratio in hospitalized cases is approximately 1:1. Severe disease has been reported in some minority populations, but it is unknown whether this represents a higher incidence of severe disease or reflects cultural, economic and social risk factors.

The main reason for hospitalization remains lower respiratory illness due to primary viral pneumonia, often described as “viral pneumonitis,” reflecting direct viral invasion in lung tissues. Preliminary pathological findings including diffuse alveolar damage, haemorrhagic interstitial pneumonitis with lymphocyte proliferation and a relative paucity of neutrophils (suggestive of viral pneumonitis) and ARDS. Secondary bacterial pneumonia has been infrequently documented but has been found in some autopsied cases (in Chicago (USA) and Manitoba (Canada)). Of 50 fatal cases in California, 7 (14%) had microbiological evidence of a secondary bacterial or fungal infection. Nosocomial infection such as ventilator-associated pneumonia has been identified in critically ill cases with a prolonged hospital course. Multiple pulmonary emboli have been observed in several very severe cases in patients admitted to intensive care units (ICUs) with refractory ARDS in the USA.² Anecdotal reports from Manitoba indicate that the viral

nationales de santé publique ainsi qu'à l'aide des données rapportées par les cliniciens soignant les patients.

Hospitalisations

En mai 2009, l'OMS rapportait que 2 à 6% des cas confirmés avaient été hospitalisés.¹ D'après les données obtenues au cours des dernières téléconférences, le taux d'hospitalisations peut atteindre 10% des cas confirmés dans certaines grandes villes. Ces données doivent être interprétées avec prudence, car les échantillons cliniques des cas graves ou hospitalisés ont été testés en priorité; le poids de la maladie bénigne est par conséquent sous-notifié et il est probable que le dénominateur soit sous-estimé. Au début par exemple, le Chili a indiqué que 1,7% des cas avaient été hospitalisés, mais il rapporte désormais que 3,8% d'entre eux le sont (données au 6 juillet 2009) après avoir modifié sa politique relative aux épreuves de laboratoire. L'estimation des États-Unis citée précédemment donne un taux global d'hospitalisations d'environ 0,3%. Au 7 juillet 2009, la ville de New York avait notifié 1291 cas, dont 909 hospitalisations et 47 décès. Cependant, sur un nombre estimé de plusieurs centaines de milliers de cas, le pourcentage global d'hospitalisations dans la ville de New York est <1%.

Caractéristiques présentées par les cas hospitalisés

La grande majorité des cas d'infection par le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 ont présenté une maladie cliniquement bénigne (à savoir un syndrome de type grippal). Une petite proportion d'entre eux ont présenté des complications nécessitant leur hospitalisation. Celle-ci est intervenue dans toutes les classes d'âge, mais l'âge médian des patients a tendance à être quelque peu plus élevé que celui de l'ensemble des cas, se situant entre 15 et 42 ans en divers sites. Les personnes âgées de >65 ans sont encore relativement rares parmi les sujets hospitalisés; cependant, les décès notifiés se sont principalement produits chez des sujets âgés de ≥40 ans. En Californie, l'âge médian de l'ensemble des cas était de 17 ans, celui des cas hospitalisés de 26 ans et celui des cas mortels de 45 ans. Le rapport de masculinité chez les sujets hospitalisés est d'environ 1:1. Une maladie grave a été rapportée dans certaines minorités, mais on ignore si cela correspond à une incidence accrue des cas graves ou si c'est le reflet de facteurs de risque culturels, économiques et sociaux.

La principale raison de l'hospitalisation reste une affection des voies respiratoires inférieures due à une pneumonie virale primitive souvent décrite comme une «pneumopathie virale», indiquant une invasion virale directe des tissus pulmonaires. Les résultats préliminaires de l'anatomopathologie sont les suivants: lésions alvéolaires diffuses, pneumopathie interstitielle hémorragique avec prolifération lymphocytaire et rareté relative des neutrophiles (évoquant une pneumopathie virale) et un SDRA. Une pneumonie bactérienne de surinfection a été peu souvent décelée mais a été retrouvée chez certains cas lors de l'autopsie (à Chicago (Etats-Unis) et dans le Manitoba (Canada)). Sur les 50 cas mortels qui se sont produits en Californie, 7 (14%) montraient des signes microbiologiques d'une surinfection bactérienne ou fongique. Une infection nosocomiale telle une pneumonie associée à la ventilation assistée a été identifiée chez des sujets gravement malades ayant été hospitalisés longtemps. Aux États-Unis, on a observé de multiples embolies pulmonaires dans plusieurs cas très graves survenus chez des patients admis dans des services de soins intensifs avec un SDRA réfractaire au traitement.² Des rapports empiriques

¹ See No. 21, 2009, pp. 185–189.

² *Morbidity and Mortality Weekly Report Dispatch*, 2009, 58:1–4 (available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>; accessed July 2009).

¹ Voir N° 21, 2009, pp. 185-189.

² *Morbidity and Mortality Weekly Report Dispatch*, 2009, 58: 1-4 (disponible à l'adresse suivante: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm>; consulté en juillet 2009).

pneumonia progresses rapidly to respiratory failure and ARDS that is unusually refractory to standard oxygenation strategies; they also report that in such patients, nasopharyngeal sampling is substantially inferior to deep tracheal aspirates for confirming the diagnosis of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus infection by real-time reverse transcription polymerase-chain reaction.

Underlying medical conditions

The relative proportion of patients with or without comorbidities differs by reporting sites. Canada as a whole reports that 37% of hospitalized patients have at least 1 co-morbidity; the most frequent underlying medical conditions are chronic lung disease (including asthma), heart disease, kidney disease, immunosuppression and pregnancy. In the USA, >70% of hospitalized patients and approximately 80% of fatal cases have had underlying conditions considered high risk for complications of seasonal influenza. Severe cases and deaths have been reported in pregnant women from all sites, especially in their third trimesters, with intrauterine fetal demise or spontaneous abortion; in some cases, treating physicians have performed emergency Caesarean section to rescue mother and baby.

A high prevalence of obesity in very severe or fatal cases was initially reported from clinicians in Mexico,³ and this finding has been anecdotally supported by clinicians from California, Chile and Manitoba. A recent report² of 10 ventilated ICU patients from Michigan (USA) in which 9 had a BMI >30 and 7 had a BMI >40 highlights this finding. Of 50 fatal cases in California, 30 (60%) had a BMI >30, of whom 14 (47%) had a BMI >40. Of the 30 fatal cases with a BMI >30, 11 (37%) did not have known risk factors for complications of seasonal influenza; 3 of the 11 (27%) had other comorbidities, including hypertension (2) and gastroesophageal reflux disease (1). Further population-based studies, with careful documentation of BMI and comorbidities, are highly desirable in order to learn more about the role of obesity in severe disease from pandemic influenza.

Atypical presentations

Gastrointestinal symptoms, including vomiting and diarrhoea, have been reported in up to 50% of patients with mild to moderate illness not requiring hospitalization. However, gastrointestinal symptoms have been reported less frequently among hospitalized patients. One 23 month-old baby in New York City (USA) has been reported as sudden infantile death attributed to pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus infection. Paediatric cases of influenza-associated encephalopathy have been reported in the USA, Chile and other countries. Additionally, invasive bacterial infections have been also reported in Chilean paediatric patients (including *Staphylococcus aureus*, Group A *Streptococcus* and *Streptococcus pneumoniae*).

Editorial note. The increasing burden of disease associated with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus infection is severely stressing emergency departments

provenant du Manitoba indiquent que la pneumonie virale évolue rapidement en une insuffisance respiratoire et en un SDRA inha-bituellement réfractaire aux stratégies classiques d'oxygénation; ils indiquent également que chez ces patients, l'échantillonnage rhino-pharyngé est nettement moins concluant qu'une respiration trachéale profonde pour confirmer le diagnostic de grippe pandémie A (H1N1) 2009 par RT-PCR en temps réel.

Affections et états sous-jacents

La proportion relative des patients avec ou sans comorbidité diffère selon les sites de notification. Le Canada dans son ensemble rapporte que 37% des sujets hospitalisés présentent au moins 1 affection concomitante; les atteintes sous-jacentes les plus fréquentes sont des maladies pulmonaires chroniques (y compris l'asthme), des maladies cardiaques ou rénales, une immunodépression; par ailleurs, une grossesse peut également conduire à l'hospitalisation. Aux États-Unis, >70% des malades hospitalisés et près de 80% des cas mortels ont présenté des affections sous-jacentes considérées comme à haut risque de complications en cas de grippe saisonnière. Des cas graves et des décès ont été notifiés chez des femmes enceintes dans l'ensemble des sites, surtout au cours du troisième trimestre, avec mort fœtale intra-utérine ou avortement spontané. Dans certains cas, les médecins traitants ont pratiqué une césarienne en urgence pour sauver la mère et l'enfant.

Une forte prévalence de l'obésité a été rapportée au début chez les cas très graves ou mortels par les cliniciens mexicains,³ résultat qui a été empiriquement confirmé par les cliniciens du de Californie, du Chili et de Manitoba. Un rapport² récent faisant état de 10 patients ventilés dans des services de soins intensifs du Michigan (États-Unis), dont 9 avaient un IMC ≥ 30 et 7 un IMC ≥ 40 , illustre ce résultat. Sur les 50 cas mortels recensés en Californie, 30 (60%) avaient un IMC ≥ 30 , parmi lesquels 14 (47%) avaient un IMC ≥ 40 . Sur les 30 cas mortels ayant un IMC ≥ 30 , 11 (37%) ne présentaient pas de facteurs de risque connus de complications de la grippe saisonnière; 3 d'entre eux (27%) présentaient d'autres affections concomitantes, notamment de l'hypertension (2) et un reflux gastro oesophagien (1). Des études en population plus approfondies, dans lesquelles on documenterait soigneusement l'IMC et la comorbidité, sont extrêmement souhaitables pour pouvoir en savoir plus sur le rôle joué par l'obésité dans la gravité de la grippe pandémique.

Tableaux cliniques atypiques

Des symptômes gastro-intestinaux, notamment des vomissements et de la diarrhée, ont été rapportés chez >50% des malades présentant une grippe bénigne à modérée ne nécessitant pas d'hospitalisation. Toutefois, ce type de symptômes a été rapporté moins fréquemment chez les sujets hospitalisés. Une mort subite attribuée à la grippe pandémique H1N1 2009 a été rapportée chez un enfant de 23 mois à New York (États-Unis). Des cas pédiatriques d'encéphalopathie associée à la grippe ont été rapportés aux États-Unis, au Chili et dans d'autres pays. De plus, des infections bactériennes invasives ont également été signalées au Chili chez des enfants (notamment des infections à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* du groupe A et *Streptococcus pneumoniae*).

Note de la rédaction. La charge de morbidité croissante associée à la grippe pandémique (H1N1) 2009 est en train d'éténuer les services d'urgence et de soins intensifs dans certaines loca-

³ See No. 21, 2009, pp. 185-196 (available at <http://www.who.int/wer/2009/wer8421/en/index.html>; accessed July 2009).

³ Voir N° 21, 2009, pp. 185-196 (disponible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/wer/2009/wer8421/en/index.html>; consulté en juillet 2009).

and ICUs in some localities. Clinicians participating in the periodic WHO teleconferences agreed that almost all ICU hospitalizations were primarily a result of ARDS caused by viral pneumonia; secondary bacterial pneumonia has rarely been diagnosed. However, in some areas with high levels of community-wide pandemic influenza virus activity, characteristics of severe hospitalized cases are changing from previously healthy young people (aged 20–35 years) with primary viral pneumonia to older people with underlying chronic medical conditions (aged >55 years old, at high-risk for seasonal influenza risk complications). One Manitoba intensivist reported 2 “waves” of patients, the first being young adults without pre-existing co-morbid conditions, with rapidly progressive pneumonitis and high oxygen requirements who were very difficult to ventilate, and a second, older cohort, with pre-existing conditions traditionally linked to progressive disease with seasonal influenza, who generally had a more benign course.

The ICU critical care specialists from the pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus “hot spots” report that a considerable proportion of severely ill patients have not received influenza antivirals until very late in the course of their illness. A frequently reported pattern is for clinicians to start empirical antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia, while deferring antiviral therapy until laboratory test results have confirmed H1N1 infection. Where pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus activity has been detected in the community, clinicians should not delay antiviral treatment, especially for patients with pneumonia or progressive lower respiratory tract symptoms. Empirical antiviral treatment with a neuraminidase inhibitor (oseltamivir or zanamivir) should be initiated as soon as possible upon hospital admission for any suspected case of pandemic influenza. Health authorities need to inform health-care workers and the general public that although most cases of H1N1 disease are mild and will not require antiviral therapy, medical consultation when appropriate should not be discouraged and home isolation should not be over-emphasized. The general public should be made aware of pre-existing conditions as well as danger signs that ought to trigger timely consultation with health-care providers and appropriate antiviral treatment.

Acknowledgement

WHO thanks colleagues from the following institutions in Canada, Chile, Mexico and the USA for their response and contributions.

Public Health Agency of Canada, Manitoba Province; Ministerio de Salud, Chile; United States Centers for Disease Control and Prevention; Chicago Department of Public Health; New York City Department of Health and Mental Hygiene; Northwestern University (Chicago); the Michigan Department of Community Health; the University of Michigan; New York-Presbyterian Hospital; California Department of Health Services; and CONAMED, Mexico. ■

lités. Les cliniciens qui participent aux téléconférences périodiques de l'OMS sont d'accord pour dire que presque toutes les hospitalisations dans les services de soins intensifs ont été avant tout le résultat d'un SDRA dû à une pneumonie virale; la pneumonie bactérienne de surinfection a rarement été diagnostiquée. Toutefois, dans certaines zones présentant des niveaux élevés d'activité du virus grippal pandémique à l'échelle communautaire, les caractéristiques des cas graves hospitalisés sont en train de se modifier, passant de sujets jeunes (âgés de 20 à 35 ans) auparavant en bonne santé qui présentent une pneumonie virale primitive à des gens plus âgés souffrant d'affections chroniques sous jacentes (âgés de >55 ans, à haut risque de complications de la grippe saisonnière). Un spécialiste des soins intensifs du Manitoba a signalé l'existence de 2 «vagues» de patients, la première étant constituée de jeunes adultes sans comorbidité préexistante qui présentaient une pneumopathie rapidement évolutive et des besoins élevés en oxygène et qui ont été très difficiles à ventiler, et la seconde d'une cohorte plus âgée de sujets ayant des affections préexistantes, traditionnellement associées à une grippe saisonnière évolutive, et dont la grippe a en général été plus bénigne.

Les spécialistes des soins intensifs des «points chauds» de la grippe pandémique H1N1 2009 font état d'une proportion considérable de sujets gravement atteints n'ayant pas reçu d'antiviraux jusqu'à un stade avancé de la maladie. Une démarche fréquemment rapportée a consisté pour les cliniciens à commencer un traitement antimicrobien empirique contre une pneumopathie contractée dans la communauté, tout en différant la thérapie antirétrovirale jusqu'à ce que les résultats des tests de laboratoire aient confirmé une infection à virus H1N1. Dans les endroits où une activité du virus pandémique A (H1N1) 2009 a été repérée dans la communauté, les cliniciens ne doivent pas différer le traitement antiviral, surtout chez les patients présentant une pneumonie ou des symptômes d'une pathologie évolutive des voies respiratoires inférieures. Un traitement antiviral empirique par un inhibiteur de la neuraminidase (oseltamivir ou zanamivir) doit être institué dès que possible après l'admission d'un cas présumé de grippe pandémique. Les autorités de santé doivent faire savoir aux agents de soins de santé et au grand public que si la plupart des cas de grippe H1N1 sont bénins et ne nécessitent pas de traitement antiviral, il ne faut pas dissuader les gens d'aller consulter un médecin le cas échéant, ni trop insister sur l'isolement des malades à domicile. Le grand public doit être informé des affections préexistantes et des signes de danger qui doivent déclencher la consultation en temps voulu d'un prestataire de santé et un traitement antiviral approprié.

Remerciements

L'OMS remercie les collègues des institutions dont les noms suivent situées au Canada, au Chili, au Mexique et aux États-Unis pour les réponses et l'aide qu'ils lui ont apportées.

Public Health Agency of Canada; Manitoba Province; Ministerio de Salud; Chile; United States Centers for Disease Control and Prevention; Chicago Department of Public Health; New York City Department of Health and Mental Hygiene; Northwestern University (Chicago); the Michigan Department of Community Health; the University of Michigan; New York-Presbyterian Hospital; California Department of Health Services; CONAMED; Mexico. ■