

Cas groupés de A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir, USA et Grande-Bretagne

25 novembre 2009

Points clés :

- La survenue de mutations-résistances à l'oseltamivir est un phénomène bien décrit pour les virus influenza A.
- L'émergence de souches de A(H1N1)2009 résistantes à l'oseltamivir n'est pas un phénomène inattendu notamment du fait du nombre de personnes recevant de l'oseltamivir – à dose préventive ou curative – depuis Avril 2009.
- La majorité des 52 cas de mutation-résistance H274Y décrits chez des virus A(H1N1)2009 au 13/11/09 dans le monde sont survenus de manière sporadique suite à un traitement curatif ou prophylactique par oseltamivir. Aucun n'a été suivi d'une transmission communautaire identifiée.
- Une investigation est en cours pour identifier les circonstances de survenue de 4 cas groupés aux USA et de 6 cas au Pays de Galles, où les premiers phénomènes de transmission interhumaine de A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir ont été documentés.

Introduction

- Les mutations des virus influenza surviennent soit spontanément soit par l'échange de matériel génétique avec d'autres souches soit sous la pression de sélection par des traitements antiviraux qui favorisent l'émergence de souches résistantes en éliminant les souches sensibles.
- La majorité de ces mutations n'a pas de conséquence sur la virulence ou les caractéristiques du virus. Cependant certaines peuvent provoquer des résistances au traitement (voir [OMS](#)).
- La mutation H274Y concerne le gène de la neuraminidase du virus influenza et entraîne une résistance à l'oseltamivir.

Point de la situation

Cas groupés aux USA, octobre-novembre 2009

- Les autorités sanitaires des USA ont notifié le 19/11/09 à l'OMS quatre cas groupés d'infection par un virus A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir.
- Ces cas avaient été hospitalisés dans un même service hospitalier d'hématologie en Caroline du Nord entre le mois d'octobre et de novembre 2009.
- Les quatre patients avaient des comorbidités associées et trois d'entre eux sont décédés.
- Les données disponibles à ce stade ne permettent pas d'écarter une transmission hospitalière limitée.
- Cependant, il n'y a eu aucun cas de syndrome grippal détecté parmi l'équipe soignante.

Cas groupés au Pays de Galles, octobre-novembre 2009

- Le National Public Health Service (NPHS) du pays de Galles collabore actuellement avec le Health Protection Agency (HPA) pour documenter le lien épidémiologique entre 6 patients hospitalisés pour des pathologies hématologiques présentant une infection par une souche A(H1N1)2009 résistante à l'oseltamivir.
- Les cas sont survenus de manière séquentielle dans une unité d'hématologie entre le 23 octobre et le 16 novembre chez des patients immunodéprimés.
- Trois de ces 6 patients sont sortis de l'hôpital, un est actuellement en réanimation et les deux restants sont traités en isolement.
- Les résistances ont été documentées sur les souches isolées dès le début des symptômes chez 4 des 6 cas qui n'avaient pas encore reçu d'oseltamivir : il s'agit de transmission croisée de souches présentant une mutation H274Y conférant une résistance à l'oseltamivir chez des patients hospitalisés. L'investigation se poursuit.
- Il n'y a aucun cas virologiquement confirmé parmi le personnel soignant même si plusieurs membres de l'équipe ont été absents, pendant la période, en raison de la survenue d'un syndrome grippal.

Evènements antérieurs

Cas sporadiques décrits de mutation H274Y-résistance à l'oseltamivir depuis Avril 2009

- Les premiers cas de résistance H274Y chez le virus A(H1N1)2009 ont été décrits en juin à [Hong Kong](#) et au [Danemark](#), sans qu'ils soient suivis d'une transmission identifiée de souche résistante en communauté.
- Au 13/11/2009, selon l'OMS, plus de 10 000 échantillons cliniques contenant du virus A(H1N1)2009 avaient été analysés à travers le monde.
 - ✓ Dans leur très grande majorité, ils ne présentaient pas de mutation.
 - ✓ Des virus A(H1N1)2009 résistants ont été isolés chez 52 cas dans le monde.
 - ✓ Tous présentaient la mutation H274Y (mutation du gène de la neuraminidase) et demeuraient sensibles au zanamivir.
 - ✓ On ne dispose que de très peu d'informations détaillées pour caractériser la survenue spontanée ou post-traitement (prophylaxie ou traitement curatif) de la survenue de ces mutations pour ces 52 cas.
 - ✓ Aux USA, 15 virus isolés entre le 15/04/09 et le 07/11/09 étaient résistants à l'oseltamivir. Treize des patients-source avaient eu une exposition documentée à l'oseltamivir (traitement ou prophylaxie).

Cas groupés investigués depuis Avril 2009

- Dans leur grande majorité, les virus résistants détectés ont été isolés chez des cas n'ayant pas de lien épidémiologique entre eux. Certains de ces cas diagnostiqués sont cependant survenus en *clusters*.

Cas groupés d'A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir en Caroline du Nord, USA (Source : [MMWR](#))

- Les virus isolés dans un prélèvement chez deux adolescentes infectées en Caroline du Nord (USA) en juillet 2009 présentaient la mutation H274Y.
- Les patientes avaient reçu une prophylaxie par oseltamivir.
- Cependant, on ne dispose pas de suffisamment de données pour déterminer si :
 - ✓ le virus résistant est apparu indépendamment chez les 2 adolescentes,
 - ✓ le virus résistant a été transmis à partir d'une source commune,
 - ✓ ou s'il a été transmis d'une adolescente à l'autre.

Deux cas d'A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir documentés à l'hôpital, Seattle, USA (Source : [MMWR](#))

- Deux cas non liés d'infection par A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir ont été décrits dans deux services d'hématologie de deux hôpitaux distincts de Seattle, USA en avril et juin 2009.

- Les deux cas avaient reçu un traitement curatif par oseltamivir.
- Les deux cas ont été associés à une excrétion virale prolongée, de l'ordre de 5-6 semaines. Ils ont survécu.

Commentaires

La mutation-résistance H274Y du gène de la neuraminidase a été décrite pour les virus [A\(H1N1\) saisonnier](#) et pour le virus influenza [A\(H5N1\)](#) et les virus influenza A(H1N1)2009. D'autres mutations ont également été décrites pour A(H1N1)2009 ([D225G](#) / [D222G](#), [E627K](#)...) depuis avril 2009. Entre 2007 et 2008, les souches A(H1N1) saisonnières résistantes à l'oseltamivir sont devenues prépondérantes dans le [monde](#) (hémisphère nord et hémisphère sud). Cette circulation de souches résistantes de grippe saisonnière a été associée à des [décès](#) mais ne s'est pas traduite par une détection d'une morbidité ou d'une mortalité accrues liées à la grippe saisonnière en 2008.

La mutation H274Y peut apparaître chez les sujets prenant de l'oseltamivir à titre prophylactique. La posologie plus faible d'oseltamivir utilisée en [prophylaxie](#) (une fois par jour contre 2 fois par jour pour le traitement curatif) constitue peut-être un des facteurs impliqués.

Par ailleurs, on évoque la possibilité d'une survenue plus fréquente de résistances à l'oseltamivir chez les patients [immunodéprimés](#). Ceci pourrait en partie être dû à la documentation plus fréquente des résistances chez ces patients fréquemment hospitalisés. Cependant, l'absence de défenses immunitaires pour compléter l'action de l'oseltamivir joue également un rôle dans la survenue d'une [virémie prolongée](#) sous traitement, facteur d'émergence de résistances.

La survenue de cas sporadiques du virus pandémique A(H1N1)2009 résistant à l'oseltamivir n'est donc pas un évènement inattendu, notamment en raison du très grand nombre de personnes ayant reçu un traitement ou une prévention par l'oseltamivir depuis le début de la pandémie. De tels cas sporadiques ont déjà été décrits, aux Etats-Unis notamment. En revanche, c'est la première fois qu'une transmission interhumaine de souche résistante de A(H1N1)2009 est décrite. Elle a cependant eu lieu chez des patients sévèrement immunodéprimés, sans transmission identifiée ni en communauté ni aux soignants, groupe prioritaire pour la vaccination contre le virus pandémique. Le phénomène paraît limité à ce stade mais sera surveillé avec attention.