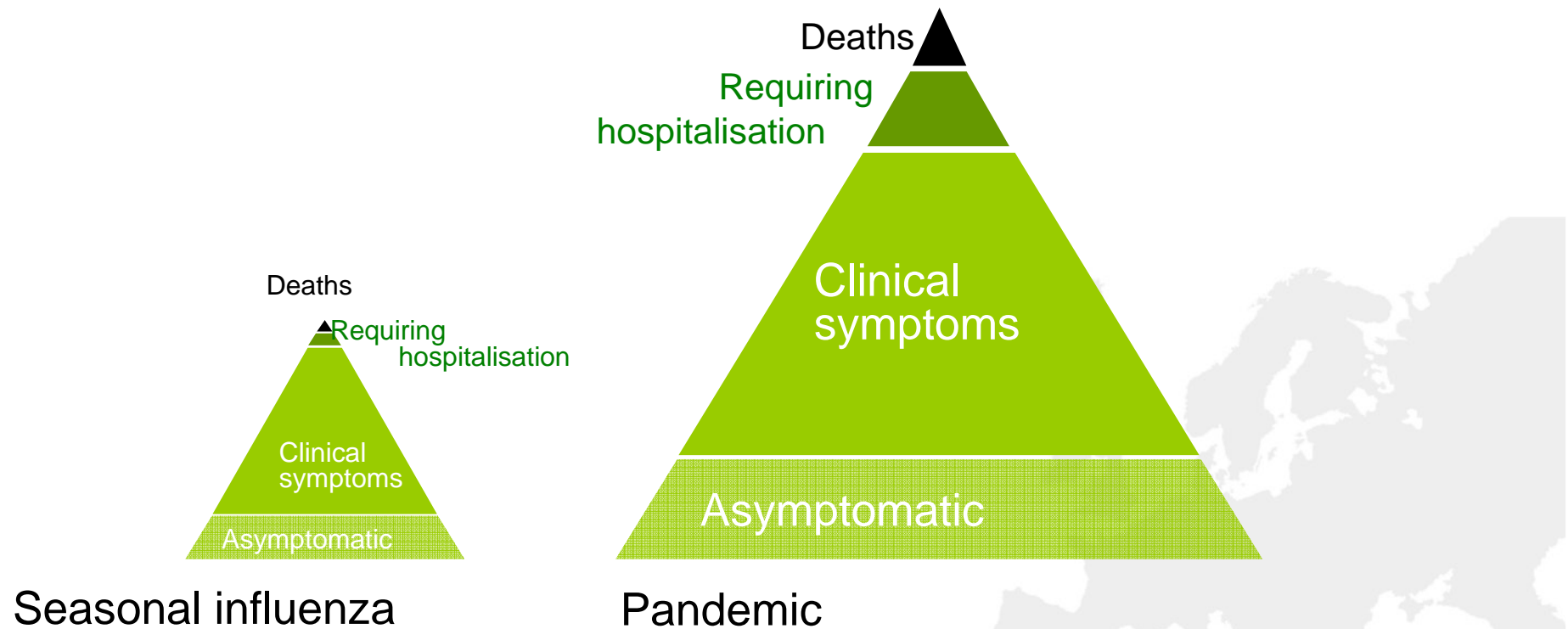


Grippe A(H1N1)v

Pr Michel Dupon
Service de Maladies Infectieuses
Hôpital Pellegrin, Tripode
33076 Bordeaux Cedex

Seasonal influenza compared to pandemic — proportions of types of cases



Estimation de l'impact de l'épidémie en France (selon un taux d'attaque de 10%)

D'après les données de l'INVS (D. Levy-Bruhl)

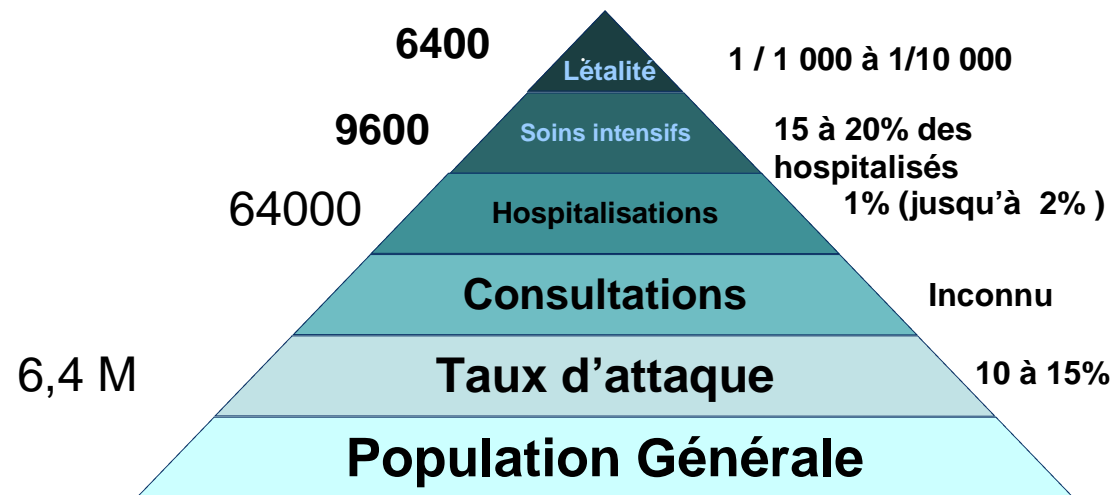


Tableau 1 : paramètres utilisés pour la grippe saisonnière et pandémique en fonction des scénarios

	Grippe pandémique		Grippe saisonnière
	Scénario optimiste	Scénario pessimiste	
Proportion de complications	15%	20%	15%
Proportion d'hospitalisés	1%	2%	0,3%
Proportion d'hospitalisés admis en réanimation	15%	25%	5%
Létalité	0,1%	0,5%	0,1%

Symptômes des 335 premiers cas

Symptômes	Nb de cas	%
Toux	294	88
Fièvre > 38°C	286	86
Myalgies	158	48
Asthénie	131	40
Céphalées	86	27
Écoulement nasal	83	26
Maux de gorge	72	22
Frissons	57	18
Douleurs articulaires	23	7
Conjonctivite	18	6
Dyspnée	20	6
Vomissements	18	5
Diarrhée	14	4
Nausées	11	4

Unités de Soins Intensifs

- Taux d'USI : Nombre de patients en USI/Nombre de patients hospitalisés

Pays/province		%
<u>Australie</u> (*)	Nouvelle Galles du Sud	14,8 %
	Queensland	13,3 %
<u>Nouvelle Zélande</u>		12-15 %
Royaume Uni	Global	10,3 %
	Ecosse	11 %
Canada	<u>Global</u>	20 %
	<u>Québec</u>	18 %
Costa Rica		15 %

- Taux d'USI : aux environs de 30% au pic épidémique en Australie

Létalité

- Létalité (décès confirmés / cas confirmés à la même date)
 - 25-09-2009 : 3 917 décès; 300 000 cas (1,3%)
 - Ininterprétable
 - Grandes variations (en juillet : Philippines : 0,1%; Jamaïque : 5,1%)
 - Estimation sur enquêtes

Lieu	Nombre de cas confirmés	Nombre de décès confirmés	Létalité calculée	Nombre de cas estimés	Létalité estimée
NYC / mai 2009	1 291	47	3,64%	500 000	0,01%
Royaume Uni / 23-07-09	11 159	30	0,27%	166 159	0,02%

- Estimations sur modélisation : 0,4% [0,3 – 1,8] Fraser et coll.
- Estimations sur excès de mortalité (à venir)

Formes Graves de Grippe A(H1N1)v en Réanimation. Expérience Espagnole

❑ 32 cas en 5 semaines (06-07/09)

❑ Age médian: 36 ans

❑ Pneumonie virale:

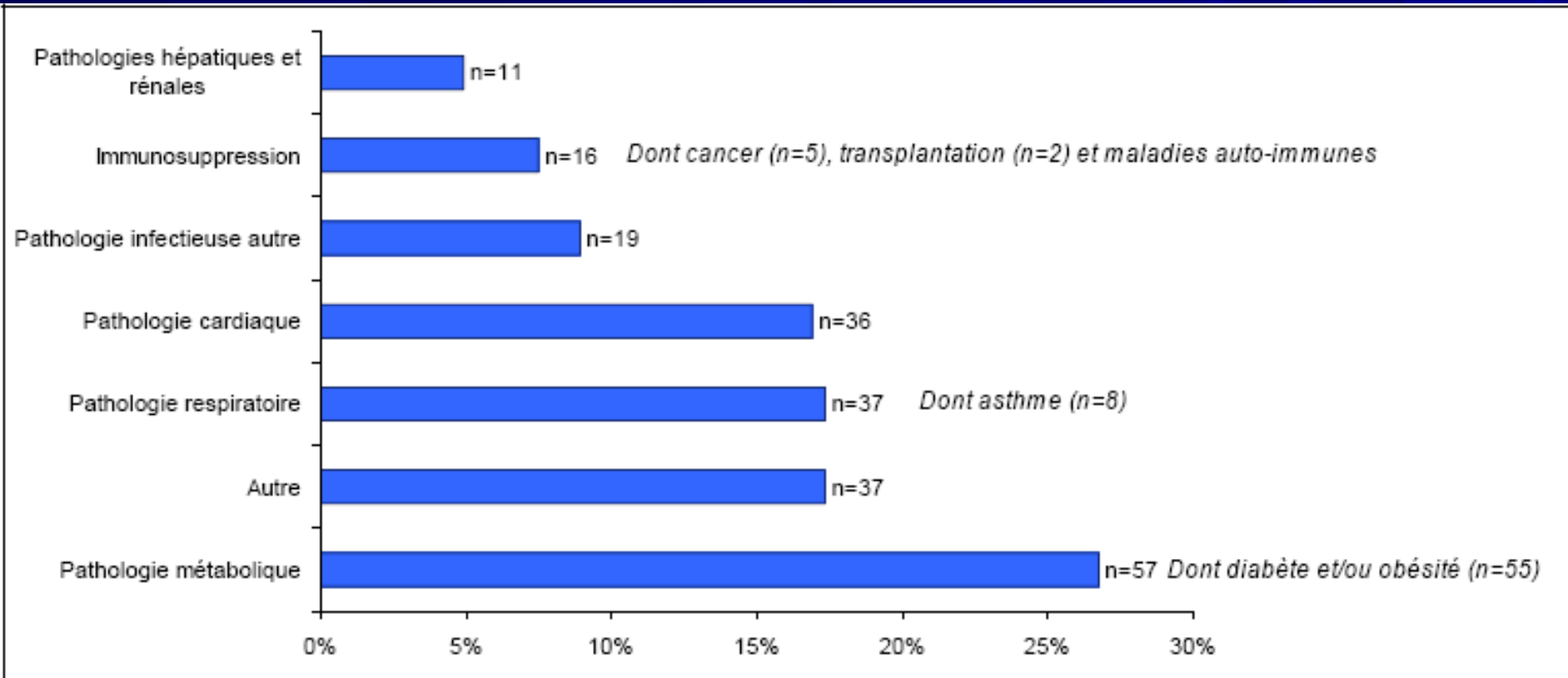
■ 96,3% des cas

❑ Délai traitement par Tamiflu® : 2-8 jours

❑ 8 décès (25%)

Facteur de risque	Cas (n = 32)
Obésité	10
BMI > 40 / BMI 30/40	4 / 6
Asthme	5
BPCO	4
Grossesse	2
Insuffisance cardiaque	1
HTA	1
Diabète	1
VIH	1
Maladie neuro-musculaire	1
Hémopathie	1
Aucun	15

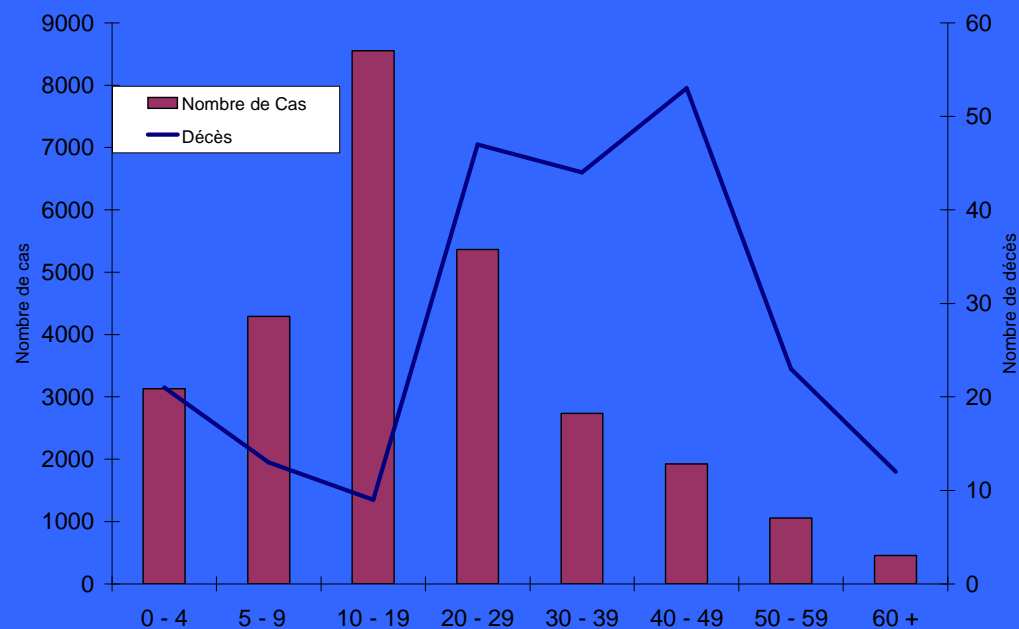
Données sur les pathologies associées aux décès



Mortalité dans le monde au 16/07/09 - 193 décès dont 16 femmes enceintes

Cas et décès

- 50% des cas chez les 10 – 30 ans
- 65% des décès chez les 20-50 ans



Distribution par classe d'âge de 27 503 cas confirmés et 222 décès confirmés (documentés pour l'âge) au Mexique et létalité par classe d'âge au 21/09/2009 (Source MinSa)

Rôles des acteurs sanitaires

■ Pharmacies d'officine

- Sur prescription médicale exclusivement
- Boîte de masques anti-projections
- \pm traitement antiviral selon évaluation du médecin
- Oseltamivir (Tamiflu® 75 mg) pris en charge par assurance maladie (Rbst 35%)



Rôles des acteurs sanitaires

- Consultation hospitalière spécifique 'grippe'
 - Consultation ou hospitalisation
 - Prise en charge des cas présentant des signes de gravité
 - Réalisation prélèvement naso-pharyngé
 - Prescription traitement antiviral
 - Prise en charge des enfants avec signe de gravité ou facteur de risque de complication, etb siège de SAMU uniquement



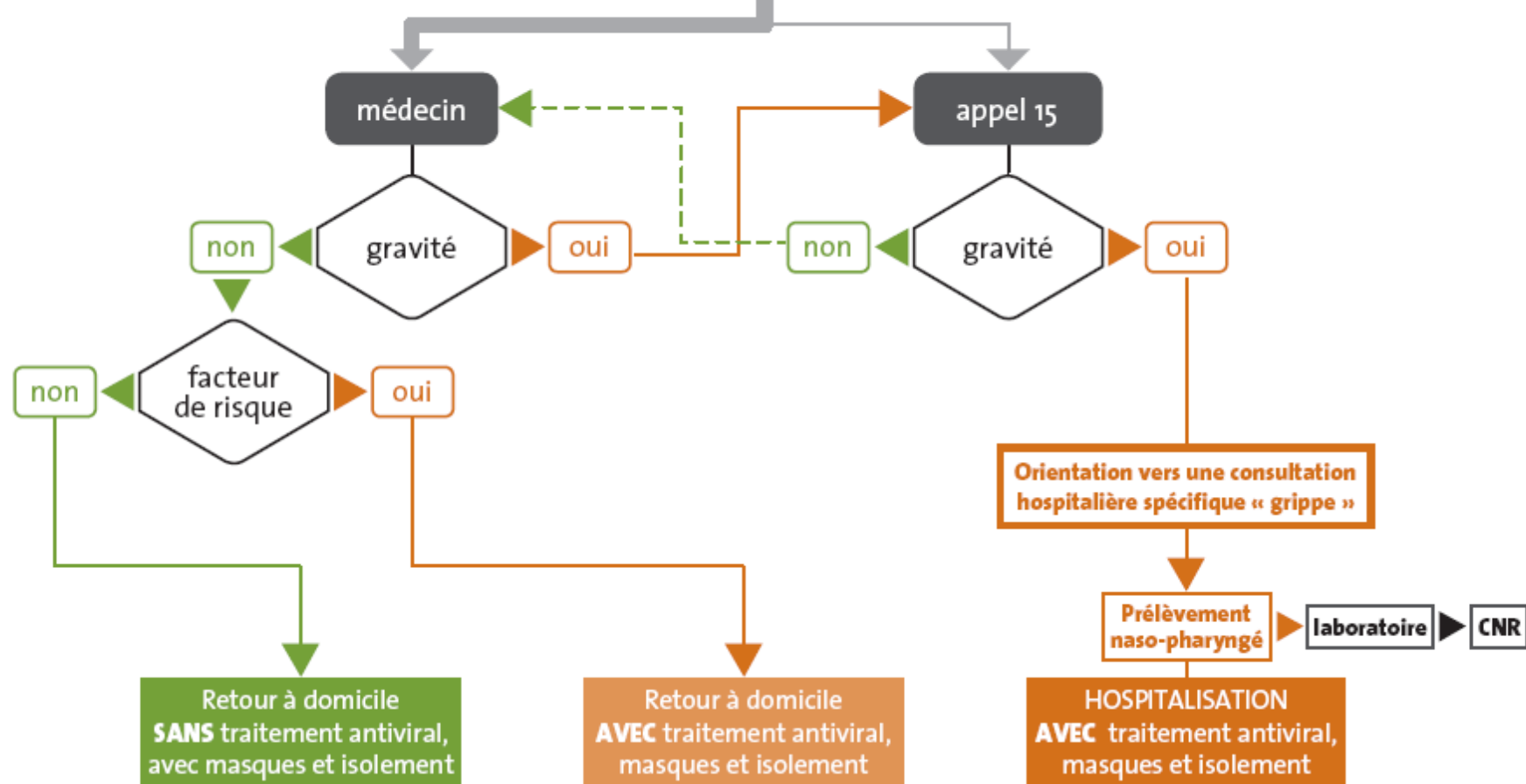
Prise en charge

Adulte ou enfant > 40 kg

- Examen par médecin, en consultation ou visite
 - Pas de signes de gravité, ni facteur de risque de complications
 - Ttt symptomatique **SANS** ttt antiviral systématique ni ATB
 - Port de masques anti-projections
 - Repos domicile
 - Recommandations d'isolement jusqu'à fin symptômes
 - Si facteur risque de complications
 - Ttt symptomatique **PLUS** ttt antiviral
 - Cas complexe : appel au centre 15
 - Si signes de gravité
 - Consultation hospitalière spécifique 'grippe' via SAMU ou 15

Arbre de décision

Adulte et enfant ≥ 40 kg grippé



Indications d'hospitalisation

- ❑ Limitées aux cas présentant des signes de gravité. La présence d'un seul des signes suivants doit faire envisager l'hospitalisation :
- ❑ **Chez l'enfant**
 - Difficultés alimentaires chez un nourrisson de moins de six mois (moins de la moitié des biberons sur 12 h) ;
 - Tolérance clinique médiocre de la fièvre, malgré les mesures adaptées ;
 - Signes de déshydratation aiguë ;
 - Existence de troubles de la vigilance ;
 - Signes de détresse respiratoire, apnées ;
 - Contexte particulier : très jeune âge (inférieur à 3 mois), ou facteurs de risque de grippe grave ou considérations liées à l'administration du traitement.
- ❑ **Chez l'adulte**
 - Troubles de la vigilance, désorientation, confusion ;
 - Pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ;
 - Hypothermie (température inférieure à 35°C) ;
 - Hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques ;
 - Fréquence respiratoire supérieure à 30/min ;
 - Fréquence cardiaque supérieure à 120/mn.

Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Nourrissons de moins de 2 ans, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes :
 - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation
 - mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques),
 - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative,
 - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA,
 - mucoviscidose,
 - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures,
 - malformation pulmonaire ou de la cage thoracique,
 - pathologie pulmonaire interstitielle chronique,
 - pathologie neuromusculaire,
 - anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;

- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;

- Femmes enceintes, en particulier à partir du 2e trimestre de grossesse ;

Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Personnes, y compris femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
 - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
 - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
 - maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une infection aiguë y compris le diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
 - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur.

Traitement anti-grippal A (H1N1) 2009 prescrit par un Médecin

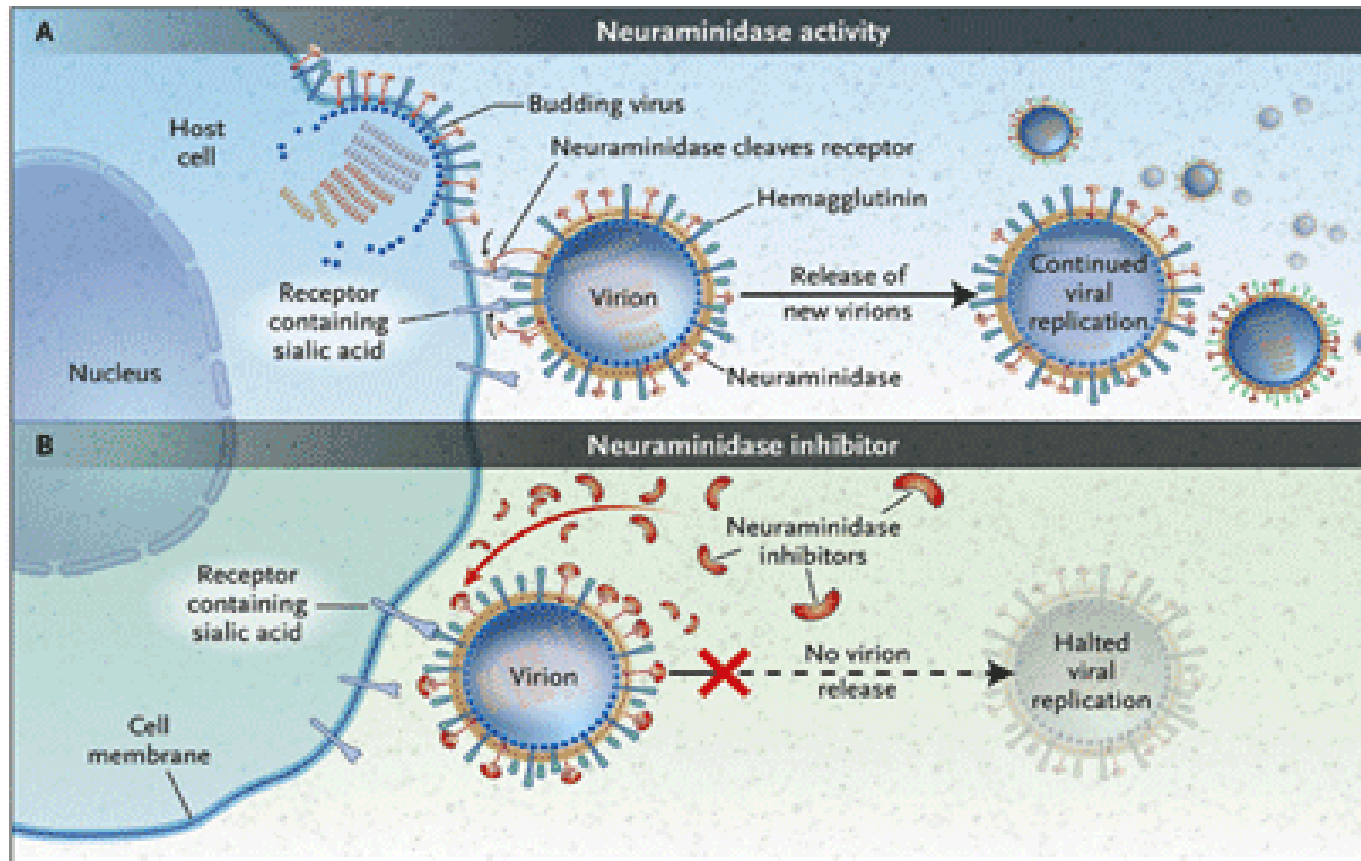
Dans deux circonstances

1. Chez un cas suspect présentant au moins un facteur de risque, dans les 48 heures suivant l'apparition du syndrome respiratoire aigu, en complément d'un isolement respiratoire à domicile et d'un traitement symptomatique, pour la période de contagiosité restante. *La durée du traitement sera de 5 jours à raison d'une gélule le matin et d'une gélule le soir pour les adultes ou les enfants de plus de 40 kg.*

2. Après appréciation médicale de la nécessité de ce traitement, chez un sujet, contact d'un cas suspect, présentant au moins un facteur de risque, dans les 48 heures suivant l'apparition du syndrome respiratoire aigu chez le cas suspect. *La durée du traitement sera de 10 jours à raison d'une gélule par jour pour les adultes ou les enfants de plus de 40 kg.*

Contextes particuliers : entourage familial d'une personne présentant les facteurs de risque cités supra ou les collectivités (EHPAD par exemple).

Inhibiteurs de la Neuraminidase



Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase : mode d'administration et posologies usuelles

- ❑ Pour les formes cliniques modérées et non compliquées : le traitement antiviral doit être prescrit dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes et pas au-delà.
- ❑ Pour les formes cliniques graves ou compliquées : il n'existe pas de délai pour la mise sous traitement antiviral.
- ❑ Le traitement antiviral est arrêté dès que le résultat de la recherche virologique s'avère négatif.
- ❑ Au plan de la pharmacovigilance : tout effet indésirable grave ou inattendu (en particulier chez le nourrisson de moins d'un an ou chez la femme enceinte) doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance.
- ❑ Le respect des mesures barrière (isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour le cas index) doit être rappelé
- ❑ Les formes graves d'emblée ou compliquées justifient d'une prise en charge hospitalière (posologie augmentée, association, zanamivir IV??).

Les amitu[®] sont disponibles sur le site de l'Arssaps



www.chu-bordeaux.fr

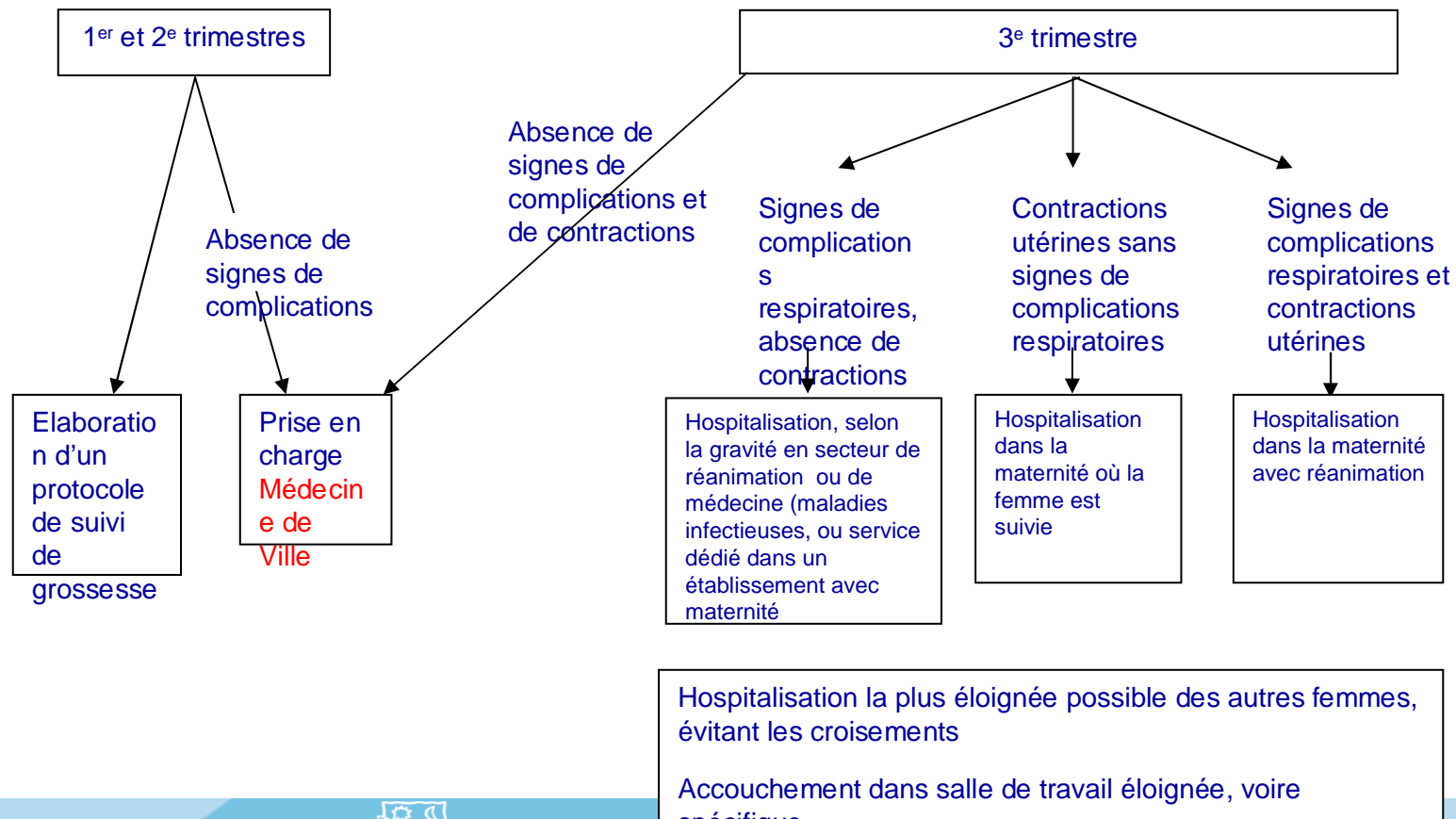
Conduite à tenir chez une femme enceinte grippée



Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français



Grippe H1/N1 chez la femme enceinte





Les Vaccins contre la Grippe

Vaccin Grippal Saisonnier (ii)

❑ Effets secondaires du vaccin :

■ Fréquents (1-10%)

- Locaux : douleur, œdème, erythème
- Généraux : malaise, céphalées, fièvre, myalgies

■ Rares

- Syndrome de Guillain-Barré

❑ Contre-indications :

■ Allergie à l'œuf

■ Réaction allergique sévère à une vaccination antérieure

- Syndrome de Guillain et Barré = surtout une complication exceptionnelle de la grippe saisonnière
 - ❑ Fréquence habituelle : 2,8 cas pour 100.000 habitants
 - ❑ Après grippe naturelle : 4 à 7 cas pour 100.000 grippés
 - ❑ Excès de risque attribué au vaccin grippal saisonnier : 1 cas pour un million de vaccinés

Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

□ Vaccins pandémiques

- Développés dans le cadre de la grippe aviaire A(H5N1)
- Obtention d'une **AMM prototype (Mock Up vaccine)** :
 - Trois vaccins avec un adjuvant
 - Un vaccin à virus entier cultivé sur cellule Vero (Celvapan®)
- Permettent d'obtenir un vaccin H1N1v seulement 4 mois après l'identification par l'OMS de la souche pandémique

□ Vaccin saisonnier

- Pas de protection contre A(H1N1)v

Adjuvants

- **Définition:** substances utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (**Alum, AS04, MF59, AS03**):
 - Réduction des doses d'antigènes
 - Réponse immunitaire croisée
- **Adjuvants pour les vaccins grippaux :**
 - À base de **squalènes** (substance lipidique naturelle)
 - **MF59 (Novartis)** : déjà utilisé dans le vaccin Gripguard® depuis 1997 (> 45 millions de doses)
 - **AS03 (GSK)** : > 30 000 volontaires dans les essais cliniques en cours (H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria)

Le Thiomersal

- ❑ **Conservateur** (médicaments et vaccins) contenant du mercure
 - Prévient la contamination bactérienne des vaccins +++
 - Améliore la stabilité des médicaments
 - Très longtemps utilisé dans de nombreux vaccins
- ❑ **Déficits neuropsychiques de l'enfant, atteintes rénales liées à une exposition précoce ?**
 - Association causale non établie (NEJM 27/09/2007)
 - AFSSAPS, EMEA, OMS
 - Risque neurologique non établi, **mais non écarté à voir ????**
- ❑ **Vaccins : doses minimales : 0,003% à 0,01% soit 25 à 50µg/dose**
- ❑ **Toxicité a priori exclue à cette dose**

Vaccins antigrippaux anti A(H1N1)v : composition

Laboratoires	composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Présentations		
	type de vaccins	souches	Hémagglutinine (HA)	adjuvant			
Pandemrix (GSK)	virus grippal fragmenté cultivé sur œufs site fabrication : Dresde	A/California/7/2009 X-179A	3,75 µg/0,5 ml	AS03 Squalène (10,69 milligrammes), DL-α-tocophérol (11,86 milligrammes) Polysorbate 80 (4,86 milligrammes)	2 flacons (fl) séparés Présentation multidoses (flacons 5ml) Thiomersal Mélange extemporané		
Focetria (Novartis)	Antigènes de surface cultivé sur œufs site fabrication : Sienne	A/California/7/2009 X-179A	7,5 µg/0,5 ml	MF59 Squalène (9,75 mg), Polysorbate 80 (1,175 mg), Trioleate de sorbitane (1,175 mg)	Seringue préremplie 0,5 ml Flacon 10 doses 5,0 ml Thiomersal		
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/california/7/2009	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	Sans	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	Avis favorable du CHMP 10 octobre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

Flacon multidose 5 ml suspension (10 x 0.5 ml doses) sans thiomersal

AMM européenne 09 et 10/09

À partir des dossiers pré-pandémiques prototypes (« Mock-up ») anti H5N1

Vaccins antigrippaux anti A(H1N1)v : doses

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Schéma de vaccination		Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant			
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0,5 ml		Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants/adolescents de moins de 6 ans	Non recommandée	
PANDEMRIXgsk	virion fr cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Adultes 18-60 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml - J0-J21 Possibilité une dose unique	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants/adolescents de 10 à 17 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml - J0-J21 Possibilité une dose unique	
					Enfants de 3 à 9 ans	2 doses de 0,25 ml - J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de 6 mois à 3 ans	2 doses de 0,25 ml - J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/california/7/2009	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	Sans	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	Avis favorable du CHMP 1 octobre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

2 DOSES ESPACÉES DE 21 JOURS AVEC LE MÊME VACCIN

ordre de priorité pour la vaccination de la population française par le vaccin saisonnier et/ou les vaccins pandémiques en fonction des objectifs de chacune de ces vaccinations

- Dans l'état actuel des connaissances sur la grippe à virus A(H1N1)v, le HCSP maintient son avis du 7 septembre 2009 :
- Pour le vaccin grippal saisonnier, le HCSP confirme les recommandations existantes
 - Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, il rappelle et précise de vacciner en priorité
 - Les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque. L'objectif est de les protéger, de protéger le système de prise en charge des malades, d'éviter de transmettre le virus à des patients vulnérables et des flambées nosocomiales.
 - Ainsi que par ordre de priorité, les groupes de population détaillés dans le tableau suivant (en commençant par le groupe1):

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 ^e trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)*	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés
Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque	2	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque**	3	Réduire le risque de formes graves et de décès (cf. annexe 4)
Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque	3	Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque***	4	Réduire la transmission
Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque	5	Réduire le risque de formes graves et de décès

*La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur-risque de décès en période d'exposition aux virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus A(H1N1) ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe A(H1N1)2009 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.

**La plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elles, fait qu'à ce jour cette population contribue très faiblement aux décès. Cependant, la cocirculation de plusieurs agents infectieux au moment du pic de la pandémie (pneumocoque, VRS...) pourrait conduire à une mortalité accrue dans cette tranche d'âge entraînant une modification des priorités de vaccination.

***En fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.

Vaccin sans adjuvant



- Le HCSP précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant pour :
 - les enfants âgés de 6 mois à 23 mois,
 - les femmes enceintes,
 - les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux)

Délai vaccin saisonnier- vaccin A(H1N1)v

- La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures
- Le HCSP rappelle :
 - sa recommandation antérieure d'administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et
 - qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.
 - qu'en cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccinsaisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire.
 - que les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies en évitant les co-administrations sans avoir de délai à respecter entre l'administration de ces vaccins.

Personnels hospitaliers à vacciner

- La liste est indicative hormis, pour les personnels médicaux et paramédicaux des services de réanimation pédiatrique et de néonatalogie, qui doivent être vaccinés en premier
- urgence, urgences pédiatriques et SMUR ;
- réanimation adultes
- pédiatrie;
- maladies infectieuses;
- médecine interne, pneumologie, médecine polyvalente;
- unités de brancardage ;
- unités internes de suppléance;
- maternités; unités accueillant des malades immunodéprimés : oncologie, hématologie, greffes, VIH ... ;
- dialyse;
- unités de grands brûlés;
- SAMU;
- laboratoires de biologie;
- stérilisation

Plan départemental de vaccination



- Le Préfet établit un Plan départemental de vaccination
- Chef de projet : le chef du SIDPC
- équipe opérationnelle
 - Composition : Préfecture, DDASS, Inspection d'Académie, ...
- Modalités d'organisation de ces instances ; répartition entre les acteurs, constitution des groupes de travail suivants : centres de vaccination, équipes de vaccination, publics « captifs », financement et logistique, programmation-convocations, communication-information

- 20 en Gironde
- +1 pour enfant??
- Site réservé pour professionnel santé?
- Vaccination patients hospitalisés ou particuliers (immunodéprimés)?

Prise en charge de la grippe A / H1N1

Pr Th. MAY



Pr Ch. RABAUD

Fédération Française d'Infectiologie

- Groupe de travail coordonné par :
- Odile Launay (Paris Cochin) odile.launay@cch.aphp.fr
- Christian Chidiac (Lyon) christian.chidiac@univ-lyon1.fr
- Membres du groupe de travail
 - J Gaillat (Annecy)
 - P Weinbreck (Limoges)
 - M Garré (Brest)
 - P Choutet (Tours)
 - H Aumaitre (Perpignan)
 - C Perronne (Garches)
 - M Dupon (Bordeaux)