

Grippe A (H1N1) 2009

Novembre 2009

Diaporama préparé par :

Bruno Housset (CHI Créteil)

Robert Cohen (CHI Créteil)

Diaporama validé par :

Alain Didier (Secrétaire scientifique SPLF)

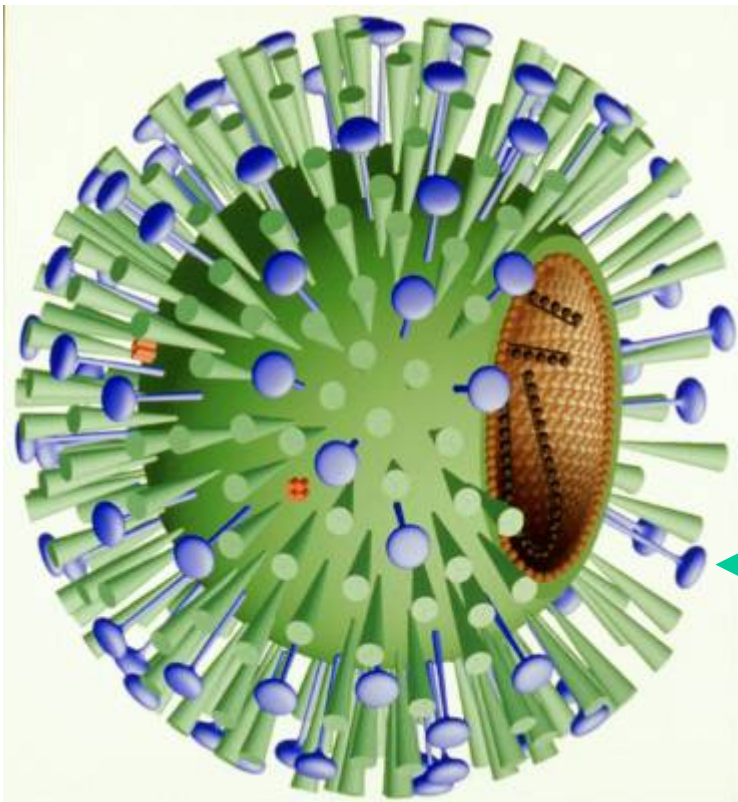
Le pire n'est pas certain

...

mais il faut s'y préparer

Virus grippaux

➡ A +++ (humain+animal, sporadique, épidémique+pandémique)



← **Hémagglutinine**
(16 types)

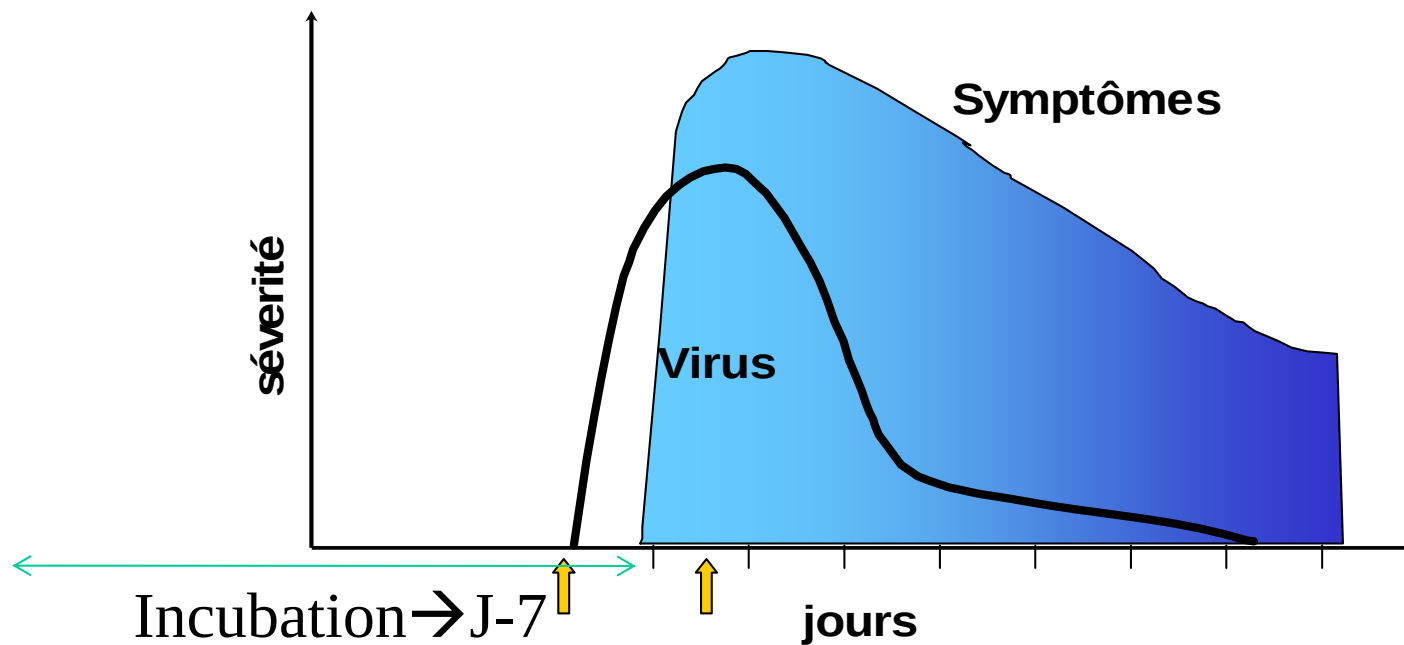
**mutations
réarrangements**

← **Neuraminidase**
(9 types)

**structure
relativement stable
quelles que soient les
mutations du virus**

B (humain, épidémique, enfant), C (humain, cas sporadique)

Contagiosité du virus de la grippe épidémique **1 j avant → 7 j après le début des symptômes**



Grippe mexicaine : CDC même période retenue

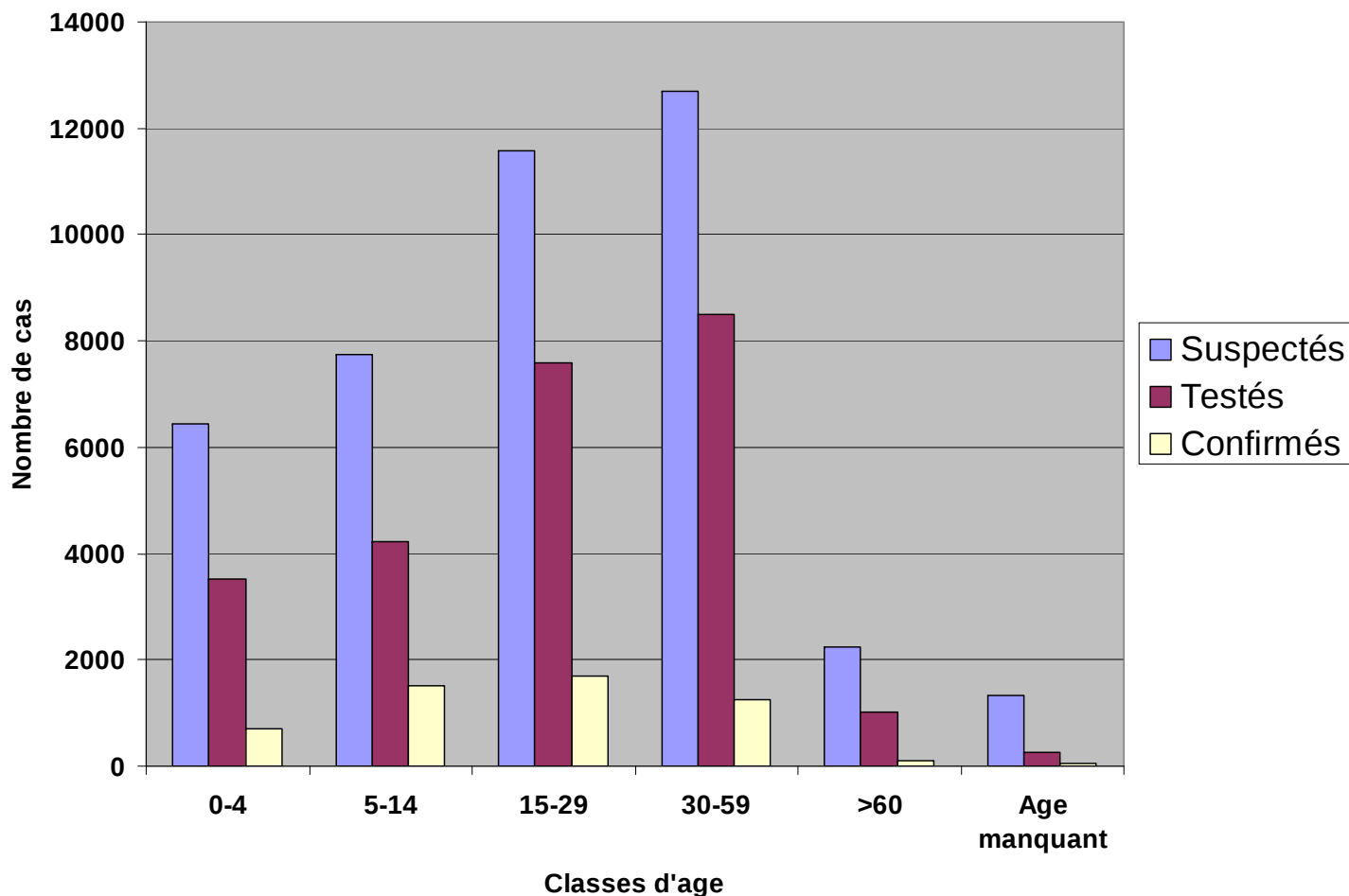
Présentation clinique

USA Mai 2009

Fièvre	94%	
Toux	92%	
Mal de gorge	66%	
Diarrhée	25%	] 38%
Vomissements	25%	

Novel Swine-Origin Influenza, A.V.I.T., *Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans*. N Engl J Med, 2009: p. NEJMoa0903810.

Cas A H1N1 mexicains - Mars à Mai 2009



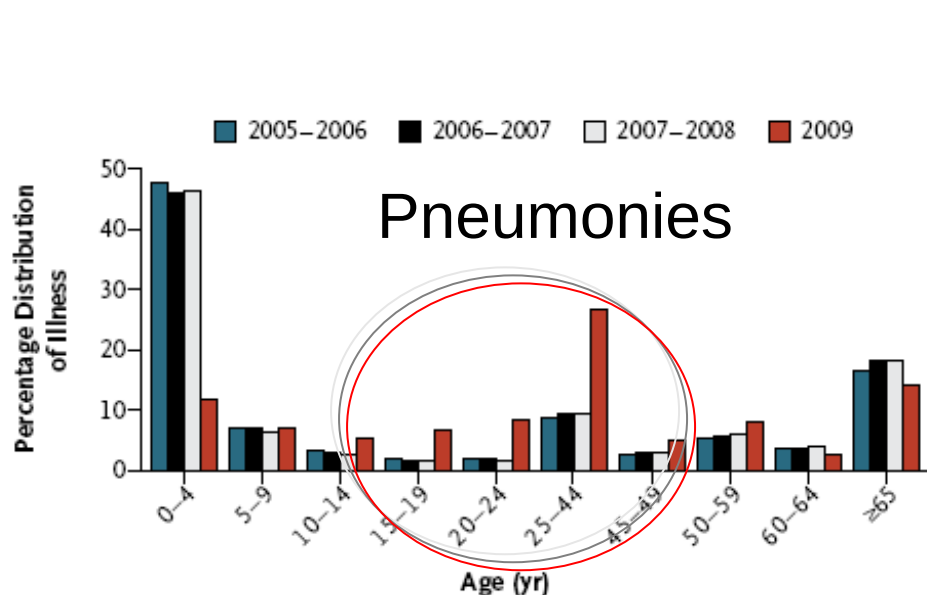
Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. 58(21): p. 585-589.

Age médian : 20 ans (3 mois – 81 ans)
Seulement 5% ont plus de 50 ans
Hommes 51%

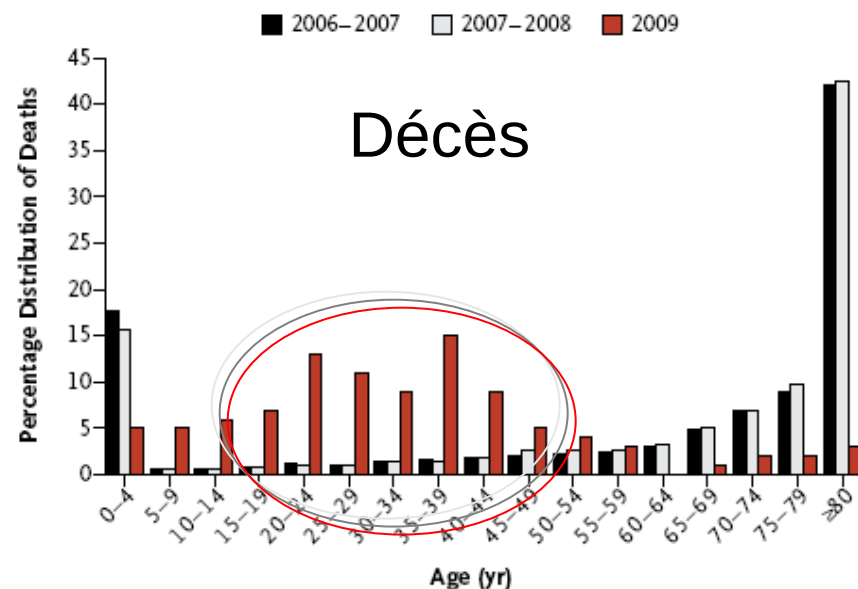
Novel Swine-Origin Influenza, A.V.I.T., *Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans*. N Engl J Med, 2009: p. NEJMoA0903810

Pneumonies sévères recensées au Mexique entre le 24 mars et le 29 avril

2155 pneumonies : 821 hospitalisation et 100 décès
Pas de connaissance du statut virologique



71% des pneumonies sévères entre 5 et 59ans
32% lors des épidémies grippales saisonnières

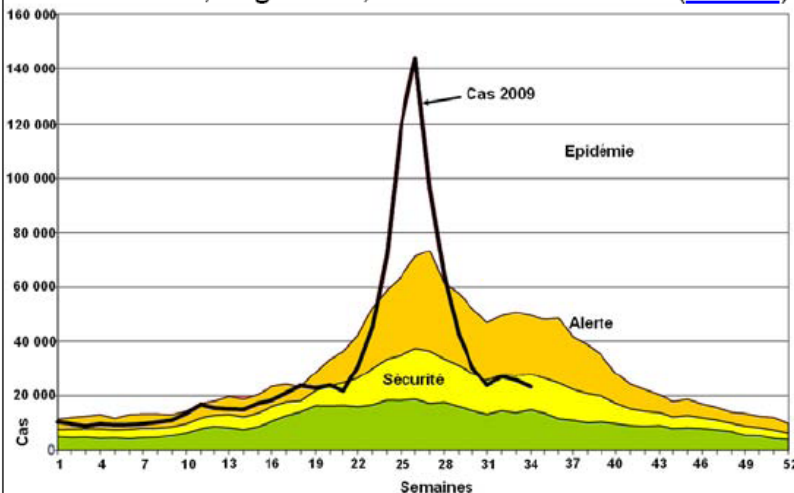


87% meurent entre 5 et 59 ans
17% lors des épidémies grippales saisonnières

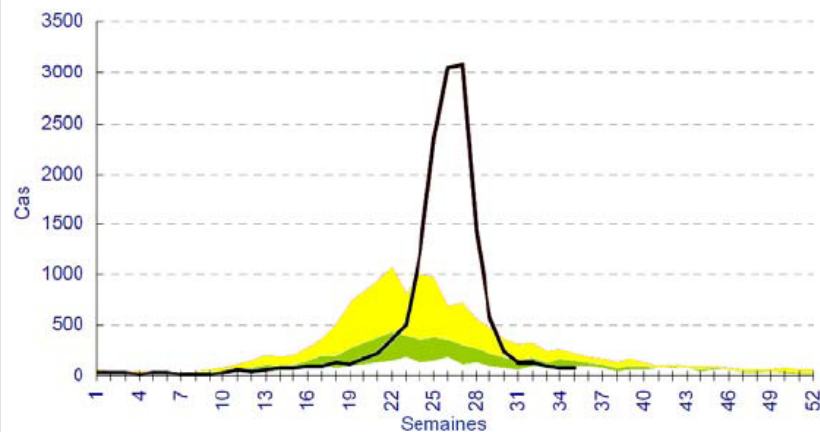
Que s'est-il passé ... dans l'hémisphère Sud ?

**période hivernale avec forte circulation virale
mais taux d'attaque relativement bas # 10%**

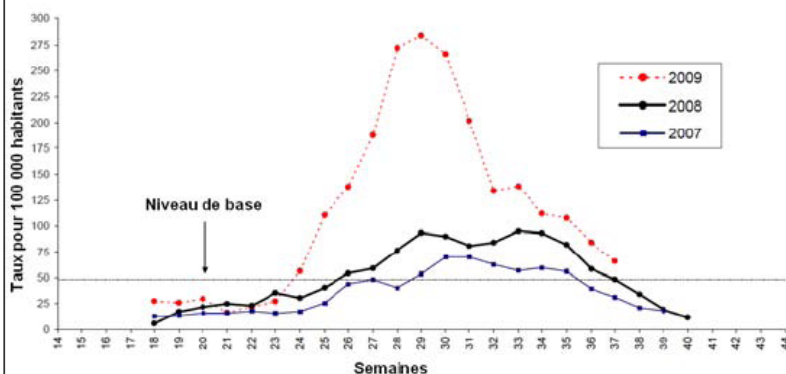
Nombre d'ILI, Argentine, bulletin du 12/09/09 ([MinSa](#))



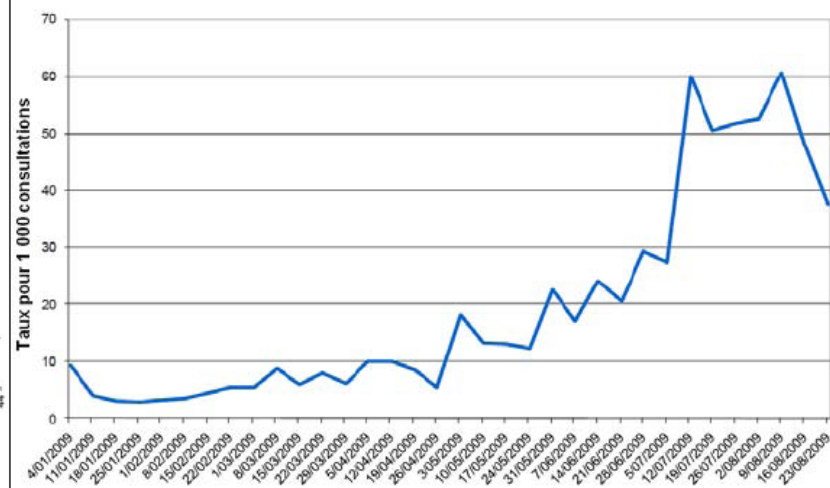
Nombre d'ILI, Chili, bulletin du 09/09/09 ([MinSa](#))



Taux de consultation pour ILI en 2007, 2008, 2009, réseau sentinelle, Nouvelle Zélande ([ESR](#)), bulletin du 13/09/09



Taux d'ILI pour 1 000 consultations, Australie, 23/08/09 ([ASPREN](#))



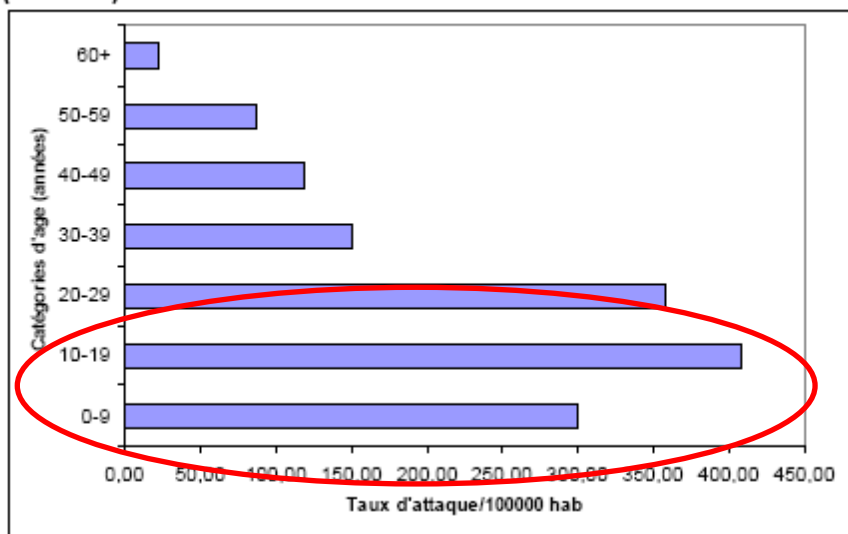
Ampleur de l'épidémie A(H1N1)2009 : estimations dans certains pays/zones, avril-septembre 2009

Pays/ territoire	Population	Nombre de cas estimé	Taux d'attaque estimé (cas symptomatiques)	Durée de la vague	Pic de la vague
Angleterre	51 000 000	343 500	0,7 % (a)	S25-S35	S29
USA : New-York City	8 300 000	250 000 (b) 500 000 (c)	3,0 % 6,0 %	S20-S28	S22
Nouvelle Zélande	4 300 000	323 400	7,5 % (d)	S24-en cours	S29
Nouvelle Calédonie	240 000	45 000	18,0 % (e)	S29-S36	S33
Polynésie française	260 000	35 000	13,0 % (e)	S31-en cours	S34
Wallis et Futuna	9 200 4 200	2 550 1 600	28,0 % (e) 38,0 % (e)	S32-en cours	S34

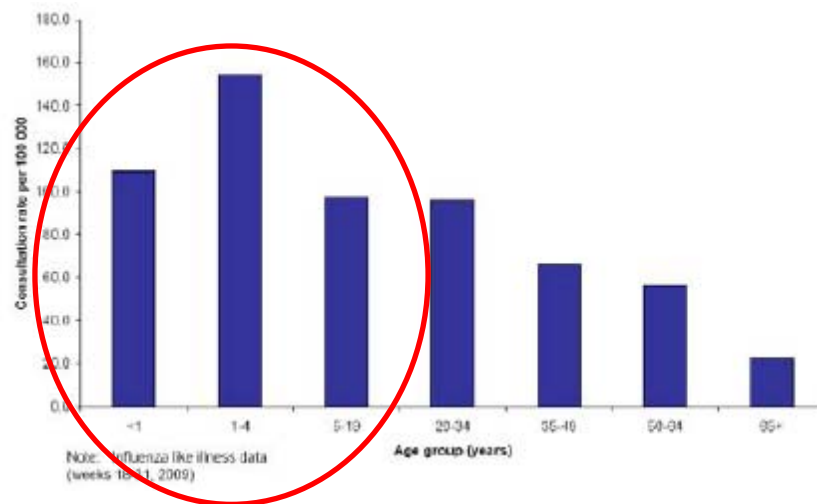
(a) Taux calculé à partir des données hebdomadaires ; (b) Pendant les 3 1^{ères} semaines de mai 2009 ; (c) Weisfuse IB, NYC DHMH, communication personnelle ; (d) A la date du 23/08/09 ; (e) Estimations des autorités sanitaires

Australie – Nouvelle Zélande

Figure 3: Taux d'attaque par classe d'âge dans le Queensland (n=7 811) au 31/07/09



par tranche d'âges – semaine 18 à 31



Infection fréquente chez l'enfant

Pourcentages de passage en USI des cas hospitalisés dans différents pays ou provinces / A(H1N1)2009

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

* Taux de 30% au pic épidémique

Australie – Nouvelle Zélande

Admissions en soins intensifs

- 01/06 au 31/08 : **722 patients**
- Au 07/09 : **103 décès (14,3%)**

The Anzic Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med*, 2009: NEJMoA0908481.

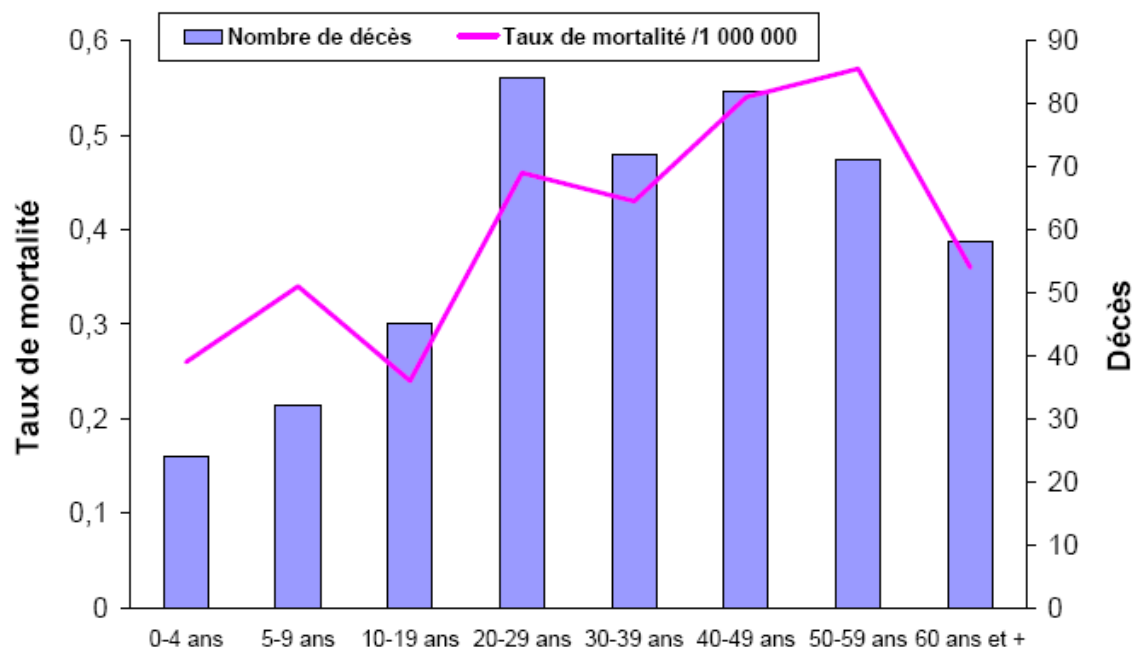
Australie – NZ

Unités de Soins Intensifs

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Confirmed Critical Illness Related to 2009 H1N1 Influenza.*

Characteristic	Value
Age — yr	
Median	40
IQR	26–54
Female sex — no./total no. (%)	376/722 (52.1)
Pregnant — no./total no. (%)	66/722 (9.1)
Adults with BMI >35 — no./total no. (%)‡	172/601 (28.6)
Diabetes — no./total no. (%)	112/700 (16.0)
Asthma or chronic pulmonary disease — no./total no. (%)	231/707 (32.7)
Chronic heart failure — no./total no. (%)	74/703 (10.5)
Coexisting condition — no./total no. (%)§	192/687 (27.8)
No known predisposing factors — no./total no. (%)	229/722 (31.7)
Time from first symptoms to hospital admission — days¶	
Median	4
IQR	2–7
Influenza syndrome — no./total no. (%)	
Viral pneumonitis or ARDS	336/689 (48.8)
Secondary bacterial pneumonia	140/689 (20.3)
Exacerbation of airflow limitation	95/689 (13.8)
Intercurrent illness or other illness	118/689 (17.1)

Nombre de décès liés au virus A(H1N1) et taux de mortalité /1 000 000 / classes d'âge, monde (*), 16/07/09 (n=468)



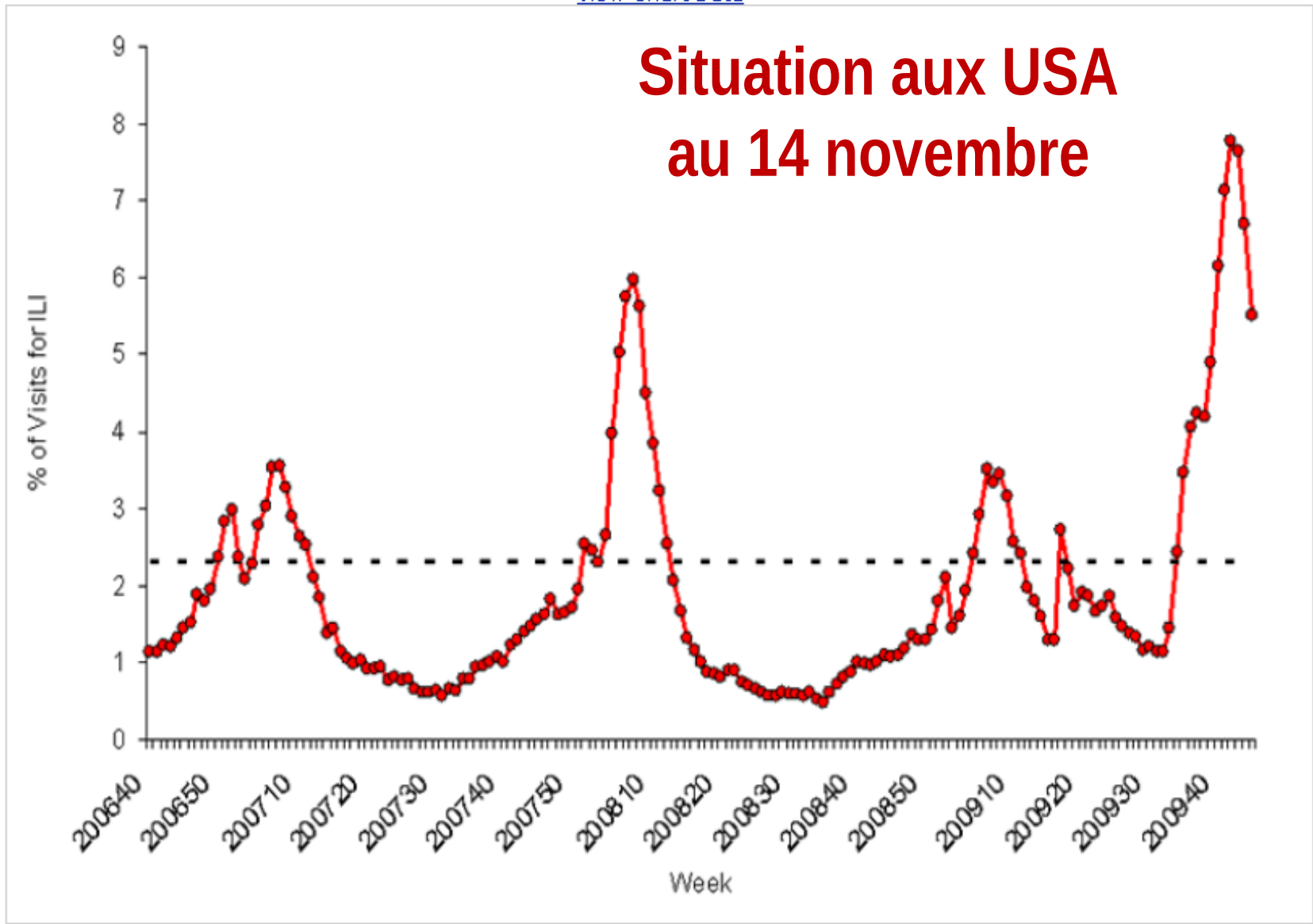
(*)Population des pays dans lesquels des décès sont survenus et pour lesquels des données étaient disponibles : Argentine, Australie, Bolivie, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Espagne, Etats-Unis, Guatemala, Honduras, Mexique, Nouvelle-Zélande, Paraguay, Pérou, Philippines, République Dominicaine, Royaume-Uni, Salvador, Thaïlande, Uruguay.

Synthèse

- Fort impact sur l'hospitalisation notamment en USI et réa (30% des malades de réa sont des grippés...)
= renforcer la réanimation
- Plus de 50% des grippés sont âgés de moins de 18 ans
= renforcer les urgences pédiatriques
- Risque important chez la femme enceinte
= traitement de tout syndrome grippal sans attendre

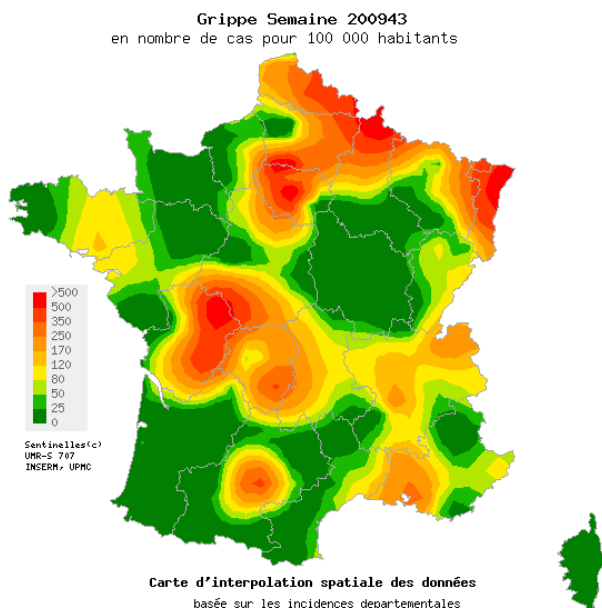
Percentage of Visits for Influenza-like Illness (ILI) Reported by the U.S. Outpatient Influenza-like Illness Surveillance Network (ILINet), National Summary 2008-2009 and Previous Two Seasons
(Posted November 20, 2009, 2:30 PM ET, for Week Ending November 14, 2009)

[View Chart Data](#)

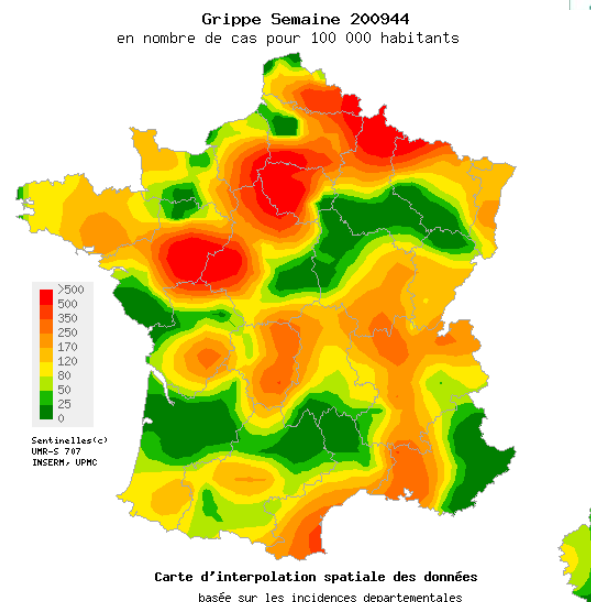


Situation en France

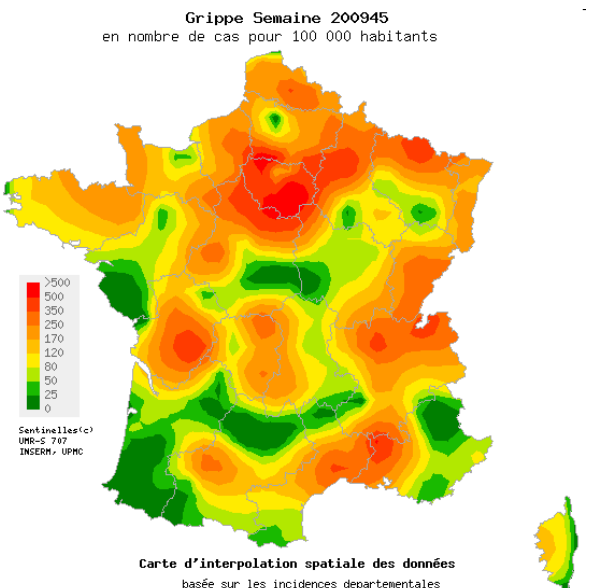
S43



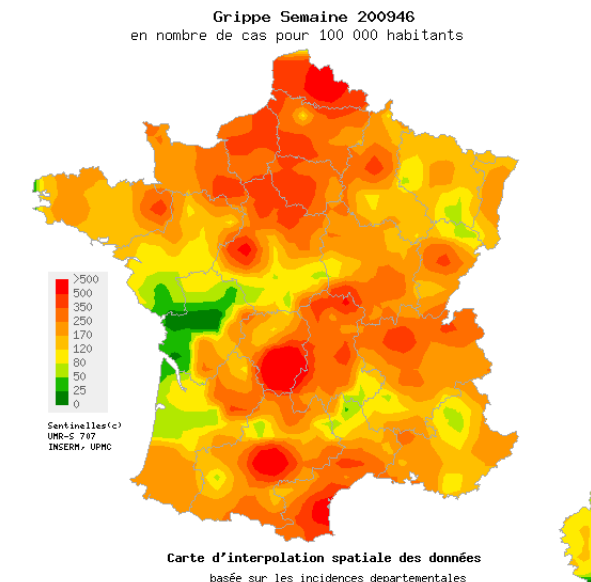
S44



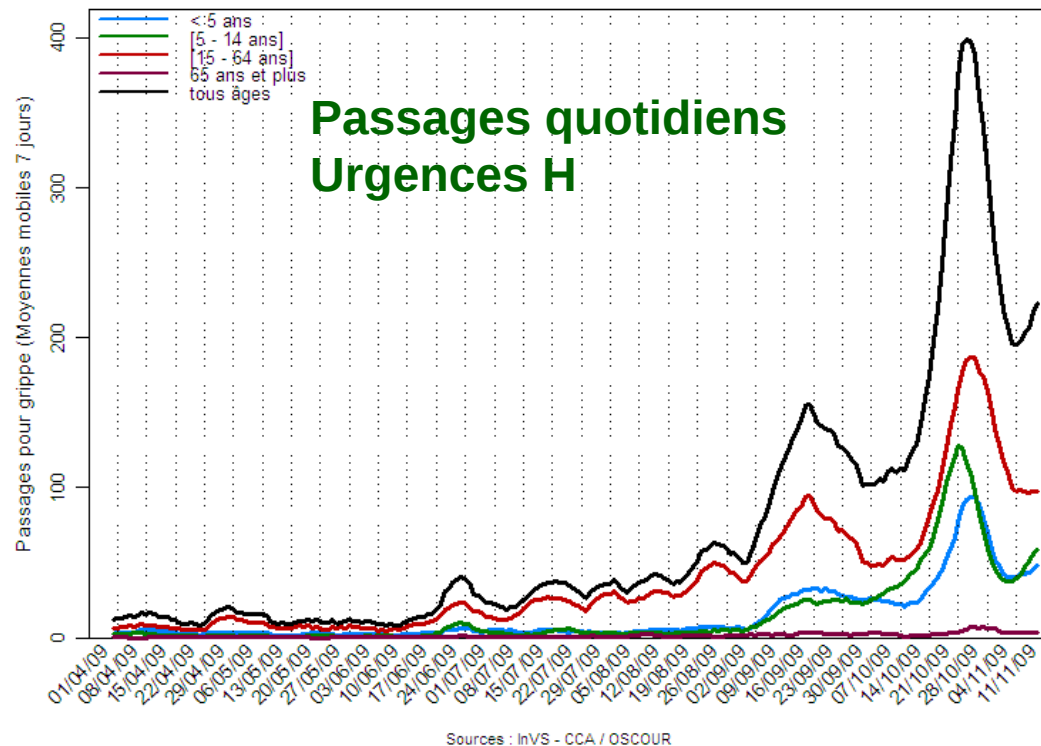
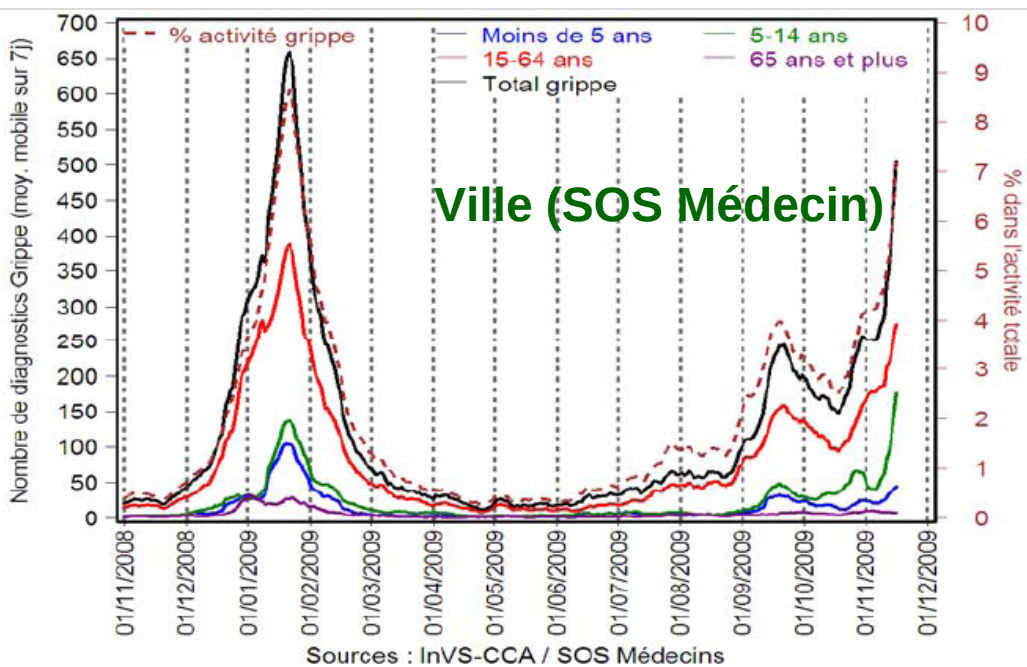
S45



S46

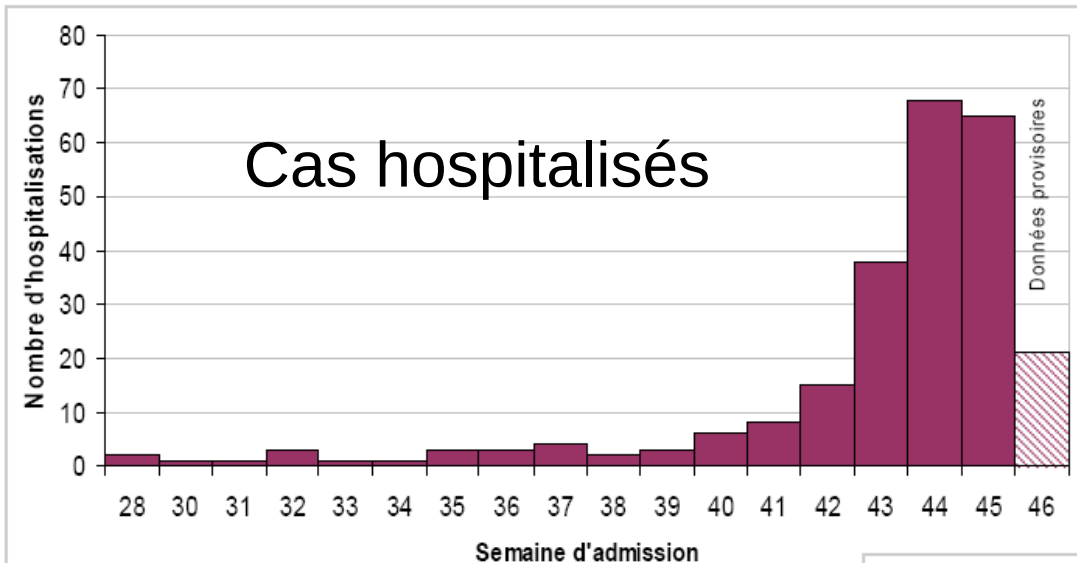


Situation en France au 18 novembre



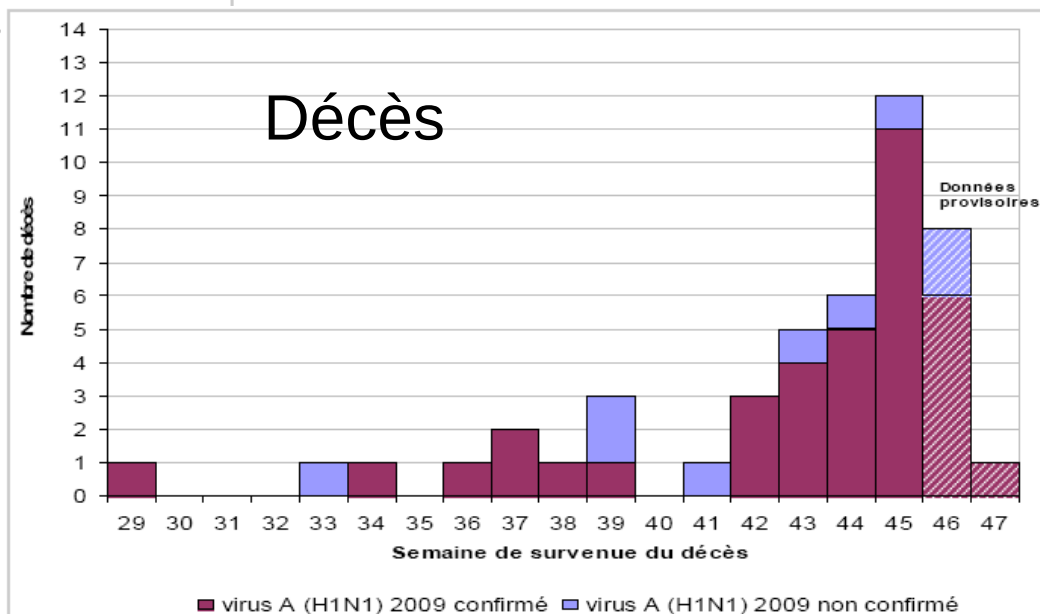
Cas graves hospitalisés – Décès

Cas hospitalisés



**Situation au
18 novembre**

Décès



[Page d'accueil de Google.org](#) (en anglais)

Suivi de la grippe

France
National

[Télécharger des données](#)

[Accueil](#)

[Comment ça marche ?](#)

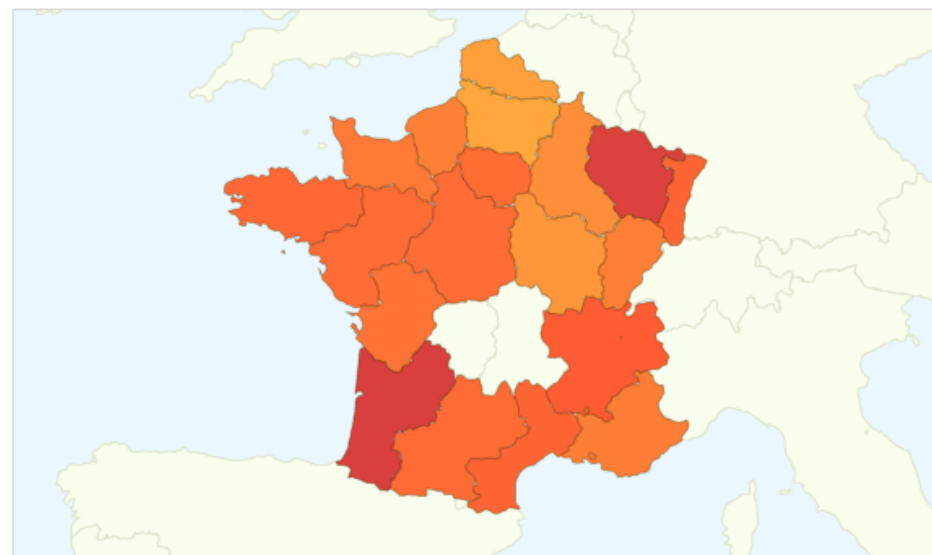
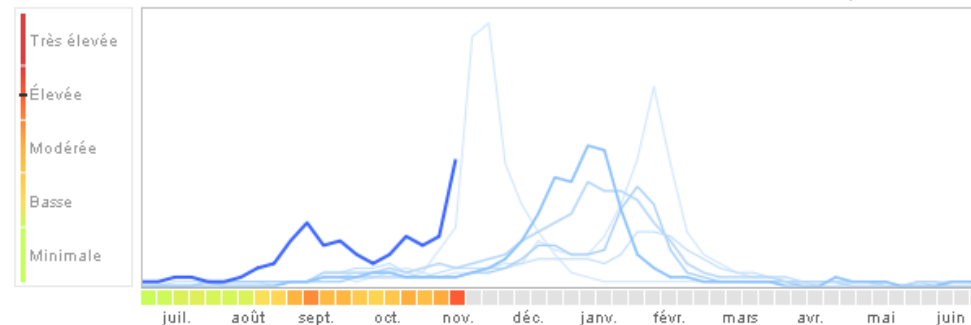
[FAQ](#)

Évolution de la grippe - France

Certains termes de recherche semblent être de bons indicateurs de la propagation de la grippe. Afin de vous fournir une estimation de la propagation du virus, ce site rassemble donc des données relatives aux recherches lancées sur Google. [En savoir plus »](#)

National

● 2009-2010 ● [Années précédentes](#) ▼



<http://www.google.org/flutrends/intl/fr/fr/>

Recommandations actuelles

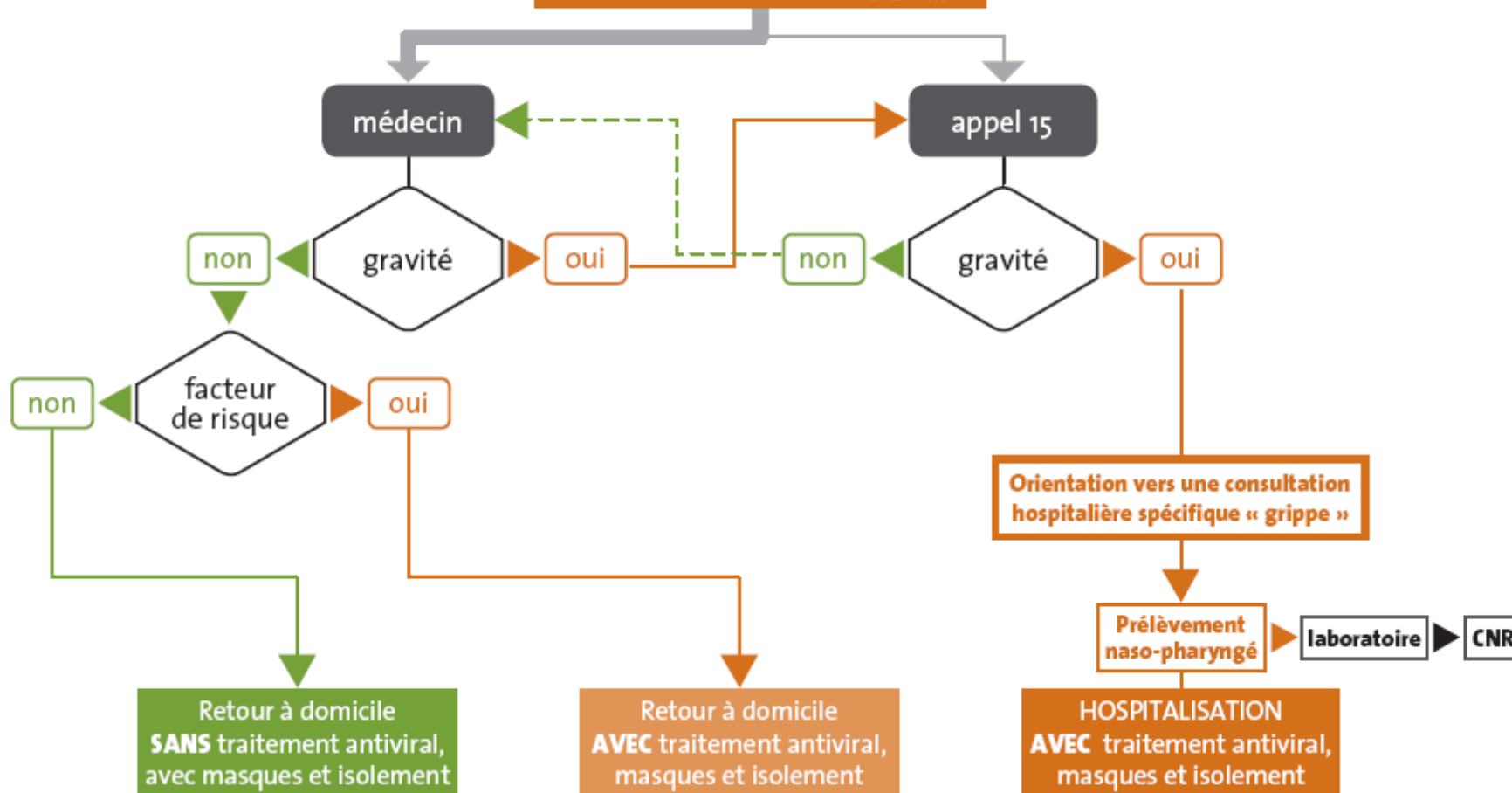
Derniers ajouts 08/08/09

Prise en charge (1)

DGS - 20 07 09

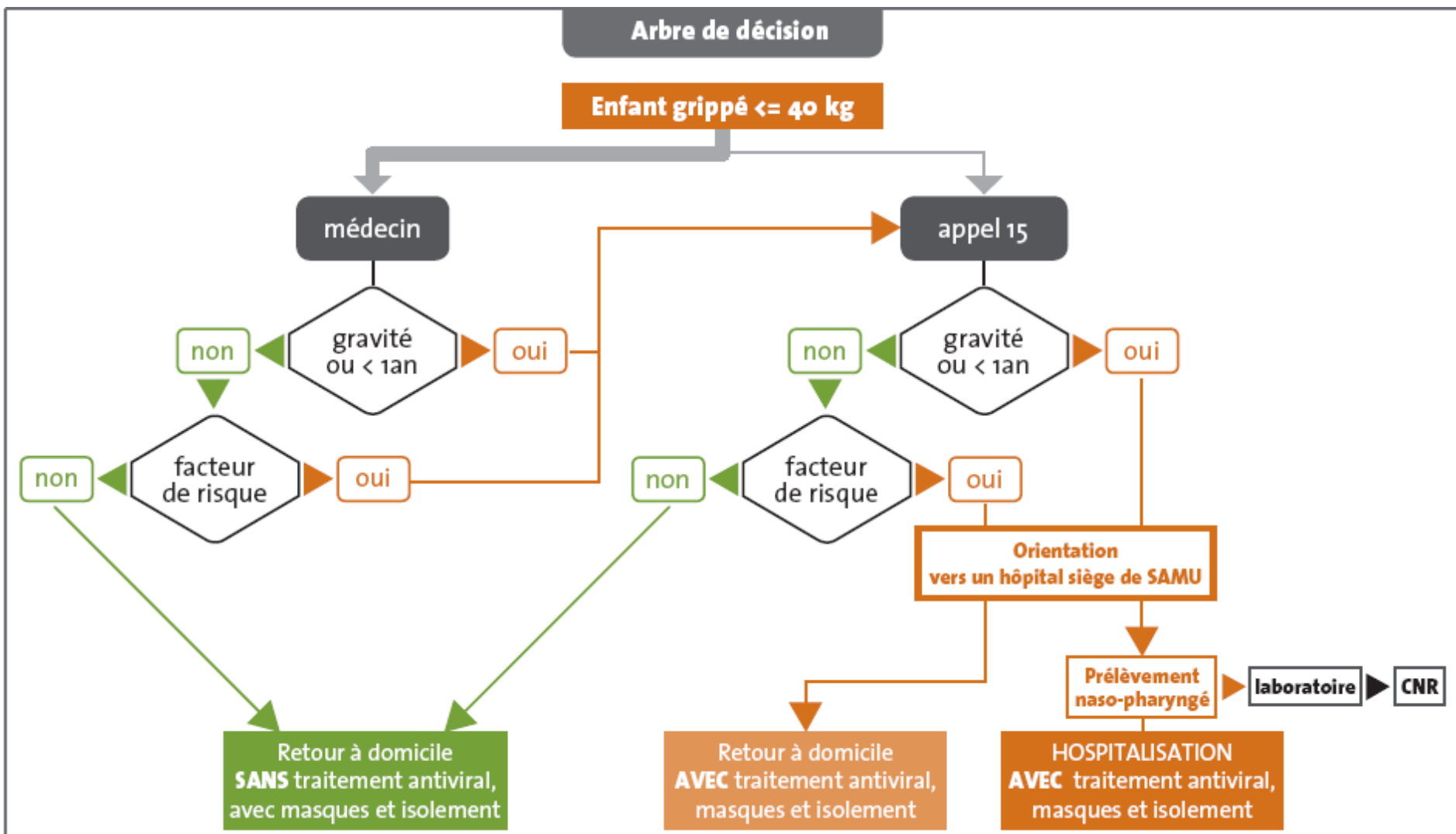
Arbre de décision

Adulte et enfant ≥ 40 kg grippé



Prise en charge (2)

DGS - 20 07 09



Traitement curatif

DGS 06/08/09

Adultes et enfants de plus d'un an

La prescription d'un traitement antiviral est recommandée aux sujets présentant :

- un syndrome grippal caractérisé c'est-à-dire un syndrome respiratoire aigu brutal associant une fièvre supérieure ou égale à 39°C et des signes respiratoires (toux ou dyspnée) jugé sévère ou avec
- des facteurs de risque particuliers
- une forme clinique grave d'emblée ou compliquée (après avoir éliminé une surinfection bactérienne).

Les formes graves d'emblée ou compliquées justifient d'une prise en charge hospitalière.

La première prise d'oseltamivir doit être la plus précoce possible.

Femmes enceintes

signes respiratoires avec syndrome fébrile = **consultation hospitalière dédiée avec prise en charge obstétricale concomitante**

Nourrissons de moins d'un an

Recommandations de prise en charge (DGS 20 07 09)

Dans tous les cas :

- Remise d'une fiche d'information [téléchargeable](#)
- Arrêt du traitement antiviral dès que le résultat de la recherche virologique s'avère négatif.
- Déclaration de tout effet indésirable grave ou inattendu
- Respect des mesures « barrière » (isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour le cas index).
- Recherche de contacts étroits (personnes vivant sous le même toit et relations intimes) qui présentent des facteurs de risque de complications de grippe à virus A(H1N1)
- La chimio-prophylaxie **doit être mise en place dans les 48 heures après l'exposition.**

Chimioprophylaxie

Adultes et enfants de plus d'un an

La prescription d'un traitement antiviral à visée prophylactique aux contacts étroits des cas suspects de grippe est recommandée dans les situations suivantes :

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

Enfants de moins d'un an

Traitement en cas de facteurs de risques

Femmes enceintes

Cas de grippe dans l'entourage familial d'une femme enceinte non malade, la mise sous traitement antiviral en prophylaxie est recommandée, quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque.

Centre national de référence du virus Influenza

- région Nord à l'Institut Pasteur de Paris
- région Sud au centre de biologie et de pathologie de Bron

**La RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé
est le test diagnostique de référence
Coût = 252 euros !**

**Les tests de détection rapide ne sont pas recommandés
dans le cadre de la nouvelle grippe A(H1N1).
DGS 07/08/09**

Mesures Barrières

Modes de transmission du virus grippal

- Transmission directe (Gouttelettes)
 - Masque chirurgical, masque FFP2
 - Distance sociale
 - Bonne aération des locaux
- Transmission indirecte
 - Désinfection des mains avec les SHA
 - Désinfection des surfaces

Mesures « barrières » générales en phase pandémique (niveau 6)

- Limiter les déplacements
- Pas de réunions publiques
- On ne se serre plus la main !
- On ne s'embrasse plus !
- Port de masque « chirurgical » en cas de symptômes
- La protection individuelle peut être assurée avec un masque FFP2 (à changer toutes les 4 h)
- Lavage des mains fréquents +++

Quelle que soit l'efficacité des mesures d'hygiène

- Elles permettent
 - de retarder et d'aplanir le pic épidémique en le prolongeant...
 - d'éviter la **saturation des systèmes de soins.**
 - d'attendre **l'arrivée de vaccins**

Vaccination

Recommandations du Comité Technique de vaccination

La grippe est un facteur de risque important des pneumopathies bactériennes en particulier à pneumocoque.

En prévision de la menace de pandémie grippale H1N1, il est essentiel de renforcer la vaccination pneumococcique chez les personnes ciblées par le calendrier vaccinal

Les personnes à risque sont les suivantes :

- **Asplénie fonctionnelle ou splénectomie**
- **Drépanocytose homozygote**
- **Syndrome néphrotique**
- **Insuffisance respiratoire**
- **Insuffisance cardiaque**
- **Patients alcooliques avec hépatopathie chronique**
- **Personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque**
- **Patients porteurs d'une infection à VIH et ayant un taux de CD4 > 200/mm³ (rapport d'experts 2008)**

Pour les adultes, le schéma vaccinal comporte une injection unique de PNEUMO 23[®].

Les patients ayant été vaccinés contre le pneumocoque depuis plus 5 ans peuvent recevoir une nouvelle dose de PNEUMO 23[®].

En l'état actuel des connaissances, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France n'a pas recommandé d'élargir la vaccination pneumococcique au-delà de cette population cible.

Les vaccins AH1N1 2009

- Un des *moyens principaux* de lutte *contre la pandémie* en cours
- Une pandémie survient en cas d'apparition d'un *nouveau type de virus* de la grippe, susceptible de se propager facilement en raison de l'*absence d'immunité* de l'ensemble de la population.
- Avant une pandémie, personne ne sait quelle souche sera en cause, si bien qu'*aucun vaccin efficace ne peut être préparé* longtemps à l'avance

Vaccination A/H1N1v

Avantages à utiliser des adjuvants

- **Démontrés avec les vaccins prototypes H5N1**
 - immunogénicité plus importante et plus durable qu'avec les vaccins non-adjuvés
 - immunité croisée face à des souches en dérive génétique
- **Adjuvants « huile dans l'eau » contenant des squalènes**
MF-59 (Novartis), ASO3 (GSK), AFO3 (Sanofi-Pasteur) déjà utilisés dans plusieurs vaccins contre la grippe
 - MF-59, déjà utilisé dans Gripguard® : 45 millions de personnes vaccinées dans le monde
 - MF-59, ASO3 : utilisés dans vaccins « Mock up » H5N1 avec AMM
 - AFO3 : tests cliniques réalisés dans le cadre de l'obtention de l'AMM

Développement du vaccin pandémique A (H1N1) 2009

- Les procédures d'autorisation réglementaires sont menées en parallèle de la mise en œuvre de la fabrication = stricte AMM.
- Préparés en flacons de 10 doses, pour diminuer le temps de production du vaccin.
- Pour éviter le risque de contamination du flacon des vaccins, un sel de mercure (thiomersal) a été ajouté en petite quantité.
- Les vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 étant nouveaux, il n'est pas encore possible d'exclure un risque rare d'effets indésirables inhabituels ou graves...
- Ce risque paraissant beaucoup plus faible que le risque de complications de la grippe A (H1N1) 2009.

**Etat des lieux du développement et de l'enregistrement auprès de l'EMA
des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v**

Nom du vaccin Laboratoire	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)			
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/California/7/2009	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	sans
Q-Pan H1N1 GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
HUMENZA Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	ASF03
PANENZA Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	15 microgrammes pour 0,5 ml	sans

Comparaison de l'immunogénicité des vaccins saisonniers, pandémiques A/H5N1, A/H1N1v

		Vaccin saisonnier			Focetria® (1 dose)	Focetria® (2 doses)	Vaccin A/H1N1v * «australien»	Vaccin A/H1N1v * Novartis
	Pré- requis	A/H1N1s	A/H3N2	B	A/H5N1	A/H5N1	A/H1N1v	A/H1N1v
Augmentation moyenne de la GMT	> 2.5	40 [25-64]	33 [19-57]	70 [45-92]	2.42 [2-3]	7.8 [6.7-9.1]	10.7 +/-5.06	27.9 [12-64]
Séroprotection	> 70%	100% [93-100]	89.5% [78-96]	97% [92-99]	41% [33-49]	86% [79-91]	96% [92-99]	80% [59-93]
Séroconversion	> 40%	89% [78-96]	82.5% [70-91]	97% [92-99]	39% [31-47]	85% [79-91]	71% [62-78]	76% [55-91]

- Clark TW, et al Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med*, 2009: NEJMoa0907650.
- Greenberg ME, et al. Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine -- Preliminary Report. *N Engl J Med*, 2009: NEJMoa0907413.

Quelle tolérance ?

- **Dans les 48 heures qui suivent**
 - Rougeur, douleur, chaleur localement
 - Céphalées, myalgies, fébricule, « malaise »
- **Aucun autre effet secondaire connu**
 - Protège du Syndrome de Guillain Barré
Stowe J, et al. *Am J Epidemiol*, 2009; 169: 382-388
 - Aucune toxicité connue du thiomersal
- **Néanmoins pharmacovigilance très stricte**
 - Vaccination de masse = survenue d'évènements concomitants... qui seront par nature suspects !

Vaccination en pratique

- En établissement de santé, en centre de vaccination dédié (règle général) ou par des équipes mobiles de vaccination, permettant la vaccination de l'ensemble de la population
- Recrutement de médecins et d'infirmiers vaccinateurs (étudiants, retraités...)
- Minimum de 3 sites/département
- Favorisant la sécurité de l'utilisation du vaccin vu le conditionnement en 10 doses
- Pour le moment schéma à 2 doses IM du même vaccin séparées d'un minimum de 3 semaines

Vaccination : femmes enceintes

Femmes enceintes	Vaccin fragmenté non-ajuvé	Vaccin adjuvé	Remarques
1 ^{er} trimestre grossesse avec FDR	recommandé	non-recommandé	-Report au 2 ^{ème} , 3 ^{ème} trimestre si vaccin indisponible
1 ^{er} trimestre grossesse sans FDR	non-recommandé	non-recommandé	-Report au 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre
2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre grossesse	recommandé	si vaccin fragmenté non-ajuvé indisponible et si vaccination urgente justifiée	si CI en raison d'une allergie: -aux protéines aviaires : vaccin Celvapan [®] -aux autres constituants du vaccin, pas de vaccination

Vaccination : nourrissons

Nourrissons	Vaccin fragmenté non- adjuvé	Vaccin adjuvé	remarques
< 6 mois	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Vaccination de l'entourage
6-23 mois avec FDR	Recommandé	si vaccin fragmenté non-adjuvé indisponible et si vaccination urgente justifiée	si CI en raison d'une allergie: - aux protéines aviaires : vaccin Celvapan ® - aux autres constituants du vaccin, pas de vaccination ou vaccination de l'entourage
6-23 mois sans FDR	Recommandé	Non-recommandé	Si vaccin fragmenté non-adjuvé indisponible et si vaccination urgente justifiée: vaccination de l'entourage. Si CI en raison d'une allergie, vaccination de l'entourage

Dysfonctionnement des systèmes immunitaires innés ou acquis

- Comprend notamment les patients transplantés, les sclérodermies systémiques, LED, PAN, SEP
 - Recommandations en cours d'élaboration

Qui doit-on vacciner en priorité ?

- **Les professionnels de santé, médico-sociaux et de secours (HCSP) :**
 - Exposé à un risque plus important de contracter la grippe
 - Possibilités de transmission aux patients vulnérables, cause de flambées nosocomiales
 - Protéger le système de prise en charge des patients pour la continuité des soins
 - en commençant par les personnels médicaux et paramédicaux des services de réanimation pédiatrique et de néo-natalogie.
 - **Notion d'exemplarité**

Groupes de population	Priorité	objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2ème trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse
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
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)
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)
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 65 ans et plus avec facteur de risque	3	Réduire 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

* Cette priorité pourra être revue si une absence de sur-risque de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois sans co-morbidité se confirme

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

Conclusion

- On ne lutte pas contre la grippe par une seule méthode, et aucune des méthodes n'est efficace seule
- Ne pas oublier
 - Le bon sens
 - Le sens clinique
 - Les autres pathologies infectieuses :
 - la grippe ne va réduire aucune d'entre elles
 - Elle en augmente beaucoup (pneumonies, otites, méningites)

Pandémie grippale A(H1N1)2009

Diaporama réalisé le 30/10/2009



Sites internet d'intérêt

- **Site Pandémie**

<http://pandemie-grippale.gouv.fr/>

- **Ministère de la santé**

<http://www.sante-sports.gouv.fr/grippe>

- **InVS**

<http://www.invs.sante.fr/>

- **GROG**

<http://www.grog.org/>

- **Center for Disease Control**

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

- **Organisation Mondiale de la Santé**

<http://www.who.int/fr/index.html>

- **European Centre for Disease Prevention and Control**

<http://ecdc.europa.eu/>

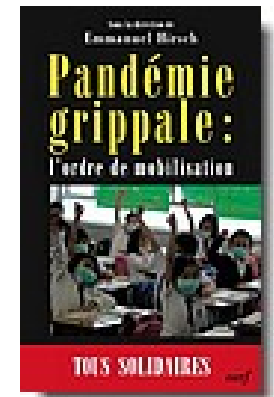
PneumoGrippe ! Nouveau !

www.pneumogrippe.org

CNMR FFP SPLF

Questions/Réponses

Livres



Le pire n'est pas certain

...

mais il faut s'y préparer