

# Grippe A (H1N1) 2009

## Octobre 2009

**Diaporama préparé par :**  
Bruno Housset (CHI Créteil)  
Robert Cohen (CHI Créteil)

**Diaporama validé par :**  
Alain Didier (Secrétaire scientifique SPLF)

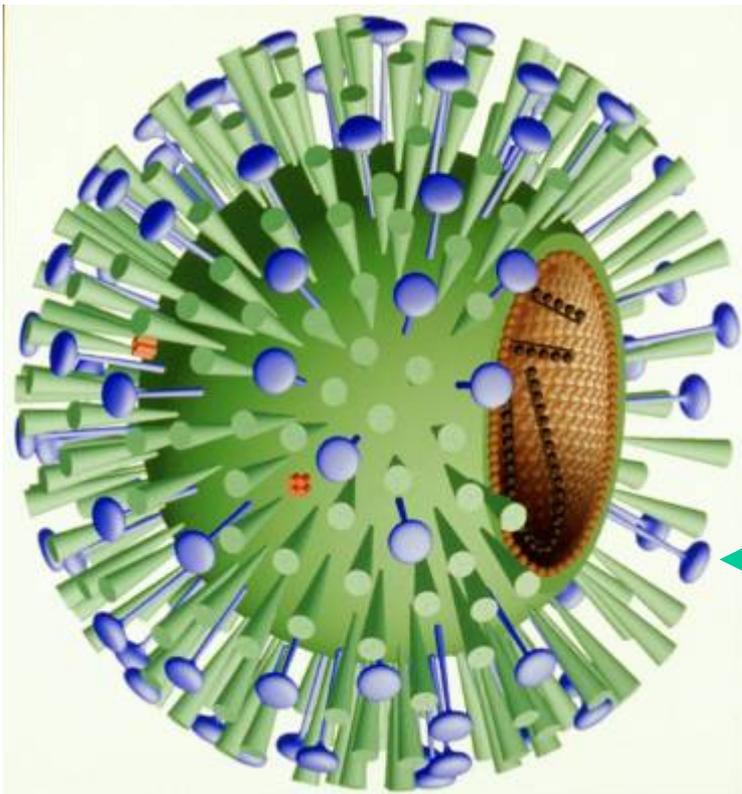
Le pire n'est pas certain

...

mais il faut s'y préparer

# Virus grippaux

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



← **Hémagglutinine**  
(16 types)

**mutations  
réarrangements**

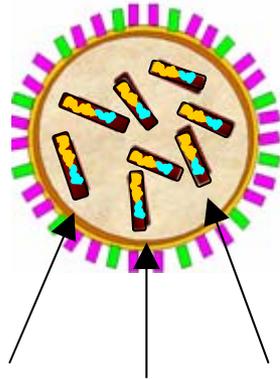
← **Neuraminidase**  
(9 types)

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

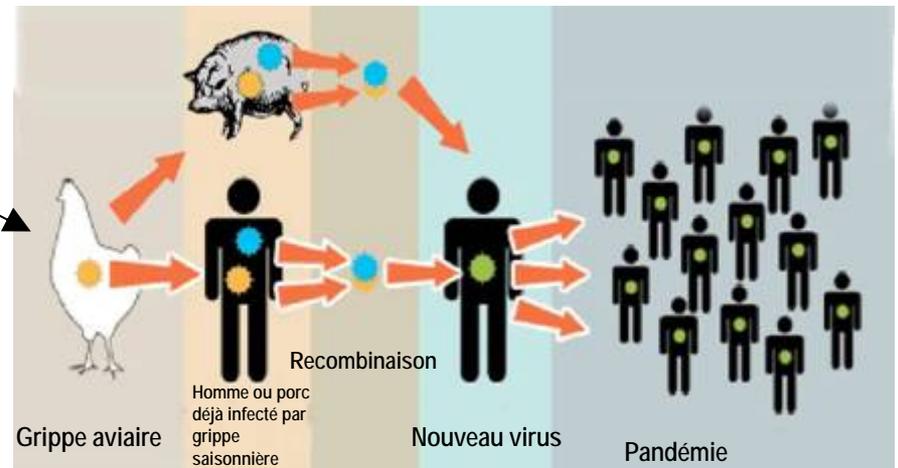
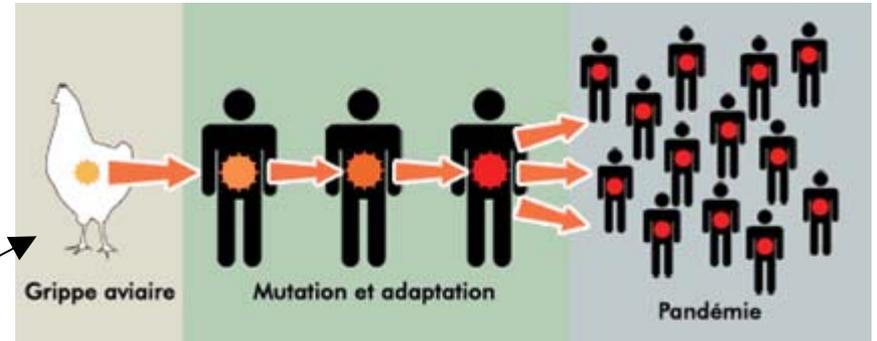
B (humain, épidémique, enfant), C (humain, cas sporadique)

# Comment une grippe animale peut évoluer vers une pandémie

La mutation d'un virus grippal dans le cas d'une pandémie

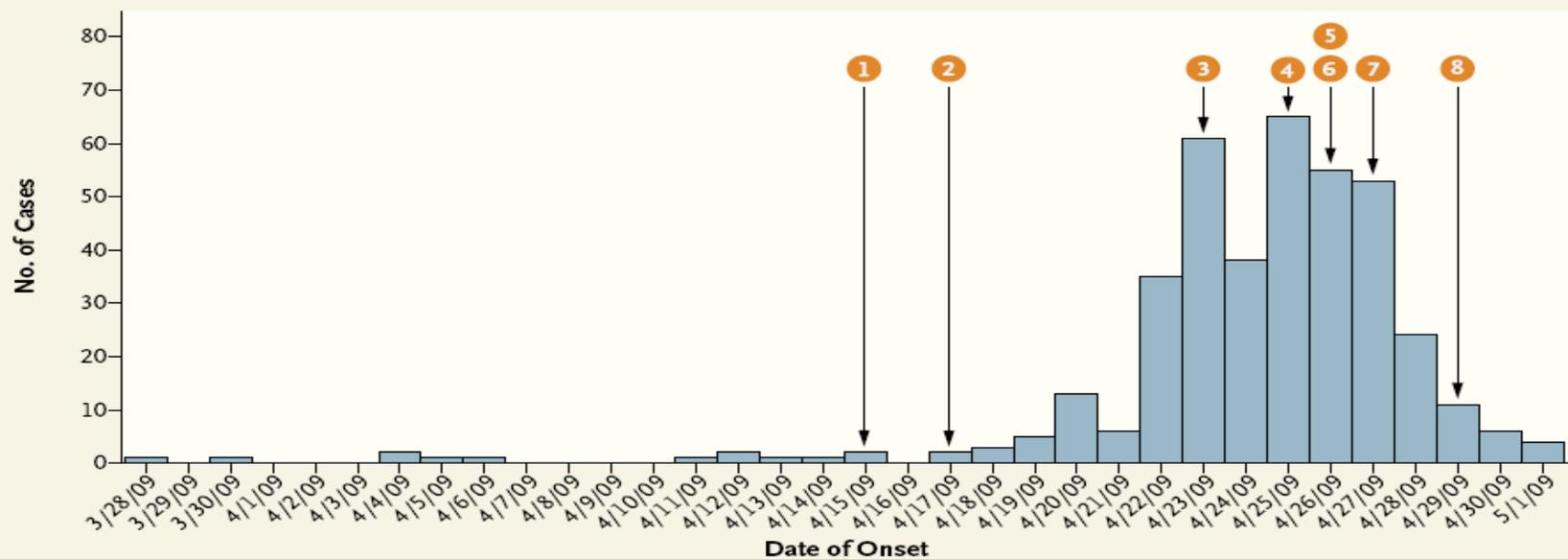


Changements majeurs des ARN (*Cassure antigénique*)<sup>2</sup>  
=> Changements majeurs des antigènes de surface



<sup>1</sup> Fouchier RAM, Osterhaus ADME, Brown IH. Animal influenza virus surveillance. *Vaccine* 2003;21:1754-7

<sup>2</sup> Treanor J. Influenza Vaccine – outmanoeuvring antigenic shift and drift. *N Engl J Med* 2004;350(3):218-20



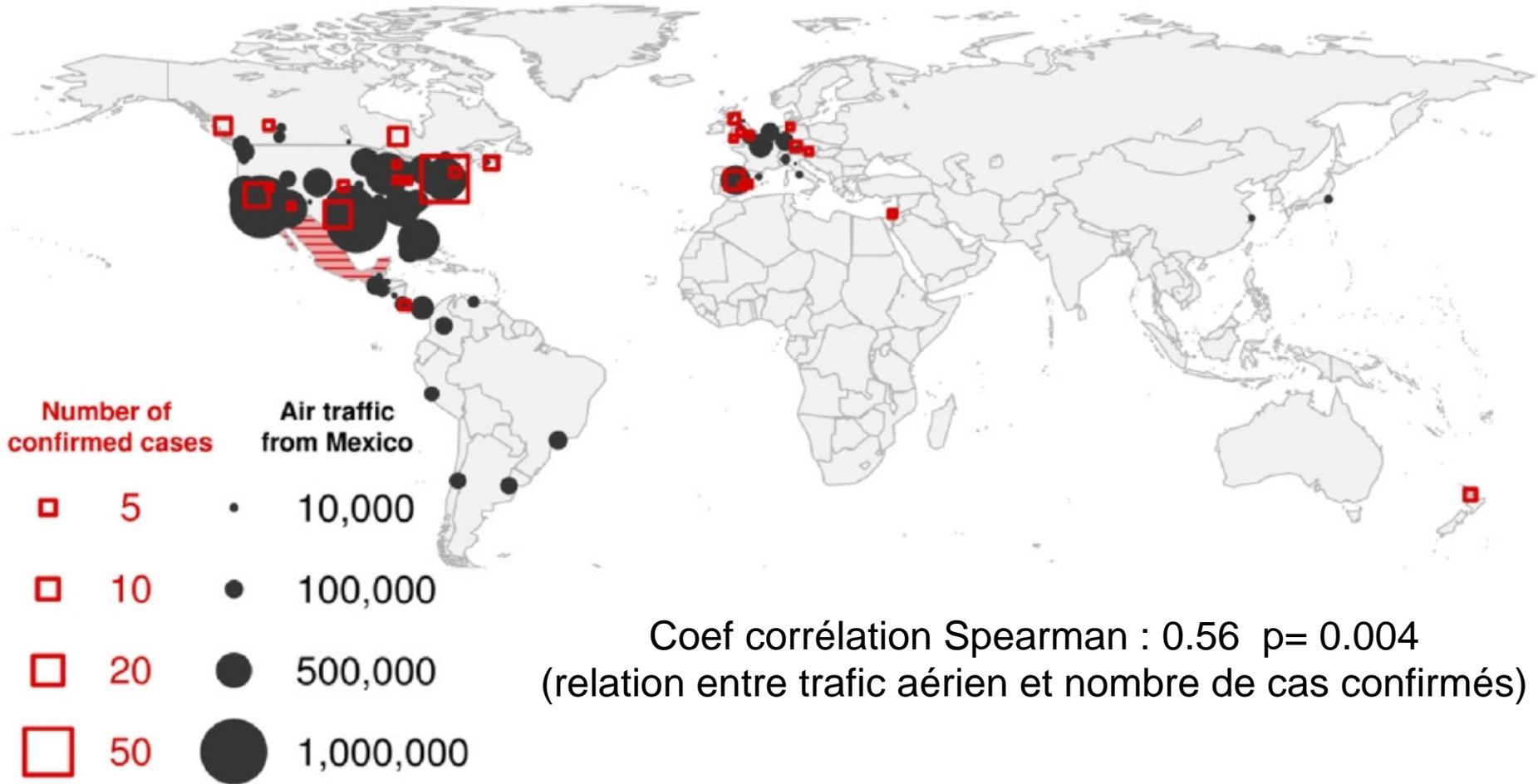
- 1 April 15, 2009 — CDC identifies S-OIV from specimen taken from Patient 1.
- 2 April 17, 2009 — CDC identifies S-OIV from specimen taken from Patient 2 and the U.S. government notifies World Health Organization (WHO) of Patients 1 and 2 per International Health Regulations.
- 3 April 23, 2009 — CDC conducts first press briefing related to outbreak.
- 4 April 25, 2009 — WHO declares public health emergency of international concern.
- 5 April 26, 2009 — WHO raises global pandemic alert to phase 3, characterized by sporadic cases or small clusters of disease caused by human–animal transmission of an influenza reassortant virus.
- 6 April 26, 2009 — United States declares public health emergency.
- 7 April 27, 2009 — WHO raises global pandemic alert to phase 4, characterized by human-to-human transmission of an animal or human–animal influenza reassortant virus able to cause “community-level outbreaks.”
- 8 April 29, 2009 — WHO raises global pandemic alert to phase 5, characterized by human-to-human transmission of the virus in at least two countries in one WHO region.

**Figure 1.** Epidemiologic Curve of Confirmed Cases of Human Infection with Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus with Known Date of Illness Onset in the United States (March 28–May 5, 2009).

Data regarding the date of onset of illness were available for 394 patients. This epidemiologic curve does not reflect all cases of infection with S-OIV from March 28 through May 5, 2009, because of the lag in case reporting and laboratory confirmation.

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.

# Epidémie de grippe A (H1N1) 2009



Coef corrélation Spearman : 0.56  $p= 0.004$   
(relation entre trafic aérien et nombre de cas confirmés)

Fraser, C., et al., *Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1) : Early Findings*. Science, 2009: p. 1176062.

# Epidémie de grippe A (H1N1) 2009

Village de La Gloria - Veracruz

- A partir de 616 cas d'infection respiratoire aiguë sur une population de 1575 individus
- Pas de décès = 0 à 0,6%
- Sujets jeunes : 61% ont moins de 15 ans
- Estimation :
  - $R_0$  : 1,5 (1,4 – 1,6) pandémies antérieures (1,4 – 2)
  - 14 à 73 générations de transmission interhumaine

Fraser, C., et al., *Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1) : Early Findings*. Science, 2009: p. 1176062.

**MAIS...**

**La recherche du virus A H1/N1 n'a été positive que dans  
... un seul cas (co-infecté par un adénovirus) !**

**Epidémie lié à un autre virus non identifié...**

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

## Ro : une « échelle de Richter » des maladies transmissibles ?

- Ro ou taux de reproduction de base  
nombre moyen de nouvelles infections grippales, créées par une personne nouvellement infectée, dans une population de personnes sensibles.
- Exemples :
  - Rougeole  $R_0 = 15$  à  $20$
  - Grippe  $R_0 = 2$  à  $4$
  - Variole  $R_0 = 3$
  - SRAS  $R_0 = 2$

# Risque de pandémie (OMS)

- Situation extrêmement évolutive
- **Passage niveau d'alerte de 3 à 4 le 27 04 09**
- **niveau 5 le 29 04 09 = pandémie imminente**
- Depuis cette date, l'extension considérable du virus avec circulation active du virus dans au moins deux régions du monde a conduit l'OMS à déclarer l'état de **pandémie – niveau 6 – le 11 06 09**
- La gravité moyenne des manifestations de l'infection justifie, dans un premier temps, des mesures d'atténuations
  - Ne pas fermer les frontières
  - Ne pas apporter de restrictions aux voyages internationaux (sauf pour les malades)
- Production des vaccins saisonniers à poursuivre.
- Fabrication d'un vaccin spécifique début juillet 09

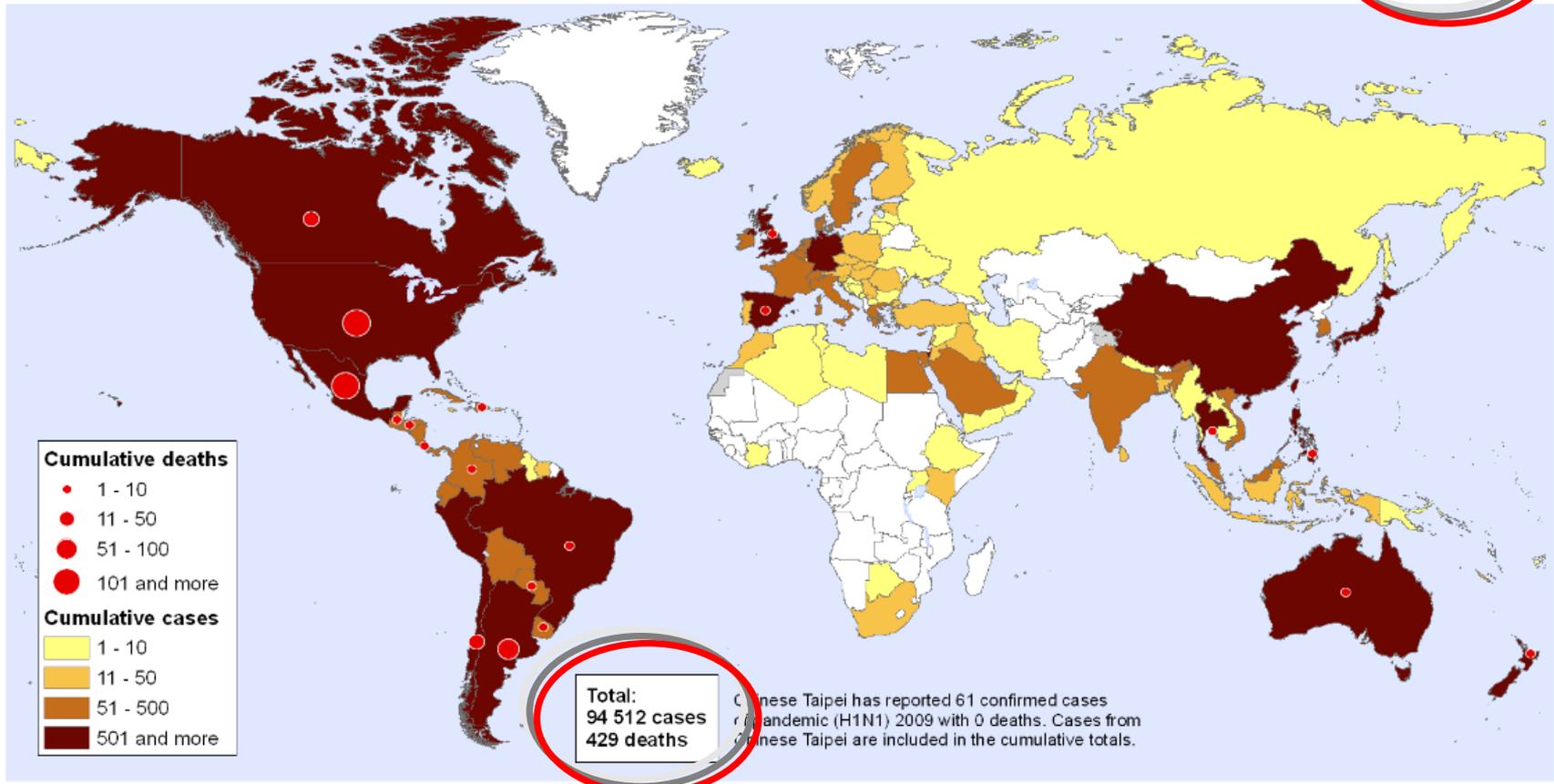
1	Pas de virus émergent
2	Virus émergent dans une espèce
3	Cas humains
4	Cas groupés humains
5	Extension des cas
6	Pandémie
7	Fin de pandémie

**Vu le nombre de cas, leur bénignité et le peu de cas secondaires, la France maintient un niveau d'alerte 5A**

# Extension mondiale rapide

Pandemic (H1N1) 2009,  
Number of laboratory confirmed cases as reported to WHO

Status as of 06 July 2009  
09:00 GMT



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 06 July 2009 09:00 GMT

# Présentation clinique

USA Mai 2009

Fièvre 94%

Toux 92%

Mal de gorge 66%

Diarrhée 25%

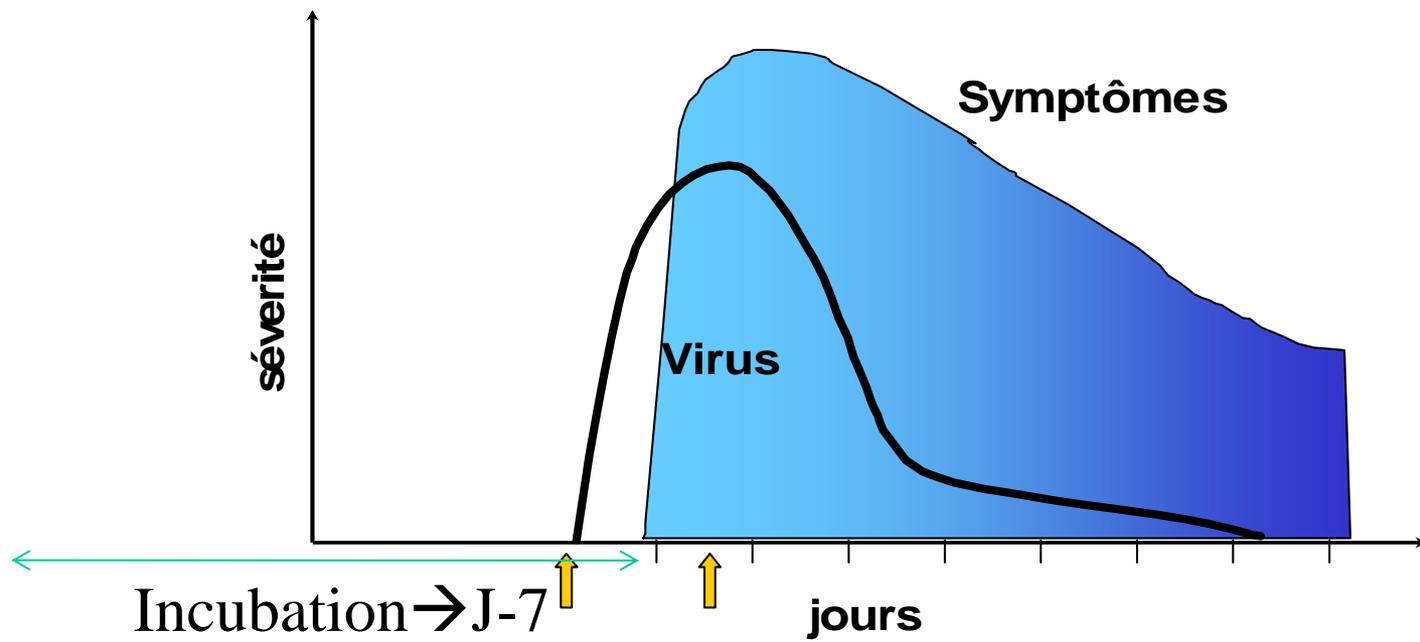
Vomissements 25%

38%

Voyage récent (7 jours) à Mexico 18%

Cas dans une collectivité d'étudiants 16%

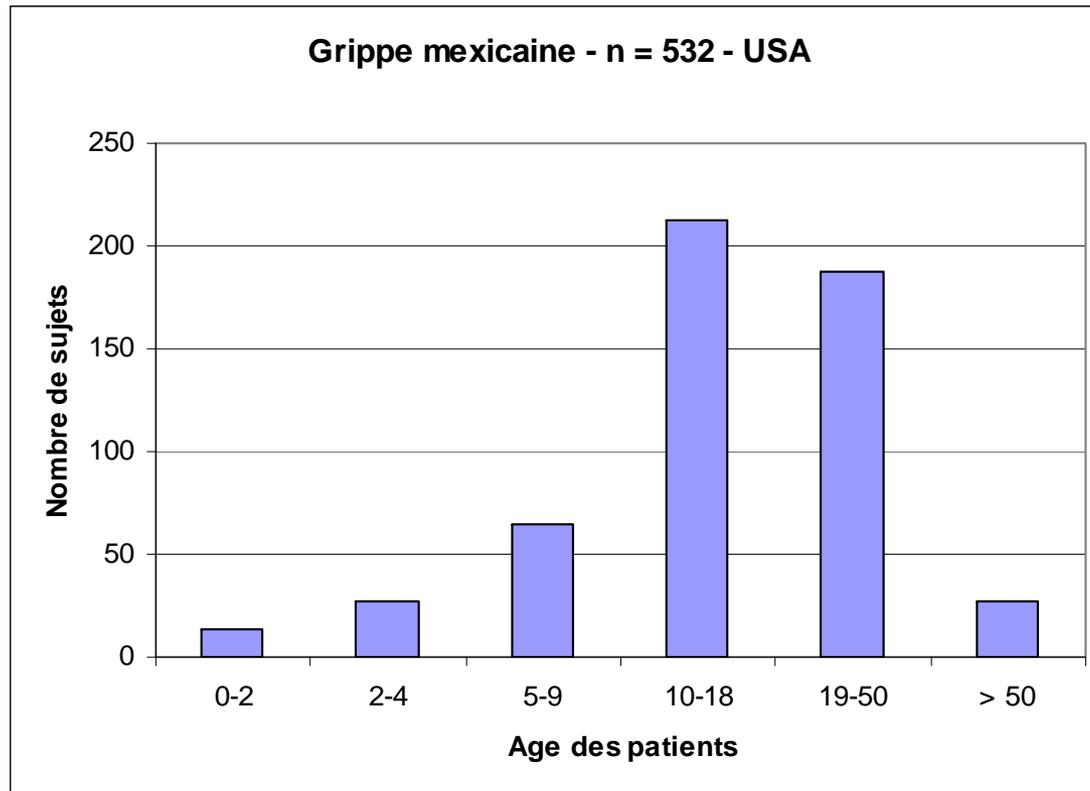
# *Contagiosité du virus de la grippe épidémique 1 j avant → 7 j après le début des symptômes*



Grippe mexicaine : CDC même période retenue

# Distribution des cas selon l'âge

## USA Mai 2009



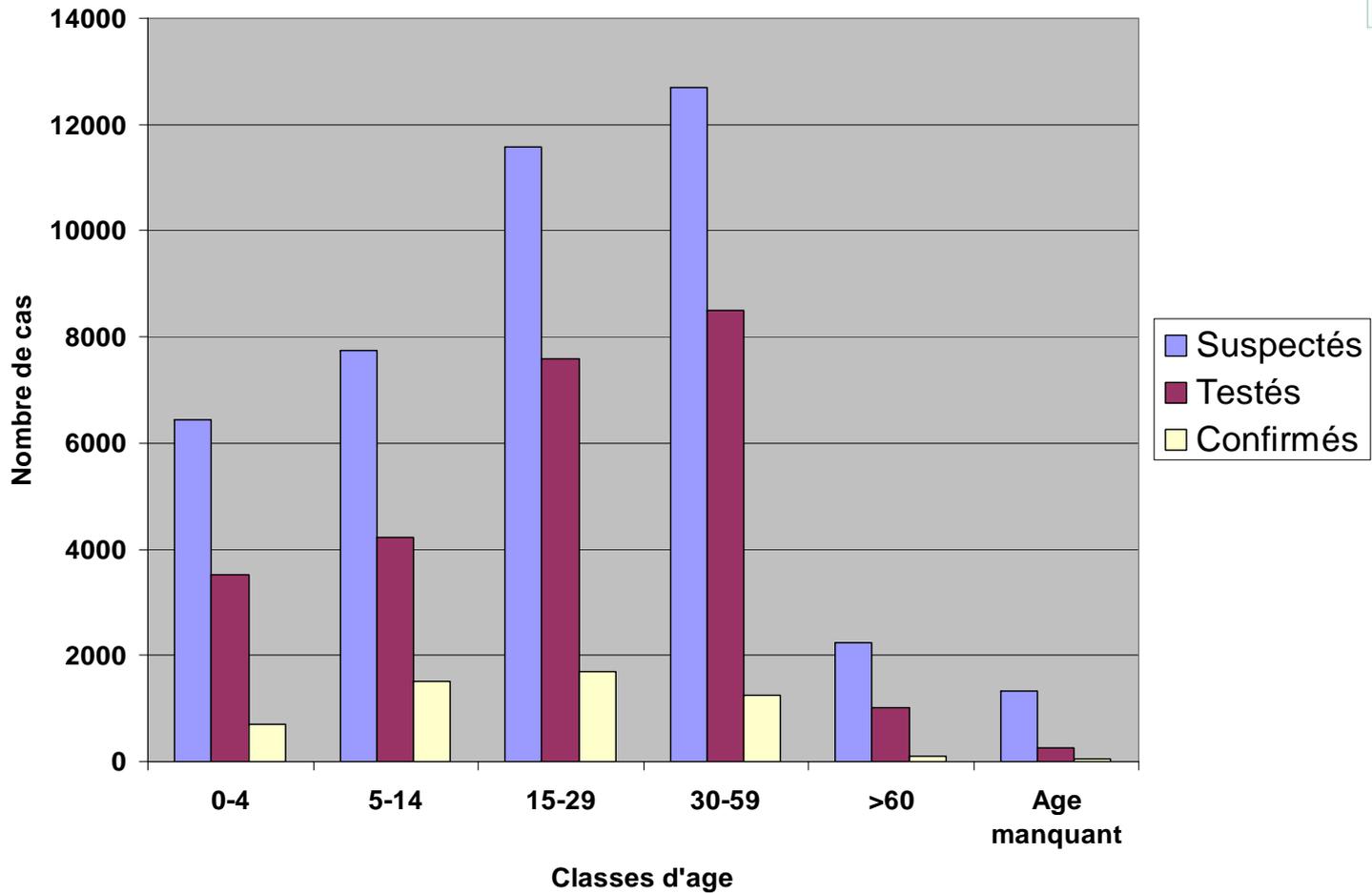
Age médian : 20 ans (3 mois – 81 ans)

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.

### 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.**

**Perez-Padilla, R., et al., *Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico.* N Engl J Med, 2009. Jun 29. [Epub ahead of print]**

**Table 1. Characteristics of the 18 Study Patients Who Had Confirmed Infection with Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus.\***

Variable	Value
Male sex — no./total no. (%)	9/18 (50)
Age — yr	
Median	38
Range	0.75–61
Patients who died — no./total no.	
≤5 yr	0/3
>5 to ≤10 yr	1/1
>10 to ≤15 yr	1/1
>15 to ≤50 yr	4/11
>50 yr	1/2
Symptom or outcome — no./total no. (%)	
Cough	18/18 (100)
Blood in sputum	6/18 (33)
Rhinorrhea	5/18 (28)
Wheezing	2/18 (11)
Headache	4/18 (22)
Myalgia or arthralgia	8/18 (44)
Fever (temperature >38°C)	18/18 (100)
Dyspnea or respiratory distress	18/18 (100)
Diarrhea	4/18 (22)
Sudden onset of symptoms	13/18 (72)
Hypotension that did not resolve after fluid administration	9/18 (50)
Mechanical ventilation on admission	10/18 (56)
Death	7/18 (39)

**18 cas  
Infectés H1N1**

# Infection H1N1 et insuffisance respiratoire

- Pas de facteur prédictif de décès avant infection virale
- Facteurs associés au décès
  - Hypotension persistante malgré remplissage
  - Survenue d'une insuffisance rénale
  - Acidose
  - Score APACHE II élevé
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> basse
- Pas d'oseltamivir avant admission
  - 14 après
  - 4 sans osteltamivir survivent

**= SDRA**

**Décès : 58% des sujets ventilés**

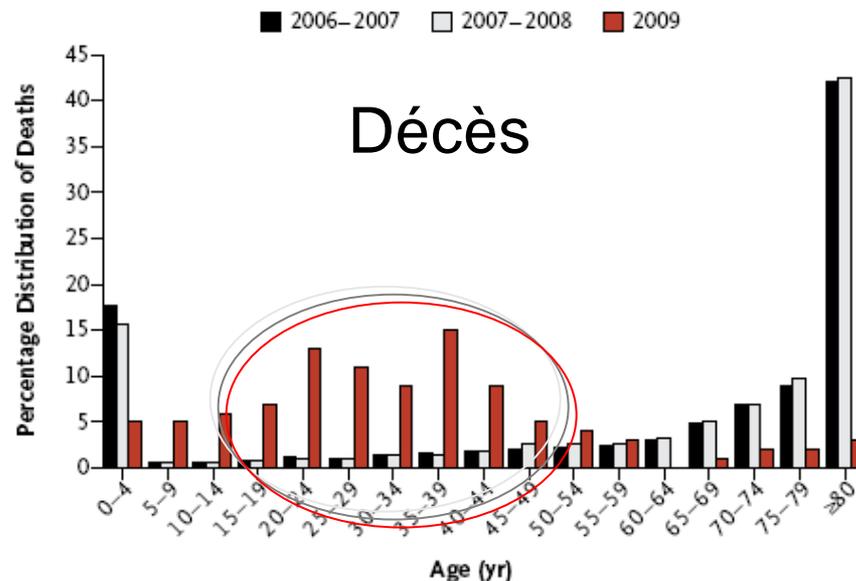
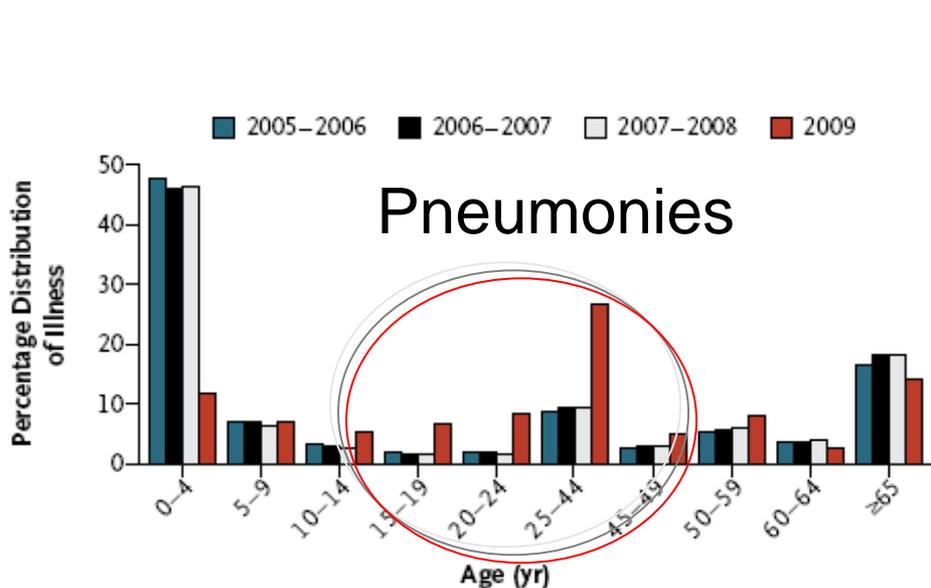
**Atteinte virale prédominante (4 pneumonies nosocomiales)**

## Exposition des professionnels de santé

- Apparition d'un syndrome grippal et de signes respiratoires chez **22 professionnels de santé parmi 190** (10%) en contact avec 3 premiers cas d'insuffisance respiratoire aiguë liée à une infection H1N1 (Urgences et USI) au Centre des maladies respiratoires de Mexico.
- Soit **19 parmi les 104 ayant approché les patients à moins de 2 m**
- Traitement par oseltamivir et isolement 3 à 5 jours à domicile –  
**Evolution favorable**
- Après renforcement des mesures d'hygiène (isolement des malades, masques, lavage des mains, lunettes et casaques) pas de nouveau syndrome grippal chez le personnel hospitalier (mais il est noté 26 cas de symptômes respiratoires ayant justifié oseltamivir...)

# 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**

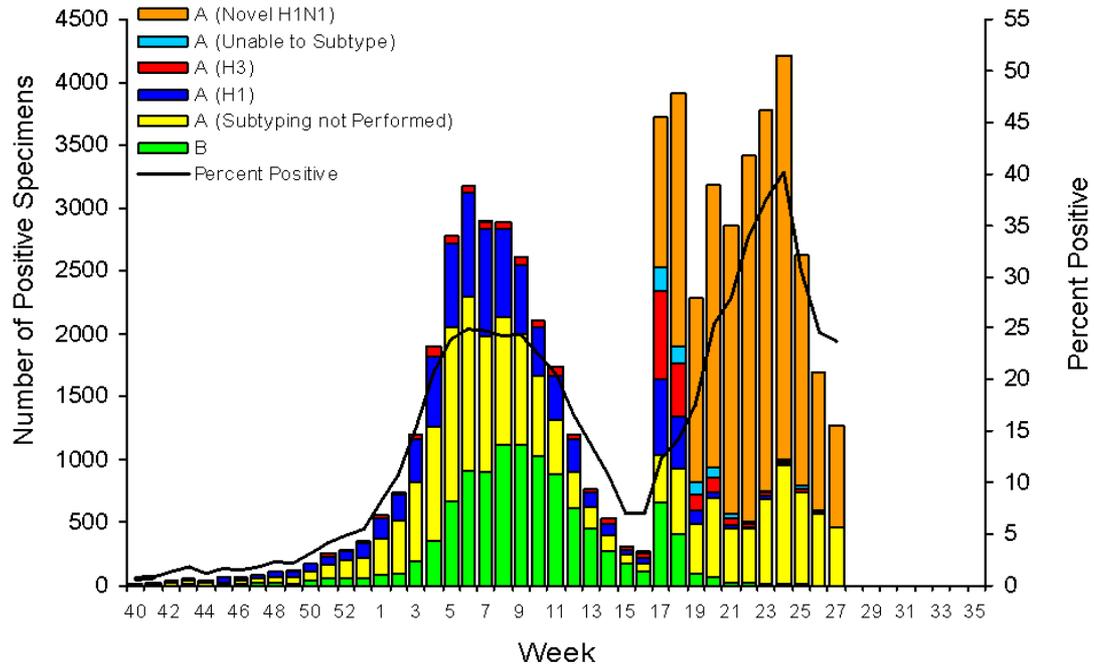


**71% des pneumonies sévères entre 5 et 59ans**  
**32% lors des épidémies grippales saisonnières**

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

# Première vague déclinante aux US

Influenza Positive Tests Reported to CDC by U.S. WHO/NREVSS  
Collaborating Laboratories, National Summary, 2008-09



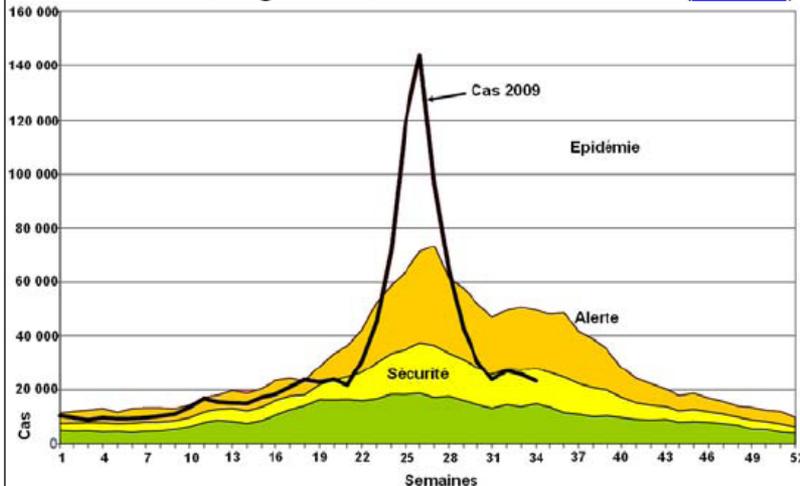
Mais diffusion dans 70 pays (Hémisphère Sud +++)  
Depuis le 16 juillet l'OMS ne diffuse plus de décompte global  
des cas de grippe H1N1

Que s'est-il passé ...

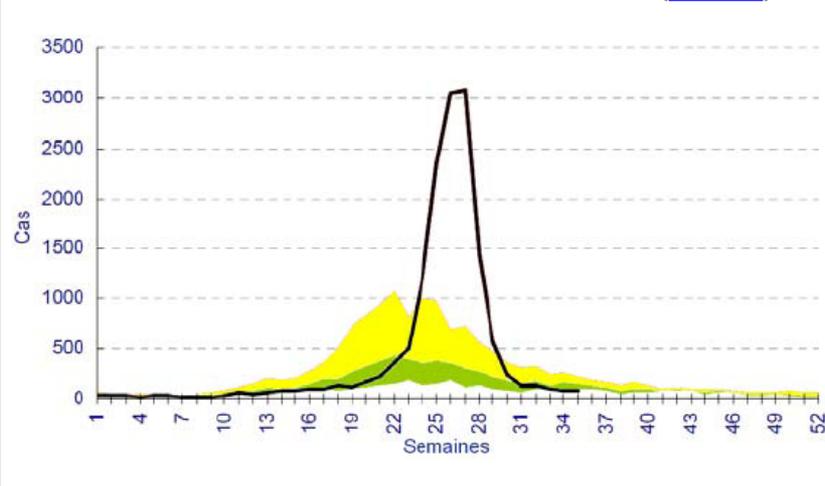
dans l'hémisphère Sud ?

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

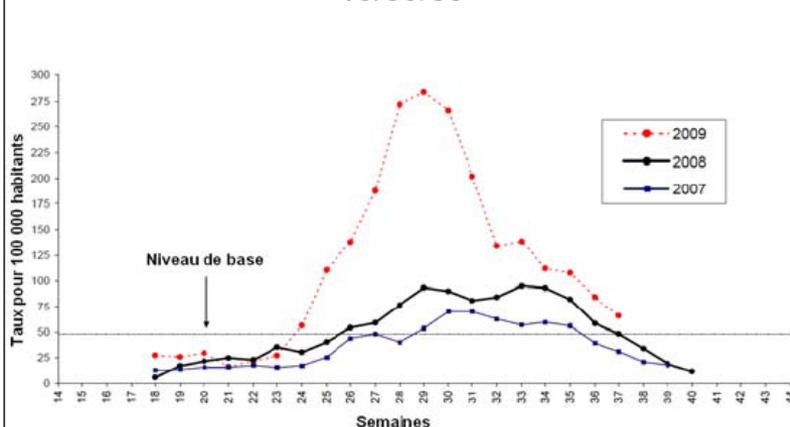
Nombre d'ILI, Argentine, bulletin du 12/09/09 ([MinSa](#))



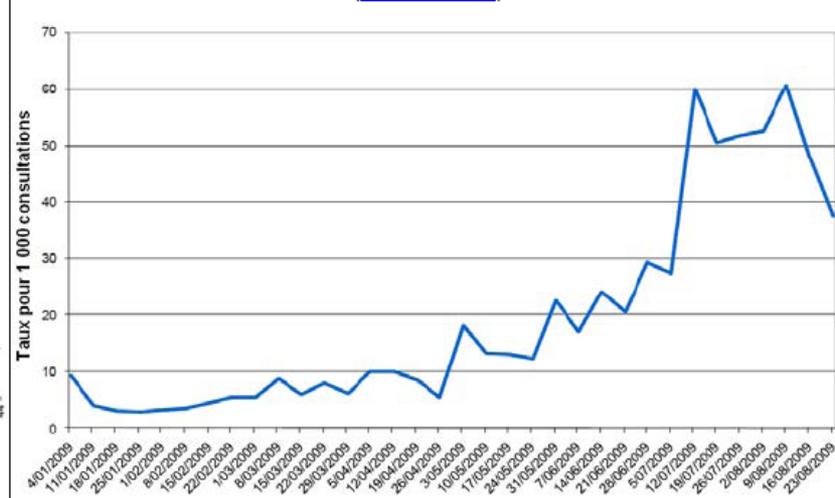
Nombre d'ILI, Chili, bulletin du 09/09/09 ([MinSa](#))



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](#))



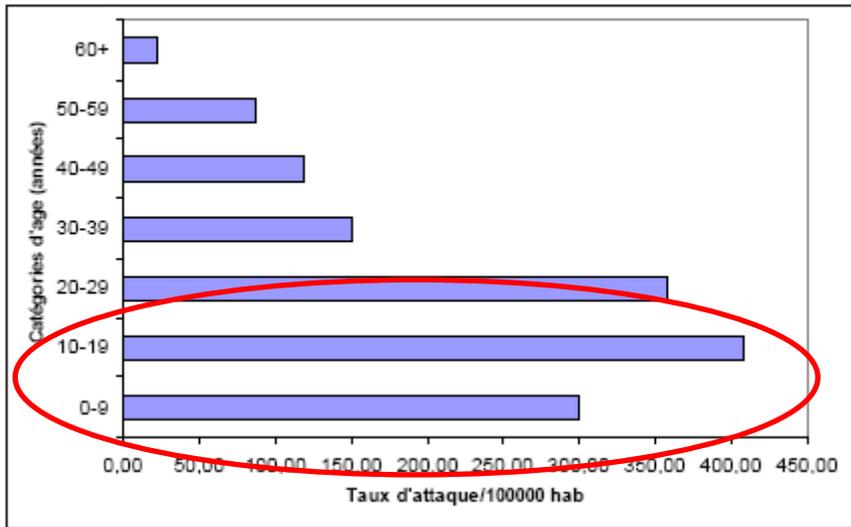
# Ampleur de l'épidémie A(H1N1)2009 : estimations dans certains pays/zones, avril-septembre 2009

Pays/ territoire	Population	Nombre de cas estimé	Taux d'attaque estimé (cas symptomatiques)	Durée de la vague	Pic de la vague
<a href="#">Angleterre</a>	51 000 000	343 500	0,7 % (a)	S25-S35	S29
USA : <a href="#">New-York City</a>	8 300 000	250 000 (b) 500 000 (c)	3,0 % 6,0 %	S20-S28	S22
<a href="#">Nouvelle Zélande</a>	4 300 000	323 400	7,5 % (d)	S24-en cours	S29
<a href="#">Nouvelle Calédonie</a>	240 000	45 000	18,0 % (e)	S29-S36	S33
<a href="#">Polynésie française</a>	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

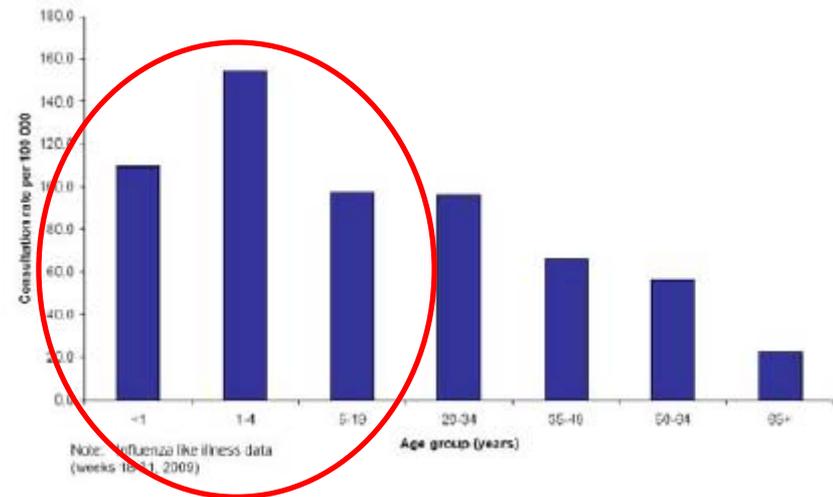
(a) Taux calculé à partir des données hebdomadaires ; (b) Pendant les 3 1<sup>ères</sup> semaines de mai 2009 ; (c) Weisfuse IB, NYC DHMH, communication personnelle ; (d) A la date du 23/08/09 ; (e) Estimations des autorités sanitaires

# 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		%
<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 %

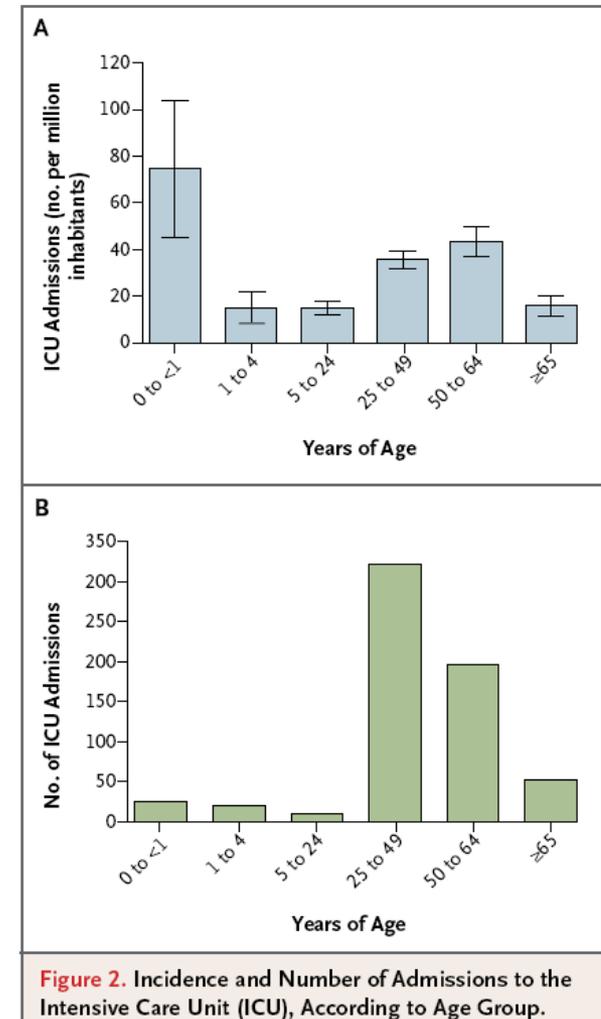
\* Taux de 30% au pic épidémique

# 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.



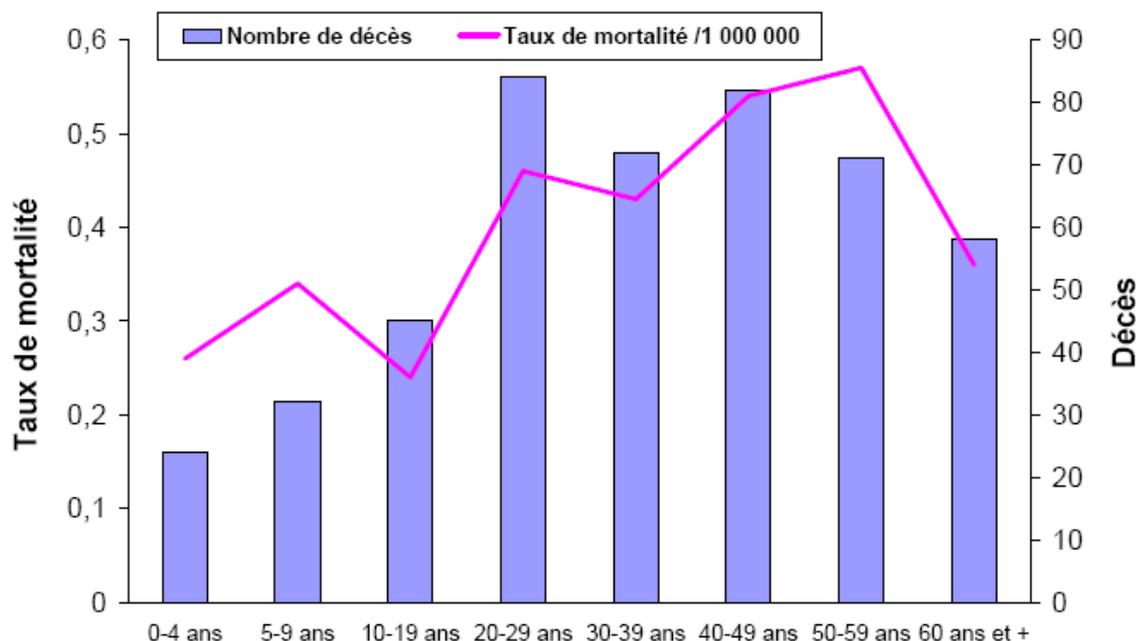
# Australie – NZ

## 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)



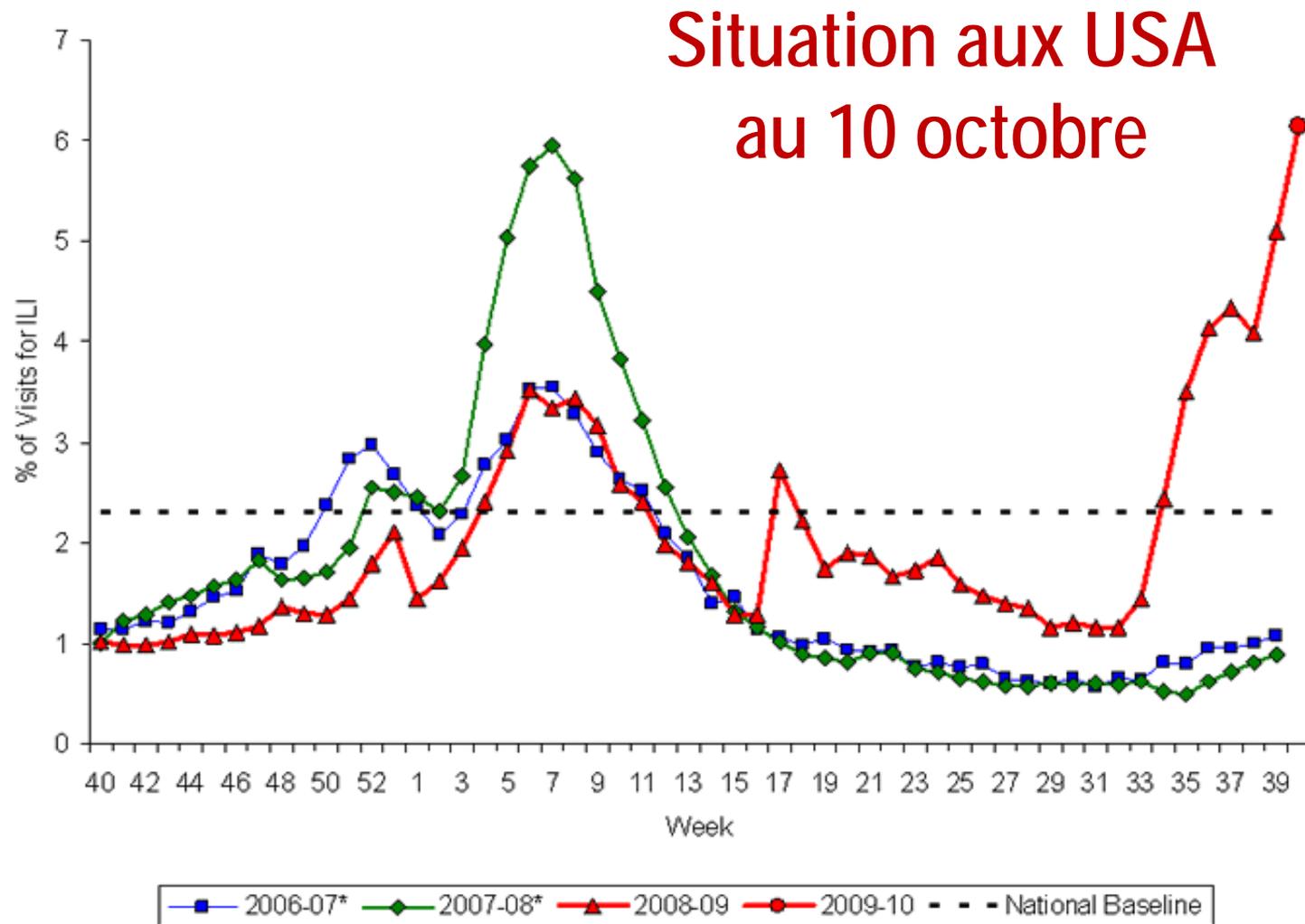
(\*) Population des pays dans lesquels des décès sont survenus et pour lesquels des données étaient disponibles : Argentine, Australie, Bolivie, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Espagne, États-Unis, Guatemala, Honduras, Mexique, Nouvelle-Zélande, Paraguay, Pérou, Philippines, République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

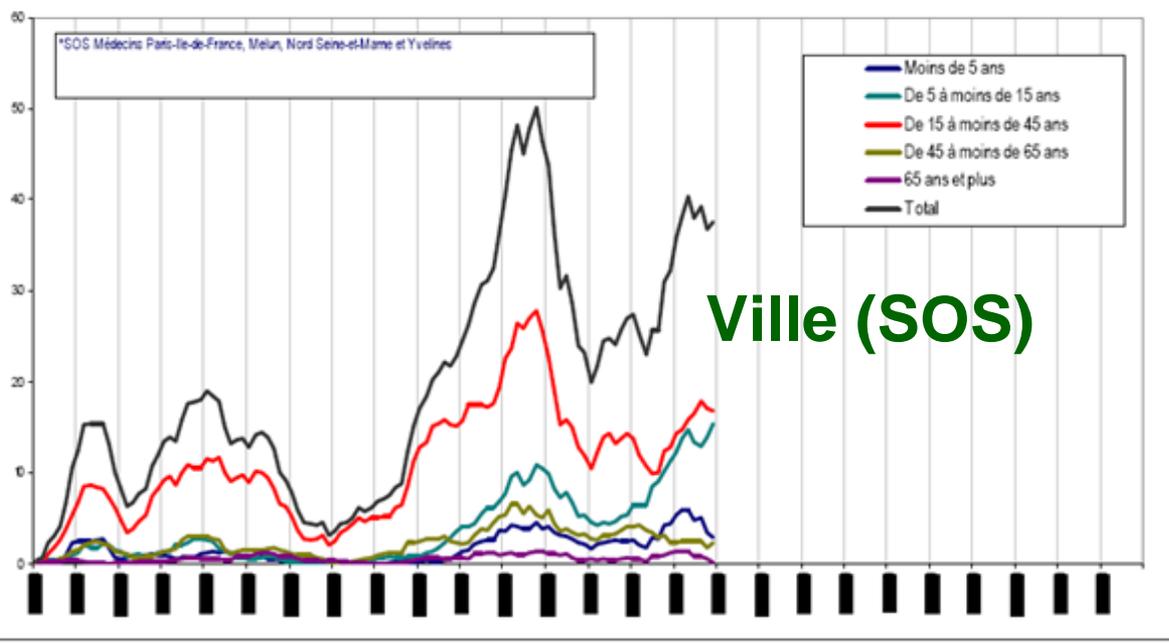
(Posted October 16, 2009, 7:30 PM ET, for Week Ending October 10, 2009)



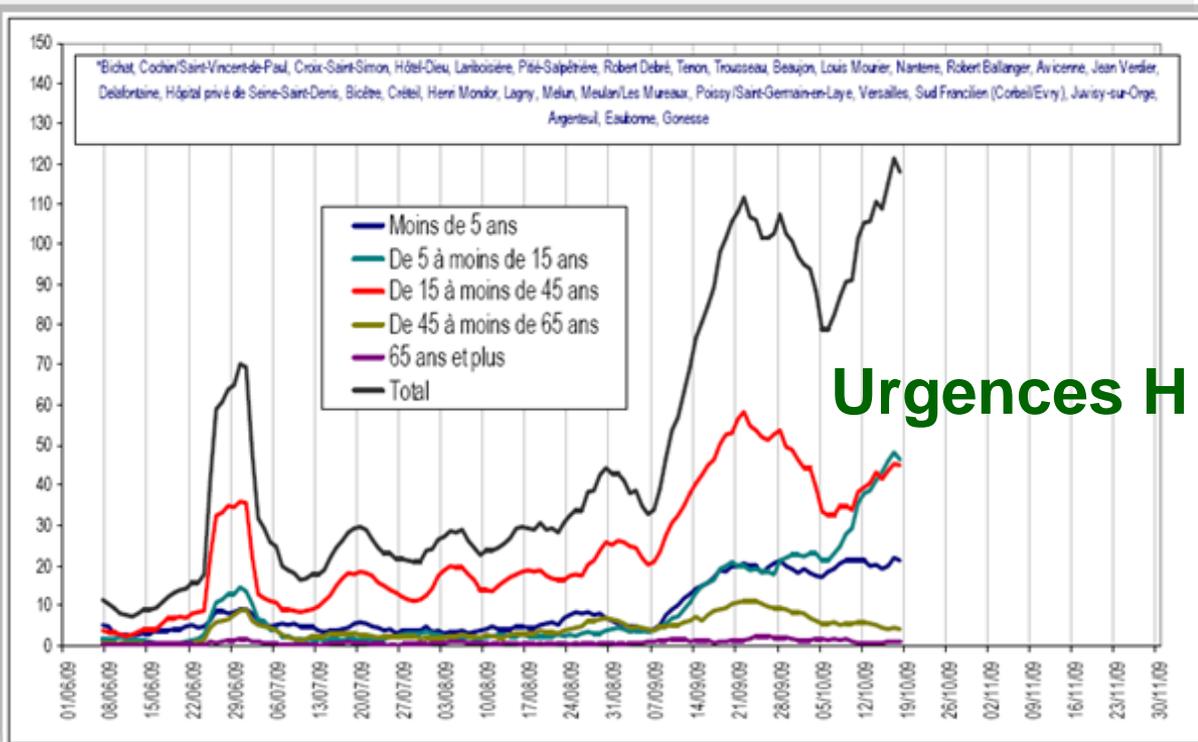
\*There was no week 53 during the 2006-07 or 2007-08 influenza seasons, therefore the week 53 data point for those seasons is an average of weeks 52 and 1.

# Situation en Ile de France au 21 octobre

Ville (SOS)

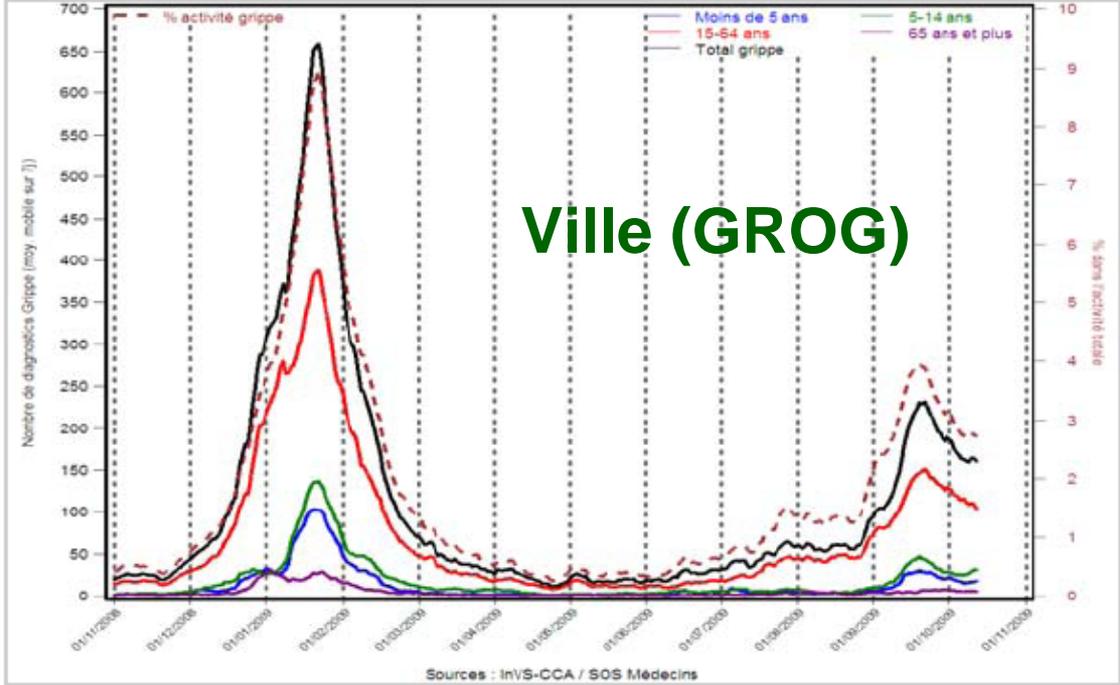


Urgences H

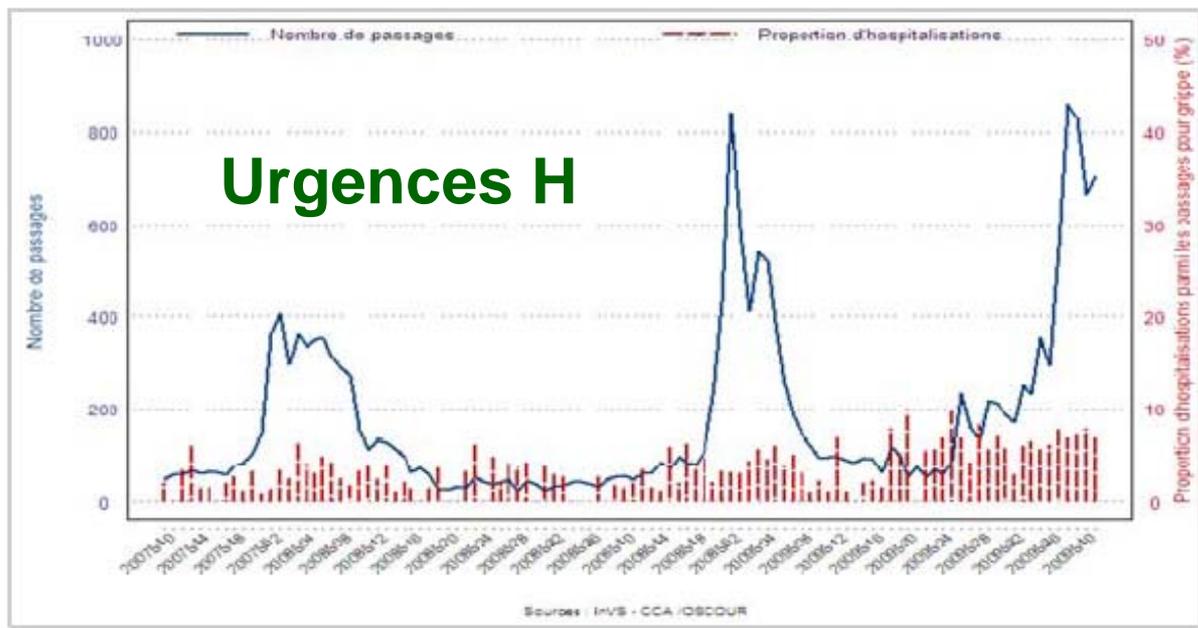


# Situation en France au 13 octobre

Ville (GROG)

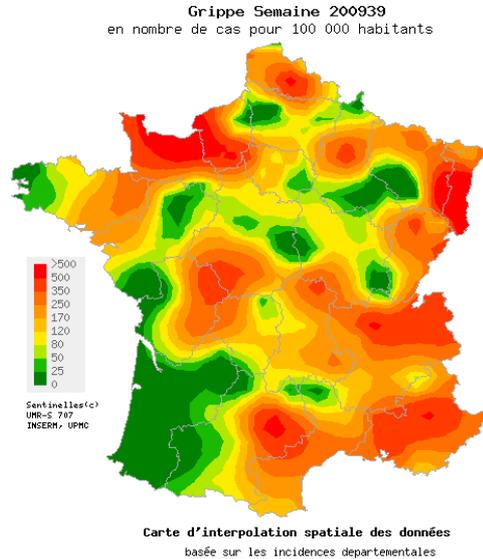


Urgences H

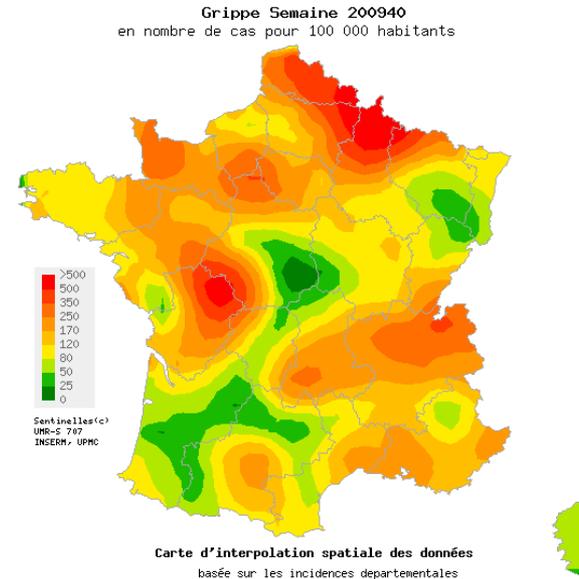


# Situation en France

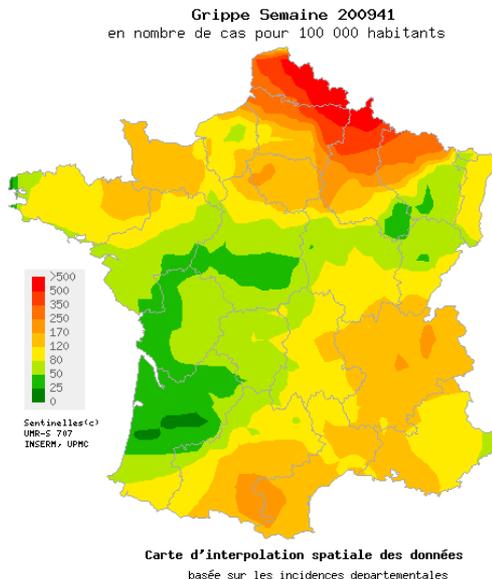
S39



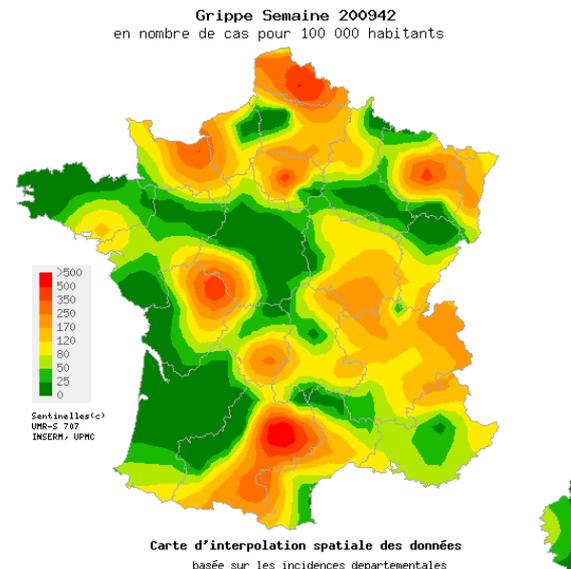
S40



S41



S42



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

**Suivi de la grippe**

France

National

[Télécharger des données](#)

[Accueil](#)

[Comment ça marche ?](#)

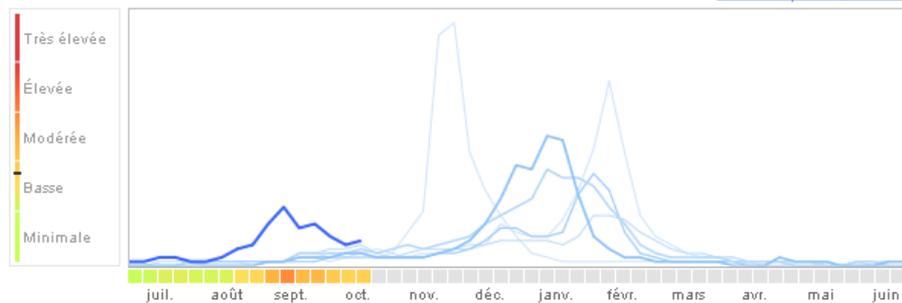
[FAQ](#)

## 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](#) ▼



Estimations tests réalisées à l'aide d'un modèle vérifié par rapport aux données officielles de propagation du virus. Données valides jusqu'au 19 octobre 2009.

# Recommandations actuelles

Derniers ajouts 08/08/09

# Définition de cas de grippe A (H1N1) 7 juillet 2009

- Compte tenu de l'évolution épidémiologique constatée en France, la définition et le repérage des cas de grippe A(H1N1)v ne font plus référence à un voyage dans une zone exposée ou à un contact avec un autre cas.
- Un cas possible de grippe A(H1N1)v est une personne présentant un **syndrome respiratoire aigu à début brutal**
  - signes généraux : fièvre  $>38^{\circ}$  ou courbature ou asthénie ;
  - et signes respiratoires : toux ou dyspnée.
- La validation du cas par l'InVS n'est plus nécessaire.
- La prise en charge du patient doit s'effectuer conformément aux instructions du ministère chargé de la Santé (voir plus loin).

# Définition de cas de grippe A (H1N1) 22 juin 2009

- Un cas possible devient un **cas probable** ou l'est d'emblée si :
  - Cas possible avec une PCR grippe A sur un écouvillon naso-pharyngé
  - Cas possible avec un tableau sévère (syndrome de détresse respiratoire aiguë ou décès dans un tableau de syndrome infectieux respiratoire aigu)
  - Cas possible ayant eu un contact étroit avec un cas probable ou confirmé dans les 24h avant le début des signes.
- Un **cas confirmé** est un cas possible ayant été confirmé biologiquement comme une infection liée à virus grippal de type H1N1 2009 par les CNR-grippe ou laboratoires agréés

# Signalement des grippes hospitalisées

## 25 08 09

Les médecins doivent signaler à l'**InVS** :

- tous les cas **hospitalisés confirmés A(H1N1)v**, ainsi que les cas hospitalisés ayant un lien épidémiologique avec un cas confirmé
- toute aggravation significative, tout transfert dans un autre service, en particulier tout transfert dans un service de soins intensifs, d'un patient précédemment signalé.

Le signalement des cas hospitalisés doit être réalisé, au moyen de la [fiche de signalement](#) disponible [sur le site de l'InVS](#) :

à la **Ddass** ou, à défaut, à l'**InVS**:

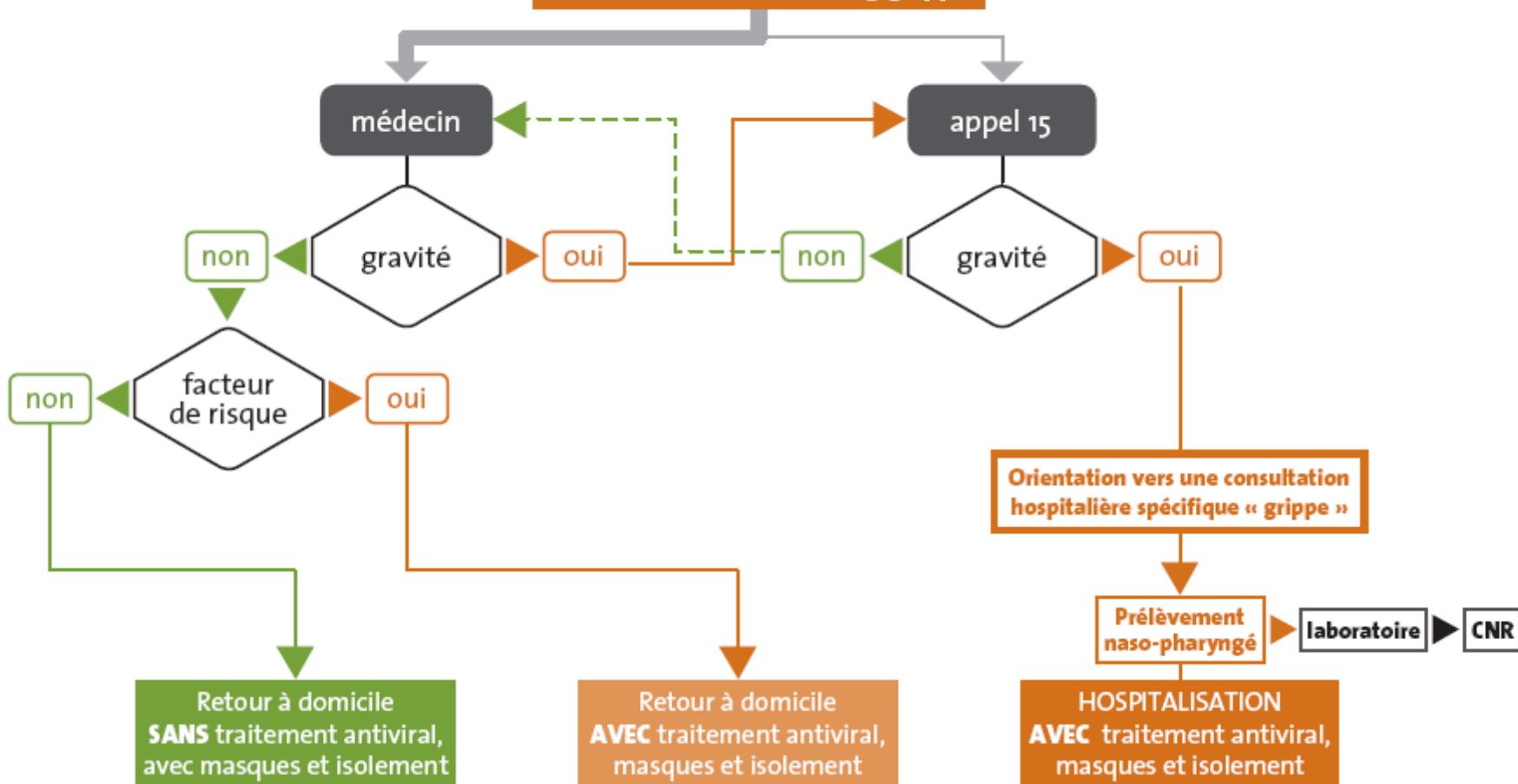
- tout épisode de défini par **la survenue d'au moins 3 cas groupés de syndrome respiratoire aigu à début brutal** en une semaine dans une même collectivité (famille, classe, unité de travail...)

# Prise en charge (1)

## DGS - 20 07 09

### Arbre de décision

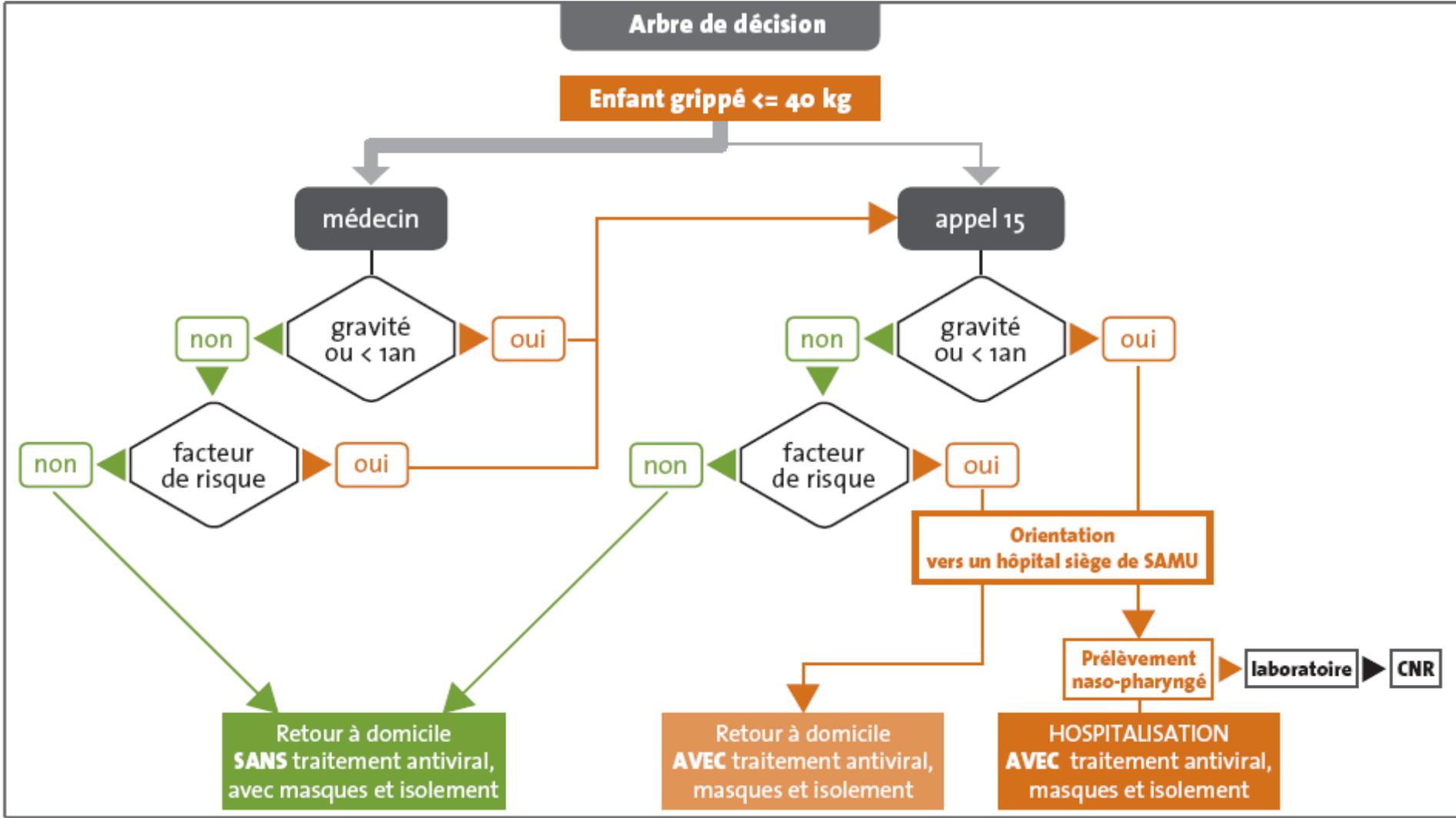
Adulte et enfant  $\geq 40$  kg grippé



- Femmes enceintes, en particulier au 3<sup>ème</sup> trimestre
- Personnes, y compris enfants et femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques,
  - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques
  - **néphropathies chroniques** graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
  - **accident vasculaire cérébral** invalidant, épilepsie grave ;
  - **drépanocytoses**, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C
  - **diabète insulino-dépendant**
  - **Immunodépression**
  - **obésité morbide** avec un Indice de Masse Corporelle > à 40
  - **hépatopathie chronique.**
- Sujets de 65 ans ou plus
- Personnes séjournant dans un établissement de santé de **moyen ou long séjour**, quel que soit leur âge.

# Prise en charge (2)

## DGS - 20 07 09



## Enfants à risque de complications de grippe à virus A(H1N1) pouvant justifier d'un traitement par anti-viral

Sont considérés à risque

les nourrissons de moins de un an

les enfants ayant

- une bronchodysplasie
- une insuffisance respiratoire restrictive ou obstructive connue
- une mucoviscidose
- une cardiopathie congénitale ou acquise
- une encéphalopathie
- un déficit immunitaire connu
- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;

**= prélèvement systématique avant traitement**

Les indications d'hospitalisation doivent être **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.

# 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.

- Médecins libéraux
  - Assurent en première ligne la prise en charge
    - Fournissent masque anti-projection
    - Remise fiche information [téléchargeable](#)
  - Organisent leur cabinet pour éviter le côtoiement grippés/non grippés...
  - Proposent masques à l'entrée de la salle d'attente pour les sujets symptomatiques
  - **Se procurent masques FFP2 (pour leur usage personnel) et anti-projections (pour les patients) auprès des sites de mise à disposition dont la liste est diffusée par les DDASS**
  - **Appliquent mesures d'hygiène :**
    - lavage des mains avec SHA.
    - Nettoyage du matériel médical utilisé avec solution désinfectante

# Rôle des différents acteurs sanitaires

## DGS 20 07 09

- **Consultations hospitalières spécifiques « grippe »**
  - Prise en charge des cas avec signes de gravité
  - Prélèvement naso-pharyngé
  - Prescription anti-virale
  - Enfants pris en charge par établissements sièges de SAMU (signe de gravité ou risque de complications)
- **Pharmaciens d'officine**
  - Sur prescription médicale exclusivement :
    - Boîte de masques anti-projections (chirurgical)
    - Traitement anti-viral
  - Masques (gratuits) et oseltamivir (remboursé par AM) livrés via grossistes répartiteurs

## 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 !**

## Comparaison de 3 « kits » diagnostiques :

- 65 prélèvements respiratoires positifs en RT-PCR
  - 45 A (H1N1) pandémique
  - 5 A (H1N1) saisonnier
  - 15 A (H3N2) saisonnier
- **Sensibilité insuffisante:**
  - 40% pour BinaxNOW Influenza A&B<sup>®</sup>
  - 49% pour Directigen EZ Flu A+B<sup>®</sup>
  - 69% pour QuickVue Influenza A+B<sup>®</sup>.

*Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus - United States, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. 58(30): p. 826-9.*

## Confirmation d'une sensibilité insuffisante des tests de diagnostic rapide

*Ginocchio, C.C., et al., Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. Journal of Clinical Virology, 2009. 45(3): p. 191-195.*

**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

# Quelle efficacité des masques FFP2 ?

## Deux essais randomisés :

**MacIntyre C, et al. Presented Sep 15, 2009, at ICAAC meeting, SF**

Déc. 2008 - janv. 2009 : 1936 soignants dans 24 hôpitaux chinois

Critère syndrome grippal – PCR multiplex

- Contrôle (9.2%) # Masque Chir (6.7%) > FFP2 (3,3%)
- FFP2 plus inconfortable

**Loeb M, et al. JAMA, 2009.**

Sept 2008 – Déc 2008 (4mois)

478 infirmières/ 8 hôpitaux canadiens (Urgences & Pédiatrie & Médecine)

- Séroconversion FFP2 (22.9%) # Masque Chir (23.6%)
- Syndrome grippal FFP2 (1%) # Masque Chir (4%) (p=0.06) mais...

**Non définitivement tranché...**

**Mais léger avantage au FFP2, au prix de l'inconfort...**

**Fréquence de la séroconversion vs syndrome grippal !**

# 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

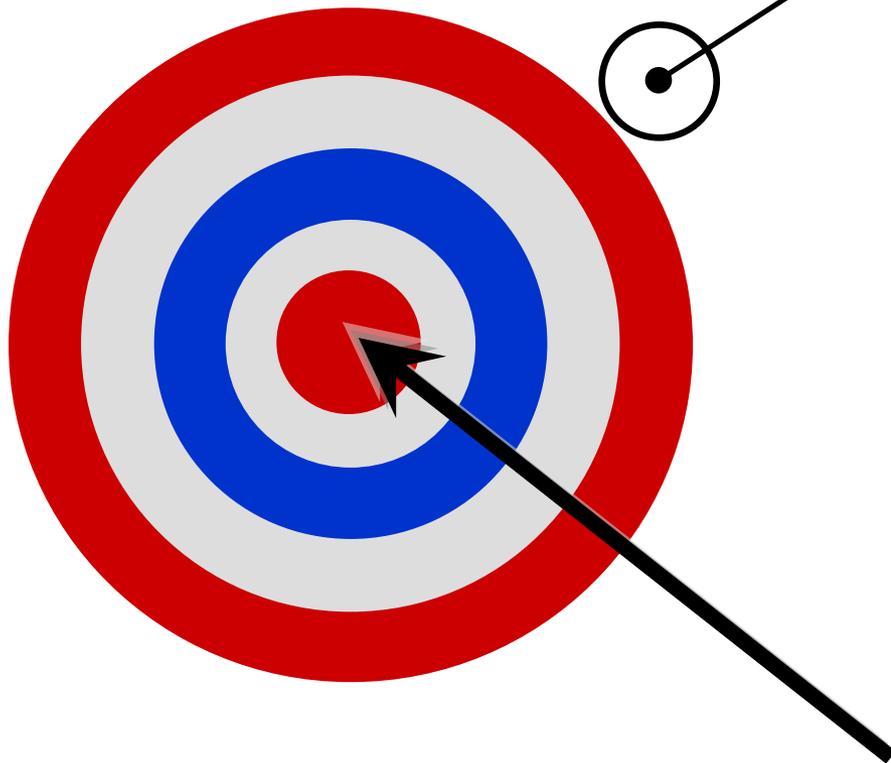
# Mesures « barrières » générales en phase pandémique (niveau 6)

- 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'attendre l'arrivée de vaccins
  - d'éviter la **saturation des systèmes de soins.**
- De plus, dans de nombreuses maladies infectieuses, la gravité de la maladie est en partie dépendante de la quantité d'agents pathogènes ingérés/inhalés.

# Les traitements



## Médicaments de confort

- ne ciblent pas le virus
- améliorent les symptômes

## Antibiotiques

- ne ciblent pas le virus
- en cas de complications avérées seulement

## Les antiviraux

Tamiflu<sup>®</sup> (oseltamivir)

Relenza<sup>®</sup> (zanamivir)

# 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**
- **Drépanocytose homozygote**
- **Patients porteurs d'une infection à VIH et ayant un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup> (rapport d'experts 2008)**

Pour les adultes, le schéma vaccinal comporte une injection unique de PNEUMO 23<sup>®</sup>.

Les patients ayant été vaccinés contre le pneumocoque depuis plus 5 ans peuvent recevoir une nouvelle dose de PNEUMO 23<sup>®</sup>.

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.

# Pourquoi ne pas vacciner tout le monde contre le pneumocoque ?

- Les vaccins polysaccharidiques pourraient entraîner à terme une diminution de la réponse en anticorps<sup>1</sup>... c'est un sujet débattu !
- Risque d'émergence de pneumocoques de sérotype non ciblé par le vaccin... données limitées<sup>2</sup>
- Efficacité discutée chez l'adulte<sup>3,4,5</sup> mais recommandation OMS<sup>6</sup>
- Disponibilité ?
- Financement ?

## La vaccination généralisée reste un sujet de discussion

1. O'Brien, K.L. et al, Lancet Infect Dis, 2007. **7**(9): p. 597-606.
2. Singleton, R.J., et al, JAMA, 2007. **297**(16): p. 1784-92.
3. Singleton, R.J., et al, Vaccine, 2007. **25**(12): p. 2288-95.
4. Huss, A., et al., CMAJ, 2009. **180**(1): p. 48-58.
5. Andrews, R. and S.A. Moberley, CMAJ, 2009. **180**(1): p. 18-9.
6. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, 2008. 83(42): p. 373-84.*

## 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

# Vaccins prototypes (H5N1) ayant une AMM Européenne

Nom	Producteur	Quantité hémagglutinine	Mode de production	Type de vaccin	Adjuvant
<b>Daronrix®</b> (Mars 2007)	GSK	15 $\mu$ g	Œuf	virion entier	Aluminium
<b>Focetria®</b> (Mai 2007)	Novartis	7.5 $\mu$ g	Œuf	<i>antigènes de surface</i>	MF59C
<b>Pandemrix®</b> (Mai 2008)	GSK	3,75 $\mu$ g	Œuf	virion fragmenté	AS03
<b>Celpavan®</b> (Avril 2009)	Baxter	3,75 $\mu$ g	Culture cellulaire	virion entier	Non

Testés chez plus de 8000 sujets volontaires (2005 à 2008)

# 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<sup>®</sup> : 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'EMEA  
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
<b>FOCETRIA</b> 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
<b>PANDEMRIX GSK</b>	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
<b>CELVAPAN</b> Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/California/7/2009	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	sans
<b>Q-Pan H1N1</b> GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
<b>HUMENZA</b> Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	ASF03
<b>PANENZA</b> 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/H1N1* Novartis
	Pré- requis	A/H1N1s	A/H3N2	B	A/H5N1	A/H5N1	A/H1N1v	A/H1N1v
<b>Augmentation moyenne de la GMT</b>	> 2.5	40 [25-64]	33 [19-57]	70 [45-92]	2.42 [2-3]	7.8 [6.7-9.2]	10.7 +/-5.06	27.9 [12-64]
<b>Séroprotection</b>	> 70%	100% [93-100]	89.5% [78-96]	97% [92-99]	41% [33-49]	86% [79-91]	96% [92-99]	80% [59-93]
<b>Séroconversion</b>	> 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 !

# Organisation pratique (HCSP) Note DHOS/DGS du 24 septembre

- D'abord la vaccination saisonnière « avancée » en septembre (1 dose)
- Puis (3 semaines après) le vaccin pandémique :
  - 2 doses (probablement une seule ??) de vaccin pandémique avec le même vaccin à  $\geq 3$  semaines d'écart
- Centres de vaccination « dédiés »
- Hôpital pour le personnel hospitalier
- Séances de vaccination avec équipe mobile (10 doses)

# 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.

<b>Groupes de population</b>	<b>Priorité</b>	<b>objectifs</b>
<b>Femmes enceintes à partir du début du 2ème trimestre</b>	<b>1</b>	<b>Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse</b>
<b>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»*)</b>	<b>1</b>	<b>Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés</b>
<b>Nourrissons âgés de 6 – 23 mois avec facteur de risque</b>	<b>1</b>	<b>Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf annexe 4)</b>
<b>Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque</b>	<b>2</b>	<b>Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères (cf annexe 4)</b>
<b>Nourrissons âgés de 6 – 23 mois sans facteur de risque</b>	<b>3</b>	<b>Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès</b>
<b>Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque</b>	<b>3</b>	<b>Réduire le risque de formes graves et de décès</b>
<b>Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque**</b>	<b>4</b>	<b>Réduire la transmission</b>
<b>Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque</b>	<b>5</b>	<b>Réduire le risque de formes graves et de décès</b>

**\* 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)

# 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/>

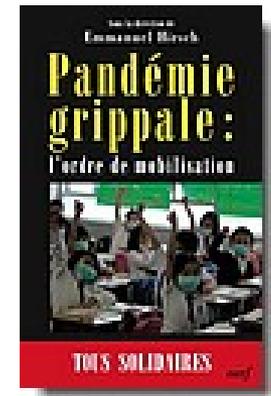
**PneumoGrippe ! Nouveau !**

[www.pneumogrippe.org](http://www.pneumogrippe.org)

**CNMR FFP SPLF**

**Questions/Réponses**

# Livres



Le pire n'est pas certain

...

mais il faut s'y préparer