

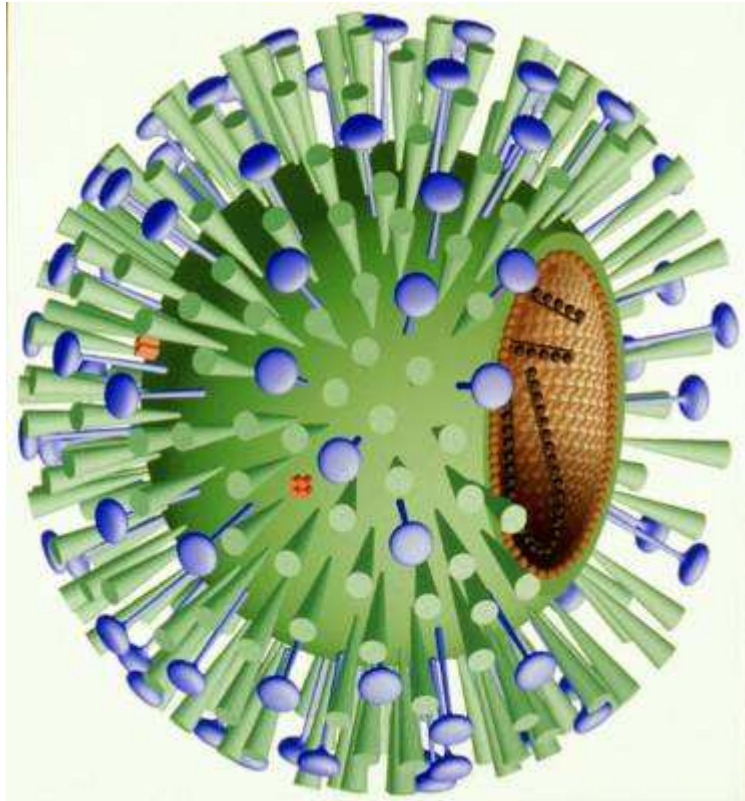
Grippe H1N1 : aspects cliniques et prise en charge

L Legout,
Service universitaire de maladies infectieuses,
CH Tourcoing

Avertissement: Les informations présentées reposent sur les documents scientifiques disponibles au moment de son élaboration.

www.infectiologie.com

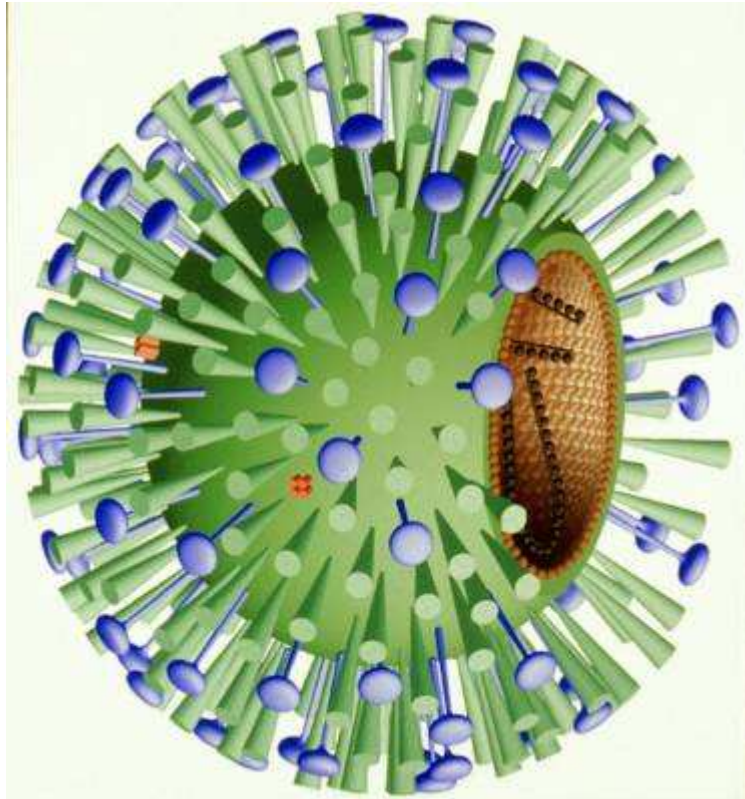
Orthomyxoviridae (rappel)



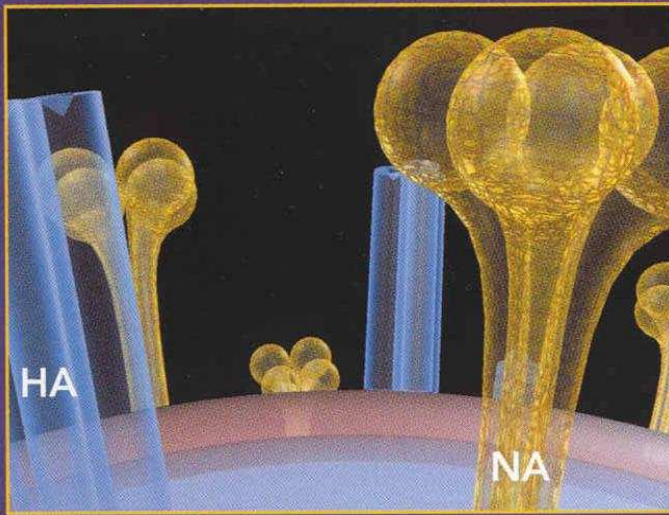
- **Grippe A**
 - Humains/animaux
 - Sporadiques, épidémiques, pandémiques
- **Grippe B**
 - Humains
 - Épidémies
- **Grippe C**
 - Humains
 - Sporadiques

Pas d'immunité croisée



















Particule virale

























- **Génome viral : ARN segmenté monocaténaire**
- **Enveloppe lipidique**
- **Dénomination par:**
 - **Type antigénique**
 - **Hôte d'origine si pas homme**
 - **Origine géographique**
 - **Numero de souche**
 - **Année d'isolement**
 - **Pour Influenzae A: type H et N**



Distribution des sous-types de la neuraminidase du virus A dans la nature

N1				
N2				
N3				
N4				
N5				
N6				
N7				
N8				
N9				

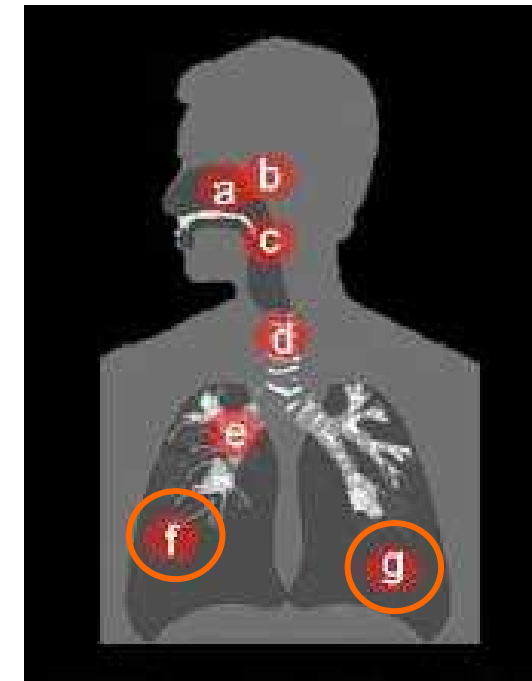
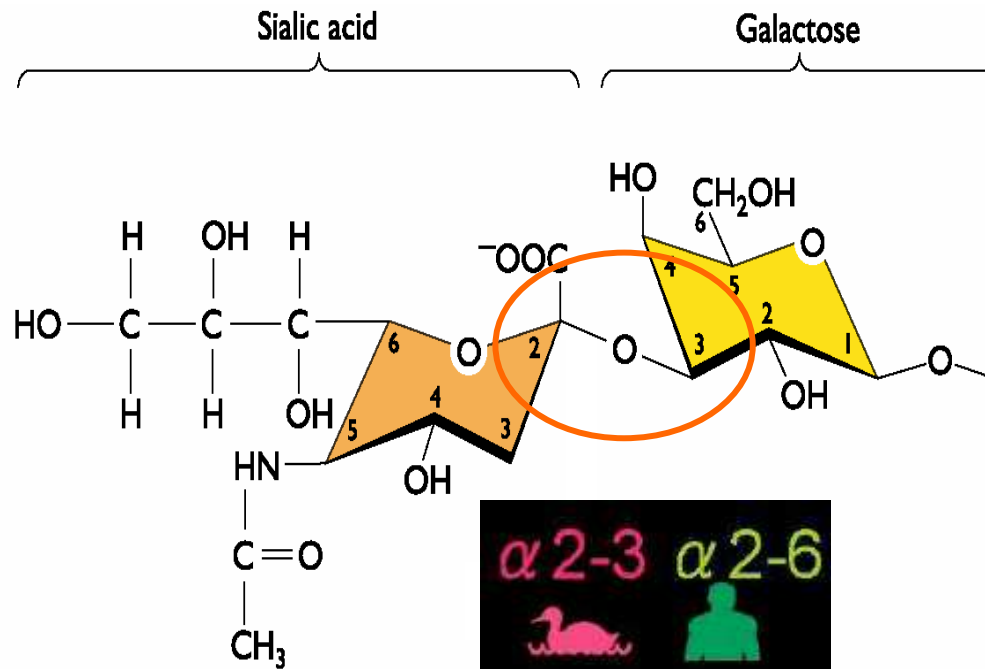
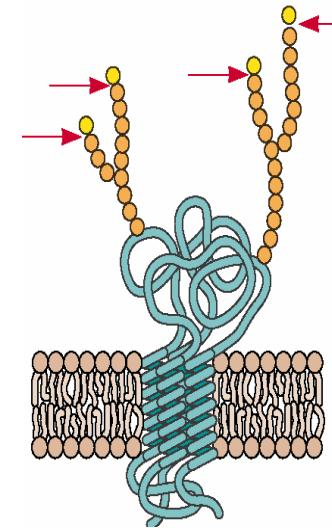
Distribution des sous-types de l'hémagglutinine du virus A dans la nature

H1				
H2				
H3				
H4				
H5				
H6				
H7				
H8				
H9				
H10				
H11				
H12				
H13				
H14				
H15				

H16: décrite en 2005

Hémagglutinine HA

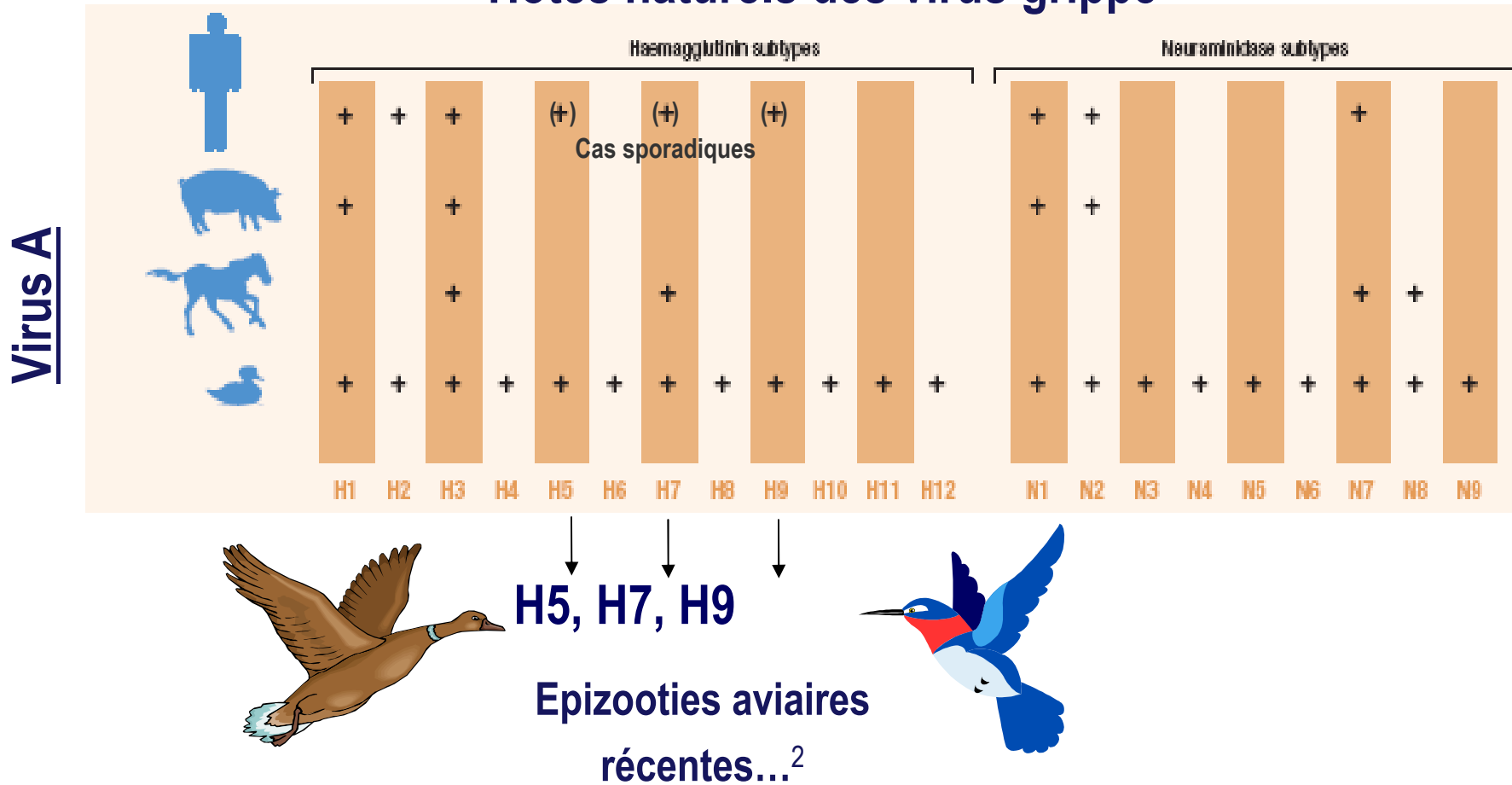
Se fixe aux ac. Sialiques (ac. N-acétyl-neuraminique) des cellules ciliées de l'arbre respiratoire



Shinya, Nature 2006

Grippe, homme et animaux

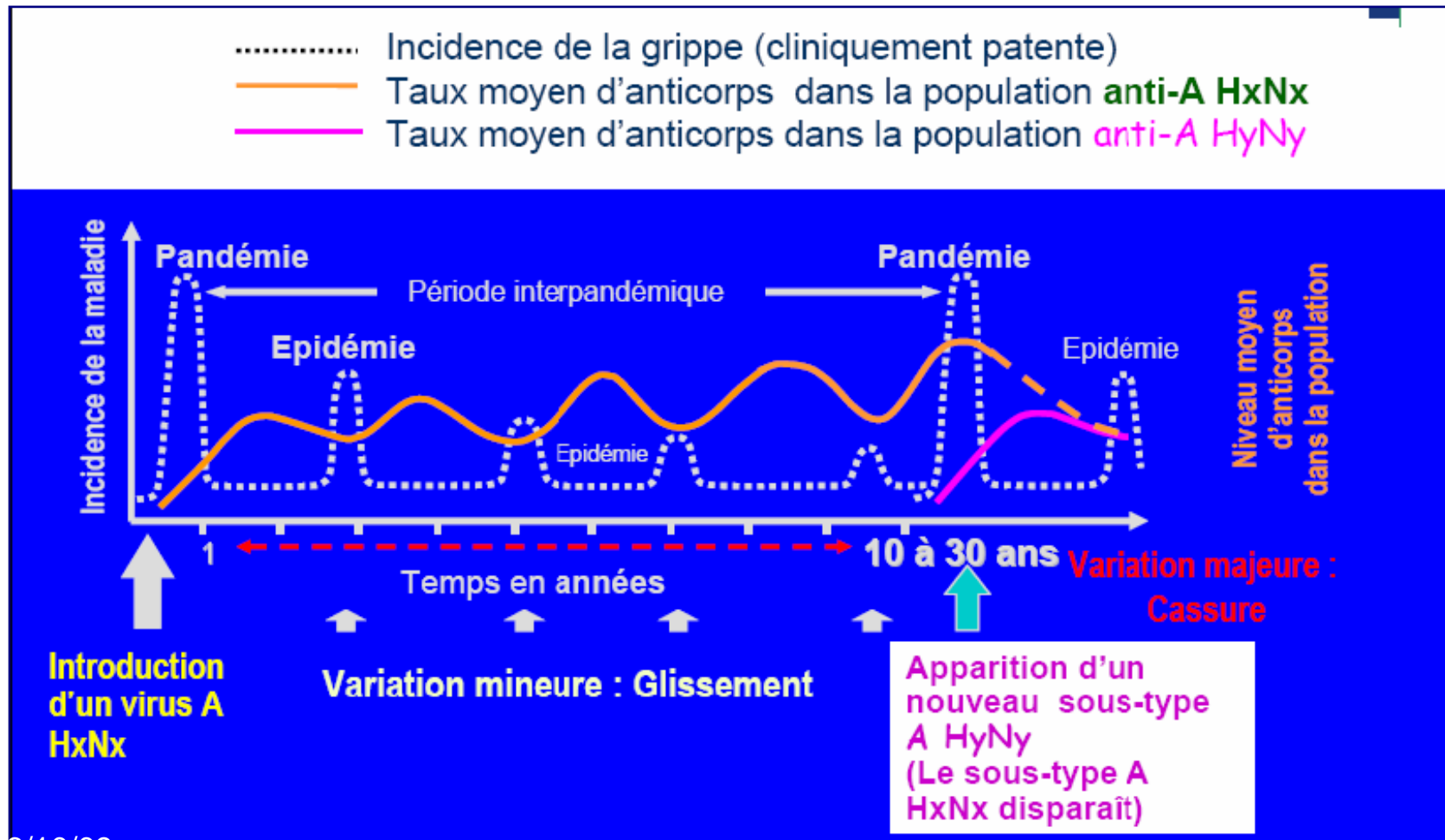
Hôtes naturels des virus grippe²



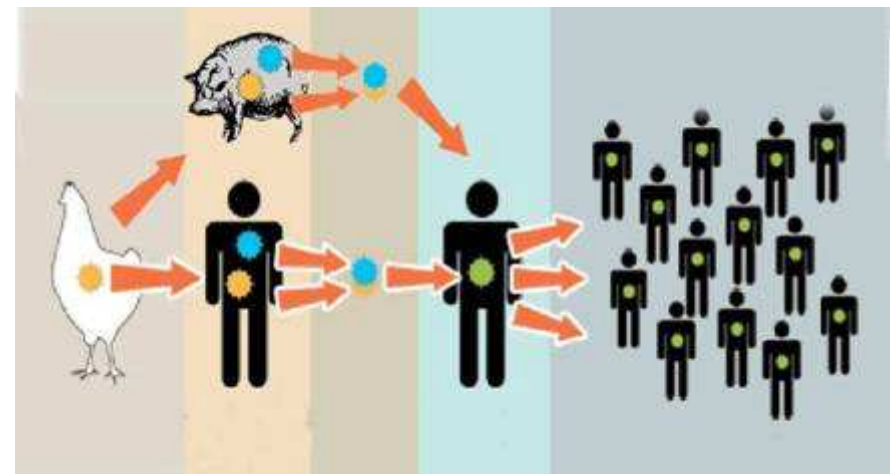
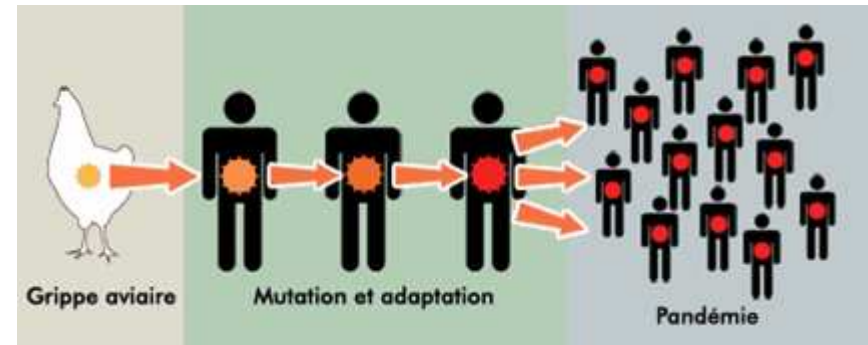
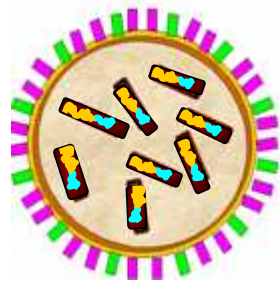
¹ Kingsbury DW. *Virology*, 11nd edition, New York; 1990. p. 1076-87.

² Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. *Influenza*. *Lancet* 2003;362:1733-45

Variabilité antigénique



Mutations et pandémie



Recombinaison

Homme ou porc
déjà infecté par
grippe
saisonnière

Grippe aviaire

Nouveau virus

Pandémie

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

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

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

Le Virus Grippal A(H1N1)v

Nouveau variant du virus grippal A(H1N1)

Réassortiment virus porcin H1N1 classique, humain H3N2 et aviaire

Hancock C, et al, *New Engl J Med* 2009

R. J. Garten et al., *Science* 325, 197-201 (2009)

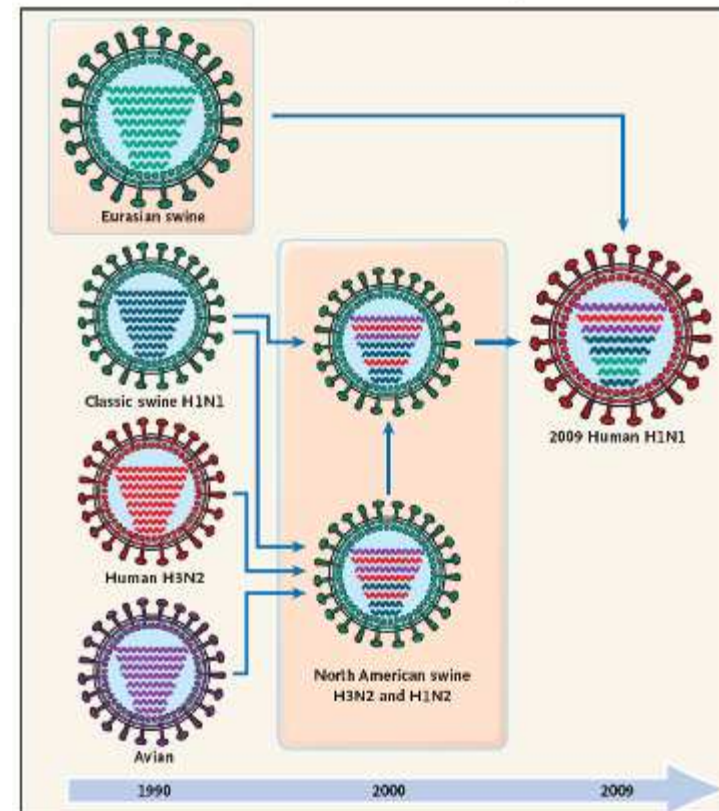


Figure 1. History of Reassortment Events in the Evolution of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus.

Pandémie

Pan : tous

Demos : peuple

**Pandémie : qui frappe tout
le monde**

Historique des Pandémies grippales



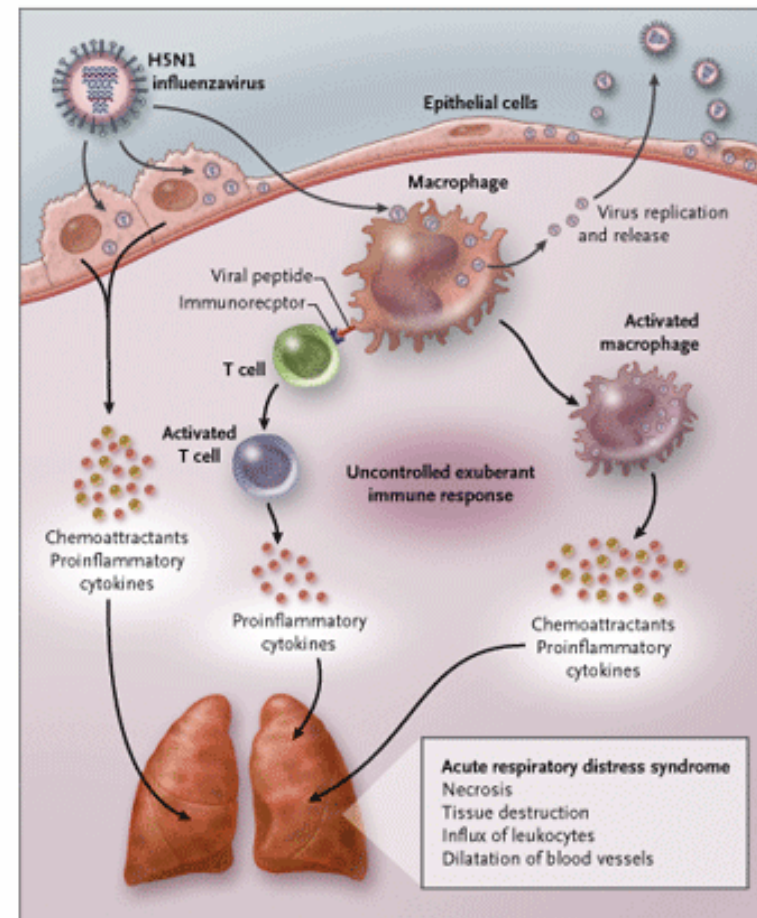
Mortalité au cours des pandémies du XX^e siècle

1918-19	« Grippe espagnole » A(H1N1)	≈ 40 millions de décès dans le monde
1957-58	« Grippe asiatique » A(H2N2)	1 million de décès dans le monde
1968-69	« Grippe de Hong-Kong » A(H3N2)	0,8 millions de décès dans le monde
1977	«Grippe russe» A(H1N1)	Virus apparu à Léninegrad (URSS) Réémergence du virus A/H1N1 Pandémie de faible ampleur

- Les pandémies ont lieu **tous les 10 à 40 ans**
- Jusqu'à 50 % de la population mondiale peut être affectée
- **Virus nouveau** pour la population humaine
- Taux de létalité élevé
- 1997 "grippe du poulet" (H5N1) à Hong Kong – rappel de la menace pandémique

Comment la grippe saisonnière tue?

- **Pneumonie virale:**
 - Sujet jeune
 - Évolution rapide
 - DC par œdème pulmonaire et Insuf Resp aigüe
- **Surinfection bactérienne**
 - Sujet agé, terrain fragilisé
 - Pneumocoque, Haemophilus, S aureus



Définition des Personnes à Risque Accru de Décès/Complications : Grippe Saisonnnière

- Nourrissons et enfants < 2 ans,
- Personnes âgées > 65 ans,
- Sujets avec maladies chroniques sous-jacentes
 - Insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque,
 - Maladie métabolique ou immunologique,
 - Drépanocytose
 - Immunodéprimés
- **Les Personnels soignants = risque pour les patients**
 - Exposés dans la communauté et lieux de soin
 - Risque de **transmission nosocomiale**, en particulier pour les patients immunodéprimés

Quid du H5N1, grippe aviaire?

- **Nombreuses similitudes avec H1N1 (1918):**
 - Origine aviaire
 - Létalité chez les jeunes (ado, jeunes adultes)
 - Implication de HA ET du complexe ARN pol dans virulence [Salomon *et al.*, J Exp Med mars 2006, on line]
 - Accroissement de la réponse inflammatoire pulmonaire dans les modèles animaux (Furet et al.)
 - Présence de mutations particulières sur certains gènes...ces mutations sont absentes chez les virus aviaires « classiques »
- **Emergence « continue » depuis 2003....et dissémination géographique depuis...**

Modes de contamination

- **Un virus très contagieux facilement transmis par :**
 - **Aérosol (grosses gouttelettes et petites gouttelettes) favorisé par la toux et les éternuements**
 - **Contact direct (dont les mains)**
 - **Contact indirect (objets)**



**La Grippe A(H1N1)v est plus
Contagieuse que la Grippe
Saisonnière**

Présentations cliniques

Référence	1	2	3	4
Caractéristiques démographiques				
Âge				
médiane	15 ans	27 ans	20 ans	30 ans
extrême	14-21 ans	27 jours-89 ans	3 mois-81 ans	10 mois-67 ans
Sexe	70 % ♀	70 % ♀	51 % ♂	34 ♂ 23 ♀
Manifestations cliniques				
Fièvre	96%	97%	94%	95%
Frissons	80%	46%		
Toux	98%	77%	92%	95%
Fatigue	89%			39%
Céphalées	82%	17%		26%
Dysphagie	82%	33%	66%	34%
Myalgies	80%			46%
Arthralgies	46%			
Diarrhée	48%	10%	25%	8%
Vomissements		46%	25%	4%
Dyspnée	48%	43%		4%

- (1) Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school - New York City, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May
- (2) Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection California, April-May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May
- (3) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. N Engl J Med. 2009 Jun 3.
- (4) Vaux S, Bonmarin I, Enouf V, Valette M, Van Der Werf S, Lina B, et al. Cas d'infection par le nouveau virus de la grippe A(H1N1)v en France, situation au 5 juin 2009. [BEH-Web n°1, 29 juin 2009](#)

Grippe A(H1N1)v Documentée :

Caractéristiques Cliniques, **Pts Ambulatoires**

	USA ¹ 04-05 2009	USA ² 04-05 2009	USA ³ 06-07 2009	Japon ⁴ 05 2009
Type de population	Population générale	Armée, base de San Diego	US Air Force, Colorado Springs	Cluster scolaire, Osaka
n de cas	592	97	86	105
Pharyngite	242/367 66%	46/91 51 %	74/86 86%	68/104 65,4%
Conjonctivite	-	9/91 10%	6/86 7%	-
Rhinorrhée	-	40/91 44%	41/86 49%	-
Nausées	-	23/91 25%	-	-
Vomissements	-	17/91 19%	8/86 9%	5/94 5,3%
Diarrhée	82/323 25%	6/91 7%	8/86 9%	19/96 19,8%
Asthénie	-	-	74/86 86%	56/97 57,7%

1 : NEJM 2009;360:2605-15

3 : Witcop C Am J Prev Med 2009

2 : Crum-Cianflone NF CID 2009;49

4 : Komya N Eurosurv 2009;14:1-4

Un syndrome grippal apparemment banal

Mais

Signes digestifs fréquents

à type de nausées, vomissements
et diarrhée (5% dans la grippe saisonnière)

Grippe A(H1N1)v Documentée :

Caractéristiques Cliniques, **Pts Hospitalisés**

	USA ¹	Mexique ²	Australie ³	Californie ⁴
n	272	18	112	1088
Age médian, années	26	38	42	27
Fièvre, ° C	258 95%	18 100%	92 82%	972 89%
→ Toux	239 88%	18 100%	99 88%	939 86%
→ Dyspnée	162 60%	18 100%	57 51%	605 56%
Asthénie	117 43%	-	66 59%	-
Frissons	108 40%	-	-	221 20%
Rhinorrhée	103 38%	5 28%	37 33%	213 20%
Myalgies	98 36%	-	54 48%	359 33%
Céphalées	92 34%	4 22%	-	211 19%
Pharyngite	84 31%	-	44 39%	305 28%
Vomissements	78 29%	-	-	384 35%
Diarrhée	66 24%	4 22%	14 13%	215 20%

Dyspnée = Alerte

30% admission secondaire en USI

> 30% pts sans comorbidité identifiée

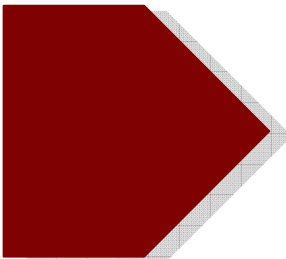
Grippe A(H1N1)v Documentée :

Caractéristiques Cliniques, **Pts Hospitalisés**

	USA ¹	Mexique ²	Australie ³	Californie ⁴
n	272	18	112	1088
Pneumonie Rx	100/249 40%	18/18 100%	50 45%	547 66%
SDRA	25/245 10%	10/18 56%		
Sepsis, admission	23/239 10%	-		
Admission USI	67/272 25%	10/18 56%	30 27%	340 31%
Ventilation mécanique	42/260 16%	10/18 56%		227 25%
Antiviraux	75/195 39%	14/18 78%	93 83%	701 79
Antibiotiques	206/260 79%	18/18 100% (?)		
Stéroïdes	86/239 36%	-		
Décès	19/272 7%	7/18 39%		118 11%
Pas de comorbidité		12/18 66%	24/112 21%	347/1088 32%

Pneumonie, Insuffisance Respiratoire et Grippe A(H1N1)v à Mexico

- 24 mars – 24 avril 2009 :
- 18 cas / 98 patients hospitalisés.
- Patients jeunes : médiane 38 ans. > 50 % 13-47 ans.
- Absence de facteur de risque : 10/18 (55%).
- Détresse respiratoire : 10/18 (55%).
- Défaillance multiviscérale : 7/18 (39%).
- Insuffisance rénale : 62%.
- Lymphopénie : 61%.
- Décès : 7/18 (39%).

- 
- 22 cas de syndrome grippal chez les personnels soignants contacts
 - Délai 7 jours
 - Traitement par oseltamivir
 - Évolution favorable

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v

Facteurs de Risque des Pts

	Canada ¹	Mexique ²	Australie N Zélande ³	Espagne ⁴
n	168	58	722	32
Comorbidité, n	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)		
Comorbidité	165 98,2%	49 84,5%	192 27,9%	
Pas de comorbidité			229 31,7%	15 47%
Respiratoire	69 41,1%		231 32,7%	9 28%
Obésité	56 33,3%	21 36,2%	172 28,6%	10 31%
Immunodépression	33 19,6%			2 6%
Neurologique	26 15,5%			1 3%
Cardiaque	13 14,9%	1 1,7%	74 10,5%	2 6%
Ins rénale	12 7,1%	4 6,9%		1 3%
Grossesse	13 7,7%			2 6%

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79

2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87

3 : ANZIC NEJM 2009;361

4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v

Caractéristiques des Pts

	Canada ¹	Mexique ²	Australie N Zélande ³	Espagne ⁴
n	168	58	722	32
Délai hospitalisation	4 (2 – 7)	6 (4 – 8)	4 (2 - 7)	3,7 ± 2,2
Délai hospit/USI	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	-	1,5 ± 0,8
Infiltrats Rx bilatéraux	70,8%	95,6%	-	23 72%
SDRA	72,6%	56 96%	-	-
VMI	128 76,2%	48 83%	48/456 64,6%	22 68,8%
VNI	55 32,7%	22 40%		2 6,2%
PaO ₂ /FiO ₂	147 ± 128	83 (59-145)	-	-
FIO ₂	74% ± 26%	72% ± 26%	-	-
PEEP	9,8 ± 4,0	13 ± 5	-	-
ECMO	7 4,2%	0	53/456 11,6%	0

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79

2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87

3 : ANZIC NEJM 2009;361

4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v

Caractéristiques des Pts

	Canada ¹	Mexique ²	Australie N Zélande ³	Espagne ⁴
n	168	58	722	32
Inotropes/vasopresseurs	55 32,7%	34 58,6%	498 69,0%	20 62,5%
Inhib neuramidinase	152 90,5%	45 78%	-	21 65,6%
Adamantanes		9 16%	-	
Antibiotiques	166 98,8%	52 78%	-	32 100%
Stéroïdes	85 50,6%	40 69%	494 68,4%	11 34,4%
Pneumonie virale	168 ?	-	336/689 48,8%	29 90,6%
Pneumonie bactérienne	41 24,4%	4	140/689 20,3%	
	18 <i>S. aureus</i> 5 <i>S.pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>		
Décès	29 17,3%	24 41,4%	103 16,9%	8 25%

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79

3 : ANZIC NEJM 2009;361

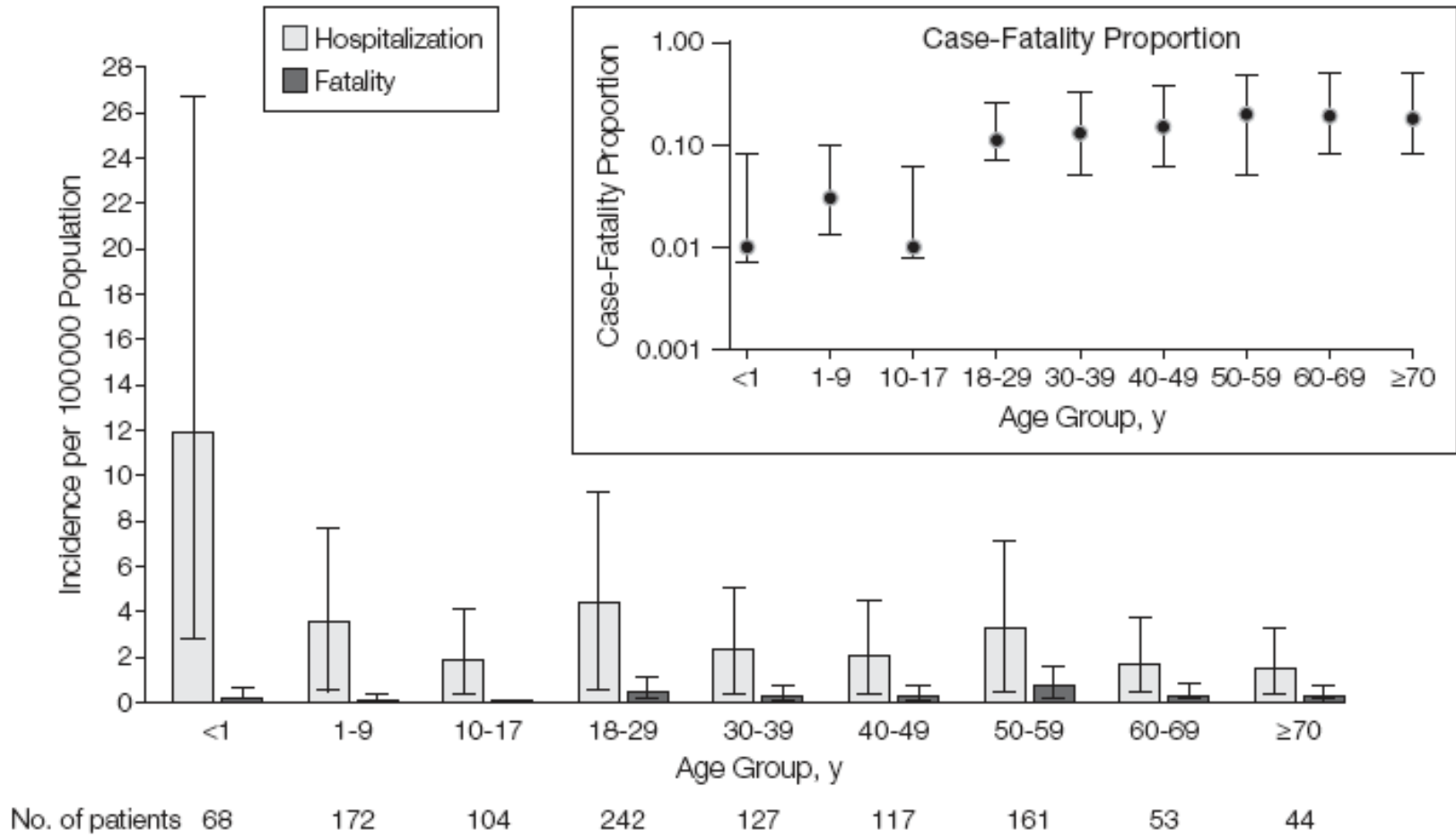
2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87

4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

A(H1N1)v et Détresse Respiratoire Aigue : ECMO en Australie et Nouvelle Zélande

	Grippe confirmée (n = 53)	Grippe suspectée (n = 15)	Total (n = 68)
Des patients un peu moins jeunes ? Part variable des comorbidités Obésité +++ Grossesse Délai premiers signes/hospitalisation prolongé Détérioration rapide après admission Complications hémorragiques Pneumonies bactériennes secondaires			
Hémorragie intra crânienne (%)	4 (36)	2 (66)	6 (43)
Infection (%)	1 (9)	0	1 (7)
Insuffisance respiratoire réfractaire (%)	3 (27)	1 (33)	4 (29)

Hospitalisation, Taux de Létalité, Proportion de Létalité par Age, Grippe A(H1N1)v, Californie



La Grippe A(H1N1)v n'est PAS une Grippe Bénigne



Elle touche principalement des sujets jeunes.



Elle affecte une proportion élevée de sujets en bonne santé.



Elle comporte des complications respiratoires graves, inhabituelles.



Le nombre de décès inhabituel du fait de la proportion de sujets atteints.

Les Populations à Risque

Définition des Personnes à Risque de Grippe Grave A(H1N1)v (i)

- **Tranches d'âges les plus touchées : 5 à 50 ans.**
- **Très grande majorité des cas graves et des décès < 60 ans.**
- **Absence de facteur de risque dans 50% des formes graves**
- **Dans 50-90% des décès rapportés il existe une pathologie sous-jacente:**
 - Facteurs de risques associés globalement identiques à ceux de la grippe saisonnière.
 - Maladies chroniques sous-jacentes (pathologie cardio-vasculaire, respiratoire, hépatique ou rénale, immunosuppression ou diabète maladies métaboliques).
- **Biais possible :**
 - Les cliniciens ne rapportent que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière.

Définition des Personnes à Risque de Grippe Grave A(H1N1)v (ii)

- **Grossesse :**

- Terrain prédisposant aux complications pour la grippe A(H1N1)v.
- Risque maternel plus élevé au 3^{ème} trimestre.
 - USA, 15 avril 2009 - 18 mai 2009 : 32% des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées.
 - Taux d'hospitalisation plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale X 4 (0,32/100 000 *versus* 0,076/100 000).
- Grossesse : facteur de risque de décès.
 - Entre le 15 avril et le 16 juin 2009
 - 6 des 45 décès notifiés aux USA (CDC) : femmes enceintes
 - Soit 13% des décès survenus aux USA.

Définition des Personnes à Risque de Grippe Grave A(H1N1)v (iii)

- **Obésité :**
 - Indice de masse corporelle (IMC) >30).
 - Obésité morbide (IMC >40) = facteur de risque de décès de grippe A(H1N1)v.
 - Cependant la part de l'obésité et des co-morbidités qui y sont fréquemment associées reste à déterminer.

Définition des Personnes à Risque de Grippe Grave A(H1N1)v (iv)

- **Nourrissons :**

- < 6 mois : excès de risque de mortalité.

- De 0 à 2 ans et surtout ceux âgés de 0 à 1 an :

- Excès de risque d'hospitalisation

- (données américaines, septembre 2009)

Définition des Personnes à Risque de **Transmission** de Grippe A(H1N1)v

- **Enfants d'âge scolaire :**
 - Les premiers touchés.
 - Les plus touchées.
 - Source de dissémination de la grippe dans la communauté.
- **Personnel soignant :**
 - « *La nouvelle grippe A(H1N1)v affecte généralement des personnes jeunes ou d'âge moyen, y compris les femmes enceintes* ».
 - « *Il s'agit de la population active, qui incluse les personnels de soins* ».
 - (Shine KI NEJM 2009).
 - Exposition: communautaire ou lieu de travail.
 - Transmission nosocomiale.

Outils diagnostiques

- Prélèvements : écouvillon nasal
- Tests de dépistage rapides
 - **Non recommandés actuellement**
 - **Peu sensibles et peu indicatifs si négatifs**
- Recherche de génome viral par **RT-PCR**



Que font les virologues?

- **Extraction d'ARN**
 - Lyse des prélèvements en L2
 - Extraction automatique
- **RT-PCR en temps réel**
 - Cibles : GAPDH, Gène M des virus Influenza A, gène H1 H1N1
- **Rendu des résultats : DDASS, InVS, Prescripteur**
- **Temps total de réalisation : 4 à 5 heures**

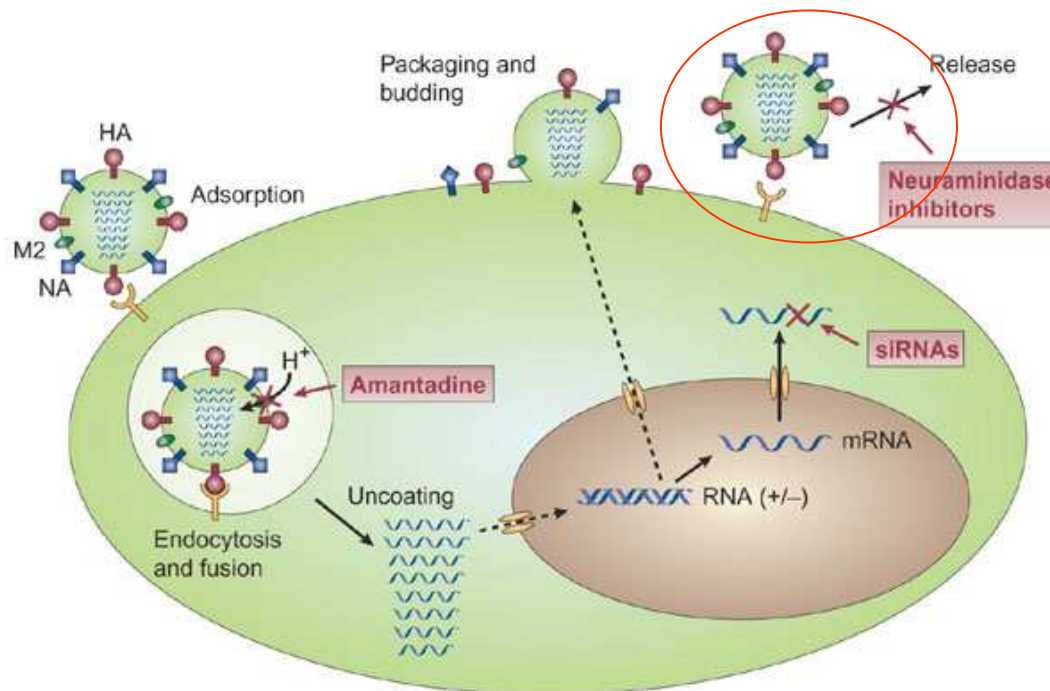


Qui prélever ?

- Les femmes enceintes
- Les cas graves
- Les moins de 6 mois
- Les immunodéprimés

Outils thérapeutiques

- **Inhibiteurs de la neuraminidase**
 - Oseltamivir (Tamiflu® 75 mg)
 - Zanamivir (Relenza®)
- Amantadanes: amantadine et rimantadine non utilisés car pas de preuve d'efficacité et fréquentes résistances des virus A



Quelques données sur Oseltamivir (tamiflu®)

- Sans Tamiflu® à doses curatives, la médiane de l'excrétion virale est de 5 jours, 20 à 30 % des patients excrètent entre 8 à 10 jours
- Sous Tamiflu®, le portage est réduit de 48 h en moyenne si le traitement a été débuté dans les 48 premières heures
- Résistance au Tamiflu® : 21 cas rapportés (mutation H275Y) dont 13 après prophylaxie post exposition
 - Ne remet pas en question la vaccination

Mesures de Prévention

- **Port de masques**
- **Lavage des mains**
- **Isolement des personnes malades**



Modalités d'utilisation des traitements antiviraux en curatif

- Il est recommandé*, en l'absence de preuve, la mise sous traitement antiviral aux sujets présentant :
 - un syndrome grippal caractérisé à début brutal, ou si la forme clinique est jugée sévère par le médecin **ou**
 - des FDR particuliers en cas de suspicion de grippe **ou**
 - une forme clinique grave d'emblée ou compliquée (après avoir éliminé une surinfection bactérienne à traiter différemment)

* Recommandation du comité de lutte contre la grippe 08/09

Rôles des acteurs sanitaires

- **Médecins:**

- Le traitement préventif est fortement remis en question
 - Pandemie
 - Sous dosage
 - Autorisation de l'afssaps depuis peu de oseltamivir pour femme enceinte et moins de 1 an.

XIVième journée scientifique nationale du réseau GROG_12 nov 2009

- **Pharmacies d'officine**

- Sur prescription médicale exclusivement
- Boîte de 50 masques anti-projections gratuite
- ± traitement antiviral selon évaluation du médecin
- Oseltamivir (Tamiflu® 75 mg) pris en charge par assurance (Rbst 35%)
 - 25 € la boîte de 10



LA VACCINATION

Bon alors,
vous qui êtes
docteurs, il faut
se vacciner
ou pas ?



~~Où est-ce que
on va se faire
vacciner ?~~
~~Oh et
non, c'est
absolument
là là !~~

Et vous,
vous voulez
être vaccinés ?



Vaccin Grippal Saisonnier

- Souche vaccinale produite sur œufs embryonnés de poule (production en quantité limitée).
- Virus **inactivé fragmenté, sans adjuvant**.
sauf Gripguard® (Novartis) pour > 65 ans
- **Composition** [3 souches (2 sous-types A, 1 sous-type B) revue tous les ans et adaptée à la surveillance épidémiologique.
- **ne protège pas contre H1N1**
- Objectifs de la vaccination :
 - Établir une protection contre la grippe (efficacité de l'ordre de 70%).
(Monto AS N Engl J Med 2009 ;361:1260-7)
 - ... Diminuer la morbi-mortalité.

Vaccin Grippal Saisonnier

- 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 et Réaction allergique sévère à une vaccination antérieure

- Syndrome de Guillain et Barré = 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

Les Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

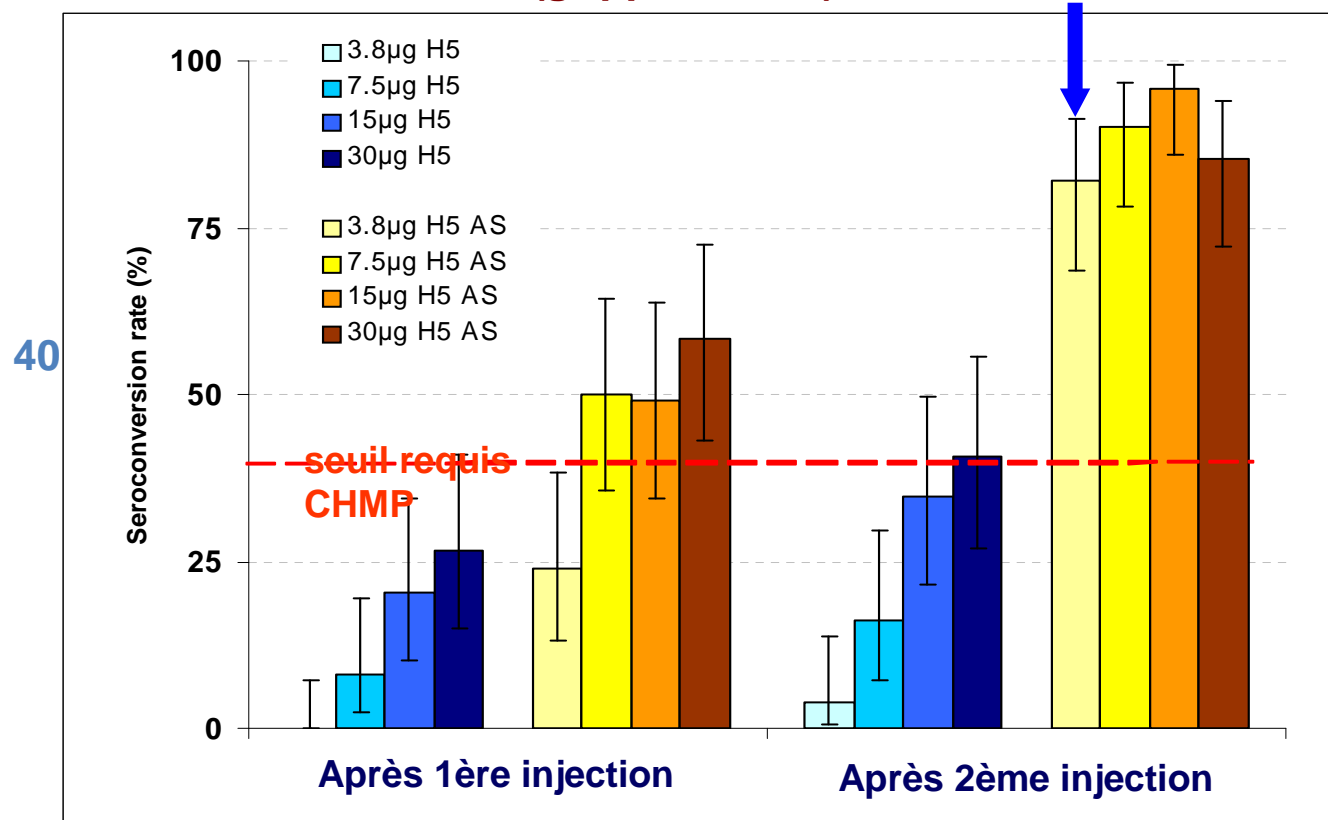
- **Au 2/12/2009, 4 vaccins A(H1N1)v disponibles**
 - Deux vaccins inactivés, fragmentés, produits sur œuf, **avec adjuvant** :
 - Pandemrix® (GSK) + AS03
 - Focétria® (Novartis) + MF59.
 - Un vaccin, inactivé, virion entier, cultivé sur cellules vero, **sans adjuvant** :
 - Celvapan® (Baxter) (CHRU, multidose, < 3h)
 - Vaccin monovalent, de type vaccin saisonnier, inactivé, fragmenté : (AMM 20.11.2209)
 - **Sans adjuvant** (Panenza®, Sanofi Pasteur).
- **En attente d'AMM** :
 - Vaccin monovalent, de type vaccin saisonnier, inactivé, fragmenté :
 - **Avec adjuvant** AF03 (Humenza®, Sanofi Pasteur).

Qu'est qu'un adjuvant ?

- **Définition** : substances utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03) ayant pour objectifs :
 - Réduction des doses d'antigènes et donc plus de vaccins.
 - Réponse immunitaire croisée face à des souches mutées.
- **Adjuvants pour les vaccins grippaux** :
 - **À base de squalènes (substance lipidique naturelle).**
 - **MF59 (Novartis)** : déjà utilisé dans le vaccin Gripguard®, Fludac® utilisé depuis 1997 (> 45 millions de doses), Cervarix® (HPV)
 - **AS03 (GSK)** : > 30 000 volontaires dans les essais (H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria).
 - **AF03 (Sanofi pasteur).**

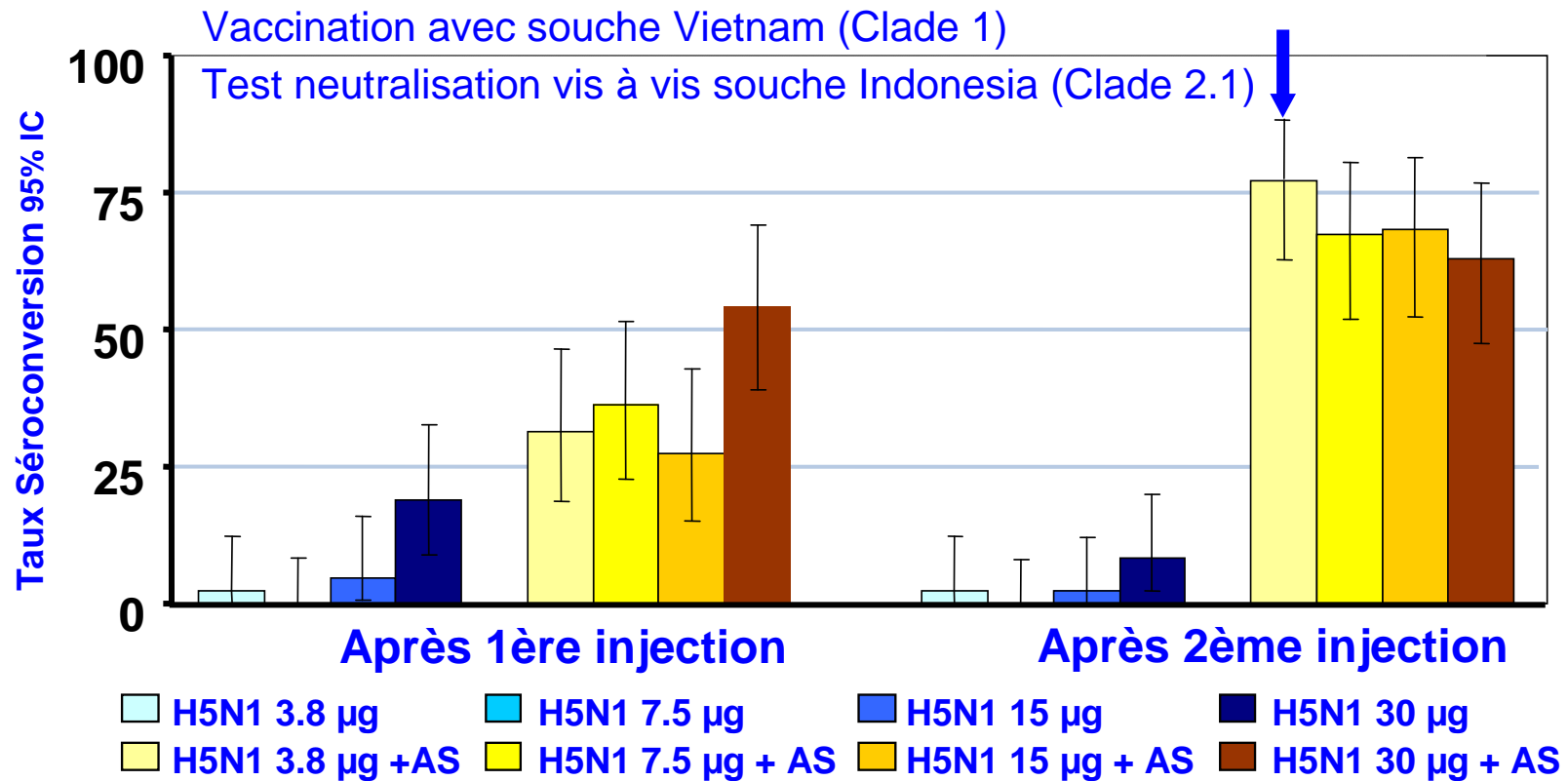
L'Utilisation d'un Adjuvant Permet de Réduire les Doses d'Antigène

Après 2 injections de la plus faible dose adjuvée (AS03), 82% des volontaires ont multiplié par 4 leur titre en Anticorps contre le virus H5N1 A/Vietnam/1194/04 (grippe aviaire)



L'Utilisation d'un Adjuvant Permet une Immunité Croisée

Après 2 injections de la plus faible dose adjuvée (AS03), 72% des volontaires ont des anticorps neutralisants contre H5N1 indonesia



Adjuvants à base de Squalènes (source OMS)

- **Squalène** : Substance lipidique naturelle (plantes, foie de mammifères, aliments, cosmétiques, compléments alimentaires)
- **Adjuvants de génération récente dite "huile dans l'eau".**
- **Études pré-cliniques chez l'animal:**
 - Pas de toxicité particulière, notamment de foeto-toxicité, ou de tératogénicité.
- **Études cliniques humaines avec vaccins comportant ces mêmes adjuvants : 22 millions de pers vaccinées par Fluad contenant 10 mg de squalène/dose (chiron) dans le monde.**
 - Pas de signal de risque.
 - Augmentation des réactions locales au point d'injection.
- **Syndrome de la guerre du Golfe et AC anti-squalène :**
 - Absence de causalité entre le syndrome et la présence des Ac.

Le Thiomerosal (source AFSSAPS, OMS)

- **Conservateur** contenant du mercure pour médicaments et vaccins.
 - Prévient la contamination bactérienne des vaccins +++
 - Améliore la stabilité des médicaments.
 - Très longtemps utilisé dans de nombreux vaccins.
- **Dans les vaccins :**
 - Doses minimales : 0,003% à 0,01% soit 25 à 50 μ g/dose
- **Toxicité a priori exclue à cette dose.**

Les Vaccins contre le Virus A(H1N1)v (i)

- **Premiers résultats des essais :**
 - 1 dose du vaccin **avec ou sans adjuvant** induit une réponse immunitaire satisfaisante chez l'adulte jeune bien portant.
- **Chez l'enfant:** données disponibles avec le vaccin sans adjuvant:
 - Immunogénicité satisfaisante après une dose chez l'enfant > 10 ans.
 - Immunogénicité diminuée chez l'enfant de 9 ans et moins.

Réponse immunitaire après 1 dose de vaccin H1N1 inactivé sans adjuvant 15 ou 30 µg d'hémagglutinine

Table 2. Immune Response after One Dose of the H1N1 Vaccine, as Measured on Hemagglutination-Inhibition (HI) Assay.*

Immunogenicity End Point	15-µg Vaccine Dose (N=120)			30-µg Vaccine Dose (N=120)			All Subjects (N=240)
	18-49 Yr (N=58)	50-64 Yr (N=62)	All Ages (N=120)	18-49 Yr (N=62)	50-64 Yr (N=58)	All Ages (N=120)	
Baseline							
Subjects with HI titer ≥1:40 — % (95% CI)	32.8 (22.1-45.6)	33.9 (23.3-46.3)	33.3 (25.5-42.2)	38.7 (27.6-51.2)	20.7 (12.3-32.8)	30 (22.5-38.7)	31.7 (26.1-37.8)
Geometric mean titer — value (95% CI)	21.4 (14.8-30.8)	19.3 (13.8-26.9)	20.3 (15.9-25.9)	19.9 (13.7-28.9)	13.2 (9.7-17.9)	16.3 (12.8-20.8)	18.2 (15.3-21.6)
After vaccination							
Subjects with HI titer ≥1:40 — % (95% CI)	100 (93.8-100)	93.5 (84.6-97.5)	96.7 (91.7-98.7)	98.4 (91.4-99.7)	87.9 (77.1-94.0)	93.3 (87.4-96.6)	95.0 (91.5-97.1)
Subjects with seroconversion or significant increase in titer — % (95% CI)	75.9 (63.5-85.0)	66.1 (53.7-76.7)	70.8 (62.2-78.2)	82.3 (71.0-89.8)	72.4 (59.8-82.2)	77.5 (69.2-84.1)	74.2 (68.3-79.3)
Geometric mean titer — value (95% CI)	306.9 (228.2-412.7)	157.0 (120.8-204.2)	217.1 (177.1-266.1)	513.7 (401.2-657.7)	174.0 (116.0-260.9)	304.4 (237.0-391.0)	257.1 (218.7-302.2)
Factor increase in geometric mean titer	14.3±5.06	8.1±4.89	10.7±5.06	25.8±5.63	13.2±5.36	18.6±5.64	14.1±5.45

* Plus-minus values are means ±SD. The immunogenicity end points were the proportion of subjects who had an antibody titer of 1:40 or more, the proportion of subjects who had either seroconversion (a prevaccination titer of less than 1:10 with a postvaccination HI antibody titer of 1:40 or more) or an increase by a factor of four or more in antibody titer, and the factor increase in the geometric mean titer.

Contre-Indications à la Vaccination Antigrippale A(H1N1)v

- **Contre-indication :**
 - Antécédent de réaction anaphylactique à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces
 - Oeuf, protéines de poulet, ovalbumine.
 - Formaldéhyde.
 - Sulfate de gentamicine.
 - Désoxycholate de sodium.
- **Précaution d'emploi :**
 - Antécédents d'hypersensibilité à la substance active.
 - ou à l'un des excipients.
 - ou au thiomersal.
 - Ou aux résidus à l'état de traces.

Effets secondaires survenant après 1 dose de vaccin H1N1 sans adjuvant

Table 4. Proportion of 240 Subjects Who Reported Having a Solicited Local or Systemic Adverse Event within 7 Days after Receiving One Dose of the H1N1 Vaccine.

Adverse Event	Mild	Moderate	Severe	All Grades
	<i>percent (95% confidence interval)</i>			
Solicited local event				
Any	43.8 (37.6–50.1)	2.5 (1.2–5.3)	0	46.3 (40.1–52.6)
Pain	20.8 (16.2–26.4)	0.8 (0.2–3.0)	0	21.7 (16.9–27.3)
Tenderness	35.0 (29.2–41.2)	1.7 (0.6–4.2)	0	36.7 (30.8–42.9)
Redness	8.8 (5.8–13.0)	0.4 (0.1–2.3)	0	9.2 (6.1–13.5)
Induration	8.8 (5.8–13.0)	0	0	8.8 (5.8–13.0)
Ecchymosis	4.6 (2.6–8.0)	0.4 (0.1–2.3)	0	5.0 (2.9–8.5)
Solicited systemic event				
Any	35.8 (30.0–42.1)	8.3 (5.5–12.5)	0.8 (0.2–3.0)	45.0 (38.8–51.3)
Fever	2.1 (0.9–4.8)	1.7 (0.7–4.2)	0	3.8 (2.0–7.0)
Headache	27.1 (21.9–33.0)	4.2 (2.3–7.5)	0	31.3 (25.7–37.4)
Malaise	14.2 (10.3–19.1)	2.9 (1.4–5.9)	0.4 (0.1–2.3)	17.5 (13.2–22.8)
Myalgia	13.8 (10.0–18.7)	2.9 (1.4–5.9)	0.4 (0.1–2.3)	17.1 (12.8–22.4)
Chills	5.8 (3.5–9.6)	0.8 (0.2–3.0)	0	6.7 (4.1–10.6)
Nausea	5.0 (2.9–8.5)	1.3 (0.4–3.6)	0.8 (0.2–3.0)	7.1 (4.5–11.0)
Vomiting	0	0.8 (0.2–3.0)	0	0.8 (0.2–3.0)

En France, cas notifiés à l'AFSSAPS

(bulletin n° 29 nov 2009 , www.afssaps.fr)

A ce jour 1 million de personnes Vaccinées (Pandemrix : 860 000 doses Panenza: 167000 doses)

Pandemrix: 562 signalements

- > 18 ans : 541 cas
- 9 – 18 ans: 5 cas
- 24 m-9 ans: 16 cas
- 6-24 mois: 0 cas
- 97% intensité bénigne à modérée
- Le plus svt dans les heures qui

Suivent la vaccination

Depuis le 21 octobre:

2 réactions allergiques sévères

2 cas de paresthesies

1 cas de dl thoracique, sens de malaise, œdème des lèvres

Panenza disponible depuis le 20 novembre

5 signalements chez adultes: dl muscu, fourmillement, bourdonnement oreilles, dl articulaires

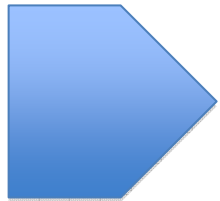
	Nombre de réactions	%
Réactions au site injection		25%
Douleur	206	
Réaction inflammatoire	133	
Hématome	5	
Réactions allergiques		4%
Erythème	17	
Œdème de la paupière	1	
Œdème des mains	1	
Œdème du visage	2	
Prurit	18	
Urticaire général	9	
Urticaire localisé	6	
Affections ORL et respiratoires		3%
Dyspnée	12	
Epistaxis	1	
Inflammation des voies respiratoires	3	
Otite	3	
Pharyngite	7	
Rhinopharyngite	9	
Réactions neurologiques		6%
Hypoesthésie	5	
Paresthésies	78	
Vigilance diminuée	4	
Troubles digestifs		6%
Diarrhées	26	
Douleurs abdominales	19	
Dysgueusies	3	
Nausées	31	
Vomissements	13	
Réactions générales		54%
Adénopathies	19	
Bourdonnement d'oreille	3	
Baisse de l'appétit	3	
Bouffées vasomotrices	4	
Douleurs	190	
Fatigue	106	
Fièvre	122	
Hypotension	3	
Insomnie	11	
Malaise	16	
Maux de tête	89	
Oppression thoracique	2	
Sensations vertigineuses	33	
Somnolence	3	
Syndrome grippal	133	
Divers	29	2%

Recommandations du HCSP

Haut conseil de santé publique-
septembre 2009

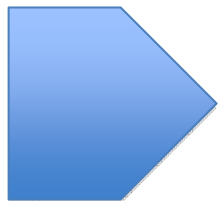
Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus Saisonnier

- Rien ne permet à ce jour d'affirmer qu'il n'y aura pas de circulation de virus grippal saisonnier.



Les recommandations pour le vaccin grippal saisonnier existantes s'appliquent.

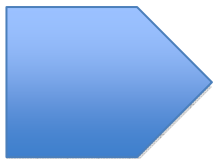
La vaccination doit être réalisée



- Le plus tôt possible, en particulier pour les personnels de santé.
- Pour éviter une interférence avec la vaccination contre le virus A(H1N1)v (délai de 3 semaines entre les deux vaccinations).

Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v : Recommandations du HCSP

- **La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tiennent compte :**
 - De l'exposition au virus.
 - Des facteurs de risque de complications graves, (facteur de risque encore incomplètement connus, en partie extrapolés à partir des facteurs de risque connus pour la grippe saisonnière).
 - D'éléments éthiques.
- **Du fait des incertitudes et des *aléas* concernant :**
 - La pandémie : date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité.
 - Les vaccins, du fait de la mise à disposition échelonnée et du nombre de doses disponibles dans le temps.



Les recommandations émises doivent pouvoir être adaptées dans le temps

Qui Vacciner et Quand

Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

1

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.

1

Femmes enceintes à partir du début du 2^{ème} trimestre.

1

Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque.

1

Entourage des nourrissons de moins de 6 mois.

2

Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque .

3

Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque.

3

Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque.

4

Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque.

5

Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque.



JE ME SUIS FAIT PIQUER!

PAR LE PROVISEUR?

MAIS NON, PAR L'INFIRMIÈRE!

Comment Vacciner ?

Principes Généraux

Principes Généraux de la Vaccination contre le Virus Grippal A(H1N1)v au 28 octobre 2009

(i)

1

4 vaccins ont obtenu l'AMM : deux avec adjuvant et deux sans adjuvant.

2

Il n'y a pas de signal de pharmacovigilance impliquant les adjuvants utilisés dans les vaccins pandémiques.

3

Du fait de l'absence de certaines populations dans le dossier d'enregistrement des vaccins avec adjuvant et non pour raison d'effets secondaires (non attendus), le vaccin sans adjuvant est recommandé pour ces populations : Principe de précaution.

4

En cas de flambée épidémique et en cas d'indisponibilité du vaccin non adjuvé, le vaccin avec adjuvant est recommandé.

Principes Généraux de la Vaccination contre le Virus Grippal A(H1N1)v au 28 octobre 2009

(ii)

5

Chez les immunodéprimés, deux doses sont recommandées pour favoriser une réponse immune suffisante.
En absence de possibilité de vaccination, l'entourage immédiat doit être vacciné.

6

Le déclenchement des campagnes de vaccination comportant une levée de restriction de la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant pour certaines populations dépend de la balance bénéfice-risque.

7

Cette balance est réévaluée régulièrement en fonction des données épidémiologiques, de l'impact en termes de formes cliniques graves, et en fonction du calendrier de mise à disposition du vaccin sans adjuvant.

Comment Vacciner ?

Quel Schéma Vaccinal ?

HCSP : Vaccination contre le Virus A(H1N1)v chez les **Femmes Enceintes** au 28/10/09

- Vaccination **à partir du 2ème trimestre.**
- Par un vaccin fragmenté sans adjuvant si la situation épidémiologique le permet.
- Par un vaccin avec adjuvant si la situation épidémiologique justifie une vaccination urgente.



- **Cette recommandation :**
 - N'est pas liée aux effets secondaires (non attendus) du vaccin avec adjuvant.
 - Est simplement dûe à l'absence de femmes enceintes dans les études d'enregistrement du vaccin avec adjuvant.
 - Principe de précaution.

Vaccination : femmes enceintes (26/11/2009)

Femmes enceintes	Vaccin fragmenté non-ajuvé	Vaccin adjuvé	Remarques
1^{er} trimestre grossesse avec FDR	Recommandé Panenza 0.5 ml X1	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 Panenza 0.5 ml X1	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

HCSP : Vaccination contre le Virus A(H1N1)v chez **les Nourissons de 6 à 23 mois** au 26/11/09

- Vaccination par un vaccin fragmenté sans adjuvant si la situation épidémiologique le permet.
- Par un vaccin avec adjuvant pour ceux qui ont des facteurs de risque et si la situation épidémiologique justifie une vaccination urgente.



- **Cette recommandation :**
 - N'est pas liée aux effets secondaires (non attendus) du vaccin avec adjuvant.
 - Est simplement due à l'absence de nourissons de 6 à 23 mois dans les études d'enregistrement du vaccin avec adjuvant.
 - Principe de précaution.

Vaccination : nourrissons (26/11/2009)

Nourrissons	Vaccin fragmenté non-adjuvé	Vaccin adjuvé	remarques
< 6 mois	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Vaccination de l'entourage
6-23 mois avec FDR*	Recommandé Panenza 0.25 ml X2	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 en première intention Panenza 0.25 ml X2	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

*

Vaccination : enfants (26/11/2009)

enfants	Vaccin fragmenté non-adjuvé	Vaccin adjuvé	remarques
24-35 mois	Recommandé Panenza 0.25 ml X2	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
36 mois- 8 ans	Recommandé en première intention Panenza 0.5 ml X2	idem	idem
9 ans	Recommandé en première intention Panenza 0.5 ml X1	idem	idem
10-17 ans	Non recommandé	Recommandé Pandemrix 0.5 ml X1	idem

Enfants < 1 an avec FDR

- Dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des 6 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 <32SA
- 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 congénitale sur l'immunité

Vaccination : adultes (26/11/2009)

adultes	Vaccin fragmenté non-ajuvé	Vaccin adjuvé	remarques
Moins de 60 ans sans FDR	Non Recommandé	Pandemrix 0.5 ml X1 Focetria 0.5 mlX1	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
> 60 ans	Non recommandé	Pandemrix 0.5 ml X1 Focetria 0.5 mlX2	idem


HCSP : Vaccination contre le Virus A(H1N1)v chez **les Immunodéprimés** au 28/10/09

- **Patients atteints de pathologies oncologiques et hématologiques.**
- **Patients ayant bénéficié de transplantation de cellules souches, ou d'organe.**




Avis spécialisé.


HCSP : Vaccination de l'Entourage des Immunodéprimés par le Vaccin contre A(H1N1)v



Vaccination fortement recommandée pour l'entourage immédiat des patients recevant un traitement immunosuppresseur (y compris transplantés) ou une chimiothérapie ou ayant un déficit immunitaire.

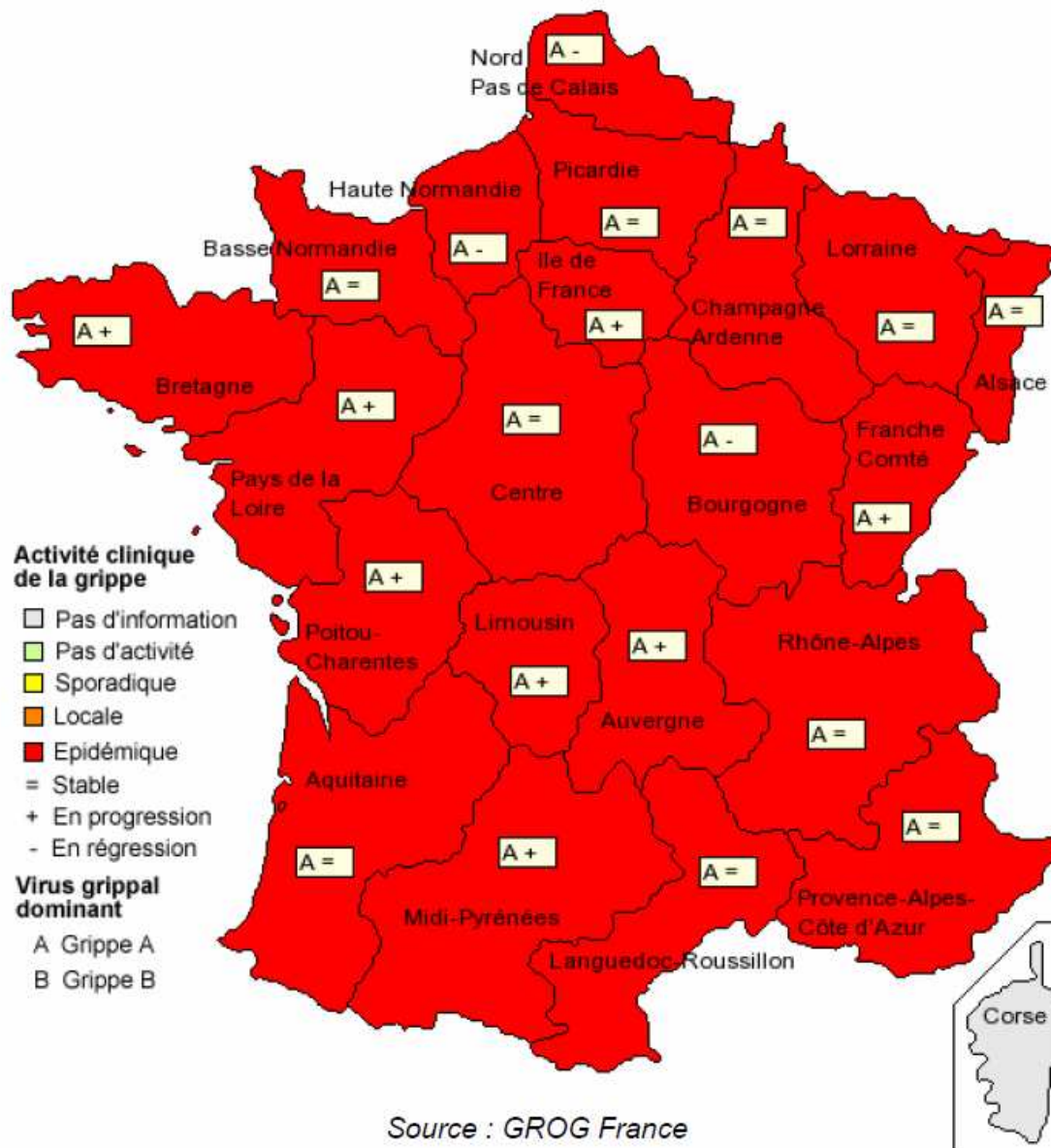


Si vaccin fragmenté sans adjuvant recommandé et indisponible : vaccination recommandée pour l'entourage immédiat.



En cas de vaccination des patients immunodéprimés en centre de vaccination, un contact doit être pris avec les équipes médicales qui les suivent. Ces patients seraient idéalement vaccinés par les équipes elles mêmes au sein de l'hôpital où ils sont suivis.

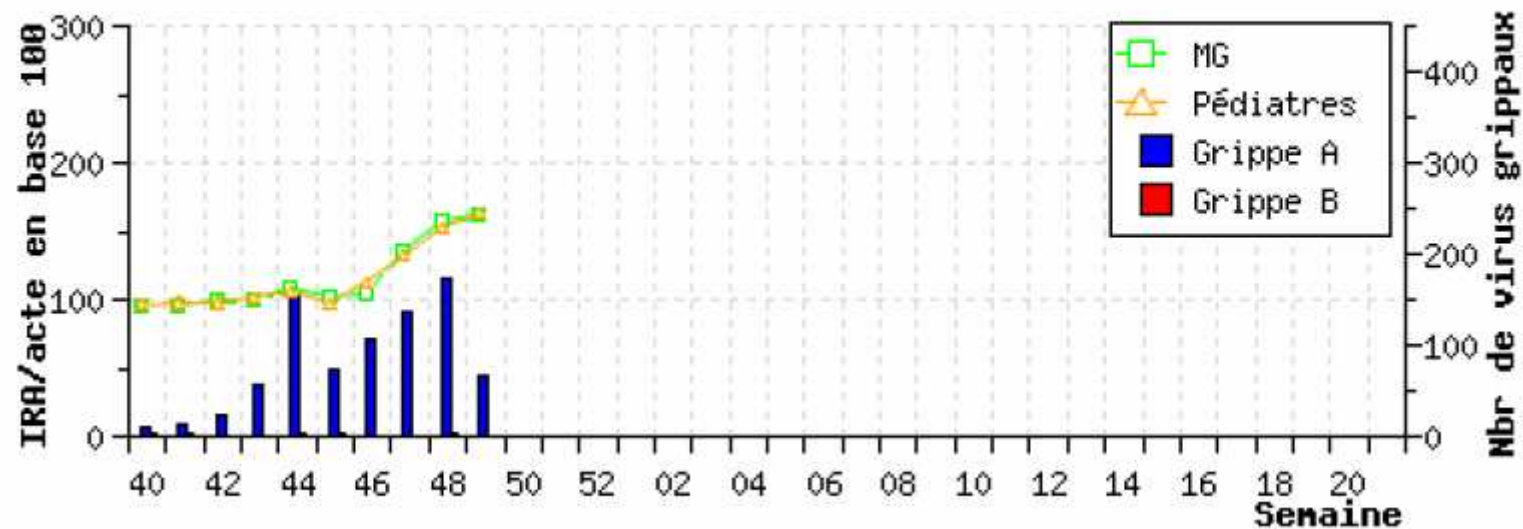
Situation de la grippe pour la semaine 2009/49



Au 8 décembre :
Circulation élevée
Augmentation des
cas graves.

Source INVs,
bulletin du 8
décembre

Infections Respiratoires Aiguës (IRA) et nombre de virus grippaux isolés ou détectés en France - Saison 2009-2010



Base 100 = activité moyenne des IRA en période non-épidémique (octobre 2009)

Au 8 décembre 2009

- **62 cas graves hospitalisés pour la semaine 49, soit 630 identifiés depuis le début de l'épidémie.**
- **Nbre de DC augmente de façon importante depuis la semaine 45 (surtout semaine 48). 126 confirmés et notifié au total dont 20 sans FDR en France. Environ 10000 confirmés et notifiés dans le monde**
- **2 cas de mutations chez DCD en France, 75 dans le monde**

Source : OMS, Pandemic A H1N1 2009, Briefing note 17, 20 novembre 2009 ; Institut de Veille sanitaire, 8 decembre 2009