

Grippe A (H1N1) 2009

Août 2009

Diaporama préparé par :

Bruno Housset (CHI Créteil)

Robert Cohen (CHI Créteil)

Diaporama validé par :

Alain Didier (Secrétaire scientifique SPLF)

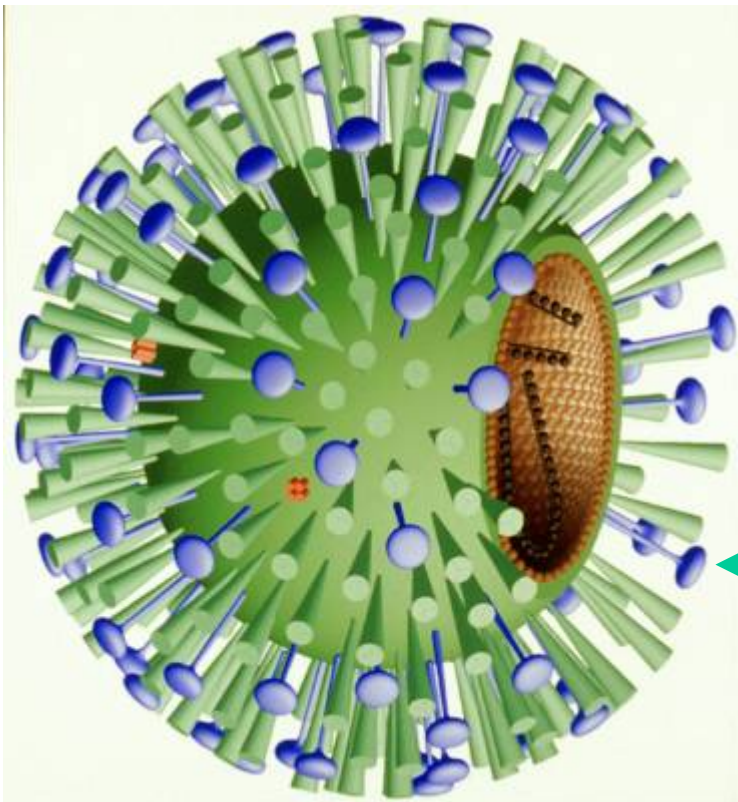
Le pire n'est pas certain

...

mais il faut s'y préparer

Virus grippaux

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



← **Hémagglutinine**
(16 types)

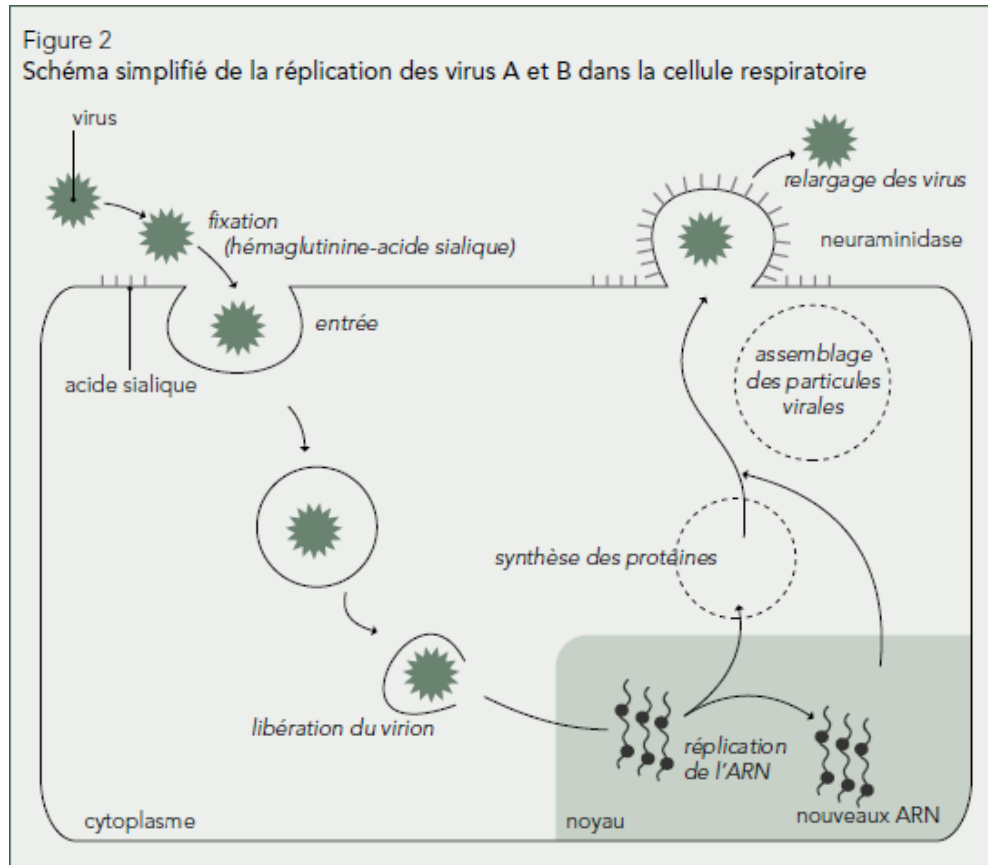
**mutations
réarrangements**

← **Neuraminidase**
(9 types)

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

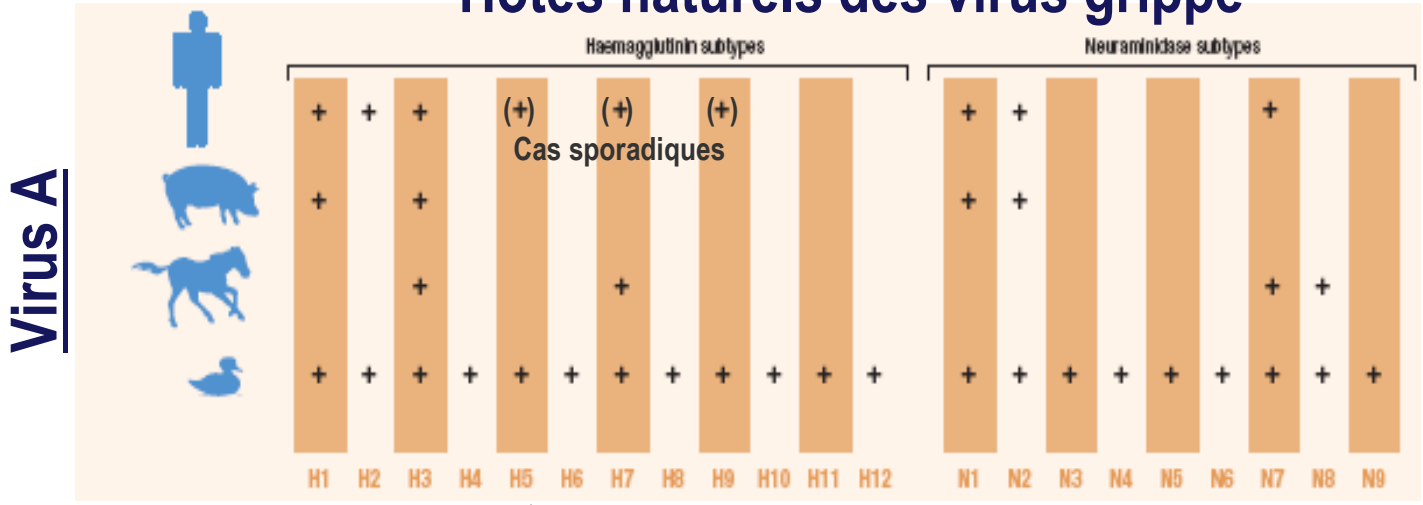
B (humain, épidémique, enfant), C (humain, cas sporadique)

Réplication virale intracellulaire

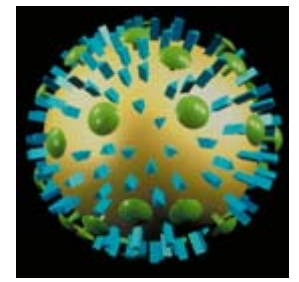


Seul le virus grippe A est commun aux humains & animaux

Hôtes naturels des virus grippe²



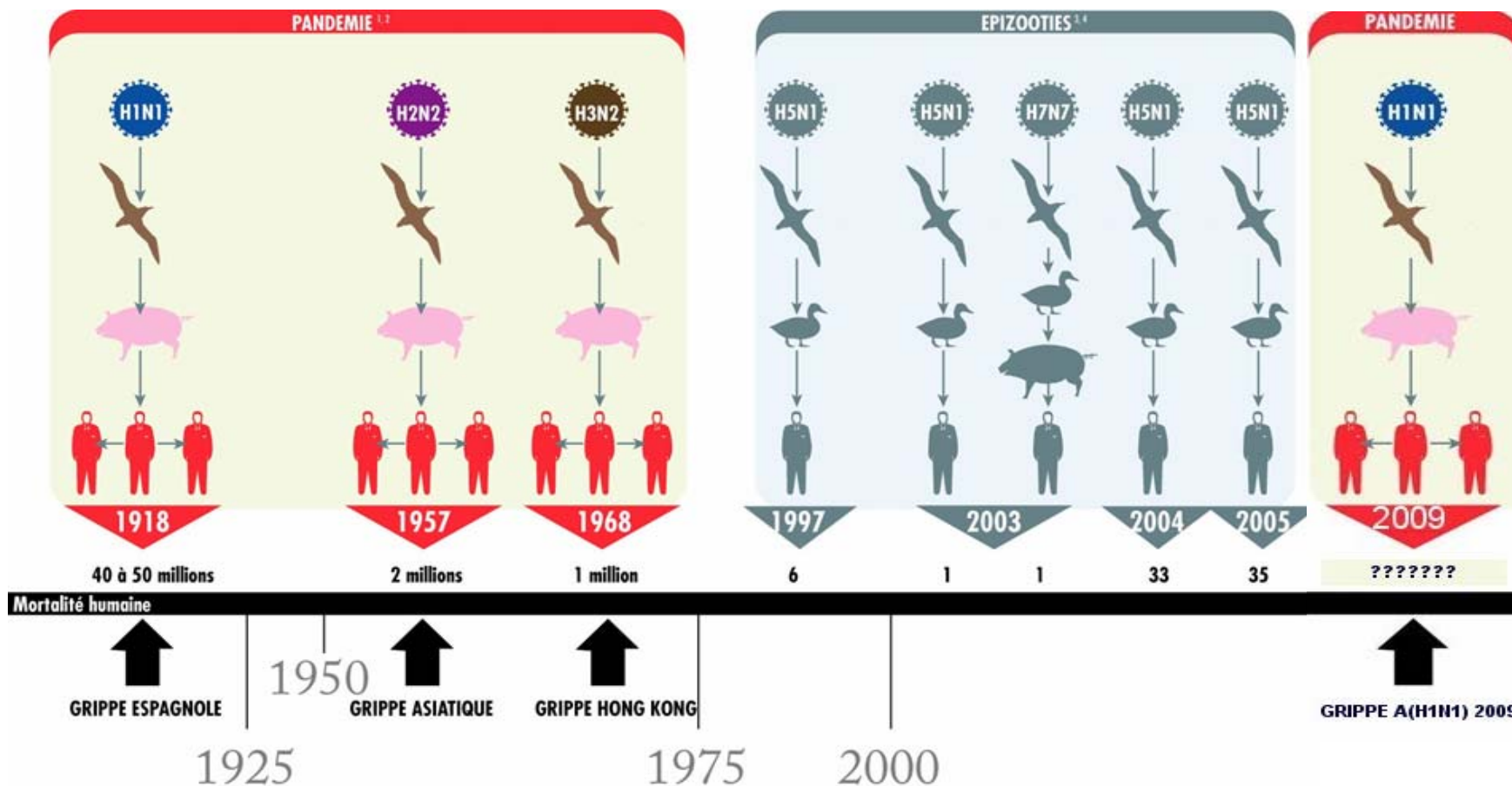
Virus aviaire H5N1



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

Les pandémies font partie de l'histoire naturelle de la grippe



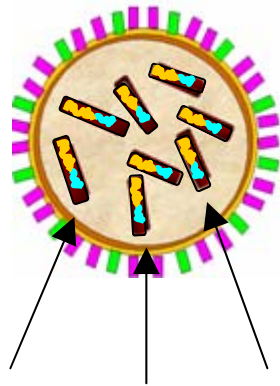
1. Belshe RB. The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005;353:2209-2211.
 2. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/fr/index.html> (Date d'accès le 27/12/2005)
 3. http://www.who.int/csr/don/2004_01_15/en/print.html (Date d'accès le 27/12/2005)
 4. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_11_29/en/index.html (Date d'accès le 27/12/2005)

Comment une grippe animale peut évoluer vers une pandémie

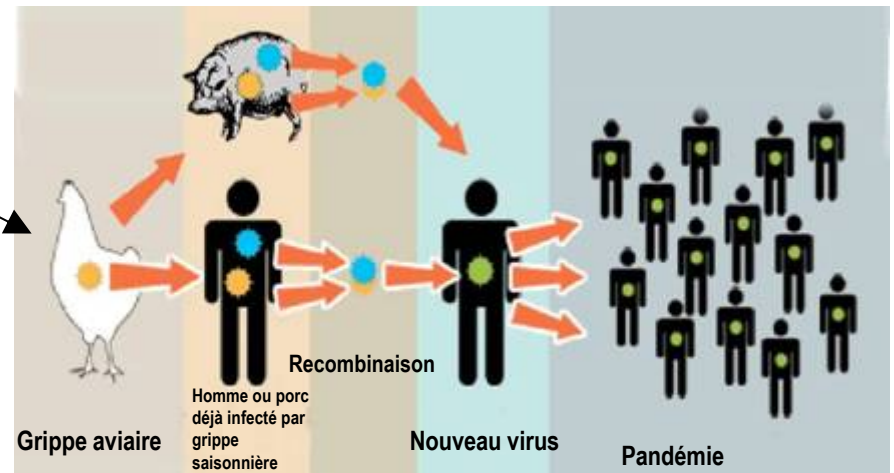
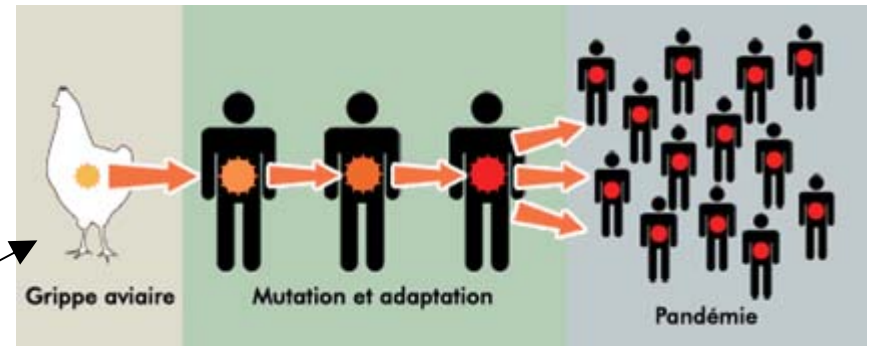
- H5N1 : pas de risque immédiat pour l'Homme
- Epizootie, avec des transmissions très limitées d'oiseaux à l'Homme
- Le risque serait que le virus mute pour devenir transmissible d'Homme à Homme et déclenche une pandémie de grippe humaine dans une population vierge de toute immunité contre ce nouveau virus

Comment une grippe animale peut évoluer vers une pandémie

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



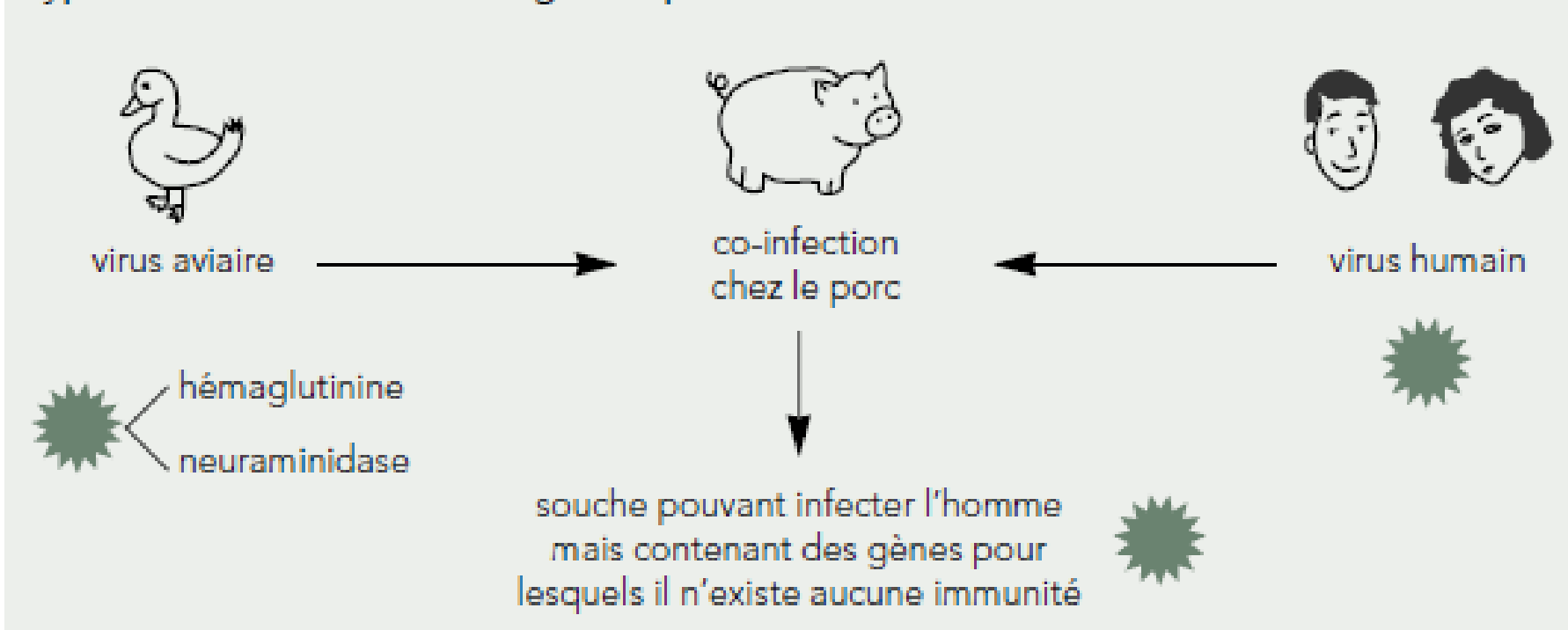
Changements majeurs des ARN (*Cassure antigénique*)²
=> Changements majeurs des antigènes de surface



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

Hypothèse de réassortiment génétique du virus influenza A



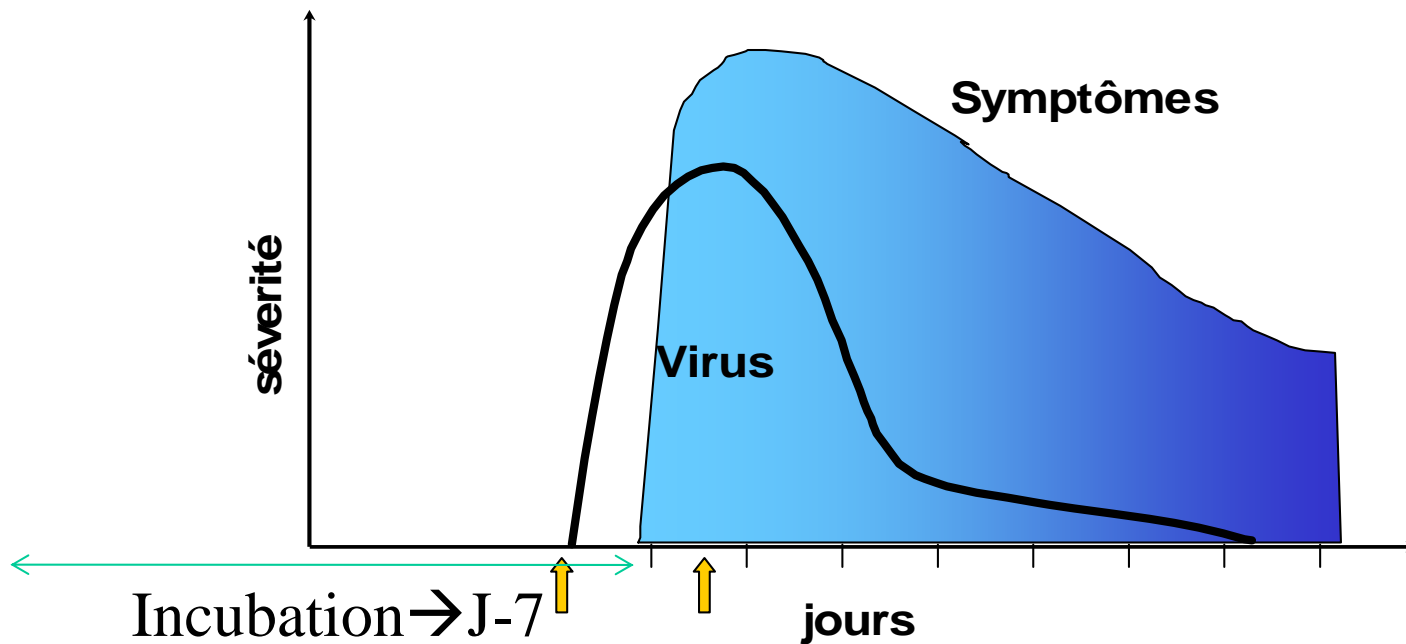
C'est l'hypothèse qui semble être privilégiée pour cette épidémie

Grippe :

- Un virus ubiquitaire, **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)
- Chacun d'entre nous, **adulte ou enfant**, est à risque de contamination
- Chacun d'entre nous est **différent** devant le « risque grippe »



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



Grippe mexicaine : CDC même période retenue

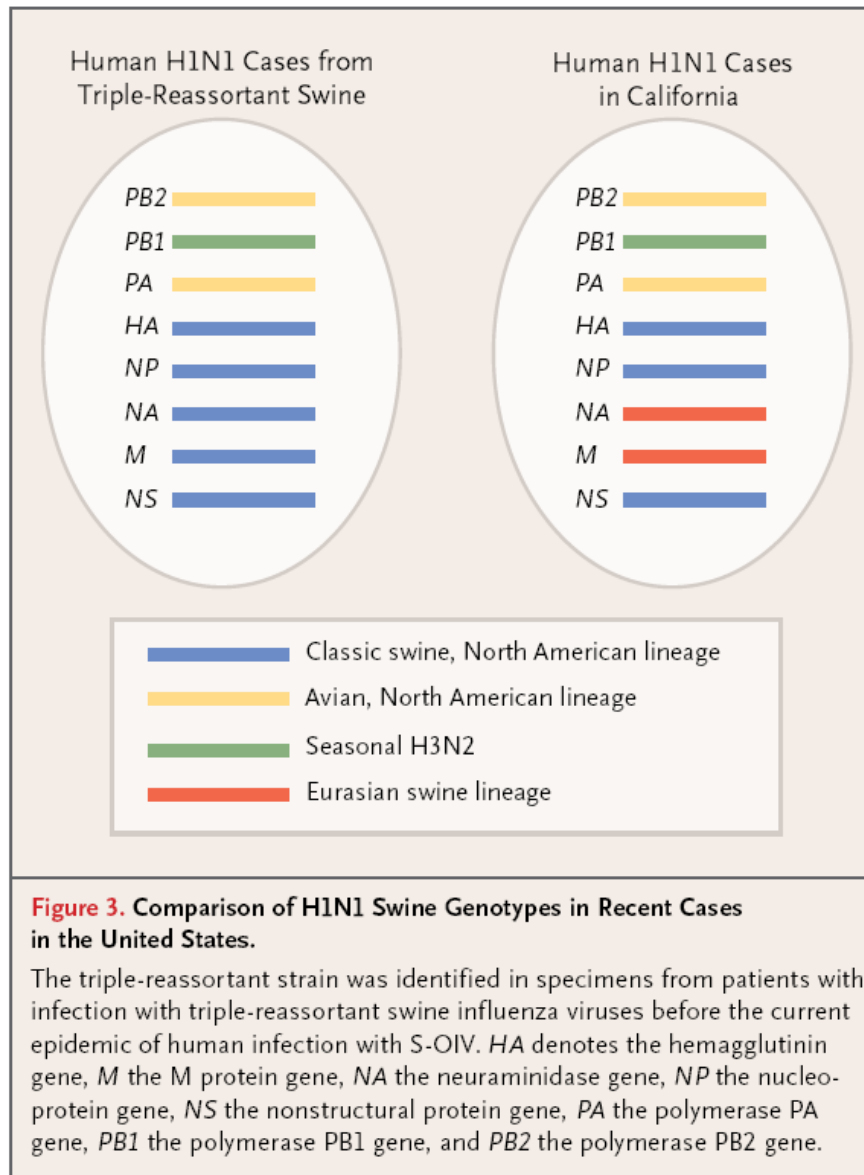
Grippe porcine (1)

- **Maladie respiratoire aiguë due à des virus A (souvent H1-N1)**
- **Hautement contagieuse chez le porc**
 - Haute morbidité
 - Faible mortalité
- **Plusieurs épidémies ces dernières années en Amérique du Nord : 4 types de virus Influenza A avaient été isolés chez les porcs H1N1, H1N2, H3N2, and H3N1. La plupart des virus isolés ces derniers temps appartiennent au type H1N1**
- **Toute l'année (recrudescence automne-hiver)**
- **Plusieurs infections possibles en même temps chez les porcs (→ favorisant les réassortiments génétiques)**

Grippe porcine (2)

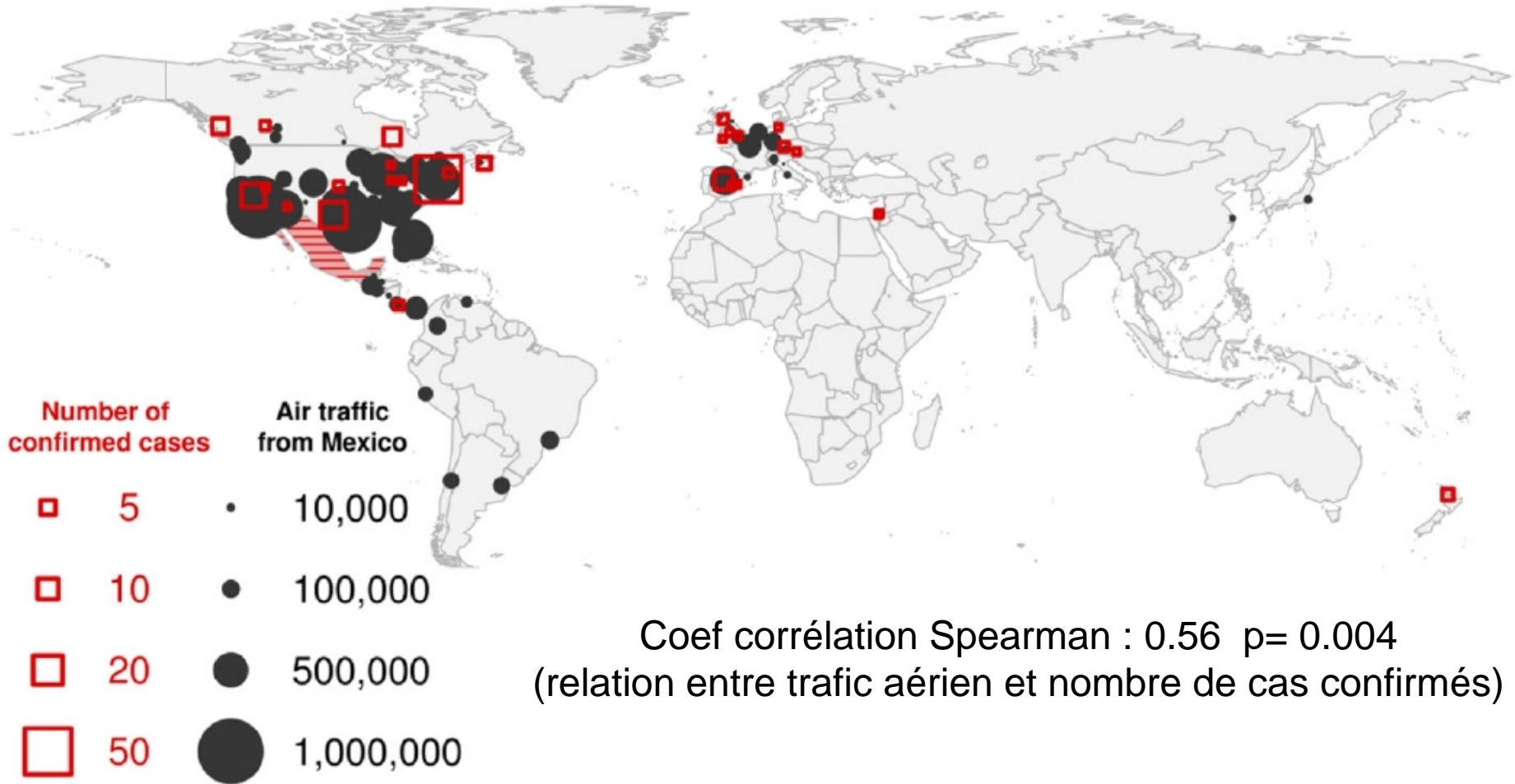
- **Manifestations cliniques chez l'homme**
 - Identiques à la grippe épidémique
 - Souvent bénignes, parfois sévères (pneumonie notamment), voire mortelles
- **Comment l'homme la contracte ?**
 - En contact avec des porcs infectés (pas par la nourriture)
 - Transmission inter-humaine déjà décrite mais exceptionnelle
 - Ces dernières années le CDC avait rapporté approximativement 1 cas tous les deux ans de grippe porcine, En 2009, 12 cas ont été identifiés
 - Rapport de 10 cas dans le NEJM du 7 mai 2009

Différences génotypiques entre virus de la grippe porcine et virus de la grippe mexicaine



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



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

A partir d'une analyse

- des cas identifiés à l'étranger chez des voyageurs venant de Mexico
- de la diversité génétique du virus
- Estimation :
 - nombre d'individus infectés à la fin avril 2009
23 000 (6 000 à 32 000)
 - taux de mortalité : 0,3% (0,3 à 1,5%)

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...**

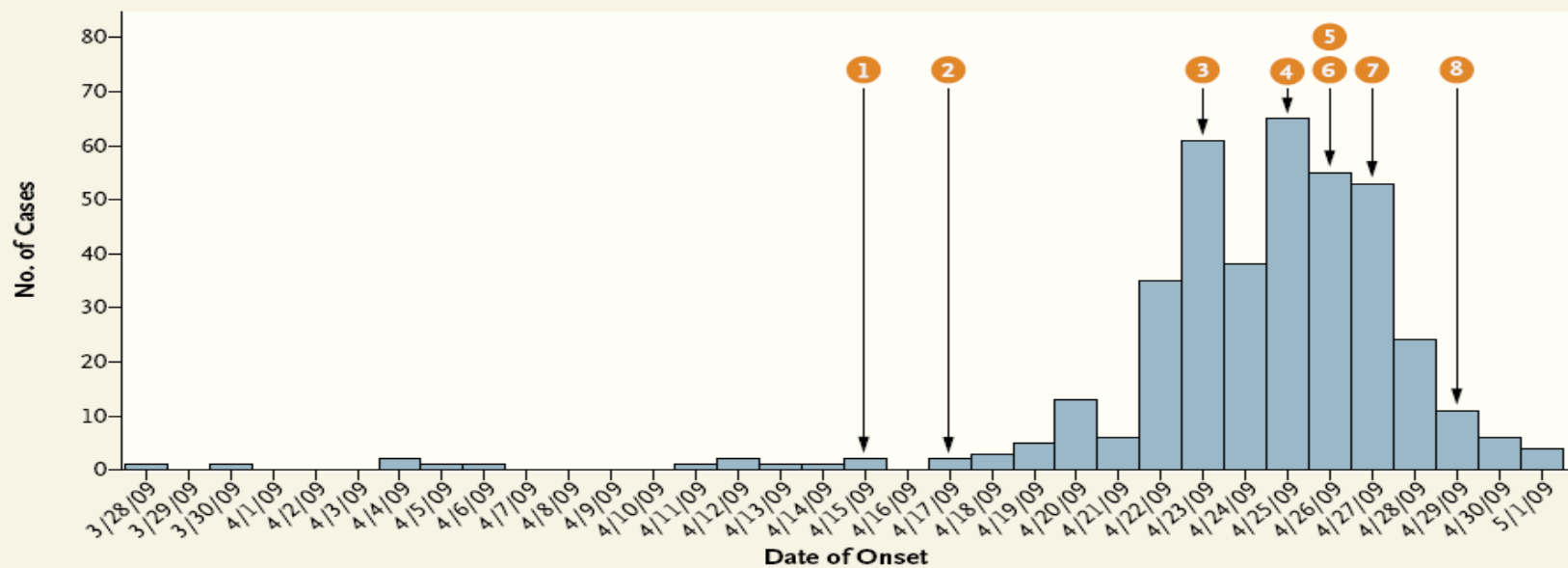
Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. 58(21): p. 585-589.

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 $Ro = 15$ à 20
 - Grippe $Ro = 2$ à 4
 - Variole $Ro = 3$
 - SRAS $Ro = 2$
 - Hépatite B
 - chez les homosexuels $Ro = 4$ à $8,8$
 - chez les hétérosexuels $Ro = 1,1$

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...)



- 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.

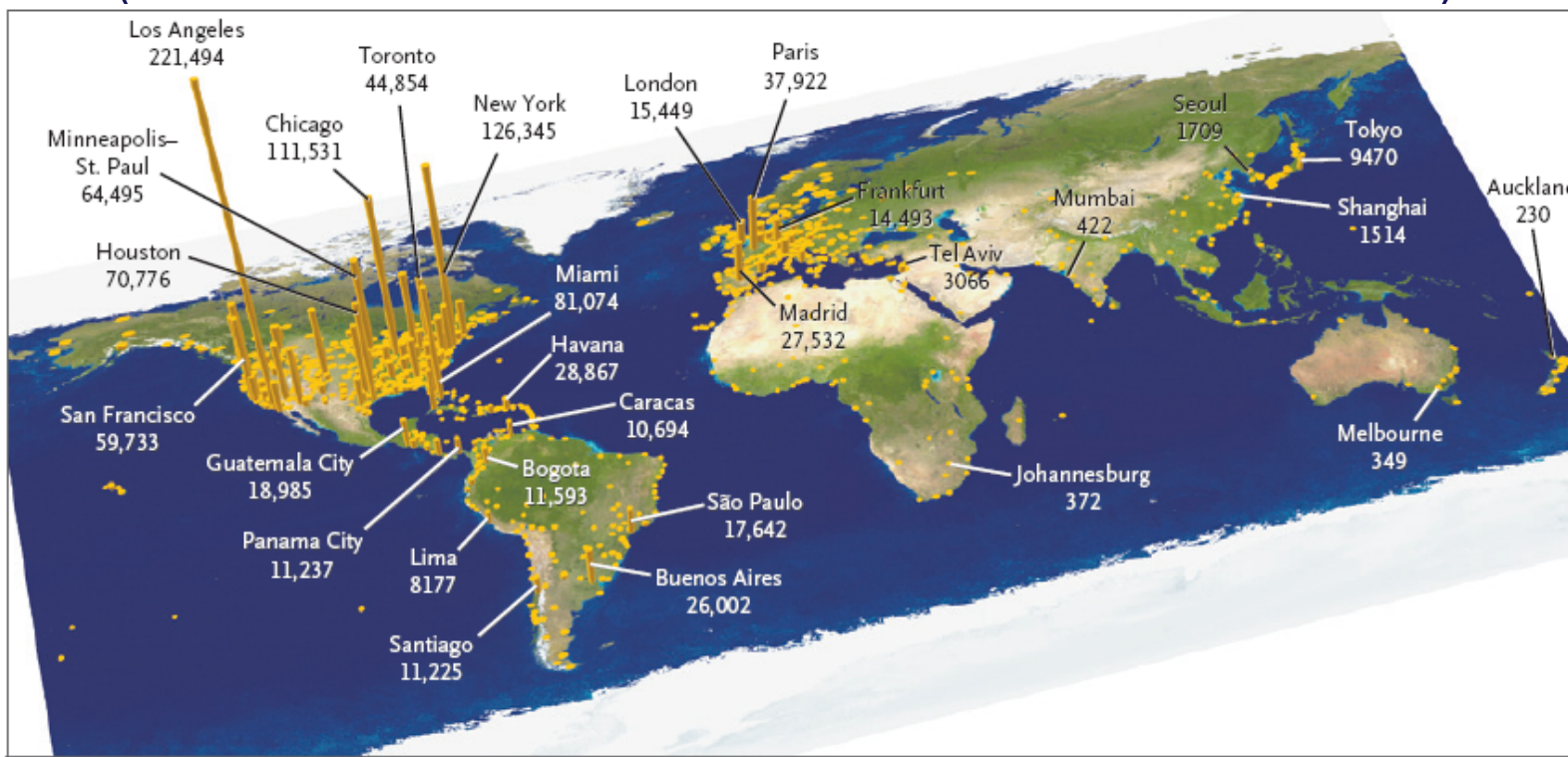
Figure 1. Epidemiologic Curve of Confirmed Cases of Human Infection with Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus with Known Date of Illness Onset in the United States (March 28–May 5, 2009).

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.

Rôle des voyages aériens

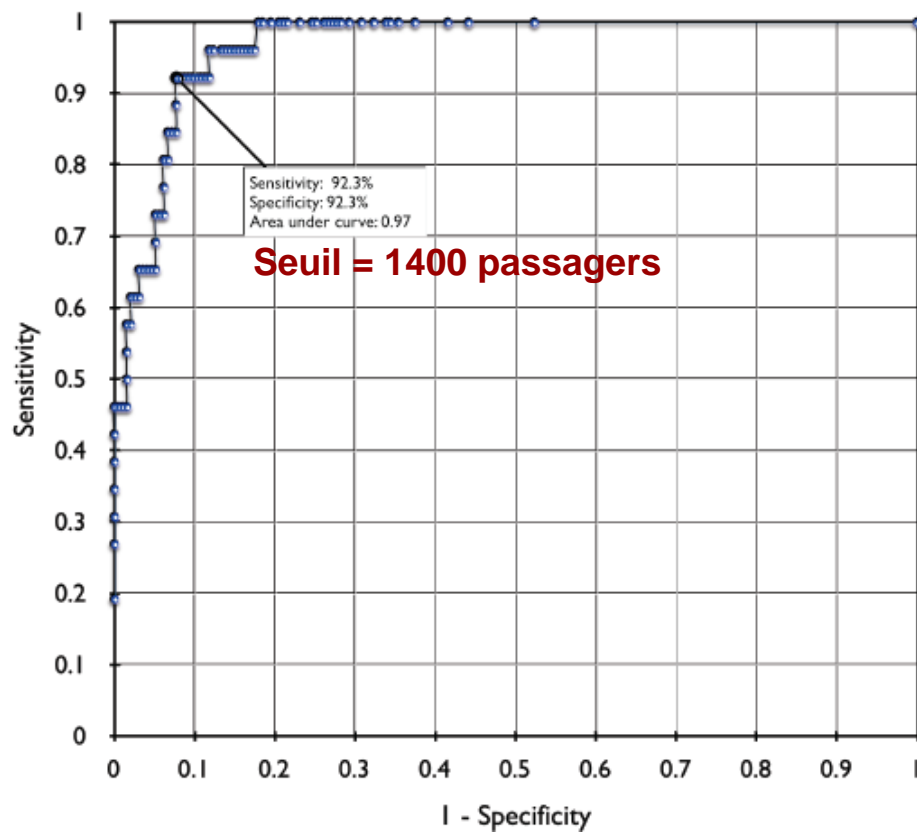
2.35 millions de passagers ont décollé de Mexico pour 1018 villes dans 164 pays entre mars et avril 2008

(données IATA – valeurs stables d'une année sur l'autre)



Rôle des voyages aériens

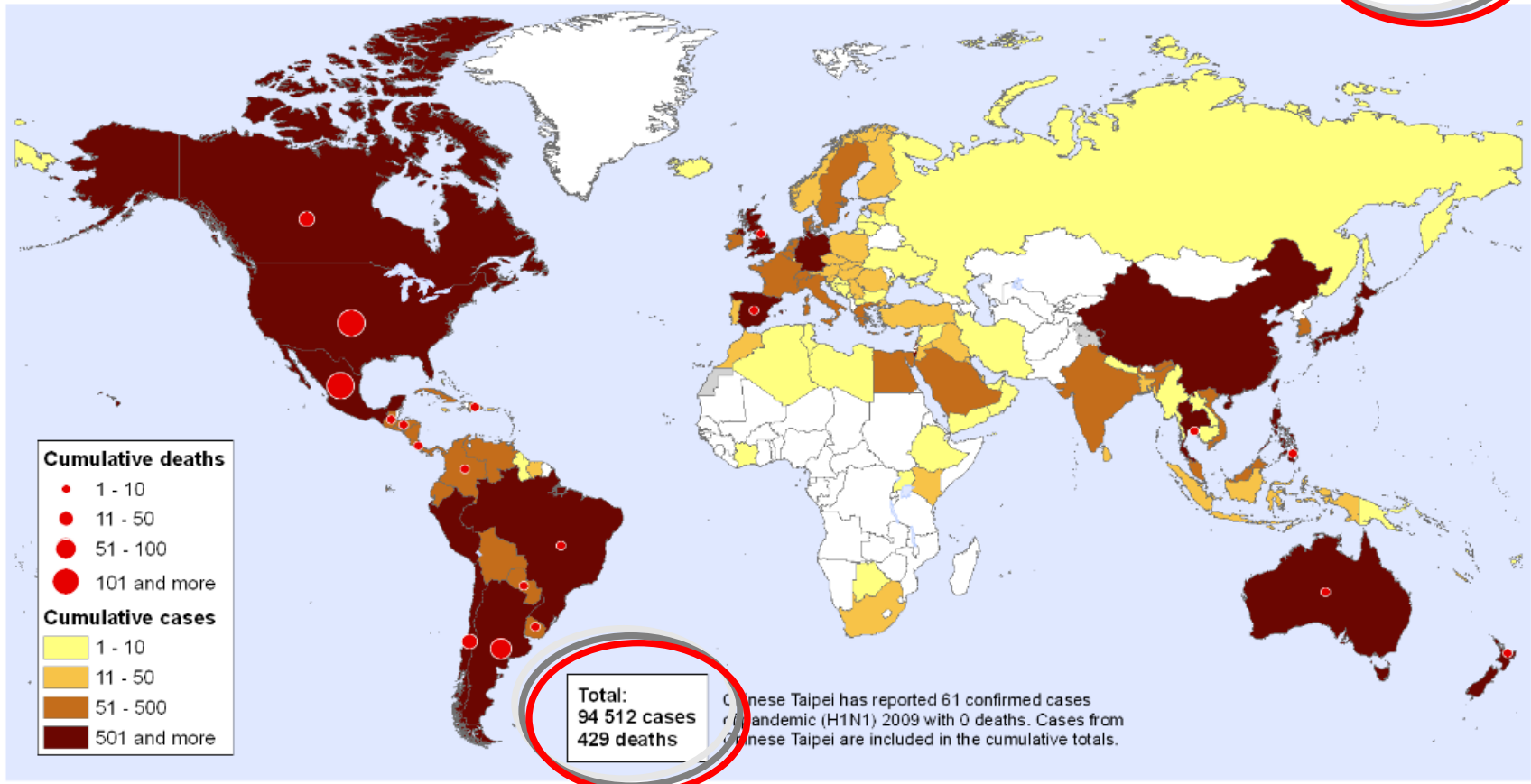
Country Rank	Country	No. of Passengers Arriving from Mexico	Confirmed Importation of Influenza A (H1N1) Virus
1	United States	1,744,665	Yes
2	Canada	149,137	Yes
3	France	47,501	Yes
4	Spain	42,815	Yes
5	Germany	33,448	Yes
6	Cuba	29,123	Yes
7	Argentina	28,789	Yes
8	Italy	24,252	Yes
9	Brazil	23,125	Yes
10	Guatemala	19,719	Yes
11	United Kingdom	17,993	Yes
12	Colombia	16,583	Yes
13	Japan	12,014	No*
14	Chile	11,499	No*
15	Venezuela	11,464	No†
16	Panama	11,238	Yes
17	Costa Rica	10,912	Yes
18	Netherlands	8,942	Yes
19	Peru	8,356	No*
20	Switzerland	6,576	Yes



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

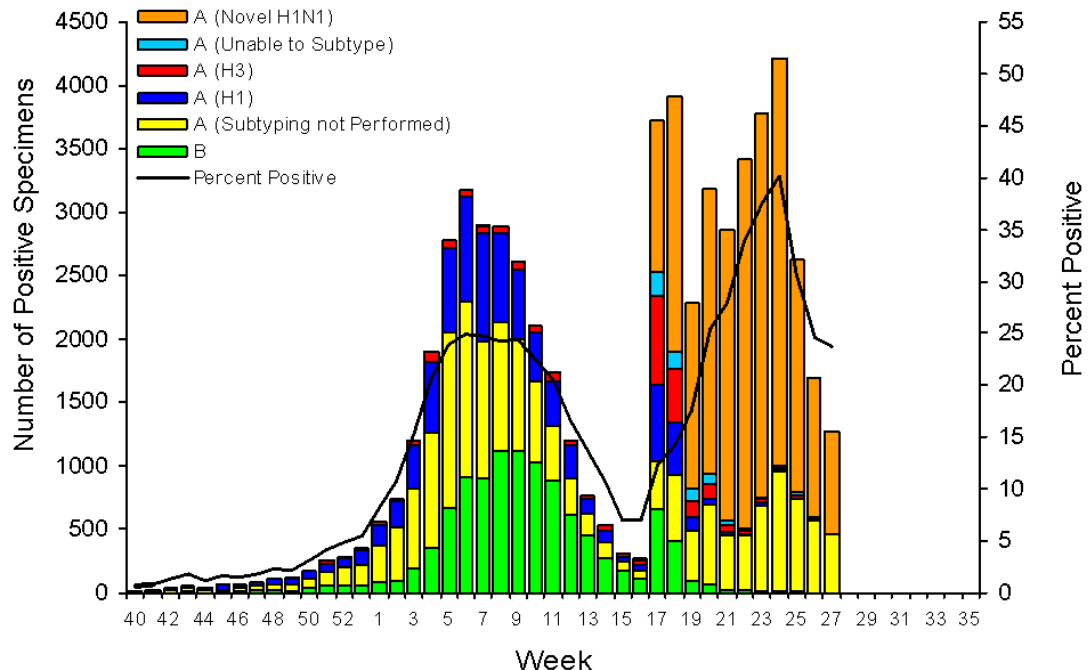


© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 06 July 2009 09:00 GMT

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

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

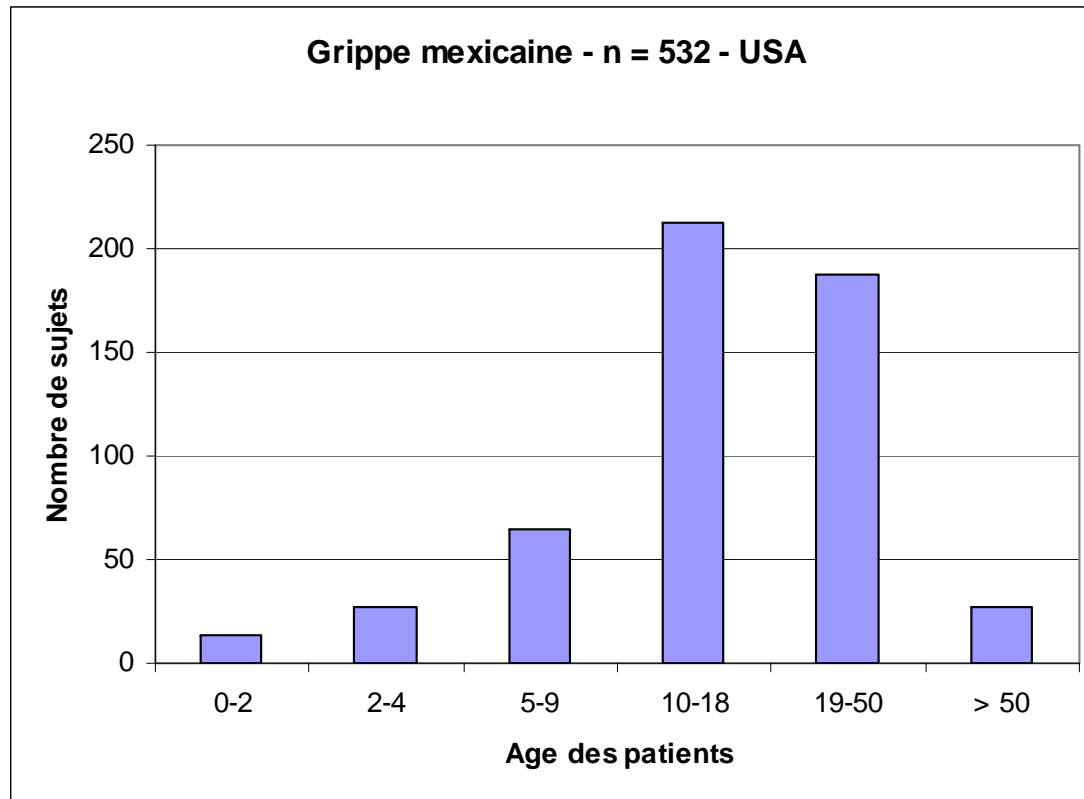
1	Pas de virus émergent
2	Virus émergent dans une espèce
3	Cas humains
4	Cas groupés humains
5	Extension des cas
6	Pandémie
7	Fin de pandémie

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

Phases OMS		Situations du plan français
Situations relatives à la maladie animale		
<i>Période interpandémique OMS</i>		
<i>phase 1</i>	pas de nouveau virus grippal circulant chez l'homme	<i>situation 1</i>
<i>phase 2</i>	pas de nouveau virus grippal circulant chez l'homme, malgré un virus animal occasionnant un risque substantiel de maladie humaine	<i>Épizootie à l'étranger - situation 2A</i> <i>Épizootie en France - situation 2B</i>
Situations relatives à la maladie humaine		
<i>Période d'alerte pandémique (pré-pandémique) OMS</i>		
<i>phase 3</i>	infection humaine par un nouveau virus (pas de transmission interhumaine, ou cas rares et isolés liés à des contacts rapprochés)	<i>Cas humains isolés à l'étranger - situation 3A</i> <i>Cas humains isolés en France - situation 3B</i>
<i>phase 4</i>	cas groupés (« clusters ») de transmission interhumaine limitée et localisée (virus incomplètement adapté aux humains)	<i>Cas humains groupés, limités et localisés à l'étranger - situation 4A</i> <i>Cas humains groupés, limités et localisés en France - situation 4B</i>
<i>phase 5</i>	extension des cas groupés, encore géographiquement localisée (le virus s'adapte à l'homme)	<i>Larges foyers non maîtrisés de cas humains à l'étranger - situation 5A</i> <i>Larges foyers non maîtrisés de cas humains en France - situation 5B</i>
<i>Période pandémique OMS</i>		
<i>phase 6</i>	forte transmission interhumaine dans la population, extension géographique rapide ¹	<i>Pandémie situation 6</i>
<i>Fin de vague pandémique OMS</i>		
<i>phase 6</i>		<i>situation 7</i>

Distribution des cas selon l'âge

USA Mai 2009



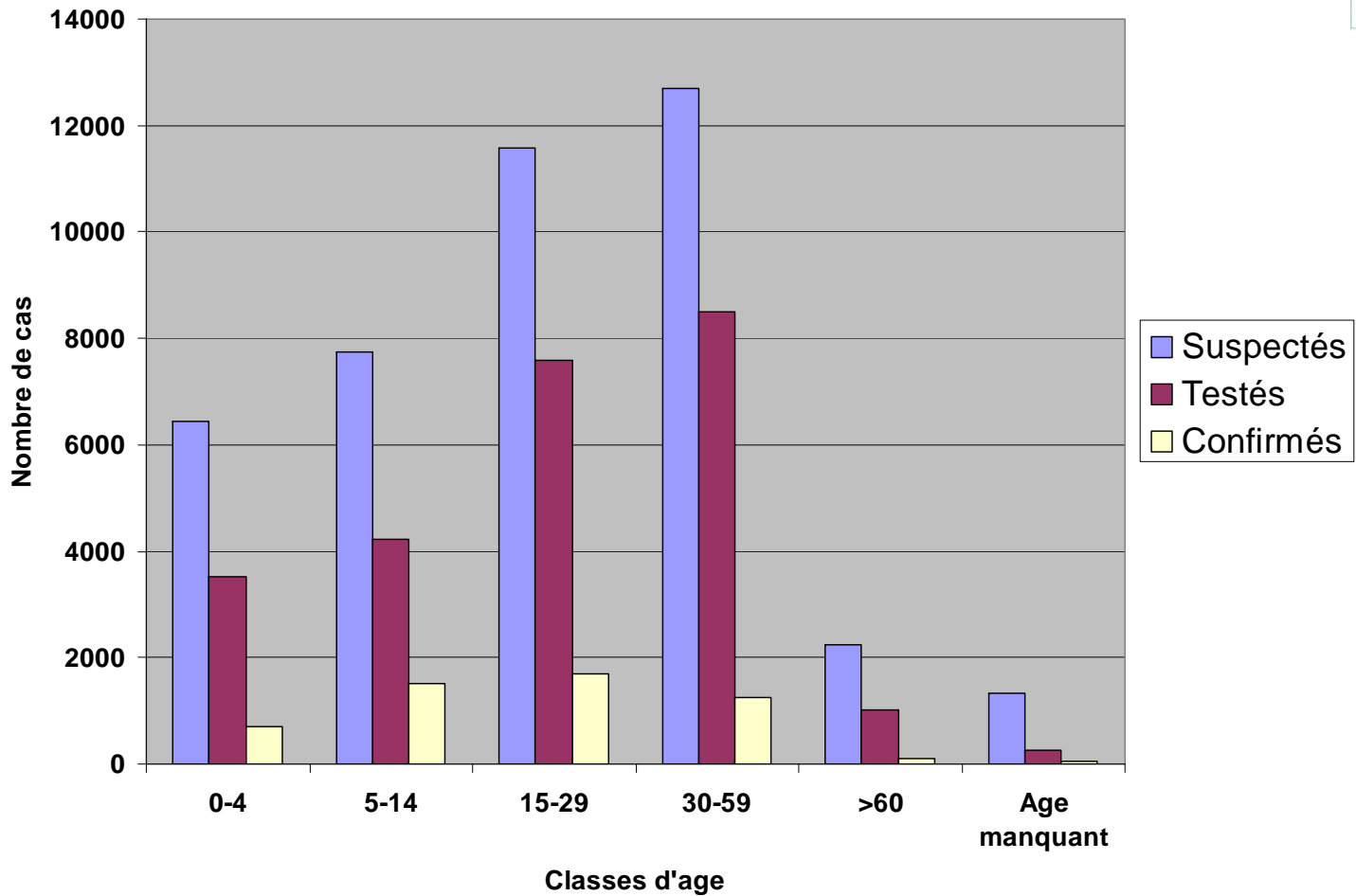
Age médian : 20 ans (3 mois – 81 ans)

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.

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%

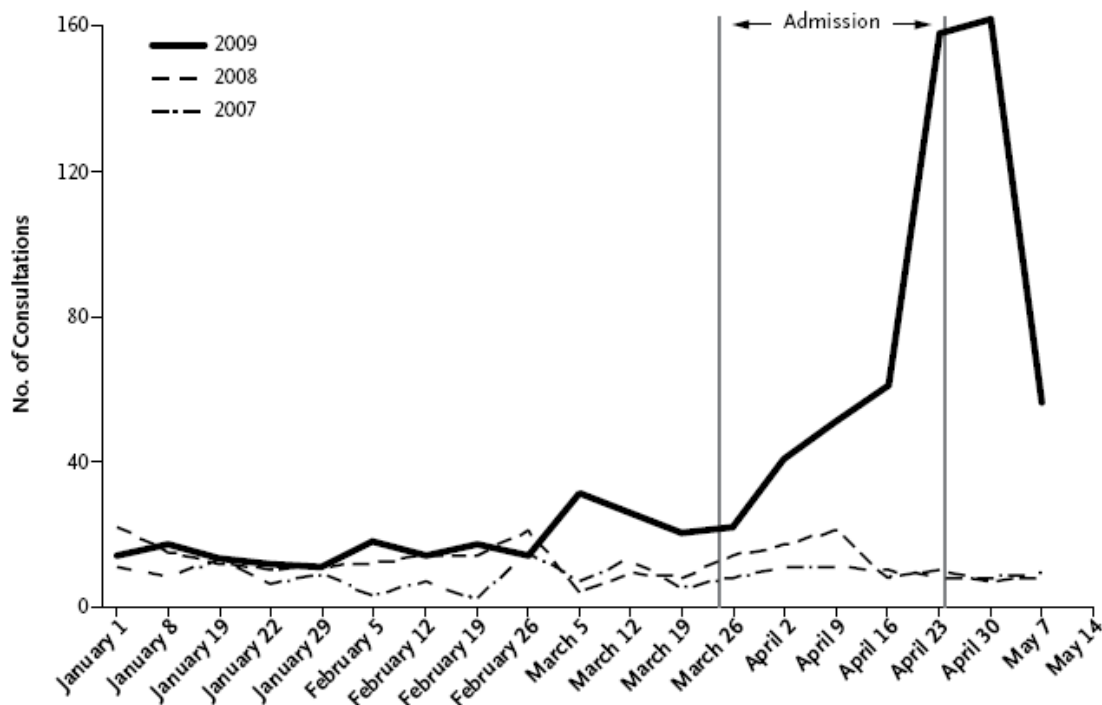
Hospitalisation – Formes sévères

USA Mai 2009

36 patients hospitalisés sur 399 (9%)

•Opacités radiologiques parenchymateuses	11/22	(50%)
•Soins intensifs	8/22	(36%)
•Ventilation mécanique	4/22	(18%)
•Traitement par oseltamivir	14/19	(74%)
•Guérison	18/22	(82%)
•Vaccination saisonnière 2008-2009	3/19	(16%)
Décès	2/36	(6%)

Admission pour pathologie respiratoire aiguë au NIRD à Mexico



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]

NIRD : National Institute of Respiratory Diseases

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)

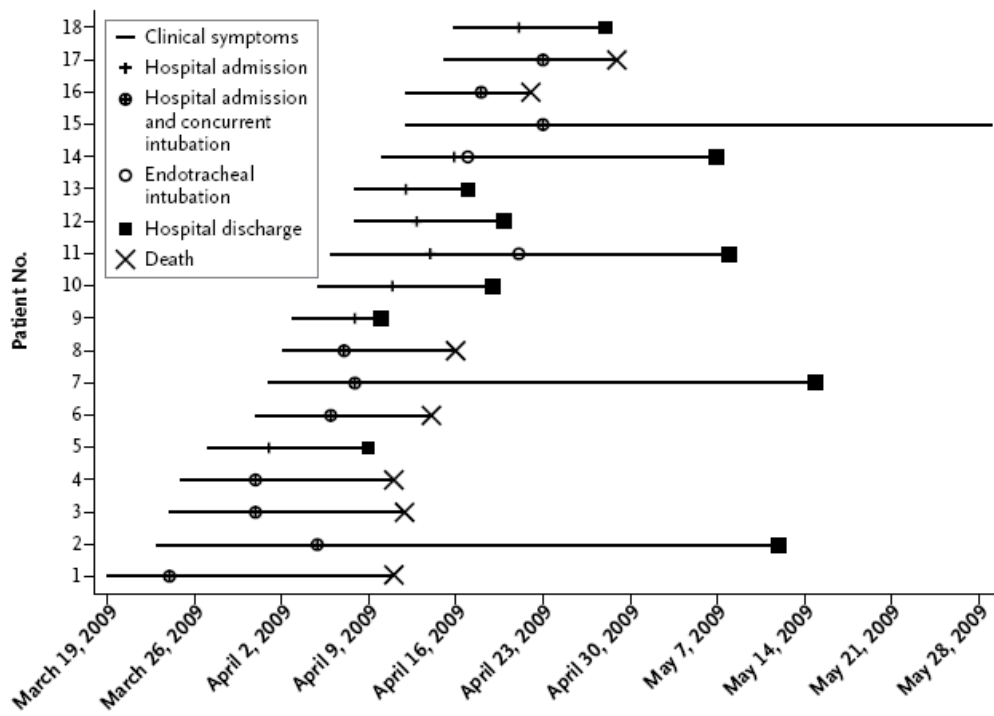
**18 cas
Infectés H1N1**

Infection H1N1 et insuffisance respiratoire

Variable	Value
Days from onset of symptoms to emergency room — median (range)	6 (4–13)
Days from onset of symptoms to death — median (range)	14 (10–23)
Days from admission to death — median (range)	9 (4–18)
Abnormal finding — no./total no. (%)	
Lymphocyte count <1000 per mm ³	11/18 (61)
Creatine kinase >240 U/liter	10/16 (62)
Lactate dehydrogenase >350 U/liter	16/16 (100)

**18 cas
Infectés H1N1**

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]



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
 - PaO₂/FiO₂ basse
- **Pas d'oseltamivir avant admission**
 - 14 après
 - 4 sans oseltamivir survivent

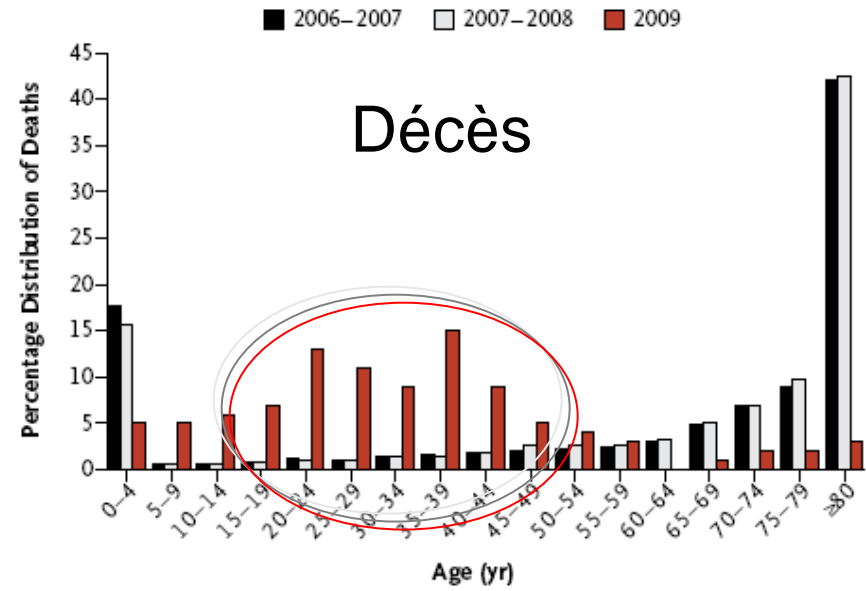
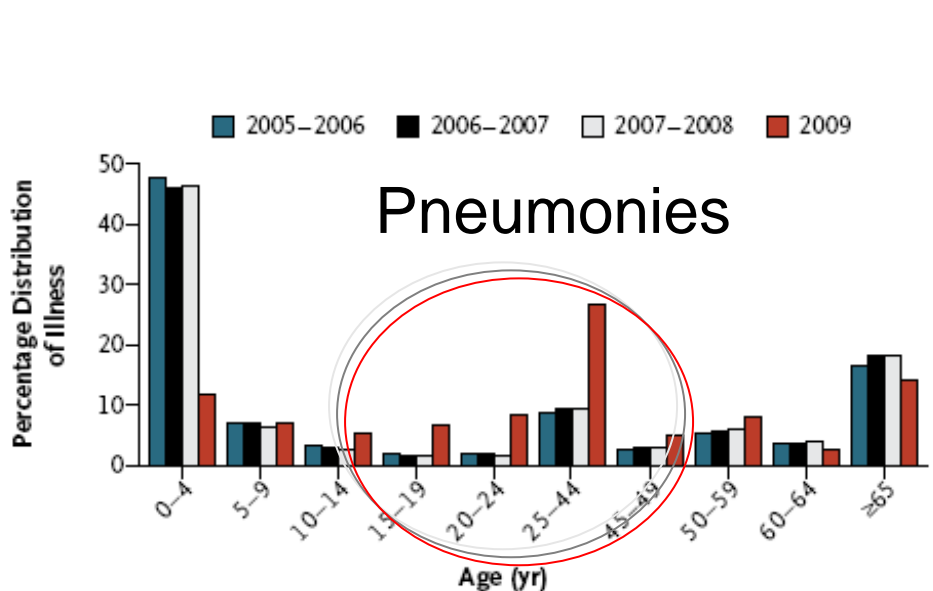
= SDRA

Décès : 58% des sujets ventilés

Atteinte virale prédominante (4 pneumonies nosocomiales)

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

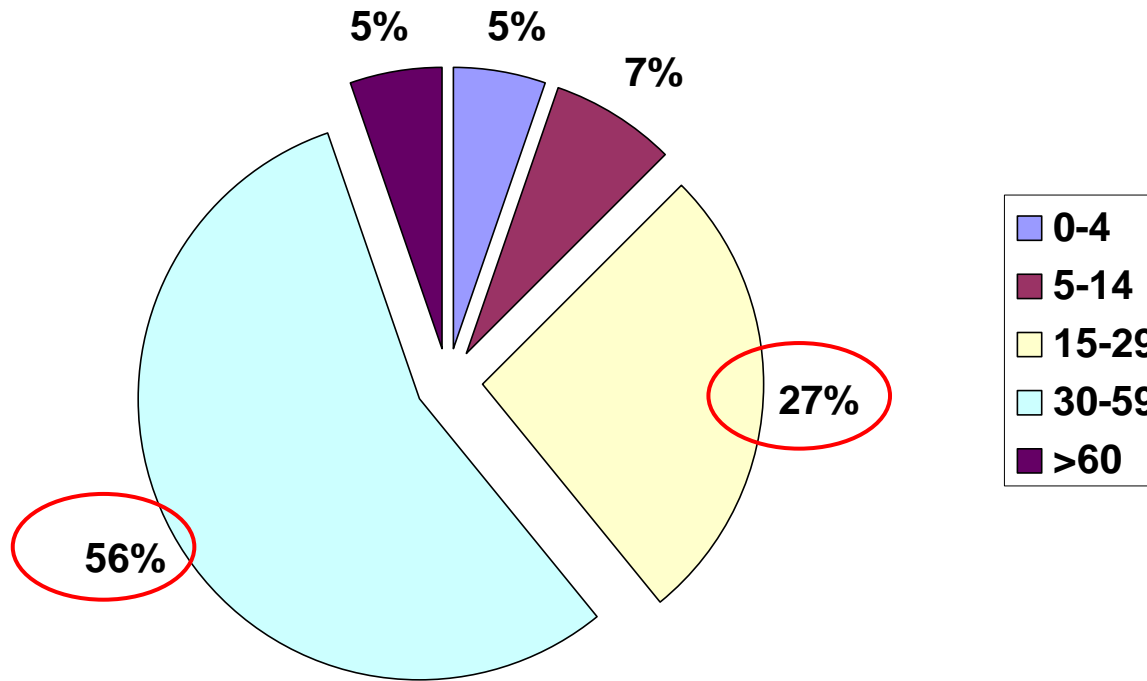
2155 pneumonies : 821 hospitalisation et 100 décès
Pas de connaissance du statut virologique



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

Grippe A H1/N1 - cas mexicains recensés de Mars à Mai 2009
97 décès parmi les 5337 cas confirmés
Répartition selon les classes d'âge



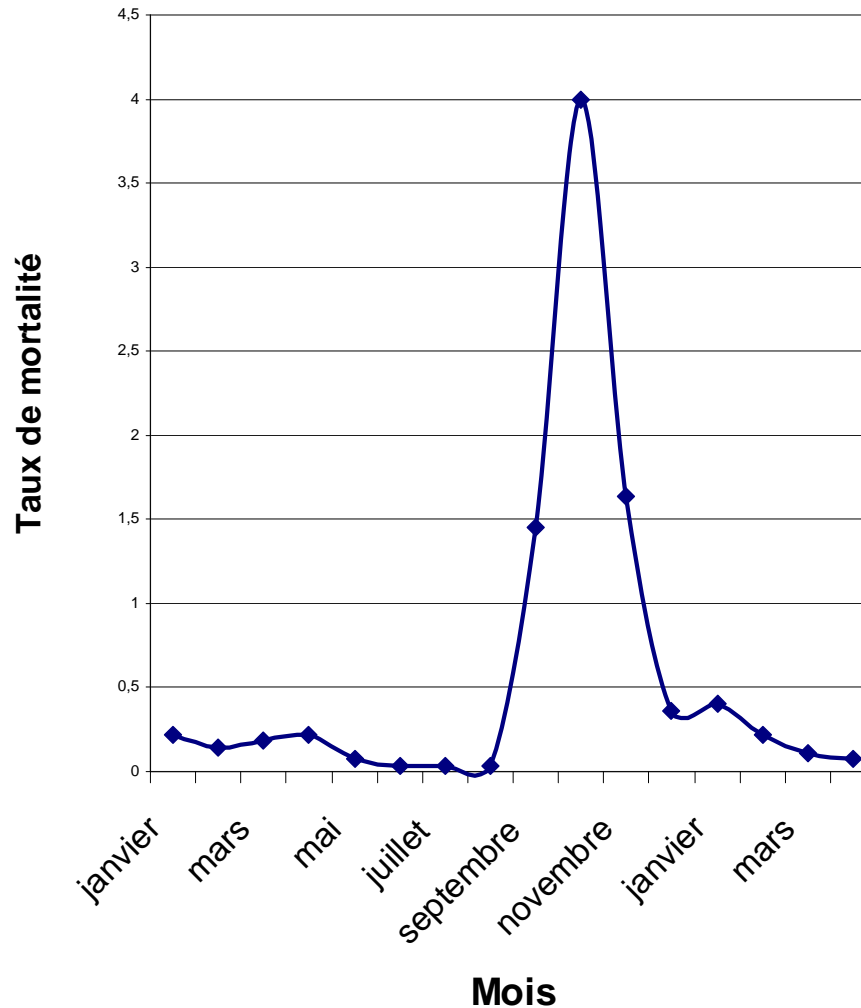
Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. 58(21): p. 585-589.

Difficile de prédire les conséquences de la grippe A(H1N1) 2009

Éléments négatifs

- **Transmission inter-humaine démontrée, efficace
≠ Grippe aviaire H5N1**
- **Diffusion « mondiale » rapide favorisée par le
transport aérien**
- **Virulence peut varier dans le temps (vagues
successives)**

Taux de mortalité pour 1000 soldats US en 1918 Effet de la pandémie grippale



Leonard P. Ayers, *The war with Germany: a statistical summary*, Washington, DC: Government Printing Office

Difficile de prédire les conséquences de la grippe A(H1N1) 2009

Éléments positifs

- Évolution favorable de la majorité des cas décrits (hors Mexique) ≠ Grippe aviaire H5N1
- Des virus H1N1 humains (cependant très différents antigéniquement) ont circulé ces dernières années (notamment l'année dernière en Europe)
- La souche H1N1 des vaccins antigrippaux saisonniers pourrait induire immunité partielle (peu probable)
- Saison peu propice à la circulation des virus grippaux dans l'hémisphère nord (non confirmé et transitoire !)
- Sensibilité au Tamiflu & Relenza
- Vaccin probablement plus facile à mettre au point ?
- Plans « grippe aviaire » déjà en place
- **Moins de sujets « susceptibles » ?**
- **Maladie moins grave ?**

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 de cas groupés

07 07 09

Les médecins doivent signaler :

à la Ddass ou, à défaut, à l'InVS:

- tout épisode de **cas groupés de syndrome respiratoire aigu à début brutal** défini par :
 - la survenue d'au moins 3 cas en une semaine dans une même collectivité (famille, classe, unité de travail...) .
 - et l'absence d'éléments orientant vers un autre diagnostic.

Ces signalements de cas groupés ne sont pas applicables dans les zones où des virus grippaux saisonniers ou autres pathogènes respiratoires saisonniers circulent de manière importante.

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 selon les modalités ci-dessous.

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

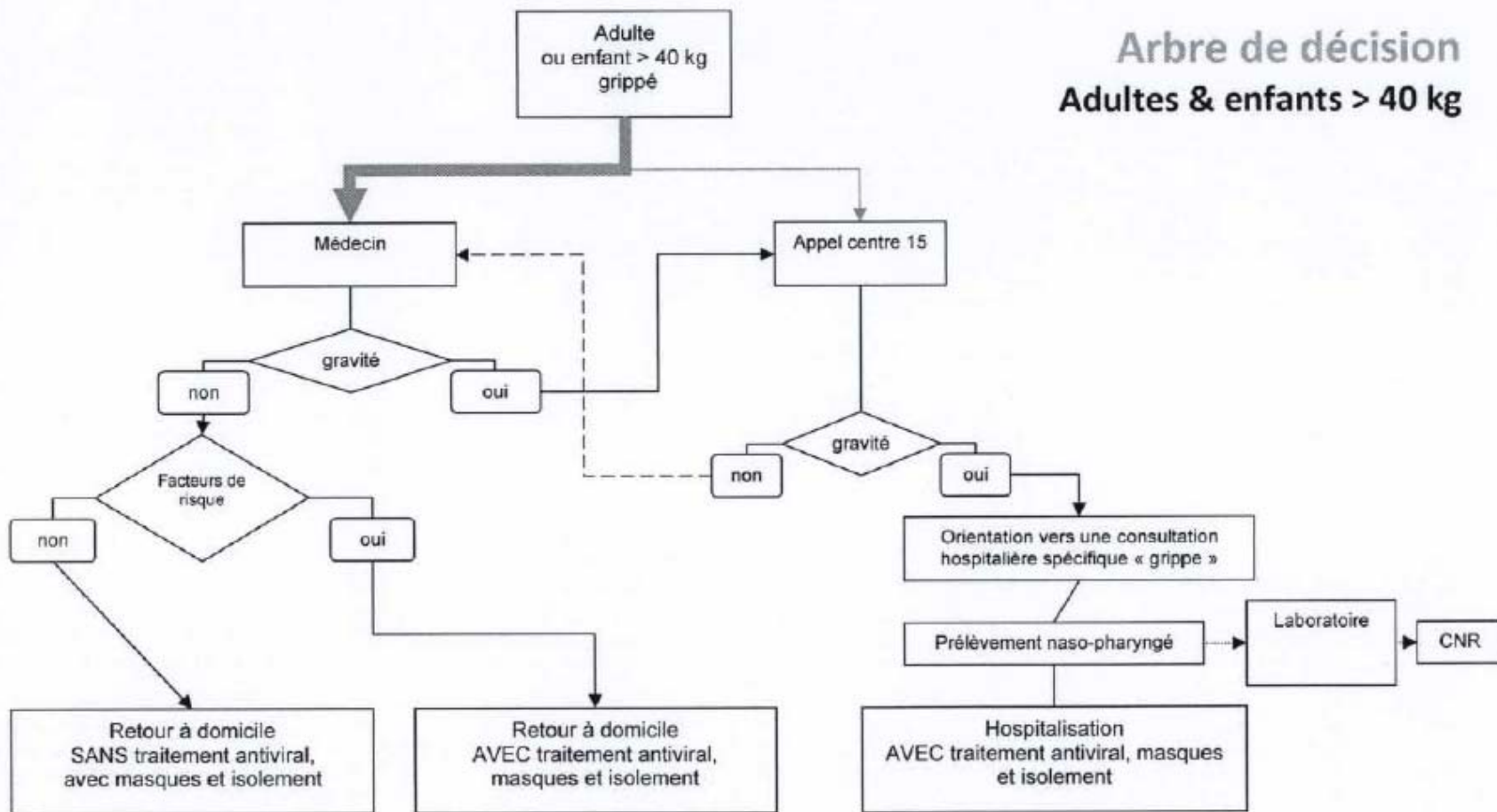
- de préférence par mail à l'adresse grippehospit@invs.sante.fr .
- ou par fax au numéro suivant : 01 80 53 10 00.

Dans le cadre de ces signalements, le numéro de téléphone pour joindre l'InVS est le **0820 42 67 15**.

Prise en charge (1)

DGS - 20 07 09

Arbre de décision
Adultes & enfants > 40 kg



En présence de signes respiratoires, un syndrome fébrile doit entraîner une **consultation hospitalière dédiée avec prise en charge obstétricale concomitante** au cours de laquelle sont recommandées :

- la réalisation d'un prélèvement nasopharyngé pour recherche virologique **et**
- la mise sous traitement antiviral curatif par oseltamivir, quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque.

La grossesse est un facteur de risque en elle-même pour la grippe et notamment le troisième trimestre.

L'hospitalisation **en secteur dédié** d'une femme enceinte présentant un syndrome fébrile associé à des signes respiratoires est conseillée dans les cas suivants

- Présence de signe(s) de gravité maternelle ou foetale et/ou
- Présence d'un facteur additionnel de risque de grippe grave et/ou
- Suspicion de surinfection bactérienne respiratoire haute ou basse et/ou
- Doute sur un autre diagnostic associé.

- **Femmes enceintes**, en particulier au 3ème trimestre
- Personnes, y compris enfants et femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
 - **affections broncho-pulmonaires chroniques**, dont asthme ([NYC Health Department](#)), dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
 - **cardiopathies** congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
 - **néphropathies chroniques** graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
 - **accident vasculaire cérébral** invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
 - **drépanocytoses**, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
 - **diabète insulinodépendant** ou non-insulinodépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
 - **immunodépression** y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH (CD4 <350 /mm³), asplénies anatomiques ou fonctionnelles ;
 - **obésité morbide** avec un Indice de Masse Corporelle > à 40 [MMWR du 17 07 09](#)
 - alcoolisme avec **hépatopathie chronique**.
- Sujets de 65 ans ou plus [*les sujets de plus de 65 ans sembleraient relativement moins sensibles à l'infection H1N1*] ;
- Personnes séjournant dans un établissement de santé de **moyen ou long séjour**, quel que soit leur âge.

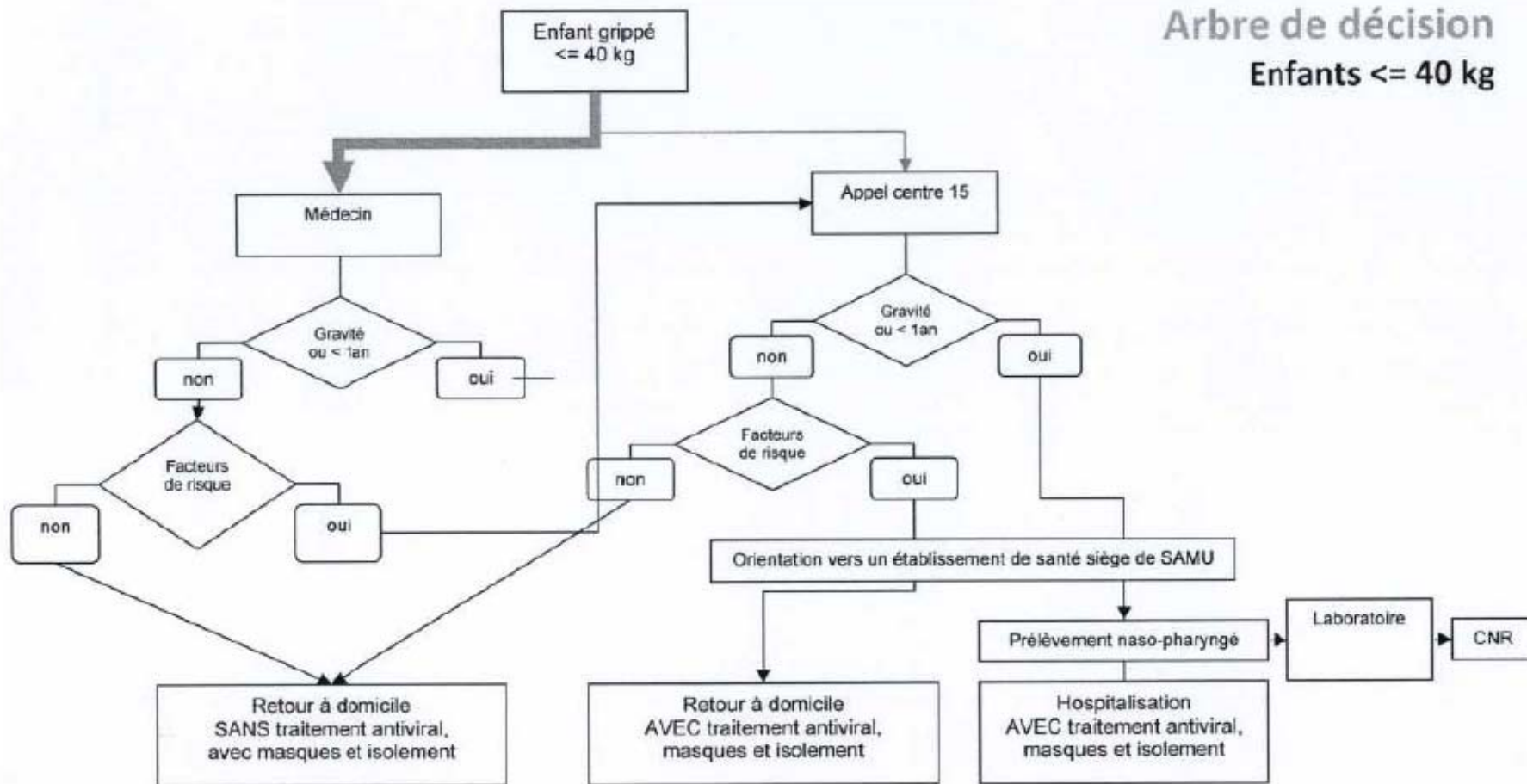
Personnes à risque de complications de grippe à virus A(H1N1) pouvant justifier d'un traitement par anti-viral

- En dehors des formes graves ou compliquées, il est essentiel de mettre en place un traitement antiviral au plus tard dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.
- Une information des patients est indispensable en vue d'une prise en charge rapide et adaptée en cas d'aggravation clinique (par ex.: persistance ou reprise de la fièvre). Dans ce cas il doit leur être indiquée la nécessité de solliciter alors le SAMU-Centre 15, en lien avec le médecin traitant.

Prise en charge (2)

DGS - 20 07 09

Arbre de décision
Enfants <= 40 kg



Nourrissons 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 d'un an, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes :

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

Pour les moins de 3 mois, en l'absence de forme galénique adaptée de Tamiflu, une période d'observation à l'hôpital doit permettre de juger de la tolérance de la fièvre et de la capacité de l'enfant à s'alimenter.

= prélèvement systématique avant traitement

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

Sont considérés à risque **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.

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)
- 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.

Un seul de ces cas de figure est suffisant pour la mise sous traitement antiviral curatif.

S'assurer de l'absence d'aggravation dans les 24-48 heures suivant la consultation

Femmes enceintes

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

Nourrissons de moins d'un an

Les critères cliniques d'un cas possible de grippe A(H1N1)v sont une fièvre supérieure ou égale à 39°C **associée ou non à :**

- symptômes respiratoires signant une atteinte des voies aériennes supérieures ou inférieures ;
- troubles digestifs ;
- convulsions.

Traitement curatif

Nourrissons de moins de 1 an

Recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 6 août 2009 susceptibles d'actualisation en fonction de l'évolution des données.

La conduite à tenir en cas de suspicion de grippe survenant chez un nourrisson de moins d'un an est présentée, en fonction de l'âge et de la présence ou non de facteurs de risque de grippe grave (FDR)², dans le tableau ci-dessous :

	Prélèvement nasopharyngé	Traitement antiviral	Consultation hospitalière dédiée
0-5 mois avec FDR	oui	oui	oui
0-5 mois sans FDR	oui	oui	oui
6-11 mois avec FDR	oui	oui	oui
6-11 mois sans FDR	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>

Les formes cliniques graves sont hospitalisées³ et traitées, quel que soit l'âge et la présence ou non de facteurs de risque.

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 (en particulier chez le nourrisson de moins d'un an ou chez la femme enceinte) aux centres régionaux de pharmacovigilance.
- 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.**
- Il doit être indiqué au patient de sensibiliser ses contacts étroits à la nécessité de solliciter le SAMU-Centre 15, en lien avec le médecin traitant, en cas de survenue de signes évocateurs de grippe afin qu'une prise en charge précoce (dont mise éventuelle sous traitement dans les 48h après la survenue des premiers signes) et adaptée leur soit assurée.

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*).

Femmes enceintes

Lors de la suspicion d'un 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.

Chimioprophylaxie Enfants de moins de 1 an

	Nourrisson de moins d'un an non malade		Entourage familial	
	Traitement antiviral	Hospitalisation	Cas index	Prophylaxie des autres personnes
0-5 mois avec FDR	« Préemptif »*	Hospitalisation en présence du moindre signe d'aggravation par rapport à son état de base	Prélèvement et traitement antiviral curatif	oui
0-5 mois sans FDR	non	Conseiller de reconsulter rapidement en cas de fièvre ± symptômes respiratoires pour mise en route <i>rapide</i> d'un traitement antiviral curatif		oui
6-11 mois avec FDR	« Préemptif »*	Hospitalisation en présence du moindre signe d'aggravation par rapport à son état de base		oui
6-11 mois sans FDR	non	Conseiller de reconsulter rapidement en cas de fièvre ± symptômes respiratoires pour mise en route <i>éventuelle</i> d'un traitement antiviral curatif		non

* « Préemptif » : il s'agit d'un traitement à visée prophylactique mais à doses curatives c'est à dire oseltamivir à la dose de 2 à 3 mg/kg chez les 0-5 mois ou 3 mg/kg chez les 6-11 mois, deux fois par jour, pendant cinq jours. Ce type de traitement ne concerne que ces nourrissons très vulnérables face à la grippe.

- 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 :
 - Boite de masques anti-projections (chirurgical)
 - Traitement anti-viral
 - Masques (gratuits) et oseltamivir (remboursé par AM) livrés via grossistes répartiteurs

Centre National de Référence : Institut Pasteur

Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires

**La RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé
est le test diagnostique de référence**

Diagnostic « rapide » ?

- Certitude = RT-PCR ad hoc
- Test de diagnostic rapide ? Place imprécise
 - Entre le 20 04 et le 30 05 US Navy : 3066 échantillons de « grippés »
 - 273 = grippe « mexicaine » (8,9%)
 - 18 = H1N1 saisonnier (0,6%)
 - 31 = H3N2 (1,0%)
 - **Test de diagnostic rapide Quidel® positif**
 - Grippe mexicaine 20/39 : **sensibilité 51%** (IC95 : 35-67)
 - H1N1 saisonnier 12/19 : sensibilité 63% (IC95 : 39-82)
 - H3N2 6/19 : sensibilité 31% (IC95 : 14-57)
 - **Spécificité : 99% (IC95 ??)**
 - **prévalence de 10% du A H1N1 « mexicain » : VPP = 85% VPN = 95%**
prévalence de 50% du A H1N1 « mexicain » : VPP = 98% VPN = 67%

Un test négatif ne permet pas d'affirmer l'absence de grippe !

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[®]
 - 49% pour Directigen EZ Flu A+B[®]
 - 69% pour QuickVue Influenza A+B[®].

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

CDC

Conseils pour les patients hospitalisés

- **Isolement en chambre individuelle
(au mieux renouvellement 6 à 12 volumes air/heure)**
- **Porte fermée**
- **Masque chirurgical**
- **Hygiène des mains (lavage fréquent, SHA)**
- **Précautions standard + gouttelette + contact**

Conseils pour les soignants

Habillage avant d'entrer pour tout soignant

- masque de protection respiratoire de type FFP2
- hygiène stricte des mains par friction avec SHA nécessaire (mains et avant bras) avant d'entrer et de sortir de la chambre
- surblouse
- lunettes de protection en cas d'exposition aux sécrétions respiratoires
- gants Vinyl/Latex sans poudre non stériles, à usage unique, en cas d'exposition aux liquides biologiques, et pour tout contact avec le patient.

Conseils pour les soignants

Déshabillage avant/pendant sortie de la chambre

- **Dans la chambre** retirer la surblouse et les gants s'ils sont portés, les éliminer dans un sac DASRI (JAUNE) présent dans la chambre, faire une friction avec SHA des mains, et sortir de la chambre.
- **Hors de la chambre**, retirer les lunettes de protection (si elles sont portées) et les désinfecter au Surfasept
- Puis retirer le masque de protection respiratoire (FFP2)
- Faire une seconde friction des mains avec SHA.
- Nettoyage du matériel médical utilisé avec solution désinfectante

- **Les soins doivent être regroupés**
- **Draps, couvertures, linge, circuit BMR.**
- **Pour l'alimentation : couverts standard**

- **La contagiosité est liée avant tout aux sécrétions respiratoires +++**
- **et possiblement aux matières fécales**
- **Le sang, le sérum, les urines ne sont pas contaminants**

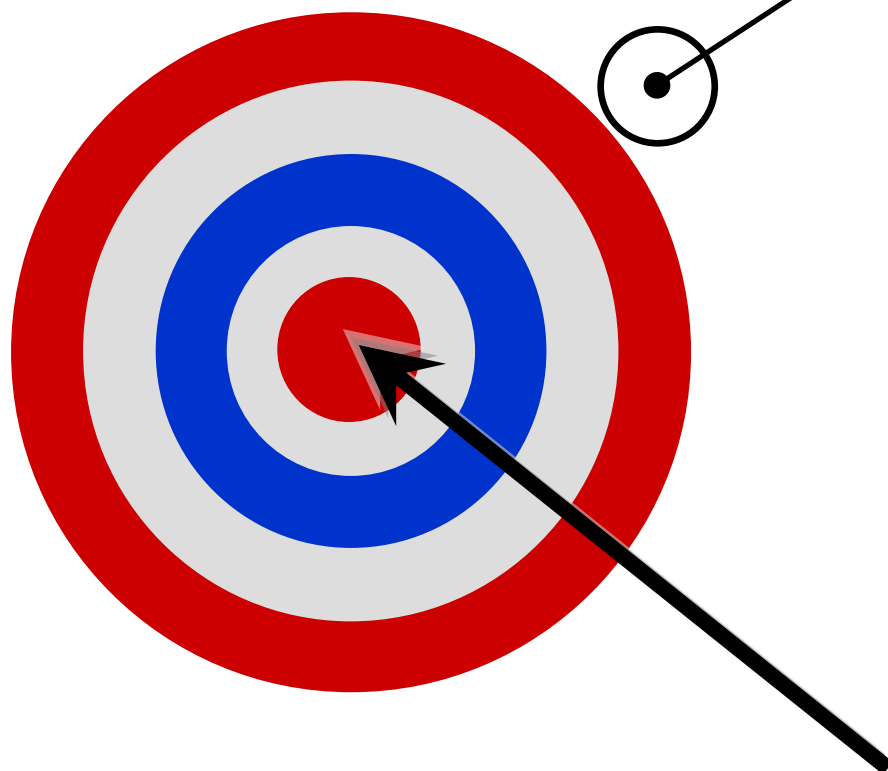
Conseils pour les personnes à domicile

- **Antiviral non systématique (justifié par facteurs de risque)**
- **Rester à domicile 7 jours**
 - Pas de travail
 - Pas d'école
- **Boissons**
- **Antipyrétique-antithermique (pas d'aspirine)**
- **Protéger la bouche et le nez en cas de toux ou d'éternuement puis lavage des mains (masque anti-projections)**
- **Eviter les contacts avec les autres (coup de fil > visite)**
- **En cas d'aggravation ou persistance de la fièvre : appel médecin traitant ou 15**

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 +++

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® (oseltamivir)
Relenza® (zanamivir)

La précocité du diagnostic et du traitement antiviral est essentielle

- **Bénéfice maximum si traitement précoce.**
- **Les essais cliniques ont montré que plus le traitement antiviral est instauré tôt, plus la maladie est de courte durée.**
 - ↳ **Ainsi quand le traitement est pris dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes, la durée de la maladie est réduite de 3 jours.**
- **le traitement antiviral réduit la fréquence des complications infectieuses, telle l'otite moyenne aiguë.**
- **En diminuant le portage viral nasal (virus présent dans les muqueuses nasales), les antiviraux limitent la contagiosité du virus.**

Tamiflu® en pratique

- **Gélules 75 mg ou suspension buvable (enfant)**
- **Traitement curatif**
 - 75 mg matin et soir - 5 jours
- **Traitement prophylactique**
 - 75 mg par jour - 10 jours
- **Chez l'enfant de moins de 40 kg : selon le poids**
- **Adapter la dose chez l'insuffisant rénal**
- **Pas d'AMM chez l'enfant de moins d'un an et chez la femme enceinte. Le rapport bénéfice/risque paraît en faveur de son utilisation lors d'un cas confirmé**

Oseltamivir chez l'enfant de moins de un an

AFSSAPS 06/08/09

Traitement curatif :

- 2 à 3 mg/kg et 2 fois par jour pendant 5 jours en traitement chez le nourrisson de 0 à 5 mois
- 3 mg/kg et 2 fois par jour pendant 5 jours en traitement chez le nourrisson de 6 à 12 mois.

Traitement prophylactique post exposition :

- 2 à 3 mg/kg une fois par jour pendant 10 jours chez le nourrisson de 0 à 12 mois.

Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer en fonction d'informations à venir.

En l'absence de disponibilité de la solution buvable de 12 mg/ml de Tamiflu®, il peut être nécessaire de préparer une solution buvable à partir des gélules de Tamiflu® commercialisées en France. Cette formulation liquide est réservée aux enfants de moins de 1 an pour lesquels une dose inférieure à 30 mg par prise doit être administrée (patients de moins de 10 kg).

Instructions pour la préparation d'une solution à partir des gélules de Tamiflu®

AFSSAPS 06/08/09

Il est recommandé d'utiliser une gélule de Tamiflu® 75 mg pour la préparation extemporanée de la solution buvable du fait de sa facilité d'ouverture.

- Verser 7,5 ml d'eau à l'aide d'une seringue de 10 ml dans un petit récipient (bol, verre,...).
- Ouvrir délicatement la gélule de Tamiflu® au dessus du récipient et verser toute la poudre.
- L'ensemble doit être mélangé pendant environ 2 minutes avec la seringue. Il est possible qu'il reste des petites particules en suspension qu'il n'est pas nécessaire d'éliminer.

La concentration de Tamiflu® ainsi obtenue est de 10 mg par ml de solution.

- Aspirer le volume nécessaire de la solution avec la seringue.
- Le volume à prélever est à déterminer en fonction de la dose calculée selon le poids de l'enfant. 1 ml est égal à 10 mg de Tamiflu®.
- Pour masquer le gout amer du produit, il est fortement conseillé de mélanger le volume prélevé dans un second récipient avec une petite quantité d'eau sucrée ou d'aliments sucrés (par exemple compote).
- Veiller à ce que tout le volume de ce mélange soit entièrement administré à l'enfant.

Cette préparation doit être immédiatement utilisée après reconstitution.

Ne pas réutiliser, ni conserver cette préparation extemporanée, ni la préparer à l'avance y compris en milieu hospitalier en l'absence de données sur la stabilité et les conditions éventuelles de conservation.

Découverte de virus résistants à l'oseltamivir (Tamiflu)

- 8 JUILLET 2009 OMS - GENÈVE
- Les autorités du Danemark, du Japon et de la Région administrative spéciale de Hong Kong ont informé l'OMS de l'apparition de **virus H1N1 résistants à l'oseltamivir**
- Ces virus ont été découverts **chez trois patients** qui n'ont pas été gravement atteints et qui ont tous guéri.
- Les enquêtes n'ont pas retrouvé de virus résistants parmi les proches contacts de ces trois personnes.
- Les virus étaient toujours sensibles au zanamivir.
- Sur la base des informations actuelles, ces cas de résistance semblent donc sporadiques.
- Les médicaments antiviraux restent un élément essentiel de l'action de la santé publique **lorsqu'ils sont utilisés conformément aux recommandations.**

L'utilisation des antiviraux en dehors des recommandations risque de favoriser l'émergence de résistance du virus à ces produits

Relenza[®] en pratique

- **Poudre pour inhalation (20 doses par boîte)**
 - Inadapté chez enfant < 5 ans
- **Traitement curatif**
 - Deux inhalations x 2 par jour - 5 jours
- **Traitement prophylactique**
 - Deux inhalations par jour - 10 jours
- **Pas d'adaptation posologique particulière**
- **Risque de bronchospasme (attention si asthme ou BPCO)**
- **Apprécier bénéfice/risque chez la femme enceinte**

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/mm³ (rapport d'experts 2008)**

Pour les adultes, le schéma vaccinal comporte une infection 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.

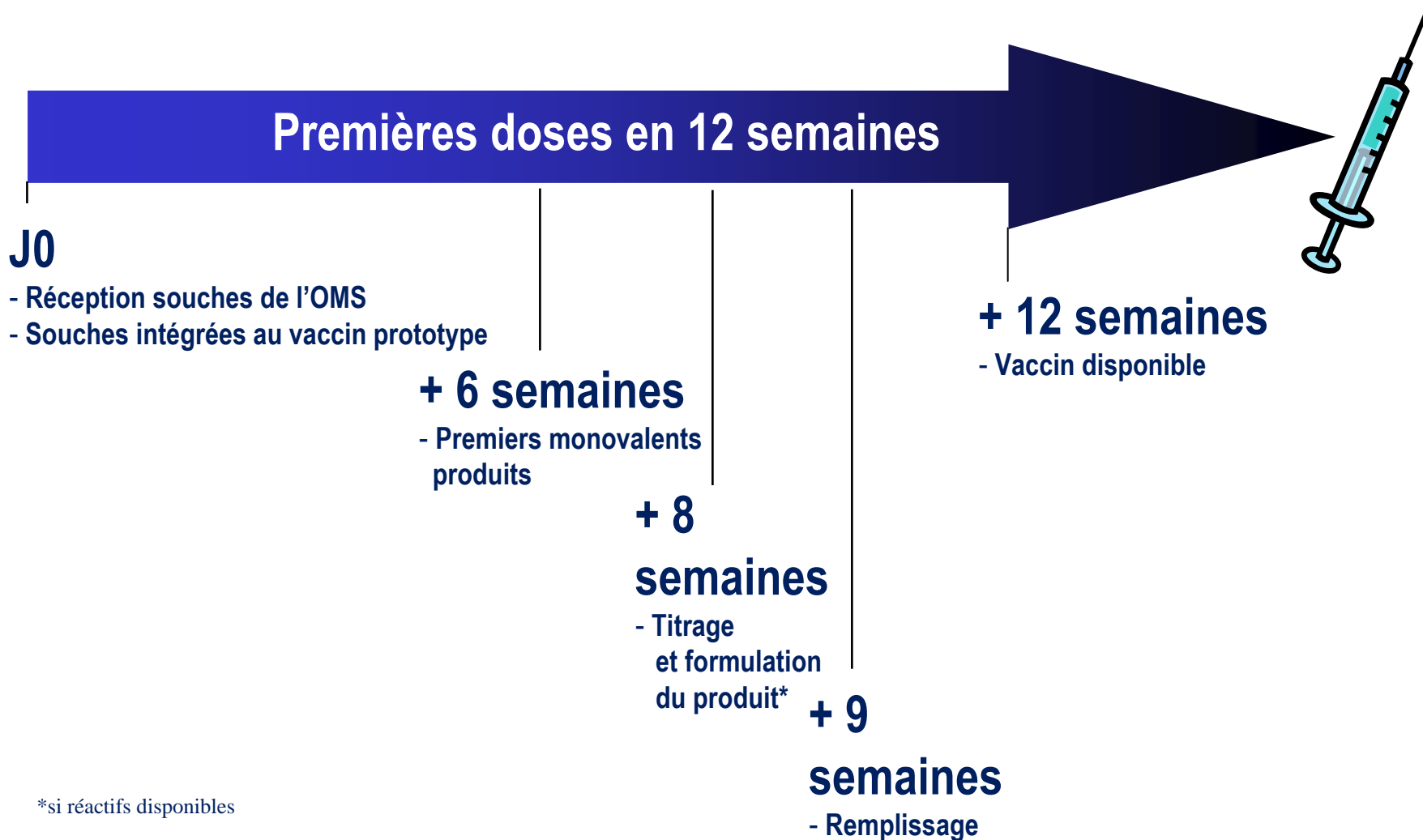
Pourquoi ne pas vacciner tout le monde contre le pneumocoque ?

- Les vaccins polysaccharidiques pourraient entraîner à terme une diminution de la réponse en anticorps¹... c'est un sujet débattu !
- Risque d'émergence de pneumocoques de sérotype non ciblé par le vaccin... données limitées²
- Efficacité discutée chez l'adulte^{3,4,5} mais recommandation OMS⁶
- 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 premières doses de vaccin grippe pandémique pourraient être disponibles 3 mois après réception des souches de l'OMS



*si réactifs disponibles

Sites internet d'intérêt

- <http://grippe.sante.gouv.fr>
- http://www.grog.org/grippe_porcine.html
- InVS <http://www.invs.sante.fr>
- Ministère de la santé <http://www.sante-sports.gouv.fr>
- CDC <http://www.cdc.gov/swineflu>
- OMS <http://www.who.int/en>
- ECDC <http://ecdc.europa.eu>

Le pire n'est pas certain

...

mais il faut s'y préparer