

GRIPPE A H1N1v

- What else ?

Grippe A

- Tout est disponible, actualisé sur internet

- Ministère de la santé

- <http://www.sante-sports.gouv.fr/grippe/prise-charge-vos-patients/prise-charge-vos-patients.html>

- INVS

- http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/index_h1n1.htm

Quelques rappels de virologie...

- Virus de la grippe = Influenzae

- Très ancien

- Virus à ARN

- Virologie médicale: A Marmette éditions C et R

- http://books.google.com/books?id=DGQQk2ysULYC&printsec=frontcover&hl=fr&source=gbs_v2_summary_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false

Quelques rappels de virologie...

- Virus A : évolution sous forme de **pandémies**
(tous les 10 à 30 ans)
- Virus B : moins virulent.
- Épidémies intercurrentes** en nombre variable
- Virus A humain **mais aussi animal**,
contrairement au virus B

Transmission

- **Transmission inter-humaine** : par gouttelettes (toux, éternuement, parole)
- **Contact** : persistance du virus sur les mains: 5 min
- Explique les moyens de prévention de la propagation (et leur importance)
- Incubation 5-7 jours, contagiosité 7-10 jours, début de contagiosité 24 h avant signes cliniques

Quelques rappels de virologie...

- 2 principales glycoprotéines de surface :

- **Hémagglutinine (HA)**

- Fixent le virus sur les récepteurs cellulaires.
- Permettent l'infection des cellules

- **Neuraminidase (N)**

- Permet la libération des particules virales néo-synthétisées,
- Dissémination dans l'épithélium respiratoire.

- **Variabilité+++**, induisent la réponse immunitaire

- Seuls les anticorps anti-HA sont susceptibles de prévenir la survenue de l'infection

Quelques rappels de virologie...

- Variabilité: deux types
- 1 Glissement antigénique : progressif
- 2 Saut antigénique : brutal

Glissement antigénique

- Différences mineures d'une souche à l'autre: hétérogénéité des souches
- Mutations ponctuelles (délétion, insertions courtes, réassortiment...)
- Sélection ensuite des mutants par une population immunisée.
- Persistance des Ac dans la population générale

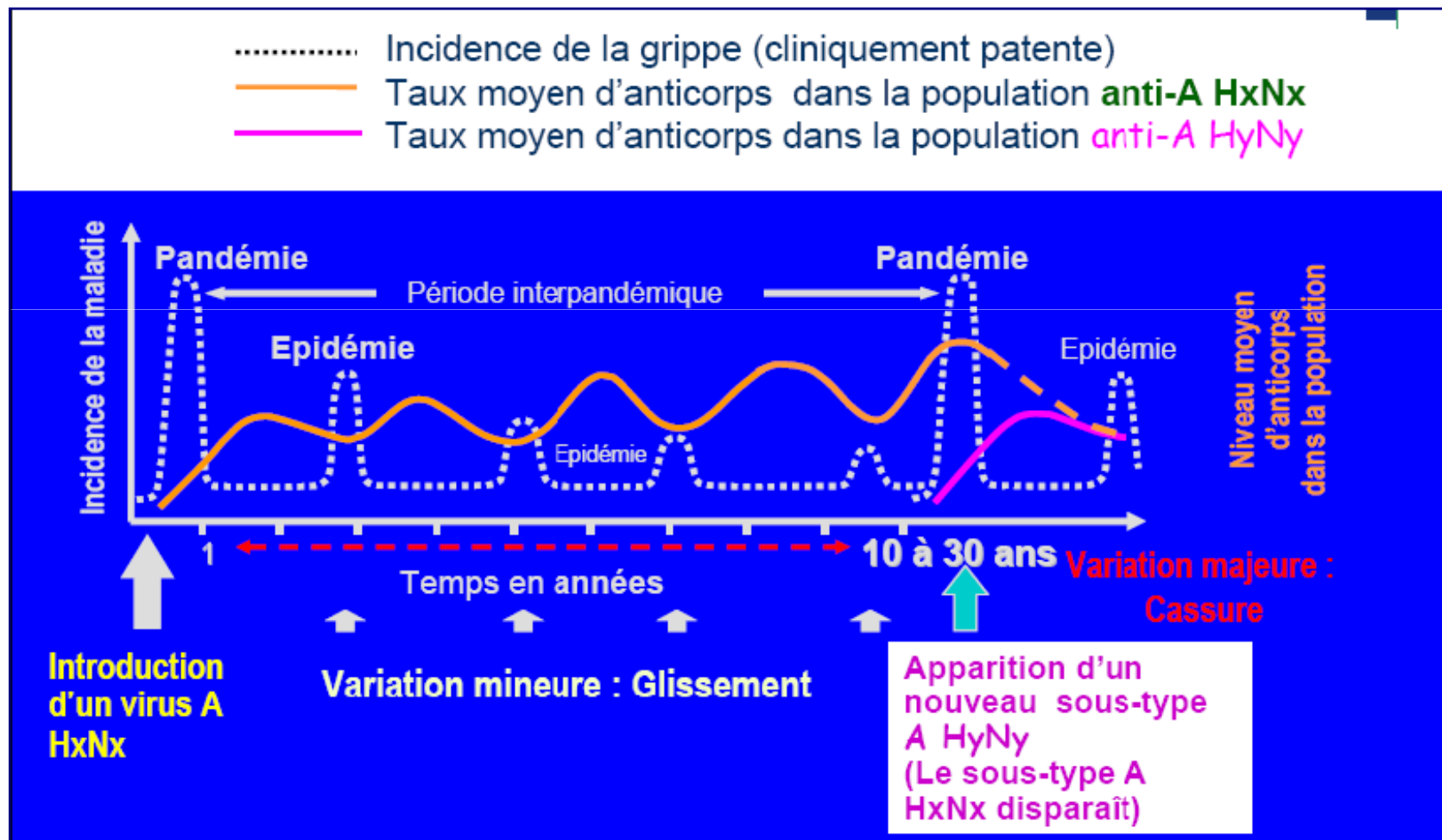
Saut antigénique

- Création d'un **virus nouveau** par **transmission directes des sources animales** (porcin, aviaire, équins....mais pas les bovins)
- Réassortiment génétique** entre souche humaine et animale (combinaison des ARN).
- Risque de **pandémies** : aucun anticorps présent dans la population contre ce nouveau variant....

Les Variations Antigéniques des Virus Influenza Humains

	Cassures	Glissements
Types	Type A	Types A et B
Mécanismes	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements majeurs des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	Majeures	Mineures
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas ou peu d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée entre deux variants consécutifs
Épidémiologiques	Pandémies	Épidémies annuelles

Épidémiologie de la Grippe



Les Quatre Grandes Pandémies Grippales du XX^{ème} Siècle

Pandémie	Date	Décès (millions)	Virus impliqué	Index de sévérité
Grippe espagnole	1918-1920	30 à 100	A(H1N1)	5
Grippe asiatique	1957-1920	1 à 1,5	A(H2N2)	2
Grippe de Hong Kong	1968-1969	0,75 à 1	A(H3N2)	2
Grippe A(H1N1)v	2009	?	A(H1N1)	?

H1 N1v

- Vieux virus : premier cas isolé en 1930
- Plus récente épidémie décrite: 1976 aux USA
- Émergence en 2009 d'un nouveau virus par réassortiment génétique (homme-porc)**
- Pas d'Ac. spécifiques contre ce virus dans la population.**

H1N1 v: virus actuel

- Apparu au Mexique
- 1er cas décrit aux USA (CDC): 17/04/2009
- Pandémie en cours (favorisée par la mondialisation des échanges)
- Risque de **plusieurs vagues successives** (réassortiment du virus)

Il semble que....

- Virus contagieux mais peu pathogène, pour l'instant.
- Dangereux chez les **obèses** et les **femmes enceintes** (3ème trimestre)
- Pas d'immunité antérieure sauf pour les sujets nés avant 1957
- A voir...
- Beaucoup d'infos contradictoires circulent, rôle des médias ????

Alors... la grippe...

- Pétard Mouillé ?



- Ou flingue chargé ?



Le rôle du médecin :

- Éviter la propagation
- Soigner les cas simples
- Diagnostiquer les cas graves
- Limiter les prescriptions inutiles
- Éviter les hospitalisations

Prévention face à la grippe

- Lavage des mains, ne pas serrer la main patient
- Utilisation de SHA (pour les visites+++)
- Gants si nécessaire (abaisse langue..)
- Porter un masque FFP2
- Faire porter un masque standard au malade

Prévention face à la grippe au cabinet du médecin

- Masques, SHA et savons à disposition pour le patient.
- Limiter les contacts entre patients, si possible salle d'attente annexe
- Hygiène salle attente (jouets, journaux....)
- Affichage des consignes

Tentative de simplification....

- On va tenter de résumer la grippe en deux diapos....
 - Yes, we can !



La grippe en 2 diapo ! 1/2

•5 questions à se poser et c'est fini !

- 1 Est ce une grippe ?
- 2 Signes de gravité ?
- 3 Facteurs de risque ?
- 4 Nécessité de prophylaxie de l'entourage ?
- 5 Nombre de cas dans le cluster ?

Clinique

- Un cas possible de grippe c'est :

- fièvre et/ou asthénie et/ou courbatures

• **ET**

- toux et/ou dyspnée

Symptômes chez les 342 Premiers Cas (USA)

Symptômes cliniques

	n	%
<u>Fièvre</u>	371/394	94
<u>Toux</u>	365/397	92
Mal de gorge	242/367	66
Diarrhée	82/323	25
Vomissements	74/295	25

Hospitalisation

Total	36/399	9
Infiltrats radiologiques	11/22	50
Admission USI	8/22	50
Ventilation mécanique requise	4/22	18
Traitement par oseltamivir	14/19	74
Guérison	18/22	82
Vaccination contre la grippe 2008-09	3/19	16
Décès	2/36	6

N Engl J Med 2009;360:2605-15

La grippe oui mais...

- **Tout n'est pas grippe....**
- Pneumopathies, surinfection de BPCO, septicémies.
- Virus non grippal (rhinovirus en particulier)
- Liste non exhaustive...

Signes de gravité : adulte

•En pratique : signes cliniques du choc septique

- Troubles de la vigilance, désorientation, confusion
- Pression artérielle systolique < 90 mm Hg
- Hypothermie $< 35^{\circ}\text{C}$
- Hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques
- Fréquence respiratoire supérieure à 30/min
- Fréquence cardiaque supérieure à 120/min

Signes de gravité : enfant

- Difficultés alimentaires (enfant de moins de six mois)
- Tolérance clinique médiocre de la fièvre (malgré antipyr.)
- Signes de déshydratation aiguë
- Troubles de la vigilance
- Détresse respiratoire, apnées
- Contexte particulier : age < 3 mois, ou facteurs de risque

Fact. risque : BB<1 an

•Tous les nourrissons de moins d'un an, en particulier :

- cardiopathie significative
- prématurés < 32 SA
- dysplasie broncho-pulmonaire, mucoviscidose
- malformation des voies aériennes, malformation pulmonaire
- pathologie neuro-musculaire
- anomalies acquises ou congénitales de l'immunité
- age < 6 mois

Fact. risque: adulte et enfant 1

- **Femmes enceintes, en particulier au 3ème trimestre**
- Affections pulmonaires chroniques (asthme, BPCO, mucoviscidose...)
- Cardiopathies congénitales mal tolérées
- Insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves
- Néphropathies chroniques graves
- AVC invalidant, Affections graves neurologiques et musculaires (myopathie, Charcot...), épilepsie grave

Fact. risque : adulte et enfant 2

- DNID et DID mal équilibré
- Immuno-dépression (transplantés, néoplasie, VIH, splénectomie, DCVI...), drépanocytoses
- **Obésité (IMC >30) (87 kg / 1m70) (DC+++si IMC>40)**
- Alcoolisme avec hépatopathie chronique.
- **Sujets de 65 ans ou plus** (toutefois sensibilité moindre au virus...)
- **Enfant de moins de deux ans**
- Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour

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

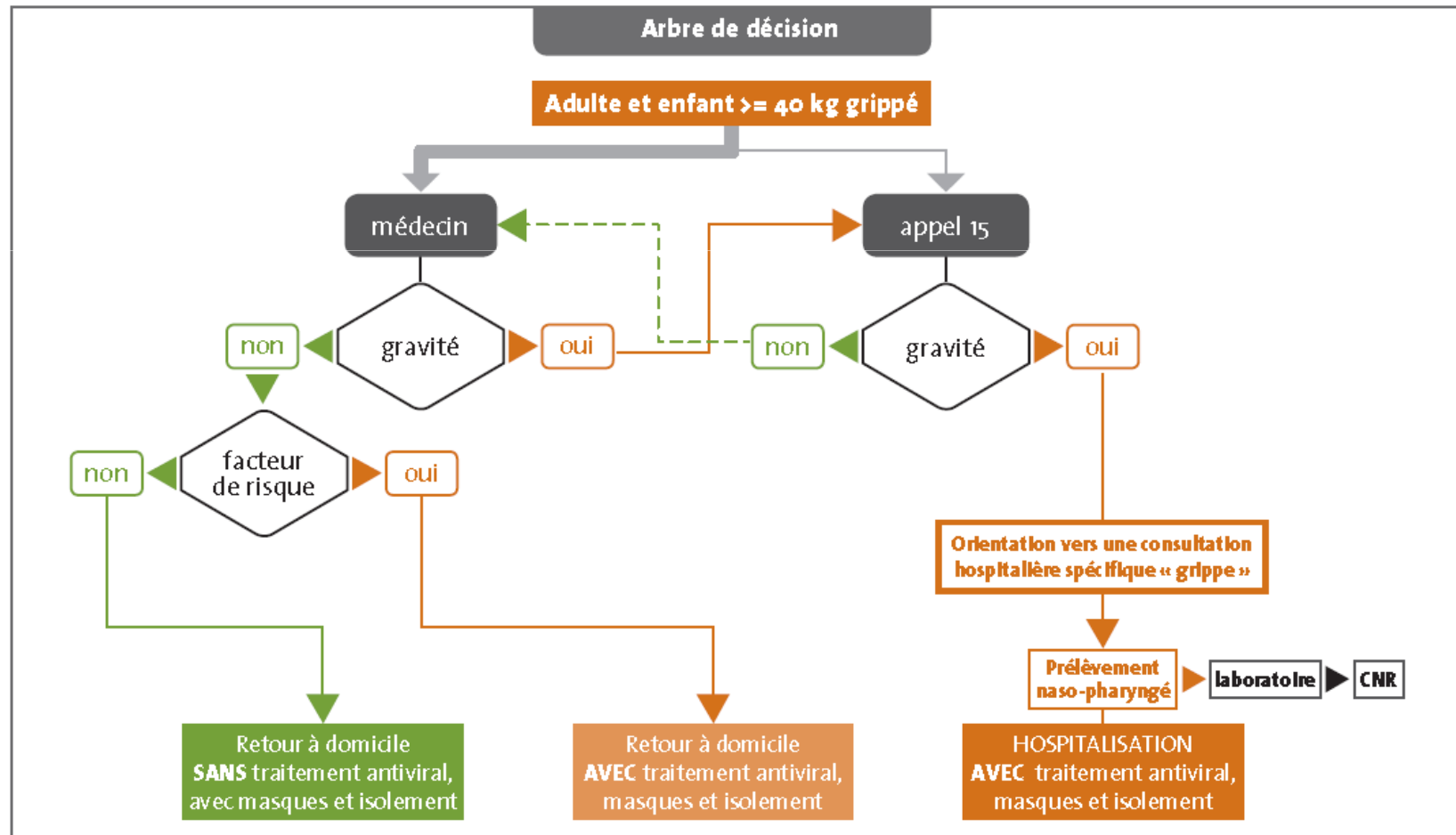
- 32 cas en 5 semaines (06-07/09).
- Age médian: 36 ans.
- Pneumonie virale:
 - 96,3% des cas.
- Délai traitement par Tamiflu® : 2-8 jours.
- 8 décès (25%).

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

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

- Tranches d'âges les plus touchées : 5 à 50 ans.
- La très grande majorité des cas graves et des décès : < 60 ans.
- 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).
- **Biais possible :**
 - Les cliniciens ne rapportent que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière.

La grippe en 2 diapo ! 2/2



CAT Adulte

- Donc, dans la majorité des cas.... Pas de Tamiflu
- Antipyrétiques (paracétamol), traitement sympto.
- Repos et éviction « sociale », remise consignes
- Masques pour le patient (à prescrire)

Le Tamiflu

- Disponible normalement en officine de ville, y compris les dosages pédiatriques (gélules)
- 2 usages : curatif et préventif
- Particularité de la forme sirop (préparation magistrale possible) ref. BG

Le traitement curatif

- Réservé aux cas particuliers :
- Grippe d'emblée sévère mais non grave
- Patient avec facteurs de risque
- Patient 'grave' hospitalisé

Le traitement curatif adulte

- Tamiflu : oseltamivir
- Dose : 75 mgr x 2 par jour pdt 5 jours
- Prescrit le plus précocement possible.
- Pas au delà des 48 heures
- Réévaluation obligatoire du ttt à 48 heures

Traitement curatif enfant

- *>13 ans, >40 kg : idem adulte*
- 75 mg x 2/jour pendant 5 jours

- *1-12 ans :*
- <15 kg: 30 mg x 2/j
- >15-23 kg: 45 mg x 2/j
- > 23-40 kg: 60 mg x 2/j

Cas particuliers

- **Nourrisson moins 1 an :**

	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>

- **Femme enceinte : consultation systématique hôpital via le 15**

Le traitement prophylactique

- Traiter l'entourage direct du patient grippé
 - « Cas contact »
 - Aucun intérêt après 48 heures
- A retenir : demi dose, deux fois plus longtemps

Le traitement prophylactique: qui traiter ? (adulte/enfant)

- Adulte et enfant plus d'un an :
- **Uniquement** si FR (pas de ttt systématique)

- Femme enceinte :
- **Systematiquement**

Les cas « contacts »

- Les contacts étroits sont définis comme :
- - personnes partageant le même lieu de vie : famille, chambre d'hôpital ou d'internat...
- - contact direct, en face à face, à moins d'1 mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion : flirt, amis intimes, voisins de classe ou de bureau, voisins du cas index dans un avion ou un train.

Le traitement prophylactique: qui traiter ? Nourrisson

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

TTT prophylactique

	Chez l'adulte		Chez l'enfant	
	Curatif	Prophylaxie	Curatif	Prophylaxie
Oseltamivir	<i>Voie orale</i> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours	<i>Voie orale</i> 75 mg/jour pendant 10 jours	<i>Voie orale</i> 13 ans et plus 75 mg x 2/jour pendant 5 jours 1-12 ans : ≤ 15 kg: 30 mg x 2/j >15-23 kg: 45 mg x 2/j > 23-40 kg: 60 mg x 2/j > 40 kg: 75 mg x 2/j pendant 5 jours 6-11 mois : 3 mg /kg x 2/jour pendant 5 jours * 0-5 mois : 2 à 3 mg /kg x 2/jour pendant 5 jours **	<i>Voie orale</i> 13 ans et plus 75 mg x 1/jour pendant 10 jours 1-12 ans : ≤ 15 kg: 30 mg x 1/j >15-23 kg: 45 mg x 1/j >23-40 kg: 60 mg x 1/j > 40 kg: 75 mg x 1/j pendant 10 jours

Qui prélever ?

Quand déclarer

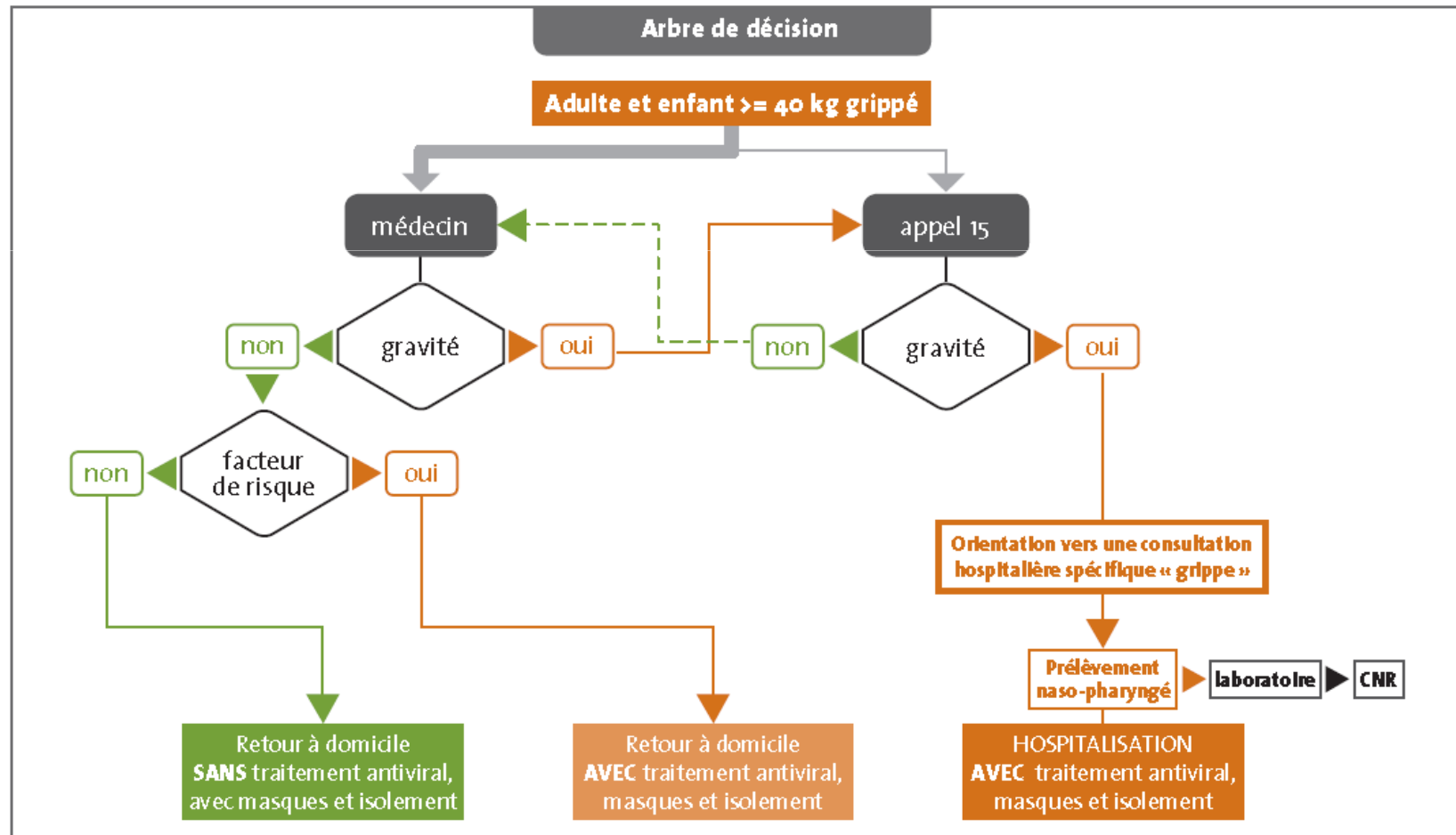
- Déclaration obligatoire de tous les cas groupés au sein d'un cluster.
- Les autres cas concernent les patients hospitalisés.

La grippe en 2 diapo ! 1/2

•5 questions à se poser et c'est fini !

- 1 Est ce une grippe ?
- 2 Signes de gravité ?
- 3 Facteurs de risque ?
- 4 Prophylaxie de l'entourage ?
- 5 Nombre de cas dans le cluster ?

La grippe en 2 diapo ! 2/2



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**
 - « *The novel H1N1 influenza A virus, has generally been affecting young and middle-aged people, including pregnant women. This population includes most active members of the workforce, including health care workers* » (Shine KI NEJM 2009)
 - Exposition: communautaire ou lieu de travail
 - Transmission nosocomiale

Epub 30 sept 2009. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMp0908437.pdf>

Les Vaccins contre la Grippe

Vaccin Grippal Saisonnier

- Souche vaccinale produite sur œufs embryonnés de poule (production en quantité limitée).
- Virus **inactivé, fragmenté.**
- Administré **sans adjuvant.**
(sauf Gripguard® dispensé par Novartis, > 65 ans)
- 3 souches (2 sous-types A, 1 sous-type B).
- Composition revue tous les ans adaptée à la surveillance épidémiologique.
- Pour 2009/2010 : H1N1, H3N2 et B
- Objectifs de la vaccination :
 - Prévenir le risque de 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
 - 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

Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- **Vaccins pandémiques**

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

- **Rappel : Le vaccin saisonnier ne protège pas contre A(H1N1)v**

Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- Au 02/10/2009, 3 vaccins A(H1N1)v disponibles
 - **Deux vaccins avec adjuvant** produits sur œuf, inactivés, fragmentés
 - Pandemrix® (GSK) produit sur œuf + AS03
 - Focétria® (Novartis) produit sur œuf + MF59
 - **Un vaccin sans adjuvant**, virion ent. inactivé cultivé sur cellules vero
 - Celvapan® (Baxter)
- **En préparation:**
 - Un vaccin sans adjuvant monovalent de type vaccin saisonnier inactivé fragmenté (Sanofi Pasteur)
 - Un vaccin produit sur œuf avec adjuvant AF03 (Sanofi Pasteur)

Adjuvants

- **Définition** : substances utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03):
 - Réduction des doses d'antigènes.
 - Réponse immunitaire croisée.
- **Adjuvants pour les vaccins grippaux :**
 - À base de **squalènes** (substance lipidique naturelle)
 - **MF59 (Novartis)** : déjà utilisé dans le vaccin Gripguard® depuis 1997 (> 45 millions de doses)
 - **AS03 (GSK)** : > 30 000 volontaires dans les essais cliniques en cours (H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria)
 - **AF03** (Sanofi Pasteur)

Autres adjuvants

- **Adjuvants pour les vaccins non grippaux :**
 - **ASO4 :**
 - ❖ Présent dans le Cervarix[®], vaccin déjà commercialisé.
 - **Sels d'Aluminium**
 - ❖ Adjuvants utilisés de longue date dans les vaccins (dTpolio, pneumocoque, hépatites...).
 - ❖ Recul de pharmacovigilance :
 - Est très important.
 - Ne fait apparaître globalement que des effets indésirables locaux et bénins.
 - Causalité non établie ce jour avec les pathologies auto-immunes.

Adjuvants à Base de Squalènes

- **Squalène** : substance lipidique naturelle (plantes, foie de mammifères).
- **MF59 et ASO3** : 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 :**
 - Pas de signal de risque.
 - Augmentation des réactions locales au point d'injection.
- **Syndrome de la guerre du Golf et AC anti-squalène:**
 - absence de causalité entre le syndrome et la présence des Ac.

Adjuvants à Base de Squalène

- **MF59**
 - Gripguard[®], vaccin saisonnier, autorisé depuis 2001 en France, 1997 dans d'autres pays (MF59).
 - 45.000.000 doses, largement utilisé en Europe.
 - Suivi de pharmacovigilance : pas de signal (tolérance, réaction immunologique anormale). (Pelligrini M, Vaccine 2009, sous presse)
- **AS03**
 - Plus de 30 000 volontaires dans les essais cliniques.
 - H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria

Le Thiomersal

- **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.
- **Déficits neuropsychiques de l'enfant, atteintes rénales liées à une exposition précoce ?**
 - Association causale non établie (NEJM 27/09/2007).
 - AFSSAPS, EMEA, OMS
 - Risque neurologique non établi.
- **Vaccins** : doses minimales : 0,003% à 0,01% soit 25 à 50µg/dose
- **Toxicité a priori exclue à cette dose.**

Le Thiomersal (ii)

- Allergène de contact ?
 - Mais > 90% des patients ayant une allergie de contact ne développent pas d'allergie lors de l'administration du vaccin.
- Risque développement embryonnaire et fœtal ?
 - Exposition alimentaire au méthylmercure : pas de risque de toxicité pour la femme enceinte.
- Incitation à la production de vaccins uni-doses sans thiomersal en vue d'une utilisation en pédiatrie et chez la femme enceinte.
 - Mais conservateur indispensable dans les présentations de vaccins multi-doses



**Les bénéfices de l'utilisation du thiomersal
l'emportent sur le risque toxicologique théorique**

Vaccins A(H1N1)v ayant une AMM

Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)

	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
Focetria* (Novartis)	Antigènes de surface Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0.5 ml	MF59C.1
Pandemri* (GSK)	Virion fragmenté Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0.5 ml	AS03
Celvapan** (Baxter)	Virion entier Cultivé sur cellule vero	A/California/7/2009	7,5 microgrammes pour 0.5 ml	sans

* AMM septembre 2009 ** AMM octobre 2009

Vaccins A(H1N1)v en Développement

Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)

Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
Q-Pan H1N1 (GSK)	Virion fragmenté Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0.5 ml AS03
Humenza (Sanofi Pasteur)	Virion fragmenté Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0.5 ml AF03
Panenza (Sanofi Pasteur)	Virion fragmenté Cultivé sur oeuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	15 microgrammes pour 0.5 ml sans
Celtura (Novartis)	Antigènes de surface Cultivé sur cellule MDCK		MF59C.1

Vaccin Antigrippal A(H1N1)v

- Premiers résultats positifs en terme de réponse immunitaire après 1 dose.
- Pas de problème en terme de tolérance.
- Disponibilité annoncée : octobre.
- Une dose ou deux doses par personne à 21 j d'intervalle (en discussion à l'heure actuelle).
- Flacons multidoses.
- Compatible avec l'administration du vaccin antigrippal saisonnier :
 - délai de 3 semaines entre les deux vaccins.



Contre-indications à la vaccination antigrippale H1N1v

- **Contre-indication :**
 - Antécédent de réaction anaphylactique à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'oeuf, les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine et le désoxycholate de sodium).
- **Précaution d'emploi :**
 - Antécédents d'hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces.

Recommandations du HCSP

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.
- **De ce fait, 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,
 - de manière à éviter au maximum que l'organisation de cette vaccination n'interfère avec la vaccination contre le virus A(H1N1)v.

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

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.

Recommandations de Stratégie Vaccinale (Arbitrage 1^{er} Ministre-24/9/09)

Personnels de santé de réa néonatale et pédiatrique

Personnels médical et para-médical des Etb de santé et secteur ambulatoire exposé

Femmes enceintes \geq 2^{ème} trimestre

Entourage nourrissons < 6 mois

Personnels chargés de l'accueil de la petite enfance

Nourrissons 6-23 mois avec FDR

Sujets de 2-64 ans avec FDR

Autres professionnels de santé, de secours, de transport sanitaire

Nourrissons 6-23 mois sans FDR

Personnels d'accueil des pharmacies

Autres Personnels des établissements médico-sociaux

> 65 ans avec FDR

2-18 ans sans FDR

> 18 ans sans FDR

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

- **En priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque.**
- L'objectif est de protéger le système de prise en charge des malades.
 - Une morbidité importante liée à la pandémie chez ces professionnels mettrait en péril la capacité des services de santé et de secours à s'occuper des patients atteints de grippe et d'autres affections engageant le pronostic vital.
 - En outre, ces professionnels s'ils sont infectés, pourraient transmettre le virus à des patients vulnérables et être à l'origine de flambées nosocomiales.
 - Il est nécessaire que les services de santé puissent continuer à fonctionner au fur et à mesure du déroulement de la pandémie

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

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

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

Schéma vaccinal à adopter

- **Schéma vaccinal de base**
 - Validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1).
 - Comporte actuellement l'administration de deux doses espacées de 21 jours
 - Pour permettre l'induction de la réponse immunitaire au cours de la 1^{ère} semaine.
 - Pour l'amplification nécessaire des effecteurs immuns pour atteindre un pic au cours des 2^{ème} et 3^{ème} semaines.
 - Un surdosage antigénique pendant ces périodes comporte un risque de régulation négative de la réponse immune.

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

Schéma vaccinal à adopter

- Plusieurs types de vaccins vont être disponibles.
- A ce jour, un sujet pour qui l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir **deux doses du même vaccin.**
- Le schéma vaccinal avec Pandemrix® présente quelques particularités (diapo suivante)

Extrait des recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 12 août 2009 susceptibles d'actualisation en fonction de l'évolution des données.

FICHE PRATIQUE D'UTILISATION DES ANTIVIRAUX POUR LES NOURRISSONS DE MOINS DE UN AN EN EXTRAHOSPITALIER ET EN PERIODE PANDEMIQUE¹

A. TRAITEMENT ANTIVIRAL CURATIF²

Les critères cliniques d'un cas possible de grippe A(H1N1)v chez un nourrisson de moins d'un an 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.

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

	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 « nourrissons de 6-11 mois sans FDR » présentant un tableau clinique jugé sévère par le médecin peuvent relever d'un traitement antiviral, avec consultation hospitalière dédiée et prélèvement nasopharyngé.

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

Rappels

- Devant tout cas suspect, la recherche de sujets à risque parmi l'entourage du cas est recommandée au cours de la consultation (en particulier nourrisson de moins d'un an et/ou femme enceinte).
- Le traitement antiviral doit être prescrit dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes et pas au-delà.
- Le traitement antiviral est arrêté dès que le résultat de la recherche virologique s'avère négatif.
- Au plan de la pharmacovigilance : tout effet indésirable grave ou inattendu (en particulier chez le nourrisson de moins d'un an ou chez la femme enceinte) doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance.
- Le respect des mesures barrière (isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour le cas index) doit être rappelé.

Fiche mémo

Prise en charge d'un cas de grippe A(H1N1) chez un enfant de moins de 40 kg

Le dispositif de prise en charge des malades est susceptible d'évoluer en fonction de la situation épidémiologique. Vous devez donc vous conformer aux recommandations des autorités sanitaires en consultant régulièrement le site Internet qui vous est dédié et en vous abonnant gratuitement à « DGS-Urgent » (<https://dgs-urgent.sante.gouv.fr>), le système d'alerte par mail du ministère de la santé.

La symptomatologie des cas de grippe A(H1N1)^v ne se différencie pas de celle de la grippe saisonnière et se présente sous la forme d'un **syndrome respiratoire aigu à début brutal** avec des signes généraux (fièvre >38° ou courbature ou asthénie) et des signes respiratoires (toux)

◇ Phase de prise en charge ambulatoire en médecine libérale

Les médecins libéraux assurent en première ligne la prise en charge des patients grippés selon les modalités précisées ci-dessous. Ils rappellent aux personnes responsables de l'enfant malade les mesures d'hygiène et la nécessité d'appeler leur médecin ou le 15 en cas d'aggravation de son état.

Parcours de soins de l'enfant de moins de 40 kg chez qui une grippe est suspectée

. L'enfant grippé est examiné par un médecin en consultation ou en visite.

. Les recommandations suivantes, développées sur le site internet www.grippe.sante.gouv.fr, sont faites aux médecins :

- si l'examen médical ne détecte pas de signe de gravité ni de facteur de risque de complications (fiches « Signes de gravité » et « Populations à risque de complications »), l'enfant se voit prescrire un traitement symptomatique sans traitement antiviral systématique, et un repos à domicile, accompagné de recommandations d'isolement jusqu'à la fin des symptômes grippaux ;

- si l'examen médical révèle l'existence de facteur de risque de complications, la prescription d'un traitement antiviral est recommandée. Les produits antiviraux à usage pédiatrique (Tamiflu® à 30 et 45 mg) sont disponibles dans les établissements de santé disposant de consultations spécifiques « grippe » et dans les pharmacies d'officine sur prescription ;

- si l'examen médical révèle l'existence de signes de gravité, le médecin contacte le centre 15 qui organise le transport de l'enfant vers la consultation hospitalière spécifique d'un établissement de santé.

- si l'état de l'enfant malade justifie une hospitalisation, celle-ci est réalisée en isolement. Un prélèvement naso-pharyngé est réalisé avant mise sous traitement antiviral ;

- dans le cas contraire, l'enfant peut retourner à son domicile avec, le cas échéant, sur prescription médicale, un traitement antiviral. Il est expliqué aux personnes responsables de l'enfant de garder l'enfant au repos à domicile avec des recommandations d'isolement jusqu'à la fin des symptômes grippaux, et d'appeler impérativement le médecin ou le centre 15 en cas d'aggravation de son état ;

- dans tous les cas, le médecin recherche avec les personnes responsables de l'enfant l'existence de contacts étroits (personnes vivant sous le même toit) présentant des facteurs de risque de complications. Ces personnes pourront bénéficier d'une consultation médicale visant à prescrire, si nécessaire, un traitement antiviral en prophylaxie. Le médecin s'attachera notamment à identifier, parmi les contacts étroits du patient, les nourrissons de moins de 1 an (voir ci-dessous) ;

- lorsque l'entourage de l'enfant contacte directement le centre 15, la régulation médicale détermine l'existence de signes de gravité ou de facteur de risque de complications. En l'absence de signe de gravité et de facteur de risque de complications, l'enfant est adressé à un médecin libéral. Dans le cas contraire, le Samu-Centre 15 organise le transport de l'enfant vers une consultation spécifique « grippe » d'un établissement de santé.

Prise en charge d'un cas de grippe A(H1N1) chez un adulte ou un enfant de **plus de 40 kg**

> Comment définir un cas ?

Le dispositif de prise en charge des malades est susceptible d'évoluer en fonction de la situation épidémiologique. Vous devez donc vous conformer aux recommandations des autorités sanitaires en consultant régulièrement le site Internet qui vous est dédié et en vous abonnant gratuitement à « DGS-Urgent » (<https://dgs-urgent.sante.gouv.fr>), le système d'alerte par mail du ministère de la santé.

Consulter régulièrement la définition actualisée des cas sur :

http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/informations_pratiques.htm

> Phase de prise en charge ambulatoire en médecine libérale

Les médecins libéraux assurent en première ligne la prise en charge des patients grippés selon les modalités précisées ci-dessous. Ils fournissent aux patients grippés, à l'occasion de la consultation ou de la visite, un masque anti-projections. Ils rappellent aux patients les mesures d'hygiène et la nécessité d'appeler leur médecin ou le 15 en cas d'aggravation de leur état.

Parcours de soins du patient adulte et de l'enfant de plus de 40 kg grippés

- Le patient grippé est examiné par un médecin (en privilégiant le médecin traitant pour les adultes) en consultation ou en visite.
- Les recommandations suivantes, développées sur le site internet www.grippe.sante.gouv.fr, sont faites aux médecins :
 - si l'examen médical ne révèle pas de signe de gravité, ni de facteur de risque de complications, le patient se voit prescrire un traitement symptomatique sans traitement antiviral systématique, le port de masques anti-projections (de type chirurgical) et un repos à domicile, accompagné de recommandations d'isolement jusqu'à la fin des symptômes grippaux ;
 - le patient envoie une personne de son entourage chercher le traitement dans une pharmacie d'officine ou, à défaut, s'y présente lui-même, porteur d'un masque anti-projections que lui aura remis le médecin ;
 - si l'examen médical met en évidence un facteur de risque de complications, la prescription peut comporter un traitement antiviral. Le médecin confronté à un cas complexe peut appeler le 15 pour être mis en contact avec la consultation spécifique « grippe » d'un établissement de santé qui lui apportera un appui spécialisé ;
 - dans tous les cas, le médecin explique au patient (pour les enfants, à la personne qui en est responsable) qu'il importe de le rappeler ou d'appeler le 15 en cas d'aggravation de son état. Il lui remet la fiche « Recommandations aux personnes malades » téléchargeable sur le site du ministère chargé de la santé ou lui explique comment la consulter en ligne ;
 - si l'examen médical révèle un signe de gravité, le patient est adressé vers une consultation hospitalière spécifique « grippe » après régulation par le Samu-Centre 15. Un prélèvement naso-pharyngé est réalisé avant mise sous traitement antiviral. L'hospitalisation est réalisée en isolement et signalée à l'Institut de veille sanitaire (InVS) ;
 - dans tous les cas, le médecin recherche avec le patient l'existence de contacts étroits (personnes vivant sous le même toit ou relations intimes) présentant un facteur de risque de complications. Ces personnes pourront bénéficier d'une consultation médicale visant à prescrire, si nécessaire, une chimio-prophylaxie antivirale post-exposition. Le médecin s'attachera notamment à identifier, parmi les contacts étroits du patient, les nourrissons de moins de un an ;

- lorsque le patient (ou son entourage) contacte directement le 15, la régulation médicale détermine l'existence de signes de gravité. En l'absence de tels signes, le patient est adressé à un médecin libéral. Dans le cas contraire, le centre 15 organise le transport du patient vers un établissement de santé disposant d'une consultation spécifique « grippe ».

Prise en charge des cas groupés

Les cas groupés sont signalés à la DDASS et l'institut de veille sanitaire (cf. protocole de surveillance des cas groupés figurant sur le site de l'InVS).

Les indications de prise en charge thérapeutique sont les mêmes que celles décrites ci-dessus.

Vous pourrez trouver sur le site Internet de l'InVS, www.invs.sante.fr, les informations suivantes :

- le questionnaire d'évaluation d'un cas possible de grippe A(H1N1) ;
- la définition des cas possibles (mise à jour selon l'évolution du contexte).

Extrait des recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 12 août 2009 susceptibles d'actualisation en fonction de l'évolution des données.

FICHE PRATIQUE D'UTILISATION DES ANTIVIRAUX POUR LES ADULTES ET ENFANTS DE PLUS D'UN AN EN EXTRAHOSPITALIER ET EN PERIODE PANDEMIQUE¹

A. TRAITEMENT ANTIVIRAL CURATIF²

La prescription d'un traitement antiviral à tous les patients suspects de grippe n'est pas systématique. A ce jour, la mise sous traitement antiviral curatif est recommandée aux sujets présentant :

- un syndrome grippal caractérisé à début brutal si la forme clinique est jugée sévère par le médecin ;
ou
- des facteurs de risque particuliers³ en cas de suspicion de grippe ;
ou
- une forme clinique grave d'emblée ou compliquée (après avoir éliminé une surinfection bactérienne).

Par ailleurs, il est rappelé que :

- *Pour les formes cliniques modérées et non compliquées : le traitement antiviral doit être prescrit dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes et pas au-delà.*
- *Pour les formes cliniques graves ou compliquées : il n'existe pas de délai pour la mise sous traitement antiviral.*
- *Les formes graves d'emblée ou compliquées justifient d'une prise en charge hospitalière⁴.*

Dans tous les cas, la première prise d'oseltamivir doit être **la plus précoce possible**, notamment au décours de l'intervention initiale du médecin libéral.

Une surveillance des sujets traités en ambulatoire s'assurera de l'absence d'aggravation dans les 24-48 heures suivant la consultation.

Rappels

- Devant tout cas suspect, la recherche de sujets à risque parmi l'entourage du cas est recommandée au cours de la consultation (en particulier nourrisson de moins d'un an et/ou femme enceinte).
- Le traitement antiviral doit être prescrit dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes et pas au-delà.
- Le traitement antiviral est arrêté dès que le résultat de la recherche virologique s'avère négatif.
- Au plan de la pharmacovigilance : tout effet indésirable grave ou inattendu (en particulier chez le nourrisson de moins d'un an ou chez la femme enceinte) doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance.
- Le respect des mesures barrière (isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour le cas index) doit être rappelé.

B. TRAITEMENT ANTIVIRAL EN PROPHYLAXIE¹

La prescription systématique d'un traitement antiviral à visée prophylactique n'est pas recommandée.

La prescription d'un traitement antiviral à visée prophylactique aux contacts étroits⁵ des cas suspects de grippe est recommandée dans les situations suivantes :

- Sujets contacts présentant des facteurs de risque particuliers² ;
- Contextes particuliers : entourage familial⁶ d'une personne présentant les facteurs de risque cités *supra* ou les collectivités (EHPAD *par exemple*).

Rappels

- La mise en œuvre d'un traitement antiviral en prophylaxie n'a plus d'intérêt au-delà de 48 heures après le dernier contact avec le ou les cas index identifié(s). La personne sera informée de la nécessité de consulter rapidement en cas d'apparition de signes de grippe afin qu'un traitement antiviral curatif soit éventuellement instauré.
- Le traitement antiviral est arrêté dès que la recherche virologique s'avère négative.
- Au plan de la pharmacovigilance : tout effet indésirable grave ou inattendu (en particulier chez le nourrisson de moins d'un an ou chez la femme enceinte) doit être déclaré aux centres régionaux de pharmacovigilance.
- Le respect des mesures barrière (isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour le cas index) doit être rappelé.