Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Grippe A (H1N1) 2009
Juillet 2009

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

Diaporama validé par :
Alain Didier (Secrétaire scientifique SPLF)

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

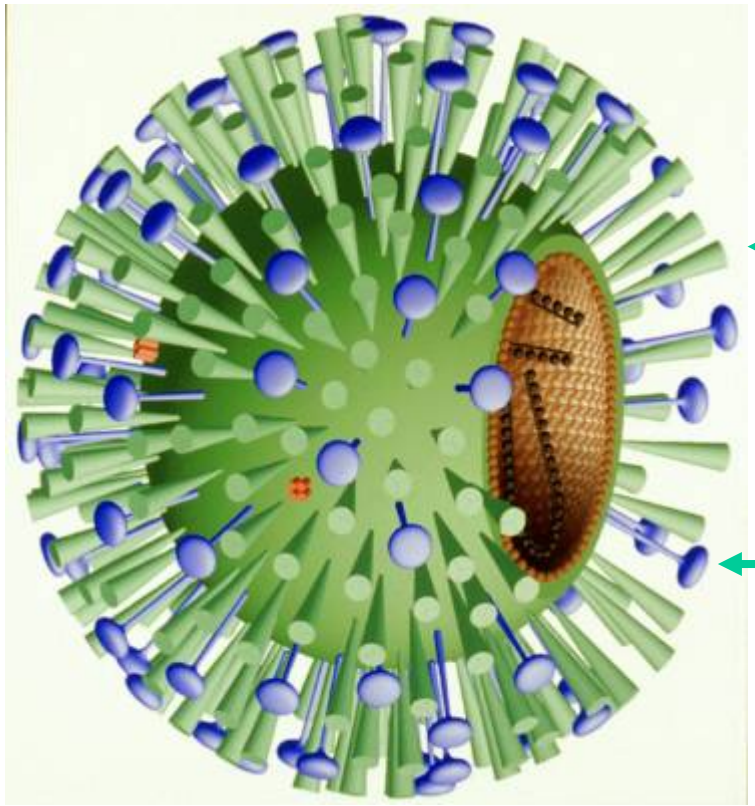
Le pire n’est pas certain

…

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

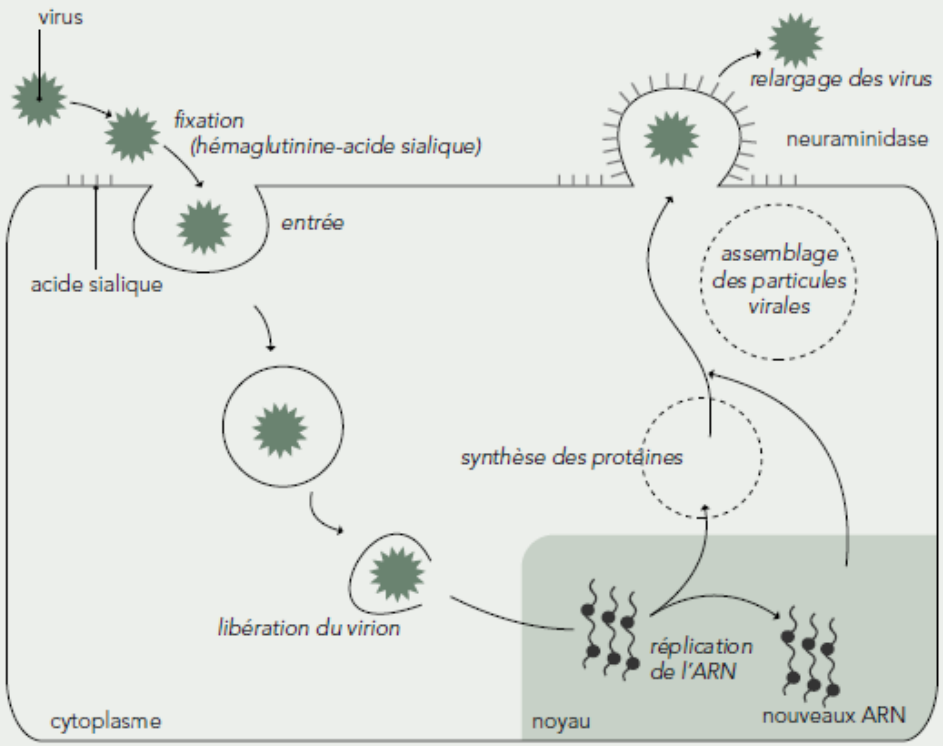
B (humain, épidémique, enfant), C (humain, cas sporadique)

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Réplication virale intracellulaire

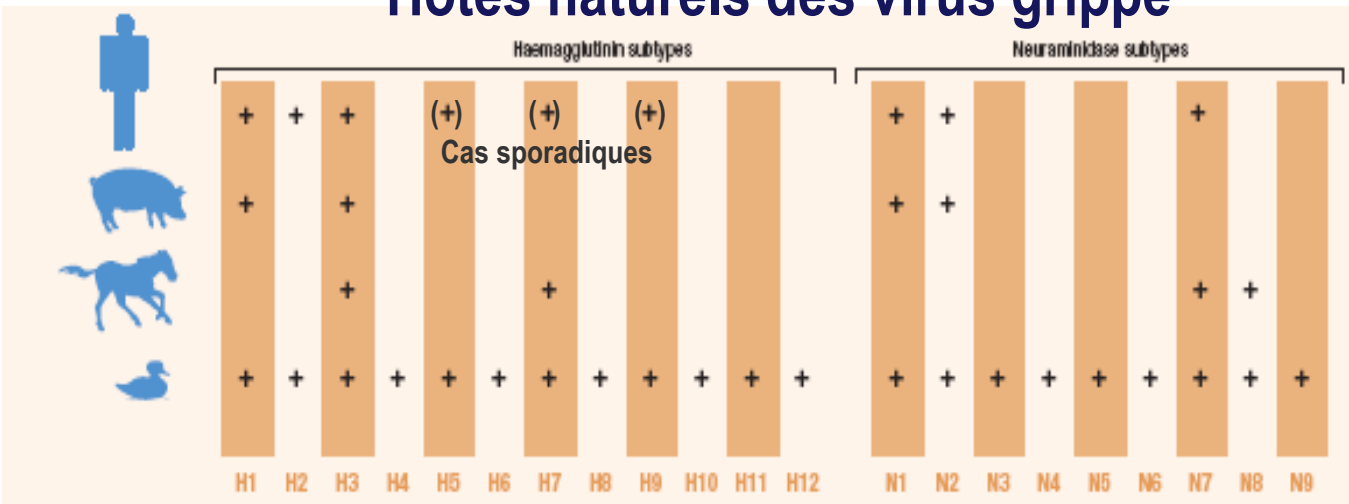
Figure 2
Schéma simplifié de la réplication des virus A et B dans la cellule respiratoire

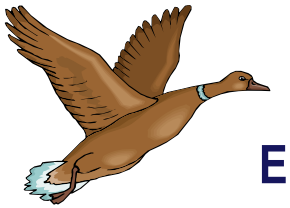


Seul le virus grippe A est commun aux humains & animaux

Hôtes naturels des virus grippe[2]

Virus A



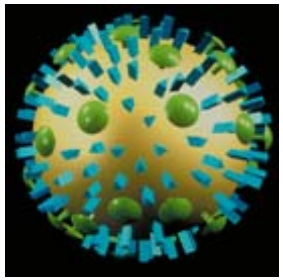


H5, H7, H9

Epizooties aviaires récentes…[2]

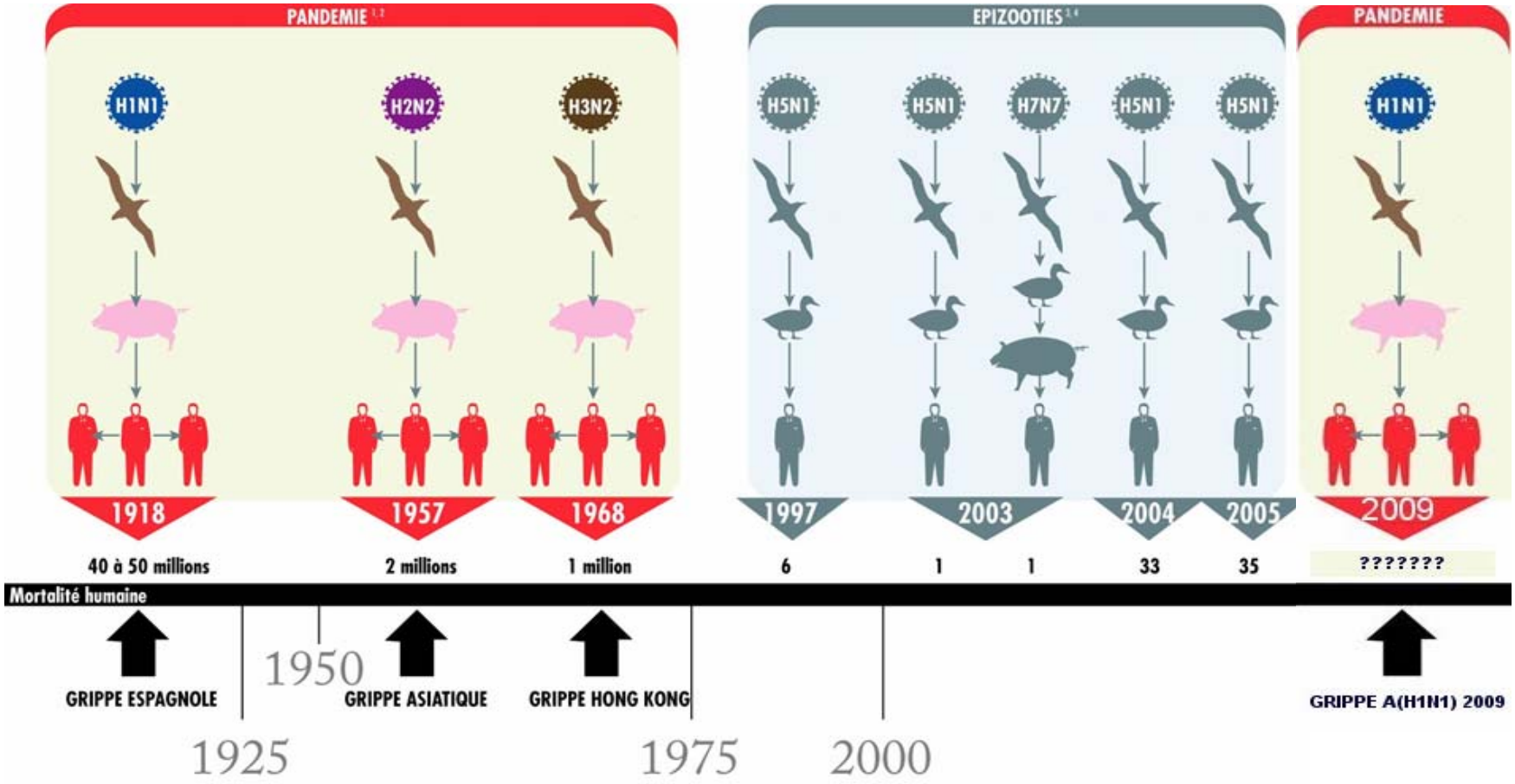
… dont …

Virus aviaire H5N1



[1] *Kingsbury DW. Virology, IInd 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



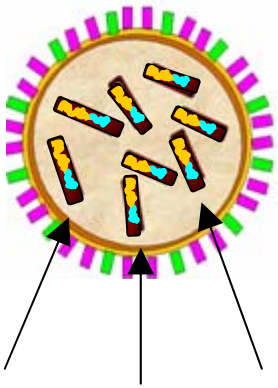
1. Belshe RB. The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. N Engl J Med 2005;353:2209-2211.
2. http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/fr/index.html (Date d'accès le 27/12/2005)
3. http://www.who.int/csr/don/2004_01_15/en/print.html (Date d'accès le 27/12/2005)
4.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

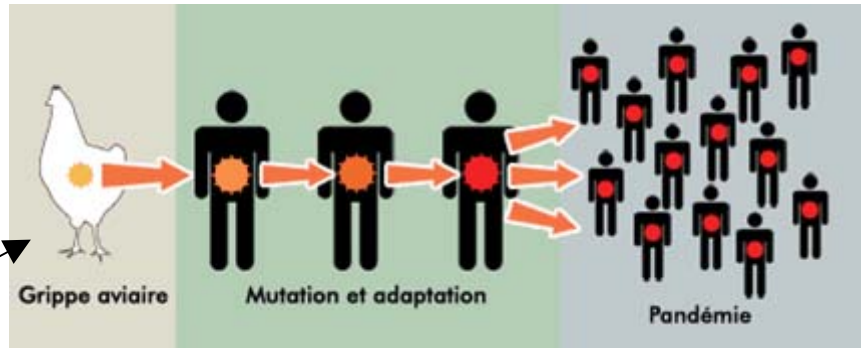
Comment une grippe animale peut évoluer vers une pandémie

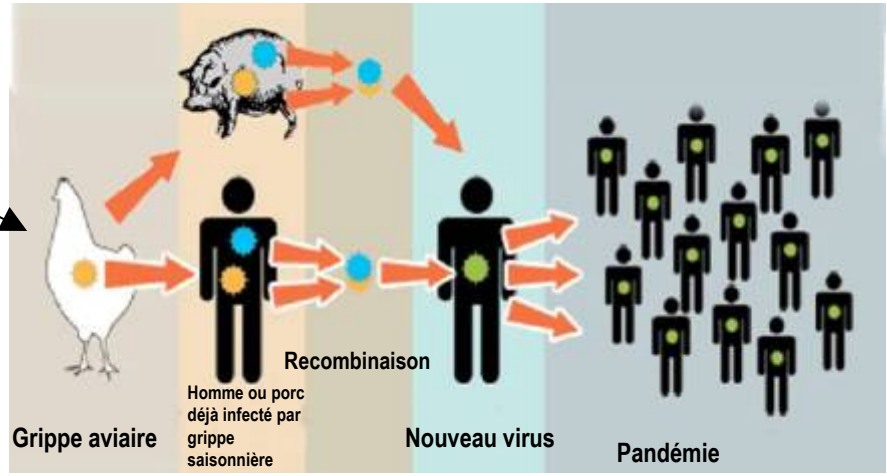
- H5N1 : pas de risque immédiat pour l'Homme
- Epizootie, avec des transmissions très limitées d'oiseaux à l'Homme
- Le risque serait que le virus mute pour devenir transmissible d'Homme à Homme et déclenche une pandémie de grippe humaine dans une population vierge de toute immunité contre ce nouveau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

Comment une grippe animale peut évoluer vers une pandémie

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







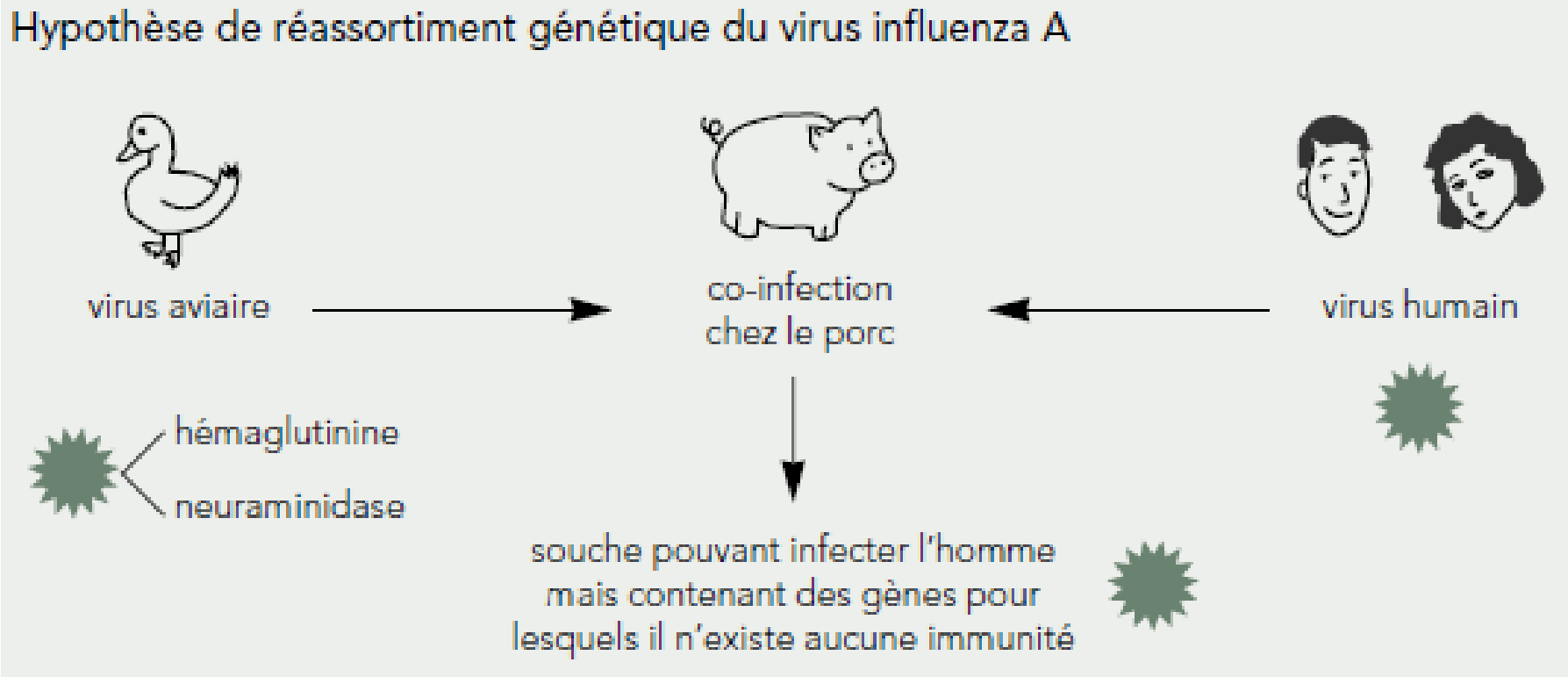
Changements majeurs des ARN *(Cassure antigénique)* [2]
=> Changements majeurs des antigènes de surface

[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

Adapted from http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/grippe-aviaire/7424-grippe-aviaire-vrais-dangers-02.htm (Date d'accès le 27/12/05)

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

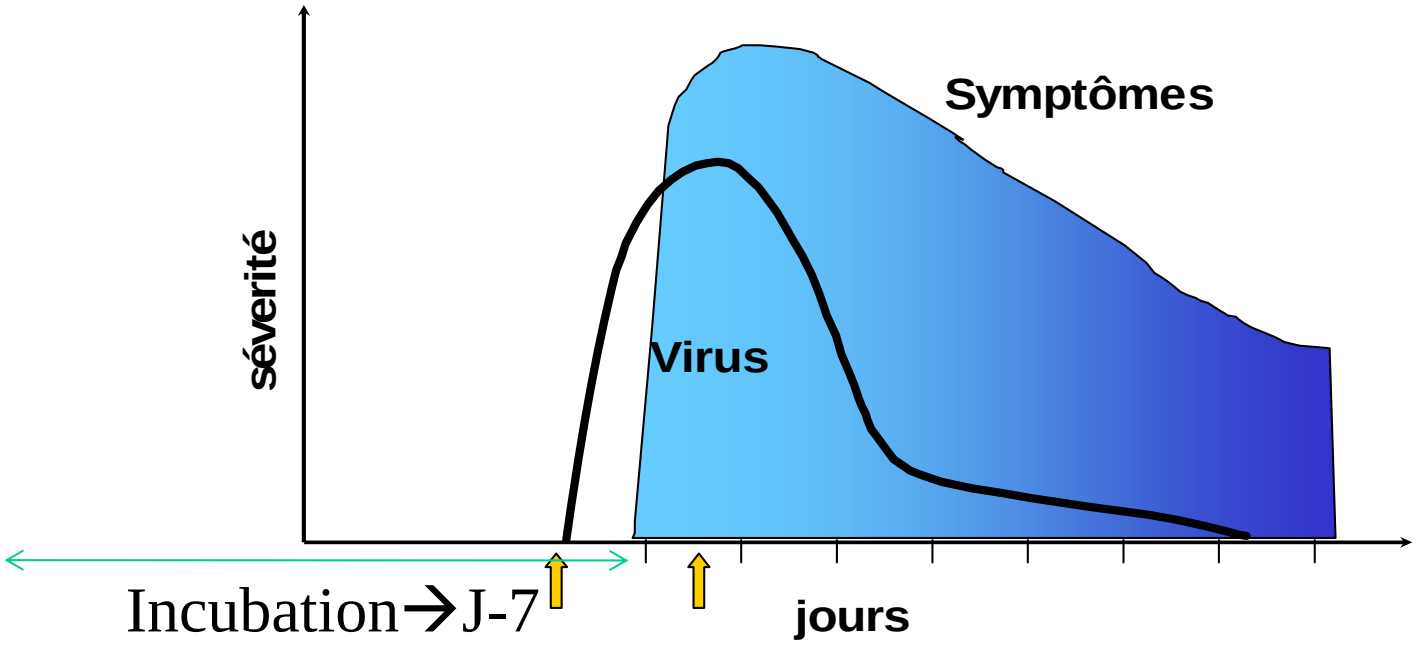


C'est l'hypothèse qui semble être privilégiée pour cette épidémie

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

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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**

Shinde, V., et al., *Triple-Reassortant Swine Influenza A (H1) in Humans in the United States, 2005-2009.* N Engl J Med, 2009: p. NEJMoa0903812.

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

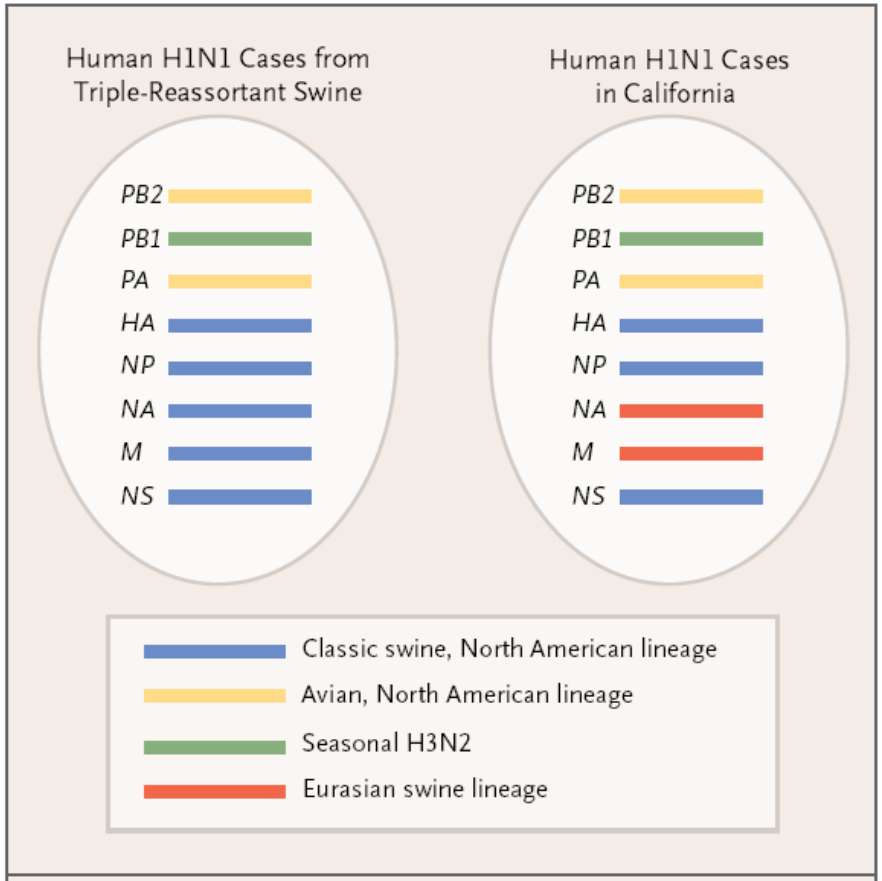
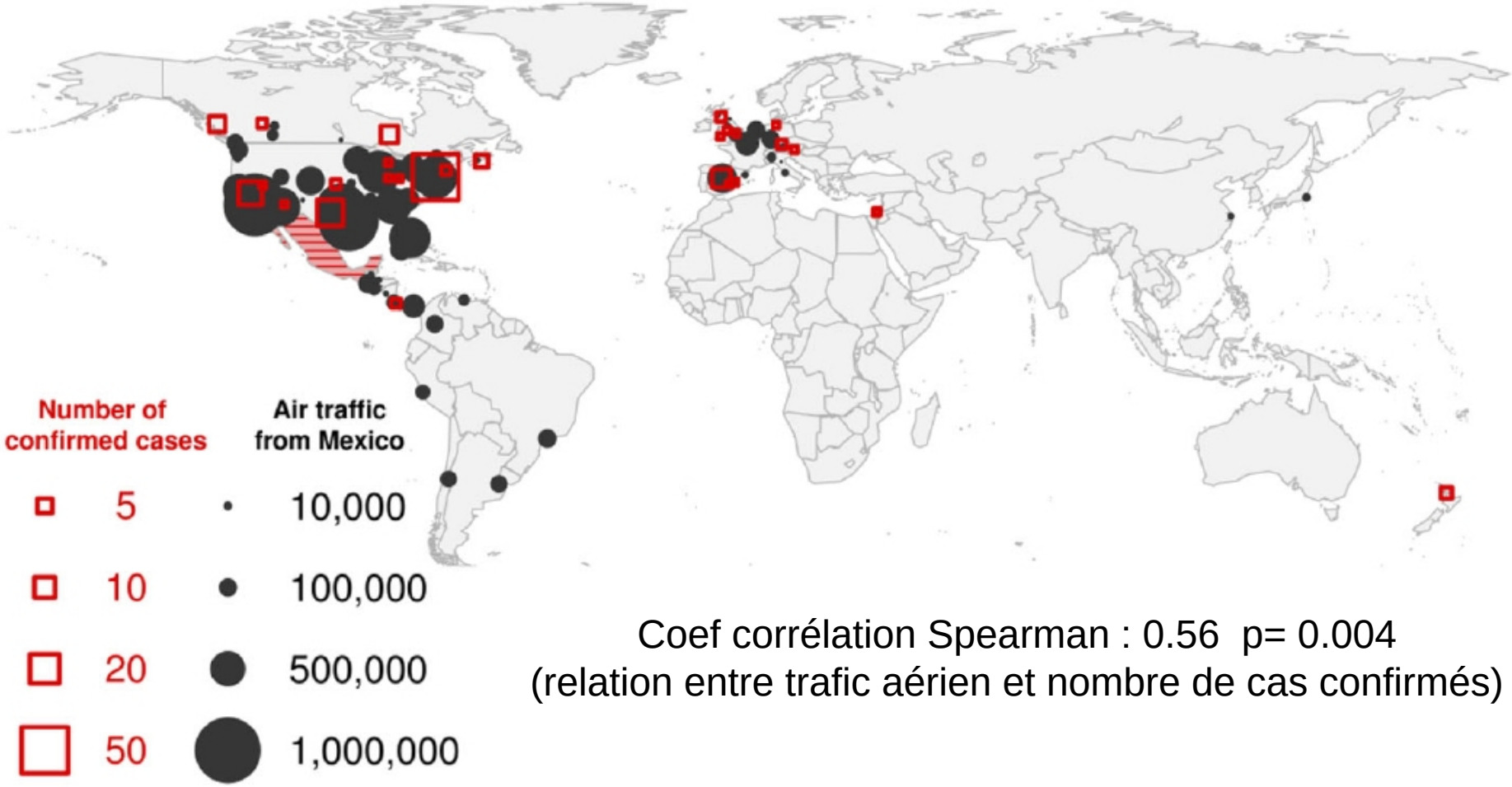


Figure 3. Comparison of H1N1 Swine Genotypes in Recent Cases in the United States.

The triple-reassortant strain was identified in specimens from patients with infection with triple-reassortant swine influenza viruses before the current epidemic of human infection with S-OIV. *HA* denotes the hemagglutinin gene, *M* the M protein gene, *NA* the neuraminidase gene, *NP* the nucleoprotein gene, *NS* the nonstructural protein gene, *PA* the polymerase PA gene, *PB1* the polymerase PB1 gene, and *PB2* the polymerase PB2 gene.

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

Epidémie de grippe A (H1N1) 2009



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

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

Epidémie de grippe A (H1N1) 2009

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%)

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

Epidémie de grippe A (H1N1) 2009

Village de La Gloria - Veracruz

- A partir de 616 cas d'infection respiratoire aiguë sur une population de 1575 individus
- Pas de décès = 0 à 0,6%
- Sujets jeunes : 61% ont moins de 15 ans
- Estimation :
  - Ro : 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, crées 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

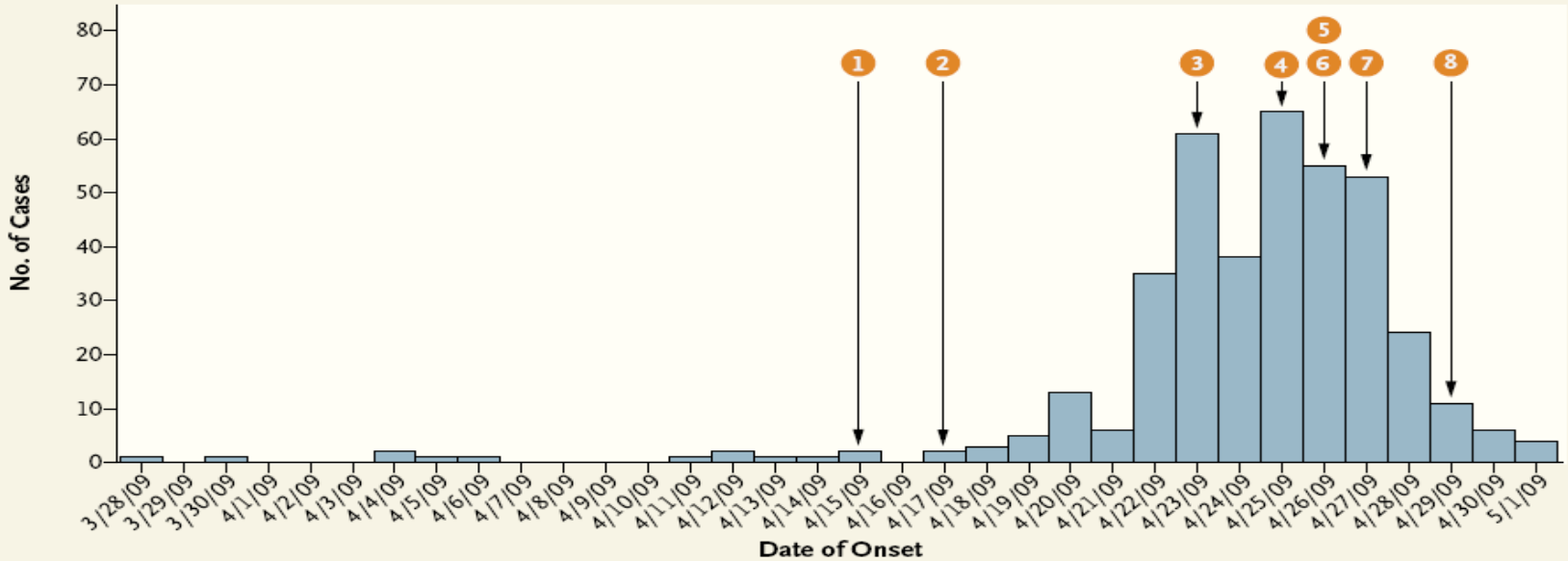
Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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, lunnettes et casaques) pas de nouveau syndrome grippal chez le personnel hospitalier (mais il est noté 26 cas de symptomes respiratoires ayant justifié oseltamivir…)

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]*



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

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

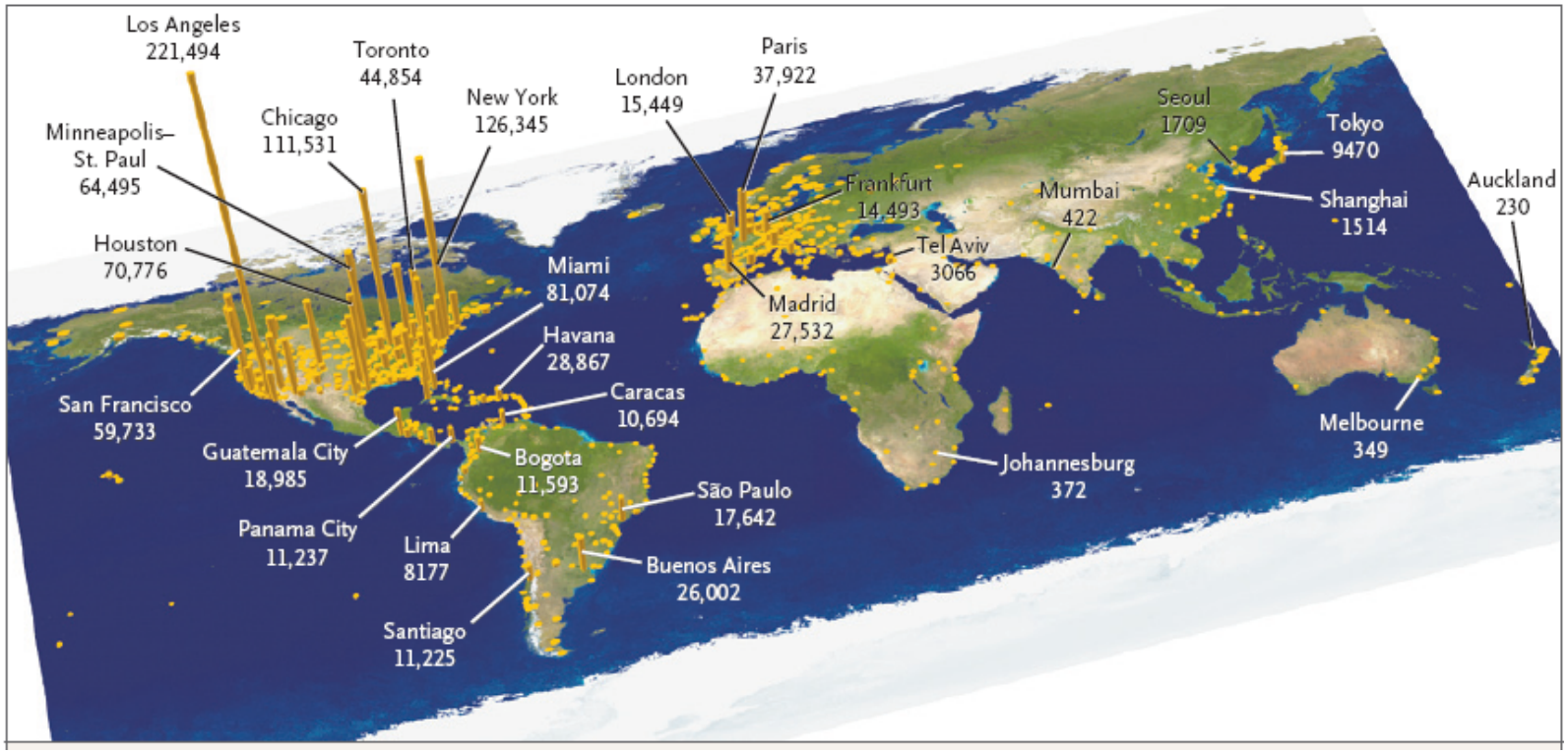
Data regarding the date of onset of illness were available for 394 patients. This epidemiologic curve does not reflect all cases of infection with S-OIV from March 28 through May 5, 2009, because of the lag in case reporting and laboratory confirmation.

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

Rôle des voyages aériens

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

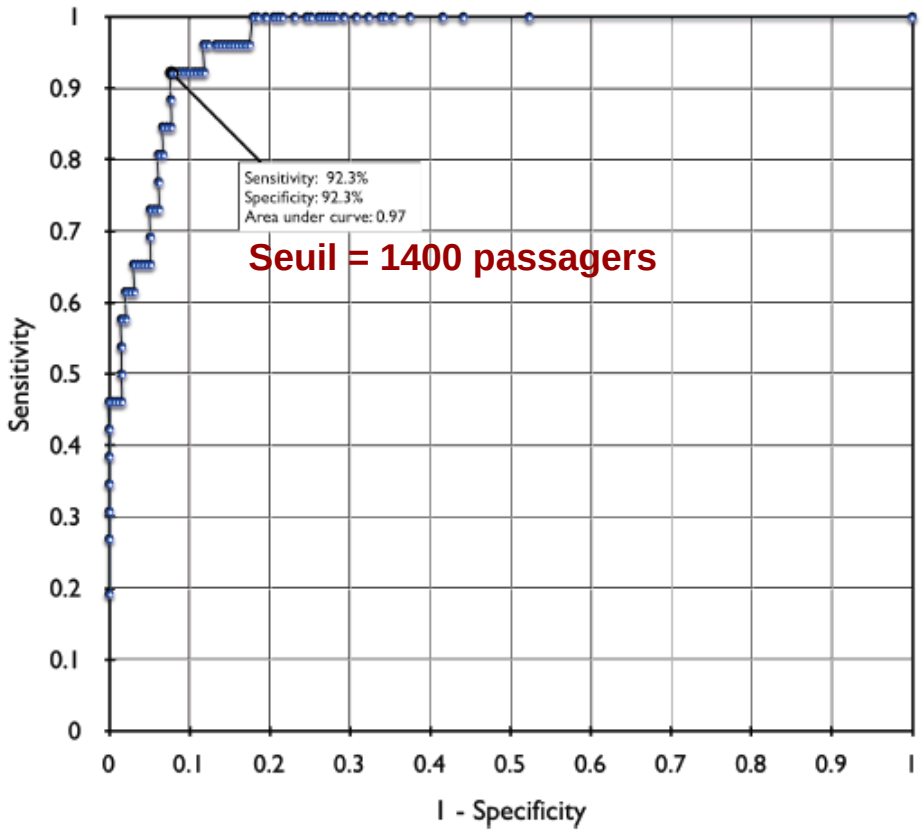
(données IATA – valeurs stables d'une année sur l'autre)



Khan, K., et al., *Spread of a Novel Influenza A (H1N1) Virus via Global Airline Transportation.* N Engl J Med, 2009: p. NEJMc0904559.

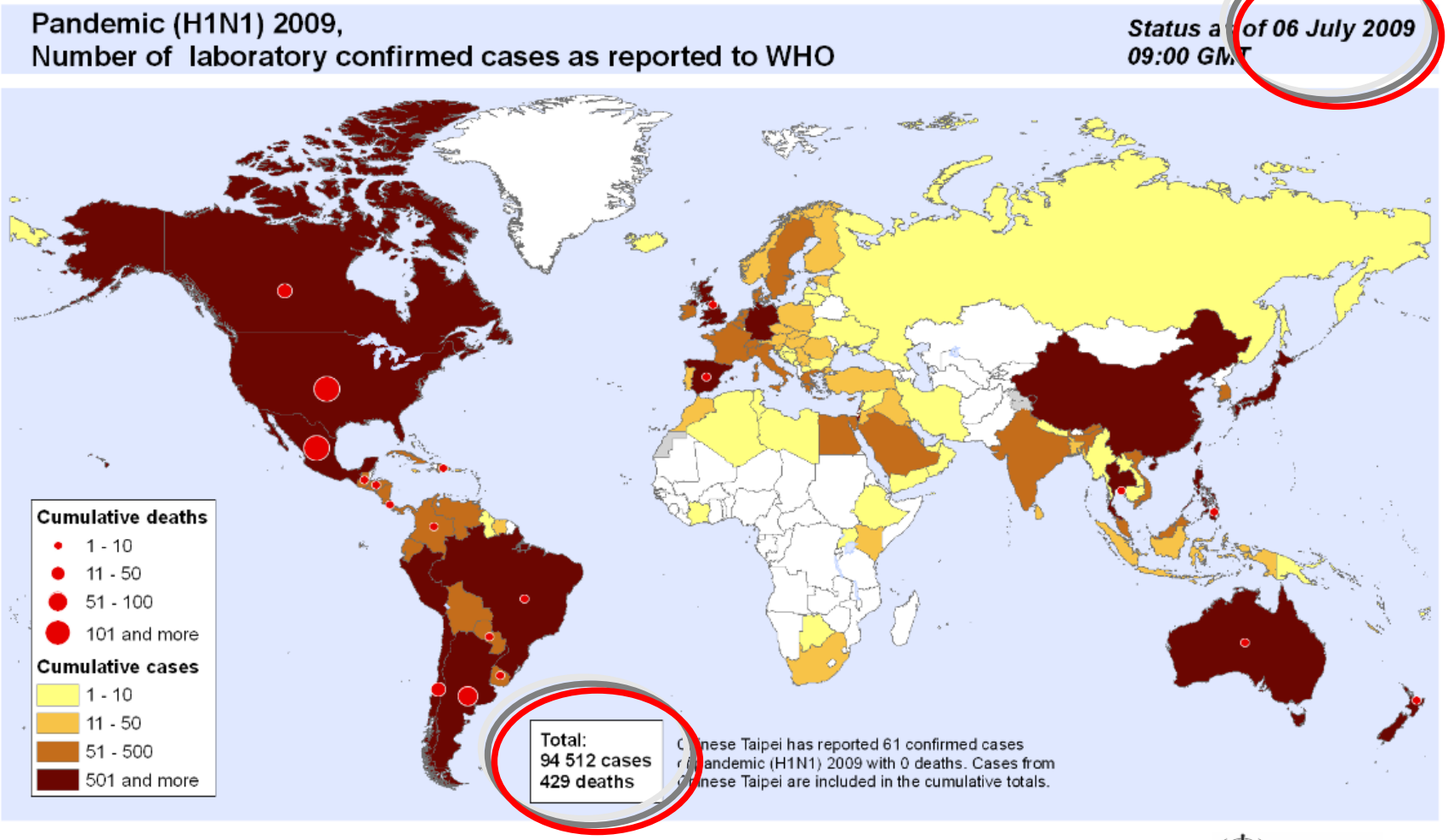
Rôle des voyages aériens

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

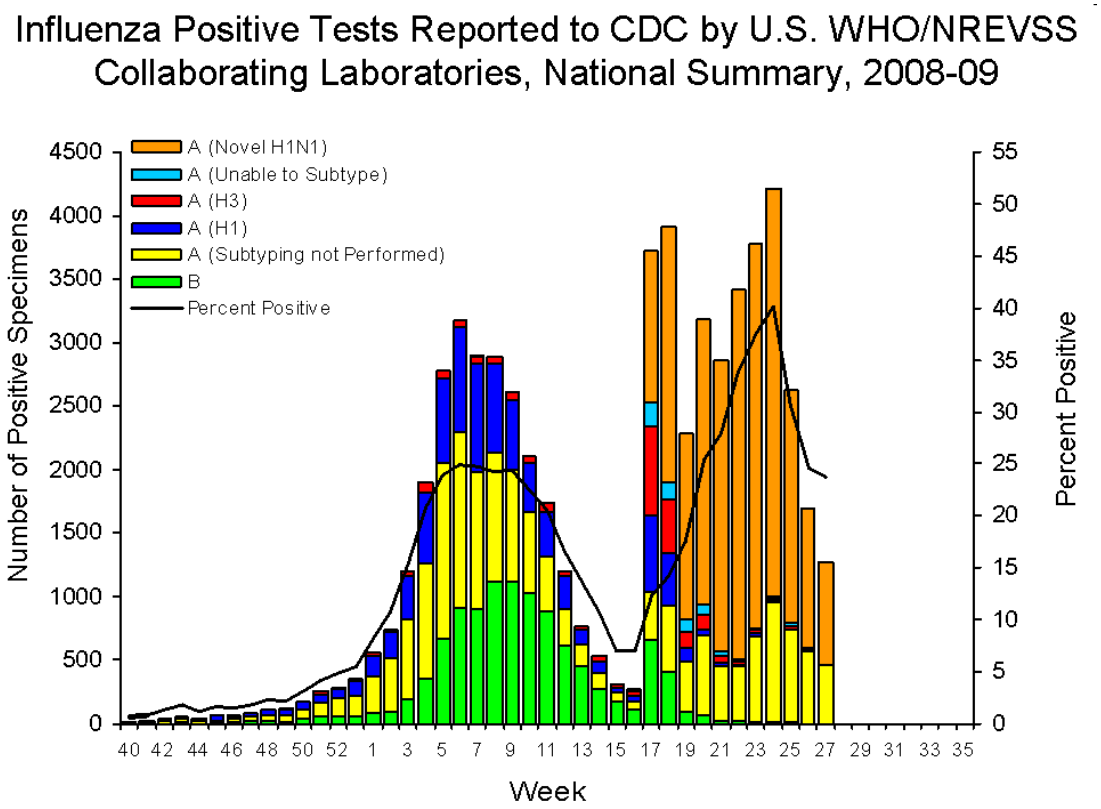


Khan, K., et al., *Spread of a Novel Influenza A (H1N1) Virus via Global Airline Transportation.* N Engl J Med, 2009: p. NEJMc0904559.

Extension mondiale rapide



Première vague déclinante aux US



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

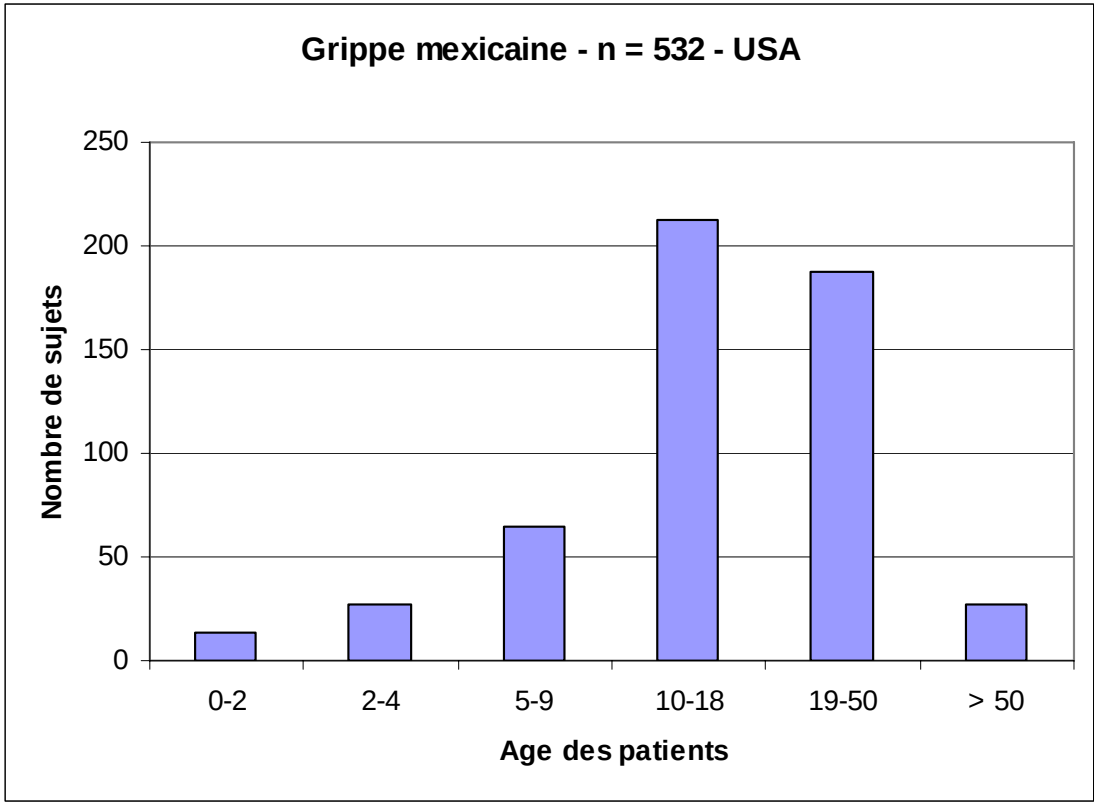
1	Pas de virus émergent
2	Virus émergent dans une espèce
3	Cas humains
4	Cas groupés humains
5	Extension des cas
6	Pandémie
7	Fin de pandémie

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

Distribution des cas selon l'âge

USA Mai 2009

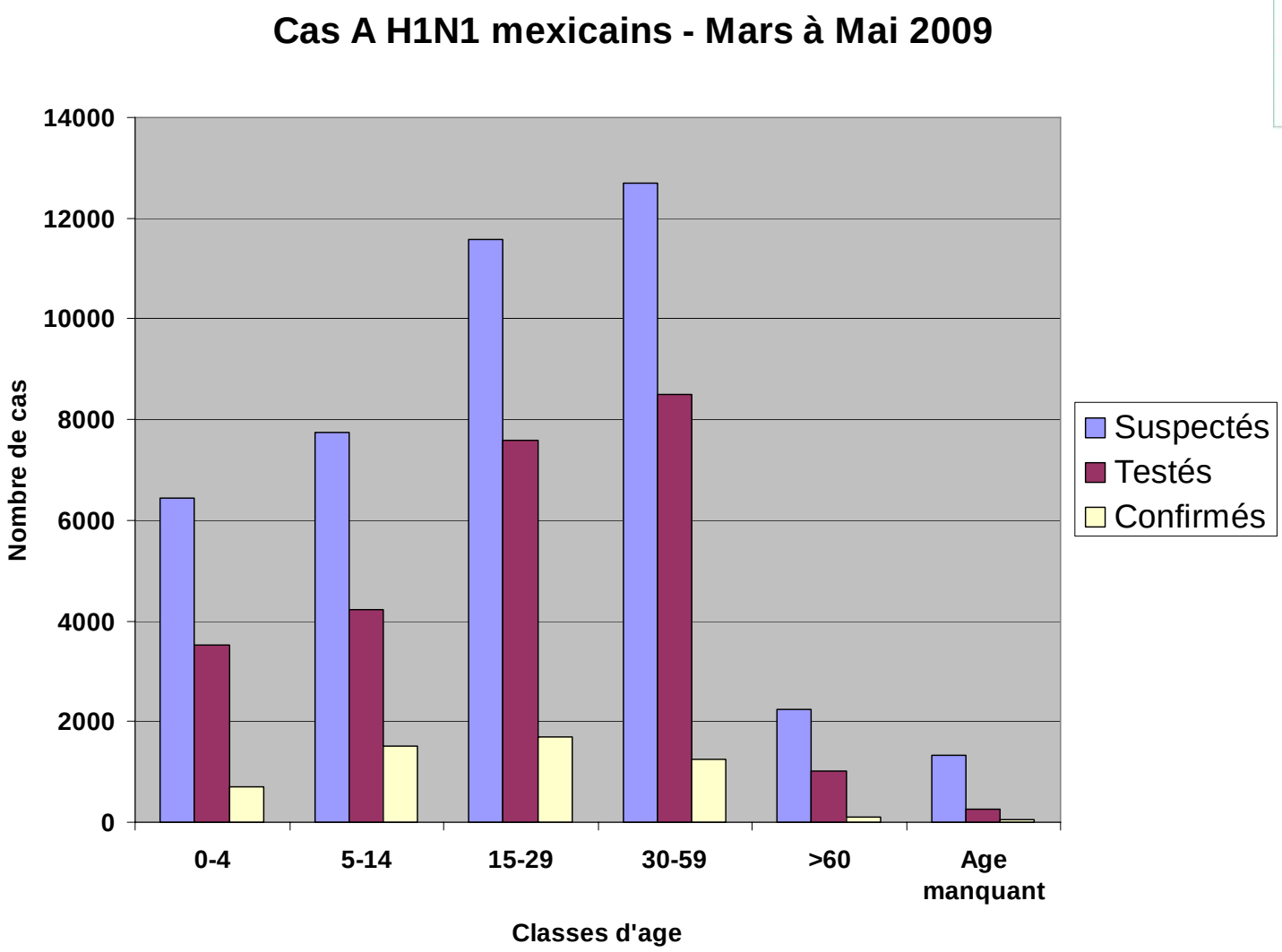


Age médian : 20 ans (3 mois – 81 ans)
Seulement 5% ont plus de 50 ans
Hommes 51%

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.

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE



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%	38%
Vomissements	25%	38%

Voyage récent (7 jours) à Mexico	18%
Cas dans une collectivité d'étudiants	16%

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.

Hospitalisation – Formes sévères

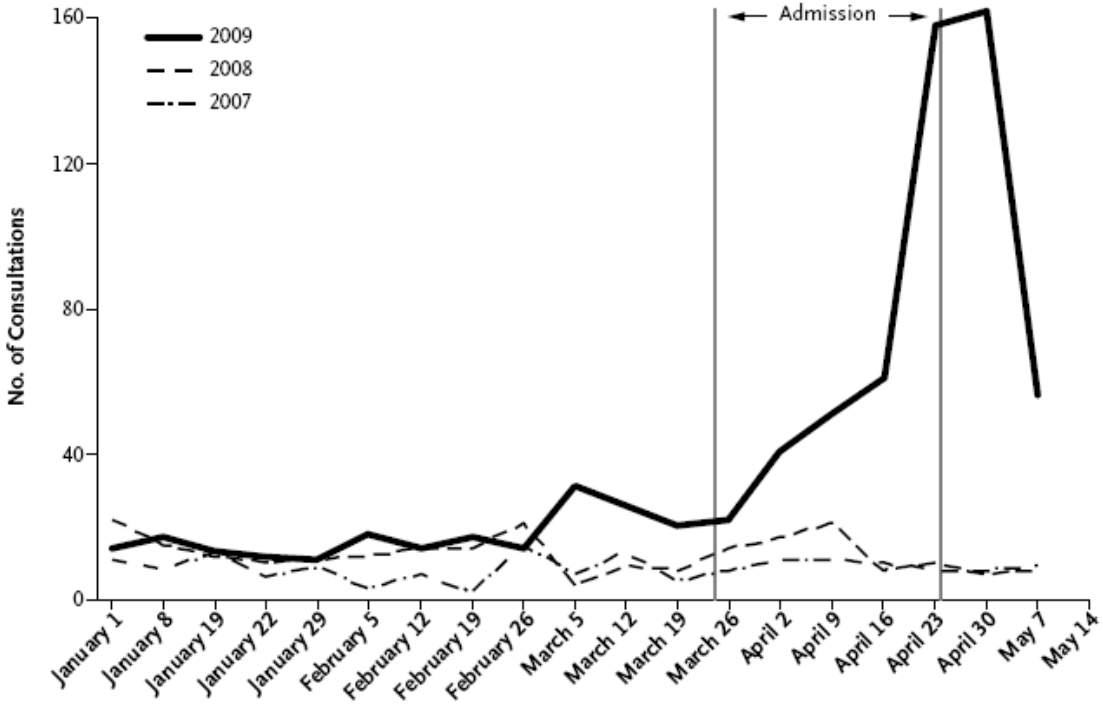
USA Mai 2009

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%)**

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.

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

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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]

18 cas Infectés H1N1

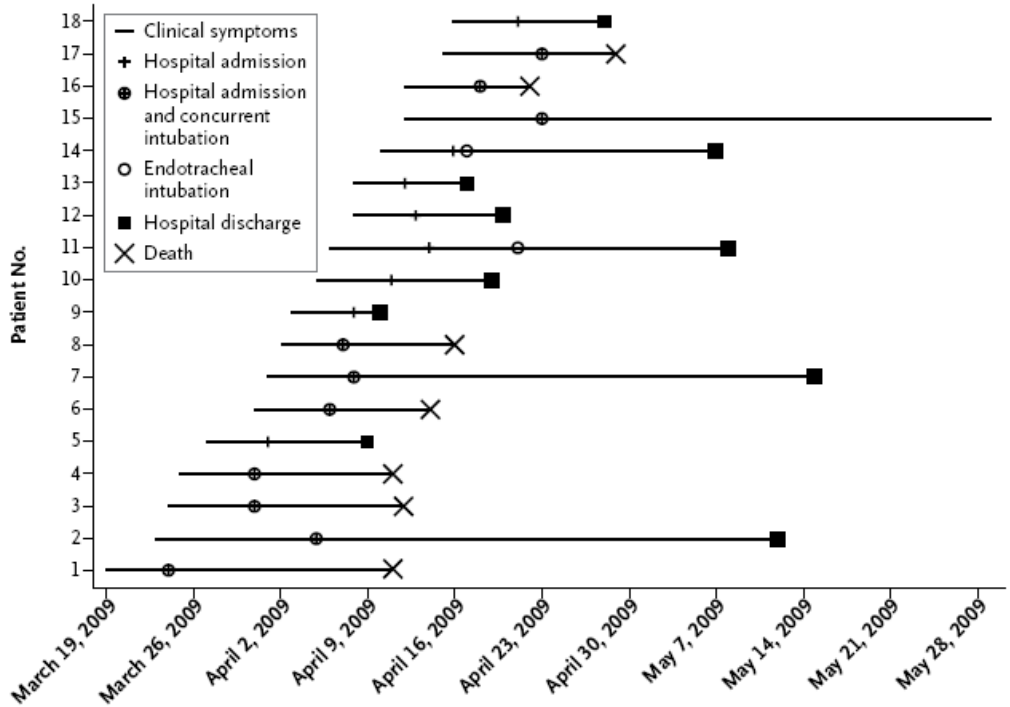
Table 1. Characteristics of the 18 Study Patients Who Had Confirmed Infection with Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus.*

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)

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 osteltamivir survivent

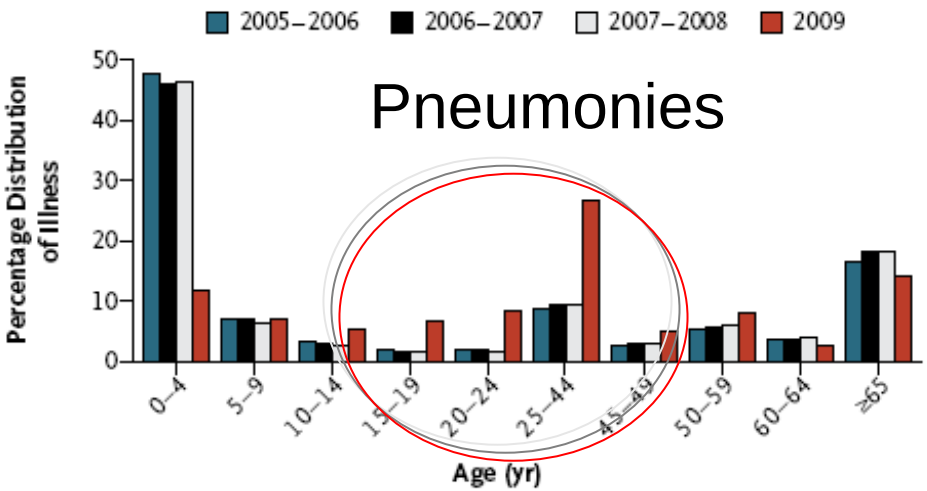
= SDRA
Décès : 58% des sujets ventilés
Atteinte virale prédominante (4 pneumonies nosocomiales)

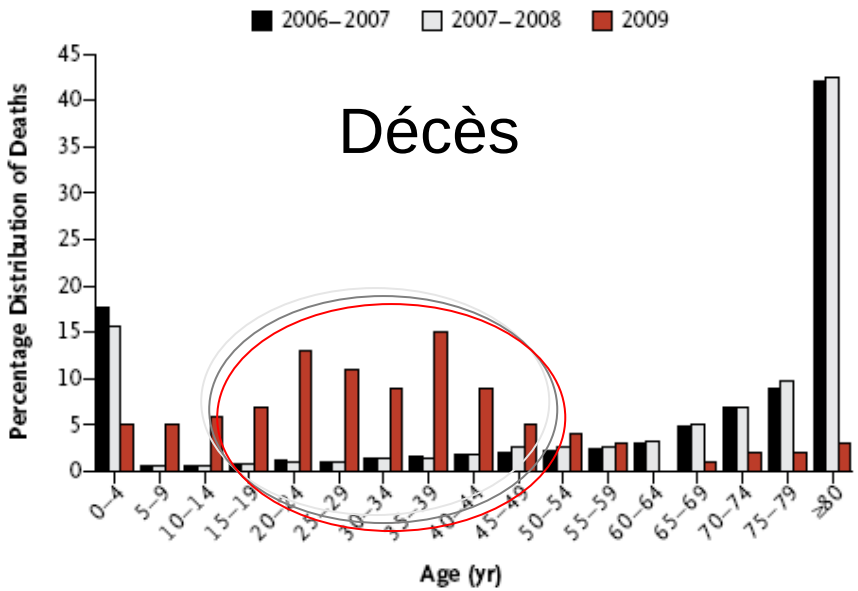
Perez-Padilla, R., et al., *Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico.* N Engl J Med, 2009. *Jun 29. [Epub ahead of print]*

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

Chowell, G., et al., *Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza*. N Engl J Med, 2009.

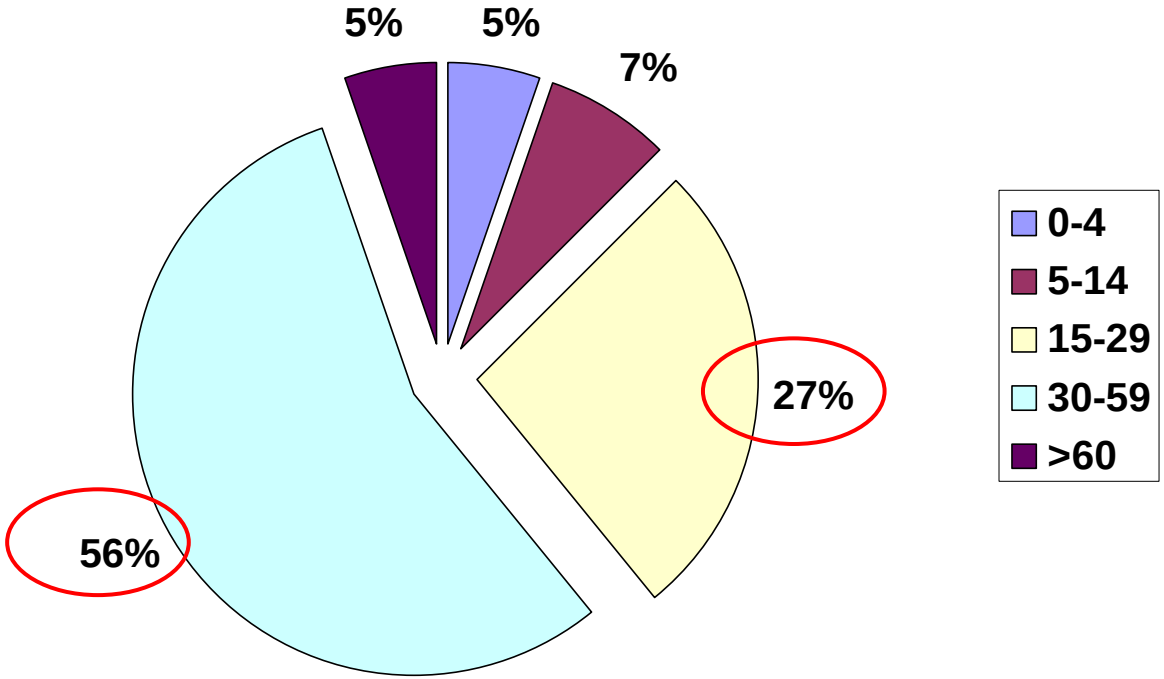
Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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.

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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

Éléments négatifs

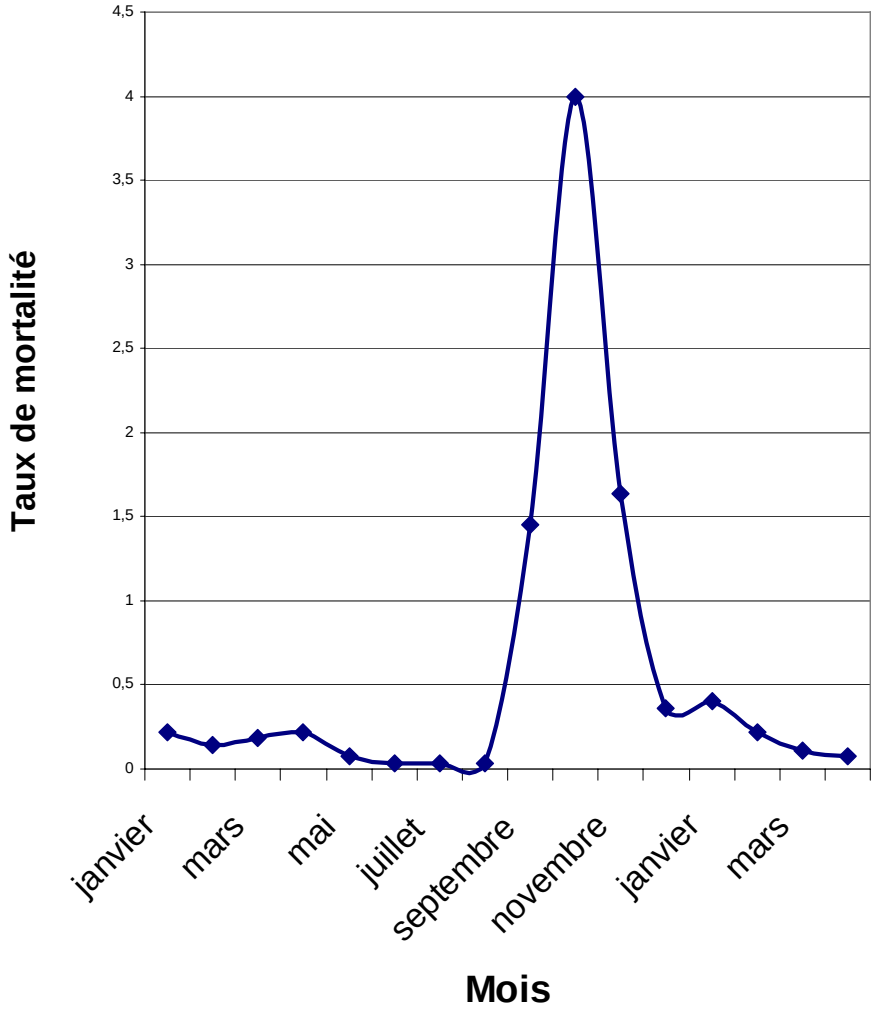
- **Transmission inter-humaine démontrée, efficace**

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

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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 (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 ?

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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° 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).**

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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 aigue 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.

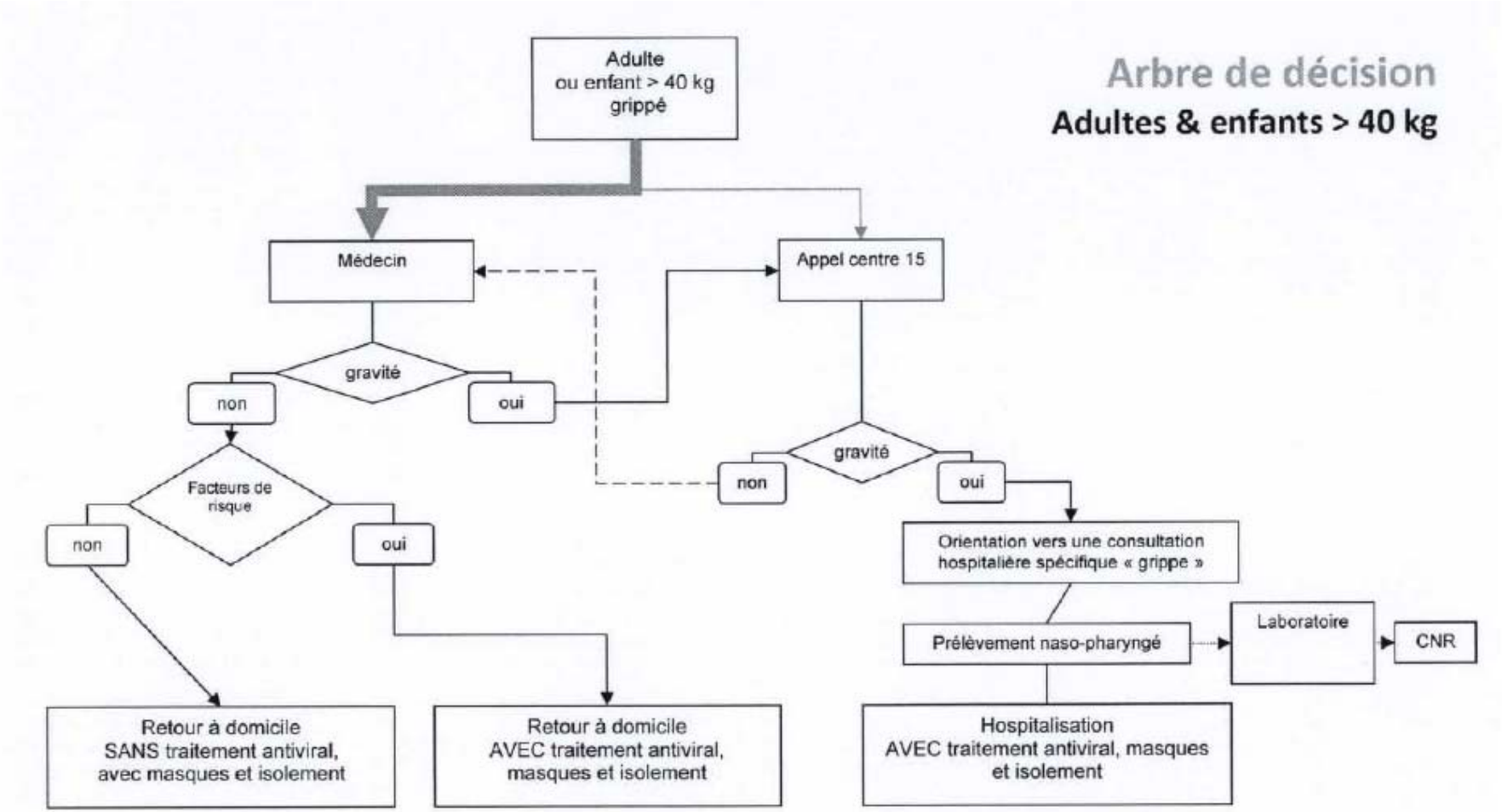
à l'InVS :

- 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

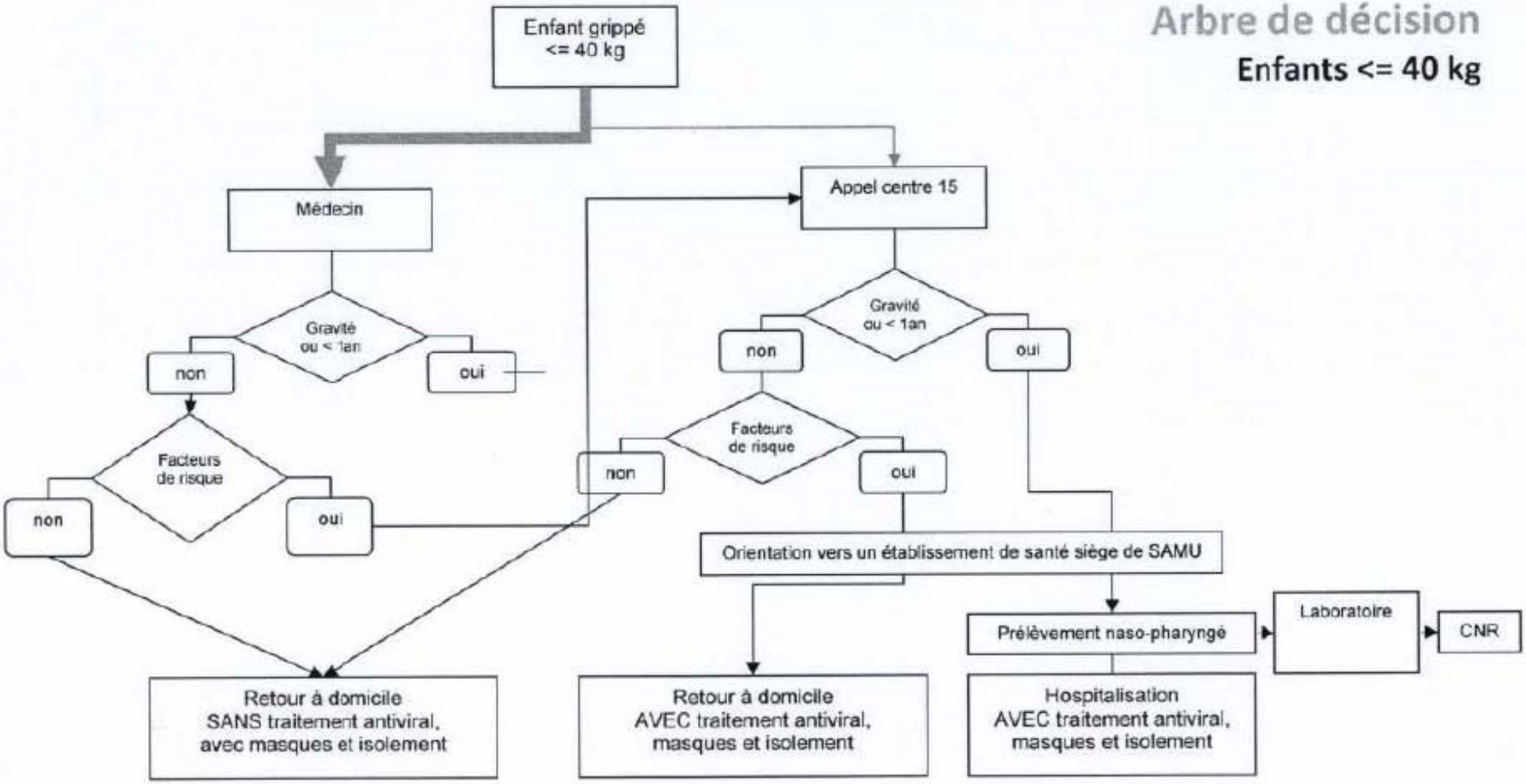


Personnes à risque de complications de grippe à virus A(H1N1) pouvant justifier d'un traitement par anti-viral

- Personnes actuellement ciblées par les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière et notamment les personnes âgées de 65 ans et plus el celles atteintes de certaines pathologies (dont les affections broncho-pulmonaires chroniques el les déficits immunitaires cellulaires).
- Les **femmes enceintes el les nourrissons de moins de 1 an**, peuvent être également considérés comme sujets à risque (cf. ci-après).
- Obésité ? MMWR du 17 07 09
- Asthme ? Voir communiqué du NYC Health Department

- En dehors des formes graves ou compliquées, la condition sine *qua non* est une mise en place du traitement 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



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
- les hypotrophes ayant un rapport Poids / Taille < 2
- les anciens prématurés âgés de moins de trois mois en âge corrigé

Sont aussi proposés comme à risque **les nourrissons âgés de MOINS de 3 mois**. Pour cette tranche d'âge, 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

Recommandations de prise en charge (DGS 20 07 09)

Dans tous les cas :

- **Remise d'une fiche d'information** téléchargeable
- 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.

Une chimioprophylaxie peut-être proposée, **après avis de la DDASS/CIRE, dans des situations particulières** telle l'existence de personnes présentant des facteurs de risque de complication dans la collectivité fréquentée par le cas (par ex. : EHPAD) si son éviction ou isolement n'est pas possible.

Rôle des différents acteurs sanitaires DGS 20 07 09

- 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-viral
  - 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

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Centre National de Référence : Institut Pasteur

Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires

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 <u>10%</u>** du A H1N1 « mexicain » : **VPP = 85%** VPN = 95%
    prévalence de <u>50%</u> du A H1N1 « mexicain » : **VPP = 98%** VPN = 67%

<u>Un test négatif ne permet pas d'affirmer l'absence de grippe !</u>

Faix, D.J., S.S. Sherman, and S.H. Waterman, *Rapid-Test Sensitivity for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans.* N Engl J Med, 2009.

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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)
- Précautions standard + gouttelette + contact

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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 secrétions 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 Surfasafe
- Puis retirer le masque de protection respiratoire (FFP2)
- Faire une seconde friction des mains avec SHA.
- Nettoyage du matériel médical utilisé avec solution désinfectante

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

- 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 <u>ne sont pas</u> contaminants

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

CDC
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

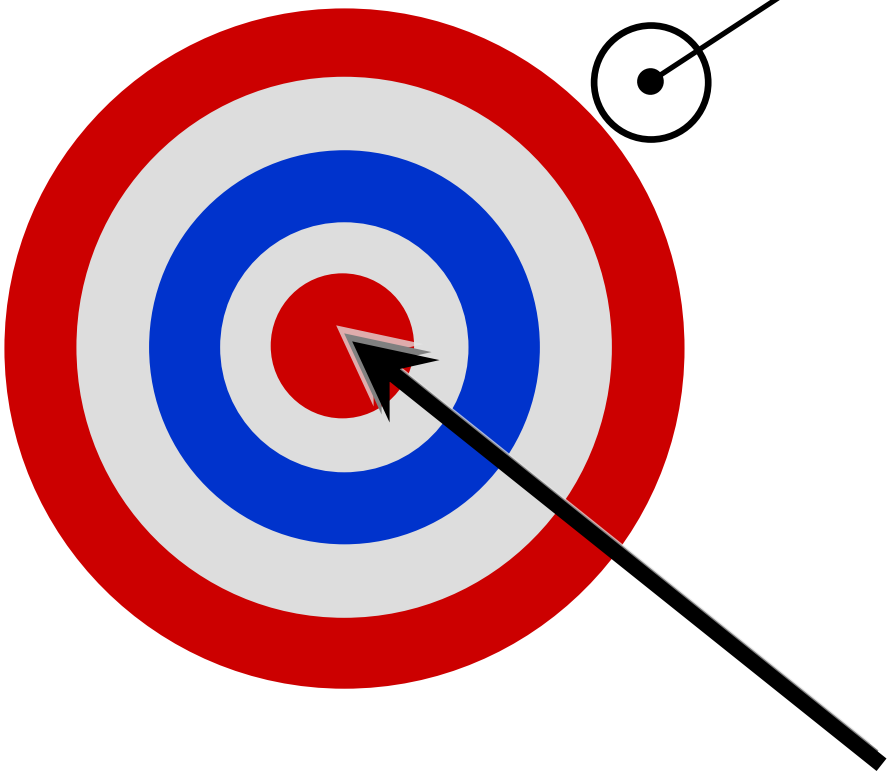
Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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)

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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.

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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 parait en faveur de son utilisation lors d'un cas confirmé

Tamiflu® en pratique
DGS 20 07 09

Traitements antiviraux réservés à ce stade aux patients :

- Avec signes de gravité
- Avec facteur de risque de complication
- Contacts étroits avec facteur de risque de complication

Administration optimale dans les 48h qui suivent l'apparition des symptômes

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

Oseltamivir chez l'enfant de moins de un an

avis du Committee for Human Medicinal Products

14 mai 2009

Données pédiatriques limitées
(essai en cours, absence de données dans la strate de 0-3 mois)

Recommandations :

- traitement curatif = 2-3 mg/kg deux fois par jour pendant 5 jours
- prophylaxie post-exposition : prudence car les données sont encore plus limitées.
  - en cas d'utilisation. la posologie recommandée est 2·3 mg/kg une fois par jour pendant 10 jours.

La suspension buvable ou la dilution des gélules après ouverture peuvent être utilisées.
La reconstitution en solution buvable doit être effectuée par un pharmacien

Cependant, il est important de noter que ces recommandations peuvent évoluer

Par ailleurs, il est recommandé de traiter ces enfants sous **surveillance médicale**. [...] en particulier **pour les moins de 3 mois**.

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**.

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Relenza® en pratique

- **Poudre pour inhalation (20 doses par boite)**
  - **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**

Prévention des complications
Vaccin pneumococcique

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.

Les premières doses de vaccin grippe pandémique pourraient être disponibles 3 mois après réception des souches de l'OMS

J0
- Réception souches de l'OMS
- Souches intégrées au vaccin prototype

+ 6 semaines
- Premiers monovalents produits

+ 8 semaines
- Titrage et formulation du produit*

+ 9 semaines
- Remplissage

+ 12 semaines
- Vaccin disponible

*si réactifs disponibles

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

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

Fédération Française de Pneumologie

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Le pire n’est pas certain

…

mais il faut s’y préparer