

# Prise en charge d'un patient atteint de la grippe H1N1

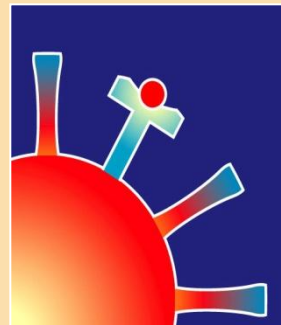
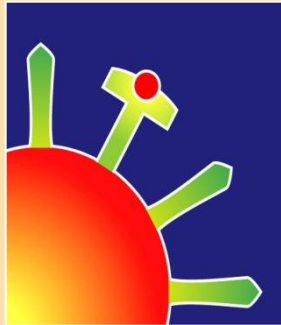


- Trouble de la vigilance, désorientation, confusion
- PA systolique  $< 90$  mm Hg
- Hypothermie  $< 35^{\circ}\text{C}$
- Fièvre ne répondant pas aux anti-pyrétiques
- FR  $> 30/\text{min}$
- FC  $> 120/\text{min}$
- *Hypoxémie (SaO<sub>2</sub>  $< 92\%$ )*

# Critères de traitement : facteurs de risque

- Affection broncho-pulmonaire chronique
- Cardiopathie, insuffisance cardiaque grave
- Néphropathie sévère, syndrome néphrotique
- AVC invalidant, affection neurologique grave, épilepsie grave
- Drépanocytose
- Maladie métabolique à risque de décompensation
- Immunodépression
- Obésité morbide
- Alcoolisme avec hépatopathie chronique
- Grossesse
- NRS < 1 an

# La neuraminidase du virus grippal

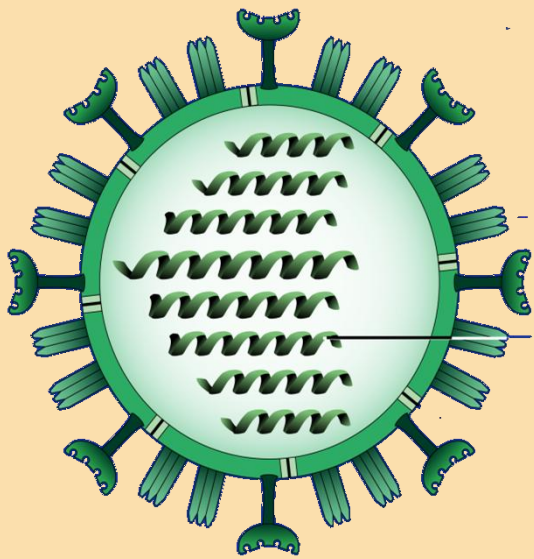


La surface du virus grippal est extrêmement variable, mais:

- Le site actif de la neuraminidase virale est immuable
- indispensable à la réplication virale
- une cible idéale pour toute intervention antivirale

# Traitements anti-viraux

- Amantadanes : amantadine et rimantadine non utilisés car pas de preuve d'efficacité et fréquentes résistances des virus A
- Inhibiteurs de la neuraminidase (enzyme virale):
  - Zanamivir AMM 07/99 (Relenza)
  - Oseltamivir AMM 06/02 (Tamiflu)



# Oseltamivir

## En traitement curatif

\* après un contact étroit avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué,  
en période de circulation du virus



## **CURATIF**

- Oseltamivir

75 mg x2/jour pendant 5  
jours

- Zanamivir

2 inhalations (2x5 mg)  
x2/jour pendant 5  
jours

## **PROPHYLAXIE**

- Oseltamivir

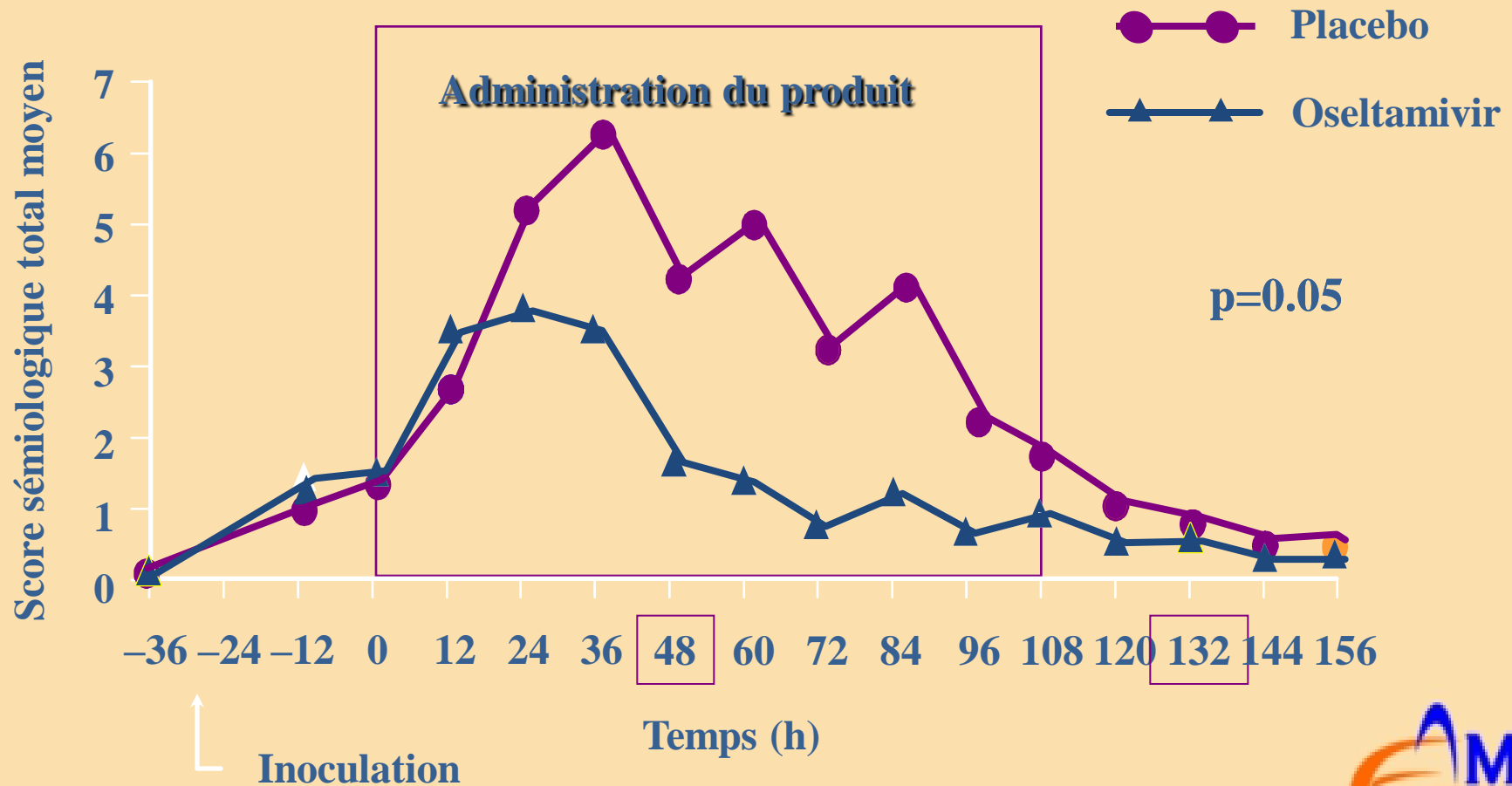
75 mg/jour pendant 10  
jours

- Zanamivir

2 inhalations (2x5 mg) x  
1/jour pendant 10  
jours

# Les symptômes

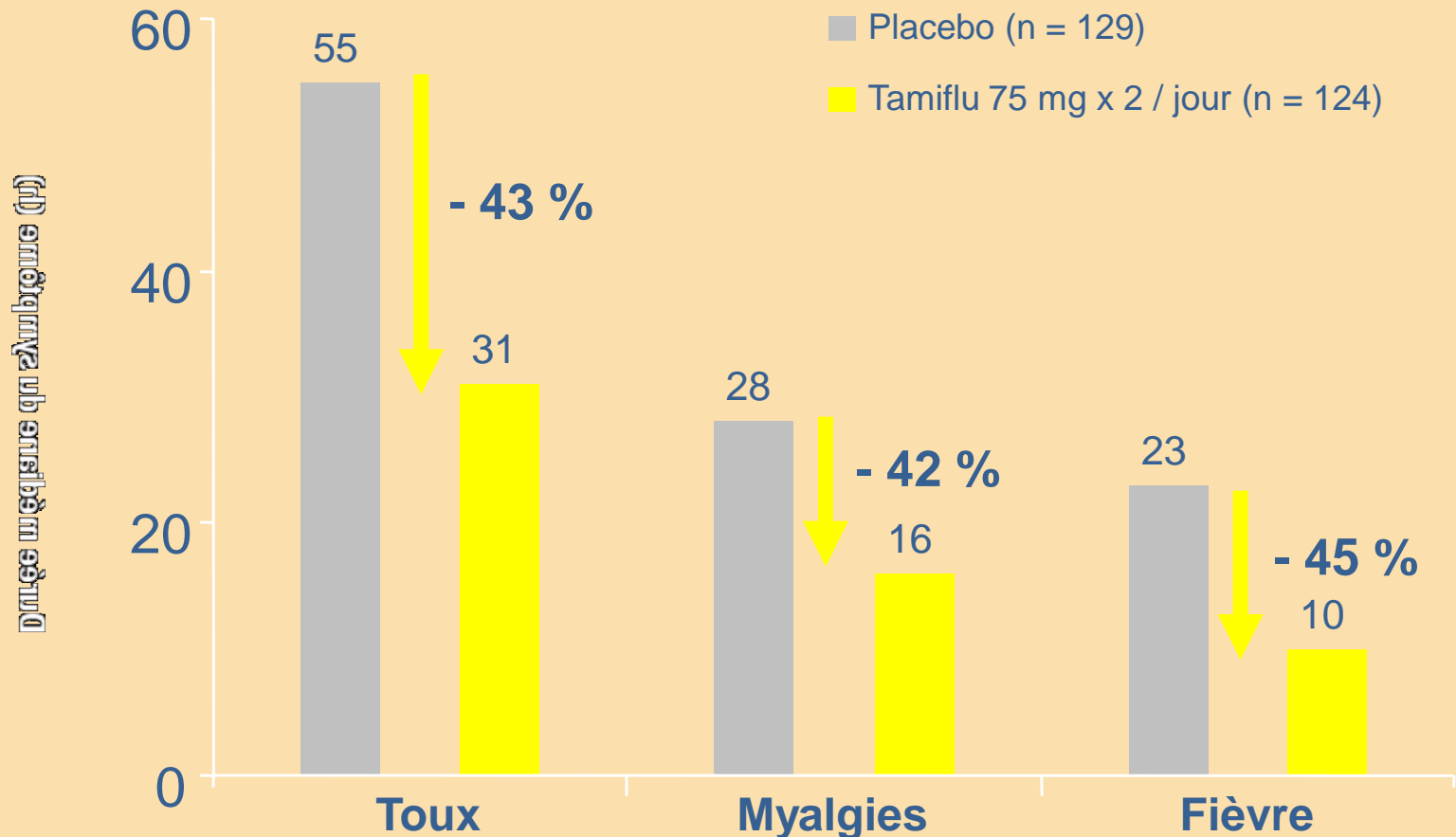
## Grippe expérimentale (1)





# Réduction de la durée des symptômes

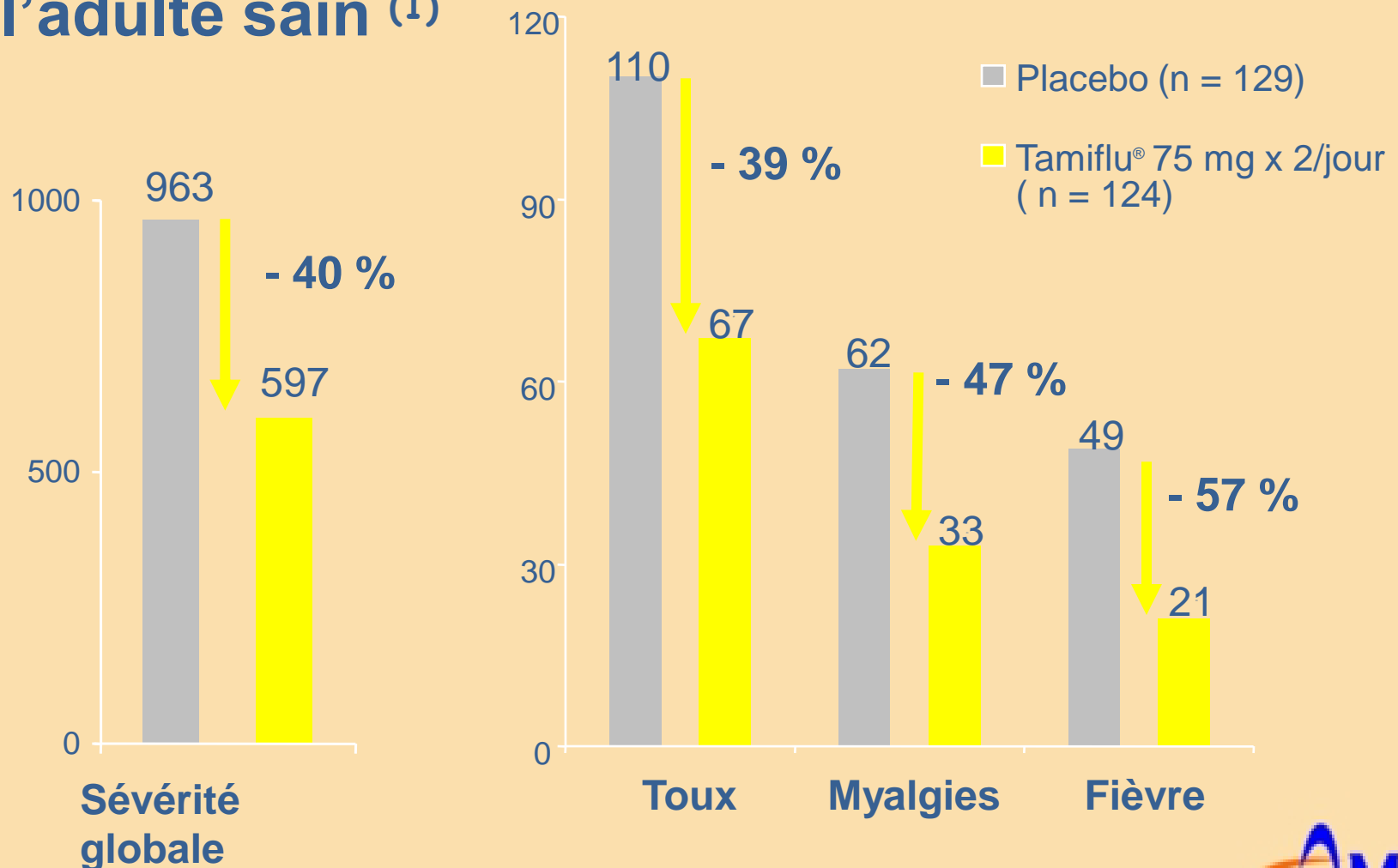
## Chez l'adulte sain (1)



(1) Treanor JAMA. 2000

# Réduction sévérité des symptômes

## Chez l'adulte sain (1)



(1) Treanor JAMA. 2000

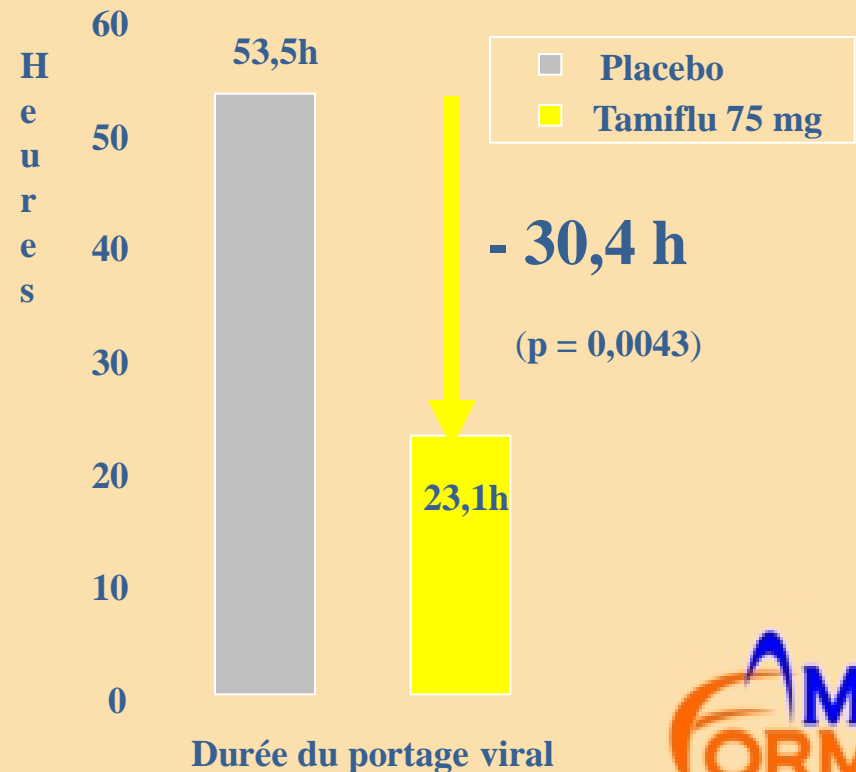
# Réduction du portage nasal

- Chez le sujet âgé <sup>(1)</sup>

**- 45 %**

(réduction de la médiane  
de l'AUC du titre viral,  $p = 0,0353$ )

- Chez le sujet à risque <sup>(1)</sup>



# Résistance

---

- **A priori avec les anti-neuraminidases (INA) phénomène attendu infiniment plus rare qu'avec les inhibiteurs de M2**
- **Développement clinique**
  - 0.34 % adulte
  - 4.5 % enfant
- **Réseau de surveillance mondial**
  - aucune détection de résistance aux INA à ce jour
  - BHE août 2004 (n°33): confirmation

# Indications I

---

## Traitement de la grippe :

**Chez l'adulte et l'enfant  $\geq 1$  an présentant des symptômes typiques de la grippe, en période de circulation du virus.**

**L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes.**

# Indications II

---

## Prophylaxie de la grippe :

- en prévention post-exposition : chez l'adulte et l'adolescent  $\geq$  13 ans, après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.

Dans des situations exceptionnelles (vaccin inadapté ou pandémie) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez l'adulte et l'adolescent  $\geq$  13 ans.

# Posologie en traitement chez l'adulte

- **1 gélule à 75 mg matin et soir, pendant 5 jours**
- **A prendre le plus tôt possible, au maximum dans les 48 h suivant le début des symptômes**
- **Les sujets qui ne peuvent avaler de gélules peuvent prendre la dose équivalente en suspension buvable**  
(1 mesure 30 mg + 1 mesure 45 mg de suspension buvable)

# Posologie en traitement chez les enfants âgés de 1 an ou plus

---

**Poids de l'enfant**

**Dose recommandée  
(par jour pendant 5 jours)**

**≤ 15 kg**

**30 mg matin et soir**

**16 à 23 kg**

**45 mg matin et soir**

**24 à 40 kg**

**60 mg matin et soir**

**> 40 kg**

**75 mg matin et soir**

**A prendre le plus tôt possible,  
au maximum dans les 48 h suivant le début des symptômes**





# Adaptation Posologique curatif

---

- **En cas d'insuffisance rénale sévère**
  - clairance de la créatinine de 10 à 30 ml/min :  
réduire la posologie à 75 mg 1 fois par jour pendant 5 jours
  - chez les patients hemodyalisés ou clairance <10 ml/mn : non recommandé
- **Pas d'adaptation posologique**
  - insuffisance hépatique
  - personne âgée

# Posologie en prophylaxie chez l'adulte

---

- **Prophylaxie post exposition**  
75 mg 1 fois par jour, pendant au moins 7 jours
- **En cas d'insuffisance rénale sévère**
  - clairance de la créatinine 10 à 30 ml/min :  
75 mg 1 fois tous les 2 jour ou 30 mg par jour
  - patients hémodyalisés ou clairance < 30ml/mn : non recommandé

# Qui doit-on prélever ?

- Les formes graves
- Les maladies professionnelles
- Les femmes enceintes
- Les nourrissons

# Qui doit-on traiter ?

- Les femmes enceintes
- Les nourrissons de moins de 12 mois
- Les immunodéprimés
- Les patients avec comorbidités
- Les formes graves

# Femmes enceintes ?

## Objectifs

- Éviter la contamination des femmes enceintes par le virus pandémique en privilégiant quatre axes :
  - le suivi de la grossesse des femmes enceintes non grippées par des sages-femmes (libérales ou travaillant en services de protection maternelle et infantile, PMI) ou des médecins libéraux (possible jusqu'à la 35<sup>e</sup> semaine) ;
  - le respect des règles d'hygiène universelles : isolement, lavage des mains et port d'un masque chirurgical pour les cas index ;
  - l'organisation des services de gynécologie-obstétrique et de néonatalogie selon une gradation pour réduire les risques de contamination, pouvant aller jusqu'à la distinction en zone de haute et basse densité virale ;
  - la réduction de la durée d'hospitalisation avec organisation d'un suivi à domicile.
- Protéger le nouveau-né de la contamination par le virus pandémique.
- Ne pas méconnaître les diagnostics différentiels potentiellement graves chez la femme enceinte (listériose, pyélonéphrite, etc.) et le nouveau-né ou le nourrisson (méningite, pyélonéphrite, etc.).
- Traiter au plus tôt les femmes exposées et les femmes infectées.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande de vacciner les femmes enceintes contre le virus A(H1N1) au début du 2<sup>e</sup> trimestre. Deux injections espacées de 21 jours seront faites avec un vaccin sans adjuvant de préférence (cf. avis du Haut Conseil de la santé publique du 7 septembre 2009).

## Recommandations pour la mise en œuvre du traitement prophylactique

- La mise en œuvre d'un traitement antiviral en prophylaxie n'a pas d'intérêt chez la femme correctement vaccinée contre le virus A(H1N1).
- Il 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 (PCR sur prélèvement nasal) s'avère négative chez le cas index.

# Nourrissons à risque de complications grippe A(H1N1) justifiant un traitement

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

# Traitement curatif

## DGS 06/08/09

### **Adultes et enfants de plus d'un an**

- syndrome grippal : 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**

### **Femmes enceintes**

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

### **Nourrissons de moins d'un an**

Critères cliniques d'un cas possible de grippe A(H1N1) : fièvre supérieure ou égale à 39°C, symptômes respiratoires, troubles digestifs, convulsions



# Vaccination

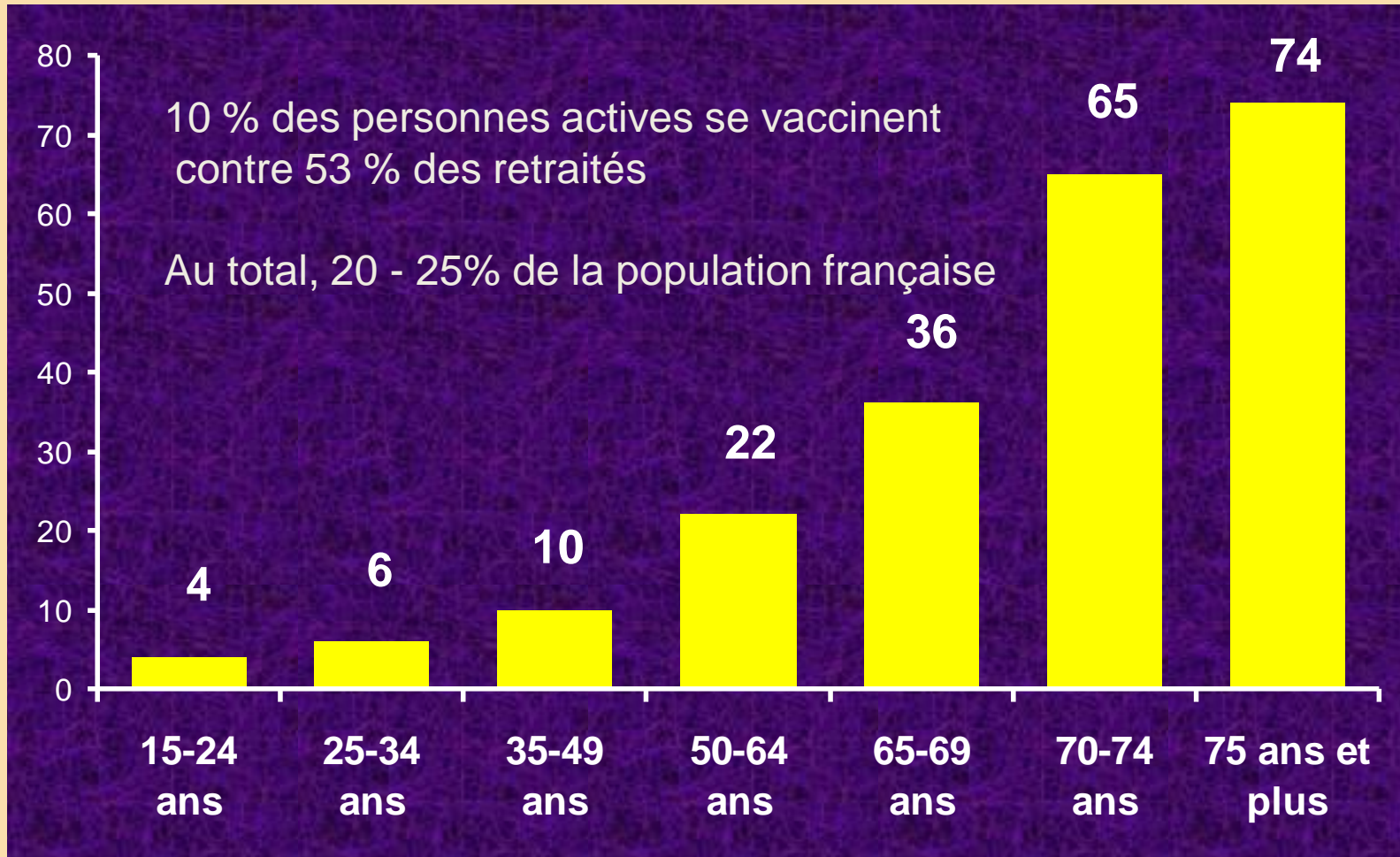
- Vaccin avec adjuvant (**pandemrix** ou **Focétria**) pour tout le monde sauf :
  - Allergie oeuf: **Celvapan** (culture cellulaire)
  - Immunodépression, grossesse, enfant, vascularite sous immunosuppresseur, AVK: **Panenza** (sans adjuvant)

# La vaccination

---

- **Prévention efficace**
  - **50 % de prévention sur les complications**
  - **25 % de prévention sur la mortalité**
  - **Durable tout au long de l'hiver**
- **Mais**
  - **Protection partielle selon statut immunitaire**
    - **50 à 90 % protégés; inefficace chez les patients sous immunosuppresseurs ?**
  - **Nécessité d'injection annuelle avec mise à jour**
  - **Utilisation difficile en cas de pandémie**

# Taux de couverture



Source : Enquête GEIG / SOFRES

# Taux de couverture vaccinale grippale

	Europe (%)	France* (%)
<b>SUJETS À RISQUE</b>		
<b>POPULATION GÉNÉRALE</b>	17 (population générale)	20 (population générale)
≥ 65 ans	63	70
≤ 65 ans avec atteinte cardiaque, respiratoire, maladies chroniques	54	47,6
Soignants en institution	< 50	-
Population active	4,6	10

\* **SOFRES 4 893 SUJETS ≥ 15 ANS**

**SOFRES, GEIG BILAN DE LA VACCINATION ANTI-GRIPPALE, HIVER 1999-2000  
EUROPE MARKET RESEARCH AVENTIS PASTEUR MSD**



# Les Vaccins contre les Grippe

# Vaccins Grippal Saisonnier (i)

- 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 (ii)

- **Effets secondaires du vaccin :**
  - Les effets secondaires fréquents (1-10%) :
    - Locaux : douleur, œdème, erythème
    - Généraux : malaise, céphalées, fièvre, myalgies
  - Les effets secondaires très 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
  - Après vaccin grippal saisonnier : 1 cas pour un million de vaccinés

# Vaccins Dirigés contre Virus A(H1N1)

- **Au 28/10/2009, 3 vaccins A(H1N1) disponibles**
  - Deux vaccins inactivés, fragmentés, produits sur œuf, **avec adjuvant** :
    - Pandemrix® (GSK) + AS03.
    - Focétria® (Novartis) + MF59.
  - Un vaccin, inactivé, virion entier, cultivé sur cellules vero, **sans adjuvant** :
    - Celvapan® (Baxter)
- **En préparation** :
  - Vaccin monovalent, de type vaccin saisonnier, inactivé, fragmenté :
    - **Sans adjuvant** (Panenza®, Sanofi Pasteur).
    - **Avec adjuvant** AF03 (Humenza®, Sanofi Pasteur).



# Adjuvants

- **Définition** : utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03) visant à :
  - Réduire les doses d'antigènes
  - Augmenter la réponse immunitaire
- **Adjuvants pour les vaccins grippaux** :
  - **À base de squalènes (substance lipidique naturelle).**
    - **MF59 (Novartis)** : déjà utilisé dans le vaccin Gripguard®, utilisé depuis 1997 (> 45 millions de doses).
    - **AS03 (GSK)** : > 30 000 volontaires dans les essais (H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria)
    - **AF03 (Sanofi pasteur).**

# Adjuvants à base de Squalènes

- **Squalène** : Substance lipidique naturelle (plantes, foie de mammifères)
- **Études pré-cliniques chez l'animal:**
  - Pas de toxicité, notamment de foeto-toxicité ou de tératogénicité
- **Études cliniques avec vaccins comportant adjuvants :**
  - Pas de signal de risque
  - Augmentation des réactions locales au point d'injection
- **Syndrome de la guerre du Golfe et AC anti-squalène :**
  - Absence de causalité entre le syndrome et la présence des Ac

# Le 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
- **Dans les vaccins :**
  - Doses minimales : 0,003% à 0,01% soit 25 à 50µg/dose
- **Toxicité a priori exclue à cette concentration**

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

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

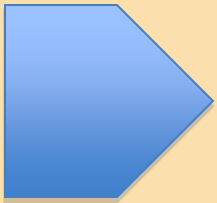
# Contre-Indications à la Vaccination Antigrippale A(H1N1)

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

# Recommandations du HCSP

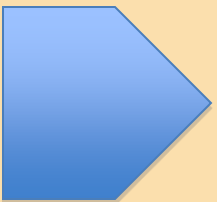
# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus Saisonnier

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



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


**vaccination doit être réalisée**



- le plus tôt possible, personnels de santé +++
- délai de 3 semaines entre les 2 vaccinations pour éviter une interférence avec la vaccination contre le virus A(H1N1)

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

- **mise à disposition progressive des vaccins d'où établissement de priorités selon :**
  - exposition au virus
  - facteurs de risque de complications graves
  - éléments éthiques
  - **incertitudes et des aléas concernant** la pandémie : date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité

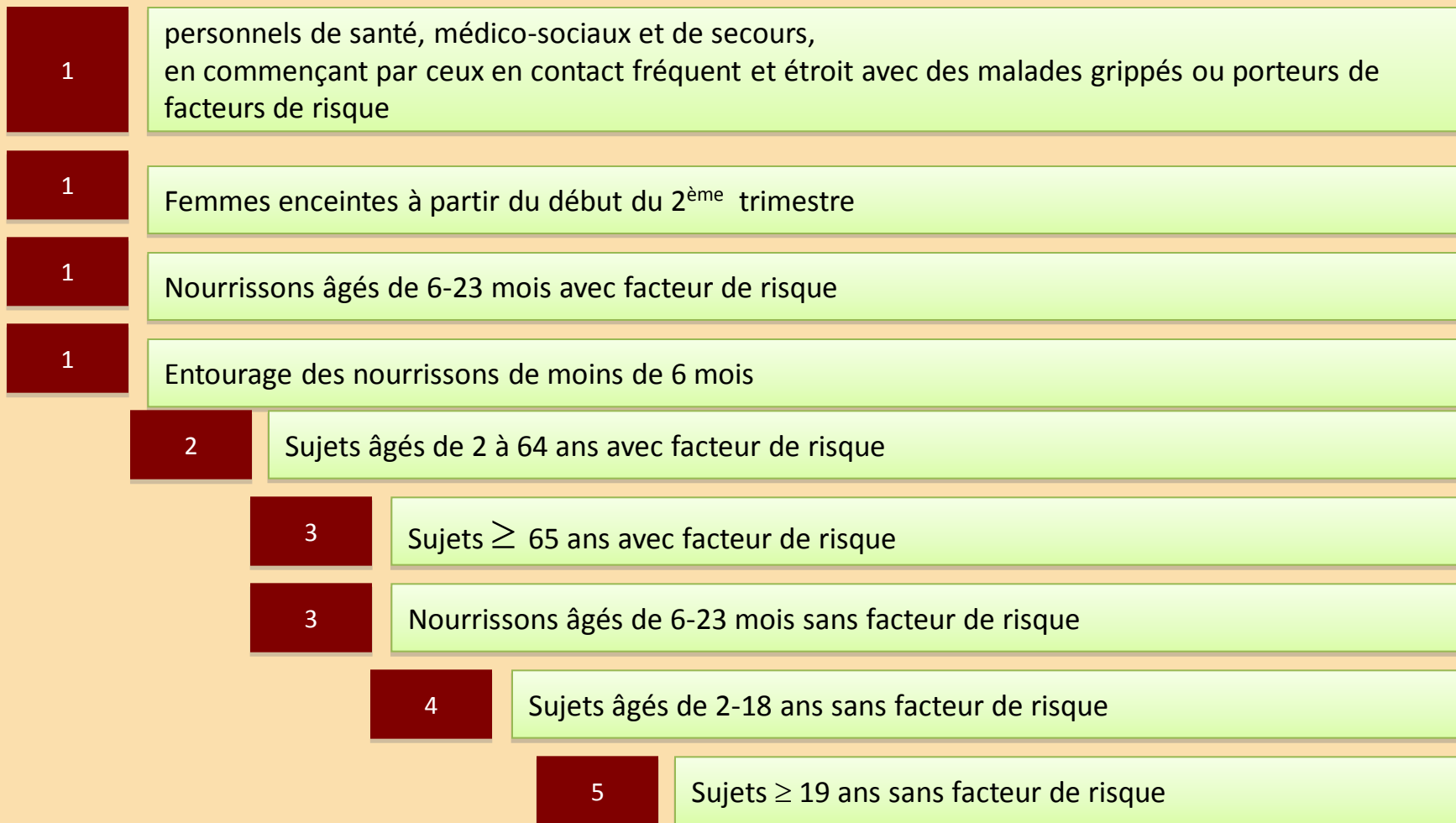


recommandations émises pouvant être adaptées  
dans le temps



# Qui Vacciner et Quand

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



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

- En priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours
- **Objectifs** : protéger le système de prise en charge des malades
  - Réduction de l'absentéisme
  - Réduction de la transmission du virus aux patients vulnérables
  - Assurer le fonctionnement des services de santé

# Comment Vacciner ?

## Principes Généraux

# Vaccination contre le Virus Grippal A(H1N1) au 28 octobre 2009 (i)

1

Trois vaccins ont obtenu l'AMM : 2 avec adjuvant et 1 sans adjuvant

2

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

3

De par l'absence de certaines populations dans le dossier d'enregistrement avec adjuvant, le vaccin sans adjuvant est recommandé pour ces dernières : Principe de précaution

4

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

# Vaccination contre le Virus Grippal A(H1N1) au 28 octobre 2009 (ii)

5

**Immunodéprimés, 2 doses recommandées pour favoriser une réponse immune suffisante**  
**En absence de possibilité de vaccination, l'entourage immédiat doit être vacciné**

6

**Campagnes de vaccination comportant une levée de restriction de la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant pour certaines populations dépend de la balance bénéfice-risque**

7

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

# Comment Vacciner ?

Quel Schéma Vaccinal ?

# Recommandations Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1) au 28/10/09

## Schéma vaccinal : Pandemrix® et Focétria®

<b>Adulte 18 - 60 ans, sauf dysfonctionnement immunitaire</b>	<b>Une seule dose</b>
<b>&gt; 60 ans Enfant, adolescents 10 - 17 ans</b>	2 doses à 3 semaines d'intervalle
<b>Enfant 3 - 9 ans</b>	1/2 dose de vaccin et d'adjuvant (0,25 ml)
	2ème dose au moins 3 semaines plus tard
	Données limitées de tolérance et d'immunogénicité
<b>Enfant 6 mois - 3 ans</b>	Même posologie que 3-9 ans



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

- **Vaccination à partir du 2ème trimestre**
- **Vaccin fragmenté sans adjuvant**
- **Vaccin avec adjuvant si situation épidémiologique justifie l'urgence**



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

# Vaccination contre le Virus A(H1N1) chez les Nourrissons de 6 à 23 mois au 28/10/09

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



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


# Vaccination contre le Virus A(H1N1) chez les Immunodéprimés au 28/10/09

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




**Avis spécialisé**


# Vaccination de l'Entourage Immunodéprimés par Vaccin A(H1N1)



**Vaccination fortement recommandée pour l'entourage immédiat des patients recevant un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie ou ayant un déficit immunitaire**



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



**Ces patients seraient idéalement vaccinés par les équipes elles mêmes au sein de l'hôpital où ils sont suivis**

# Conclusions

Pour la Première Fois dans  
l'Histoire de la Grippe, un  
Vaccin Adapté à une Souche  
Pandémique est Disponible

# La Vaccination est la Méthode la plus Efficace de Prévention

1

La vaccination permet de se protéger contre la grippe A(H1N1), et ses complications.

2

Les adjuvants, innovation technologique, permet de vacciner avec plus d'efficacité un plus grand nombre de personnes

3

La vaccination permet d'éviter la diffusion de la maladie

4

Le rapport bénéfice/risque de la vaccination contre A(H1N1)v est positif

# Le Métier de Soignant n'est pas un Métier Comme les Autres ...

Le vaccin contre la grippe A(H1N1) protège :

1

Le soignant lui même

2

Son entourage familial

3

Ses collègues de travail

4

Les malades que nous soignons, personnes les plus fragiles de notre société



**Le Métier de Soignant n'est pas  
un Métier Comme les Autres ...**

**N'attendons pas les premiers morts dans  
nos hôpitaux pour nous mobiliser**

**Soyons prêts**