

Journée d'information des professionnels de l'urgence
30 septembre 2009

Grippe A (H1N1) 2009

Aspects cliniques et thérapeutiques

Pr Marie-Caroline Meyohas
Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)
Hôpital Saint Antoine
Maladies infectieuses et tropicales

Grippe A (H1N1) 2009 ou A(H1N1)v(variant)

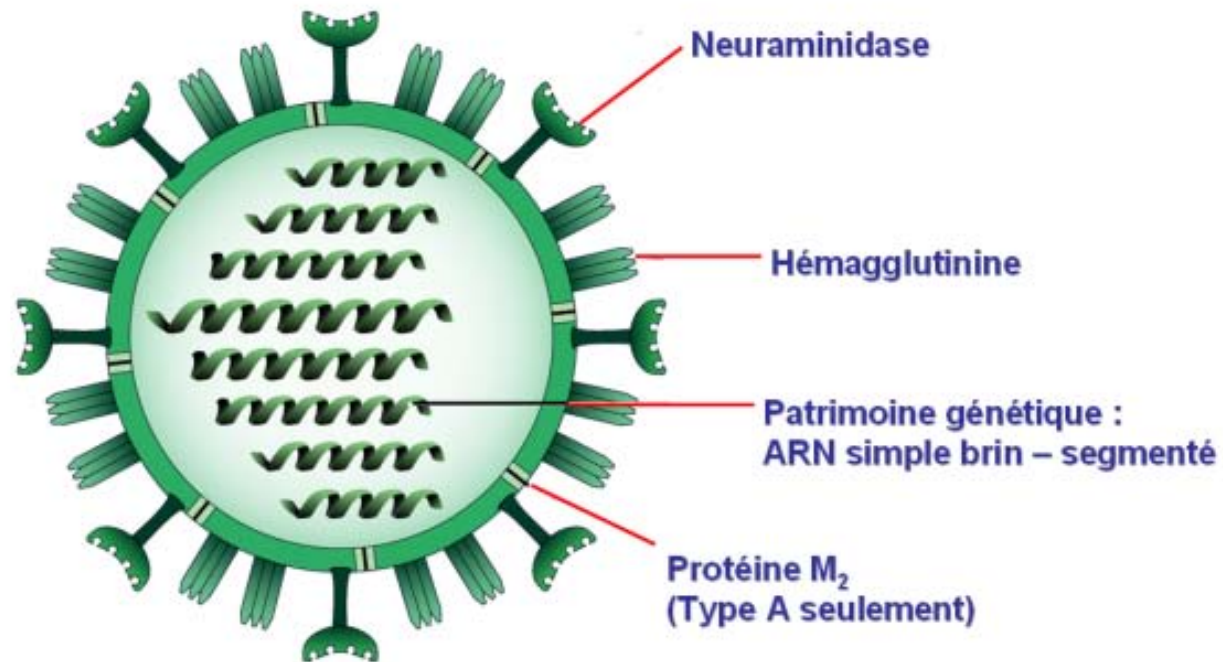
Aspects cliniques

- Épidémiologie clinique
- Forme clinique habituelle
- Grippe compliquée
- Grippe et terrain
- Démarche diagnostique
- Évolution

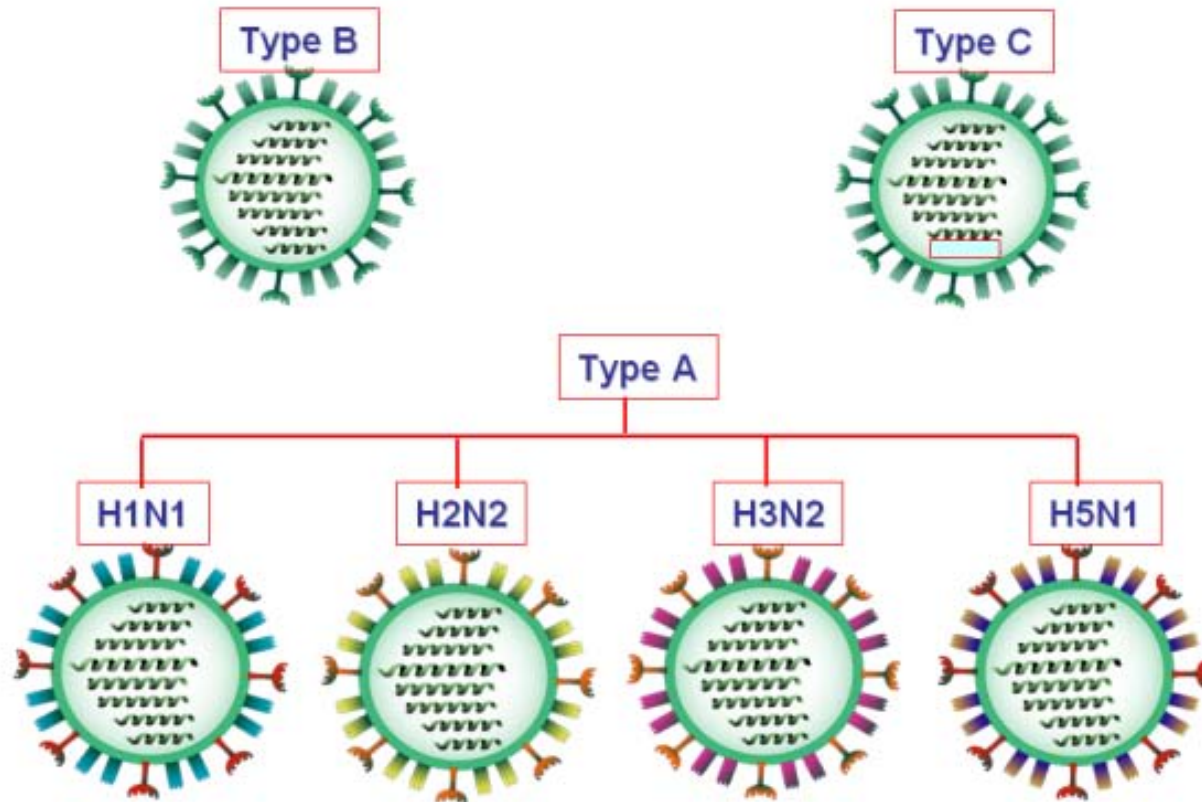
Aspects thérapeutiques

- Traitement
- Vaccination

Structure des virus grippaux



Virus de la grippe : types et sous-types



Épidémiologie clinique

- La grippe est une maladie contagieuse +++
- Réplication virale dans les voies aériennes supérieures et dans les voies aériennes inférieures



Épidémiologie clinique

Contagiosité

- **Période de portage**: 24h avant – 7 jours après le début des signes
- Portage plus important chez l'enfant, plus prolongé chez l'enfant et l'immunodéprimé (extrapolation grippe saisonnière)
- **Mode de contamination**
 - gouttelettes, aérosol et contact
 - mesures d'hygiène de type PHA réduisent jusqu'à 30 % la contamination

Incubation

- en moyenne deux jours (un à sept jours) NEJM

Fréquence des signes cliniques de la grippe saisonnière

2470 cas confirmés chez l'adulte: 87% Grippe A et 13 % Grippe B

Monto, Arch Int Med, 2000;160:3243-3247

Asthénie	94%
Myalgies	94%
Toux	93%
Anorexie	92%
Congestion nasale	91%
Céphalées	91%
Fièvre (température > 37,8°C)	68%
Délai d'apparition des SF	29 heures

Caractéristiques de la grippe A (H1N1) 2009 chez 642 patients aux USA

NEJM,2009,360:2605-2615

<i>Age</i>	<i>Valeur</i>
Médiane	20 ans
Range	3 mois à 81 ans
<i>Groupe d'âge</i>	
0-23 mois	14/532 (3%)
2-4 ans	27/532 (5%)
5-9 ans	85/532 (12%)
10-18 ans	212/532 (40%)
19-50 ans	187/532 (35%)
>50 ans	27/532 (5%)

Symptômes de la grippe A (H1N1) 2009

NEJM,2009;360:2605-2615

<i>Signes cliniques</i>	<i>Valeurs</i>
Fièvre	371/394 (94%)
Toux	365/397 (92%)
Maux de gorge	242/367 (66%)
Diarrhée	82/323 (25 %)
Vomissements	74/295 (25%)

Évolution dans la série des 642 patients aux USA

NEJM, août 2009

- 9% d'hospitalisation (19 mois à 51 ans)
- 22 patients avec données exploitables
- 12 avec **FR de grippe grave** dont 9 (41%) avec maladie chronique (**asthme ++**)
- 11 pneumonies, 8 en USI, 4 SDRA et 2 décès (un enfant de 22 mois avec myasthénie et une femme enceinte de 33 ans)

Grippe compliquée

Complications respiratoires

Infections des voies respiratoires basses

- Bronchite aiguë
- Pneumonies
 - Pneumonie virale primitive
 - Pneumonie bactérienne secondaire

Infections des voies respiratoires hautes

- Otite moyenne aiguë (15 à 35 % des enfants pour grippe saisonnière)
- Sinusite

Pneumonie virale primitive

Données de l'épidémie grippe A (H1N1) 2009

- Mortalité directe due à ce virus estimée à 1 pour 10 000 infections, 100 fois plus que dans les épidémies saisonnières (Flahaut, 25/08/2009, PLoS Currents: Influenza)
- Décrite au cours de la pandémie de 1918
- Tableau de détresse respiratoire aiguë (**SDRA**) au **deuxième ou troisième jour**, nécessitant ventilation assistée, voire oxygénation extra-corporelle
- Pronostic sévère

Patients en USI avec défaillance respiratoire liée à la grippe A (H1N1)v en Espagne

Rello, Critical Care, 11/09/2009

- En Espagne, au 31/07: 735 cas confirmés, 48 en réanimation (12 enfants et 36 adultes)
- Description de 32 patients dans 20 hôpitaux du 23/06 au 31/07/2009
- Âge médian : 36 ans
- Facteurs de risque:
 - 10 obèses (31,2 %)
 - 2 femmes enceintes (6,3%)
 - 16 autres facteurs de risque (50%)

Caractéristiques cliniques

<i>Clinique</i>	
Pneumonie virale primitive	29 (90,6%)
Exacerbation maladie respiratoire	2 (6,3%)
Pneumonie bactérienne secondaire	1 (3,1%)
<i>Complications</i>	
Défaillance multi viscérale	24 (75%)
Insuffisance rénale /hémodialyse	7 (21,9%)/ 2 (6.2%)
Ventilation mécanique	24 (75 %)
<i>Radiographie</i>	
Pneumopathie diffuse	15 (46,9%)

Évolution des patients hospitalisés en USI

Décès : 8/32

- dans les 8 jours: 6 patients
- plus tardivement: 2 patients

Traitement par oseltamivir

- entre 2 et 8 jours après le début des signes cliniques
- augmentation des doses jusqu'à 300 mg/j
- durée de traitement : 5 à 10 jours

Pneumonie bactérienne secondaire

- **Patients à risque** : personnes âgées (mais peu atteintes dans cette épidémie), présence de co-morbidité
- A partir du **cinquième / septième jour** de la grippe
- Récidive fébrile, toux productive, dyspnée
- Germes : **staphylocoque doré +++** (première place des diagnostics microbiologiques au cours de cas de grippe mortelle dans les épidémies anciennes), *Haemophilus influenzae*, **pneumocoque**, plus rarement *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* , *Pseudomonas aeruginosa*.

Grippe compliquée

Autres complications

Complications neurologiques

- Méningo-encéphalites très rares
- Syndrome de Reye (enfant ++), aigu, avec encéphalopathie, atteinte hépatique, hypoglycémie, hyperammoniémie, associé à la prise d'acide acétylsalicylique
- Syndrome de Guillain-Barré (GBS)
 - incidence annuelle à 2,8 cas pour 100 000 habitants en France
 - augmentation du risque après grippe confirmée (4 à 7 / 100 000 grippés)
 - pas de GBS actuellement décrit avec grippe A(H1N1)2009

Complications cardiaques

- Myocardites et péricardites exceptionnelles

Myosites (grippe B, enfants)

Grippe et terrain

Grippe chez l'enfant

- D'abord, extrapolation de la grippe saisonnière,
- Puis notion de grippe grave avec **surmortalité chez < 6 mois**, puis retour des données sur l'épidémie dans l'hémisphère Sud
- **Taux d'hospitalisation plus important < 2 ans** sans comorbidité/ enfants plus âgés
- **Gravité chez nourrisson de moins d'un an présentant des facteurs de risques** (dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathie, prématurité, pathologie neuromusculaire..)
- **Problème diagnostique +++:** chevauchement avec d'autres viroses respiratoires hivernales avec allure clinique proche, écarter un problème bactérien
- Complications: OMA, convulsions lors des poussées fébriles

Grippe et terrain

Grippe chez la femme enceinte

- Excès de mortalité lors des pandémies mais pas en période inter pandémique
- France : 1 400 000 grossesses et 800 000 accouchements par an
- L'incidence et la gravité de la grippe augmentent avec le terme de la grossesse
- Pour la future mère: problèmes respiratoires par diminution de la capacité vitale et surinfection accrue par diminution des défenses immunitaires
- Pour le fœtus : risque d'accouchement prématuré x 4

Grippe et terrain

Grippe chez la femme enceinte

- **Mortalité** de la grippe A(H1N1) 2009: risque x 4 /population générale, x 8 /population du même âge
- **Éviter la contamination des femmes enceintes** par le virus pandémique (suivi en ville, organisation des services, réduction de la durée d'hospitalisation, respect des règles d'hygiène)
- **Protéger le nouveau-né**
- Ne pas méconnaître les diagnostics différentiels potentiellement graves chez la femme enceinte : **listériose, pyélonéphrite...** et chez le nouveau-né ou le nourrisson
- **Traitement antiviral au plus vite** des femmes infectées et des femmes exposées

Grippe et terrain

Grippe chez le sujet immunodéprimé

- Les patients immunodéprimés peuvent excréter du virus de la grippe A de manière prolongée
- **Transplantés** : pneumonies plus fréquentes , surtout transplanté pulmonaire Vilchez, Transplantation, 2002 avec pneumonie virale grave +++ et transplanté médullaire Raboni, Transplantation, 2003. Réaction du greffon contre probablement favorisée Vilchez, 2002, AM J Transplant
- Infection par le **VIH et autres déficits cellulaire** : gravité de la grippe
- **Néoplasies**
- **Asplénie**

Grippe et terrain

Pathologie chronique

Pathologie respiratoire

- Surmortalité au cours d'une pathologie respiratoire chronique: BPCO, et/ou asthme

Carrat, 1995, J Epidemiol Community Health; Simonsen, 2000, J Infect Dis

Pathologie cardiaque

- Décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique
augmentation des complications de la grippe chez les non vaccinés par rapport aux vaccinés

Diabète

- Taux d'hospitalisation et de mortalité plus élevé Smith, 2000, Diabetes Care et augmentation du risque d'acidocétose

Grippe et terrain

Patient âgé > 65 ans

- Moins atteint dans pandémie 2009 que dans grippe saisonnière probablement par **immunité acquise** avec un descendant A (H1N1) de la grippe espagnole
- Manifestations cliniques
 - **dyspnée** plus fréquente
 - parfois atypiques: **confusion**, **déshydratation**, chutes, anorexie, troubles digestifs
- Diagnostic différentiel avec autres viroses respiratoires
- **Complications fréquentes**

Grippe et terrain

autres facteurs de risque

- Néphropathies chroniques
- AVC invalidant, affections neurologiques graves
- Drépanocytose, thalassémie
- **Obésité morbide +++** avec IMC > 40 décrit pour grippe A (H1N1) 2009
- Alcoolisme avec hépatopathie chronique
- Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour

Diagnostic clinique de grippe A

- Diagnostic en période de circulation virale
- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou asthénie ou courbatures **ET** toux ou dyspnée

Remarques

- **isolement respiratoire +++ et PHA +++**
- grippe A (H1N1) v sans fièvre ? Atteinte bénigne et non fébrile ?
- une dyspnée n'est pas normale : si fréquence respiratoire augmentée (30/mn) ou Saturation de l'O₂ diminuée : surveillance +++ près d'une réanimation

Démarche diagnostique

- Diagnostic différentiel +++

Risques

- Prendre une virose respiratoire simple pour une grippe avec nombreux virus circulants à ce jour (rhinovirus, VRS..)
- Prendre pour une grippe une autre pathologie potentiellement grave +++

Diagnostic différentiel grippe et rhume

<i>Caractéristiques</i>	Grippe	Rhume
Début	Brutal	Progressif
Fièvre	Élevée(38° à 40°C)	Rare
Frissons	+++	+/-
Toux	+++	+/-
Céphalées	++	+/-
Myalgies	+++ , précoces	Peu fréquents
Rhinorrhée	+/- , claire	+++

Diagnostic différentiel grippe et autres maladies fébriles

Sexe	F	H	F
Age (ans)	32	45	27
Clinique	39°C + céphalées	39°C+ frissons + toux	Fièvre + frissons
1 ^{ère} prise en charge	MT vers consultation dédiée	SAU et RAD avec Tamiflu®	SAU et RAD
Diagnostic	Méningite purulente	Pneumonie à pneumocoque	Pyélonéphrite avec abcès rénaux
2 ^{ème} prise en charge	Hospitalisation	Hospitalisation	Hospitalisation (15 jours)
Délai de retard	0	2 jours	4 jours

Diagnostic virologique

Outil

- PCR en temps réel
- Sur prélèvement nasal (précautions, triple emballage)
- PCR pan A + PCR H1 spécifique du nouveau virus A (H1N1)v , les deux PCR en même temps
- Diagnostic de grippe A (H1N1)v, rendu en 24h
- Technique la plus sensible mais sensibilité non évaluée
- Existence de faux négatifs : 10 % dans l'étude espagnole des patients en USI , mais peut-être plus
- 10 à 15 % des prélèvements sont positifs en grippe A(H1N1)v (circulation d'autres virus) actuellement en France

Indications

- Restriction +++ des indications car laboratoires de virologie débordés, malgré bonne indication de prélèvements
- Priorité = formes graves +++

Indications de prélèvement nasal

au 14/09/2009

Chez les patients présentant des signes cliniques de grippe

- Patients présentant des signes de gravité +++
- Patients traités et présentant une aggravation clinique
- A trois patients au moins au sein d'un foyer de cas groupés
- Contact d'un patient grippé développant des signes de grippe sous prophylaxie
- Aux patients présentant les symptômes évocateurs de la grippe et consultant des médecins du réseau GROG
- Aux nourrissons et femmes enceintes
- Aux personnel soignants des établissement de santé présentant des signes évocateurs de la grippe, dans le cas où des mesures de gestion seraient subordonnées aux résultats des analyses

Choix dans la priorité des prélèvements difficile

Évolution

- Évolution **simple** le plus souvent
- Régression des signes en quelques jours avec parfois persistance de toux, de fatigue
- **Létalité** (sur la base des données disponibles)
 - modérée, proche de celle des gripes saisonnières
 - mais 90 % des décès sont des sujets âgés dans la grippe saisonnière
 - et forme grave et décès chez des sujets de moins de 60 ans dans grippe A (H1N1) 2009
 - 50 à 90 % ont des **pathologies sous-jacentes**
 - **un tiers des décès surviennent sans co-morbidités**
 - risque particulier chez les **femmes enceintes** et les **obèses**

Traitement antiviral curatif par oseltamivir (Tamiflu®)
Recommandations du Comité de lutte contre la grippe du
6/08/2009 (sujet à actualisation)

Indications

Adultes et enfants de plus d'un an

Syndrome respiratoire (toux ou dyspnée) + fièvre $\geq 39^{\circ}$ C

+ facteurs de risque de complications

+ forme clinique grave d'emblée ou compliquée (après avoir éliminé une surinfection bactérienne)

+ femmes enceintes quelque soit le trimestre de la grossesse

- Dans les 48h qui suivent le début des signes cliniques

Traitement antiviral curatif par oseltamivir recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 6/08/2009 (sujet à actualisation)

Discussion sur les indications ?

Attention aux résistances

Posologie : 75 mg x 2 par jour pendant 5 jours pour âge
> 13 ans

Adaptation au poids de l'enfant < 40 kg de 1 à 12 ans

- ≤ 15 kg: 30mg x 2 /j
- 15-23 kg: 45 mg x 2 /j
- 23-40 kg: 60 mg x 2 /j

Traitement antiviral curatif par oseltamivir

Indications

Nourrissons de moins d'un an

Fièvre $\geq 39^{\circ}$ C associée ou non à

- syndrome respiratoire (voies aériennes supérieures ou inférieures)
- troubles digestifs
- convulsions

Traitement si < 6 mois (en cours d'AMM – Recommandations du 08/05/2009 de l'Agence Européenne du médicament)

ou si 6 - 11 mois avec facteurs de risque

Pas de traitement si ≥ 6 mois sans facteur de risque de grippe grave

Posologie : 0- 5 mois: 2 à 3 mg /kg x2 /j pendant 5 jours
6-12 mois: 3 mg/kg x2 /j pendant 5 jours

Traitement prophylactique par oseltamivir

Adulte et enfant de plus d'un an

Contacts étroits de cas suspects de grippe

- si sujets contacts présentant des FDR de grippe grave
- contextes particuliers : entourage familial d'une personne présentant un FDR ou collectivités
- femmes enceintes quelque soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de FDR

Posologie : 75 mg x 1/jour pendant 10 jours dans les 48 h qui suivent l'exposition

Adaptation au poids de l'enfant (< 40 kg)

≤ 15 kg: 30mg x 1 /j

15-23 kg: 45 mg x 1/j

23-40 kg: 60 mg x 1 /j

Traitement prophylactique par oseltamivir post-exposition

Nourrissons de moins d'un an non malade

Traitement si facteurs de risque ou si < 6mois

Actualisation Afssaps il y a une semaine

- 2 à 3 mg/kg une fois par jour pendant 10 jours
- préparation d'une solution buvable à partir des gélules de 75 mg de Tamiflu® dans 7,5 ml d'eau soit 10 mg/ml

Conservation 11 jours

Autres médicaments

zanamivir (Relenza®)

AMM pour traitement curatif ou prophylactique

Forme Diskhaler

- 2 inhalations/jour (à partir de 5 ans)
- Possible chez la femme enceinte dans les recommandations du comité de lutte contre la grippe du 6/08/09
- Utilisation chez des personnes n'ayant pas de difficultés de compréhension et d'observance
- Asthmatiques et patients avec BPCO
 - bronchospasmes et détériorations parfois aiguës de la fonction respiratoire
 - préférer l'oseltamivir

Non disponible actuellement

Forme IV : demande à la firme pour cas grave sans autre antiviral possible ou protocole ?

Vaccinations contre la grippe

Grippe saisonnière

3 souches de virus saisonniers inactivés : A (H1N1)
« ancien », A (H3N2), B

Arguments pour la vaccination contre la grippe

- **circulation de virus grippal saisonnier** possible
- Indications habituelles (personnes âgées, personnes avec maladies chroniques et personnel de santé) pour **éviter des décès**
- **pas de risques** en dehors des réactions locales (douleur, rougeur au point d'injection, rares réactions fébriles)
- contre-indications: allergie à l'œuf , aux protéines de poulet ; réaction allergique sévère à un vaccin; fièvre ou infection en cours
- à faire rapidement car trois semaines entre deux vaccins

Vaccinations contre la grippe

Virus de la grippe A (H1N1)

Efficacité ou immunogénicité

Données extrapolables des vaccins contre le virus A(H5N1) jugée sur

- titres d'anticorps après et avant vaccination
- taux de séroconversion
- taux de séroprotection

Tolérance

- Vaccins préparés sur le même mode que les vaccins saisonniers
- A partir de vaccins prototypes grippe A (H5N1) pour la plupart
- Avec un adjuvant pour les 3 vaccins sur 4 prévus en France
- Réactions locales inflammatoires plus importantes au point d'injection avec adjuvants (rougeur et douleur)
- Frissons, douleurs dans les muscles, fébricule, fatigue possibles

Vaccinations contre la grippe

Virus de la grippe A (H1N1)v

Les questions qui reviennent

Adjuvants

- de génération récente « huile dans l'eau »
- squalène, substance lipidique naturelle
- contenu dans les adjuvants AS03 et MF59
- MF 59 C déjà utilisé dans le vaccin Gripgard® autorisé en France depuis 2001 et administration de 45 millions de doses sans problème rapportés par pharmacovigilance
- AS103 utilisés chez des milliers de personnes
-

Syndrome de Guillain Barré

- En 1976: 1 cas pour 100 000 vaccinés. Mais pas de lien certain
- Depuis, une seule étude d'un vaccin contre la grippe saisonnière aux USA rapporte 1 SGB pour 1 million de doses (tropisme ?)
- Risque de SGB au décours de la grippe plus élevé que le risque incertain du fait de la vaccination

Vaccins en cours d'AMM contre virus grippal A(H1N1)v

- Avis positif du comité scientifique de l'EMA (Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments) pour deux vaccins donc **probable AMM prochaine**
- Efficacité et profil de sécurité satisfaisant
- Vaccins
 - **Pandemrix®** : virion fragmenté inactivé à 3,75 µg d'hémagglutinine avec adjuvant AS03 (mélange extemporané pour 10 doses)
 - **Forcetria ®** : antigène de surface inactivé à 7,5 µg d'hémagglutinine avec adjuvant MF59C (flacon 10 doses)
 - Deux injections prévues à au moins 21 jours d'intervalle . Une injection peut-être suffisante

Vaccinations contre la grippe Virus de la grippe A (H1N1)v

Les populations prioritaires

- Personnels des établissements de santé (note ministérielle du 24/09/2009)
 - protection personnelle et entourage
 - protection du système de prise en charge des malades

Vaccination dans les établissements de santé avec organisation propre

- **Priorités : réanimation pédiatrique et néonatalogie**
- Puis : urgences, urgences pédiatriques, SMUR, réanimation adulte, pédiatrie, maladies infectieuses, médecine interne, pneumologie, médecine polyvalente, unités de brancardage, unités internes de suppléance, maternité, unités accueillant des immunodéprimés, dialyse, unités de grands brûlés, SAMU, laboratoires de biologie, stérilisation
- à adapter aux priorités locales

Vaccinations contre la grippe Virus de la grippe A (H1N1)v

Populations prioritaires

- Personnels de santé

Puis (Haut Comité de Santé Publique)

- Femmes enceintes à partir du deuxième trimestre
- Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (parents, fratrie, adulte en charge de l'enfant) et personnel de la petite enfance
- Nourrissons âgés de 6 à 23 mois avec facteur de risque

Puis

- Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque
- Nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque
- Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque

Puis

- 2-18 ans puis 19 ans et plus sans facteur de risque

Conclusion

grippe A (H1N1)2009

- Évolution de l'épidémie à suivre
- Difficultés du diagnostic clinique et différentiel dans un contexte de circulation virale
- Isolement respiratoire +++ et PHA
- Âge plus jeune que dans épidémies saisonnières
- Mortalité chez les jeunes (20-59 ans)
- Avec complications respiratoires virales directes
- Un tiers sans facteur de risque associé
- Traitement des patients à risque et des formes graves
- Vaccination +++ car efficacité et tolérance probablement bonne avec balance bénéfice/risque en sa faveur