

# Grippe Pandémique A(H1N1)v

Pourquoi je me vaccine ?

Comment je me vaccine ?

## Fédération Française d'Infectiologie



# Avertissement

- Les informations présentées reposent sur les documents scientifiques disponibles au moment de son élaboration.
- Cette version sera actualisée en fonction des données scientifiques et recommandations à venir.
- Pour toutes remarques, contacter directement :
  - Odile Launay (Hôpital Cochin, Paris) [odile.launay@cch.aphp.fr](mailto:odile.launay@cch.aphp.fr)
  - Christian Chidiac (Hôpital de la Croix Rouse, Lyon) [chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:chidiac@univ-lyon1.fr)

# Grippe Saisonnière : Rappel

# Personnes à Risque Accru de Complications, Décès ou Transmission : Grippe Saisonnière

- **Risque de Décès/Complications :**
  - Nourrissons < 2 ans.
  - Personnes âgées > 65 ans.
  - Sujets avec maladies chroniques sous-jacentes:
    - Insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque.
    - Maladie métabolique ou immunologique.
    - Drépanocytose.
    - Immunodéprimés.
- **Les personnels soignants = risque pour les patients**
  - Risque de **transmission nosocomiale**, en particulier pour les patients fragilisés et/ou mal protégés :
    - Immunodéprimés
    - Nourrissons
    - Sujets âgés

# Grippe Saisonnière Nosocomiale (i)

- **Coïncide avec la circulation virale dans la communauté.**
- **Transmission interhumaine :**
  - Par gouttelettes (toux, éternuement, parole).
  - Par contact direct.
- **Persistance du virus sur les mains : 5 mn.**
- **Conséquences de la grippe nosocomiale :**
  - Morbidité et mortalité très importante chez les patients fragilisés, âgés, nouveaux nés.
  - Fermeture d'unités, surcoût +++

## Grippe Saisonnière Nosocomiale (ii)

- **Personnel soignant non vacciné : source principale de grippe nosocomiale.**
- **Programme de surveillance hôpital au japon, 2003 :**
  - Personnel soignant à l'origine de 50% des cas durant l'épidémie de grippe.
- **Origine de l'infection des personnels soignants :**
  - Communauté ou lieu de travail.
- **Absentéisme et rupture des services de soins :**
  - Au pic épidémique, étude sur 221 centres de soins, USA (CDC)
    - Absentéisme : 35%
    - Réduction du nombre de lits : 28% - Réduction lits d'USI : 43%
- **Impact sur les coûts +++**

# **La Grippe A(H1N1)v est plus Contagieuse que la Grippe Saisonnnière**

*Pan* : tous

*Demos* : peuple

**Pandémie**



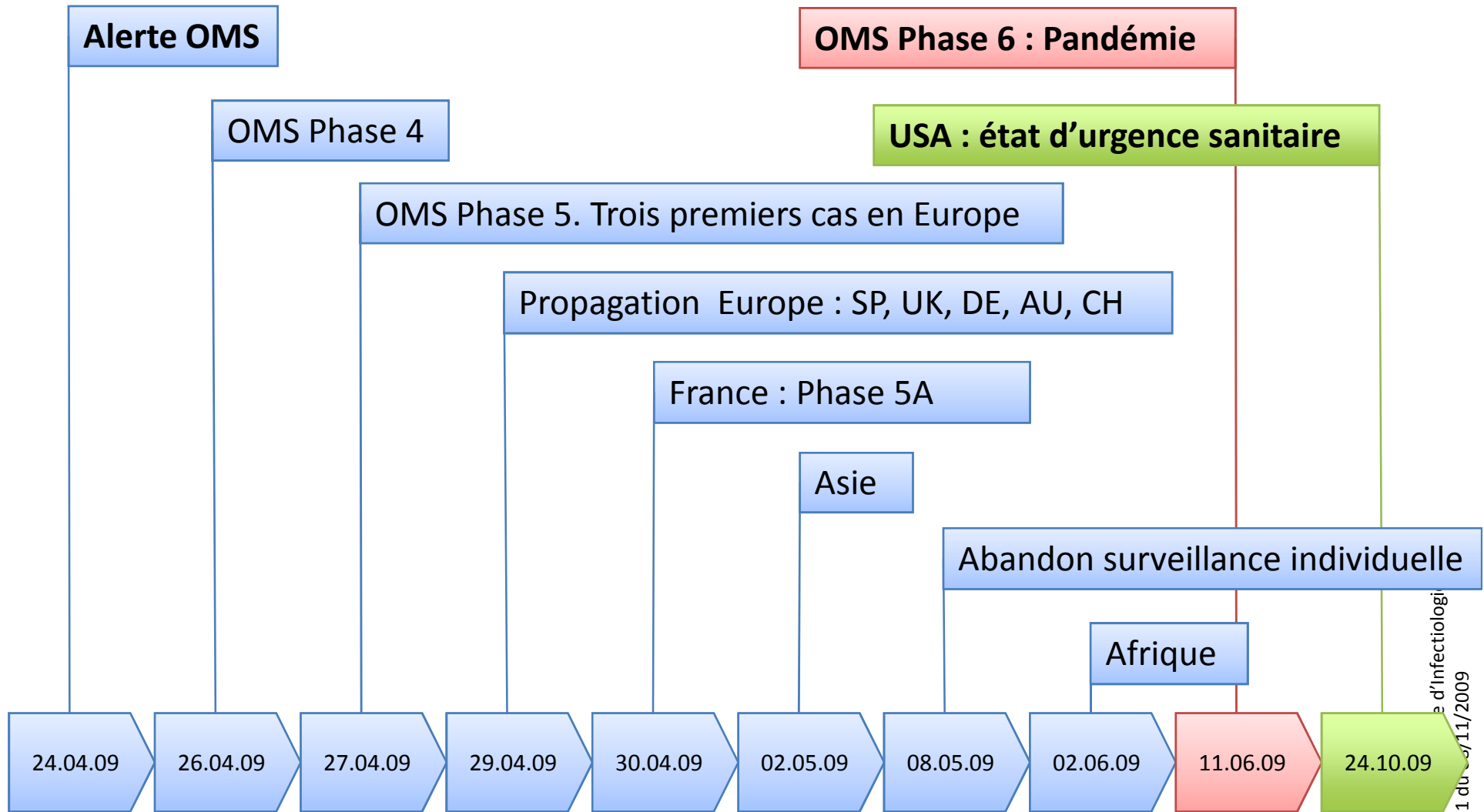
**Qui frappe tout le monde**



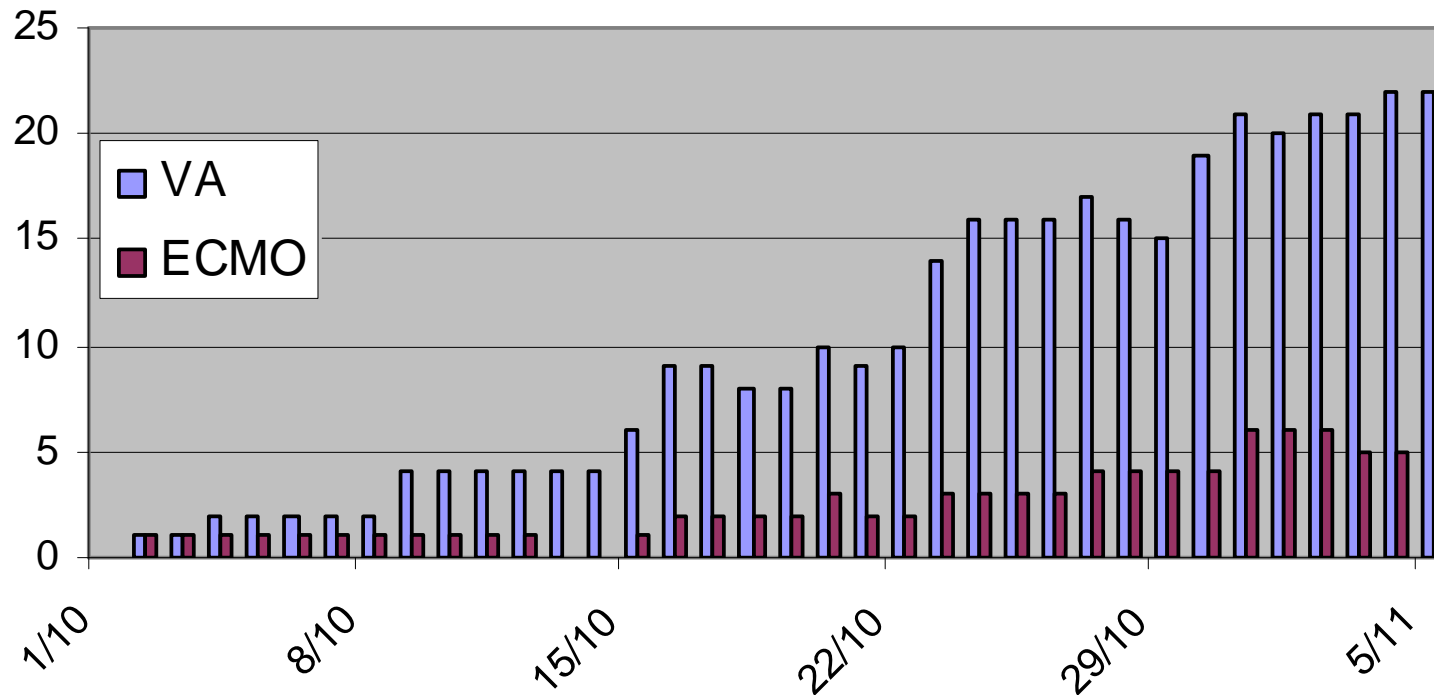
# Les Quatre Grandes Pandémies Grippales du XX<sup>ème</sup> Siècle

<b>Pandémie</b>	<b>Date</b>	<b>Décès (millions)</b>	<b>Virus impliqué</b>	<b>Index de sévérité</b>
Grippe espagnole	1918-1920	30 à 100	A(H1N1)	5
Grippe asiatique	1957-1958	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)	?

# A(H1N1)v : Extension en Quelques Semaines



# Patients avec Grippe A/H1N1v Confirmée, en Réanimation, Ventilés. AP-HP depuis le 1/10/09



**Situation au 6 novembre à l'AP-HP**  
**32 patients en réanimation: 21 adultes, 11 enfants**

# Grippe A(H1N1)v : Avis de l'InVS

## 28 septembre 2009, France

### Scénarios, selon le taux d'attaque, en l'absence de vaccination A(H1N1)v

	Scenario optimiste	Scenario pessimiste
<b>Taux d'attaque</b>	<b>10%</b>	<b>30%</b>
Cas	6.400.000	19.200.000
Complications	960.000	3.840.000
Hospitalisations	64.000	384.000
Dont en réanimation	9.600	96.000
Journées d'hospitalisation	320.000	1.920.000
Dont en réanimation	144.000	1.440.000
Décès	6.400	96.000

# **La Grippe A(H1N1)v n'est pas une Grippe Bénigne**

# Description des 642 Premiers Cas Symptomatiques aux USA

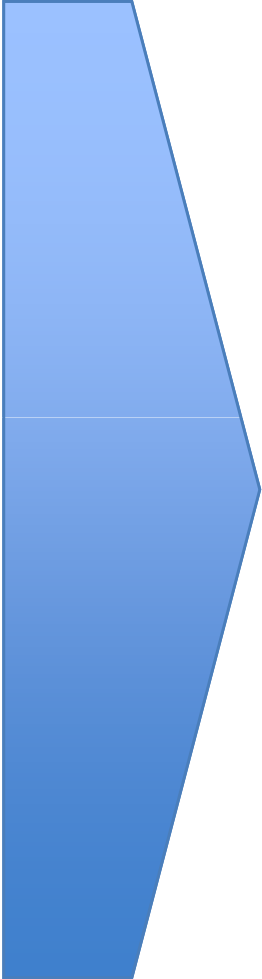
<b>Symptômes cliniques</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Fièvre	371/394	94
Toux	365/397	92
Mal de gorge	242/367	66
Diarrhée	82/323	25
Vomissements	74/295	25
<b>Hospitalisation</b>		
Total	36/399	9
Infiltrats radiologiques	11/22	50
Admission USI	8/22	50
Ventilation mécanique requise	4/22	18
Traitement par oseltamivir	14/19	74
Guérison	18/22	82
Vaccination contre la grippe 2008-09	3/19	16
Décès	2/36	6

# 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%).
- Hémodialyse/hémofiltration : 7 (21,9%)
- Défaillance multiviscérale : 24 (75%)

Facteur de risque	Cas (n = 32)
Obésité	10 (6,3%)
BMI > 40 / BMI 30/40	4 / 6
Asthme	5 (15%)
BPCO	4 (12%)
Grossesse	2 (6,3%)
Insuffisance cardiaque	1
HTA	1
Diabète	1
VIH	1
Maladie neuro-musculaire	1
Hémopathie	1
Aucun	15 (50%)

# Grippe A(H1N1)v Sévère chez 58 Patients, Mexico

- 
- Age jeune.
  - Délai relativement long avant hospitalisation.
  - Puis rapide détérioration :
    - Hypoxémie sévère.
    - Détresse respiratoire.
    - Nécessité d'une FIO2 élevée, d'une PEEP, de pressions ventilatoires élevées.
  - **41% de mortalité à J 60.**

Adapté de Dominguez-Cherit G JAMA 2009 : 302(17)



# La Grippe A(H1N1)v n'est PAS une Grippe Bénigne



**Elle touche principalement des sujets jeunes.**



**Elle affecte une proportion élevée de sujets en bonne santé.**



**Elle comporte des complications respiratoires graves, inhabituelles.**



**Le nombre de décès sera élevé du fait de la proportion de sujets atteints.**

# Les Populations à Risque

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

- **Tranches d'âges les plus touchées : 5 à 50 ans.**
- **Très grande majorité des cas graves et des décès < 60 ans.**
- **Absence de facteur de risque dans 50% des formes graves**
- **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 cardiovasculaire, respiratoire, hépatique ou rénale, immunosuppression ou diabète maladies métaboliques).
- **Biais possible :**
  - Les cliniciens ne rapportent que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière.

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

- **Grossesse :**
  - Terrain prédisposant aux complications pour la grippe A(H1N1)v.
  - Risque maternel plus élevé au 3<sup>ème</sup> trimestre.
    - USA, 15 avril 2009 - 18 mai 2009 : 32% des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées.
    - Taux d'hospitalisation plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale (0,32/100 000 *versus* 0,076/100 000).
  - Grossesse : facteur de risque de décès.
    - Entre le 15 avril et le 16 juin 2009
    - 6 des 45 décès notifiés aux USA (CDC) : femmes enceintes
    - Soit 13% des décès survenus aux USA.

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

- **Obésité :**

- Indice de masse corporelle (IMC) >30).
- Obésité morbide (IMC >40) = facteur de risque de décès de grippe A(H1N1)v.
- Cependant la part de l'obésité et des co-morbidités qui y sont fréquemment associées reste à déterminer.

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

- **Nourrissons :**
  - < 6 mois : excès de risque de mortalité.
  - De 0 à 2 ans et surtout ceux âgés de 0 à 1 an :
    - Excès de risque d'hospitalisation
    - (données américaines, septembre 2009)

# 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 :**
  - « *La nouvelle grippe A(H1N1)v affecte généralement des personnes jeunes ou d'âge moyen, y compris les femmes enceintes* ».
  - « *Il s'agit de la population active, qui incluse les personnels de soins* ». (*Shine KI NEJM 2009*).
  - Exposition: communautaire ou lieu de travail.
  - Transmission nosocomiale.

# Les Vaccins contre les Gripes



# 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

# Les Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- **Au 28/10/2009, 3 vaccins A(H1N1)v 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** : substances utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03) ayant pour objectifs :
  - 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®, 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).
- **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 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 dose.**

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

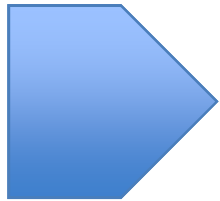
- **Contre-indication :**
  - Antécédent de réaction anaphylactique à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces
    - Oeuf, protéines de poulet, ovalbumine.
    - Formaldéhyde.
    - Sulfate de gentamicine.
    - Désoxycholate de sodium.
- **Précaution d'emploi :**
  - Antécédents 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

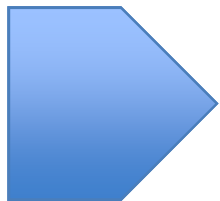
# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus Saisonnier

- 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.**

**La vaccination doit être réalisée**

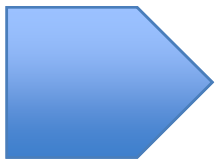


- Le plus tôt possible, en particulier pour les personnels de santé.
- Pour éviter une interférence avec la vaccination contre le virus A(H1N1)v (délai de 3 semaines entre les deux vaccinations).

# 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

# Qui Vacciner et Quand

# 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<sup>ème</sup> 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 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.
- **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

# Principes Généraux de la Vaccination contre le Virus Grippal A(H1N1)v au 28 octobre 2009 (i)

1

Trois vaccins ont obtenu l'AMM : deux avec adjuvant et un sans adjuvant.

2

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

3

Du fait de l'absence de certaines populations dans le dossier d'enregistrement des vaccins avec adjuvant et non pour raison d'effets secondaires (non attendus), le vaccin sans adjuvant est recommandé pour ces populations : Principe de précaution.

4

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



# Principes Généraux de la Vaccination contre le Virus Grippal A(H1N1)v au 28 octobre 2009 (ii)

5

Chez les immunodéprimés, deux doses sont recommandées pour favoriser une réponse immune suffisante.  
En absence de possibilité de vaccination, l'entourage immédiat doit être vacciné.

6

Le déclenchement des 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 du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v au 28/10/09

## Schéma vaccinal : Pandemrix<sup>®</sup> et Focétria<sup>®</sup>

<b>Adulte 18 - 60 ans, sauf dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire</b>	<b>Une seule dose.</b> Rappel éventuel ultérieurement*
<b>&gt; 60 ans</b> <b>Enfant, adolescents 10 - 17 ans</b>	Deux doses de vaccin à 3 semaines d'intervalle.
<b>Enfant 3 - 9 ans</b>	Demi dose de vaccin et d'adjuvant (0,25 ml).
	Seconde 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.
* en fonction des données complémentaires à venir concernant l'immunogénicité des vaccins, la durée de la protection conférée, et la durée de la pandémie	

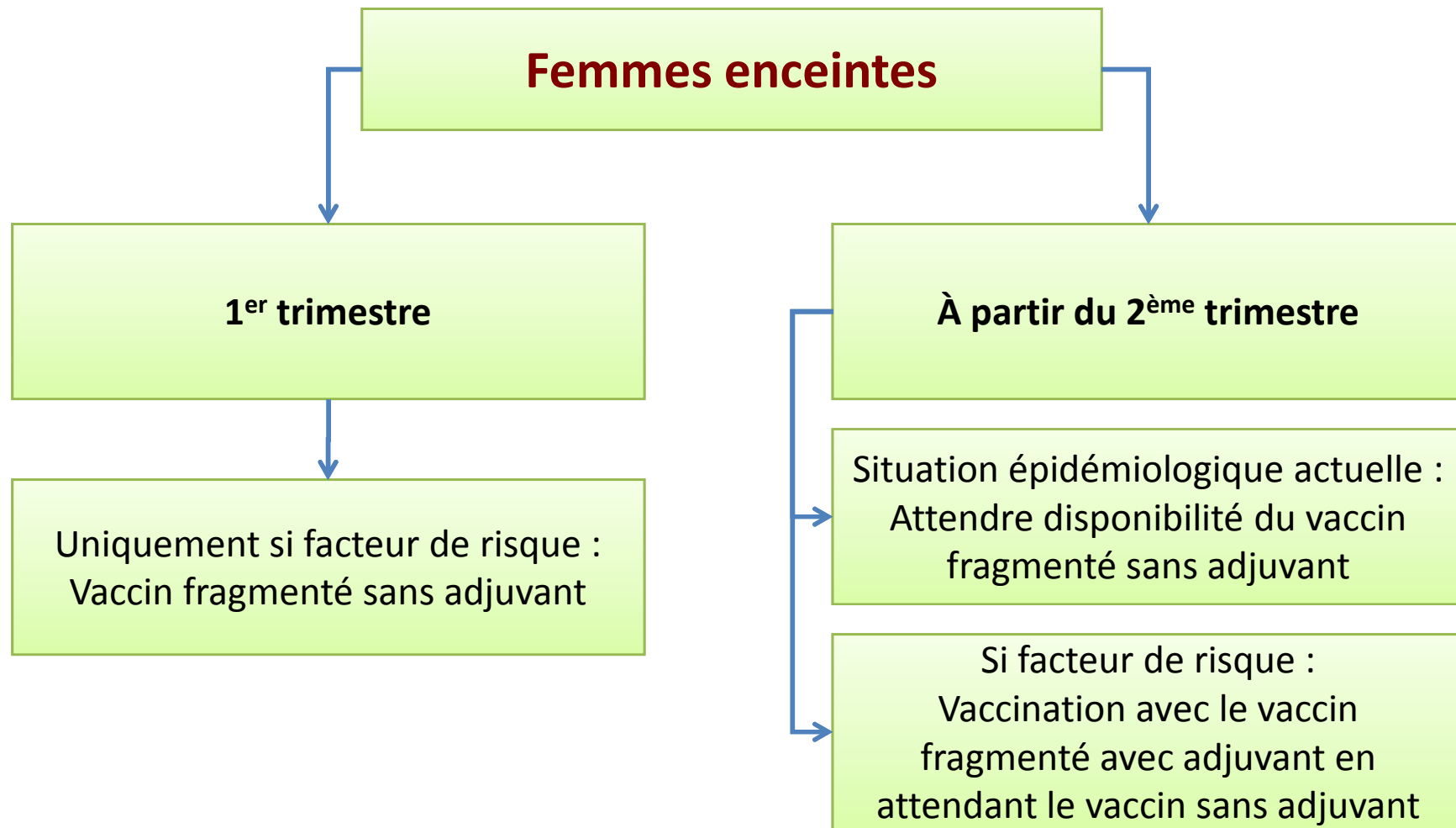
## HCSP : Vaccination contre le Virus A(H1N1)v chez les **Femmes Enceintes** au 28/10/09

- Vaccination à partir du 2ème trimestre.
- Par un vaccin fragmenté sans adjuvant si la situation épidémiologique le permet.
- Par un vaccin avec adjuvant 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 dûe à l'absence de femmes enceintes dans les études d'enregistrement du vaccin avec adjuvant.
  - Principe de précaution.

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



## HCSP : Vaccination contre le Virus A(H1N1)v chez **les Nourissons 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 nourissons de 6 à 23 mois dans les études d'enregistrement du vaccin avec adjuvant.
  - Principe de précaution.

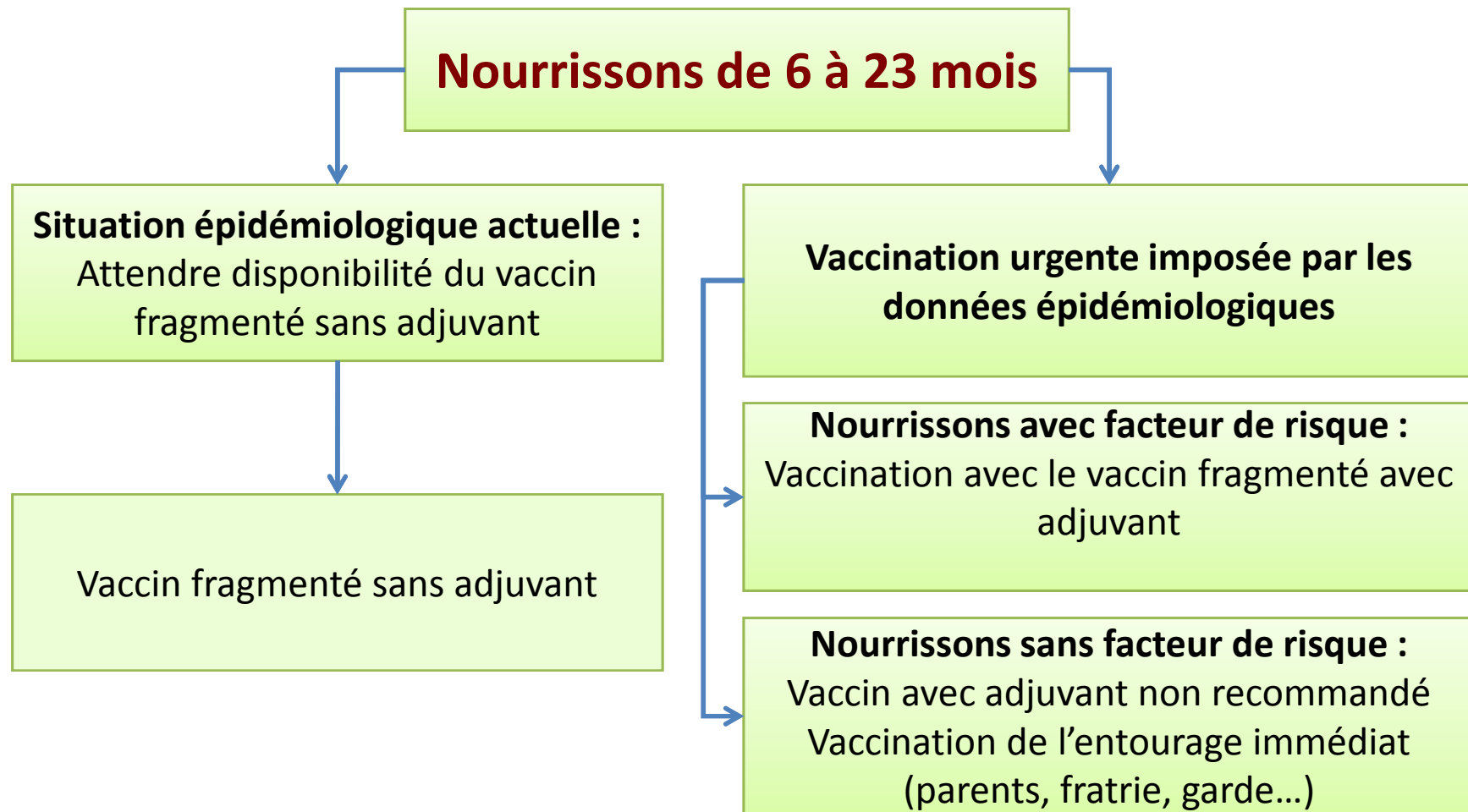
# HCSP : Vaccination contre le Virus A(H1N1)v chez **les Immunodéprimés** au 28/10/09

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




**Avis spécialisé.**

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

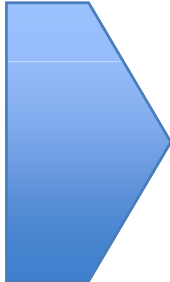





# HCSP : Vaccination de l'Entourage des Immunodéprimés par le Vaccin contre A(H1N1)v



**Vaccination fortement recommandée pour l'entourage immédiat des patients recevant un traitement immunosuppresseur (y compris transplantés) ou une chimiothérapie ou ayant un déficit immunitaire.**



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



**En cas de vaccination des patients immunodéprimés en centre de vaccination, un contact doit être pris avec les équipes médicales qui les suivent. Ces patients seraient idéalement vaccinés par les équipes elles mêmes au sein de l'hôpital où ils sont suivis.**

# Conclusions

Pour la Première Foix 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)v, et ses complications.**

2

**L'introduction des 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)v protège :

1

Le soignant lui même

2

Son entourage familial, dont possiblement des personnes fragilisées (grossesse, nourrissons, obèses immunodéprimés...)

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.**

# Fédération Française d'Infectiologie

- Groupe de travail coordonné par :
  - Odile Launay (Paris) [odile.launay@cch.aphp.fr](mailto:odile.launay@cch.aphp.fr)
  - Christian Chidiac (Lyon) [christian.chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:christian.chidiac@univ-lyon1.fr)
- Membres du groupe de travail
  - H. Aumaître (Perpignan)
  - P. Choutet (Tours)
  - M. Dupon (Bordeaux)
  - J. Gaillat (Annecy)
  - M. Garré (Brest)
  - C. Perronne (Paris)
  - P. Weinbreck (Limoges)