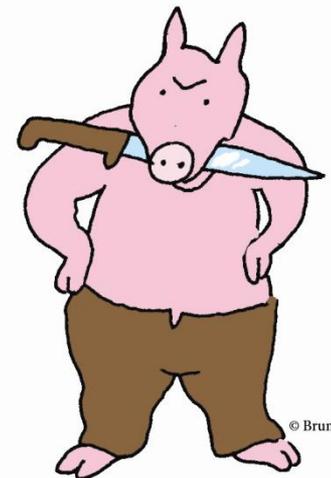
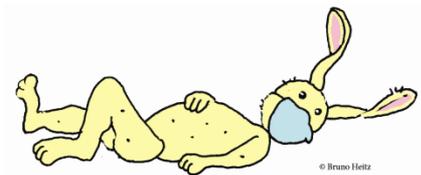


# Grippe A (H1N1) 2009

## Le point au 3 septembre

Robert Cohen

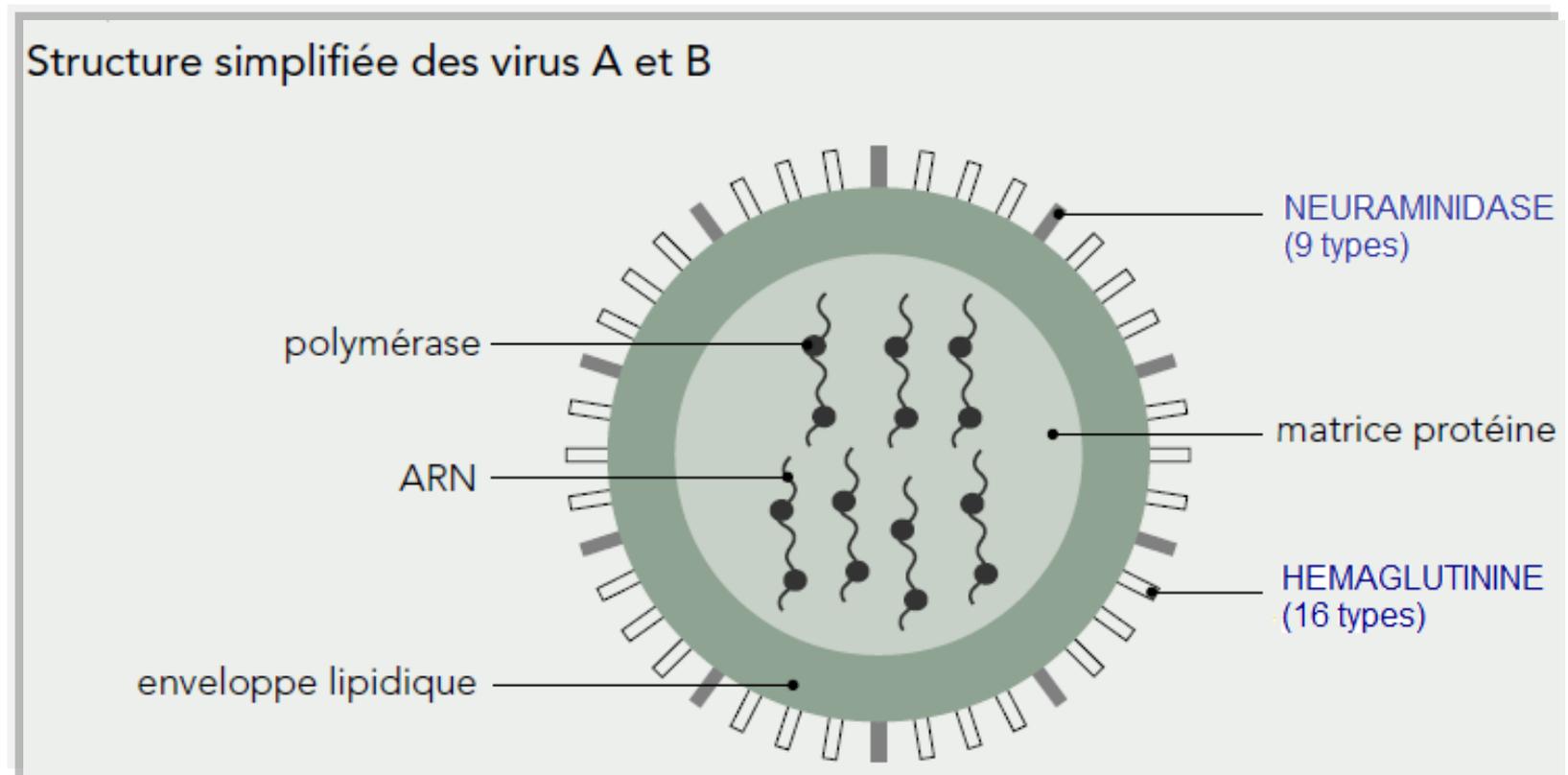


# Les virus grippaux

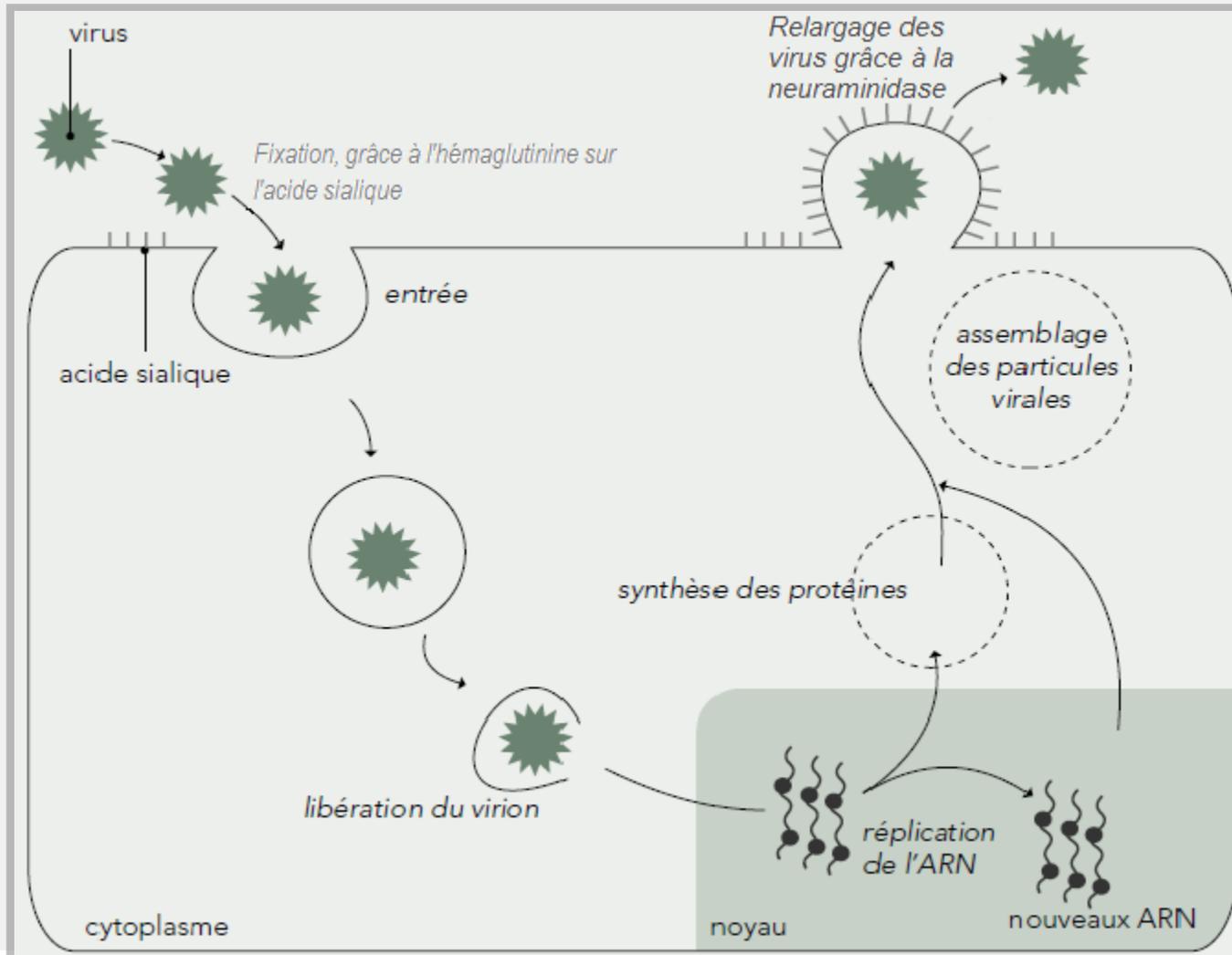
C : uniquement humain, cas sporadiques

B : uniquement humain, cas sporadiques + épidémiques, essentiellement enfant

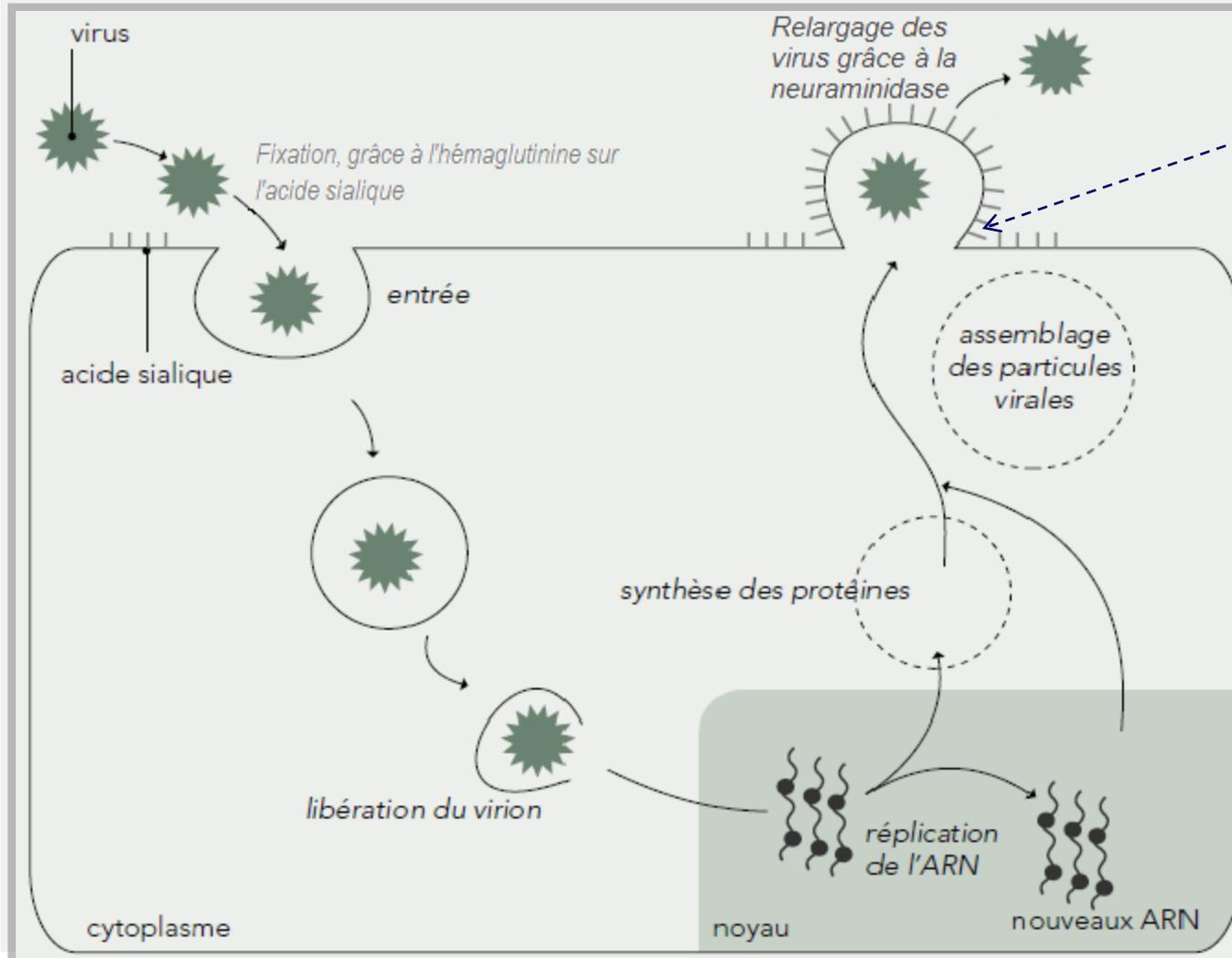
**A +++: humain + animaux, sporadiques, épidémiques + pandémiques**



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



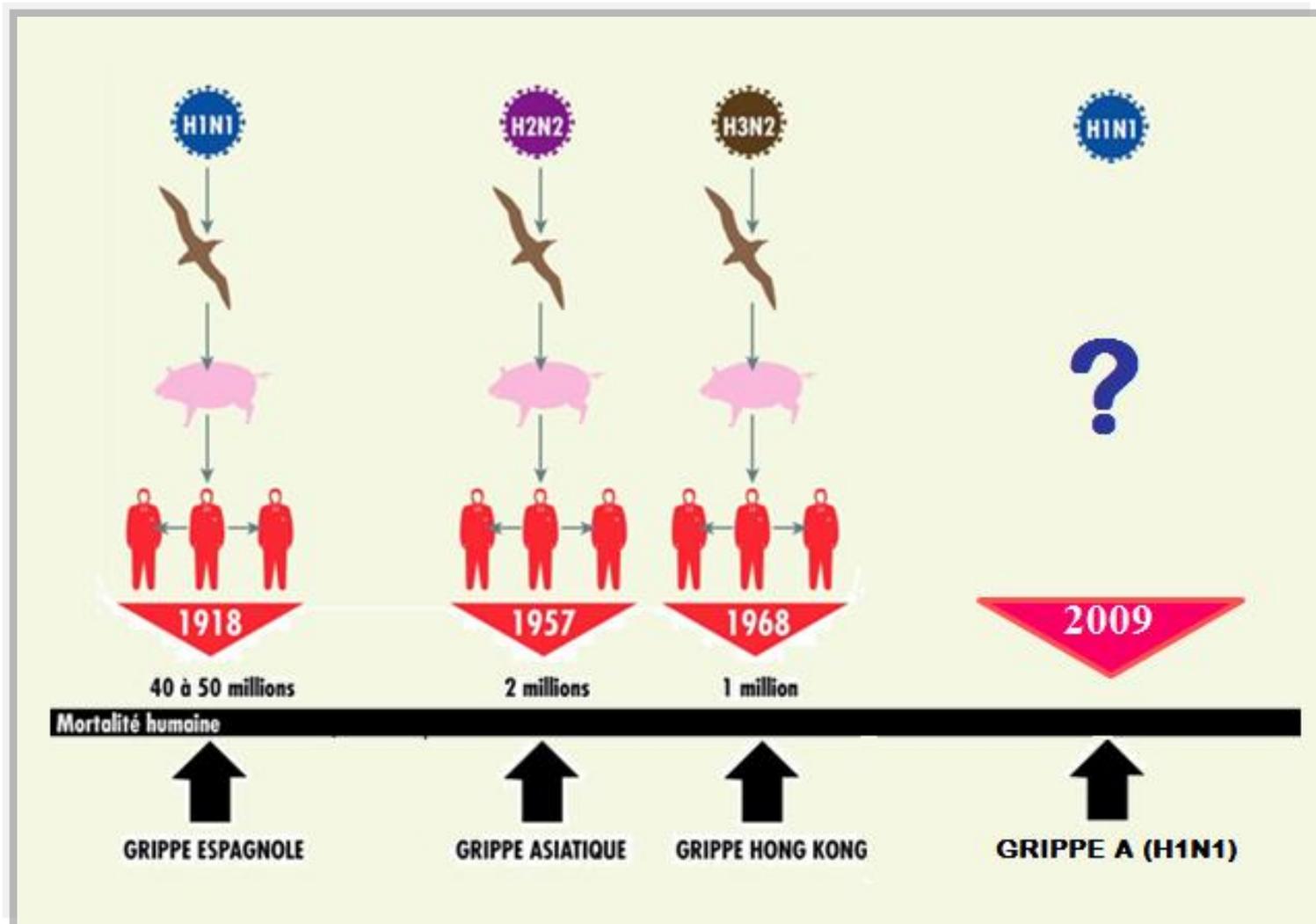
# Schéma simplifié de la réplication des virus A et B dans la cellule respiratoire



Anti-neuraminidase  
(Tamiflu®, Relenza®)



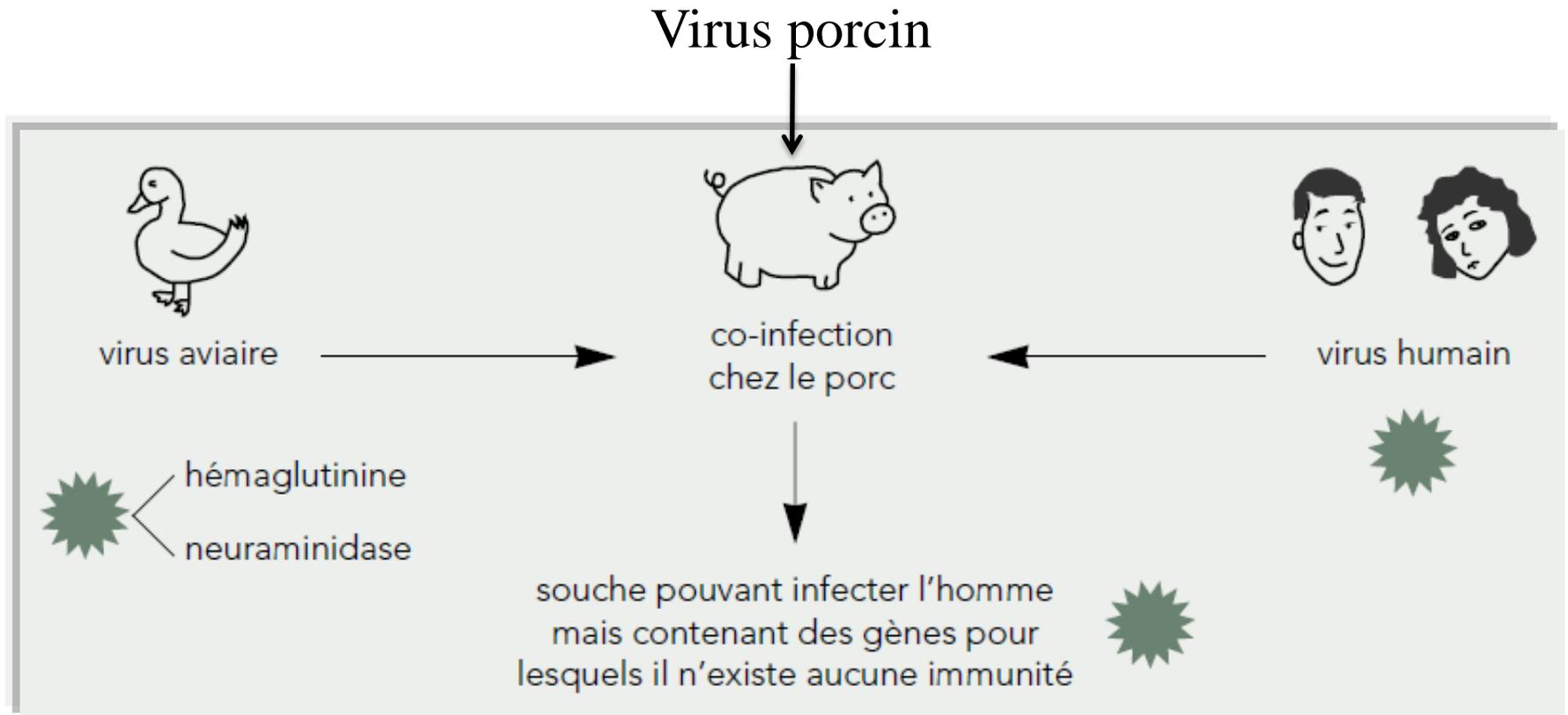
# Les pandémies font partie de l'histoire naturelle de la grippe humaine



# Comment une grippe « animale » peut évoluer vers une pandémie

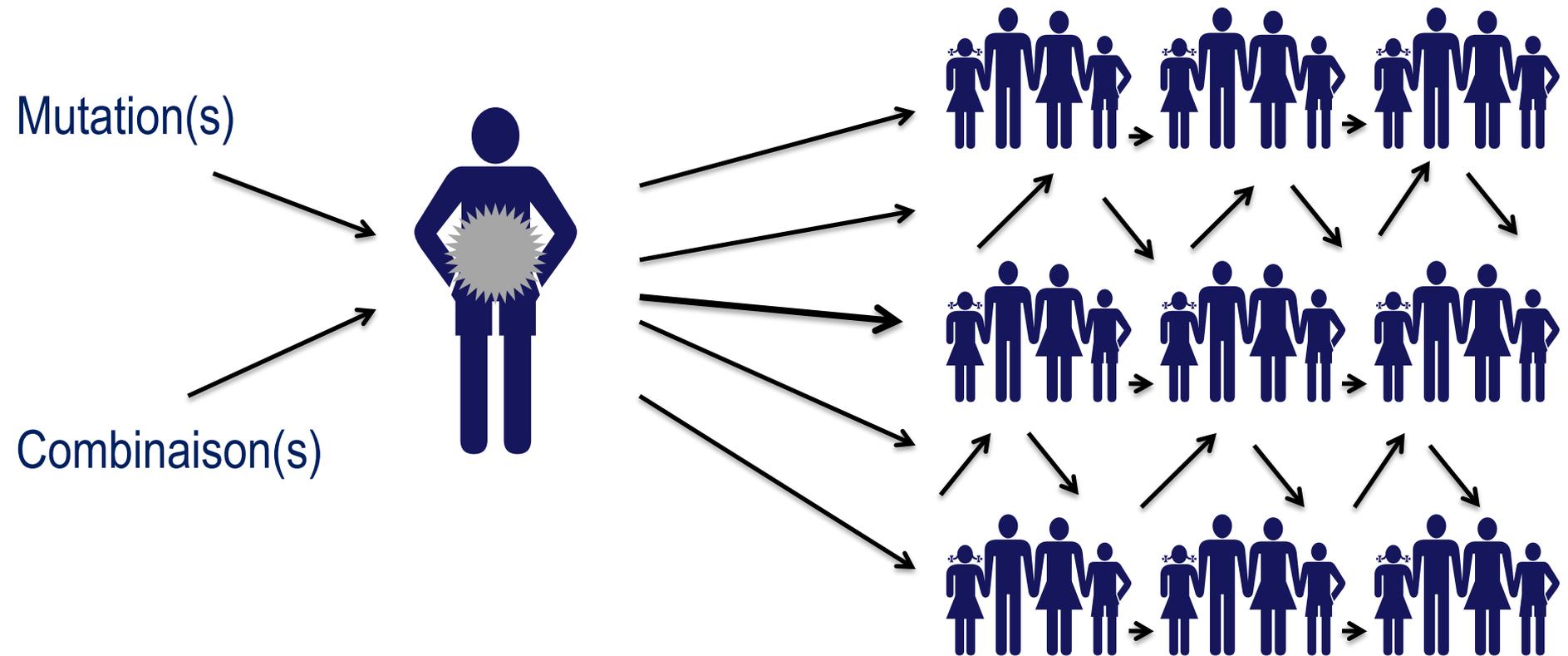
- Soit par mutations successives qui permettent une adaptation du virus « animal » à l'homme
- Soit par recombinaisons génétiques secondaires à une co-infection par des virus différents dans une espèce animale hôte ou directement chez l'homme

# Hypothèse privilégiée de réassortiment génétique du virus influenza A



Le virus A (H1N1) circulant comporte des gènes (fragments) provenant de virus porcins, aviaires et humains

# Comment une grippe « animale » peut évoluer vers une pandémie



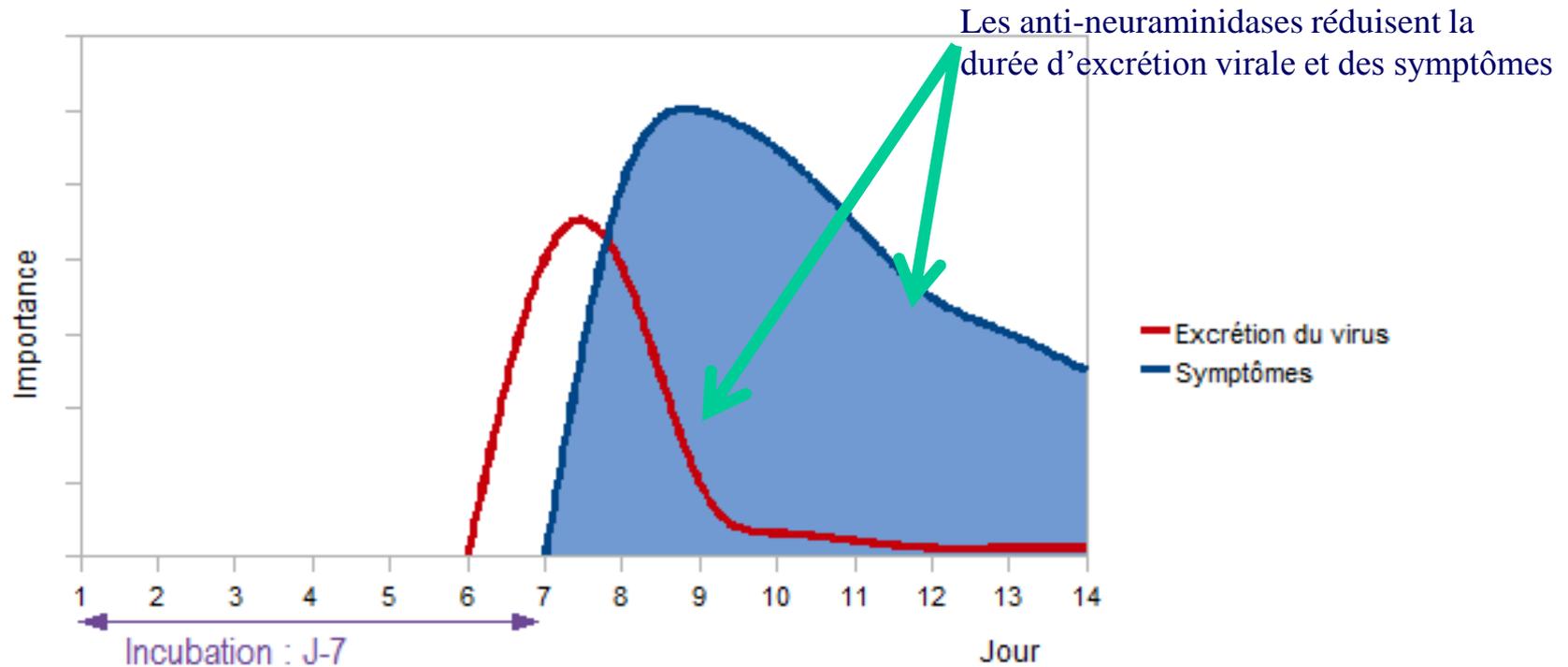
Le virus A (H1N1) est contagieux d'Homme à Homme, sa transmission même pendant l'été paraît très efficace

# Virus de la grippe :

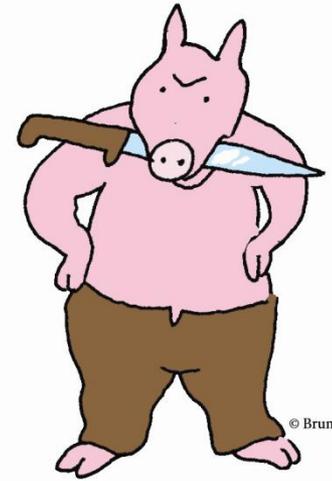
- Ubiquitaires, **très contagieux**, facilement transmis par :
  - Aérosol (grosses gouttelette et petites gouttelettes favorisé par la toux et les éternuements)
  - Contact direct (dont les mains)
  - Contact indirect (objets)
- Chacun d'entre nous, **adulte ou enfant**, est à risque de contamination
- Chacun d'entre nous est **différent** devant le « risque grippe »



# Contagiosité du virus de la grippe épidémique 1 j avant $\rightarrow$ 7 j après le début des symptômes



Grippe A(N1N1) : même période retenue



# Mesures barrières

«Prévoir le pire, espérer le meilleur, prendre ce qui vient...»

Confucius

- On ne lutte pas contre la grippe par une seule méthode, et aucune méthode n'est suffisamment efficace seule
- Ne pas oublier
  - Le bon sens
  - Le sens clinique
  - Les autres pathologies infectieuses :
    - la grippe ne va a priori réduire aucune d'entre elles
    - elle en augmente beaucoup (pneumonies, otites, méningites)

## Modes de transmission

- Transmission directe (gouttelettes essentiellement)
  - Masque chirurgical, masque FFP2
  - Bonne aération des locaux
- Transmission indirecte (mains essentiellement)
  - Désinfection des mains avec les SHA
  - Désinfection des surfaces

## Transmission directe



- La grippe se transmet principalement directement par voie aérienne, par le biais d'aérosols
  - grosses (60 et 100  $\mu\text{m}$ ) et moyennes (10 à 50  $\mu\text{m}$ ) gouttelettes essentiellement,
    - ne mettent que quelques secondes ou minutes à chuter au sol,
    - ne sont transmissibles que sur de faibles distances (moins de 2 m)
  - mais aussi potentiellement micro-aérosols (1 à 10  $\mu\text{m}$ )
    - mettent plusieurs heures à chuter au sol,
    - sont transmissibles sur des distances plus grandes (plusieurs mètres)
- La part respective des 2 types d'aérosols dans la transmission de A (H1N1) 2009 n'est pas précisément connue



## Transmission directe

- La grippe se transmet principalement directement par voie aérienne, par le biais d'aérosols
  - grosses (60 et 100  $\mu\text{m}$ ) et moyennes (10 et 20  $\mu\text{m}$ ) particules
    - ne mettent que quelques secondes pour atteindre l'œil, le nez ou la bouche
    - ne sont pas affectées par les courants d'air
  - mais la transmission est essentiellement, saisonnière
  - l'expérience acquise avec la grippe saisonnière dans les institutions indique que la grande majorité des transmissions se font à courte distance (moins de 2 mètres), donc probablement par les grosses et moyennes gouttelettes
- La part de la transmission de A (H1N1) en 2009 n'est pas connue



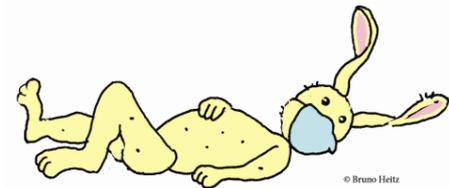
## Transmission directe (moyens de lutte)

- Masque
  - Chirurgical (ou anti-projection)
  - Protection respiratoire individuelle (FFP2)
- Limiter les contacts (augmenter la distance sociale...)
  - patients/patients
  - patients/soignants
  - soignants/patients
- Augmenter le renouvellement de l'air des espaces



## Masque dit « chirurgical »

- But essentiel : éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive
- Exerce aussi un rôle de protection
  - pas conçu pour protéger contre les petites particules aérosols
  - efficace contre les gouttelettes
- Avantages
  - relativement confortable à porter pour des périodes de temps assez longues
  - peu coûteux
  - petits masques pour enfants disponibles





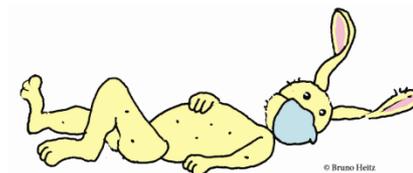
## Masque dit « chirurgical »

### – Il doit être porté

- par les patients contagieux dès les 1<sup>ers</sup> symptômes
- par les personnes non atteintes dès qu'elles rentrent dans une zone susceptible d'abriter des sujets malades (ex : zone de tri ou consultation grippe)
- par les soignants :
  - dans la chambre en dehors de tout contact direct avec le patient suspect ou atteint
  - ou lors des soins en l'absence de masque FFP2
  - ou dans l'incapacité de porter un masque FFP2 lorsqu'il est indiqué



© Bruno Heitz



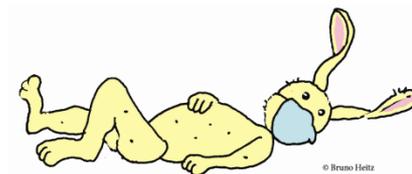
© Bruno Heitz



## Masque dit « chirurgical »

- Il doit être jeté dès qu'il est
  - mouillé, souillé ou encore enlevé, même partiellement
- SHA s'impose avant la pose et après le retrait du masque

trop souvent on le voit autour du cou des soignants ou des patients ... Un masque doit être jeté dès son retrait du visage...



# Masque « protection respiratoire individuelle » (type FFP2) 09MOP0345

- C'est celui dont le port est recommandé pour les professionnels de santé au contact direct des malades
- S'il est bien adapté à la face d'un individu, est plus efficace dans la filtration des petites particules,
- Comparé à un masque chirurgical il est plus difficile d'y respirer sur une longue période



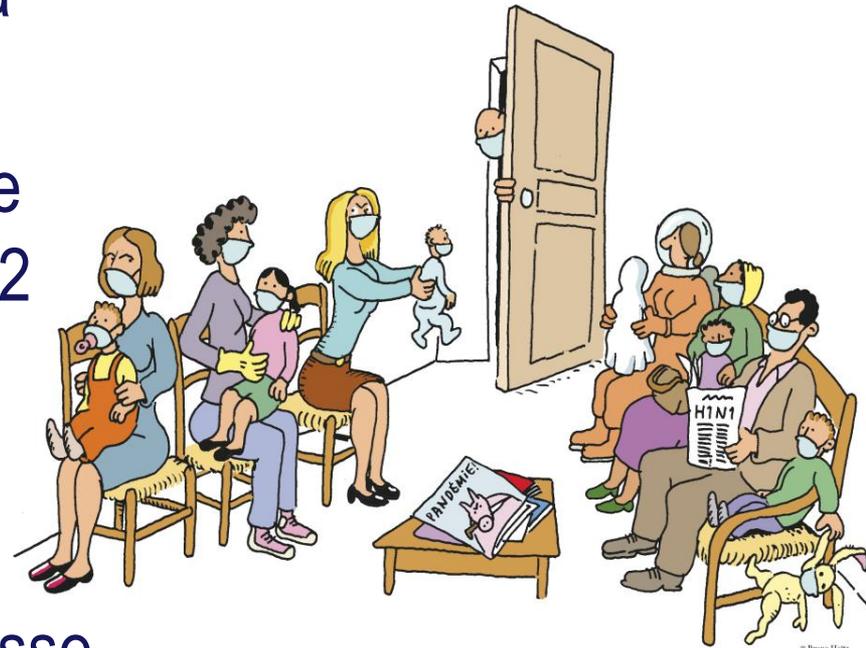
## Masque « protection respiratoire individuelle » (type FFP2)

- La durée de protection théorique de ces masques est de plusieurs heures (4 h)
- Après mise en place, il ne faut plus le toucher et ne pas le réutiliser
- Les masques FFP2 ne sont pas recommandés pour les enfants et les sujets barbus



# Limiter les contacts (augmenter la distance sociale...)

- Raccourcir les délais d'attente : cela doit devenir une priorité pour tous
- Au moins ces patients devraient être séparés d'un espace minimum, 1 à 2 mètres (réduire le risque « gouttelettes »)
- Utiliser, lorsque c'est possible, des pièces dédiées (haute densité et basse densité virale) pour les salles d'attentes et d'examens



# Renouvellement de l'air

Ouvrir les fenêtres chaque fois que c'est possible

## Transmission indirecte

- Hygiène des mains (SHA ou PHA)
- Désinfecter les surfaces susceptibles d'avoir été contaminées
  - tables d'examen
  - outils d'examens non stériles
  - poignées de portes
- Supprimer tous les objets inutiles
  - dans les salles d'attentes ou d'examens
  - pour assurer une hygiène de base plus facile lors du nettoyage des surfaces
  - Ainsi, jouets ou journaux pourront être retirés des salles d'attentes pendant la période épidémique

- solutions ou lingettes imprégnées
- détergentes-désinfectantes

## Transmission indirecte

Mettre à disposition des patients :

- masque chirurgical pour tous les patients présentant de la fièvre et/ou des signes respiratoires,
- SHA,
- mouchoirs jetables,
- poubelles,
- signalétiques rappelant les mesures de prévention simples qu'ils peuvent appliquer...

## Quelle que soit l'efficacité des mesures d'hygiène...

- Elles ne peuvent que réduire à la marge le nombre de sujets atteints sur l'ensemble de l'épidémie
- Les sujets non infectés... restent non immunisés et pourront être infectés à une autre occasion



# Quelle que soit l'efficacité des mesures d'hygiène...

- Elles permettent
  - de retarder et d'aplanir le pic épidémique en le prolongeant...
  - d'attendre l'arrivée de vaccins,
  - d'éviter la saturation des systèmes de soins.
- De plus, dans de nombreuses maladies infectieuses, la gravité de la maladie est en partie dépendante de la quantité d'agents pathogènes ingérés/inhalés.

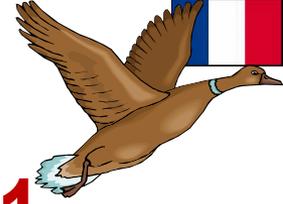


# Vaccins



# Les vaccins A(H1N1) 2009

- Ils représentent un des ***moyens principaux*** de lutte ***contre la pandémie*** en cours
- Une pandémie survient en cas d'apparition d'un ***nouveau type de virus*** de la grippe, susceptible de se propager facilement en raison de l'***absence d'immunité*** de l'ensemble de la population
- Avant une pandémie personne ne sait quelle souche sera en cause, si bien qu'**aucun vaccin efficace ne peut être préparé** longtemps à l'avance



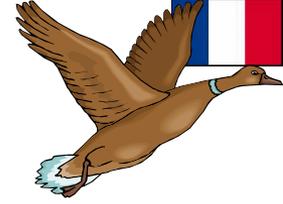
## L'expérience de la grippe aviaire H5N1 (pré-requis)

- Recommandations émises par les autorités de santé pour favoriser la mise sur le marché rapide de vaccins dirigés contre une souche pandémique
- En phase inter-pandémique, un « prototype » de vaccin comportant une souche contre laquelle l'homme n'était pas immunisé, devait être développé, étudié chez un nombre conséquent de patients, puis évalué.



# L'expérience de la grippe aviaire H5N1

- Au moins 2 doses de vaccins (à 3-4 semaines d'écart) sont nécessaires
- Les vaccins classiques saisonniers (fragmentés ou à antigènes de surface) sans adjuvant (ou adsorbés sur aluminium) ne sont pas suffisamment immunogènes
- Pour augmenter l'immunogénicité, on doit avoir recours
  - soit à l'utilisation de virions entiers  
(plus immunogènes... mais plus réactogènes...),
  - soit à de nouveaux adjuvants.



# L'expérience de la grippe aviaire H5N1

- Les nouveaux adjuvants → émulsions lipidiques à base de squalène pour lequel il n'a pas été noté de toxicité animale
  - déjà utilisés dans un vaccin saisonnier
  - provoquent plus souvent des réactions inflammatoires locales que les vaccins traditionnels
- Ces adjuvants comportent plusieurs avantages :
  - réduire les doses d'antigènes,
    - produire des quantités plus importantes,
    - dans des délais plus courts,
  - une immunogénicité rapide et élevée laissant espérer une immunité et une protection croisée avec des souches ayant évolué...

# Squalène



- Substance organique naturelle
  - contenue dans de nombreuses plantes (olives, céréales, etc.)
  - fabriquée par animaux et humains au cours de la synthèse du cholestérol
- Mauvaise réputation dans certains milieux
  - petite étude ayant suggéré un lien entre les symptômes présentés par des vétérans américains (syndrome Guerre du Golfe) et l'administration de vaccins contre l'anthrax

## Squalène



- Cette hypothèse a été infirmée : les anticorps anti-squalène peuvent augmenter après la vaccination, mais sans aucune corrélation avec la présence ou l'absence de symptômes.
- Par ailleurs, un vaccin adjuvanté contre la grippe (Fluad® et Gripguard ®) enregistré en Europe dès 1997 a déjà été distribué à plus de 45 millions personnes –des seniors, des adultes et même des enfants– sans soulever d'inquiétude quant à la sécurité de son utilisation.

# Vaccins prototypes ayant une AMM européenne

Nom	Producteur	Quantité hémagglutinine	Mode de production	Type de vaccin	Adjuvant
<b>Daronrix®</b> (Mars 2007)	GSK	15 $\mu$ g	Œuf	virion entier	Aluminium
<b>Focetria®</b> (Mai 2007)	Novartis	7.5 $\mu$ g	Œuf	<i>antigènes de surface</i>	MF59C
<b>Pandemrix®</b> (Mai 2008)	GSK	3,75 $\mu$ g	Œuf	virion fragmenté	AS03
<b>Celpavan®</b> (Avril 2009)	Baxter	3,75 $\mu$ g	Culture cellulaire	virion entier	Non

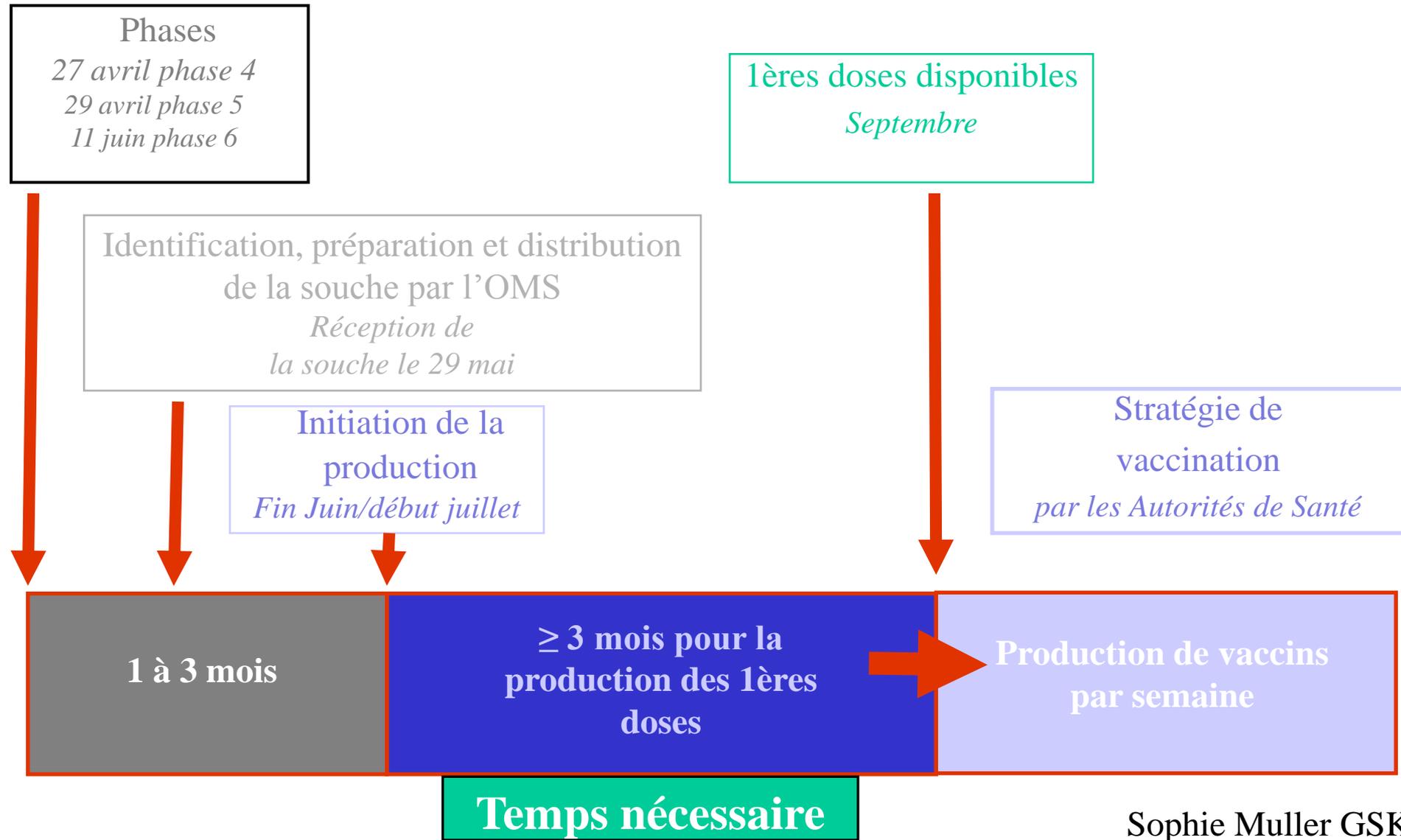
# Développement du vaccin pandémique A (H1N1) 2009

- A partir des vaccins prototypes H5N1
- Développement des vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 a débuté en mai 2009
- A partir d'une souche isolée en Californie
- L'insertion d'une nouvelle souche en passant des vaccins prototypes H5N1 à H1N1 ne devrait pas influencer de façon substantielle la tolérance et l'efficacité.

# Développement du vaccin pandémique A (H1N1) 2009

- Les procédures d'autorisation réglementaires sont menées en parallèle de la mise en œuvre de la fabrication..
- Préparé en flacons de 10 doses, pour diminuer le temps de production du vaccin.
- Pour éviter le risque de contamination du flacon des vaccins, un sel de mercure (thiomersal) a été ajouté en petite quantité.
- Les vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 étant nouveaux, il n'est pas encore possible d'exclure un risque rare d'effets indésirables inhabituels ou graves...
- Ce risque paraissant beaucoup plus faible que le risque de complications de la grippe A (H1N1) 2009.

# Les principales étapes de développement et de mise à disposition du vaccin monovalent



# La production industrielle

**Fabrication  
Pharmaceutique**

**Distribution**

**Contrôle  
des autorités**

**Libération des lots**

**Contrôle**

**Emballage final**

**Contrôle**

**Remplissage (seringues ou flacons)**

**Contrôle**

**Formulation**

**Contrôle**

**Inactivation**

**Contrôle**

**Concentration et Purification**

**Contrôle**

**Récolte**

**Contrôle**

**Culture**

**Fabrication  
Biologique**

## Organisation pratique

- **Vaccination saisonnière (1 dose) « avancée » dès que les vaccins seront disponibles (septembre ?)**
- Pour H5N1, **2 doses** de vaccin pandémique avec le même vaccin à  $\geq 3$  semaines d'écart étaient nécessaires. Pour H1N1 ???
- **Centre de vaccination « dédié »**

# Des questions ?

☞ [infovac-france@wanadoo.fr](mailto:infovac-france@wanadoo.fr)

