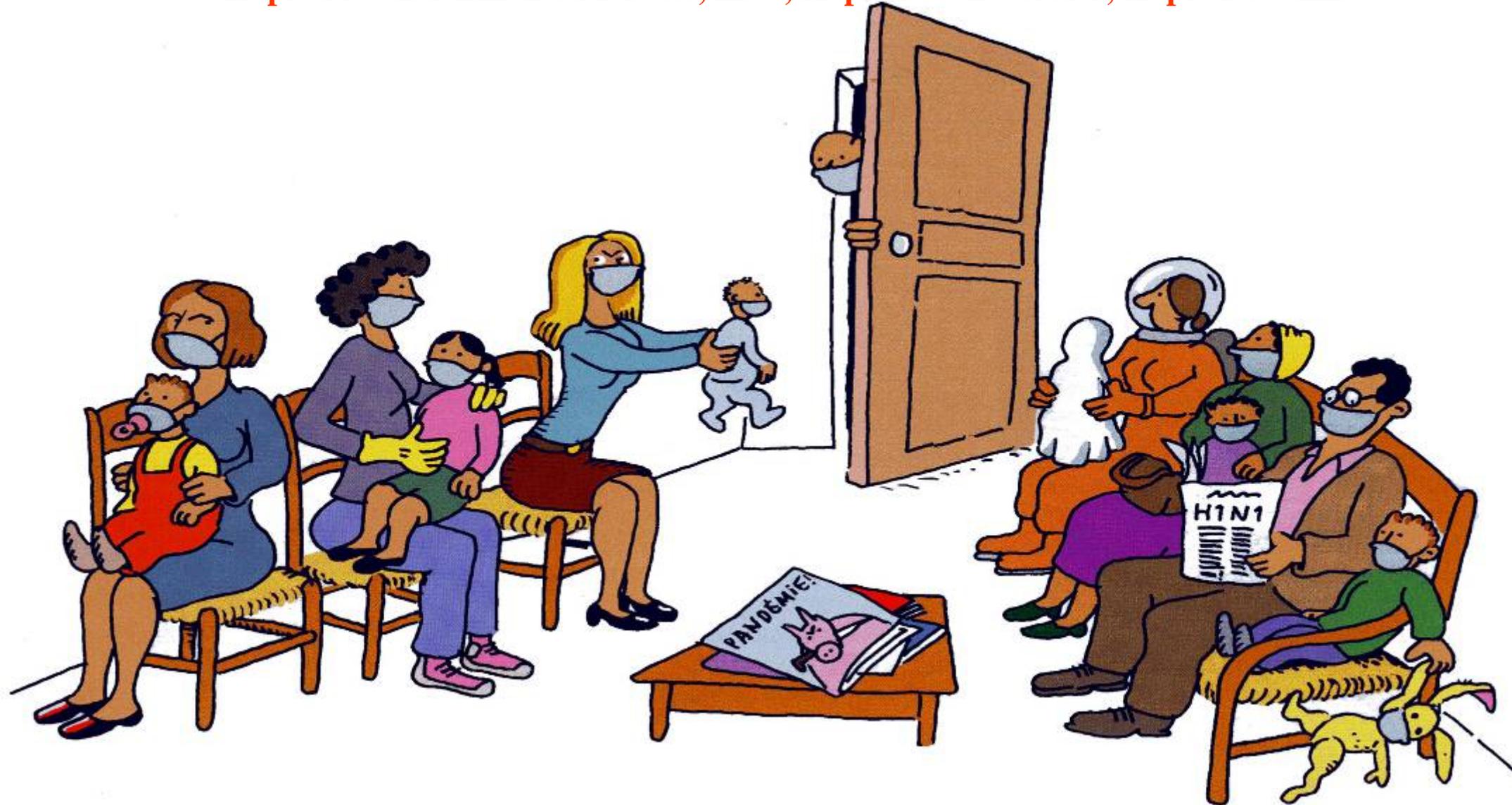


# Grippe pandémique H1N1- Aspects pédiatriques

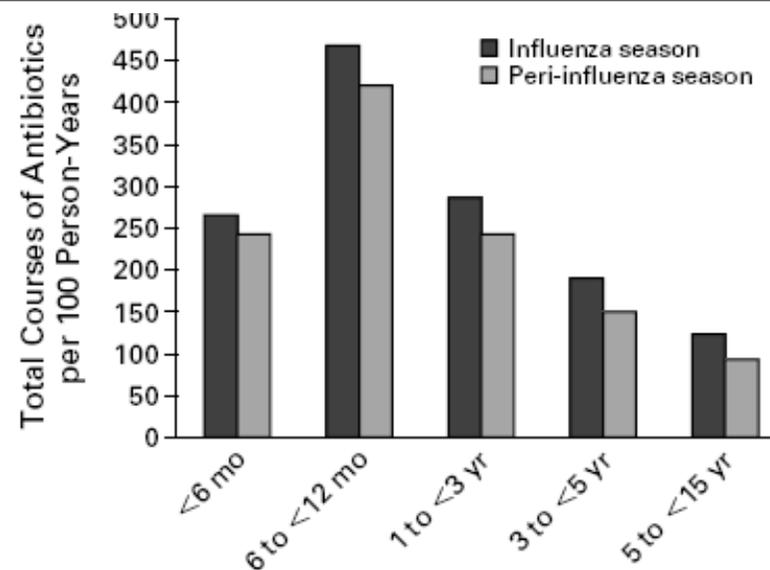
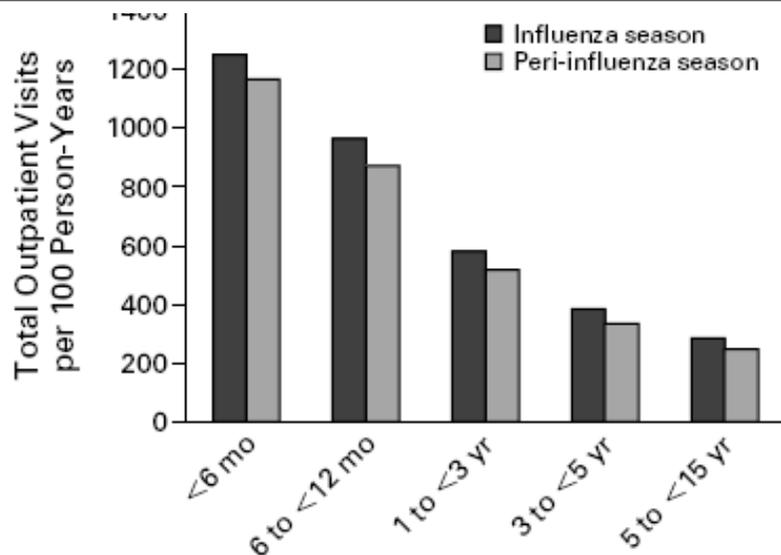
I Sermet-Gaudelus, C Desmoulin, K Amazzough, H Coignard, E Aubin,  
D Levy-Bruhl, O Lortholary, G Chéron, J Gaudelus, L de Pontual, O Launay  
Hôpital Necker-Enfants Malades, InVs, Hopital Jean Verdier, Hôpital Cochin



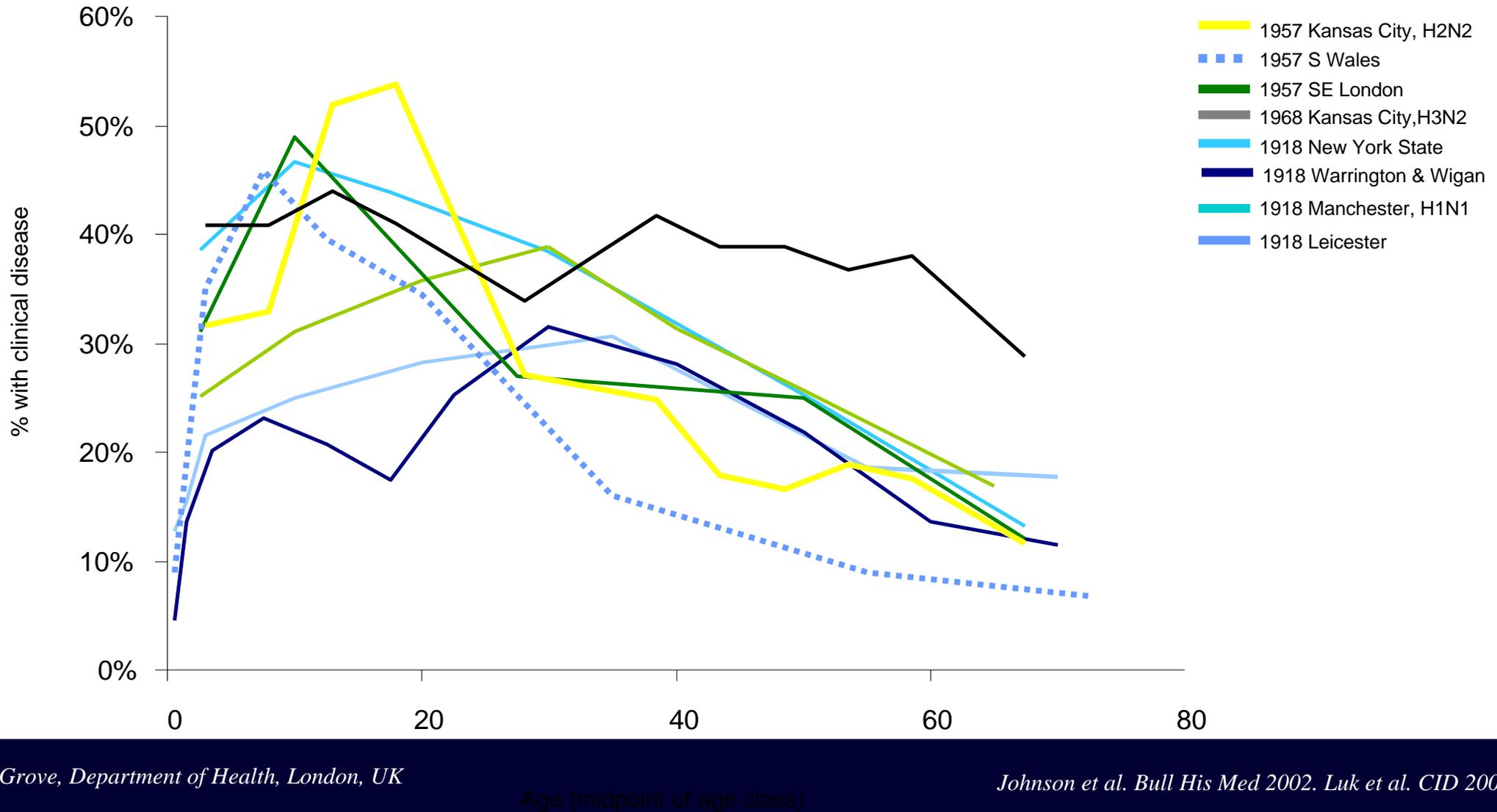
# La grippe saisonnière est un facteur de surmorbidity/mortalité chez l'enfant

**TABLE 1. RATES OF HOSPITALIZATION FOR ACUTE CARDIOPULMONARY CONDITIONS ATTRIBUTABLE TO INFLUENZA.**

AGE	No. OF PERSON-YEARS	No. OF HOSPITALIZATIONS FOR ACUTE CARDIOPULMONARY CONDITIONS PER 10,000 PERSON-YEARS				No. OF INFLUENZA-ATTRIBUTABLE HOSPITALIZATIONS PER 10,000 PERSON-YEARS*		AVERAGE EXCESS No. OF HOSPITALIZATIONS PER 10,000 CHILDREN PER YEAR (95% CI)†
		INFLUENZA SEASON	PERI-INFLUENZA SEASON	SUMMER	TOTAL	CRUDE	STANDARDIZED‡	
<6 mo	117,205	1964	1497	608	1146	467	449	103.8 (89.0–118.6)
6 to <12 mo	82,997	1117	854	403	675	263	233	49.6 (35.3–63.8)
1 to <3 yr	324,900	464	387	233	325	77	79	18.6 (14.2–23.0)
3 to <5 yr	302,344	232	193	138	173	39	43	8.6 (4.9–12.3)
5 to <15 yr	1,207,697	120	105	86	98	15	22	4.1 (2.8–5.5)



# Précédentes pandémies grippales: les enfants sont un groupe à risque



Avril 2009

Les 2 premiers cas de la pandémie sont des enfants

Posted on the Pediatric SuperSite on April 22, 2009

CDC reports swine influenza A infection in two Californian children



« This particular genetic combination of swine influenza virus segments has not been recognized previously among swine or human isolates in the United States, or elsewhere »

# Les premières constatations: fréquence des cas pédiatriques

Age	
Median— yr	20
Range— yr	3 mo to 81 yr
Age group— no./total no. (%)	
0–23 mo	14/532 (3)
2–4 yr	27/532 (5)
5–9 yr	65/532 (12)
10–18 yr	212/532 (40)
19–50 yr	187/532 (35)
≥51 yr	27/532 (5)
Student in school outbreak— no./total no. (%)	104/642 (16)

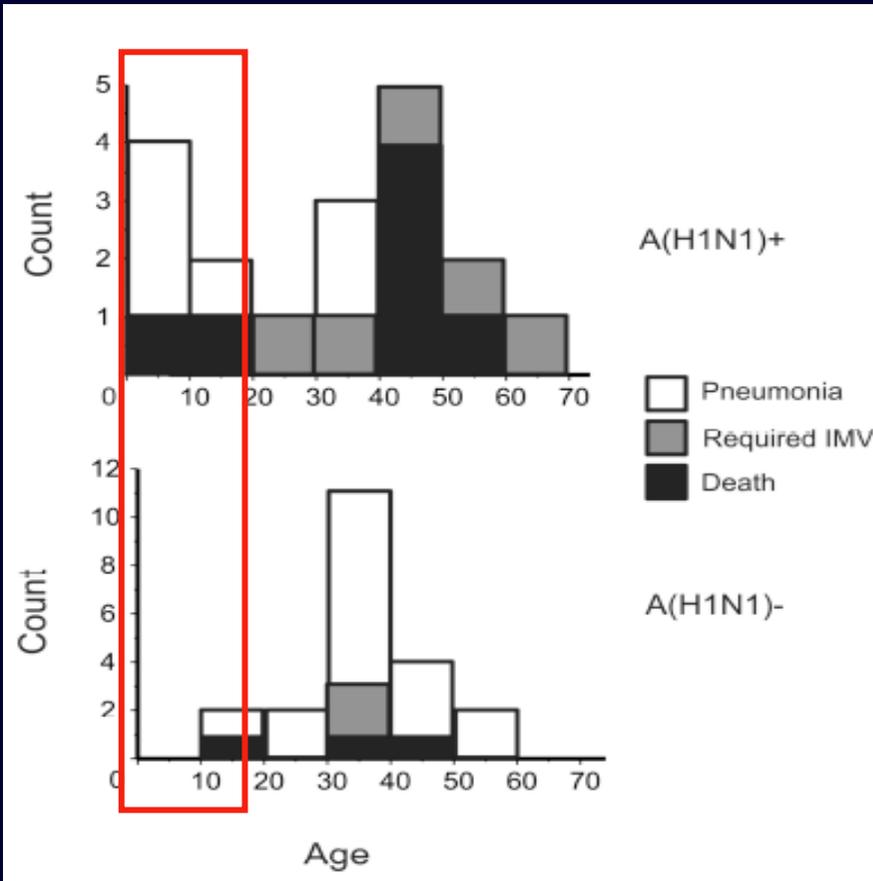
*Dawood et al. NEJM 18 Juin 2009*

**Table 1.** Characteristics of 272 Hospitalized Patients Who Were Infected with the 2009 H1N1 Virus in the United States (April–June 2009).

Characteristic	No. (%)
Female sex	132 (49)
Age group*	
0–23 mo	23 (8)
2–4 yr	20 (7)
5–9 yr	29 (11)
10–17 yr	50 (18)
18–49 yr	104 (38)
50–64 yr	32 (12)
≥65 yr	14 (5)

*Jain et al. NEJM 12 nov 2009*

# Les premières constatations: gravité des cas pédiatriques



All patients — no./total no. (%)	
≤5 yr	3/18 (17)
>5 to ≤10 yr	1/18 (6)
>10 to ≤15 yr	1/18 (6)
>15 to ≤50 yr	11/18 (61)
>50 yr	2/18 (11)
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

**Table 4.** Characteristics of Hospitalized Patients Who Were Not Admitted to an Intensive Care Unit (ICU) and Survived and Patients Who Were Admitted to an ICU or Died.\*

Characteristic	Patients Who Were Not Admitted to an ICU and Survived (N=205)	Patients Who Were Admitted to an ICU or Died (N=67)
Age		
Median — yr (range)	19 (21–80)	29 (1–86)
<18 Yr — no. (%)	98 (48)	24 (36)
Shortness of breath — no. (%)	104 (51)	58 (87)
Neurocognitive disorder — no. (%)	11 (5)	9 (13)
Neuromuscular disorder — no. (%)	10 (5)	9 (13)
Pneumonia seen on chest radiography on admission — no./total no. (%)	51/182 (28)	49/67 (73)

Perez-Padilla et al. NEJM 2009, 13 aout 2009

Jain et al. NEJM 12 nov 2009

# Epidémiologie de la grippe H1N1 chez l'enfant

## Etat des lieux 30 mai 2010

### Sous-estimation des cas pédiatriques



EudraSurveillance

Hôpital Necker: C Desmoulin, K Amazzough

Hôpital Jean Verdier: L de Pontual

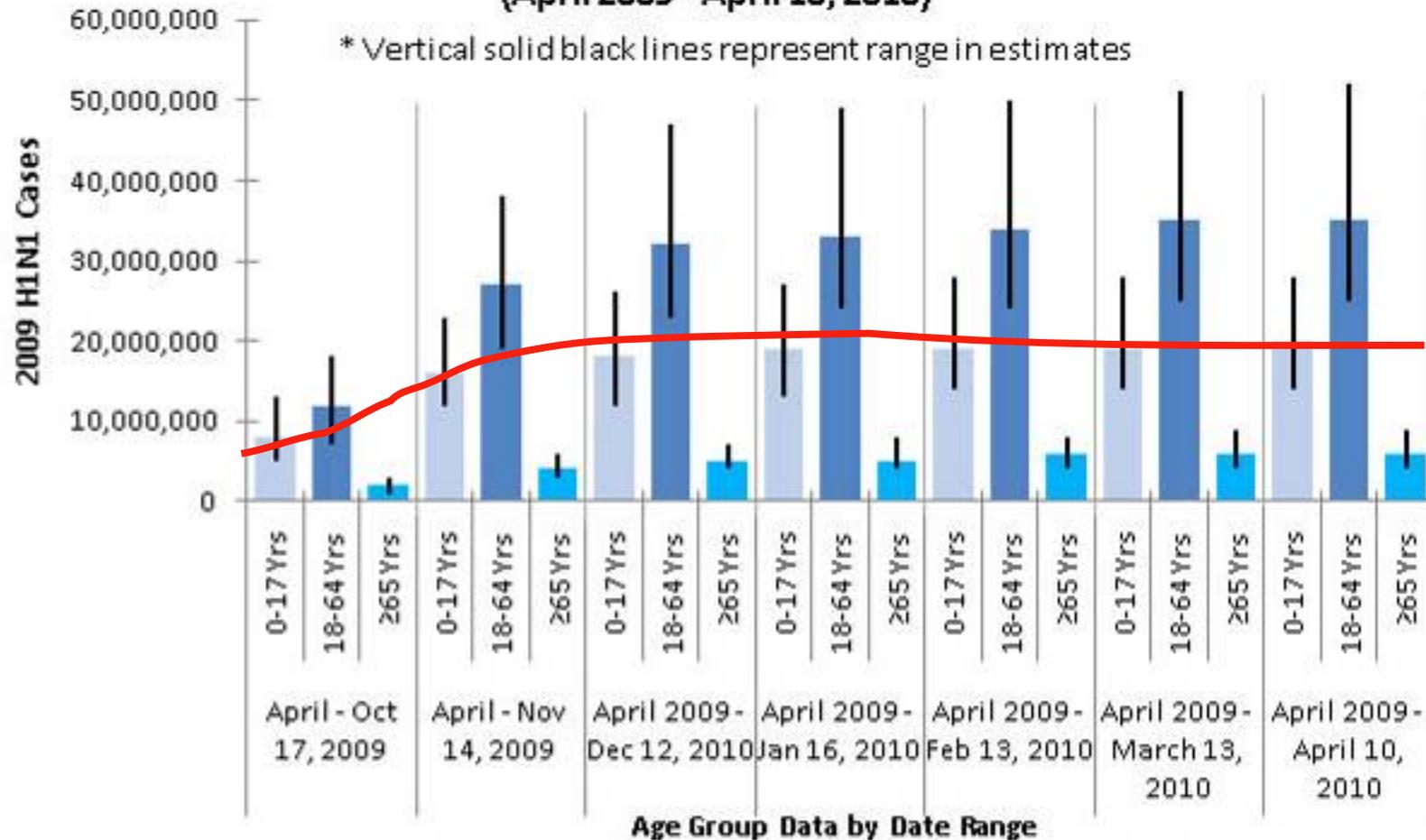
Cohorte de patients atteints de mucoviscidose: MucoFlu (INSERM, PHRC 2010)

# Updated CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, April 2009 – April 10, 2010

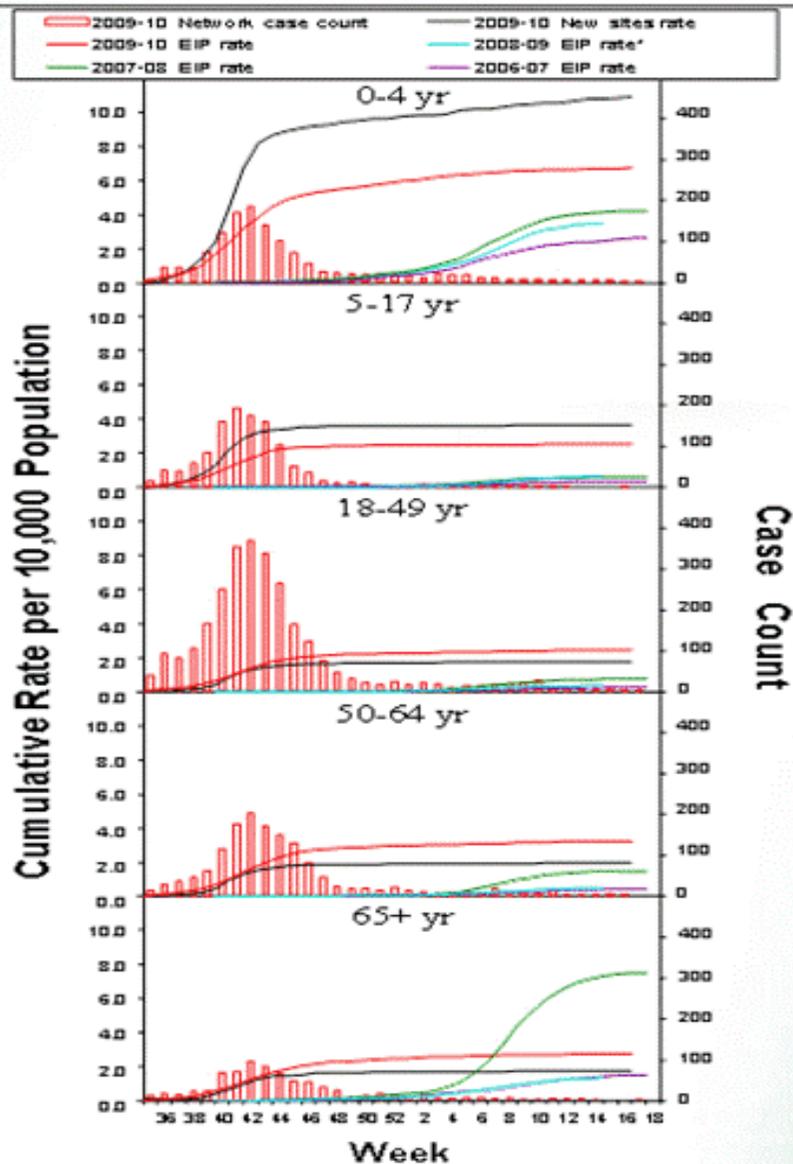
2009 H1N1	Mid-Level Range*	Estimated Range *
<b>Cases</b>		
0-17 years	~20 million	~14 million to ~28 million
18-64 years	~35 million	~25 million to ~52 million
65 years and older	~6 million	~4 million to ~9 million
<b>Cases Total</b>	~61 million	~43 million to ~89 million
<b>Hospitalizations</b>		
0-17 years	~87,000	~62,000 to ~128,000
18-64 years	~160,000	~114,000 to ~235,000
65 years and older	~27,000	~19,000 to ~40,000
<b>Hospitalizations Total</b>	~274,000	~195,000 to ~403,000
<b>Deaths</b>		
0-17 years	~1,280	~910 to ~1,880
18-64 years	~9,570	~6,800 to ~14,040
65 years and older	~1,620	~1,160 to ~2,380
<b>Deaths Total</b>	~12,470	~8,870 to ~18,300

# Les enfants sont clairement une population à haute morbidité

**Graph A: CDC Estimates of 2009 H1N1 Cases in the U.S.  
by Age Group  
(April 2009 - April 10, 2010)**



Data based on CDC estimates of 2009 H1N1 cases using statistical modeling [http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates\\_2009\\_h1n1.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm)



**Rates per 10,000 [EIP (new sites)]**

Children 0-4 yrs : 6.7 (10.9)

5-17 yrs: 2.5 (3.7)

Adults 18-49 yrs: 2.5 (1.7)

50-64 yrs: 3.2 (2)

Adults  $\geq$  65 yrs: 2.8 (1.8)

**Children aged**

0-23 months = 2.6

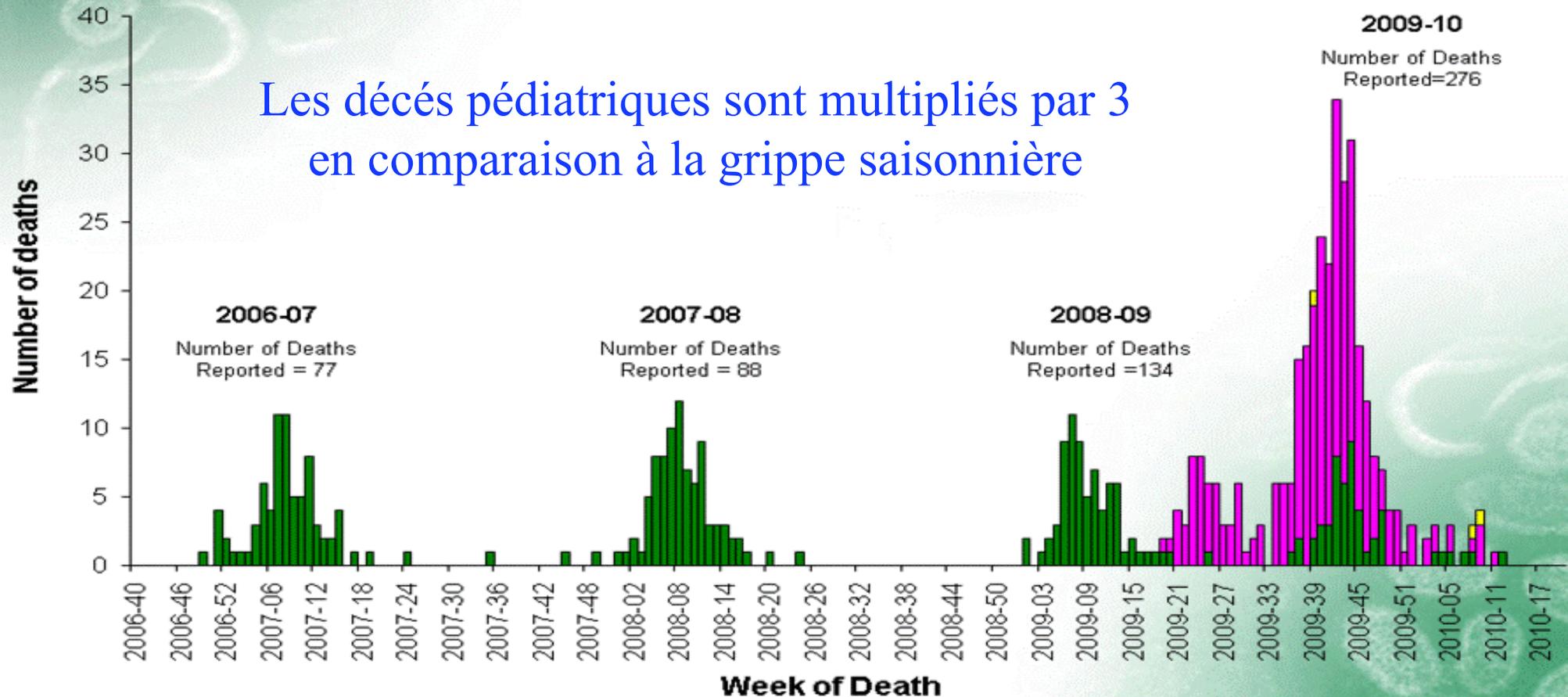
2-4 years = 1.0

le % hospitalisation est 4.6 fois  
plus important  
chez les très jeunes enfants  
par rapport aux adultes

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

## Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2006-07 season to present

Les décès pédiatriques sont multipliés par 3  
en comparaison à la grippe saisonnière



Characteristic/Status	No. of patients (N = 36)	(%)
<b>Age group</b>		
0–6 mos	2	(6)
6–23 mos	3	(8)
24–59 mos	2	(6)
5–8 yrs	5	(14)
9–12 yrs	13	(36)
13–17 yrs	11	(30)
<b>Sex</b>		
Male	18	(50)
Female	18	(50)
<b>High-risk medical conditionst</b>		
Neurodevelopmental condition§	22	(61)
Chronic pulmonary condition	10	(28)
Congenital heart disease	3	(8)
Metabolic or endocrine condition	2	(6)
Immuno suppression	2	(6)
Any high-risk condition	24	(67)
Multiple neurodevelopmental conditions	13	(36)
Neurodevelopmental condition with chronic pulmonary condition	9	(25)
<b>Antiviral treatment</b>		
None	12	(39)
<2 days after illness onset	4	(13)
>2 days after illness onset	12	(39)
Timing of treatment initiation unknown	3	(10)
Unknown	5	(14)
<b>Invasive bacterial coinfection¶</b>		
Yes	10	(28)
No	13	(36)
No specimens collected	8	(22)
Unknown	5	(14)

## Facteurs de risque de formes graves chez l'enfant

Âge < 5 ans, et surtout < 2 ans

Maladies sous jacentes: asthme, path neurologique, obésité (cofacteur)  
Infections bactériennes



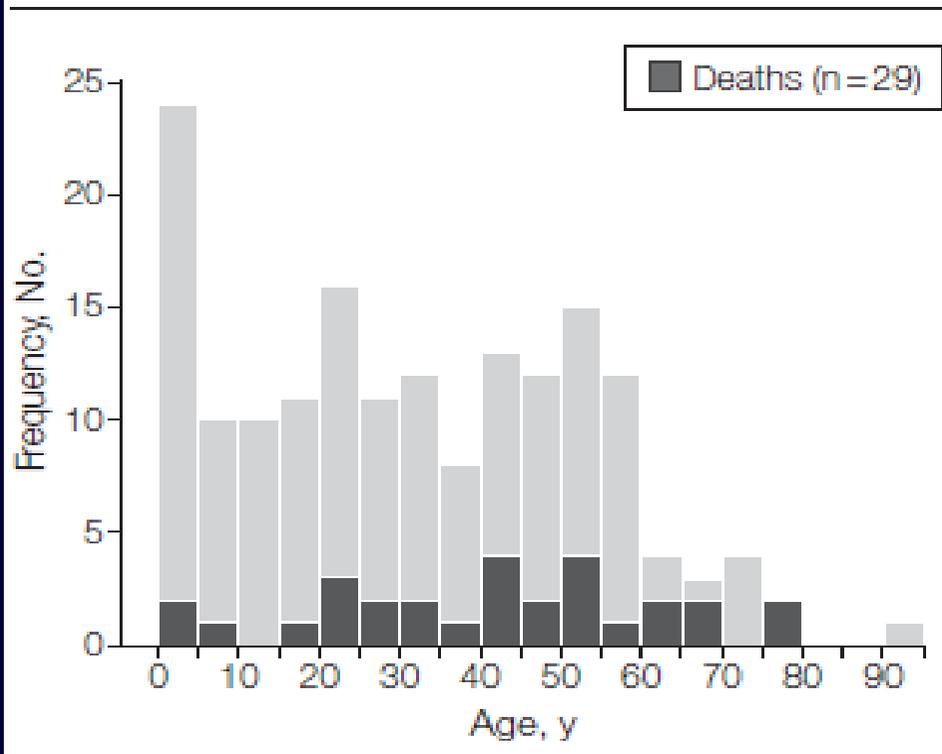
**Morbidity and Mortality Weekly Report**

[www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr)

*MMWR, sept 2009*

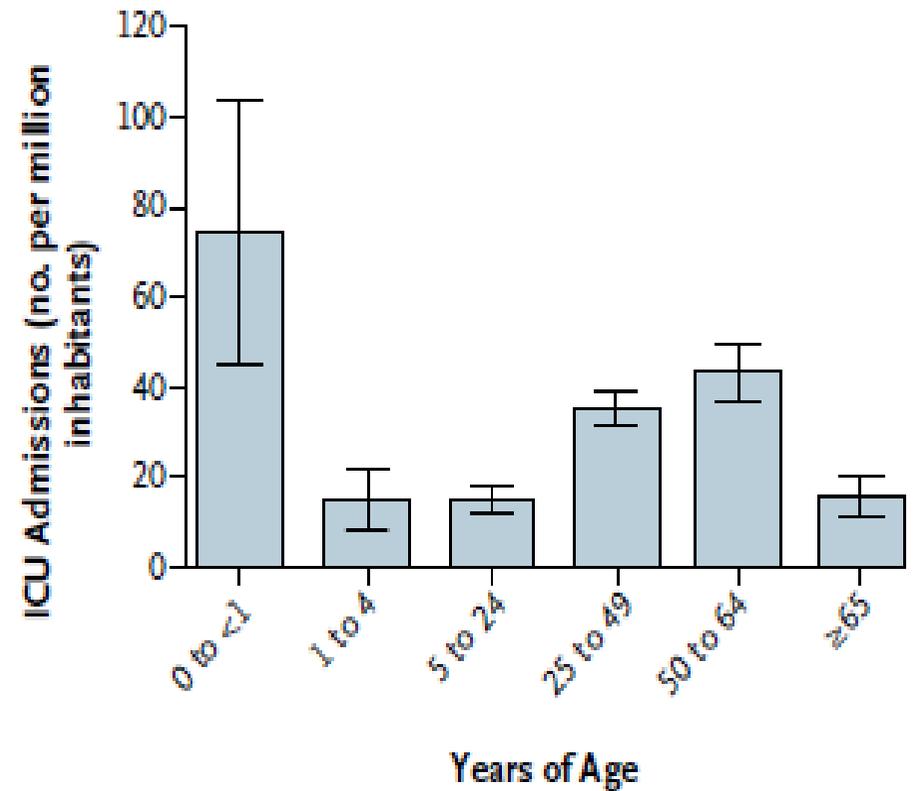
# Les nourrissons constituent un groupe à haut risque de formes sévères

**Figure 2.** Age Distribution of 168 Critically Ill Patients With Confirmed or Probable 2009 Influenza A(H1N1)



Kumar et al. JAMA 2009

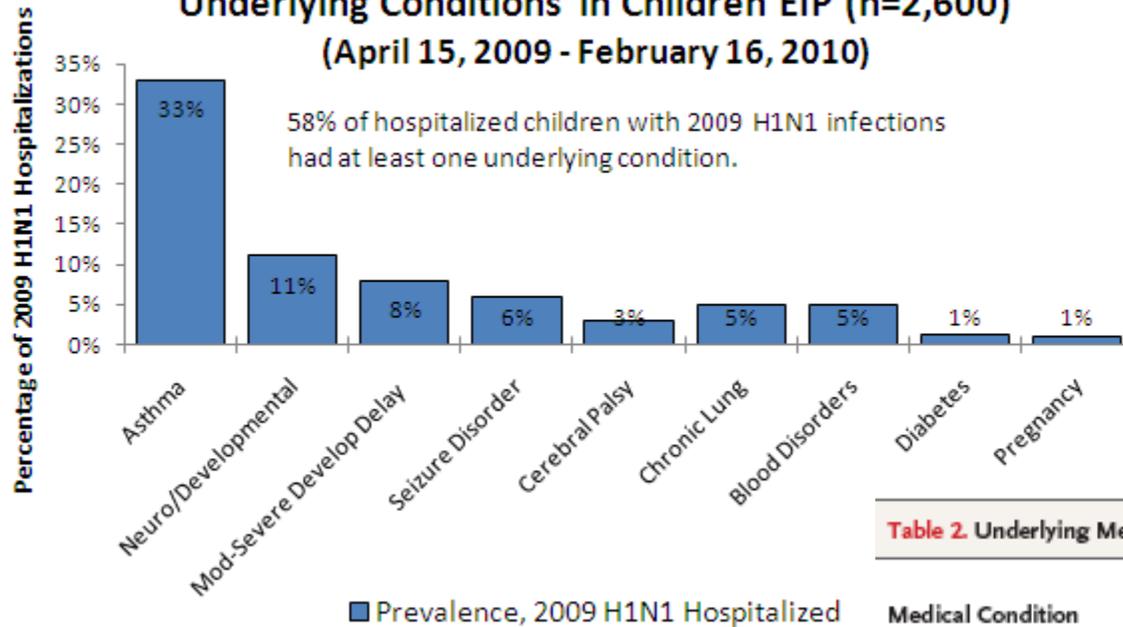
A



ANZIC Influenza investigators. NEJM 2009

# Maladie sous jacente

**Graph B: 2009 H1N1 Hospitalizations Frequency of Underlying Conditions in Children EIP (n=2,600) (April 15, 2009 - February 16, 2010)**



**Table 2. Underlying Medical Conditions among the Patients, According to Age Group.\***

Medical Condition	All Patients (N=272)	Patients <18 yr (N=122)		Patients ≥18 yr (N=150)
		number (percent)		
Any one condition	198 (73)	73 (60)	125 (83)	
Asthma	76 (28)	35 (29)	41 (27)	
Chronic obstructive pulmonary disease	22 (8)	0	22 (15)	
Diabetes	40 (15)	3 (2)	37 (25)	
Immunosuppression	40 (15)	11 (9)	29 (19)	
Chronic cardiovascular disease	35 (13)	5 (4)	30 (20)	
Chronic renal disease	25 (9)	7 (6)	18 (12)	
Neurocognitive disorder	20 (7)	14 (11)	6 (4)	
Neuromuscular disorder	19 (7)	13 (11)	6 (4)	
Pregnancy	18 (7)	1 (1)	17 (11)	
Seizure disorder	18 (7)	13 (11)	5 (3)	

MMWR. 24 mai 2010

Jain et al. NEJM 2009

# Co-infections bactériennes

276 décès pédiatriques

150 prélèvements

52 positifs

11 *S.pneumococcus*

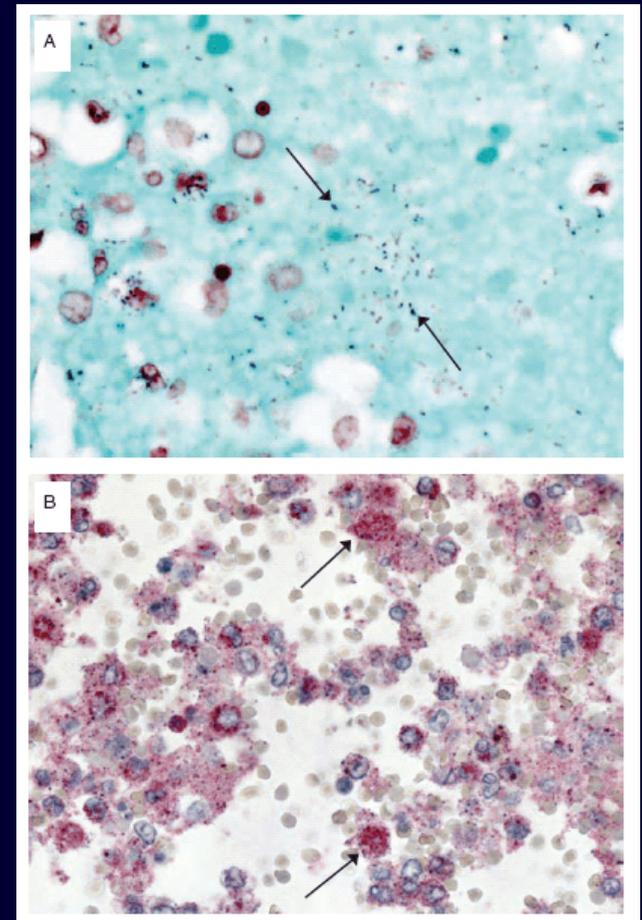
14 *S.aureus*, 12 methiR

Autres: *S.pyogenes*, *S.constellatus*

35 (67%), sont < 5 ans, sans FDR

Fréquence des empyèmes pulmonaires

*Ampofet al. PIDJ 2010*



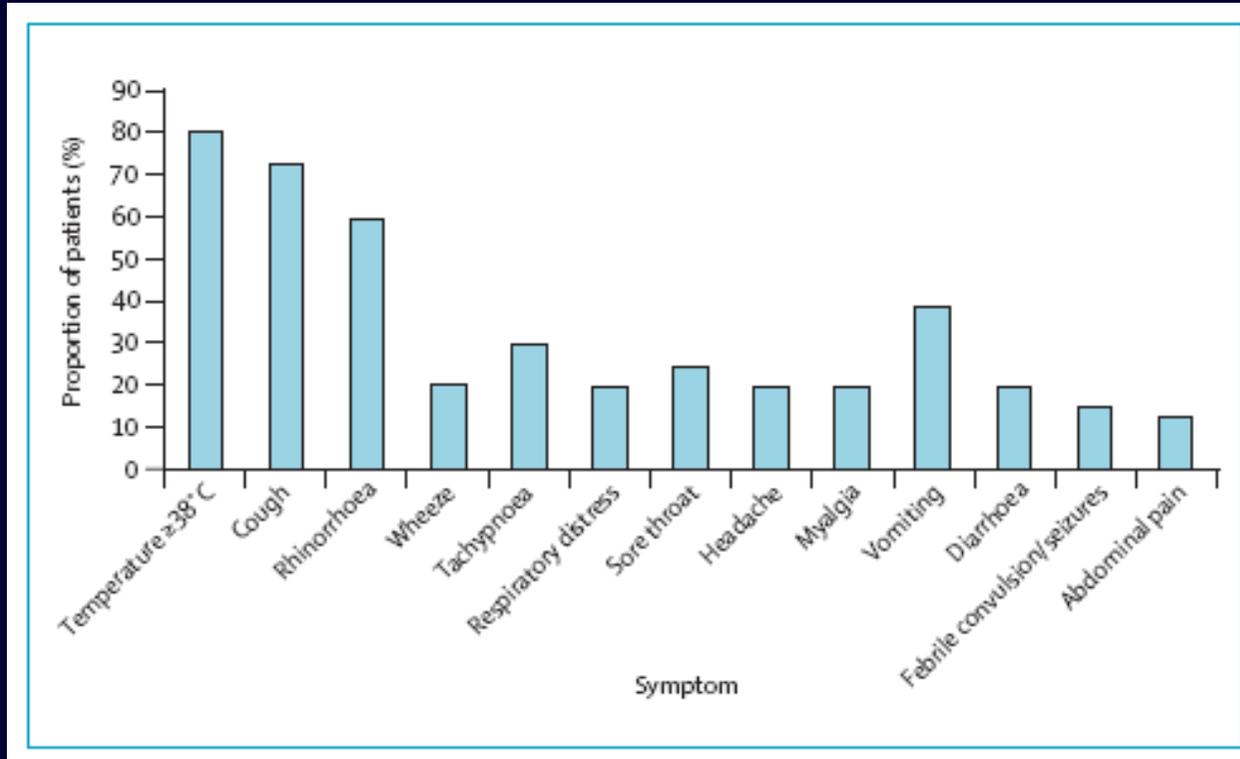
# Caractéristiques des enfants. InVS mise à jour du 27 janvier 2010



		Hospitalisés non graves	Hospitalisés en réa/USI ou décès
		226	183
<b>Age</b>	<1 an	65 (29%)	49 (27%) dont 6DC
	1-14	161 (71%)	134 (73%) dont 13 DC
<b>Sexe (% garçons)</b>		133 (59%)	103 (57%)
<b>Facteurs de risque</b>			
	Aucun	114 (50%)	63 (34%)
	Au moins un	96 (42%)	108 (59%)
	Non précisé	16 (7%)	12 (7%)
<b>Mal respir chronique</b>		41 (18%)	41 (22%)
<b><i>Dont asthme</i></b>		33 (15%)	25 (14%)
<b>Drépanocytose</b>		31 (14%)	1 (0,5%)
<b>Immunodépression</b>		10 (4%)	5 (3%)
<b>Neuromusculaire grave</b>		1 (0,5%)	10 (5%)

# Particularités pédiatriques cliniques

# Une maladie infectieuse à large spectre



Hacket et al. Lancet 2009

↓ Signes respi et généraux (Naim et al. NEJM 2009)

Vomissements et diarrhée plus fréquemment rapportés

Atteinte neurologique: Convulsions, ataxie, hallucinations (MMWR, 24 juillet 2009)  
confusion (German-Diaz et al. PIDJ 2010)

Mauvaise hémodynamique (Lister et al. Lancet 2009)

## Formes graves

Détresse respiratoire  
Trouble de la vigilance  
Hypothermie  
FR  $>60$   
Tachycardie  
Fièvre mal tolérée

# L'expérience d'un service d'urgence pédiatrique Hôpital Jean Verdier

106 patients PCR+ (1<sup>er</sup> sept 2009 au 1<sup>er</sup> janvier 2010)/9630

Contamination familiale (28%), collective (8%)

Entourage à risque: 19%

Signes cliniques : fièvre (100%), toux (86%), rhinite (33%), pharyngite (36%),  
asthénie (28%), refus alimentaire (22%)

Terrain à risque: 22 < 1 an, 23 asthmatiques,

Hospitalisations : 33(31%)

29 pour signes de gravité: surinfection, neurologique (encéphalite), décompensation de la  
pathologie sous jacente

23 pour pathologie sous jacente

Durée d'hospitalisation : 2.5 jours

Surinfection: 4/106 mycoplasme (sérologie); 2/106 pneumocoque (SDRA, pleurésie)

Traitement: tamiflu (100%), ATB (%), réhydratation IV (24%), traitement de crise  
d'asthme

# L'expérience d'un CHU pédiatrique Hôpital Necker-Enfants Malades données préliminaires

39 patients hospitalisés

9 en réanimation

Contage: 36%

Âge moyen: 4.8 ans

Signes cliniques : fièvre (61%), toux (56%)

Terrain à risque: < 3 mois (12%), asthmatiques (18%), cardiopathie (15%),  
encéphalopathie (18%), déficit immunitaire (15%)

Signes de gravité : choc (12%), détresse respiratoire (46%), alimentation < 50% (10%)

Coinfections: 15% (Pneumocoque, Haemophilus, VRS)

Complications: pneumopathie (28%), pleuropneumopathie (10%), convulsion (5%),  
encéphalite (2%), myosite (2%), otite moyenne aiguë (2%)

Durée de fièvre: 2.5 jours

Traitement: tamiflu (54%), ABT (69%)

# Une population à risque ciblée : les patients atteints de mucoviscidose

## Etude MucoFlu

435 patients atteints de mucoviscidose

240 adultes, 189 enfants, 36 patients transplantés

**47 cas de grippe (15 octobre 2009-15 decembre 2009)**

15 ans (0.6-25 ans)

3 transplantés

Aggravation de l'encombrement (82%), de la dyspnée (47%)

Traitement par Oseltamivir (90%), antibiotiques (70%)

Hospitalisation: 12/47(25%): principalement dyspnée et hypoxémie

3 hospitalisations en réanimation

2 mises sur liste de tranaplantation, dont un en superurgence

Suivi à 6 mois:

nouvelle colonisation à *P.aeruginosa* (8%)

diminution des EFRs: VEMS: à 3 mois : -12%(9-29%) ; à 6 Mois -14%(-9-18%)

**Prés de 1 patient sur 5 pourrait avoir fait une forme asymptomatique**

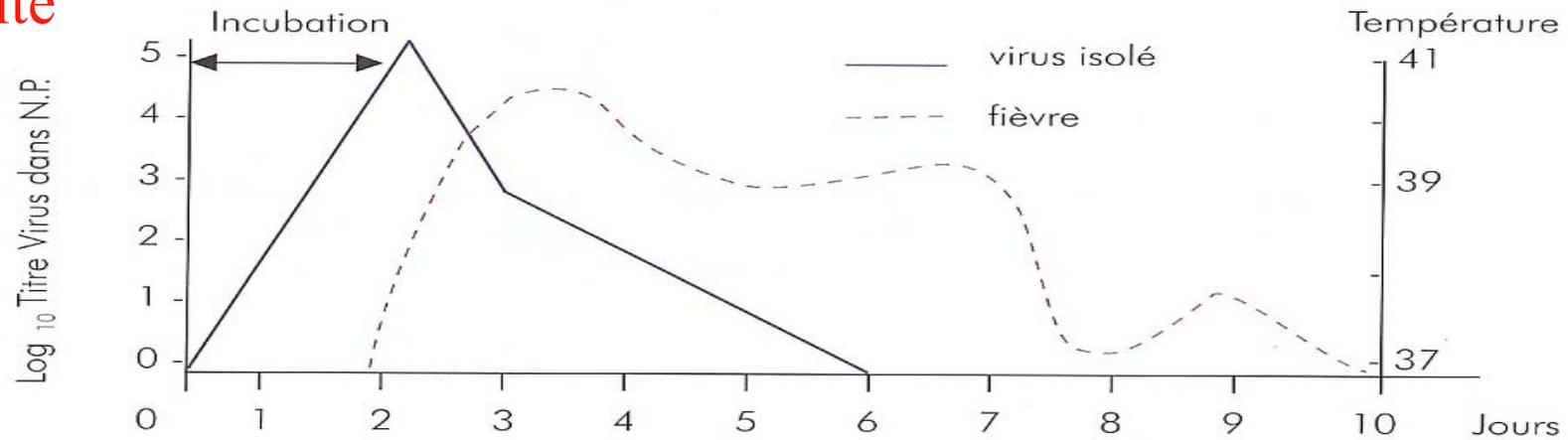
Étude d'immunogénicité : 166 inclus. 120 étudiés

21 (18%) ont un titre d'anticorps sup à 40 (4 seulement ont eu des symptômes à minima)

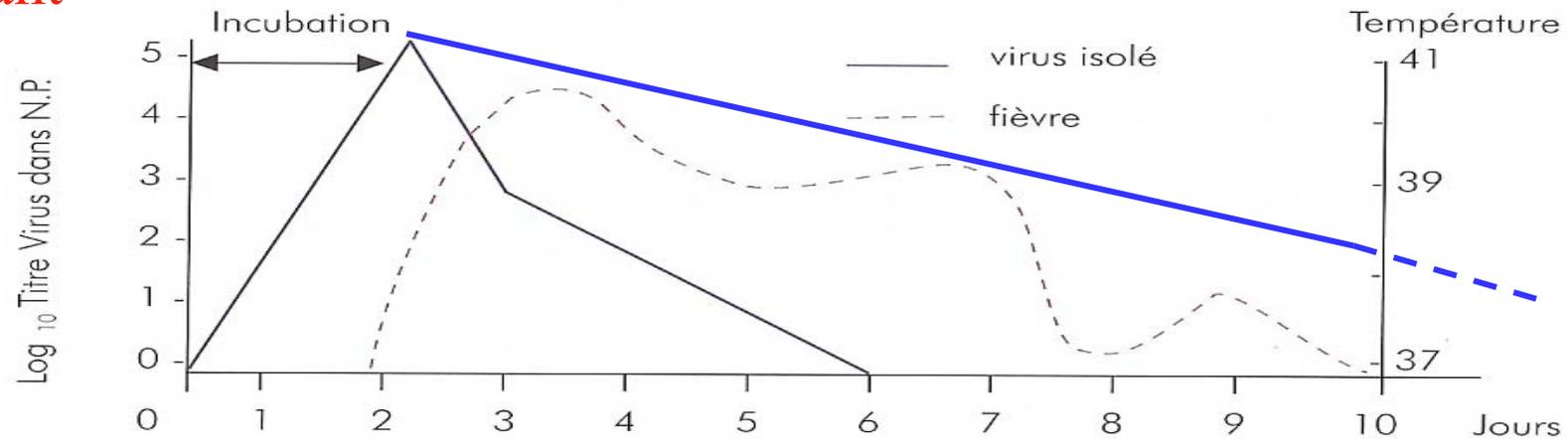
# Particularités pédiatriques de la prise en charge thérapeutique

# Excrétion prolongée et plus importante du virus A(H1N1)v

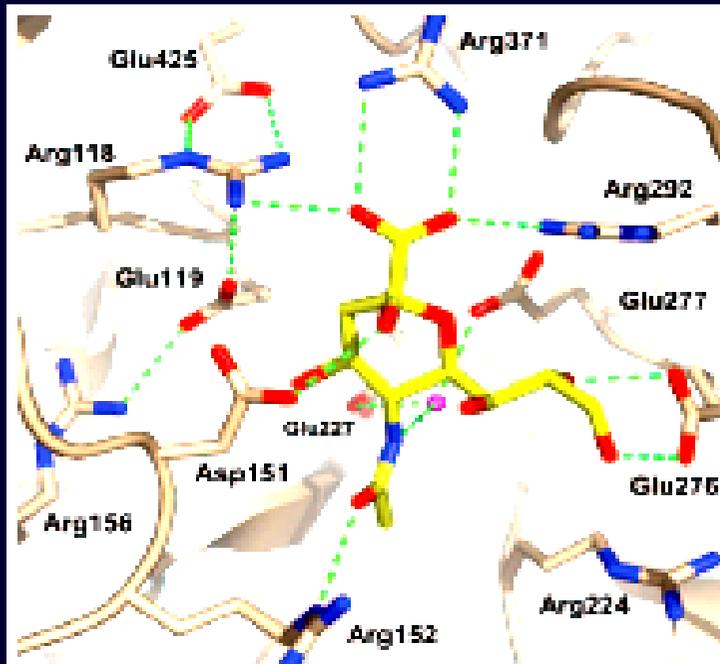
## Adulte



## Enfant



# Résistance à Oseltamivir au cours d'un traitement prophylactique



Yen HL et al 2006

Ferraris et al, J Clin Virol, 2008

Zonis, Emerg Infect Dis 2010

Amino acids residues
R118
D151
R152
R224
E276
R292
R371
Y406
E119
R156
W178
S179
D/N198
I222
E227
H274
E277
N294
E425

# Le cas particulier de l'enfant < 2 ans:

## Clairance plus élevée et toxicité neurologique théorique

		ML Tamiflu v08/09 actuellement valides	ML Tamiflu v II/70 Avis positif du CHMP obtenu le 24/09/09 accord de diffusion du CE dans ~ 1,5 mois
<b>Curatif</b>	0 à 6mois	non	<div style="border: 1px solid purple; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">0 à 1 mois</div> 2mg/kg 2 fois par jour / 5j
	6 à 12mois	3mg par kg / 2 fois par jour / 5j	<div style="border: 1px solid purple; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">&gt;1 à 3mois</div> 2,5mg/kg 2 fois par jour / 5j  <div style="border: 1px solid purple; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">&gt;3 à 12mois</div> 3mg/kg 2 fois par jour /5j
	0 à 6mois	non	<div style="border: 1px solid purple; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">0 à 1 mois</div> 2mg/kg 2 fois par jour / 10j  <div style="border: 1px solid purple; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">&gt;1 à 3mois</div> 2,5mg/kg 2 fois par jour / 10j
<b>Préemptif</b>	6 à 12mois	non	<div style="border: 1px solid purple; border-radius: 50%; padding: 2px; display: inline-block;">&gt;3 à 12mois</div> 3mg/kg 2 fois par jour /10j
<b>Reconstitution à faire par?</b>	non mentionné		→ en pharmacie <u>à partir des gélules 30, 45 et 75mg</u> (solution à 10mg/ml) conservateur : <b>benzoate de sodium 0,1% m/v</b> mélanger avec une solution sucrée délivrer avec une seringue 3ml graduée à 0,1ml + 1 flacon
<b>Conservation solution</b>	non mentionné		→ Stable pendant <b>3 semaines (21 jours), T° ≤ 25°C.</b> → Stable pendant <b>6 semaines, 2°C ≤ T° ≤ 8°C.</b>

# NOVEL INFLUENZA A swH1N1 INFECTION IN ARGENTINEAN CHILDREN

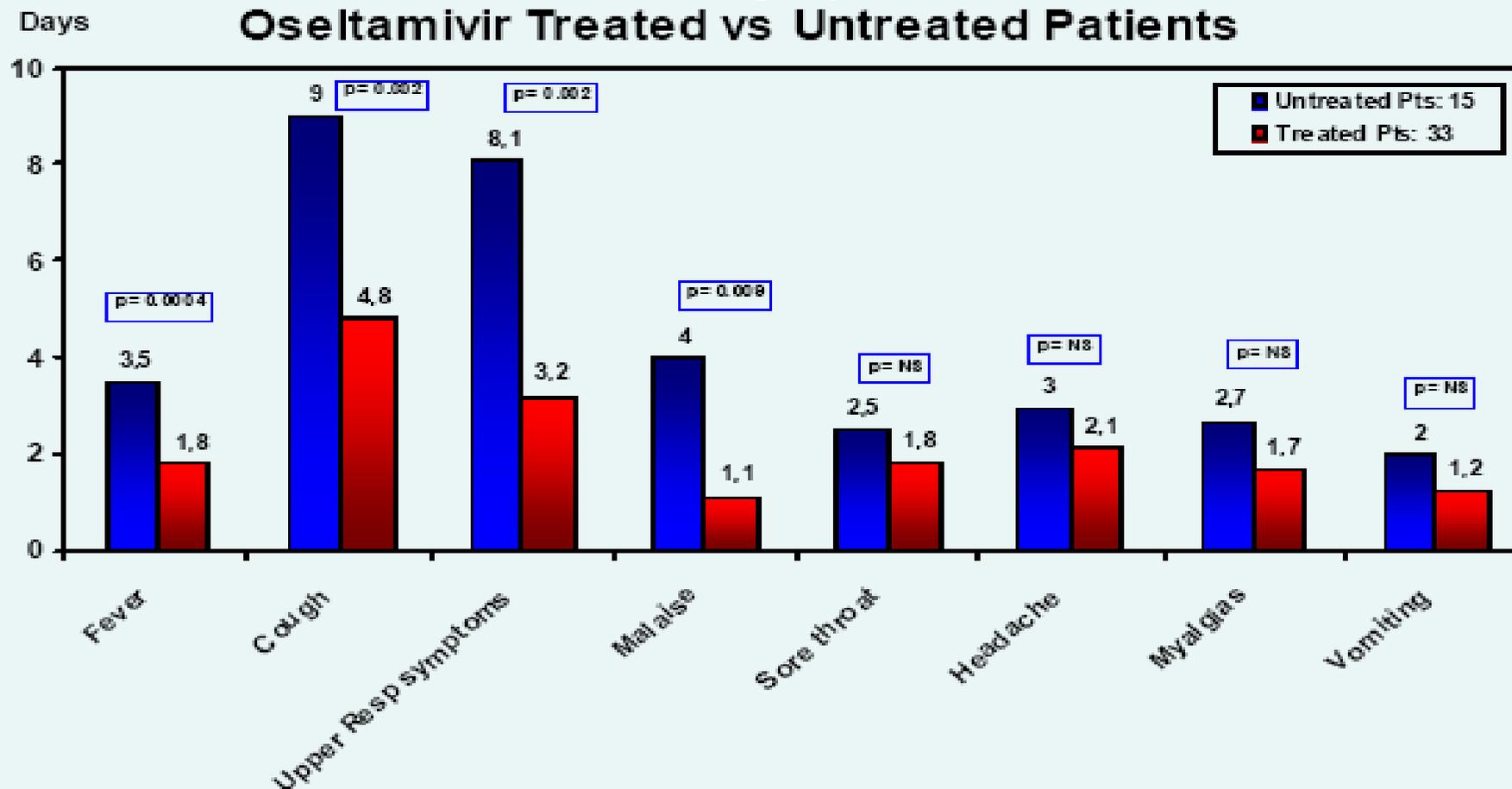


EL López, MM Contrini; AA Fallo, A Mistchenko, J Grichener, M Dastugue, C Molise, A Teper, S Neyro, N González, D Lazzarini, G Manonelles and Institutional NIA H1N1 Study Group  
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires, Argentina

NIA H1N1 Study Group  
MC Galante, D Fraga, SA Sivan, A Durante,  
S Sagradini, S Fiorini, A Capelli, A De Mena,  
H Sorbelli, C Ceccoli, F Plat, L Prato,  
C Barros, M Romero, C Echave, L Voza,  
P Romano, J Farías.

Eduardo L. López  
Quinta 2072 - Piso 10  
1425 - Buenos Aires, Argentina  
Phone: (54) 11 4363 8705  
Fax: (54) 11 4361 4671  
e-mail: eduardolopez@fbioriel.com.ar

## Duration of Symptoms in Oseltamivir Treated vs Untreated Patients



# Controverses sur l'utilisation de Oseltamivir en pédiatrie

Bonne tolérance *(Giesecke et al. Eurosurveillance 2010)*

Y compris chez les NRS *(Kimberlin PIDJ 2010)*

Mais faible compliance *(Kitching, EuroSurveillance juillet 2009)*

Possible harms of oseltamivir—a call for urgent action

*Jefferson. et al. Lancet 2009)*

## Oseltamivir

Tous les groupes prioritaires

A l'hôpital, pour les formes sévères

En collectivité ?

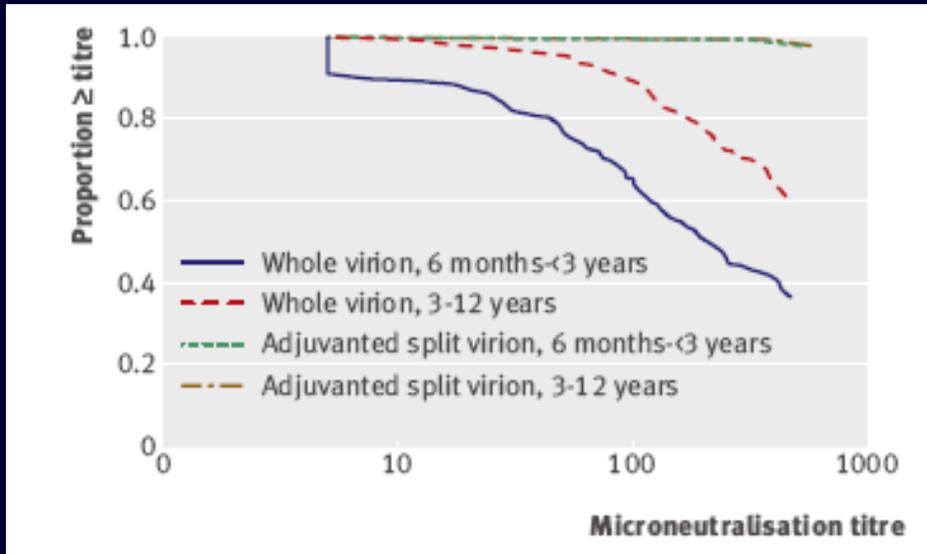
## Zanamivir

Si oseltamivir pas disponible ou inutilisable

Si virus résistant à l'oseltamivir

PAS en cas d'asthme / bronchospasme

# Vaccins. Moindre immunogénicité du non adjuvanté, chez le moins de 3 ans



*Waddington et al. BMJ 2010*

	Pandemrix® (n=89)	Panenza® (n=31)
Seroprotection rate, n (%)	84 (94)	17 (55)
Seroconversion rate, n (%)	75 (84)	13 (42)
Geometric mean titres	131.2	59.4

# Vaccins. La crainte des parents, le refus des ados

## Approche anthropologique

- **Loin devant tous autres motifs, les craintes autour du vaccin représentent la principale raison invoquée pour justifier le refus de la vaccination :**

*« Il s'agit d'un nouveau produit... Les essais n'ont pas été faits... On n'a pas de recul... On n'est pas des cobayes... Je n'ai pas confiance dans ce vaccin... On ne sait pas quelles seront les conséquences du vaccin dans 5 ou 10 ans »*

→ il s'agit de craintes sur un produit pharmaceutique perçu comme un produit nouveau pour lequel les essais cliniques étaient insuffisants, les données scientifiques sur l'innocuité peu fiables, et le recul sur les effets secondaires inexistant.

Certains ont comparé cette crainte à celles qu'ils ont pu avoir sur les questions de la vache folle ou des OGM. La peur d'être manipulé sans savoir quelles pourraient être les conséquences, à long terme essentiellement.

- **Le deuxième motif évoqué est une inquiétude modérée face à la maladie, la grippe A :**
- **Face à une profusion d'information inquiétante et contradictoire issue des médias, une majorité des personnes interrogées explique avoir cherché activement des réponses en se tournant en priorité vers leurs soignants.** Dans le cas des muco, ces soignants sont par ordre d'importance :
  - les soignants du centre de référence (ici, CRCM de Necker),
  - les médecins traitants : pédiatres et médecins généralistes libéraux,
  - et les soignants à domicile : infirmières et kinésithérapeutes libéraux.

→ **Les discours des soignants ont été perçus le plus souvent comme confus, hésitants et contradictoires.** Majoritairement, les personnes interrogées expliquent ne pas avoir trouvé un conseil clair, direct et explicite sur le vaccin.

# Premiers résultats de l'enquête anthropologique

- L'enquête met en lumière la perception insuffisante de l'importance de la vaccination pour protéger les enfants atteints de maladies chroniques.
  - ➔ Ce point souligne la nécessité de renforcer l'éducation des enfants et de leurs parents sur leur maladie et sa prise en charge (Chyongchiou et al, 2006).
- le refus massif du vaccin contre la grippe A chez les enfants atteints de mucoviscidose relève avant tout d'un problème de communication :
  - le message :
    - il semble crucial de diffuser un message clair sur la sécurité du vaccin (Seale et al, 2010 ; Henrich et al, 2009 ; Lau et al, 2009 ; Schwarzingner et al, 2010)
  - les sources :
    - le message doit être véhiculé par les soignants de proximité qui semblent emporter largement la confiance du public.
    - cette crise a bien montré que d'une part, le lien de confiance est un lien de proximité, et que d'autre part, le message est d'autant mieux relayé par les soignants que ceux-ci ne sont pas dépossédés de l'acte. Comme l'a dit l'un des enquêtés : « C'est la première fois que les médecins ne savaient pas ce qu'il fallait faire pour leurs patients, comment les prendre en charge ou à qui les adresser ».



# Mesures barrière

**Do you feel sick?**



**You may have the flu if you have fever or chills  
AND  
a cough or sore throat**

**You may also have a runny nose, body aches,  
a headache, tiredness, diarrhea, or vomiting**



**4 septembre 2009**

**If you think your child has the flu,  
keep your child at home,  
except to get medical care.**

**Restrictions  
de regroupements**