

Les moyens de lutte contre la grippe au crible des faits probants

Dr F Carrat, UPMC & INSERM & APHP

Cette intervention est faite en toute indépendance vis-à-vis de l'organisateur de la manifestation. Je présente un(des) lien(s) d'intérêts avec le sujet traité :

Consultance sur épidémiologie de la grippe pour
GlaxoSmithKline et AstraZeneca

Solutions pour limiter la transmission de la grippe

- Mesures dites barrière, **masques, hygiène des mains**, mesures de distance sociale, prophylaxie par les antiviraux, traitement antiviraux précoce, fermetures des écoles...
- Vaccination altruiste (**personnel travaillant en institution prenant en charge des personnes fragiles**)

Modes de transmission des virus respiratoires

- 3 modes de transmission
 - Goûtelettes ($>8\text{ }\mu\text{m}$) émises lors de la toux
 - Mode d'action principal
 - Faible rayon d'action ($<2.5\text{m}$)
 - Aérosols – droplet nuclei ($<5\text{ }\mu\text{m}$)
 - Grand rayon d'action
 - Via les surfaces contaminées
- La part respective de ces différents modes de transmission est inconnue

Types de dispositifs (1)

- Masques de soins (masques chirurgicaux – anti-projections)
 - éviter les projections de gouttelettes de salive ou de sécrétions respiratoires des voies aériennes supérieures lors de l'expiration du soignant vers le patient ou d'un malade contagieux vers son entourage
 - Non adaptés a priori pour les aérosols

médicaux et de protection.



Types de dispositifs (2)

- Appareils de protection respiratoire
 - réduire la quantité d'agents infectieux inspirés
 - Ces masques, désignés dans la norme européenne EN 149 par le terme « pièce faciale filtrante » ou FFP (« filtering face piece »)
 - trois types d'APR : « coquille », « becs de canard », et « masque à plis ».
 - Nécessite formation préalable de l'utilisateur (fit-check / fit-test)



Désignation de l'appareil	Pénétration du filtre	Fuite totale de l'appareil
FFP1	< 20 %	< 22 %
FFP2	< 6 %	< 8 %
FFP3	< 0,05 %	< 2 %

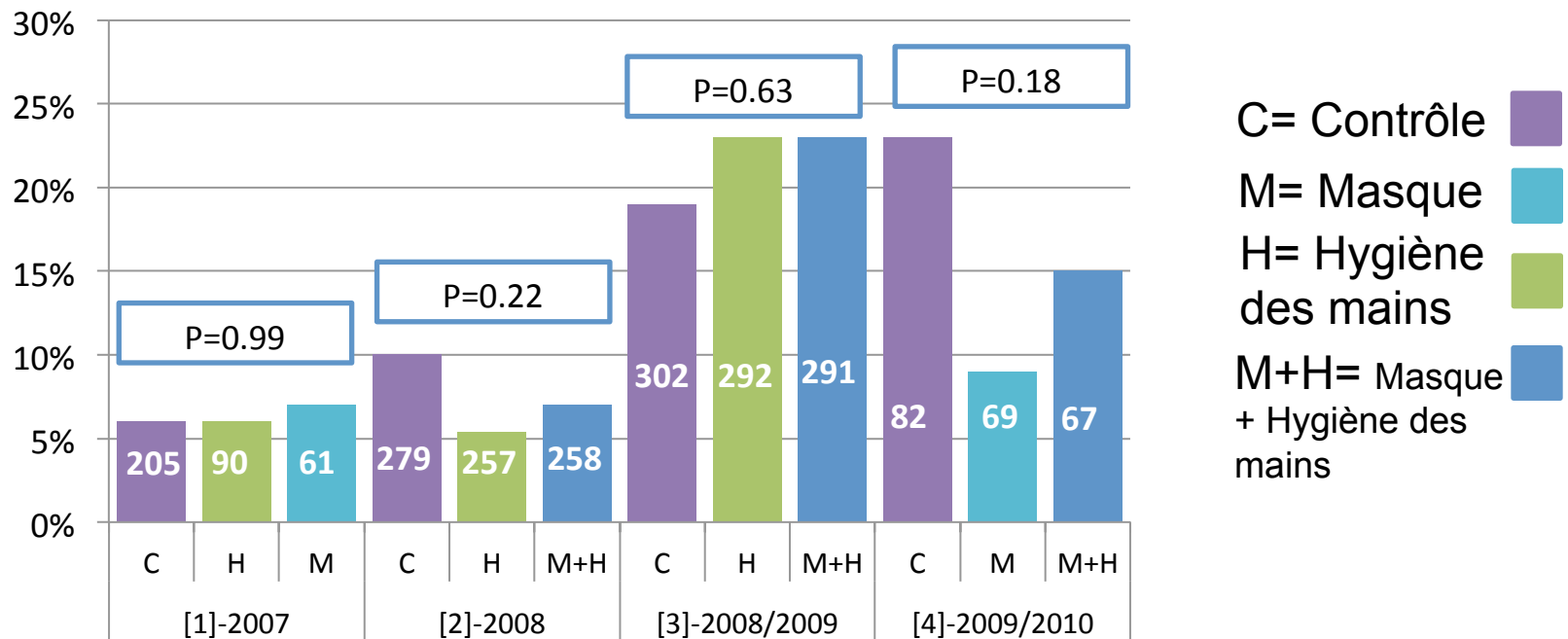
Sur l'efficacité des masques dans la grippe saisonnière – communauté

- 9 essais randomisés
- Interventions variées, critères de jugements variés
 - Masque chirurgical porté par sujet index du foyer (n=1)
 - Masque chirurgical + hygiène des mains pour l'index et les contacts familiaux (n=5)
 - Masque chirurgical ou APR FFP2 porté par les parents d'un enfant malade (n=1)
 - Masque chirurgical porté en continu par des étudiants en cas de circulation de grippe dans résidence universitaire (6-7 semaines) (n=2)

Résultats des essais en communauté

➡ En intention de traiter, aucun de ces essais ne met en évidence de différence significative en faveur de l'intervention « masque »

Taux d'attaque chez les sujets contacts familiaux (confirmés virologiquement),
masques portés par index et contacts, +/- hygiène



[1] Cowling BJ et al, PLoS ONE 2008;3(5):2101

[2] Cowling BJ et al, Ann Intern Med. 2009;151:437-46.

[3] Suess T et al, BMC Infect Dis. 2012 Jan 26;12:26

[4] Simmerman JM et al, Influenza Other Respi Viruses 2011;5(4):256-267

10^{ème} essai: masque porté par cas index dans les foyers

BMJ Open Cluster randomised controlled trial to examine medical mask use as source control for people with respiratory illness

Chandini Raina MacIntyre,^{1,2} Yi Zhang,³ Abrar Ahmad Chughtai,^{1,2} Holly Seale,^{1,2} Daitao Zhang,³ Yanhui Chu,³ Haiyan Zhang,³ Bayzidur Rahman,^{1,2} Quanyi Wang³

Table 2 Number and proportion of household members reporting primary outcomes, by randomisation arm and intention-to-treat analysis (n=597)*

	CRI No (rate person-days)	RR (95% CI)	ILI No (rate person-days)		Laboratory-confirmed viral respiratory infections No (rate person-days)	RR (95% CI)
Mask arm†	4/2098 (1.91/1000)	0.65 (0.18 to 2.29)	1/2098 (0.48/1000)	0.32 (0.03 to 3.11)	1/2098 (0.48/1000)	0.97 (0.06 to 15.5)
Control arm‡	6/2036 (2.95/1000)	Ref	3/2036 (1.47/1000)	Ref	1/2036 (0.49/1000)	Ref

*Household members (mask arm 302 and control arm 295).

†Intraclass correlation coefficient is <0.001.

‡Intraclass correlation coefficient is <0.001.

CRI, clinical respiratory illness; ILI, influenza-like illness; RR, relative risk.

Conclusions: The study indicates a potential benefit of medical masks for source control, but is limited by small sample size and low secondary attack rates. Larger trials are needed to confirm efficacy of medical masks as source control.

Pas d'efficacité démontrée

MacIntyre CR et al. BMJOpen 2016

Dans l'essai réalisé à Hong-Kong

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Facemasks and Hand Hygiene to Prevent Influenza Transmission in Households

A Cluster Randomized Trial

Benjamin J. Cowling, BSc, PhD; Kwok-Hung Chan, BSc, PhD; Vicky J. Fang, BSc, MPhil; Calvin K.Y. Cheng, BSc, MMedSci; Rita O.P. Fung, BNS; Winnie Wai, BNS; Joey Sin, BNS; Wing Hong Seto, MBBS; Raymond Yung, MBBS, MPH; Daniel W.S. Chu, MBBS; Billy C.F. Chiu, MBBS; Paco W.Y. Lee, MBBS; Ming Chi Chiu, MBBS; Hoi Che Lee, MBBS; Timothy M. Uyeki, MD, MPH; Peter M. Houck, MD; J.S. Malik Peiris, MBBS, DPhil; and Gabriel M. Leung, MD, MPH

Table 3. Secondary Attack Ratios of RT-PCR–Confirmed Influenza Virus Infection and Clinical Influenza

Interval Between Symptom Onset and Intervention	Determination of Influenza*	Control Group (n = 279)		Hand Hygiene Group (n = 257)		Facemask Plus Hand Hygiene (n = 258)		P Value†
		Cases, n	SAR (95% CI), %‡	Cases, n	SAR (95% CI), %‡	Cases, n	SAR (95% CI), %‡	
Any	RT-PCR confirmed	28	10 (6–14)	14	5 (3–9)	18	7 (4–11)	0.22
	Clinical definition 1	53	19 (14–24)	42	16 (12–21)	55	21 (16–27)	0.40
	Clinical definition 2	14	5 (2–8)	9	4 (2–6)	18	7 (4–11)	0.28
≤36 h§	RT-PCR confirmed	22	12 (7–18)	7	5 (1–11)	6	4 (1–7)	0.040
	Clinical definition 1	42	23 (16–30)	14	11 (5–17)	27	18 (12–24)	0.032
	Clinical definition 2	12	7 (3–11)	5	4 (1–7)	11	7 (3–12)	0.52

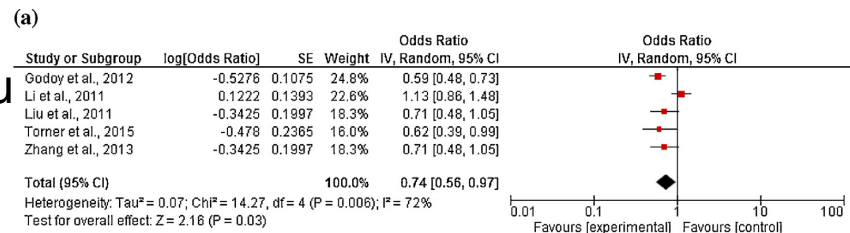
Réduction de la transmission équivalente dans le groupe Hygiène des mains et Hygiène des mains plus masques....IMPACT de l'hygiène des mains ?

Efficacité de l'hygiène des mains

- Méta-analyse sur la réduction de la transmission du H1N1pdm2009
- Etudes observationnelles

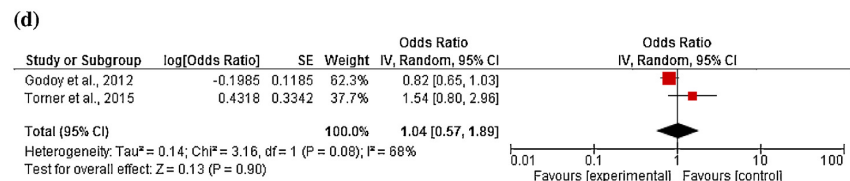
Augmentation de la fréquence du lavage de main

OR= 0.74 (95%CI 0.56;0.97)



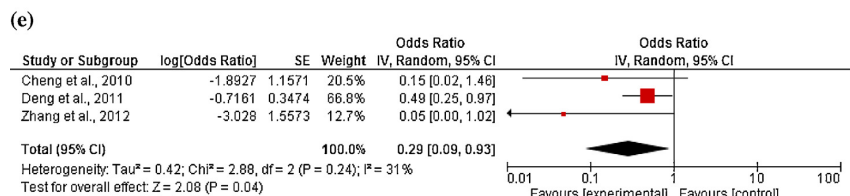
Solutions désinfectantes

OR= 1.04 (95%CI 0.57;1.89)



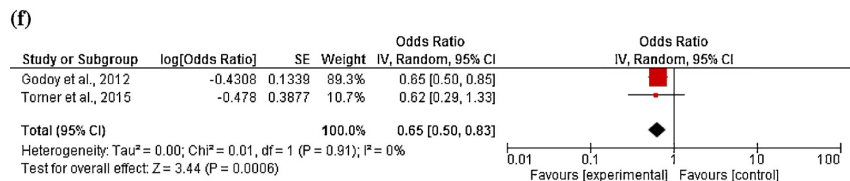
Lavage des mains après contact avec index malade

OR= 0.29 (95%CI 0.09;0.93)



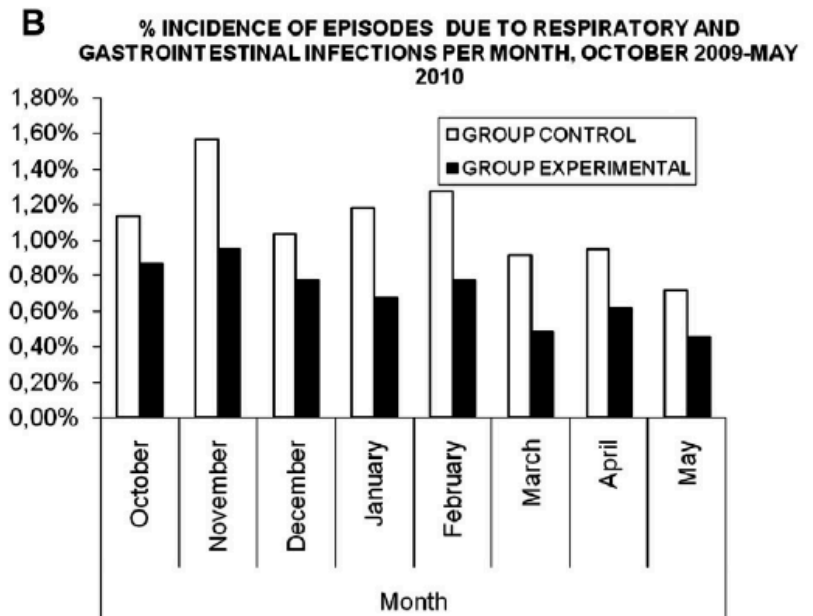
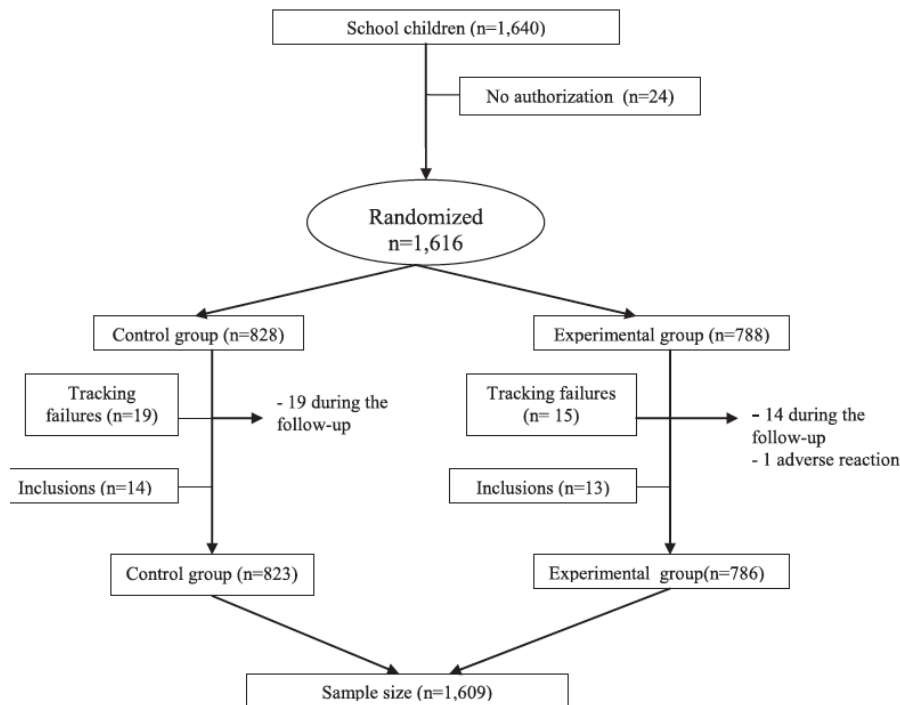
Lavage des mains après contact avec surfaces potentiellement contaminées

OR= 0.65 (95%CI 0.50;0.83)



Utilisation de solution hydroalcoolique – un essai en cluster chez écoliers

Friction avec SHA: à l'arrivée en classe, avant et après repas, après pause et sport, avant de rentrer, après toux, éternuement ou mouchage



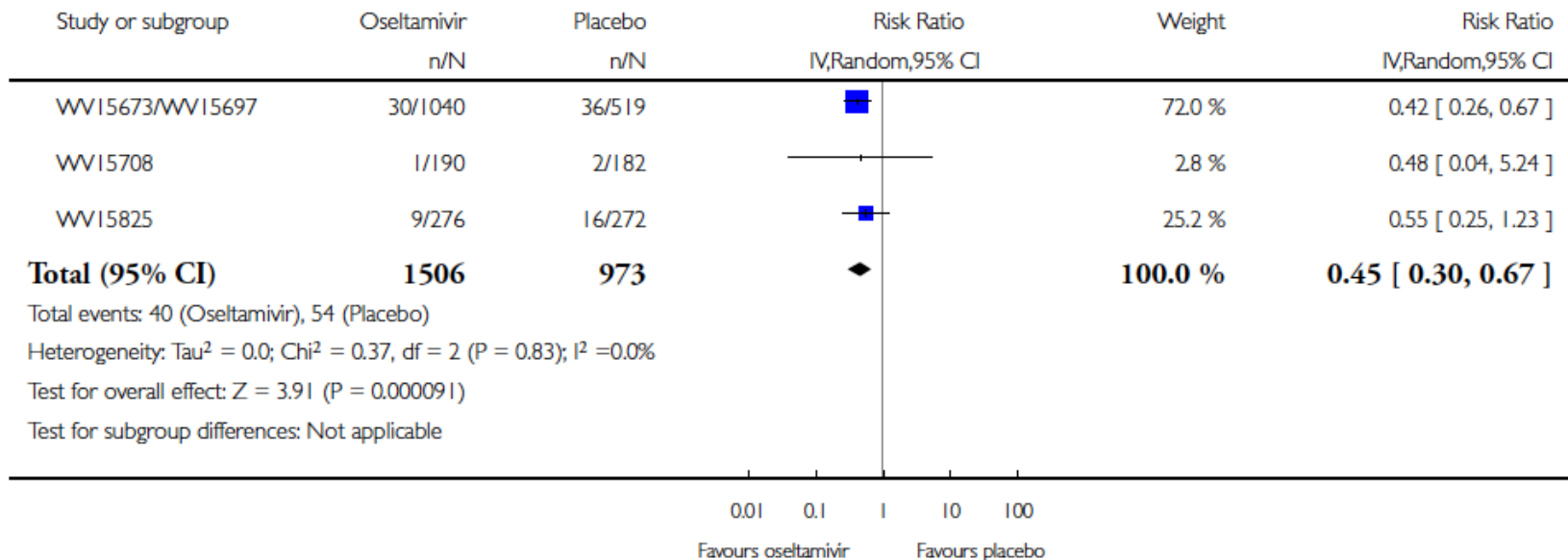
Pendant la saison de circulation du H1N1pdm2009: l'incidence diminue de 0.28/100/jr 95%CI(0.22; 0.33) à 0.11/100/jr 95%CI(0.08;0.15) soit une **réduction relative de risque de 0.60 (0.42; 0.72)**

Azor-Martinez E et al. Am J Infect Control 2014

Efficacité des antiviraux en prévention de la transmission

- Inhibiteurs de neuraminidase - oseltamivir, zanamivir (peramivir)
- Méta-analyses des essais où l'oseltamivir ou le zanamivir sont utilisés en prophylaxie post-exposition, versus placebo
- Critères de jugement: infection grippe symptomatique et asymptomatique, syndrome grippal, admission à l'hôpital, complications, interruption de la transmission, événements indésirables.

Oseltamivir (4 essais) – critère de jugement syndrome grippal confirmé virologiquement



Réduction relative de risque de 55% (33%;70%).

Nombre à traiter pour éviter un cas: 33 (95%CI 26; 55)

Dans les « foyers »: réduction relative de risque de 80% (56%; 91%)

Pas de diminution des formes asymptomatiques

Augmentation des événements indésirables psychiatriques, rénaux, nausées, vomissements, céphalées

Jefferson T et al. BMJ 2014

Jefferson T et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014

Des résultats similaires avec le zanamivir – 10 essais (6 pour les critères d'efficacité)

Table Table| 5 Zanamivir versus placebo for prophylaxis of influenza in healthy adults and children

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)			No of participants (studies)	Risk difference (95% CI)	NNTB or NNTH (95% CI)
	Study population risk	Corresponding intervention risk	Risk ratio (95% CI)			
Symptoms						
Symptomatic influenza in prophylaxis of individuals	33/1000	13/1000 (7 to 23)	0.39 (0.22 to 0.70)	5275 (4)	1.98% (0.98 to 2.54)	NNTB 51 (40 to 103)
Asymptomatic influenza in prophylaxis of individuals	46/1000	44/1000 (35 to 57)	0.97 (0.76 to 1.24)	5275 (4)	0.14% (−1.10 to 1.10)	NNTB 729 (NNTB 91 to ∞ to NNTH 91)
Symptomatic influenza in household	190/1000	42/1000 (25 to 68)	0.22 (0.13 to 0.36)	824 (2)	14.84% (12.18 to 16.55)	NNTB 7 (6 to 9)
Asymptomatic influenza in post exposure prophylaxis	110/1000	97/1000 (71 to 132)	0.88 (0.65 to 1.2)	1525 (5)	1.32% (−2.20 to 3.84)	NNTB 76 (NNTB 26 to ∞ to NNTH 46)
Complications						
Unverified pneumonia	5/1000	1/1000 (1 to 4)	0.30 (0.11 to 0.80)	7662 (6)	0.32% (0.09 to 0.41)	NNTB 311 (244 to 1086)
Bronchitis	15/1000	8/1000 (3 to 18)	0.49 (0.20 to 1.19)	7662 (6)	0.79% (−0.29 to 1.24)	NNTB 127 (NNTB 81 to ∞ to NNTH 341)
Sinusitis	15/1000	14/1000 (10 to 21)	0.93 (0.64 to 1.36)	7662 (6)	0.11% (−0.55 to 0.55)	NNTB 942 (NNTB 183 to ∞ to NNTH 183)

NB: dans ces essais le cas index est traité contrairement aux essais oseltamivir

Henegan CJ et al. BMJ 2014

Les inhibiteurs de neuraminidase en traitement réduisent ils la transmission ?

- Aucun essai utilisant les inhibiteurs de neuraminidase ne permet de répondre directement à la question !
- Réanalyse d'essais de prophylaxie de contact dans les foyers (mêmes modalités de prophylaxie contact, un essai avec traitement index concomitant, l'autre pas)

TABLE 2. Estimable antiviral efficacies* from each of the four studies alone and when combined†

	Zanamivir studies			Oseltamivir studies		
	Zan I, Hayden et al. (1)	Zan II, Monto et al. (2)	Combined	Oselt I, Hayden et al. (3)	Oselt II, Welliver et al. (4)	Combined
$AVE_S = 1 - \frac{SAR_{01}}{SAR_{00}}$		Zan II			Oselt II	
$AVE_S = 1 - \frac{SAR_{11}}{SAR_{10}}$		Zan II			Oselt II	
$AVE_I = 1 - \frac{SAR_{11}}{SAR_{01}}$			Zan I Zan II	Oselt I		
$AVE_I = 1 - \frac{SAR_{10}}{SAR_{00}}$						Oselt I Oselt II
$AVE_T = 1 - \frac{SAR_{11}}{SAR_{00}}$	Zan I					Oselt I Oselt II

* AVE_S , antiviral efficacy for susceptibility; SAR, secondary attack rate; AVE_I , antiviral efficacy for infectiousness; AVE_T , total antiviral efficacy.

† Primary analysis based on laboratory-confirmed influenza illness; secondary analyses based on laboratory-confirmed infection.

AVE_I =
efficacité du
traitement du
cas index sur
réduction de
transmission

Résultats

- Zanamivir
 - $AVE_i = 2\%$ (-141%; 60%) pour syndrome grippal confirmé virologiquement
 - $AVE_i = 16\%$ (-62%; 57%) pour toutes infections grippales
- Oseltamivir
 - $AVE_i = 81\%$ (45%; 93%) pour syndrome grippal confirmé virologiquement
 - $AVE_i = 16\%$ (-33%; 46%) pour toutes infections grippales

Vaccination des personnels travaillant en institution prenant en charge des personnes fragiles

- 4 essais randomisés en clusters

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Carman 2000	+	?	?	-	+	-
Hayward 2006	+	+	?	-	?	+
Lemaitre 2009	+	?	?	+	+	-
Oshitani 2000	?	?	?	?	?	?
Potter 1997	?	?	?	-	+	-

Critère de jugement	Différence de risque Intervention vs contrôle (95%IC)
Syndrome grippal virologiquement confirmé	0.00 (-0.03; 0.03)
Infection respiratoire basse	-0.02 (-0.04; 0.01)
Admission à l'hôpital pour cause respiratoire	0.00 (-0.02; 0.02)
Décès associé à infection respiratoire basse	Non fait pour cause de biais
Décès toute cause	Non fait pour cause de biais

Vaccination des personnels travaillant en institution prenant en charge des personnes fragiles

Ahmed F et al. Clin infect Dis 2014	Grippe virologiq confirmée	Syndrome grippal	Décès toutes causes
Incidence Intervention vs Control	5.1% vs 6.4%	8.1% vs 14.1%	9.0% vs 13.0%
Réduction relative de risque (IC95%)	20% (-108%;69%)	42% (27%; 54%)	29% (15%; 41%)
Thomas RE et al. Cochrane Database Syst Rev 2010	Grippe virologiq confirmée	Syndrome grippal	Décès toutes causes
Incidence Intervention vs Control	4.5% vs 5.3%	8.1% vs 11.4%	9.0% vs 13.0%
Réduction relative de risque (IC95%)	14% (-68%;56%)	29% (10%; 45%)	34% (21%; 45%)

Analyse critique des essais

En théorie

La réduction relative de risque (RRR) **attendue**
entre intervention et contrôle (%) = % efficacité
vaccinale X % décès par grippe X $\Delta\%$
couverture vaccinale

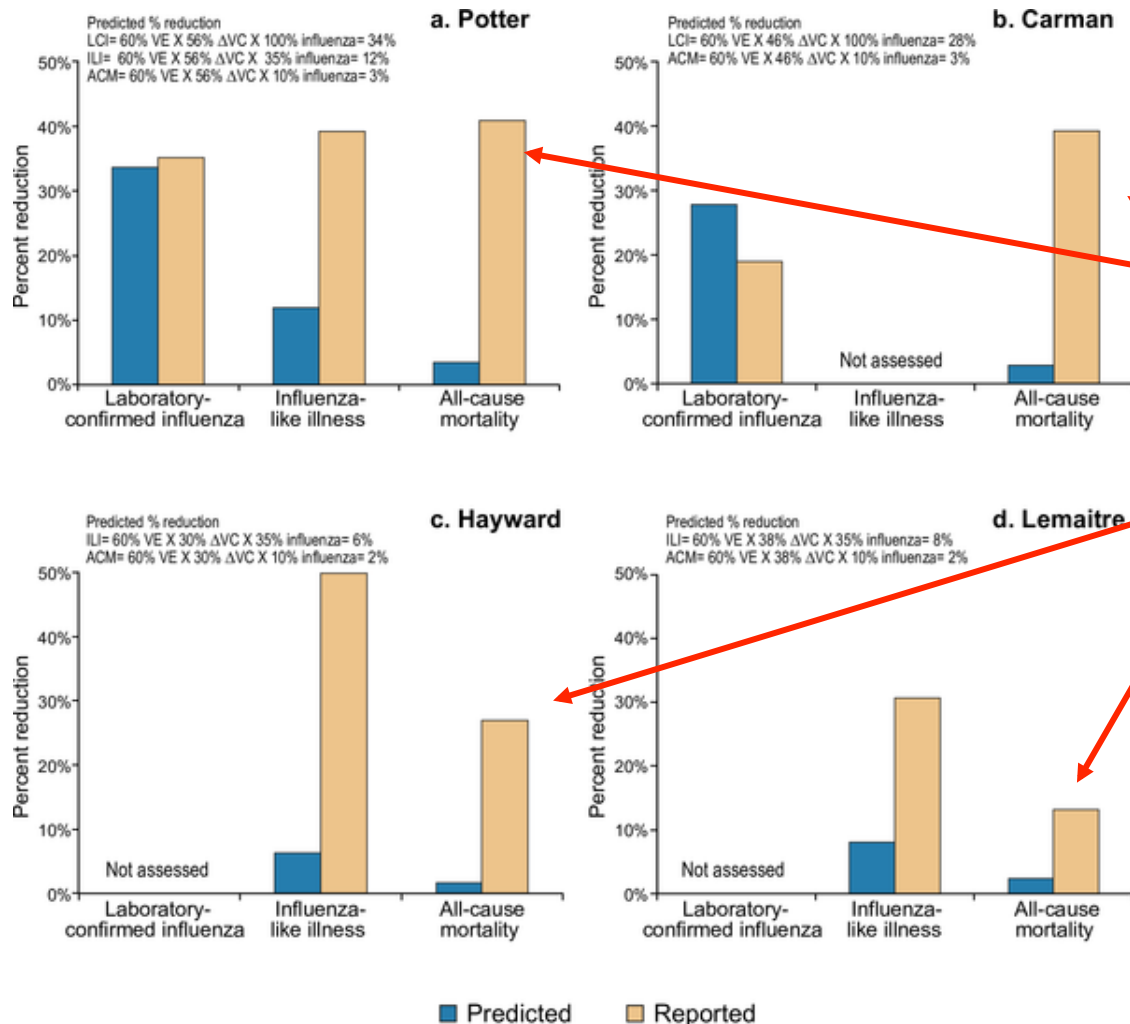
Exemple

Dans Vaxicol (en supposant EV=60% et 10% de
tous les décès causés par grippe)

RRR attendue = 60% x 10% x 38% = 2.3%

RRR observée = 13.3% **soit 5.8 fois plus que**
RRR attendue

Fig 1. Reported and predicted percentage reductions in patient outcomes between intervention and control sites among cluster randomized controlled trials to assess indirect patient benefits from increased influenza vaccine coverage of healthcare workers in long-term care facilities.



Facteur de 5.8 à 15 entre réduction de risque relatif attendue et observée au travers des différentes études

De Serres G, Skowronski DM, Ward BJ, Gardam M, Lemieux C, et al. (2017) Influenza Vaccination of Healthcare Workers: Critical Analysis of the Evidence for Patient Benefit Underpinning Policies of Enforcement. PLOS ONE 12(1): e0163586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163586>

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163586>

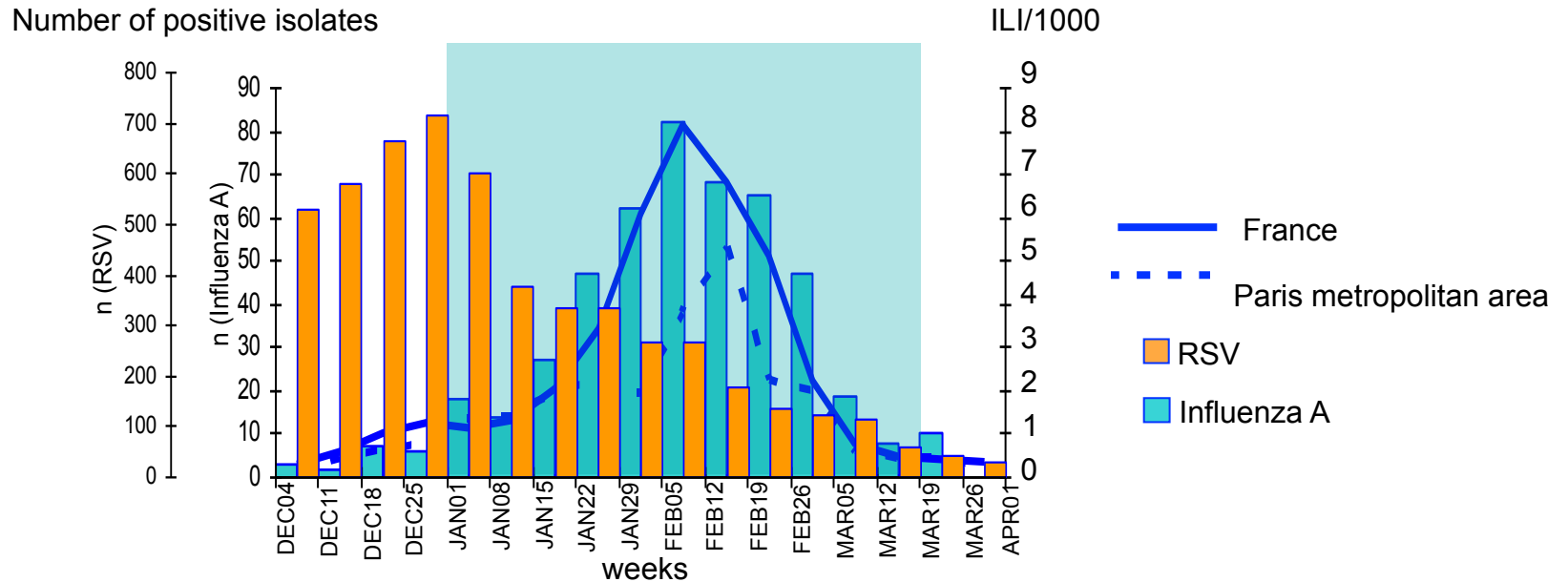
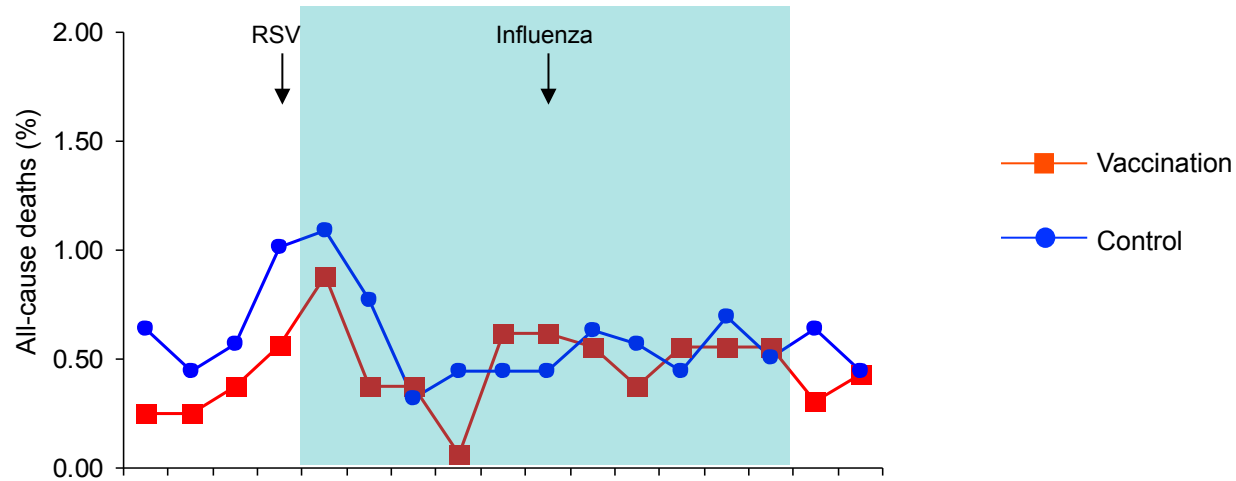
Focus sur essai Vaxicol (Lemaitre M et al. J Am Geriatr Soc 2009) - Outcome events in vaccination and control homes

Epidemic period +-2 weeks (1 January to 18 March 2007)

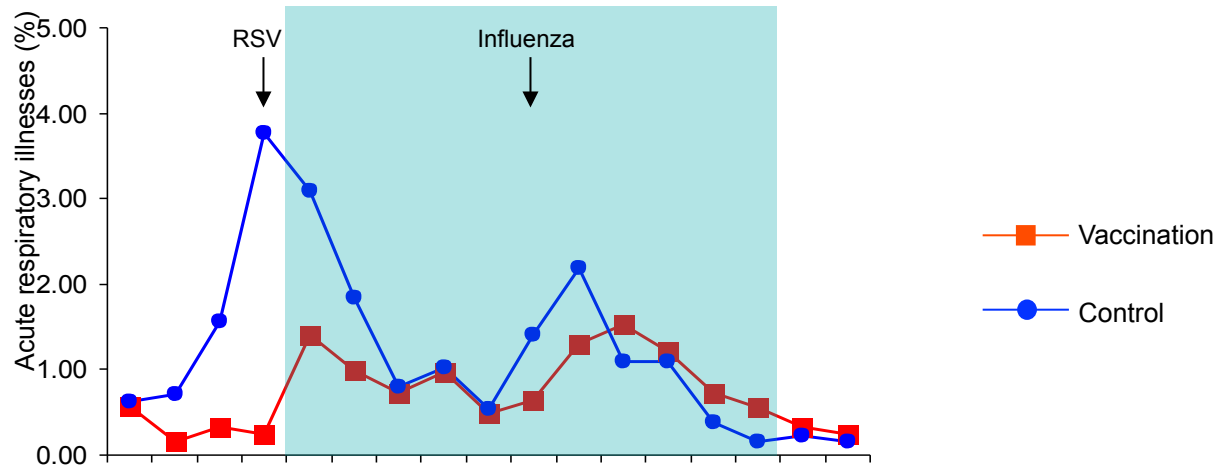
	Vaccination	Control	OR (ref=control)	IC_{95%}	P value
No of residents	1722	1678			
No of deaths (%)	89 (5.2)	100 (6.0)	0.86	0.72 ; 1.02	0.08
Causes: respiratory	27 (1.6)	21 (1.3)			
cardiac	15 (0.9)	32 (1.9)			
others	47 (2.7)	47 (2.8)			
Admissions to hospital (%)	150 (8.7)	143 (8.5)	1.03	0.76 ; 1.40	0.85
Causes: respiratory	37 (2.1)	43 (2.5)			
cardiac	17 (1)	18 (1.1)			
others	96 (5.6)	82 (4.9)			
Influenza-like illness*	116 (8.7)	163 (11.8)	0.62	0.57 ; 0.69	0.007

*ILI: 8 EHPADs not considered because they did not report any ILI

Death rate according to weeks

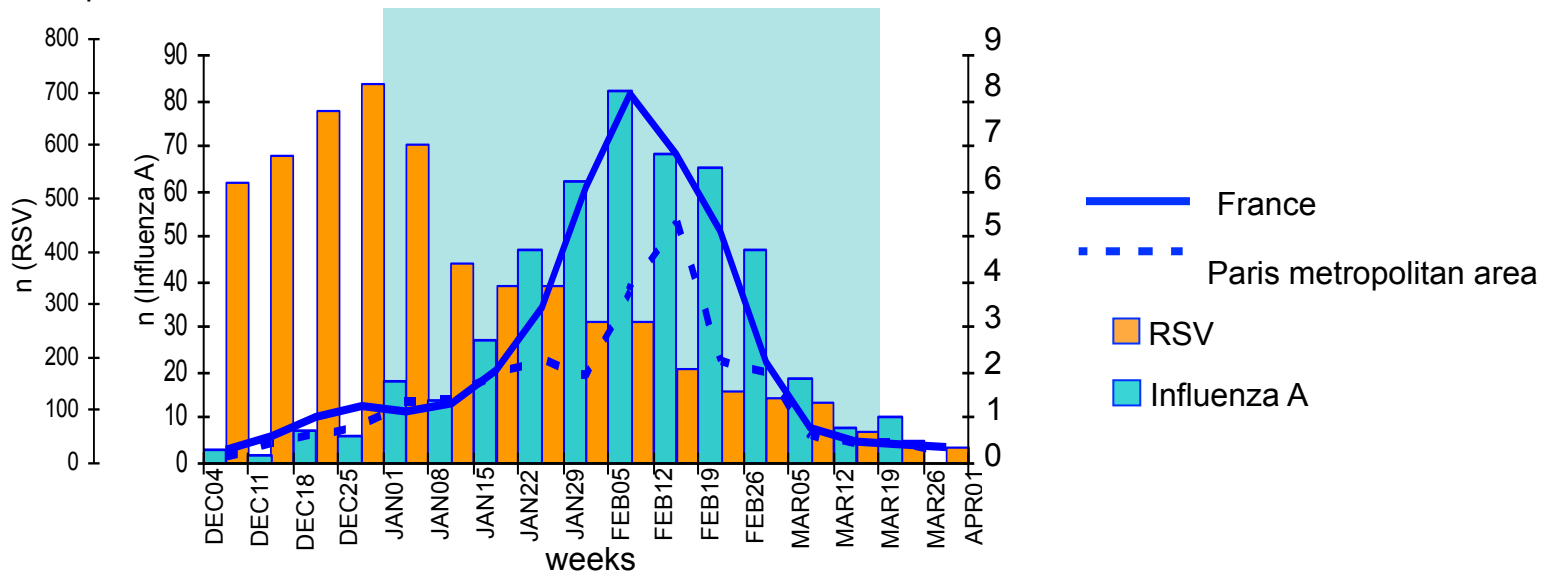


ILI rate according to weeks



Number of positive isolates

ILI/1000



Quelle explication ?

- Absence d'aveugle
 - Sensibilisation du personnel à l'occasion de la campagne de vaccination
 - D'autres interventions (hygiène, etc...) peuvent avoir été combinées à la vaccination
- => Essai en aveugle avec vaccination placebo et contrôle des autres modes de prévention de la transmission

Conclusion



Intervention	Efficacité pour réduction transmission de la grippe
Hygiène des mains / SHA	Efficacité non spécifique. Peu d'inconvénients
Antiviraux en prophylaxie	Efficacité en prophylaxie mais tolérance, coût, émergence de résistance....
Vaccination des personnels	Efficacité indirecte possible mais biais dans les essais
Masque	Pas d'efficacité démontrée à ce jour. Peu d'inconvénients
Antiviraux en traitement	Pas d'élément en faveur d'une efficacité