

37^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse

Lundi 18 et mardi 19 décembre 2017

Palais des Congrès de Paris

INFECTIONS LIÉES AUX SOINS : VACCINONS ?

Grippe et Vaccination des Soignants

Pr Christian Chidiac

Université Claude Bernard Lyon 1 – UFR Lyon Sud – Charles Mérieux

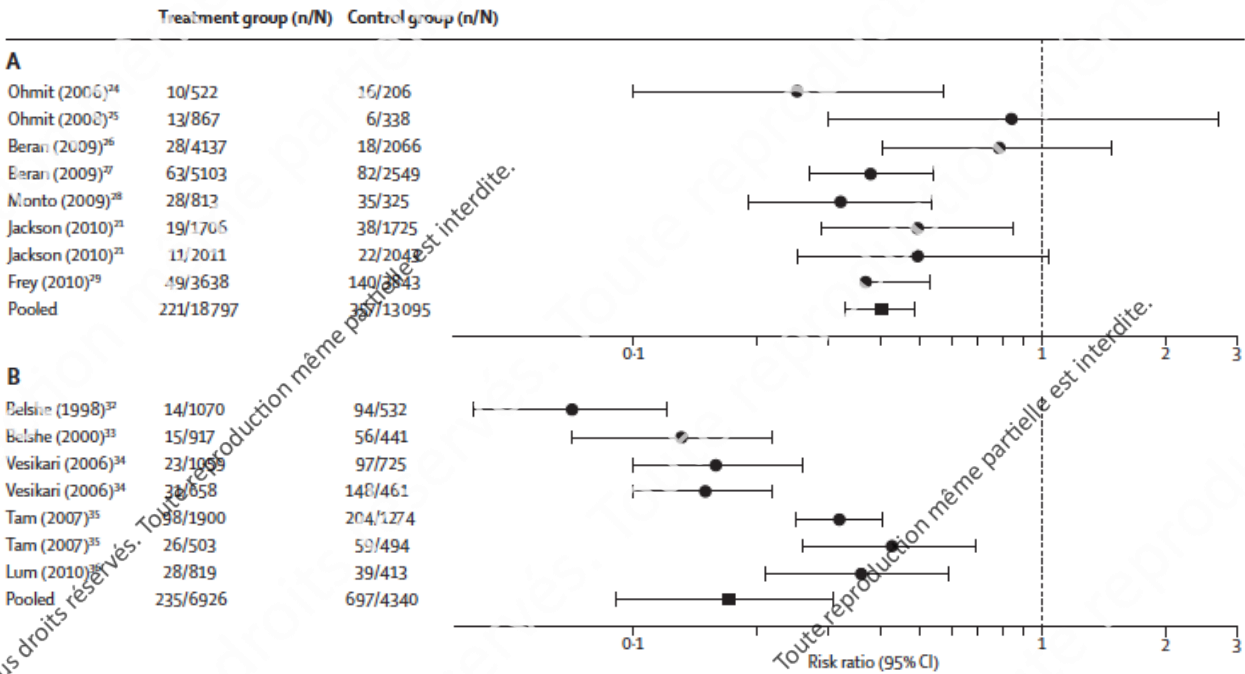
HCL GHN Hôpital de la Croix Rousse

christian.chidiac@univ-lyon1.fr

Vaccin Grippe & Personnels Soignants

Efficacy and Effectiveness of Influenza Vaccines: a Systematic Review and Meta-Analysis

Population (dates)		Patients randomly allocated to receive TIV and placebo	Vaccine efficacy (95% CI)
Adults		years	
Ohmit , (2006)	18–46	728	75% (42 to 90)
Ohmit, (2008)	18–48	1205	16% (–171 to 70)
Beran, (2009)	18–64	6203	22% (–49 to 59)
Beran, (2009)	18–64	7652	62% (46 to 73)
Monto , (2009)	18–49)	1139	68% (46 to 81)
Jackson, (2010)	18–49	3514	50% (14 to 71)
Jackson, (2010)	13–49	4144	50% (–3 to 75)
Frey, (2010)	18–49	7576	63% (97.5 to 47%)
Madhi, (2011)	18–55 HIV	506	76% (9 to 96)
Children		months	
Hoberman, (2003)	6–24	411	66% (34 to 82)
Hoberman, (2003)	6–24	375	–7% (–247 to 67)

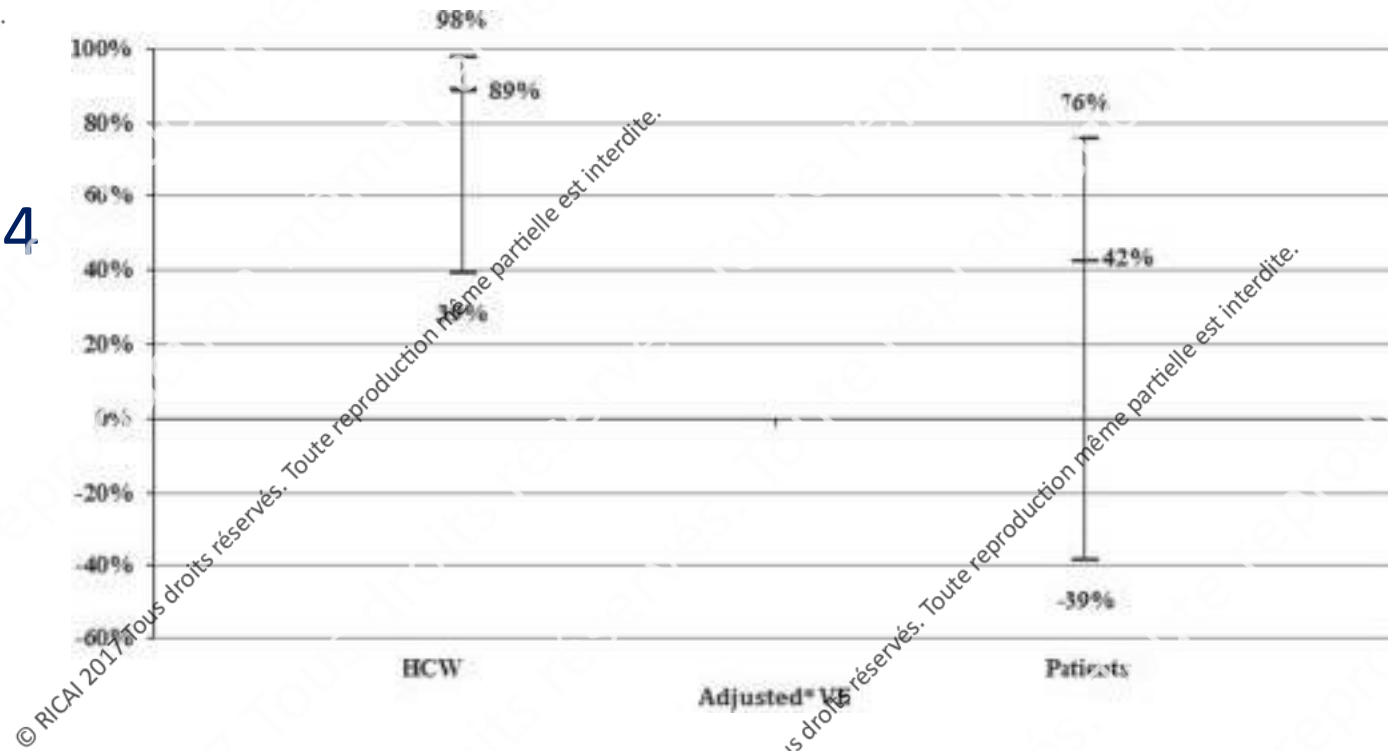


Pooled efficacy : 59% [95% CI 51–67] in adults

Vaccine efficacy vs placebo. (A) Trivalent inactivated vaccine, adults 18–64 years. (B) Live attenuated vaccine, children 6 months to 7 years.

Influenza Vaccine Effectiveness Among Healthcare Workers in Comparison to Hospitalized Patients

- Investigation cas-contrôle sur une étude prospective
- Inclusion de 150 PS avec ILI dans 24 unités
- Recueil ATCD vaccination grippale
- 27 (18%) grippe confirmée
- 42 (28%) vaccinés
- VE :
 - PS : 89% (95% CI 39 à 98).
 - Patients : 42% (95% CI 39 à 76).



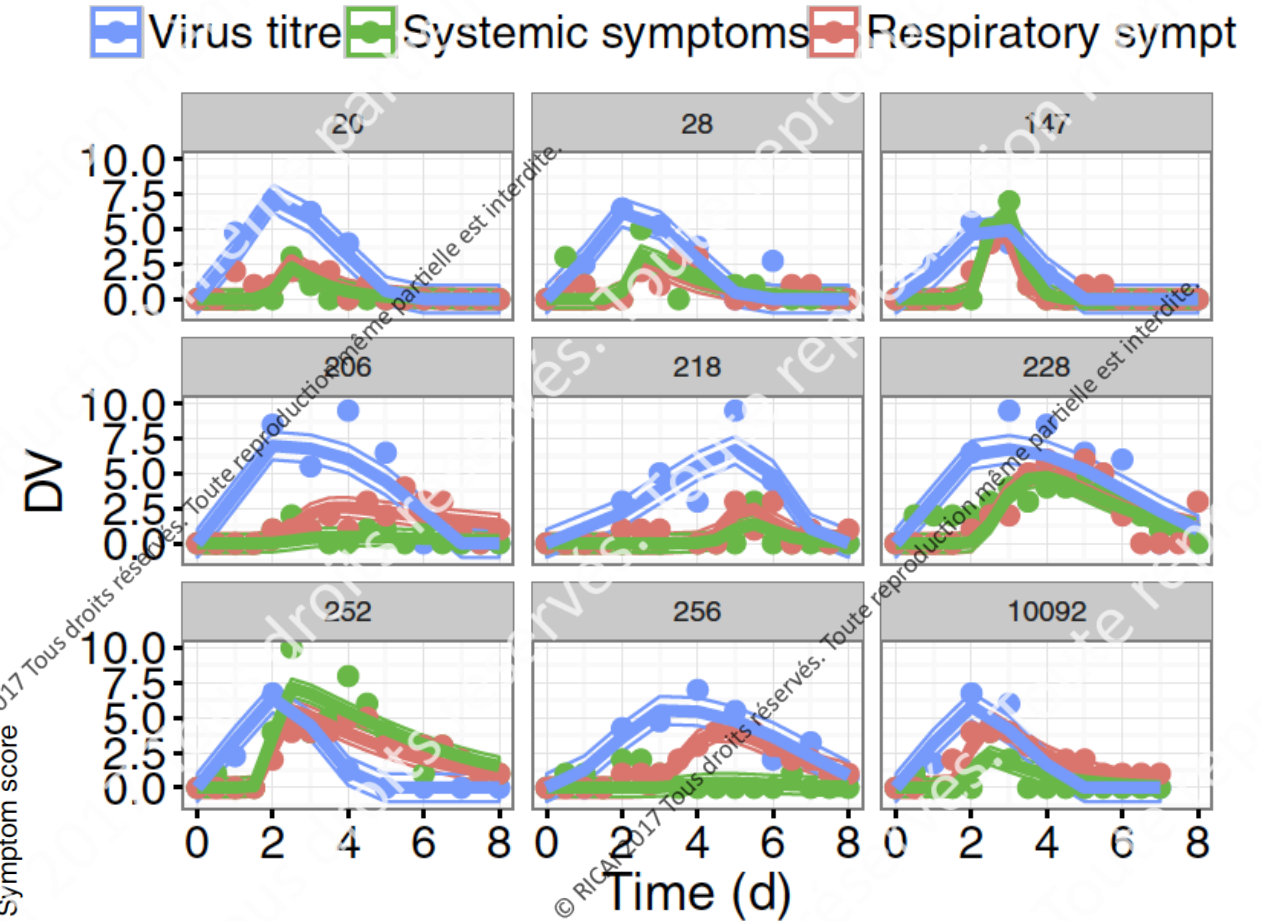
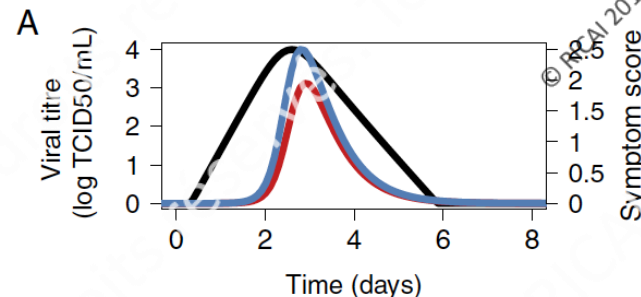
Comparison of vaccine effectiveness (VE) among HCW and patients in 5 influenza seasons (2004–2009).

*Adjusted for age, gender and influenza season

Hétérogénéité du Portage du Virus Grippe

- Modélisation dynamique de grippe
- Données virologiques, symptômes systémiques, respiratoires
- Relation réponse dynamique de l'hôte et infectiosité.
- Hétérogénéité importante inter-individuelle du portage viral +++.
- Une faible proportion des individus infectés (<20%) est responsable de la production de 95% des particules infectieuses

Viral Kinetic (black), respiratory symptoms (blue), and systemic symptoms (red)



Personnels Soignants : le Risque de Grippe Est Lié au Niveau d'Exposition

- Etude comparative prospective Chili, grippe A(H1N1)pdm2009 documentée par hémagglutination
- 117 PS : 65% urgences vs 35% bloc opératoire ; Sérologie positive 29,1% dont 36,8% PS urgences vs 14,6% bloc opératoire
- OR = 3,4; CI 95%, 1,27–9,1)
- 12/34 individus grippe asymptomatique

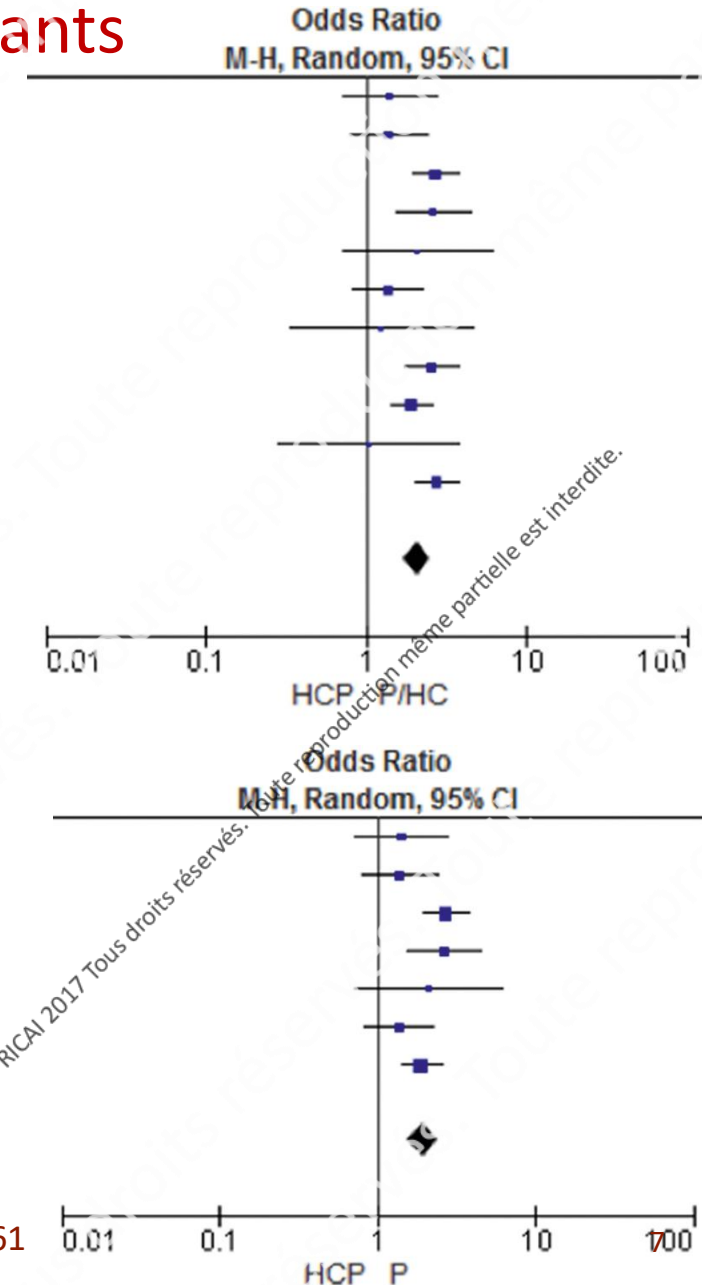
Table 2. Proportion of influenza A pH1N1 2009 seropositive individuals, listed by variable.

Variable	Positive Serology, Number (%)	OR unadjusted (IC95%)	OR adjusted (IC95%)**
Place of Work			
ER	28/76 (36.8)	3.40 (1.27–9.10)	4.14 (1.24–13.86)
OR	6/41 (14.6)	1.00	1.00
2009 Seasonal Vaccine			
No	10/26 (38.5)	1.69 (0.68–4.24)	3.02 (1.02–8.92)
Yes	24/89 (27.0)	1.00	1.00
Hand Washing			
Poor or never	8/18 (44.4)	2.19 (0.79–6.14)	2.52 (0.74–8.64)
Always	26/97 (26.8)	1.00	1.00
Use of masks			
Poor or never	21/53 (39.6)	2.37 (1.04–5.41)	1.21 (0.43–3.36)
Always	13/60 (21.7)	1.00	1.00

** Model included the four variables listed.

Majoration du Risque de Grippe Chez les Personnels Soignants

- Méta-analyse risque grippe chez les personnels soignants
- 15 études retenues
 - 29 358 individus (PS et contrôles); 51,2% vaccinés
 - 1 478 grippes documentées A(H1N1)
 - PS : médecins, IDE, personnel de laboratoire, MG
 - Contrôles : population générale ou population hospitalière.
- Risque significativement supérieur pour les PS
 - Analyse globale :
 - OR = 2,08, (95% CI = 1,73 – 2,51).
 - Analyse limitée à l'hôpital :
 - 21 618 individus, 525 grippes A(H1N1)
 - OR : 2,52 (95% CI = 1,95 – 3,25)
 - Stratification médecins et IDE
 - OR = **5,25**, 95% CI = 1,21- 22,7



Majoration du Risque de Grippe Chez les Personnels Soignants

- Méta analyse
- 97 saisons grippales (1957-2009)
- 58 245 participants

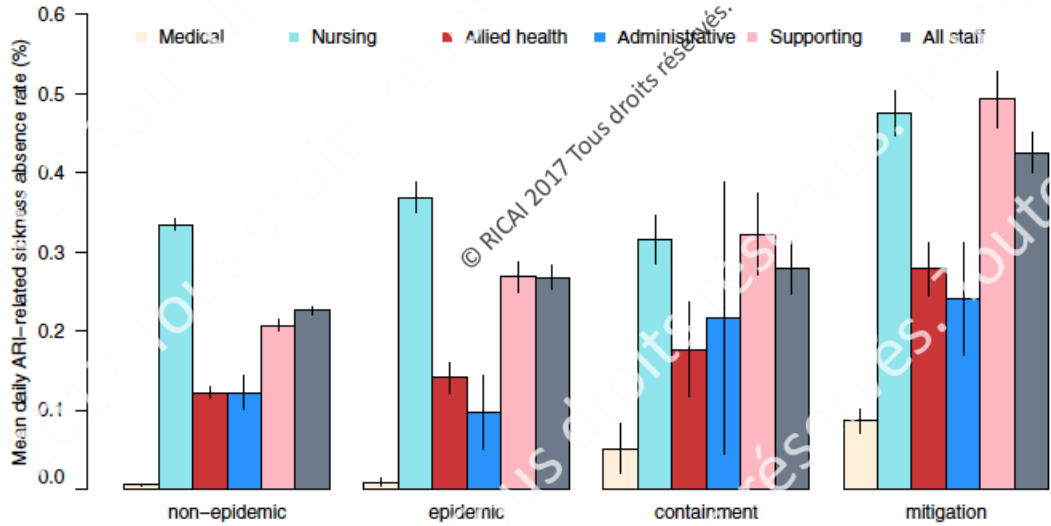
En comparaison aux personnels non soignants, les personnels soignants ont un risque significativement supérieur de grippe

Incidence rates and incidence rate ratios of influenza infection of HCW and non HCW according to vaccination status

Vaccination status	Subpopulation	Incidence rate [95% confidence interval] (n/100 population/season)	Incidence Rate Ratio [95% confidence interval]
All infections			
Unvaccinated	HCWs	18,69 [15,80, 22,11]	3.43 [1,20, 5,67]
	Working adults	5,44 [3,01, 9,84]	
Vaccinated	HCWs	6,49 [4,63, 9,09]	5.41 [2,79, 8,03]
	Working adults	1,20 [0,86, 1,68]	
Symptomatic infections			
Unvaccinated	HCWs	7,54 [4,86, 11,70]	1,47 [0,44, 2,50]
	Working adults	5,12 [3,08, 8,52]	
Vaccinated	HCWs	4,81 [3,23, 7,16]	1,58 [0,49, 2,67]
	Working adults	3,04 [1,79, 5,15]	

Absentéisme des Personnels Soignants Pour Grippe, Hong-Kong, 2004-09

- Analyse excès d'absence toutes causes et liés aux infections respiratoires aiguës (ARI)
- En période d'épidémie et pandémie
- Modèle régression linéaire multivarié



Mean daily ARI-related sickness absence rates by staff types over the study period

Augmentation absentéisme	Grippe saisonnière % (95% CI)	Pandémie 2009 % (95%CI)
Globale	8,4 % (5,6–11,2 %)	57,7 % (54,6–60,9 %)
ARI	26,5 % (21,4–31,5 %)	90,9 % (85,2–96,6 %)
Médecins et IDE	51,3 % (38,9–63,7 %)	142,1 % (128,0–156,1 %)

Grippe = cause majeure d'absentéisme chez les personnels soignants

Grippe Nosocomiale : un Problème ?

- Étude rétrospective observationnelle
- Hôpitaux universitaires, Fribourg Jan 2013 - Avr 2014.
- 218 grippes virologiquement documentées (A(H1N1)pdm09)
 - Saison 1 : 179, saison 2 : 39 pts
 - Grippe nosocomiale : 20 %
 - Mortalité :
 - 9 % des grippes nosocomiales
 - Chez pts ≥ 18 ans uniquement
 - Significativement plus âgés, hémopathies, immunosuppresseurs, transplantés d'organe solide

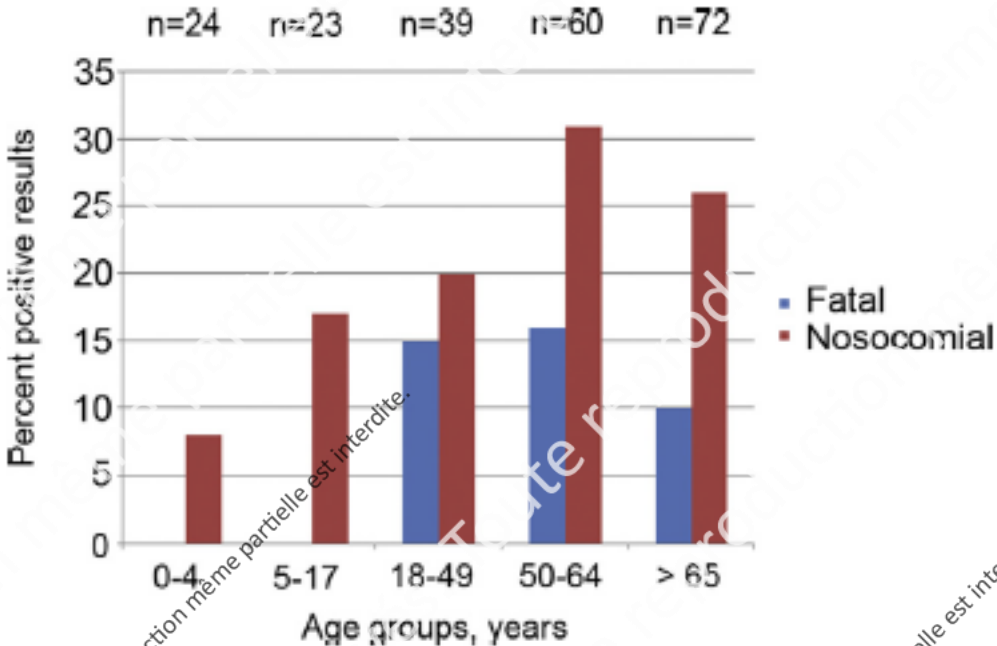


Fig. 3. Rate of fatal and nosocomial cases across all age groups included in this study. Numbers above each column indicate number of patients.

Characteristics	No. (%) patients		P
	Nosocomial	Non-nosocomial	
Total no. admitted patients	52	166	
Age (y), mean	55.2	46.6	0.042
Died	5 (9)	18 (10)	1.0
Pneumonia	29 (55)	89 (53)	0.87
Immunosuppression	41 (78)	54 (32)	<0,0001
Blood malignancy	23 (44)	19 (11)	<0,0001
Solid organ transplantation	21 (40)	20 (12)	<0,0001

Les Personnels Soignants Sont des Vecteurs d'Infection Grippale Nosocomiale dans les Établissements de Soins

- Épidémie nosocomiale en dehors d'une période de circulation virale
- Service de maladies infectieuses
- Diagnostic de grippe :
 - ≥ 2 symptômes : toux, odynophagie, myalgies, fièvre
 - Immunofluorescence, culture virale, PCR, HMG
- 57 soignants (51%) et 8/23 pts hospitalisés (34%)
- Dont 16 soignants (55%) et 3 pts (37%) documentés A(H1N1).
- 93% des soignants symptomatiques : non vaccinés

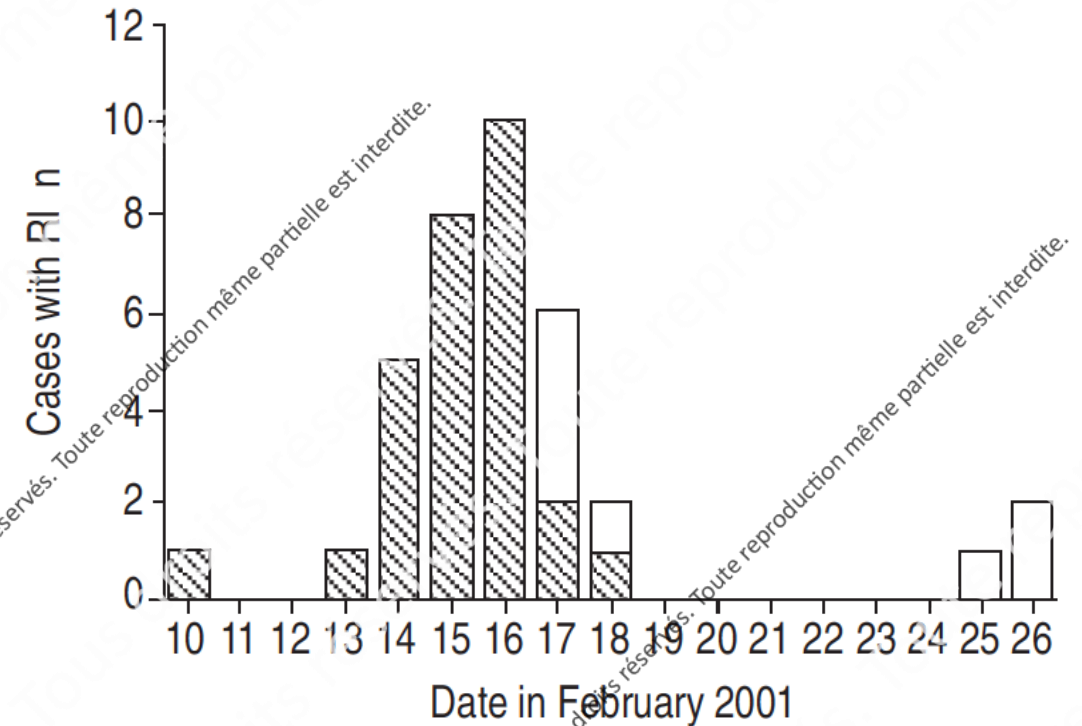
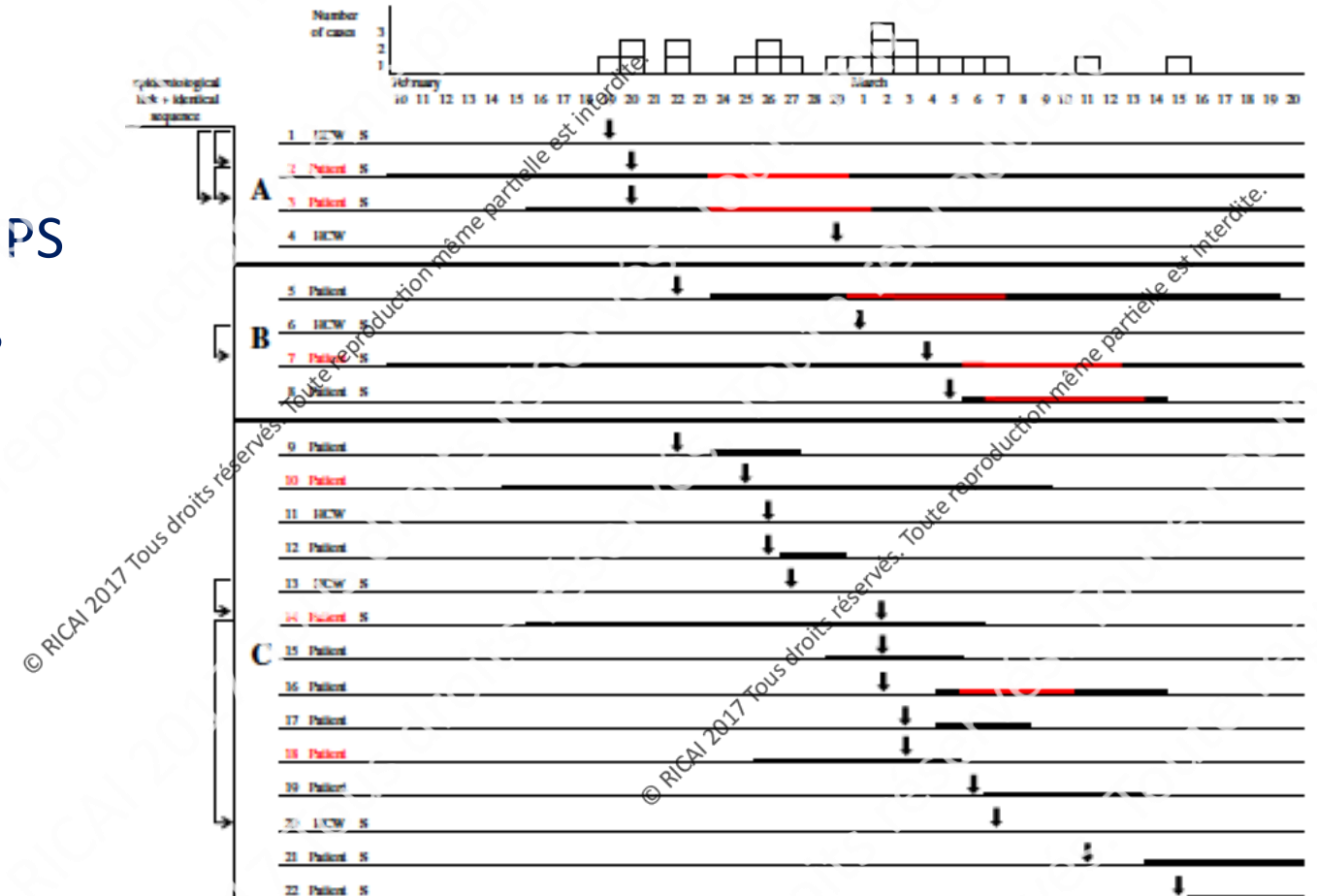


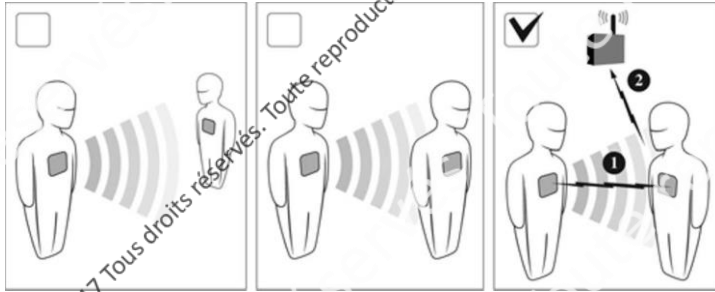
Fig. 1. – Epidemic curve of the respiratory illness (RI) outbreak in the infectious diseases ward in February 2001. (□): inpatients; (▨): healthcare workers.

Voies de Transmission de la Grippe Nosocomiale; Gériatrie et Personnels Soignants

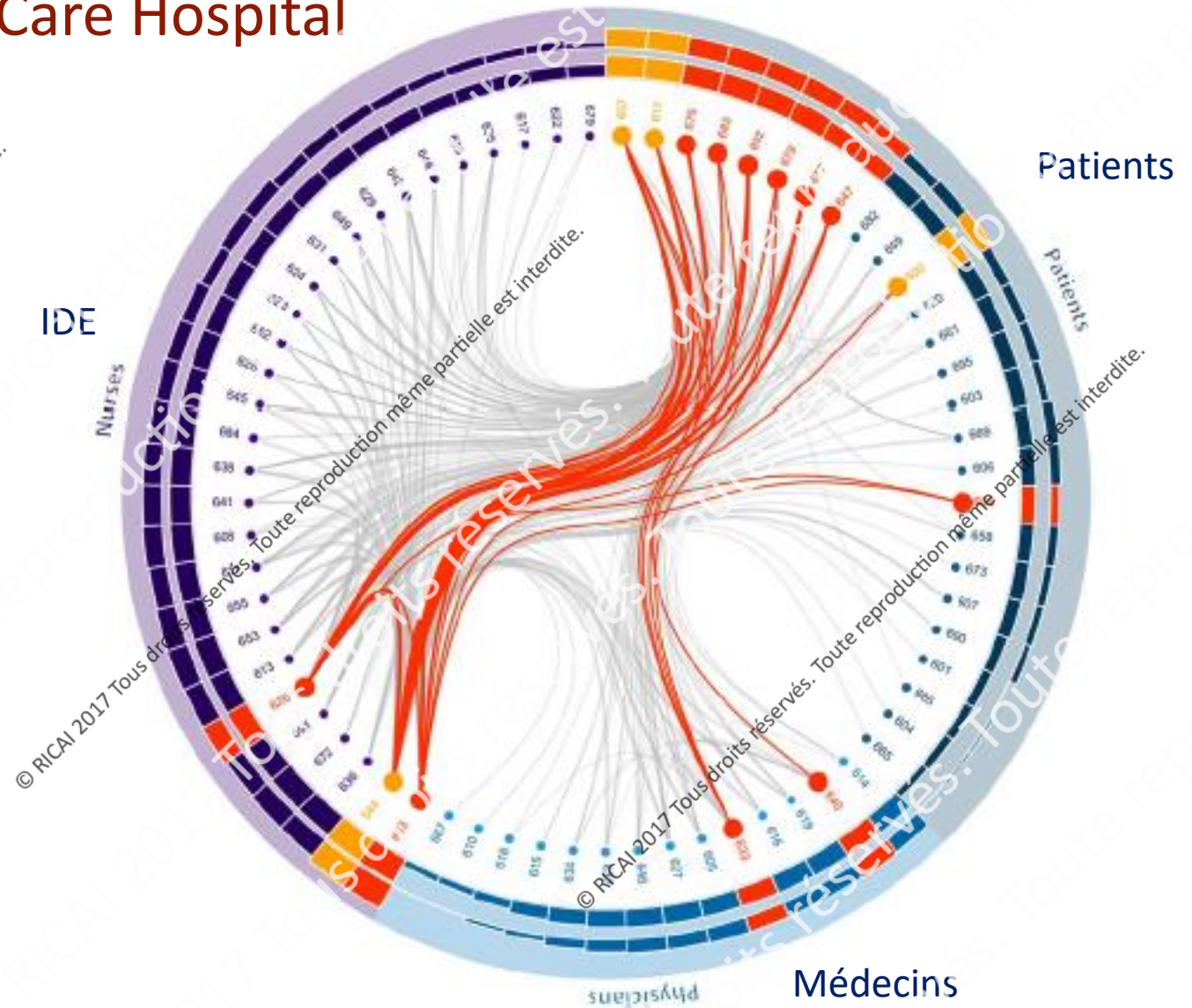
- Investigation de 22 cas de grippe en gériatrie (19 fév – 15 mars 2012).
- Détection des clusters par séquençage
- Calcul des incidences pour les pts et les PS
- Grippe documentée chez 16 pts et 6 pts
- Taux d'attaque = 24% PS et 11% pts
- 6 grippes nosocomiales
- Personnel soignant :
 - Source de 2/3 clusters indépendants
 - Introduction probable du virus 2/3 clusters



Combining High-Resolution Contact Data with Virological Data to Investigate Influenza Transmission in a Tertiary Care Hospital



- Orange : interactions entre personnes avec grippe virologiquement confirmée et contagieuses;
- Gris : personnes non infectées.
- Hauteur anneau intérieur : durée total des contacts de la personne avec d'autres personnes (durée maximale : 12 h 44 min).
- Hauteur anneau extérieur : nombre total de contacts de la personne avec d'autres personnes (nombre maximum : 822).
- Points oranges : personnes avec grippe virologiquement confirmée, contagieuses avant le début de l'étude;
- Points jaunes : personnes avec grippe acquise pendant l'étude (virologiquement confirmée)

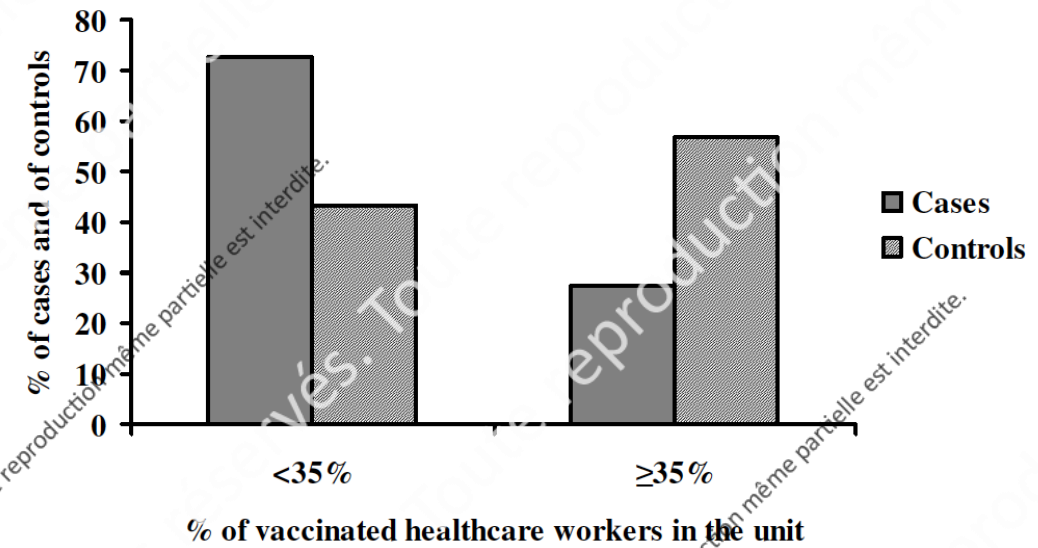


Vaccination Grippale : Impact de la Vaccination des Personnels Soignants

Impact de la Vaccination des Personnels Soignants sur la Transmission de la Grippe à l'Hôpital

- Surveillance des cas de grippe dans un CHU
- Étude cas-contrôle
 - Cas : grippe virologiquement documentée ≥ 72 h après admission
 - Contrôles: syndrome grippaux virologiquement négatifs
 - 4 contrôles/cas
 - Saisons 2004-05, 2005:06, 2006-07

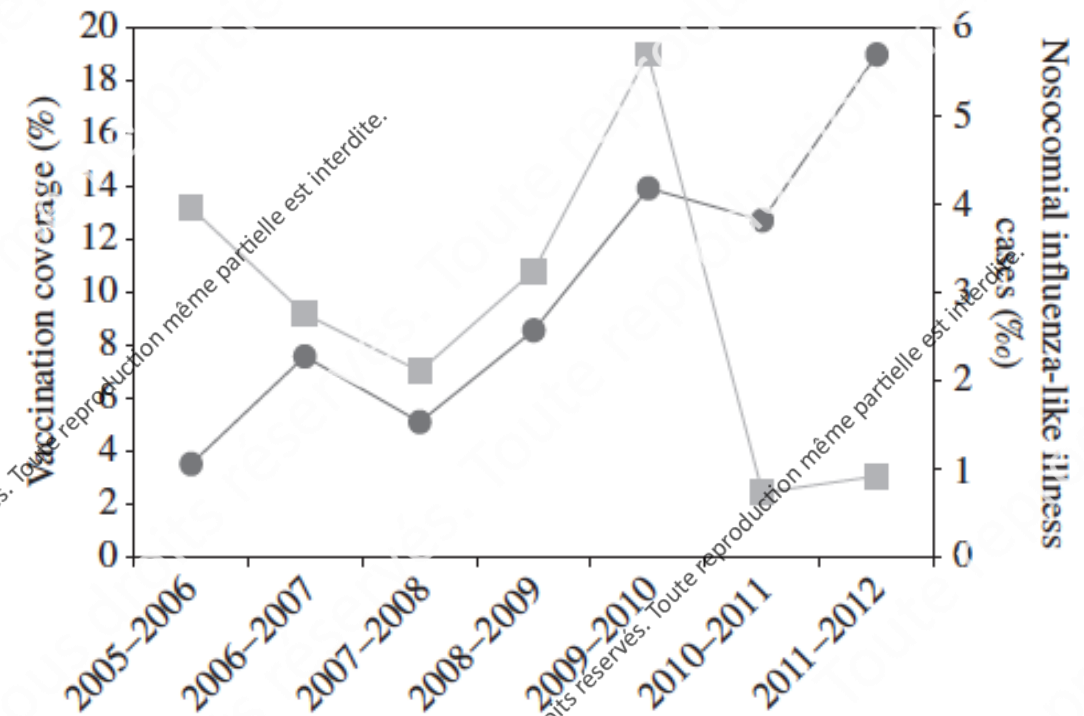
Couverture vaccinale à atteindre pour les personnels soignants $\geq 35\%$



Characteristics	Adjusted OR	(95% CI)
Age, per 1 year older	1,03	(0,99-1,07)
Potential influenza source in the unit	5,22	(1,08-25,22)
Proportion of vaccinated HCW in the unit		
< 35%	1,0 (Ref.)	
≥ 35%	0,07	(0,005-0,98)

Impact de la Vaccination des Personnels de Santé sur les Syndromes Grippaux Nosocomiaux

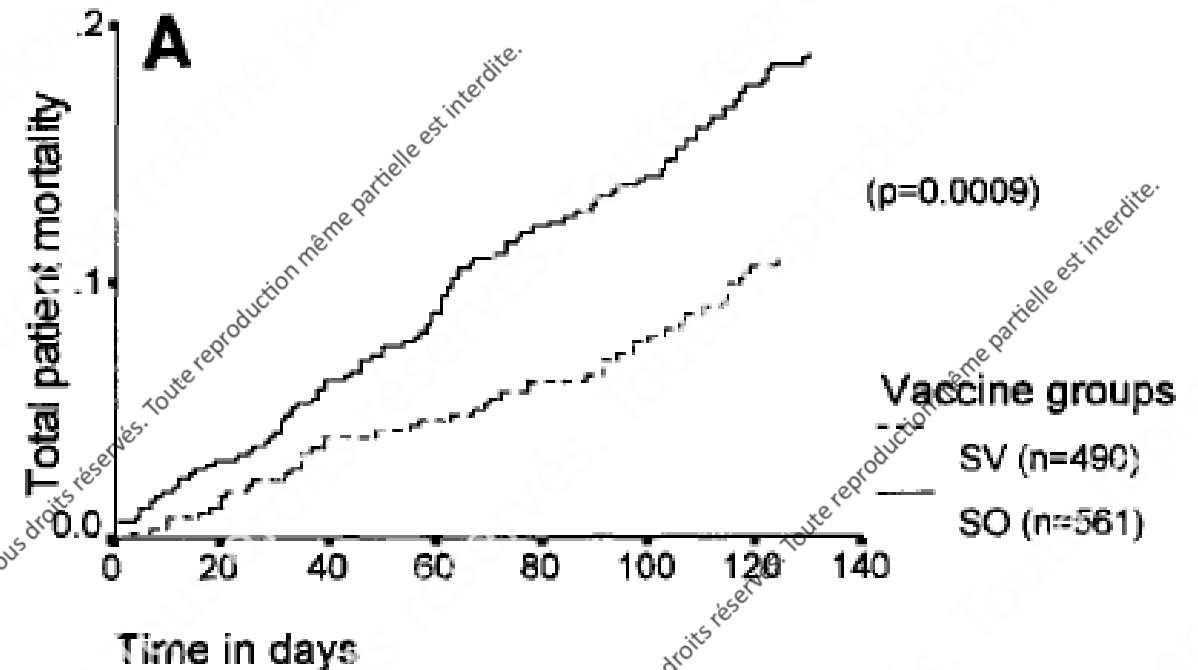
- Etude rétrospective ; Italie, 7 saisons consécutives (2005-12), Hôpital soins aigus.
- Compte rendu de sortie, couverture vaccinale chez les PS, incidence ILI population générale.
 - 62 343 pts inclus.
 - 185 (0,03%) ILI nosocomiaux (ICD-9-CM)
- De 2005-12 :
 - CV chez les PS: 3,1% à 13,2% ($P < 0,001$)
 - ILI N : 5,7% à 1,1% ($P < 0,001$).
 - Association inverse significative entre CV PS et ILI N
 - OR = 0,97, 95% CI 0,94-0,99.



Decrease in influenza vaccination coverage among HCW (squares) ($P < 0,001$) and increase in nosocomial ILI cases among hospitalized pts (circles) ($P < 0,001$) between 2005 and 2012

Influenza Vaccination of Health Care Workers in Long-Term-Care Hospitals Reduces the Mortality of Elderly Patients

- Hiver 1994-95
- Randomisation 12 établissements de longs séjours pour personnes âgées
- Vaccination PS vs no vaccination
- Couverture vaccinale PS : 61% dans les établissements « vaccinés »
- Réduction mortalité dans les centres PS vaccinés
 - Mortalité : 17% à 10% OR 0,56; 95% CI 0,40-0,80)
 - ILI : OR 0,57; 95% CI, 0,34-0,94
- Vaccination des patients :
 - Sans effets sur la mortalité: OR 1,15; 95%CI 0,81-1,64



Total patient mortality (proportion of all patients) in geriatric long-term-care hospital sites where HCWs were offered influenza vaccine (SV) compared with sites where they were not offered vaccine (SO)

Effectiveness of an Influenza Vaccine Programme for Care Home Staff to Prevent Death, Morbidity, and Health Service Use Among Residents

- Essai contrôlé randomisé en cluster
- UK saisons 2003-4 et 2004-5
- 44 centres (22 intervention vs 22 contrôles)
- Critère principal : mortalité toutes causes chez les résidents
- Couverture vaccinale:
 - 2003-4 : 48,2% (407/884) intervention vs 5,9% (51/859) contrôles
 - 2004-5 43,2% (365/844) and 3,5% (28/800)
- Réduction de la
 - Mortalité residents 2003-4
 - - 5,0 pour 100 residents, 95% CI - 7,0 à - 2,0, P = 0,004
 - ILI : P = 0,008

	Weighted rate difference (95% CI)	P
Year 1		
Death	-0.05 (-0.07 to -0.02)	0.002
ILI	-0.09 (-0.14 to -0.03)	0.004
Year 2		
Death	-0.01 (-0.04 to 0.02)	0,49
ILI	0.00 (-0.06 to 0.06)	0,93

Effect of Influenza Vaccination of Nursing Home Staff on Mortality of Residents: A Cluster-Randomized Trial

- Étude en clusters randomisée
- Séjour personnes âgées
- Randomisation centres avec intervention vs no intervention
- Critère principal d'évaluation :
 - Mortalité globale période 2 semaines avant – 2 semaines après épidémie
- Couverture vaccinale PS :
 - 69,9% groupe intervention vs 31,8%

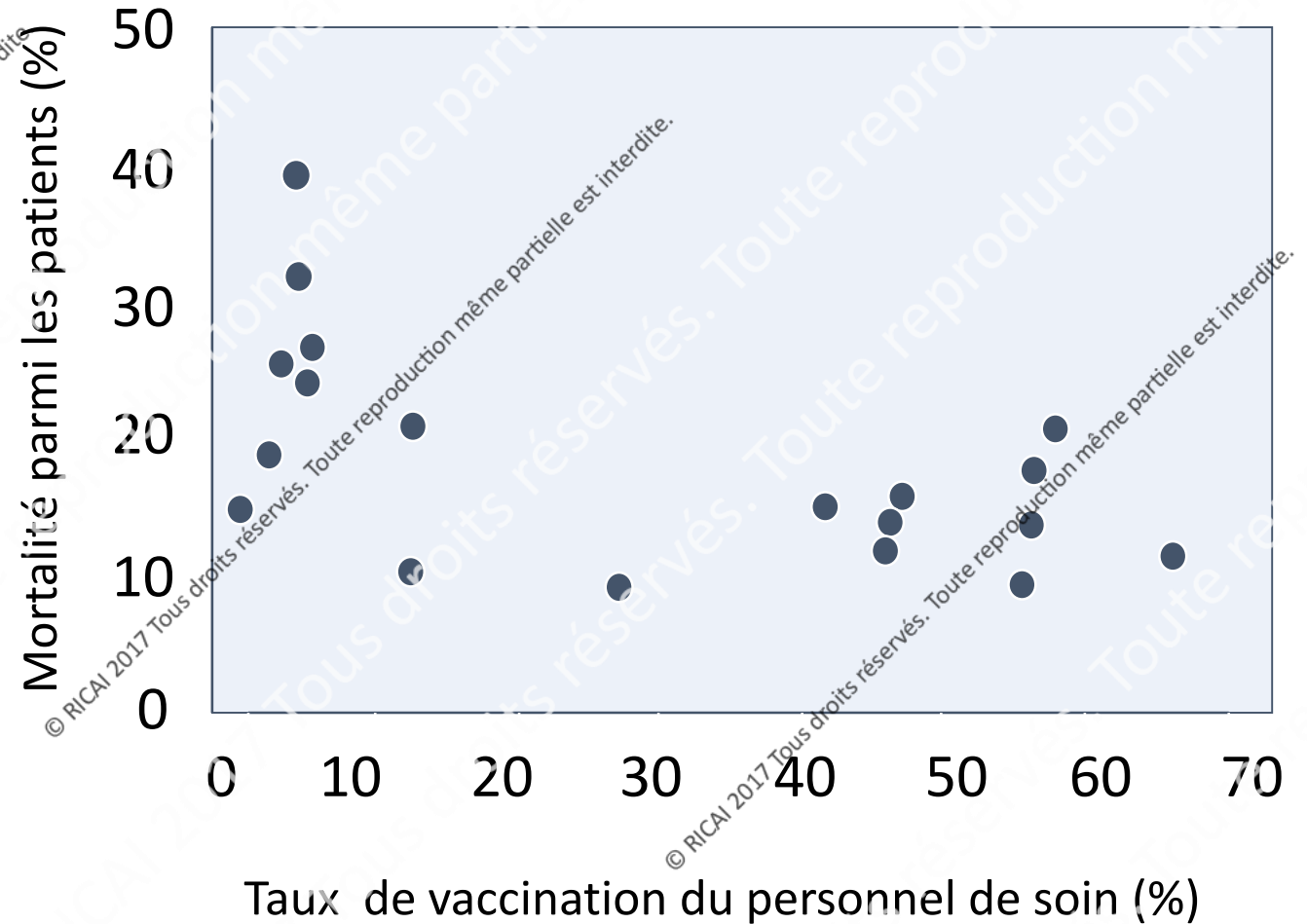
Table 3. Predictors of All-Cause Mortality in Nursing Homes Residents, Winter 2006/07

Variable	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P-Value
Sex (male vs female)	1.66 (1.15–2.41)	.008
Arm (vaccination vs control)	0.80 (0.67–0.97)	.02
Age (per 1-year increase)	1.04 (1.02–1.05)	<.001
Charlson Comorbidity Index (per 1-point increment)	1.10 (1.02–1.18)	.01
Group Iso Resources disability score (per 1-point increment)	0.73 (0.64–0.83)	<.001
Influenza vaccination of residents (yes vs no)	0.87 (0.63–1.20)	.40

Alternating logistic regression estimate.

Vaccination du personnel soignant et mortalité chez les sujets âgés

- Étude en groupes parallèles, Ecosse
- 20 institutions de personnes âgées
- Randomisés pour campagne de vaccination vs no campagne
- Enregistrement de tous les décès chez les résidents pendant 6 mois hiver 1996-7
- Vaccination des PS :
 - 50,9% dans les centres « vaccinés »
 - 4,9% centres non « vaccinés »
- Mortalité chez les résidents
 - 102/749 (13,6%) si soignants vaccinés
 - 154/688 (22,4%) si soignants non vaccinés
 - **OR 0,58 [95% CI 0,40–0,84], p=0,014**



Impact de la Vaccination Grippale des Personnels Soignants sur la Grippe Nosocomiale chez les Patients Cancéreux

- Étude sur 8 ans, Texas
- Politique de promotion de la vaccination = mesures d'hygiène
 - Augmentation de la couverture vaccinale
 - 2006-2007 : 56% (8,762/15,693)
 - 2013-2014 : 94% (17,927/19,114)
 - $P < 0,0001$
 - Réduction de la proportion des grippes nosocomiales ($P = 0,045$)
 - Significativement associée à l'augmentation de la couverture vaccinale
 - Chez les IDE ($P = 0,043$)
 - Chez les personnels travaillant dans les zones à risque élevé ($P = 0,0497$)

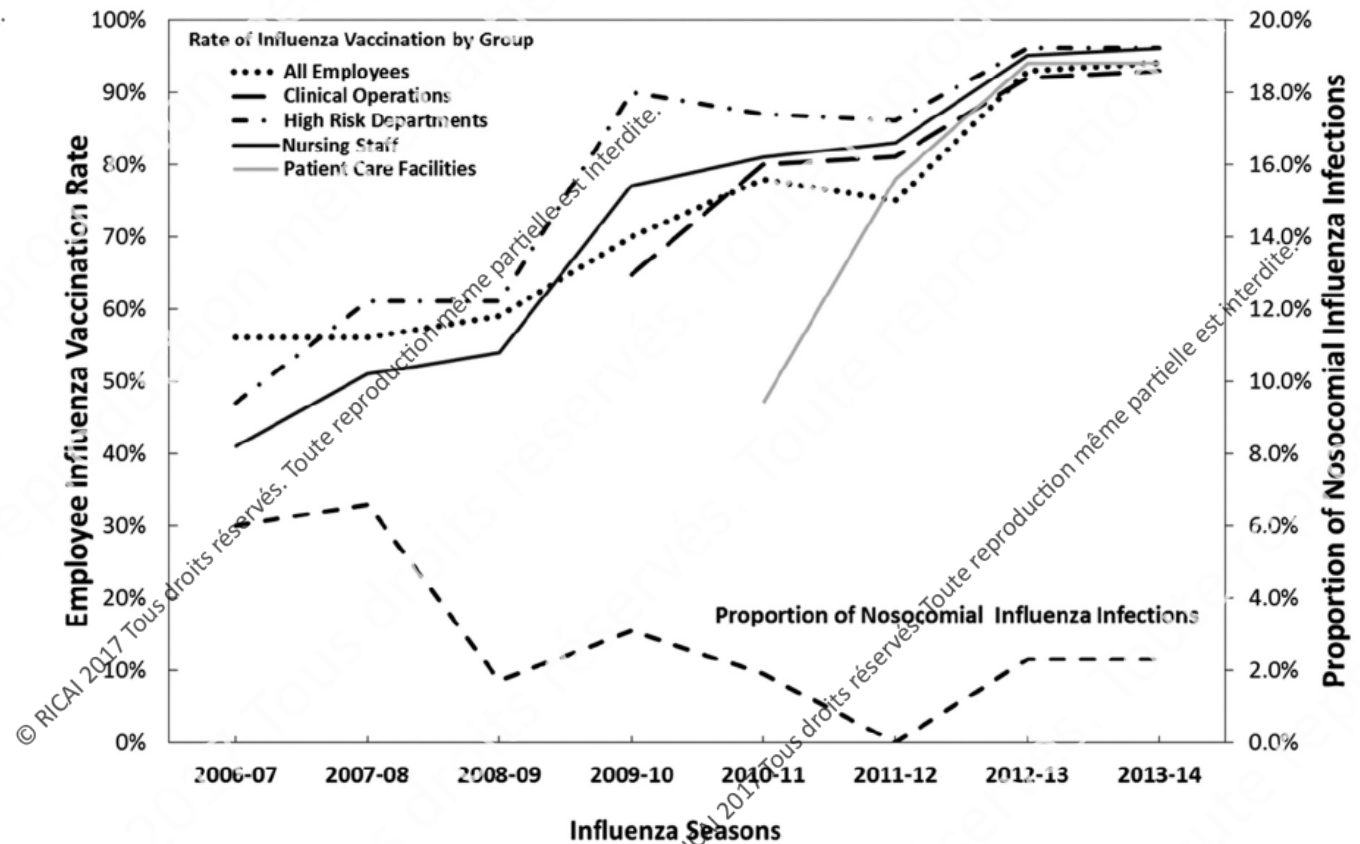
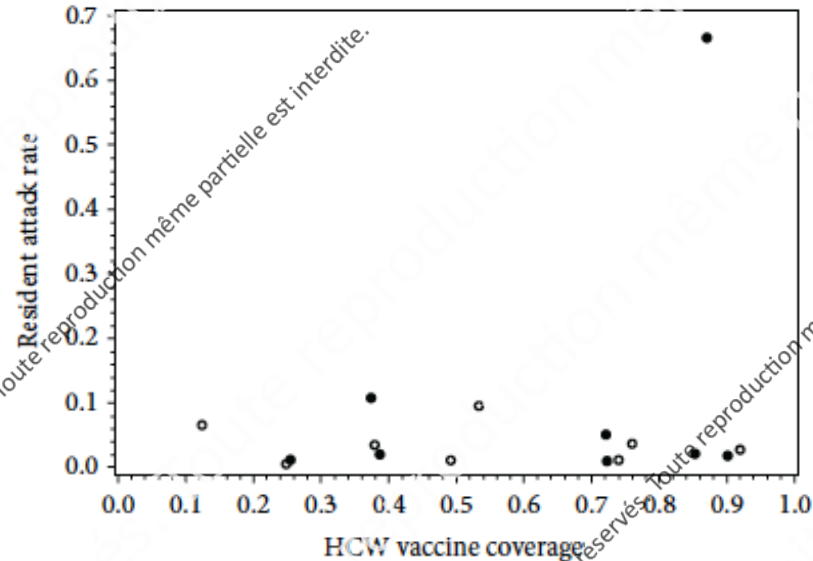


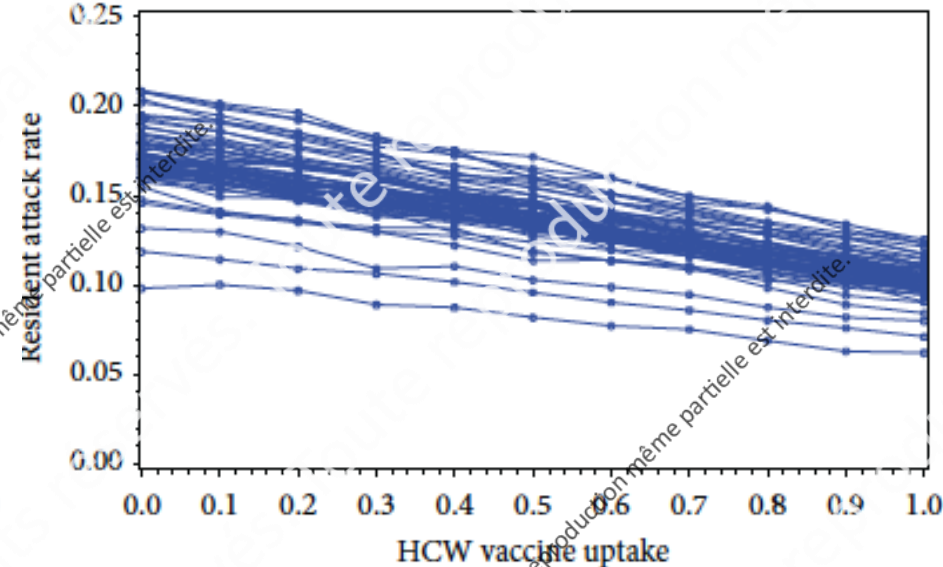
Fig 2. Health care worker vaccination rates and proportion of nosocomial influenza infections at our institution (2006-2014).

Impact de la Vaccination Grippale des Personnels de Santé dans 63 Établissements de Long Séjour, Nouveau Mexique

- Modèle comparatif déterministe avec composant stochastique pour étude de la transmission entre PS et résidents.
- Si épidémies définies comme variable dichotomique : possible immunité indirecte.
- Si taux d'attaque : tendance curviligne, insuffisante pour induire l'immunité indirecte.



Association between the resident attack rate and the proportion of vaccination coverage among HCW



Results from general linear mixed model of resident influenza attack rates by HCW vaccination coverage

Ce modèle ne peut démontrer une protection indirecte par la vaccination des PS
Mais l'augmentation de la couverture vaccinale réduit la probabilité de grippe chez les résidents

Vaccination Grippale chez les Personnels de Santé : Quel Bénéfice Indirect pour les Patients ?

	HCW Influenza Vaccine Coverage Absolute Difference ($\Delta\%$)	Laboratory-confirmed influenza	Influenza-like illness (ILI)	All-cause mortality
Potter, 1997, Scotland				
Incidence intervention vs control	61% vs <5%	4,2% vs 6,5%	4,5% vs 7,4%	10,2% vs 17,2%
Reported Δ VC and relative % reduction	Δ 56% 35,2% vs 39,2%	35,2%	39,2%	40,8%
Carman, 2000, Scotland				
Incidence intervention vs control	51% vs 5%	5,4% vs 6,7%	NR	13,6% vs 22,4%
Reported Δ VC and relative % reduction	Δ 46%	18,9%	NR	39,2%
Hayward, 2006, UK				
Incidence intervention vs control	35% vs 5%	NR	11,4% vs 22,7%	11,2% vs 15,3%
Reported Δ VC and relative % reduction	Δ 30%	NR	49,9%	26,9%
Incidence intervention vs control	31% vs 4%	NR	12,1% vs 13,3%	8,0% vs 9,1%
Reported Δ VC and relative % reduction	Δ 27%	NR	8,8%	11,9%
Lemaitre, 2009, France				
Incidence intervention vs control	70% vs 32%	NR	6,7% vs 9,7%	5,2% vs 6,0%
Reported Δ VC and relative % reduction	Δ 38%	NR	30,7%	13,3%
CDC				
Incidence intervention vs control	NA	5,1% vs 6,4%	8,1% vs 14,1%	9,0% vs 13,0%
Reported Δ VC and relative % reduction	NA	20% (-103%, 69%)	42% (27%, 54%)	29% (15%, 41%)
Cochrane				
Incidence intervention vs control	NA	4,5% vs 5,3%	8,1% vs 11,4%	9,0% vs 13,0%
Reported Δ VC and relative % reduction	NA	14% (-68%, 56%)	29% (10%, 45%)	34% (21%, 45%)

Adapté de De Serres G PLoS ONE 2017 12(1): e0163586. doi:10.1371/journal.pone.0163586

Conclusions

- Le virus grippal se transmet facilement, avant le début des symptômes
- Les personnels soignants sont à risque élevé vis-à-vis de la grippe
- La grippe nosocomiale existe
- Les personnels soignants jouent un rôle important dans la transmission
- L'efficacité vaccinale est supérieure chez les soignants que chez les patients
- La vaccination des personnels soignant a un impact sur la mortalité
- La couverture vaccinale des soignants est hétérogène et insuffisante



Vaccinons !!!

Merci

HCSP. Avis Relatifs aux Obligations Vaccinales des Professionnels de Santé

27 septembre et 7 octobre 2016

- Habituellement sans gravité chez les personnes jeunes et en bonne santé, qui représentent la majorité des soignants.
- Risque élevé de complications chez les personnes présentant des maladies chroniques sous-jacentes et les personnes âgées qui représentent une majorité des soignés.
- Les soignants représentent un groupe à risque majoré d'infection grippale.
- Les soignants sont des vecteurs d'infection grippale nosocomiale dans les établissements de soins.
- La vaccination des soignants est susceptible
 - De réduire la mortalité et de la morbidité des personnes âgées dans les services de long séjour,
 - De diminuer le nombre d'infections grippales documentées, de syndromes grippaux
 - Dans une moindre mesure l'absentéisme chez les soignants.
- Cependant, les études démontrant ces avantages ont un faible niveau de preuve, sont souvent entachées de biais, de sorte que les méta-analyses réalisées n'ont pu démontrer clairement le bénéfice de cette pratique.

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande :

- **La poursuite de la vaccination contre la grippe des personnels de santé**
 - Cette vaccination doit s'intégrer dans un programme global de prévention de l'infection nosocomiale, en complément des mesures barrières ;
 - Les établissements de santé et médico-sociaux doivent mettre en place des actions visant à promouvoir la vaccination ainsi que toutes les mesures permettant de faciliter son application et sa réalisation sur les lieux du travail ;
 - En période de circulation virale, les services hospitaliers et médico-sociaux sont fondés à demander à leur personnel non vacciné de porter un masque

Effect of Influenza Vaccination of Healthcare Personnel on Morbidity and Mortality Among Patients: Systematic Review and Grading of Evidence

- Critères d'analyse : décès toutes causes et syndromes grippaux et d'hospitalisations pour toutes causes).
- 6000 articles présélectionnés, 8 retenus : 4 essais randomisés (dont les trois sélectionnés dans la revue Cochrane) et 4 études observationnelles.
- Analyse poolée des essais randomisés :
 - Association entre vaccination du personnel et baisse de la mortalité toute cause et baisse des syndromes grippaux chez les résidents.
 - Baisse du nombre d'hospitalisations toutes causes et celle de cas de grippe confirmée NS.
- Analyse des études observationnelles :
 - Vaccination du personnel associée à une baisse des syndromes grippaux et des cas de grippe confirmée chez les résidents.
 - Effet plus important
 - Pendant la période de surveillance de la grippe : RR 0,6 (0,4-0,8)
 - Que pendant la période de circulation du virus : RR 0,8 (0,6-0,99)
 - Signant l'existence d'un biais.
 - **Conclusion des auteurs : la vaccination du personnel peut améliorer la sécurité des patients**

Vaccination of Health Care Workers to Protect Patients at Increased Risk for Acute Respiratory Disease

- 12 000 articles, 20 retenus
- Majorité des études réalisées dans des établissements pour personnes âgées (n=11)
- Biais conférant un niveau de preuve limité.
- Les auteurs concluent pour tous les critères considérés, un probable effet protecteur de la vaccination du personnel sur les patients