

# QU'AVONS-NOUS APPRIS DE LA PANDEMIE DE GRIPPE DE 2009 ?



16 novembre 2010

Marc Vanmeerbeek, Philippe Burette, Didier Giet – DUMG ULg  
Frédéric Fripiat – CHU Liège  
Sébastien Brunet – SPIRAL ULg

# 1. A/H1N1 TOUT ÇA POUR ÇA ?

PROF. MARC VANMEERBEEK & PHILIPPE BURETTE – DUMG

16/11/2010

2

## DES DIEUX À LA SANTÉ PUBLIQUE

Hippocrate : influence divine

XIVe siècle : instauration de la quarantaine et d'une police sanitaire

Santé publique : protection de la population en cas d'épidémie

19/11/2010

3

## PANDÉMIE DE GRIPPE ESPAGNOLE DE 1918-1919 (H1N1)

50 millions de morts

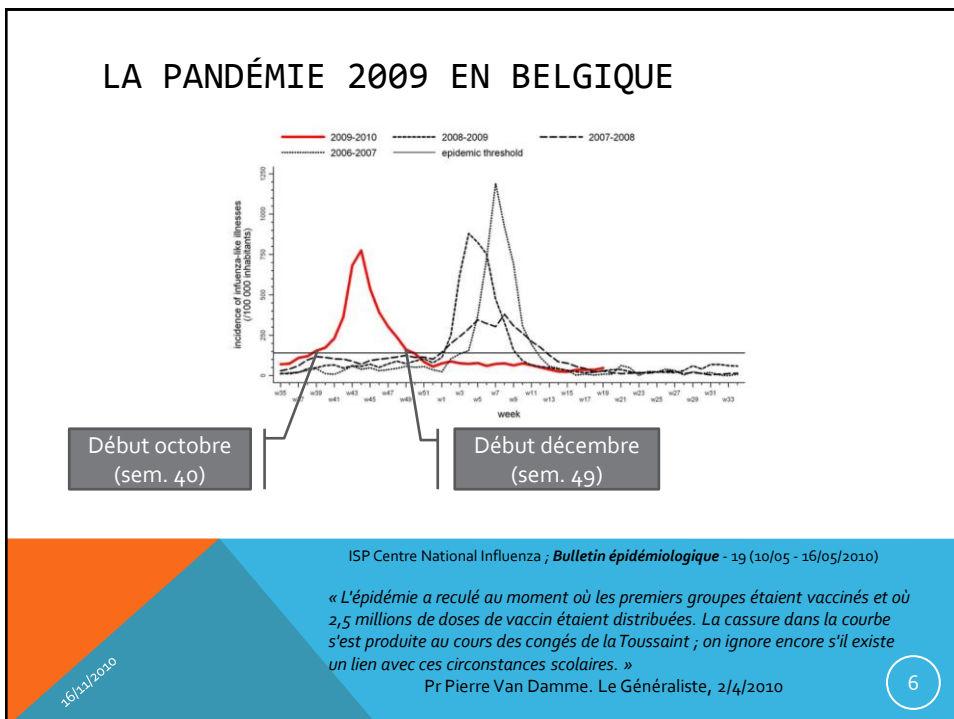
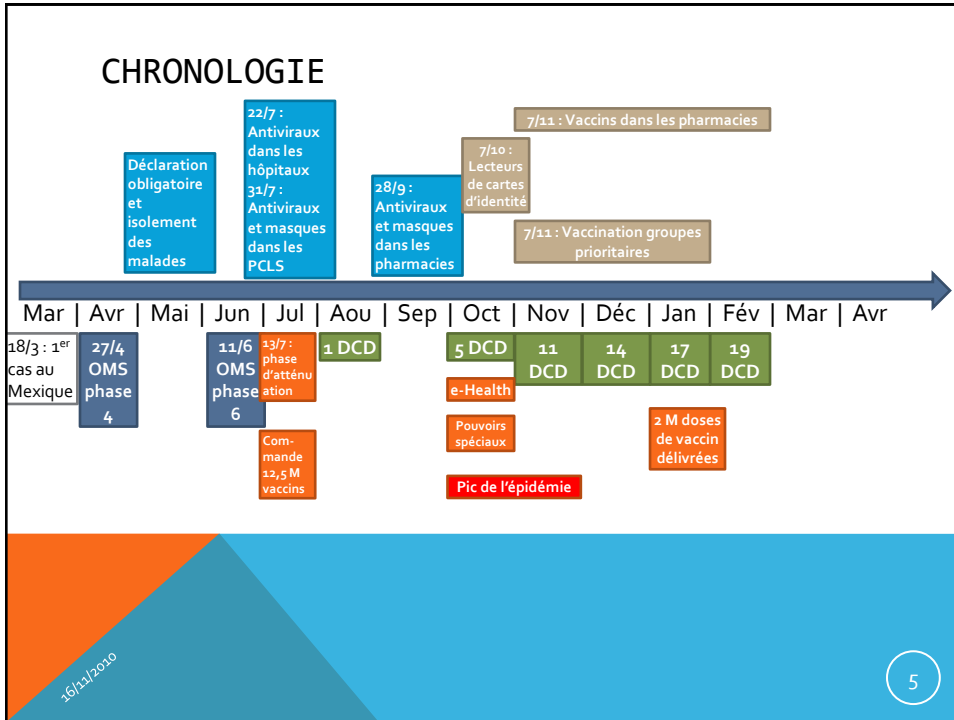
Armistice en novembre 1918

AVC du président Wilson → Clémenceau seul à Versailles

1921 : ministère de la santé publique

19/11/2010

4



## LA PANDÉMIE 2009

### DANS LE MONDE

**17.770 personnes décédées dans 213 pays**

- Cas répertoriés en laboratoire 1 par 1

**Grippe saisonnière : 250.000 à 500.000 morts/an**

- Calcul sur des modèles statistiques

**Près de 300 millions de personnes vaccinées**

### EN BELGIQUE

**19 décès notifiés au commissariat Influenza**

- 214.531 personnes contaminées

**2 millions de personnes vaccinées ?**

- 86,75 M€ pour l'achat de vaccins
- Annulation, sans frais, d'un tiers de la commande

15/11/2010

7

## PANDÉMIE DANGEREUSE ?

	Grippe saisonnière	Pandémie de grippe	Grippe A/H1N1 2009
<b>Durée</b>	+/- 10 semaines	• 1 ou plusieurs flambées • 8-12 semaines chacune	10 semaines
<b>Taux d'attaque (tous les cas apparus dans une population à une date donnée)</b>	2-5 % de la population	Jusqu'à 25 % de la population	Jusqu'à 33 % pour les enfants scolarisés
<b>Mortalité</b>	0,5/100.000	100/100.000	?

La détermination du taux de mortalité suppose la connaissance du numérateur et du dénominateur. De nombreux biais sont possibles.

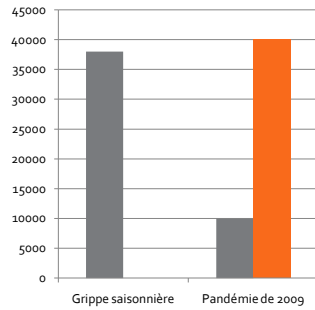
Garske T et al. *Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic*. BMJ 2009; 339: 220-224.

15/11/2010

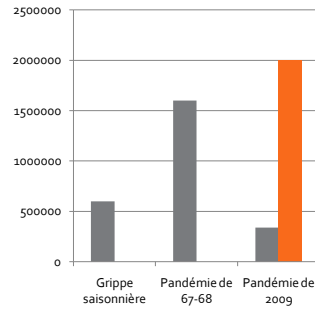
8

## UNE AUTRE APPROCHE DES CHIFFRES

### MORTALITÉ AUX USA



### NOMBRE D'ANNÉES DE VIE PERDUES

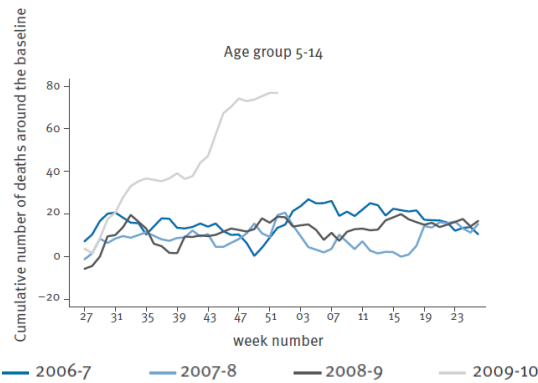


Viboud C, Miller M, Olson D. *Preliminary Estimates of Mortality and Years of Life Lost Associated with the 2009 A/H1N1 Pandemic in the US and Comparison with Past Influenza Seasons*. PLoS Currents, 2010 : 20 (Mar).

Grippe saisonnière : âge moyen du décès 75 ans  
 Pandémie 2009 : âge moyen du décès : 37 ans

9

## SURMORTALITÉ CHEZ LES ENFANTS



Mazick A, et al. *Higher all-cause mortality in children during autumn 2009 compared with the three previous years: pooled results from eight European countries\**. Euro Surveill. 2010;15(5).

\*Belgium, Denmark, Greece, Hesse (region of Germany), Malta, the Netherlands, Sweden, Switzerland.

10

## VACCINER LES ENFANTS À L'AVENIR ?

### Vecteurs importants de la maladie, même si elle y est rarement reconnue

- *Children have an important role in transmission of influenza and would be a key target group for vaccination both for their protection and for the protection of others through herd immunity".*

### Vacciner les enfants peut protéger les personnes plus âgées

- *"Immunizing children and adolescents with inactivated influenza vaccine significantly protected unimmunized residents of rural communities against influenza".*

Miller E, et al. *Incidence of 2009 pandemic influenza A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> infection in England: a cross-sectional serological study.* Lancet 2010 Mar 27;375(9720):1100-8.

Loeb M, et al. *Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial.* JAMA 2010 Mar 10;303(10):943-50.

19/11/2010

11

## ÉTÉ 2009 : LA PEUR S'INSTALLE

- Nouveau mutant, comparaison avec la grippe de 1918
- Saison aberrante → crainte d'une diffusion facile
- Symptômes graves chez des jeunes en bonne santé
- « Pandémie » plutôt qu'épidémie



DEWAELE P. *Grippe A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>. De la désinformation à la peur...* Education Santé 2010: 256

19/11/2010

12

## DU TSUNAMI MÉDIATIQUE À LA DÉSINFORMATION



- Avis des experts : peu de place aux inquiétudes et à la peur
- Des médias trop rassurants peuvent devenir anxiogènes pour le citoyen

A/H1N1 : Quels (en)jeux médiatiques ? Renouer 2010: 98

19/11/2010

13

## DU TSUNAMI MÉDIATIQUE À LA DÉSINFORMATION

Collusion OMS / firmes pharmaceutiques

Vent de panique sur les réseaux sociaux

Théorie du grand complot



19/11/2010

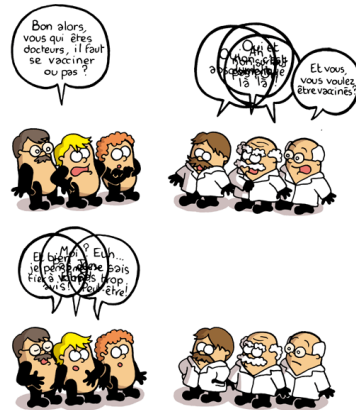
14

## LE COMPORTEMENT DES BELGES... ET DES SOIGNANTS

La vaccination a débuté  
alors que le pic de  
l'épidémie était déjà  
présent

Peur des effets  
secondaires des  
vaccins

- Guillain-Barré
- Squalène



19/11/2010

15

## L'AVIS DES BELGES

Les consommateurs belges sont satisfaits de la manière dont les autorités publiques belges ont contré l'épidémie de la grippe.

La plupart des consommateurs ne se sont pas inquiétés et estiment qu'ils ont été très bien informés.

La gestion de la pandémie pose aussi la question de la gestion des risques, de la mise en place du principe de précaution et de l'information aux consommateurs.

Influenza. Enquête 13-28 janvier 2010. CRIOC, février 2010

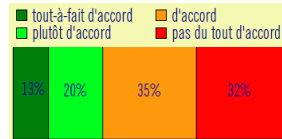
19/11/2010

16

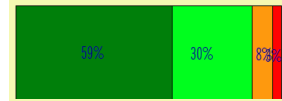


## L'AVIS DES BELGES SUR LES VACCINS

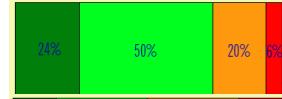
Pour prévenir tout danger, il est important que tout le monde se fasse vacciner



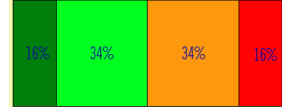
Pour prévenir tout danger, il est important que les personnes à risque se fassent vacciner



Le vaccin utilisé en Belgique contre la grippe A/H1N1 est efficace



Le vaccin utilisé en Belgique contre la grippe A/H1N1 comporte un risque pour la santé

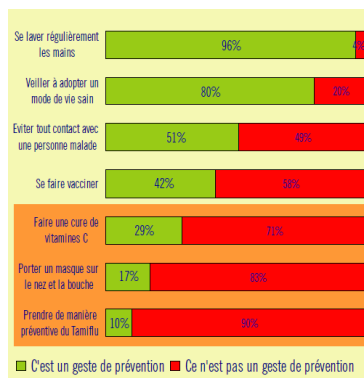


Influenza. Enquête 13-28 janvier 2010. CRIOC, février 2010

19/11/2010

17

## LES MESSAGES QUI SONT PASSÉS... ET LES AUTRES



La majorité estime que tout le monde doit respecter les instructions de prévention pour éviter le danger

Influenza. Enquête 13-28 janvier 2010. CRIOC, février 2010

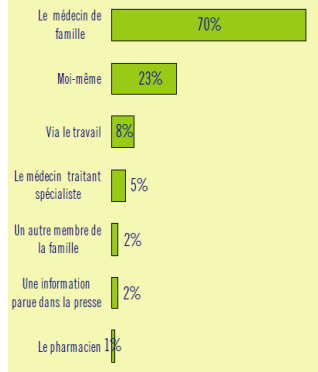
19/11/2010

18

## L'AVIS DES BELGES

Le plus souvent, le médecin traitant est la principale source d'information

Qui vous a donné l'idée de vous faire vacciner ?



Influenza. Enquête 13-28 janvier 2010. CRIOC, février 2010

19/11/2010

19

## LE CHALLENGE

La pandémie de grippe a demandé une préparation à une situation :

- *potentiellement grave*
- *hautement incertaine*

avec des outils de prévention incomplètement évalués

19/11/2010

20

## Enjeu scientifique

- Réservoirs humains et animaux → **pas d'éradication**
- Mutations fréquentes → **pas de prévision**

William DAB et Nina TESTUT *Les risques de pandémie grippale : 2009 et après....*  
Futuribles, Numéro 363, mai 2010

15/11/2010

21

## Enjeu de prévention

- Mesures d'hygiène (lavage des mains, masque,...)
- Vaccination (mieux étudiée)
- Antiviraux (efficacité partielle ?)

William DAB et Nina TESTUT *Les risques de pandémie grippale : 2009 et après....*  
Futuribles, Numéro 363, mai 2010

15/11/2010

22

## Enjeu sociétal

- Risque de sécurité sanitaire comportant une part importante d'incertitude → **confiance** nécessaire
- Analyse scientifique + recherche d'un **consensus** social

William DAB et Nina TESTUT *Les risques de pandémie grippale : 2009 et après...*  
Futuribles, Numéro 363, mai 2010

16/11/2010

23

## 2. VACCINATION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

PROF. DIDIER GIET - DÉPARTEMENT DE MÉDECINE GÉNÉRALE ULG

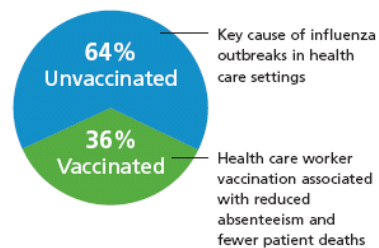
16/11/2010

24

# grippe saisonnière...

## vaccination soignants

### Average Annual Influenza Vaccination Rates in Health Care Workers



Source: CDC. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2003; 52 (RR8): 1-44.

## une obligation morale ?



la vaccination contre la grippe est recommandée pour les professionnels de la santé,  
depuis de nombreuses années

cette recommandation est basée sur  
**4 évidences scientifiques**

arguments ? :

la vaccination des professionnels...

1. épargne des décès chez les patients
2. économise en maladies et absences
3. ne provoque pas d'effets 2aires
4. justifiée par la non identification des gripes chez les soignants

## décès chez les patients

Hayward et al.  
Effectiveness of an  
influenza vaccine  
programme for care  
home staff to prevent  
death, morbidity, and  
health service use  
among residents [...]  
BMJ 2006;333;1241

**nombre de vaccinations de  
soignants nécessaires pour  
prévenir....**

<b>1 mort</b>	<b>8</b>
<b>1 syndrome grippal</b>	<b>5</b>
<b>1 consultation en MG pour syndrome grippal</b>	<b>6</b>
<b>1 hospitalisation pr syndrome grippal</b>	<b>20</b>

## maladies et absences

Wilde JA, McMillan  
JA, Serwint J, et al.  
Effectiveness of  
influenza vaccine in  
health care  
professionals: a  
randomized trial.  
JAMA  
1999;281:908-13

**durant 3  
saisons**

**professionnels  
non vaccinés  
N = 179**

**professionnels  
vaccinés  
N = 180**

## maladies et absences

Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999;281:908-13

durant 3 saisons	atteints par la grippe
professionnels non vaccinés N = 179	13.4 %
professionnels vaccinés N = 180	1,7 %

## maladies et absences

Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999;281:908-13

durant 3 saisons	atteints par la grippe	jours de fièvre (inf. respiratoire)	jours d'absence (pour maladie)
professionnels non vaccinés N = 179	13.4 %	40,6	21,1
professionnels vaccinés N = 180	1,7 %	28,7	9,9



## effets secondaires

Nichol KL, Margolis KL, Lind A, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, Magnan S, Drake M.

Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med. 1996 Jul 22;156(14):1546-50

double aveugle	symptômes généraux rapportés (fièvre, myalgie, fatigue, malaise, maux de tête)	gène locale (site d'injection)
425 injections de placebo	35.2 %	24.1 %
424 injections de vaccin	34.1 %	63.8 %

## non identification des gripes

Elder AG, O'Donnell B, McCrudden EA, Symington IS, Carman WF

Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. BMJ. 1996 Nov 16;313(7067):1241-2.

518 travailleurs de la santé dans un hôpital de Glasgow

2 prises de sang à plusieurs mois d'intervalle : recherche de grippe « par sérologies »

questionnaires sur épisodes de santé (vaccinés exclus)

## non identification des gripes

gripes mentionnées dans le questionnaire N = 161	gripes mentionnées dans le questionnaire et confirmées par diagnostic médical N = 53
---	---

## non identification des gripes

	gripes mentionnées dans le questionnaire N = 161	gripes mentionnées dans le questionnaire et confirmées par diagnostic médical N = 53
prises de sang positives	30 %	42 %
prises de sang négatives	70 %	58 %
beaucoup de « fausses gripes »		

## non identification des gripes

= 23 % !!

**gripes  
démontrées  
par  
sérologies  
N = 120**

**25 % dans une autre étude  
en France**

Odelin MF, Pozzetto B, Aymard M, Defayolle M, Jolly-Million J.

Gerontology. 1993;39(2):109-16.

Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988-1989: clinical and serological data.

## non identification des gripes

**gripes  
démontrées  
par  
sérologies  
N = 120**

**pas de  
souvenir  
de grippe**

**pas de  
souvenir  
d'infect<sup>o</sup>**

**59 %**

**28 %**

## non identification des gripes

	pas de souvenir de grippe	pas de souvenir d'infect°	souvenir de grippe et absence du travail en relation avec grippe
gripes démontrées par sérologies N = 120	59 %	28 %	8 %

beaucoup de gripes « inaperçues » avec activités professionnelles maintenues (contamination)

## croissance des professionnels ? :

quels sont les obstacles à la vaccination chez les professionnels de la santé ?  
(grippe saisonnière)

(1) Opstelten W, van Essen GA, Ballieux MJ, Goudswaard AN.

Vaccine. 2008 Nov 5;26(47):5918-21. Epub 2008 Sep 17.

Influenza immunization of Dutch general practitioners: vaccination rate and attitudes towards vaccination.



(2) Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R.

Infection. 2006 Jun;34(3):142-7.

Influenza vaccination of healthcare workers: a literature review of attitudes and beliefs.



**croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS d'ÊTRE VACCINÉ (36 % des répondants)****croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS d'ÊTRE VACCINÉ (36 % des répondants)**

Réduction du risque d'avoir la grippe	74 %
Réduction de la transmission de la grippe aux patients	36 %
Existence d'une indication médicale à être vacciné	17 %
Il restait des vaccins dans la pratique médicale	7 %
Autre motif	3 %

**croyances des professionnels ? :**

Méta-analyse, 2006

**ARGUMENTS en FAVEUR de la VACCINATION****Se protéger soi-même de la grippe****Protéger les patients de la grippe****Vaccination gratuite ou aisée****Vaccination antérieure****Faire comme ses collègues****croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS de NE PAS ÊTRE VACCINÉ (64 %)**

**croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS de NE PAS ÊTRE VACCINÉ (64 %)**

Pas d'indication médicale à être vacciné	52 %
Protection contre le virus en raison de l'exposition professionnelle	28 %
Doute quant à l'efficacité du vaccin	16 %
Oubli de se faire vacciner	14 %
Peur des effets secondaires	6 %

**croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS de NE PAS ÊTRE VACCINÉ (64 %)**

Pas d'indication médicale à être vacciné	52 %
Protection contre le virus en raison de l'exposition professionnelle	28 %
Doute quant à l'efficacité du vaccin (*)	16 %
Oubli de se faire vacciner	14 %
Peur des effets secondaires	6 %

(\*) : hommes médecins = 20 %

**croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS de NE PAS ÊTRE VACCINÉ (64 %)**

Pas d'indication médicale à être vacciné	52 %
Protection contre le virus en raison de l'exposition professionnelle	28 %
Doute quant à l'efficacité du vaccin	16 %
Oubli de se faire vacciner	14 %
Peur des effets secondaires	6 %

**croyances des professionnels ? :**

Pays-Bas, 450 généralistes, 2008

**RAISONS de NE PAS ÊTRE VACCINÉ (64 %)**

Pas d'indication médicale à être vacciné	52 %
Protection contre le virus en raison de l'exposition professionnelle	28 %
Doute quant à l'efficacité du vaccin	16 %
Oubli de se faire vacciner	14 %
Peur des effets secondaires (*)	6 %

(\*) : femmes médecins = 10 %



## croyances des professionnels :

Méta-analyse, 2006



### ARGUMENTS en DÉFAVEUR de la VACCINATION

Peur des effets secondaires

Peur d'attraper la grippe

Absence de risque personnel

Mauvaises conditions locales de vaccination

Doute sur la gravité de la grippe

Doute sur l'efficacité du vaccin

Peur des piqûres

et la grippe H1N1 ?...

## les études arrivent... lentement...



Schwarzinger M, Verger P, Guerville MA, Aubry C, Rolland S, Obadia Y, Moatti JP.

Vaccine. 2010 Mar 24;28(15):2743-8. Epub 2010 Jan 29.

Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public?

Opstelten W, van Essen GA, Heijnen ML, Ballieux MJ, Goudswaard AN.

Vaccine. 2010 Aug 31;28(38):6164-8. Epub 2010 Jul 24.



High vaccination rates for seasonal and pandemic (A/H1N1) influenza among healthcare workers in Dutch general practice.

## vaccination des professionnels ? :

France, 885 généralistes, 2010



**JUIN à SEPT 2009, intention de vaccination**

**vaccination des professionnels ? :**

France, 885 généralistes, 2010



JUIN à SEPT 2009, intention de vaccination

**61,7 %** des généralistes interrogés  
étaient prêts à recevoir le vaccin H1N1

**70,6 %** des généralistes avaient reçu le  
vaccin saisonnier les 3 dernières années

**vaccination des professionnels ? :**

Pays-Bas, 670 généralistes, février 2010



	saison 2007-08	février 2010
<b>% de MG vaccinés grippe saisonnière</b>	<b>36 %</b>	<b>63 %</b> (dont 58 % sans raison médicale personnelle)


**vaccination des professionnels ? :**

Pays-Bas, 670 généralistes, 2010


	saison 2007-08	février 2010
% de MG vaccinés grippe saisonnière	36 %	63 % (dont 58 % sans raison médicale personnelle)
% de MG vaccinés grippe H1N1	--	85 % (dont 83 % sans raison médicale personnelle)

# conclusions...

la vaccination contre la  
grippe reste  
recommandée pour les  
professionnels de la santé



merci de votre attention  
et... de votre  
vaccination prochaine...



3. EFFICACITÉ DU  
TAMIFLU®: MYTHE OU  
RÉALITÉ ?

DR FRÉDÉRIC FRIPPIAT - CHU DE LIÈGE

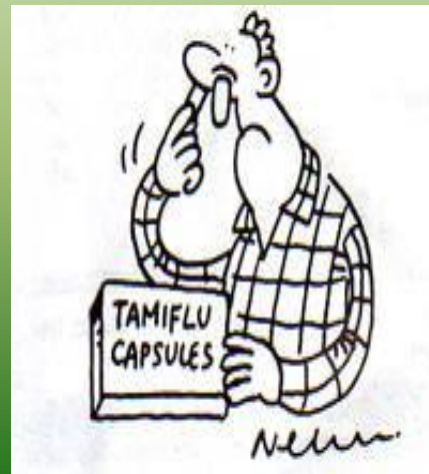
16/11/2010

59



## *Efficacité du Tamiflu®: mythe ou réalité?*

- EPU,16/11/2010
- Dr F. Fripiat
- Département de Médecine Interne
- Service des Maladies Infectieuses
- Centre référence SIDA
- CHU Sart Tilman Liège



## 1. Introduction: Consensus INAMI, mai 2010

- 1. Quelle est l' **efficacité** des médicaments antiviraux en **prévention** d'une infection à influenza ?
- 2. Quelle est l' **efficacité** des médicaments antiviraux en **traitement** d'une infection à influenza (à l'exclusion des complications) ?
- 3. Quelle est la **sécurité** des médicaments antiviraux en **prévention** et en **traitement** d'une infection à influenza ?
  - chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent

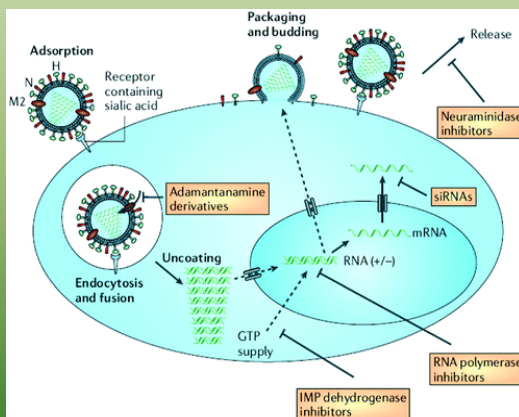
## Warning 1: which influenza?

- This talk will focus on **seasonal influenza** in adults and children
- This talk **exclude** pandemic A(H1N1) swine variant 2009 for which few data exist
- Studies were performed **before** the emergence of this problem

## Vaccin 2010/2011

- A/California/7/2009 (H1N1) like virus (nouvelle souche par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009-2010). Cette souche est la souche de la grippe pandémique A(H1N1)2009 ;
  - A/Perth/16/2009 (H3N2) : nouvelle souche par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009-2010 ;
  - B/Brisbane/60/2008 : souche inchangée par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009-2010.

## Warning 2: two « classical » families of antiviral agents for influenza:



→ **adamantanes**: = M2 ion-channel inhibitors

- amantadine
- (rimantadine)

→ **neuraminidase inhibitors (NAIs)**:

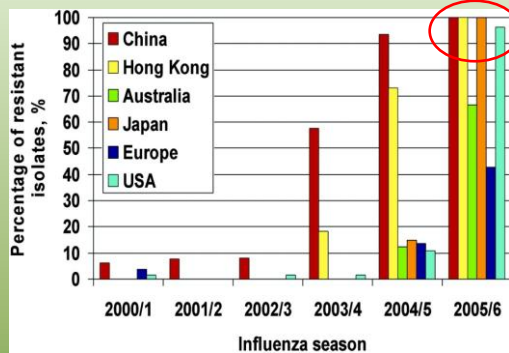
- oseltamivir (Tamiflu®)
- zanamivir (Relenza®)

Hayden F Clin Infect Dis 2009;48:S3-13



## Warning 3: emergence of resistance

- Influenza viruses and their *susceptibilities* to available antiviral medications *evolve rapidly*. Clinicians should maintain familiarity with local patterns of influenza circulation in their communities throughout influenza season.
- This problem concern :
  - adamantanes for A(H3N2) → la souche la plus mortelle
  - Oseltamivir for A(H1N1)
- Studies were performed *before* the emergence of this problem

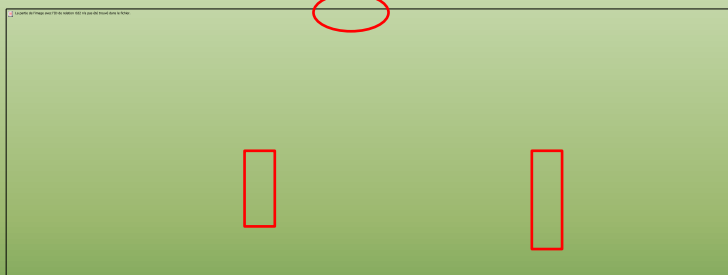


Antiviral resistance to M2 inhibitors in community isolates of influenza A(H3N2) virus, 2000–2006.

Very high frequencies of resistant A(H3N2) viruses continued to be detected during the 2007–2008 influenza season in the northern hemisphere. A geographically variable, increased frequency of resistance among A(H1N1) viruses also has been observed, although the overall proportion of resistant A(H1N1) viruses is not as high as that for A(H3N2) viruses.

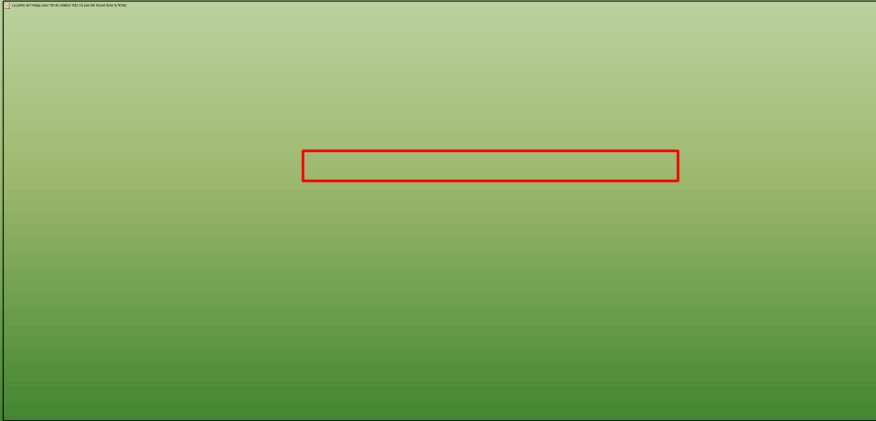
Hayden Clin Infect Dis 2009;48:S3-13

- A(H1N1) resistance to oseltamivir
  - 2007-2008: 3-25%
  - 2008-2009: >95%
  - it is the His274Tyr mutation that confers oseltamivir resistance
  - this resistant strain seems to be a natural, spontaneously arising variant
    - Moscona A NEJM 2009;360:953-56
    - Dharan N et al JAMA 2009;301:1034-41
    - Kawai N et al CID 2009;49:1828-35



Hayden F Clin Infect Dis 2009;48:S3-13

Clinical Effectiveness of Oseltamivir and Zanamivir for Treatment of Influenza A Virus Subtype H1N1 with the H274Y Mutation:  
 A Japanese, Multicenter Study of the 2007–2008 and 2008–2009 Influenza Seasons  
 Naoki Kawai, et al . Clinical Infectious Diseases 2009;49:1828–1835



## Oseltamivir resistance of pandemic A/H1N1 influenza:

- Since the outbreak of influenza A (H1N1) virus pandemic, almost **300 cases** of infection with an oseltamivir-resistant influenza virus have been reported to the World Health Organization as of **June 2010**.
- These strains typically contain a single histidine-to-tyrosine substitution at position 275 (H275Y) of the viral neuraminidase, but they **remain susceptible to zanamivir**.
- Weekly update on oseltamivir resistance to pandemic influenza A (H1N1) 2009 viruses. Geneva: World Health Organization, 2010.
- Since September 1, one influenza A (H3N2) virus isolate and 152 pandemic influenza A (H1N1) virus isolates also have been tested for resistance to adamantanes (amantadine and rimantadine); **all of these virus isolates were resistant to the adamantanes**.
- MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Nov 13;58(44):1236-41.
- Update: influenza activity - United States, August 30-October 31, 2009.

- 1570 samples circulating **in Germany** between April 2009 and April 2010
- Eight (**0.5%**) viruses were resistant to oseltamivir due to the H274Y NA substitution
- All tested A/H1N1 pandemic viruses were sensitive to zanamivir.
  - Six of these oseltamivir-resistant cases were treatment-related;
  - The two remaining oseltamivir-resistant viruses seem to have evolved in the absence of drug treatment and were isolated from immunocompetent healthy patients
- In addition, analysis of 1011 pandemic A/H1N1 virus samples by a PSQ-based assay according to the WHO protocol revealed the presence of mutation S31N in the M2 protein that conferred resistance to M2 ion channel inhibitors. Genotypic and phenotypic resistance of pandemic A/H1N1 influenza viruses circulating in Germany. Susanne C. Duwe et al. Antiviral Res. 2010 Nov 8. [Epub ahead of print]
- 228 samples
- five (**~ 2%**) H275Y oseltamivir-resistant strains, arose from May to August 2009
- Genetic and phylogenetic analyses of Influenza A H1N1pdm **in Buenos Aires**, Argentina.
- Barrero PR et al J Virol. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
- 
- 
- Oseltamivir resistance was recorded in two children—one ante-mortem. (**2/70 = 3%**) Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection **in England**: an observational population-based study; Nabihah Sachedina MBBS and Prof Liam J Donaldson MD Lancet Available online 26 October 2010.

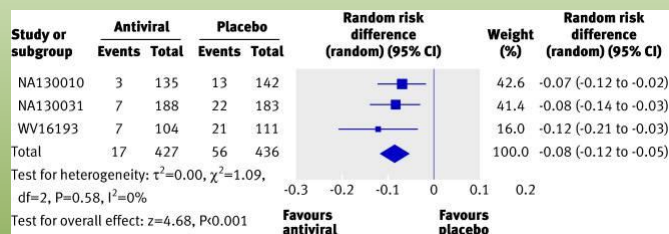
- **Emergence of a *Multidrug-Resistant* Pandemic Influenza A (H1N1) Virus**
- van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. N Engl J Med 2010; 363:1381-1382, September 30, 2010
- **Recovery of a *Multidrug-Resistant* Strain of Pandemic Influenza A 2009 (H1N1) Virus Carrying a Dual H275Y/I223R Mutation from a Child after Prolonged Treatment with Oseltamivir**
- Ha T. Nguyen et al Clinical Infectious Diseases 2010;51:983–984

## 2. Efficacité en prophylaxie:

- neuraminidase inhibitors:
  - The NAIs (zanamivir and oseltamivir) have been **extensively evaluated** and have demonstrated efficacy in preventing influenza infection and disease when used for prophylaxis in family settings, community-dwelling elderly persons, and elderly persons in long-term care facilities.
  - Efficacy** has been **demonstrated** both
    - for prophylaxis for the entire influenza season (92% efficacy)
    - for postexposure prophylaxis (68%–89% efficacy).

Harper S et al Seasonal Influenza in Adults and Children—Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. CID 2009;48:1003–1032

- in children:



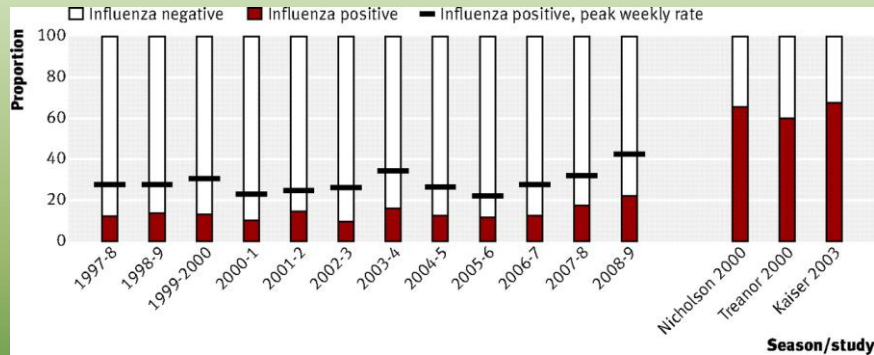
A 10 day course of prophylaxis with either zanamivir<sup>w5</sup> w6 or oseltamivir<sup>w7</sup> was associated with an **8% reduction** (risk difference -0.08, -0.12 to -0.05,  $P<0.001$ ,  $I^2=0\%$ ) in the risk of **developing confirmed symptomatic influenza** after the introduction of an index case of clinical influenza into the household. This equates to a **number needed to treat of 13** (9 to 20) to prevent one additional household case of symptomatic influenza

Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2009;339:b3172.

- → in adults:
  - Oseltamivir for postexposure prophylaxis had an efficacy of 58% (95% confidence interval 15% to 79%) and 84% (49% to 95%) in two trials of households. Zanamivir performed similarly.
  - For prophylaxis, neuraminidase inhibitors had no effect against influenza-like illness or asymptomatic influenza.
  - **confirmed influenza is a small component of influenza-like illness, so for this outcome neuraminidase inhibitors are not effective**
  - Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17; 2:CD0012654.

- **The true positive rate?**
  - Number of true influenza/ number of ILIs  
Burch J, Corbett M, Stock C et al. Prescription of anti-influenza drugs for health adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2009;9:537-45.
- A surprising finding was the **high percentage (57-80%) of influenza in the trial populations** receiving neuraminidase inhibitors. We remain at a loss to explain this because most other data suggest much lower rates. Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17; 2:CD0012654
- **in primary care**, the accuracy of clinical diagnosis (without near patient testing) might be limited. For example, influenza was detected in **only 30-39%** of nasopharyngeal swabs submitted for virological surveillance **in children** attending UK general practices **with influenza-like illness** during three successive winter seasons. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2009;339:b3172

## Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. Doshi P. *BMJ* 2009; 339:b5164



In past influenza seasons, US virological surveillance data indicate that at peak “flu season” the proportion of respiratory specimens testing positive for influenza typically reached between **25-35%**, but over the entire season, influenza viruses were found in only a minority (**14%**) of tested patients. By contrast, in the ten Roche trials analysed by Kaiser, an average **68%** of randomised patients tested positive for influenza

- **conclusion about prophylaxis efficacy:**
  - **NAIs have demonstrated efficacy** in preventing influenza infection when used **for prophylaxis**
    - drugs were effective at postexposure prophylaxis in people with confirmed influenza **but not** those **with influenza-like illness**
    - Prophylaxis **should be reserved** in specific populations and/or in special circumstances
    - If considered, NAIs should be used; adamantanes *may be considered* for prophylactic use *only if oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus infection is suspected.*

## 2. Efficacité en traitement:

- **Neuraminidase inhibitors:**
- → in children:
  - reductions in median time to resolution of symptoms or return to normal activities, or both, of **0.5-1.5 days**, which were significant in only 2/4 trials.
  - The effects on complications showed inconsistent results:
    - » little or no effect on the number of asthma exacerbations
    - » rates of otitis media were not different (but were significantly lower in children younger than 5)
    - » not associated with reduction in overall use of antibiotics
  - there were few data on children with comorbidities

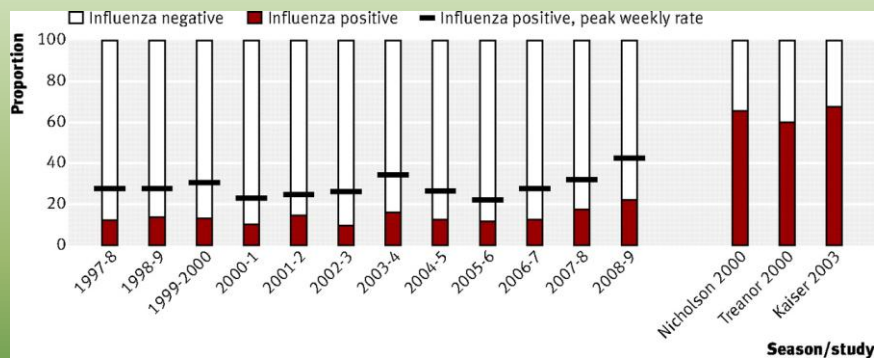
Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* **2009**;339:b3172.

- → in adults:
  - The hazard ratios for **time to alleviation of influenza-like illness symptoms** were in favour of treatment: **1.20** (95% confidence interval 1.06 to 1.35) for oseltamivir and **1.24** (1.13 to 1.36) for zanamivir.
  - **This benefit has been generalised to assume benefits for very ill people in hospital.** This seems reasonable, although it is worth remembering that **we have no data to support this**
  - published evidence is insufficient to answer the question about the effectiveness of either neuraminidase inhibitor on
    - » reducing the complications of lower respiratory tract infection
    - » antibiotic use
    - » admissions to hospital.
  - Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. **2010** Feb 17; 2:CD0012654.



- **Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations.** Arch Intern Med. **2003** Jul 28;163(14):1667-72
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden .
- Hôpital Cantonal de Genève, Geneva, Switzerland.
- **Abstract**
- **BACKGROUND:** influenza causes lower respiratory tract complications (LRTCs), particularly bronchitis and pneumonia, in both otherwise healthy adults and those with underlying conditions. The aim of this study was to assess the effect of oseltamivir treatment on the incidence of LRTCs leading to antibiotic treatment and hospitalizations following influenza illness.
- **METHODS:** We analyzed *prospectively* collected data on LRTCs and antibiotic use from 3564 subjects (age range, 13-97 years) with influenzalike illness enrolled in 10 placebo-controlled, double-blind trials of oseltamivir treatment.
- **RESULTS:** In adults and adolescents *with a proven influenza illness*, oseltamivir treatment reduced overall antibiotic use for any reason by 26.7% (14.0% vs 19.1% with placebo;  $P < .001$ ) and the incidence of influenza-related LRTCs resulting in antibiotic therapy by 55% (4.6% vs 10.3% with placebo;  $P < .001$ ). In those subjects considered at increased risk of complications, 74 (18.5%) of 401 placebo recipients developed an LRTC leading to antibiotic use compared with 45 (12.2%) of 368 oseltamivir recipients (34.0% reduction;  $P = .02$ ). Hospitalization for any cause occurred in 18 (1.7%) of 1063 placebo recipients compared with 9 (0.7%) of 1350 oseltamivir-treated patients (59% reduction;  $P = .02$ ). *In contrast, among subjects with an influenzalike illness but without a confirmed influenza infection*, the incidence of LRTCs (6.7% vs 5.3%), overall antibiotic use (19.7% vs 19.3%), or hospitalizations (1.7% vs 1.9%) was *similar between placebo and oseltamivir* recipients, respectively.
- **CONCLUSION: Oseltamivir treatment of influenza illness reduces LRTCs, antibiotic use, and hospitalization in both healthy and "at-risk" adults.**

### Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. Doshi P. *BMJ* 2009; 339:b5164



In past influenza seasons, US virological surveillance data indicate that at peak “flu season” the proportion of respiratory specimens testing positive for influenza typically reached between **25-35%**, but over the entire season, influenza viruses were found in only a minority (**14%**) of tested patients. By contrast, in the ten Roche trials analysed by Kaiser, an average **68%** of randomised patients tested positive for influenza

- **Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults.** Cochrane Database Syst Rev. **2006** Jul 19;3:CD001265
- Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D.
- → Oseltamivir 150 mg daily prevented lower respiratory tract complications (OR 0.32, 95% CI 0.18 to 0.57).

- This was criticised by **Hayashi (juillet 2009)** through the public Cochrane reviews feedback mechanism (see web extra on bmj.com). This criticism centred on one paper in particular, a meta-analysis of the effects of oseltamivir on complications of influenza (Kaiser et al). **Only two of 10 randomised sets of data had been published**, and Hayashi was concerned that information was insufficient to assess methods, reliability, and applicability of the eight remaining datasets.

- → in adults:
  - The hazard ratios for **time to alleviation of influenza-like illness symptoms** were in favour of treatment: **1.20** (95% confidence interval 1.06 to 1.35) for oseltamivir and **1.24** (1.13 to 1.36) for zanamivir.
  - **This benefit has been generalised to assume benefits for very ill people in hospital.** This seems reasonable, although it is worth remembering that **we have no data to support this**
  - published evidence is insufficient to answer the question about the effectiveness of either neuraminidase inhibitor on
    - » reducing the complications of lower respiratory tract infection
    - » antibiotic use
    - » admissions to hospital.
  - Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Feb 17; 2:CD0012654.

- **Neuraminidase inhibitors—the story behind the Cochrane review. Doshi P. *BMJ* 2009; 339:b5164**
- “Billions of dollars were spent building drug stockpiles, and **oseltamivir was elevated to the status of a public health drug.**”
- « Although billions have been spent on oseltamivir in the face of pandemic influenza, the team updating the Cochrane review of neuraminidase inhibitors in healthy adults found that **the public evidence** base for this global public health drug **was fragmented and inconsistent.**”
- “**We are no longer sure that oseltamivir offers a** therapeutic and public health policy **advantage over** cheap, over the counter drugs such as **aspirin.**”

- **Why don't we have all the evidence on oseltamivir?**
- Fiona Godlee, **editor in chief**<sup>1</sup>, Mike Clarke, **director** *BMJ* 2009; 339:b5351
- similar conclusion to the Food and Drug Administration (**FDA**) in the United States and the recent health technology assessment performed for the UK's National Institute for Health and Clinical Excellence (**NICE**), which **both conclude that there is insufficient evidence on complications**.
- "Governments around the world have spent billions of pounds on a drug that the scientific community has found itself unable to judge. "
- "Governments and international bodies have **relied heavily on the Kaiser et al analysis** and on observational studies to justify the stockpiling and widespread use of oseltamivir"

- **Roche (roche.com)** (2005): "Tamiflu delivers ... [a] **67 percent reduction** in secondary complications such as bronchitis, pneumonia and sinusitis in otherwise healthy individuals"
  - Roche.com, the global website
- **Roche (tamiflu.com)** (2009): "Treatment with TAMIFLU has **not been proven to have a positive impact** on [asthma, emphysema, other chronic lower respiratory diseases, pneumonia, other respiratory diseases, pneumonitis, and influenza-related death]"
  - footnote: "THIS [WEB]SITE IS INTENDED FOR U.S. AUDIENCES ONLY."

- Between 2004 and December 2009, Roche has fulfilled pandemic orders from governments worldwide, amounting to **350 million treatment courses of oseltamivir**.
- F. Hoffmann-La Roche Ltd expanded **annual production capacity** for oseltamivir **to 400 million treatment courses** per year to meet anticipated demand.
- In 2005, Roche donated 3 million treatment courses of oseltamivir to the WHO for their exclusive use as a 'rapid response stockpile' to contain or slow the spread of infection at the site of a pandemic outbreak. A 'regional stockpile' consisting of a further 2 million treatment courses was also donated to serve the needs of developing countries.
- Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir
- David Reddy. J Antimicrob Chemother. 2010 April; 65(suppl\_2): ii35–ii40.



- **conclusions about treatment efficacy:**
  - NAIs have modest effectiveness - **reduction of illness by about one day** - against the symptoms of influenza in otherwise healthy children or adults
  - Evidence for or against their benefit for preventing complications of influenza is insufficient
  - Treatment with NAIs **should be reserved** in specific populations and/or in special circumstances
  - adamantanes *may be considered* for treatment use *only if oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus infection is suspected.*

- patients with severe influenza (n = 356 )
- the death rate among 232 patients who received oseltamivir within 96 h after illness onset was 2.2% , compared with 5.6% among the 124 patients who did not receive such treatment ( , by Fisher's exact test).
- Lee N, Chan PKS, Choi KW, et al. Antiviral Therapy 2007;12:501–8. N. Lee, et al Clinical Infectious Diseases 2008;46:1323–1324
- The median age of the 327 adults was 77 years with laboratory-confirmed influenza
- Treatment with antiviral drugs active against influenza was associated with a **significant reduction in mortality** (odds ratio, 0.21; 95% confidence interval, 0.06–0.80; ). There was no apparent impact of antiviral therapy on length of stay in survivors.
- Antiviral Therapy and Outcomes of Influenza Requiring Hospitalization in Ontario, Canada
- Allison McGeer et al Clinical Infectious Diseases 2007;45:1568–1575

#### 4. Oseltamivir and H1N1 new variant 2009:

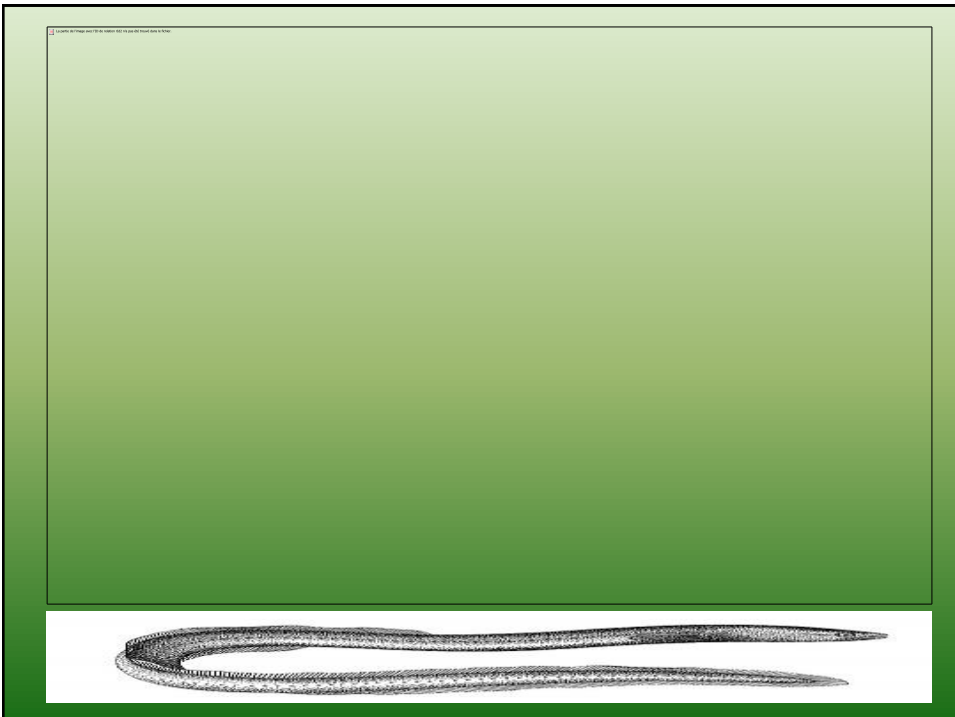
- Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China
- Hongjie Yu et al *BMJ* 2010; 341:c4779
- The median age of 1291 patients was 20 years
- Treatment with oseltamivir was associated with a significantly reduced development of radiographically confirmed pneumonia and a shorter duration of fever and viral RNA shedding.
- Though these patients benefited from treatment, the findings should be interpreted with caution as the study was retrospective and not all patients underwent chest radiography.

- **Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study.**
- Kumar D, et al *Lancet Infect Dis.* 2010 Aug;10(8):521-6. Epub 2010 Jul 9.
- 237 cases
- Median time from transplant was 3.6 years.
- Seven (8%) patients given antiviral drugs within 48 h of symptom onset were admitted to an ICU compared with 28 (22.4%) given antivirals later ( $p=0.007$ ).

- Summarised data show **benefit from neuraminidase inhibitor treatment in reducing complications, including admission to intensive care and death**, among hospitalised patients with A/H1N1 infection. These data were collected during the current pandemic in the United States and Mexico without industry funding.
- Uyeki T. *Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic*
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al, 2009 *Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med*2009;361:1935-44
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, et al. *Critically ill patients*
- **the benefits of treatment with neuraminidase inhibitors outweigh the risk of adverse events among people who present with severe disease or who have risk factors for developing severe disease.**
- The truth about Tamiflu?
- **Neuraminidase inhibitors in pandemic A/H1N1 flu**
- J Todd Weber et al *BMJ* 2010;340:c130

## Conclusions:

- Oseltamivir: à réserver
  - aux cas sévères documentés
  - Aux patients susceptibles de développer cas sévères
    - (groupes à risque à re-définir: femmes enceintes, obésité, enfants,...)
  - En prophylaxie ciblée
- Problème de résistance: à surveiller
- Problème de diagnostic: à améliorer
- Priorité: vaccination



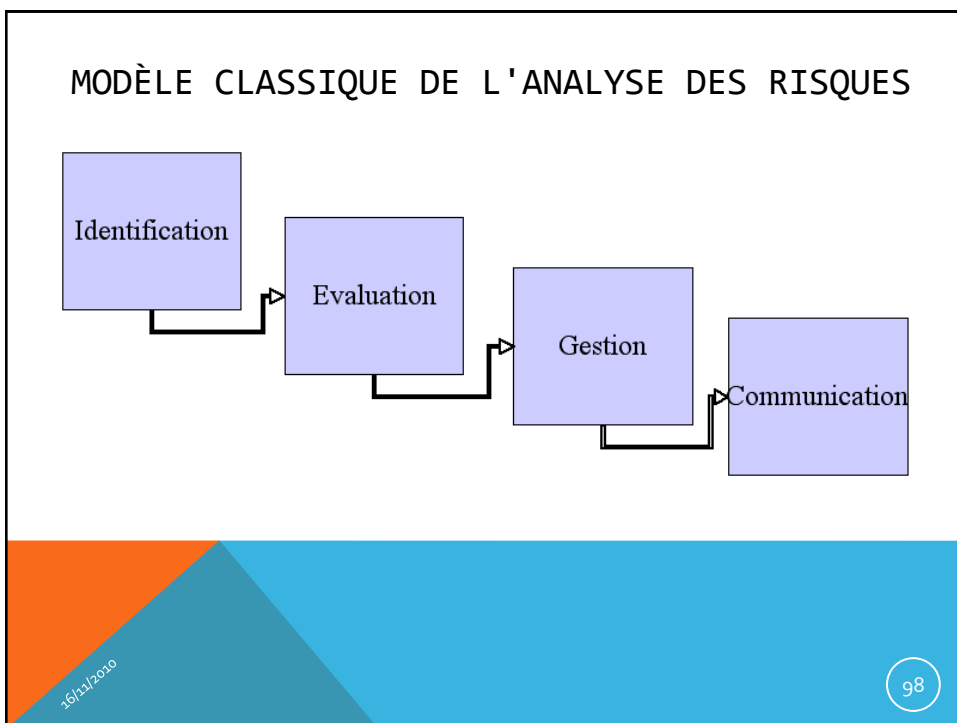


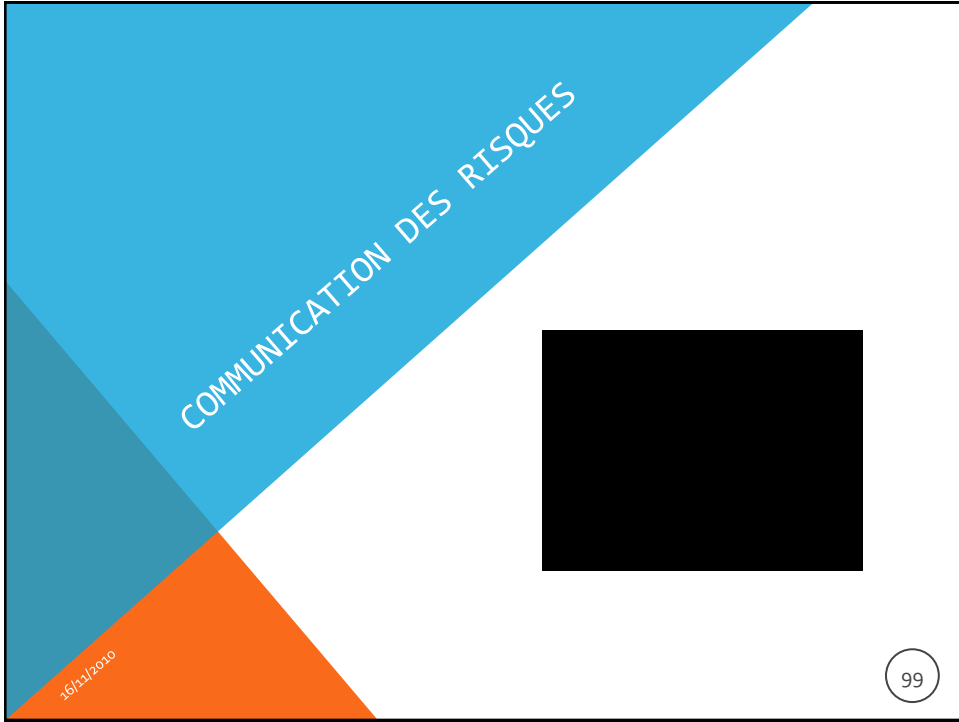
# 4. H1N1 ET ANALYSE DES RISQUES

PROF. SÉBASTIEN BRUNET - SPIRAL-ULG

19/11/2010

97



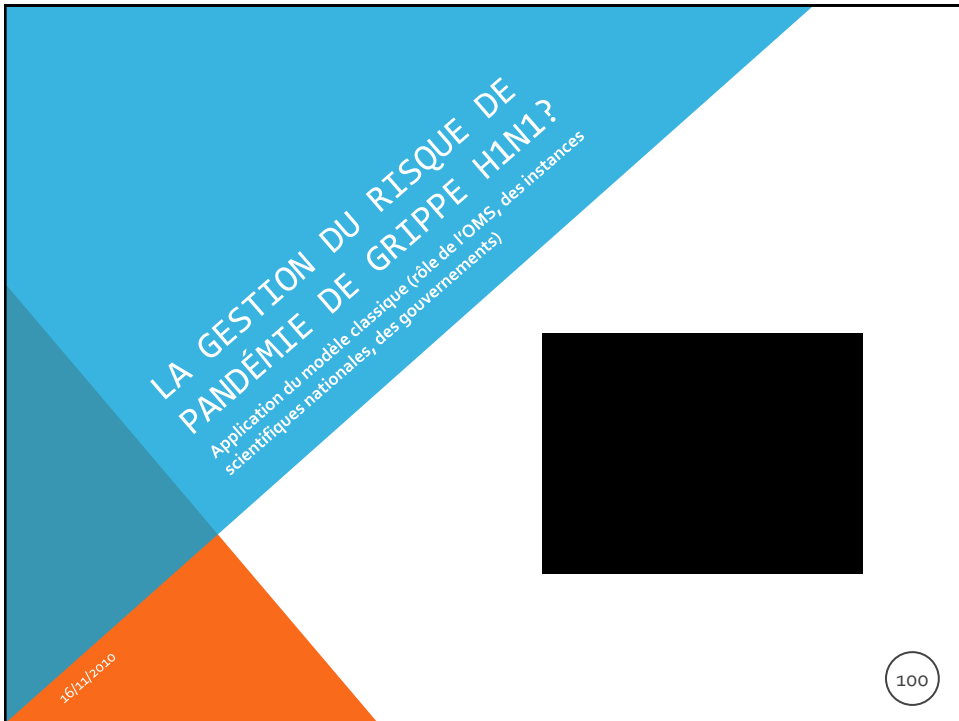


COMMUNICATION DES RISQUES

16/11/2010

99

This slide features a blue diagonal banner with the text 'COMMUNICATION DES RISQUES'. The background is white with a blue and orange triangular graphic in the bottom-left corner. A black rectangular box is positioned on the right side of the slide. A small circle containing the number '99' is located in the bottom-right corner.



LA GESTION DU RISQUE DE PANDÉMIE DE GRIPPE H1N1?

Application du modèle classique (rôle de l'OMS, des instances scientifiques nationales, des gouvernements)

16/11/2010

100

This slide features a blue diagonal banner with the text 'LA GESTION DU RISQUE DE PANDÉMIE DE GRIPPE H1N1?'. Below the banner, the text 'Application du modèle classique (rôle de l'OMS, des instances scientifiques nationales, des gouvernements)' is written in a smaller font. The background is white with a blue and orange triangular graphic in the bottom-left corner. A black rectangular box is positioned on the right side of the slide. A small circle containing the number '100' is located in the bottom-right corner.

## APPLICATION DU MODÈLE CLASSIQUE D'ANALYSE DES RISQUES...

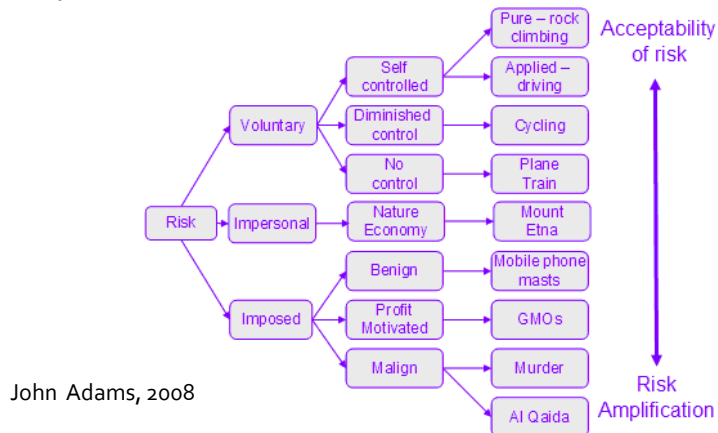
- Echec des mesures prises par les pouvoirs publics
- En France, 8% de personnes vaccinées (75% prévus)
- Mobilisation importante sur Internet :
  - Groupe Facebook « Pas vacciné contre la grippe A et toujours en vie » : 800.000 membres
- Théories du complot
- Critique des mesures prises par les gouvernements et remise en cause de l'OMS

Quelles explications à ces phénomènes de résistance?

19/11/2010

101

## H1N1, VACCINATION ET PERCEPTION DES RISQUES

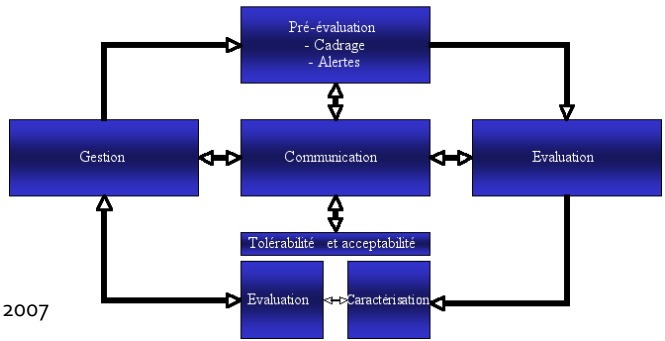


19/11/2010

102

# H1N1, VERS UN AUTRE MODÈLE D'ANALYSE DES RISQUES

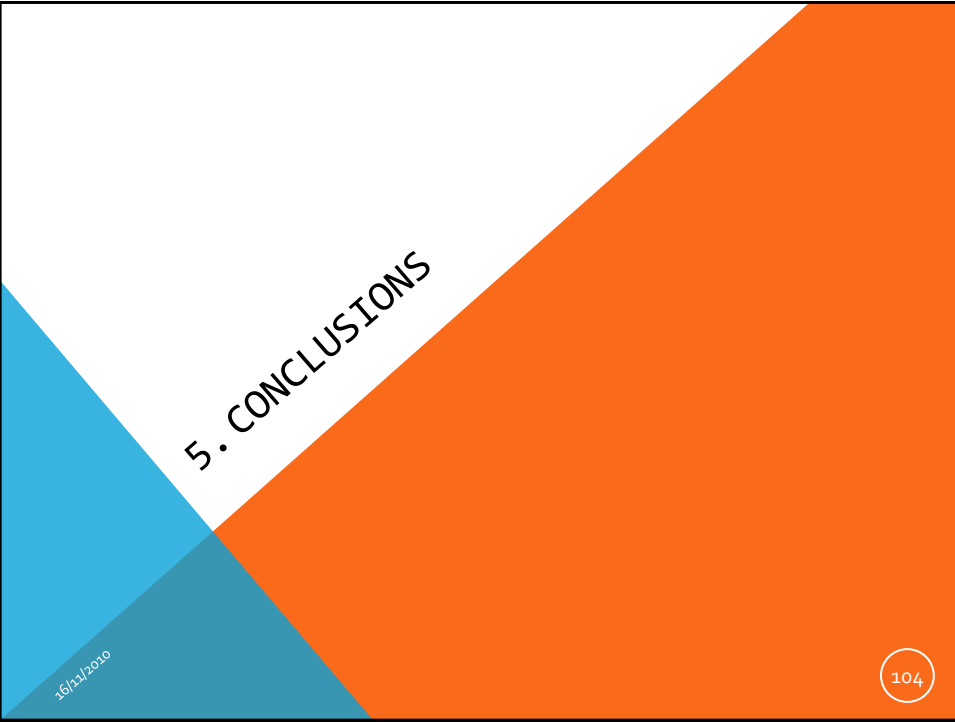
## Risk Governance Framework



O. Renn, 2007



# 5. CONCLUSIONS



## LEÇONS À TIRER : FAIBLESSES

### INTERNATIONALES

#### Menace mondiale ↔ stratégies nationales ?

- Pas de gestion des priorités : vaccins et antiviraux → les plus riches d'abord

### NATIONALES

#### Pas de « force de réflexion rapide » (P.Lagadec)

- Lignes directrices stratégiques
- Acteurs clés
- Pièges

19/11/2010

105

## RELATIONS MG/POUVOIRS PUBLICS : LE +



#### Emergence d'un nouvel interlocuteur de santé publique : le cercle

- Risque de la confiance

#### « Anarchie pragmatique »

#### Dialogue souple entre des intervenants qui ne se connaissaient pas et qui ont des modes de fonctionnement totalement différents

- Gestion décentralisée

#### Description théorique du fonctionnement des PCLS avec les MG

Débriefing Grippe A/H1N1. FAMGB, 27/3/2010

19/11/2010

106

## RELATIONS MG/POUVOIRS PUBLICS : LE -



### Charge de travail dans la délivrance exclusive des médicaments antiviraux et des masques

### Souhait d'une politique de communication claire et validée

- Envers les médecins et pharmaciens
- Entre MG et hôpitaux
- Envers la population

### Enregistrement des vaccins

- Sécurisé
- Performant
- Ouvert aux adaptations
- Accepté par tous

Débriefing Grippe A/H1N1. FAMGB, 27/3/2010

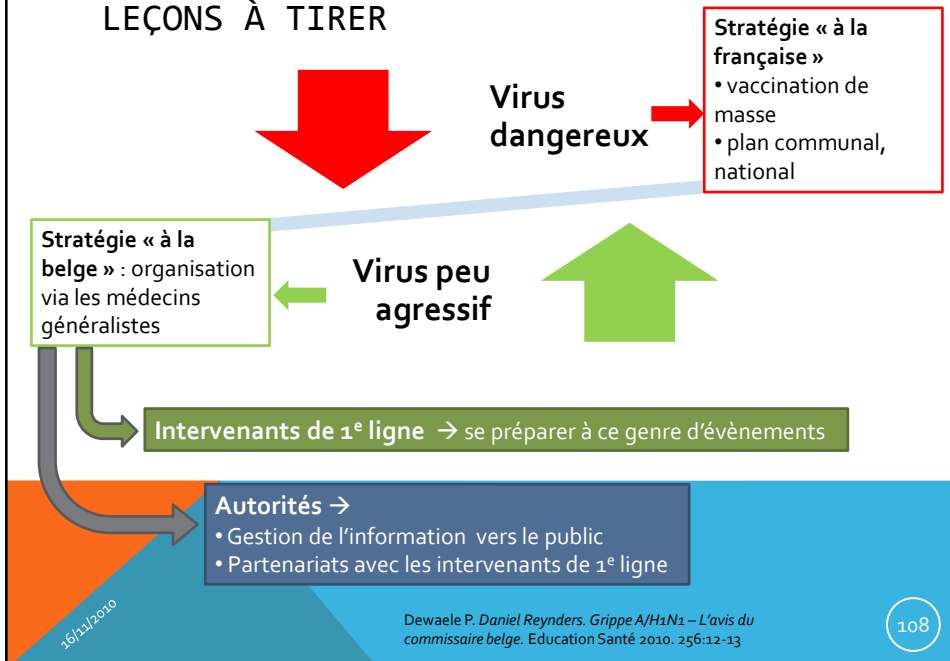
« Nous maintenons notre idée de pouvoir loger la banque de données 'vaccination', suivie par d'autres sans doute, sur un serveur autonome maîtrisé par la profession. Il s'agit là d'une exigence incontournable pour que les médecins puissent avoir toute confiance dans les développements futurs »

Philippe Vandermeeren, GBO

19/11/2010

107

## LEÇONS À TIRER



Dewaele P. Daniel Reynders. Grippe A/H1N1 – L'avis du commissaire belge. Education Santé 2010. 256:12-13

108

19/11/2010

## CONCLUSION

Si le scientifique dit au politique :

« *ça peut être grave* »

« *ça peut devenir une pandémie* »

« *ça peut tuer des millions de personnes* »

« *ça peut...* »

**Que doit « faire » le politique ?**

Il faut prendre du recul, analyser la crise, mettre en place les outils nécessaires à une évaluation rapide de la menace...  
pour les prochaines crises...

16/11/2010

109

## MESSAGES À RETENIR – VOLET MÉDICAL

1. Informer correctement le public passe (entre autres) par les MG
2. La vaccination des professionnels de santé est hautement souhaitable
3. Perte progressive d'efficacité des médicaments antiviraux (amantadine, inhibiteurs des neuraminidases – Tamiflu®). Peu d'intérêt de ces molécules en prophylaxie
4. Le message de la firme productrice du Tamiflu® est ambigu et/ou incomplet quant à son efficacité curative

## MESSAGES À RETENIR – VOLET SOCIOPOLITIQUE

5. **Construction classique du modèle d'analyse des risques : le public et le monde médical ne se comportent pas comme attendu**
6. **Amplification du risque perçu**
  - Risque perçu + important s'il est imposé (vaccin)
  - Plus de résistance si notion de profit financier
7. **Peu de communication entre décideurs et bénéficiaires → développer des méthodes participatives, ne pas aggraver la charge de travail**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION