



Grippe : la face cachée de l'iceberg
**Que sait-on des formes
extra-respiratoires de la grippe ?**

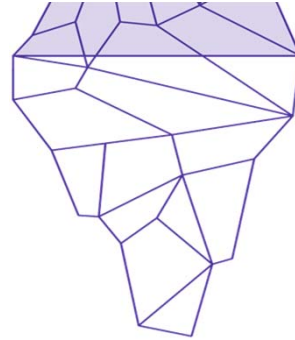


Journées Nationales d'Infectiologie
5 juin 2019 – Lyon

Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement,
et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique

SANOPI PASTEUR 

Florent Valour, MCU-PH



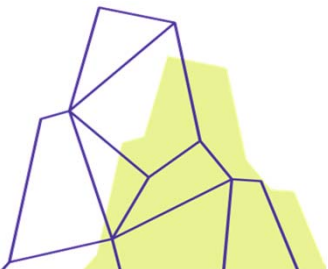
Coordonnées

- Maladies Infectieuses et Tropicales
- Hospices Civils de Lyon
- Université Claude Bernard Lyon 1 - INSERM U1111
- Lyon, France

Liens d'intérêt

- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents : Sanofi Pasteur
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès : Amgen, Astellas, Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur, Viiv
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique : non
- Investigateur principal d'une recherche ou étude clinique : non

2



JNI 2019

Sanofi Pasteur Europe S.A.S- R.C.S. Lyon B 821 177 425 – FRAN000002685 FSAFR.SAPAS.19.05.0900 - Mai 2019

SANOPI PASTEUR 

Grippe : la face cachée de l'iceberg



- **Atteintes respiratoires**

- *Consultations, passages aux urgences, hospitalisations, réanimation, décès*

- **Atteintes extra-respiratoires directes**

- Myosites, cardiaques, neurologiques...

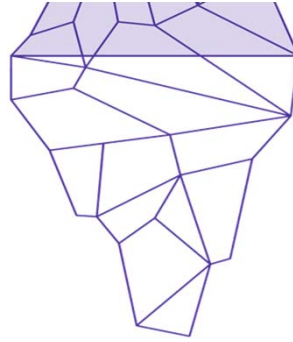
- **Pathologies associées**

- Accidents cardiovasculaires

- **Décompensations de comorbidités**

- Diabète, insuffisance cardiaque, BPCO, asthme...

- **Perte d'autonomie**



Myosite et rhabdomyolyse

- **Douleurs musculaires fréquentes : syndrome grippal**
- **Myosites plus rares, surtout chez l'enfant [1-6]**
 - Douleurs musculaires intenses, élévation des CPK
 - Insuffisance rénale secondaire décrite [2,4-6]
- **H1N1 : 505 patients hospitalisés en ICU**
- **24% d'élévation de CPK (≥ 500) [7]**
 - Insuffisance rénale et EER (x 2)
 - Atteintes respiratoires sévères et VM (x 2)
- **Physiopathologie peu connue**
- **Virus viral isolé de prélèvements musculaires [3]**
- **Récepteurs viraux sur myocytes et cycle réplcatif [8]**

Clinical Nephrology, Vol. 66 – No. 3/2006 (166-170)

Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure

M. Abe¹, T. Higuchi¹, K. Okada¹, K. Kaizu² and K. Matsumoto¹

- 2002-2004 : 6 hommes (17-67 ans) non vaccinés
- Grippe A (n=5)
- 4 dialysés

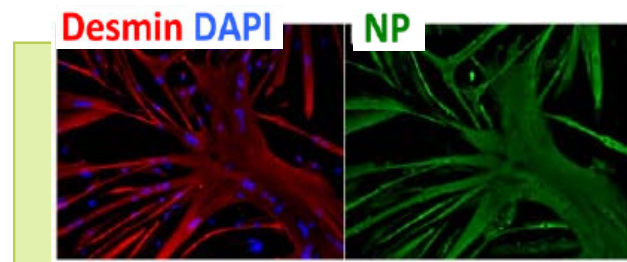
Intensive Care Med (2012) 38:1152–1161
DOI 10.1007/s00134-012-2568-5

ORIGINAL

Bárbara Borgatta
Marcos Pérez
Loreto Vidaur
Leonardo Lorente
Lorenzo Socías
Juan Carlos Pozo
José Garnacho-Montero
Jordi Rello

Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection

4



1. Dietzman et al. Pediatrics 1976; 2. Naderi et al. Am J Med Sci 2006; 3. Gamboa et al. Neurology 1979; 4. Dell et al. Pediatr Nephrol 1997; 5. Cunningham et al. JAMA 1979; 6. Abe et al. Clin Nephrol 2006; 7. Borgatta et al. Intensive Care Med. 2012; 8. Desdoutis et al. PLoS ONE 2013

Atteintes cardiaques

Atteintes cardiaques : myosite, myocardite

Prévalence difficile à estimer

Jusqu'à 10% des patients grippés [1]

2-10% des myopéricardites virales documentées

- US [2] : 5/239 PCR virales +
- Italie [3] : 2/20 PCR virales +

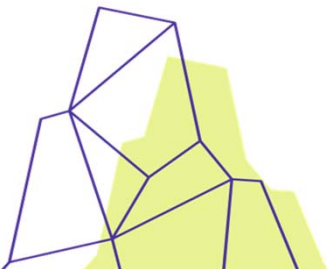
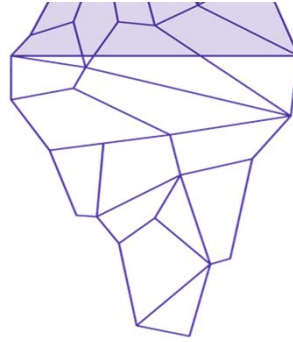
Début à J4-J9

Ré-aggravation des signes respiratoires
Cas de myocardites fulminantes

1. Mamas et al. Int J Cardiol 2008; 2. Bowles et al. J Am Coll Cardiol 2003; 3. Calabrese et al. Mod Pathol 2004

JNI 2019

SANOVI PASTEUR 



Atteintes cardiaques

Atteintes cardiaques : myosite, myocardite

• Anomalies enzymatiques

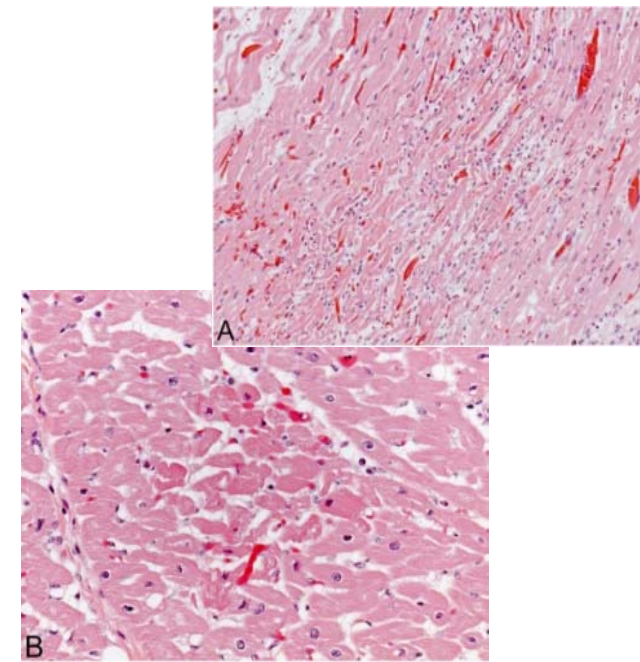
- 152 adultes, 60 centres US : 12% [1]
- 96 adultes, Japon : 11,4% [2]
- Pas de corrélation clinique/ECG systématique [2]
- Moins fréquent chez l'enfant [3]

• Anomalies ECG [4]

- 30 adultes sains
- Signes ECG : 53%, 33%, 27% et 23% à J1, J4, J11 et J28
- Pas de corrélation clinique/ECG/ETT systématique

• Anomalies histologiques [5]

- 45 patients décédés de grippe B
- 69% (20/29) d'atteinte myocardique dont 50% de myocardite certaine
- IHC : pas d'Ag viral détecté

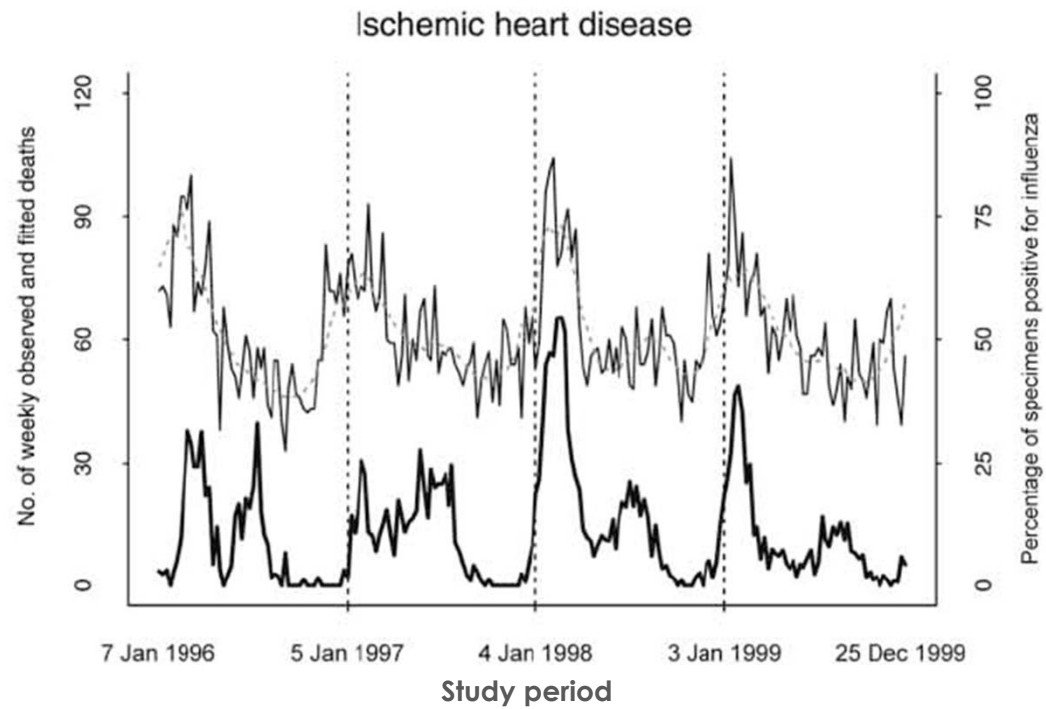


6

1. Greaves et al. Arch Intern Med 2003; 2. Kaji et al. Intern Med 2001; 3. Moore et al. Pediatrics 2006; 4. Ison et al. CID 2005; 5. Paddock et al. JID 2012

Atteintes cardiaques

Cardiopathie ischémique, SCA



Chine, 1996-1999

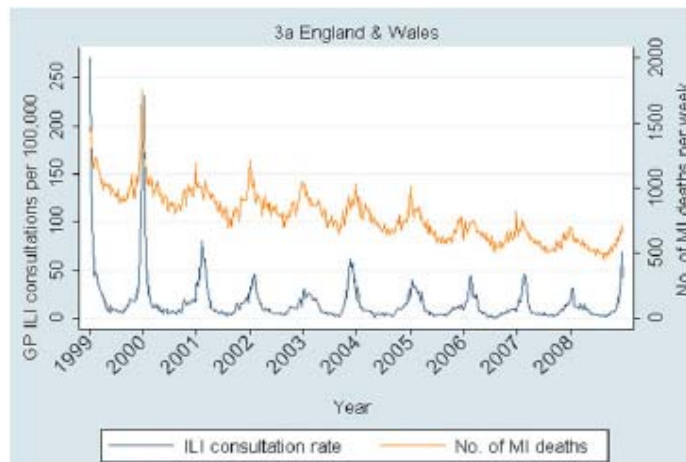
Wong et al. Clin Infect Dis 2004

JNI 2019

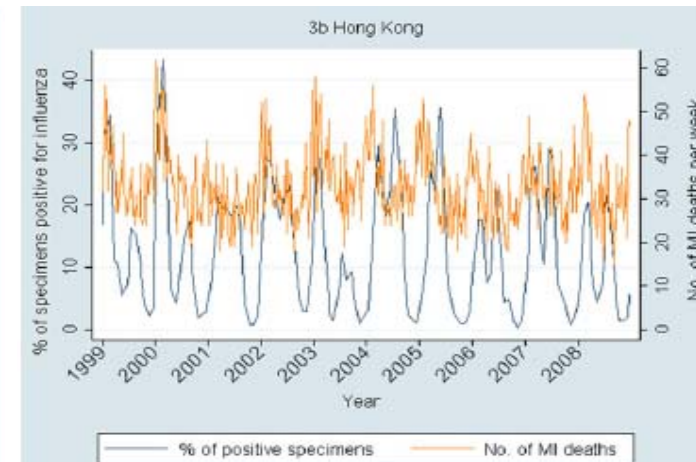
Atteintes cardiaques

Cardiopathie ischémique, SCA

- **Données épidémiologiques observationnelles**
- **Corrélation des données hebdomadaires 1998-2008**
 - Surveillance clinique et biologique grippe
 - Température
 - SCA



Angleterre et Pays de Galles
Mortalité attribuable : 3,1-3,4%



Hong Kong
Mortalité attribuable : 3,9-5,6%

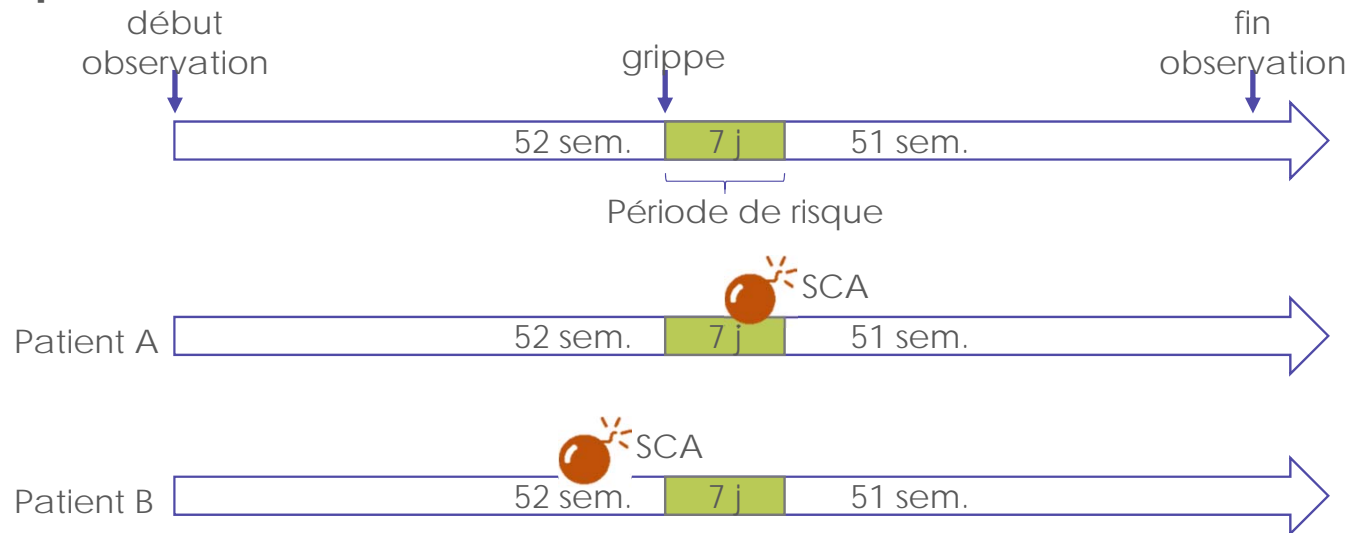
Warren-Gash et al. J Infect Dis 2011

JNI 2019

Atteintes cardiaques

Cardiopathie ischémique, SCA

- **Séries de cas de type 'self-controlled'**
- **Observation de patients ayant SCA + grippe**
- **Comparaison d'incidence des SCA pendant la période d'observation et la période à risque**



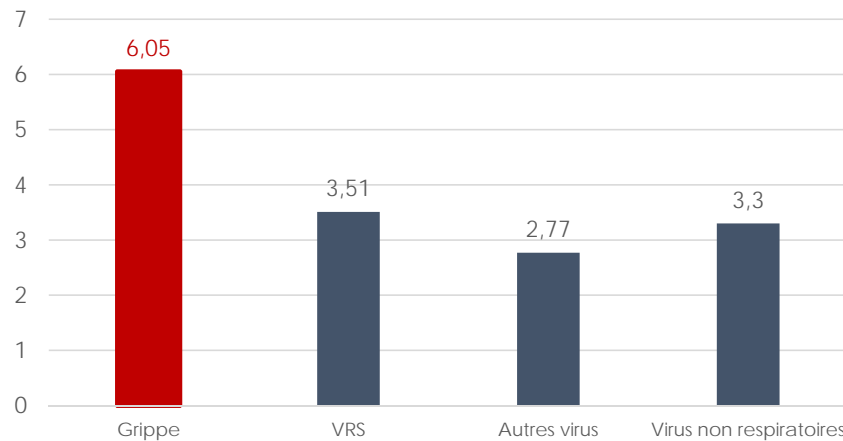
Kwong et al. N Engl J Med 2018

JNI 2019

Atteintes cardiaques

Cardiopathie ischémique, SCA

- **Adultes ≥ 35 ans**
- **364** hospitalisations < ou > 1 an après grippe confirmée
- **Incidence hospitalisation pour SCA x 6** [IC 95% : 3,9 ; 9,5] dans les 7 jours suivant le diagnostic de grippe



Primary analysis: risk interval, days 1-7	6.05 (3.86-9.50)
Days 1-3	6.30 (3.25-12.22)
Days 4-7	5.78 (3.17-10.53)
Days 8-14	0.60 (0.15-2.41)
Days 15-28	0.75 (0.31-1.81)

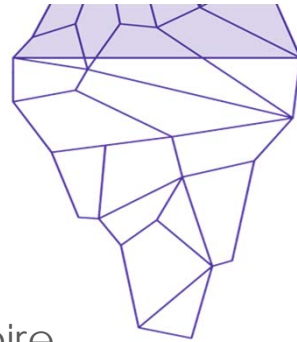
Sous-groupes les plus à risque (NS)

- Sujets âgés
- Grippe B
- 1^{er} épisode de SCA

Kwong et al. N Engl J Med 2018

JNI 2019

Atteintes cardiaques

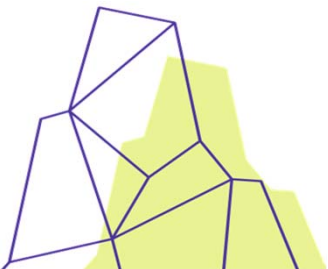


Cardiopathie ischémique, SCA

- **3927 adultes > 40 ans** avec 1^{er} épisode de SCA + consultation pour infection respiratoire aiguë (janv. 03 – juill. 09)
- **Incidence SCA x 4,2** [IC 95% : 3,2 ; 5,3] dans les 3 jours suivant la consultation

Adjusted Incidence Ratio (95% Confidence Interval), by Period of Infection Risk in Days*

Model	1-3 (n = 52)	P ^b	4-7 (n = 44)	8-14 (n = 48)	15-28 (n = 80)	29-91 (n = 262)	Baseline (n = 3441)
Overall	4.19 (3.18-5.53)		2.69 (1.99-3.63)	1.66 (1.24-2.23)	1.41 (1.12-1.77)	1.05 (.92-1.21)	1.00
Sex							
Men	4.32 (3.02-6.19)	.82	2.01 (1.28-3.16)	1.28 (.83-1.97)	1.39 (1.03-1.89)	0.99 (.82-1.19)	1.00
Women	4.05 (2.62-6.27)		3.66 (2.45-5.46)	2.22 (1.50-3.29)	1.44 (1.01-2.06)	1.16 (.94-1.43)	1.00
Age, y							
<60 y	1.46 (.47-4.55)		1.46 (.54-3.91)	1.88 (.97-3.65)	1.50 (.88-2.56)	0.84 (.59-1.21)	1.00
60-69 y	3.93 (2.15-7.18)	.13 ^c	1.89 (.89-4.00)	1.09 (.51-2.30)	0.96 (.54-1.71)	1.03 (.77-1.38)	1.00
70-79 y	4.14 (2.47-6.95)	.1 ^c	3.55 (2.18-5.78)	2.31 (1.45-3.66)	1.81 (1.23-2.65)	0.96 (.73-1.26)	1.00
≥80 y	5.94 (3.90-9.04)	.023 ^c	3.18 (1.93-5.25)	1.40 (.79-2.48)	1.35 (.88-2.07)	1.31 (1.04-1.66)	1.00
Infarction type							
STEMI	4.66 (3.04-7.15)	.53	1.76 (.97-3.21)	1.77 (1.12-2.80)	1.13 (.74-1.71)	0.98 (.78-1.23)	1.00
NSTEMI	3.89 (2.71-5.60)		3.25 (2.30-4.60)	1.60 (1.10-2.33)	1.58 (1.20-2.09)	1.10 (.93-1.31)	1.00
History of vascular disease							
No	4.32 (3.10-6.02)	.73	3.00 (2.12-4.25)	1.68 (1.18-2.39)	1.37 (1.03-1.82)	0.99 (.83-1.17)	1.00
Yes	3.89 (2.35-6.42)		2.03 (1.11-3.69)	1.62 (.97-2.72)	1.49 (1.00-2.21)	1.19 (.95-1.51)	1.00



Atteintes cardiaques

Cardiopathie ischémique, SCA

- **3927 adultes > 40 ans** avec 1^{er} épisode de SCA + consultation pour infection respiratoire aiguë (janv. 03 – juill. 09)
- **Incidence SCA x 4,2** [IC 95% : 3,2 ; 5,3] dans les 3 jours suivant la consultation

Si présence d'au moins 1 indicateur* d'infection grippale : RR x 5,4

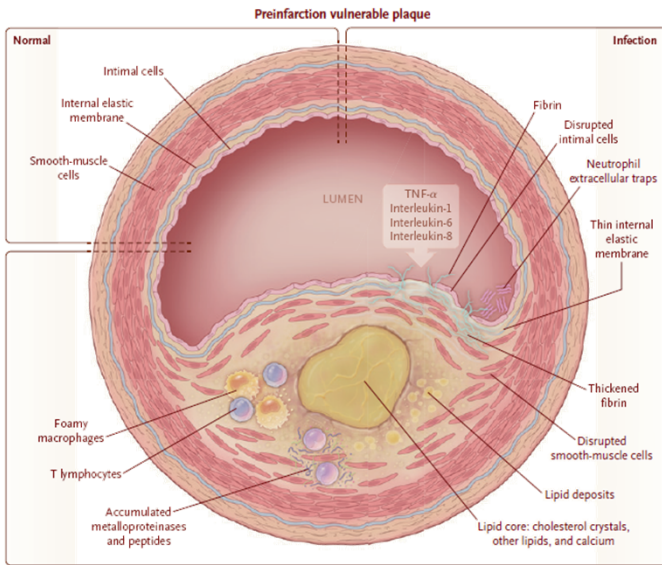
* Indicateur : infection dans les 4 semaines suivant le pic épidémique, codage pour syndrome grippal, non vaccinés

Variable	ARIs, No.	1-3	P ^b
ARI onset within 2 weeks of peak ^a			
Yes	1278	7.79 (4.71-12.90)	.006
No	6847	3.32 (2.37-4.65)	
ARI onset within 3 weeks of peak ^a			
Yes	1733	5.95 (3.60-9.81)	.091
No	6392	3.54 (2.53-4.95)	
ARI onset within 4 weeks of peak ^a			
Yes	2226	6.34 (4.13-9.72)	.016
No	5899	3.16 (2.19-4.57)	
Code			
ILI	410	7.31 (2.72-19.64)	.26
General ARI	7796	4.03 (3.02-5.38)	
Vaccination status			
Unvaccinated	1590	4.15 (2.20-7.83)	
Residual protection	1466	4.30 (2.29-8.07)	.94 ^c
Vaccinated	5069	3.99 (2.79-5.70)	.91 ^c
No. of indicators ^d			
0	3433	2.38 (1.37-4.11)	
1	3771	5.53 (3.88-7.88)	.011 ^e
2 or 3 ^f	921	4.31 (1.92-9.68)	.23 ^e
≥1	4692	5.39 (3.89-7.45)	.012 ^e

Warren-Gash et al. J Infect Dis. 2012

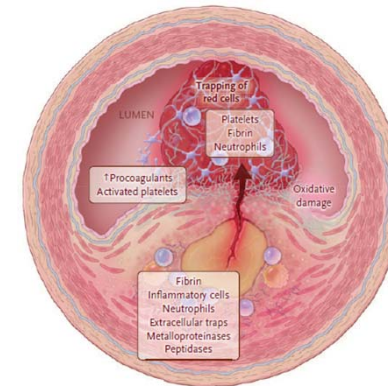
JNI 2019

Atteintes cardiaques

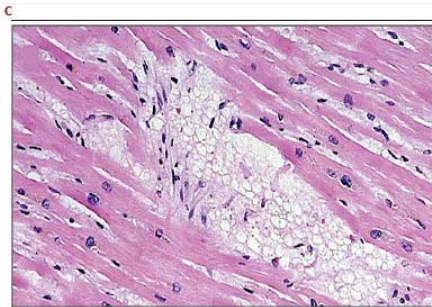


SCA de type 1

Inflammation \rightarrow exposition fibrine, rupture intimale

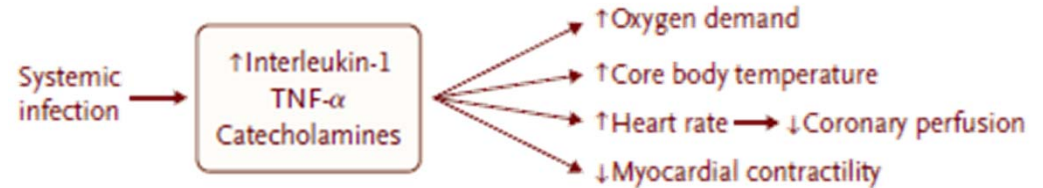


Lésions virales directes ?



SCA de type 2

Inflammation \rightarrow insuffisance coronarienne fonctionnelle



Musher et al. N Engl J Med 2019

JNI 2019

Atteintes cardiaques

Impact de la vaccination

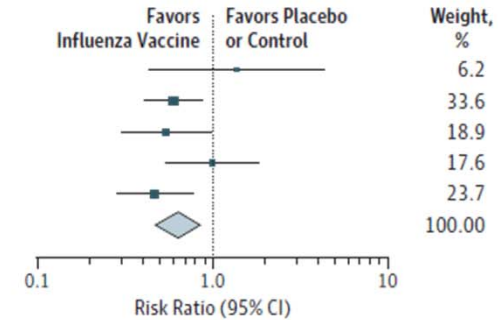
- Evènement cardiovasculaire majeur

Critère composite :

- Mortalité cardiovasculaire
- SCA
- Insuffisance cardiaque
- AVC

Study	Influenza Vaccine		Placebo or Control		Risk Ratio (95% CI)
	No. of Events	Total Participants	No. of Events	Total Participants	
Govaert et al, ⁴¹ 1994	7	927	5	911	1.38 (0.44-4.32)
FLUVACS, ^{20,21} 2004	32	145	54	147	0.60 (0.41-0.87)
FLUCAD, ^{22,23} 2008	16	325	30	333	0.55 (0.30-0.98)
De Villiers et al, ⁴² 2009	20	1620	20	1622	1.00 (0.54-1.85)
Phrommintikul et al, ²⁴ 2011	20	221	42	218	0.47 (0.29-0.77)
Total (95% CI)	95	3238	151	3231	0.64 (0.48-0.86)

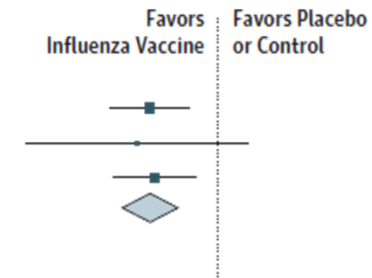
Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2_4=5.59$, ($P=.23$); $I^2=28\%$
 Test for overall effect: $Z=2.93$ ($P=.003$)



- Syndrome coronarien aigu

Study	Influenza Vaccine		Placebo or Control		Risk Ratio (95% CI)
	No. of Events	Total Participants	No. of Events	Total Participants	
Recent ACS					
FLUVACS, ^{20,21} 2004	18	96	41	97	0.44 (0.28-0.71)
FLUCAD, ^{22,23} 2008	3	83	7	74	0.38 (0.10-1.42)
Phrommintikul et al, ²⁴ 2011	20	221	42	218	0.47 (0.29-0.77)
Subtotal (95% CI)	41	400	90	389	0.45 (0.32-0.63)

Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2_2=0.09$, ($P=.96$); $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $Z=4.68$ ($P<.001$)

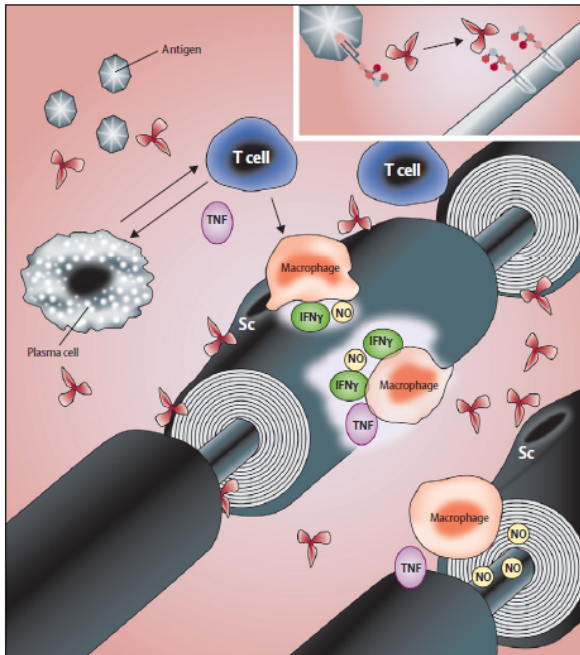


Udell et al. JAMA 2013

JNI 2019

Atteintes neurologiques

Syndrome de Guillain-Barré [1]



- Arguments épidémiologiques
- Association temporelle
- Association sérologique

Vaccination seasons	Study location	Study design	Outcomes and conclusions
Sivadon-Tardy et al ⁶	1996-2004 Paris, France	Time-series method single-centre study based on reports of influenza-like illnesses by surveillance networks to assess correlation between monthly incidence of GBS	Association between monthly incidence of GBS and influenza-like illnesses. 10 (14%) of 73 GBS patients had serological evidence of recent influenza A and four (5%) of 73 had serological evidence of influenza B
Sivadon-Tardy et al ⁷	1996-2001 Paris, France	Single regional reference centre case series	GBS cases after unidentified infections characterised by respiratory disorders and influenza-like syndromes (60%) peaked in winter months
Tam et al ⁸	1991-2001 UK	Case-control study of data from the UK General Practice Research Database	18-fold increased risk of GBS after influenza-like illnesses
Tam et al ⁸	1993-2002 England	Time-series method to study correlation between weekly incidence of laboratory-confirmed influenza reports and hospital admissions for GBS	Association between weekly numbers of laboratory-confirmed influenza A cases and hospital admissions
Stowe et al ⁹	1990-2005 UK	Self-controlled case series method to assess data from primary-care database	Increased relative incidence of GBS within 90 days of influenza-like illnesses, greatest within 30 days

GBS- Guillain-Barré syndrome.

Table 1: Guillain-Barré syndrome after influenza infection

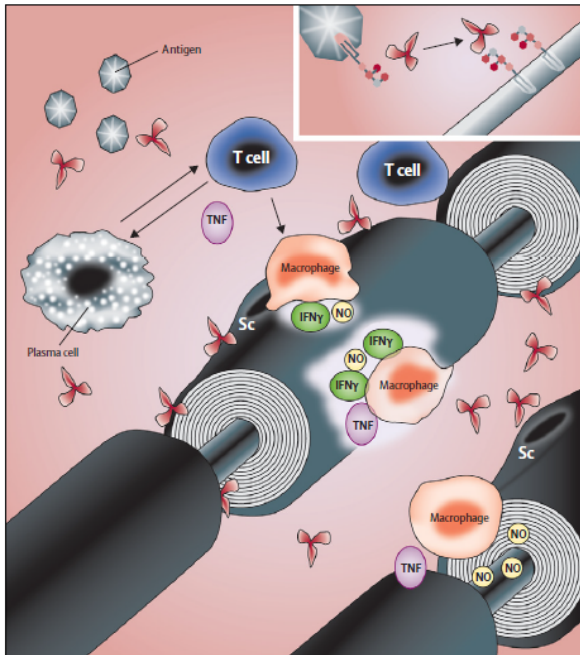
RR x 3-18 dans les 2 à 3 mois suivant la grippe

Lehmann et al. Lancet Infect Dis. 2010

JNI 2019

Atteintes neurologiques

Syndrome de Guillain-Barré [1]



- Arguments épidémiologiques
- Association temporelle
- Association sérologique

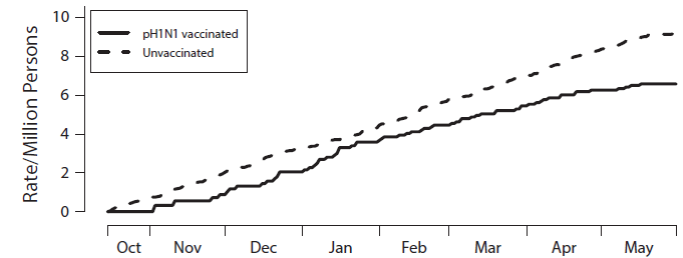
Vaccination seasons	Study location	Study design	Outcomes and conclusions
Sivadon-Tardy et al ⁶	1996-2004 Paris, France	Time-series method single-centre study based on reports of influenza-like illnesses by surveillance networks to assess correlation between monthly incidence of GBS	Association between monthly incidence of GBS and influenza-like illnesses. 10 (14%) of 73 GBS patients had serological evidence of recent influenza A and four (5%) of 73 had serological evidence of influenza B
Sivadon-Tardy et al ⁷	1996-2001 Paris, France	Single regional reference centre case series	GBS cases after unidentified infections characterised by respiratory disorders and influenza-like syndromes (60%) peaked in winter months
Tam et al ⁸	1991-2001 UK	Case-control study of data from the UK General Practice Research Database	18-fold increased risk of GBS after influenza-like illnesses
Tam et al ⁸	1993-2002 England	Time-series method to study correlation between weekly incidence of laboratory-confirmed influenza reports and hospital admissions for GBS	Association between weekly numbers of laboratory-confirmed influenza A cases and hospital admissions
Stowe et al ⁹	1990-2005 UK	Self-controlled case series method to assess data from primary-care database	Increased relative incidence of GBS within 90 days of influenza-like illnesses, greatest within 30 days

GBS- Guillain-Barré syndrome.

Table 1: Guillain-Barré syndrome after influenza infection

**RR x 3-18 dans les 2 à 3 mois
suivant la grippe**

*versus 1 cas supplémentaire
par million de doses vaccinales... [1-2]*



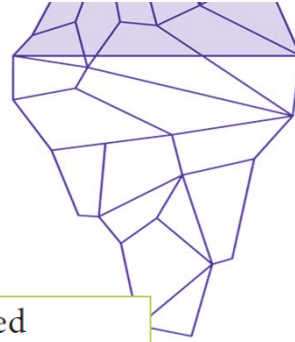
1. Lehmann et al. Lancet Infect Dis. 2010; 2. Vellozzi et al. Clin Infect Dis & Am J Public Health 2014

Atteintes neurologiques

Méningite, encéphalite...

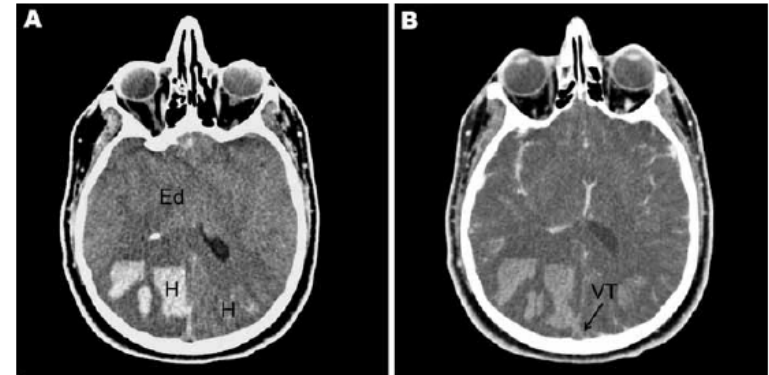
Encéphalopathie associée à la grippe [1-5]

- Rare
 - Enfants : 1-4 cas / 100 000 personnes-années
 - Mortalité : 30-50%
 - Peu de cas documentés chez l'adulte
-
- **13 cas pendant 3 périodes épidémiques**



The Spectrum and Burden of Influenza-Associated Neurological Disease in Children: Combined Encephalitis and Influenza Sentinel Site Surveillance From Australia, 2013–2015

Philip N. Britton,^{1,2,3} Christopher C. Blyth,^{4,5,6,7} Kristine Macartney,^{1,2,3,8} Russell C. Dale,^{1,3} Jean Li-Kim-Moy,^{1,3,9} Gulam Khandaker,^{1,3} Nigel W. Crawford,^{8,10} Helen Marshall,¹¹ Julia E. Clark,^{12,13} Elizabeth J. Elliott,^{1,14} Robert Booy,^{1,2,3,8} Allen C. Cheng,^{15,16} and Cheryl A. Jones^{1,2,3,8,18}, for the Australian Childhood Encephalitis (ACE) Study Investigators, Influenza Complications Alert Network (FluCAN) Investigators, and Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance (PAEDS) Network



26 ans, immunocompétent
Coma, thrombose SLS + 3 hématomes
PCR A(H1N1)2009+ / cerveau (LCR et poumon négatifs)

17

1. Simon et al. Emerg Infect Dis 2013; 2. Steinger et al. Clin Infect Dis 2003; 3. Newland et al. J Pediatr 2007; 4. Studahl et al. J Clin Virol 2003; 5. Britton et al. Clin Infect Dis 2017

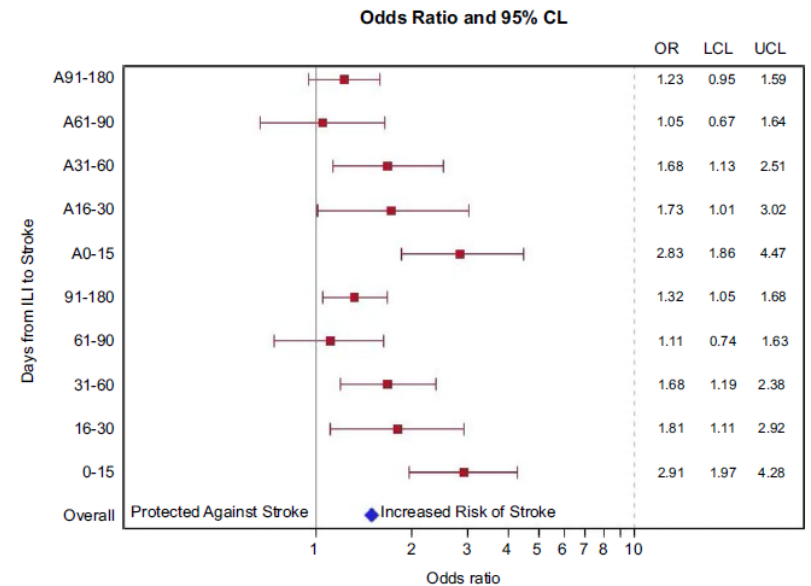
Atteintes neurologiques

Accident vasculaire cérébral

- **36 975 AVC**
- **554 exposés** (consultation SAU pour infection respiratoire < 1 an)
- **Incidence AVC x 3** [IC 95% :1,9 ; 4,5] dans les 15 jours suivant l'infection respiratoire
- **FR de l'association : âge jeune (OR : -7% / 10 ans)**

Table 4. Risk of ischemic stroke after influenza-like illness,

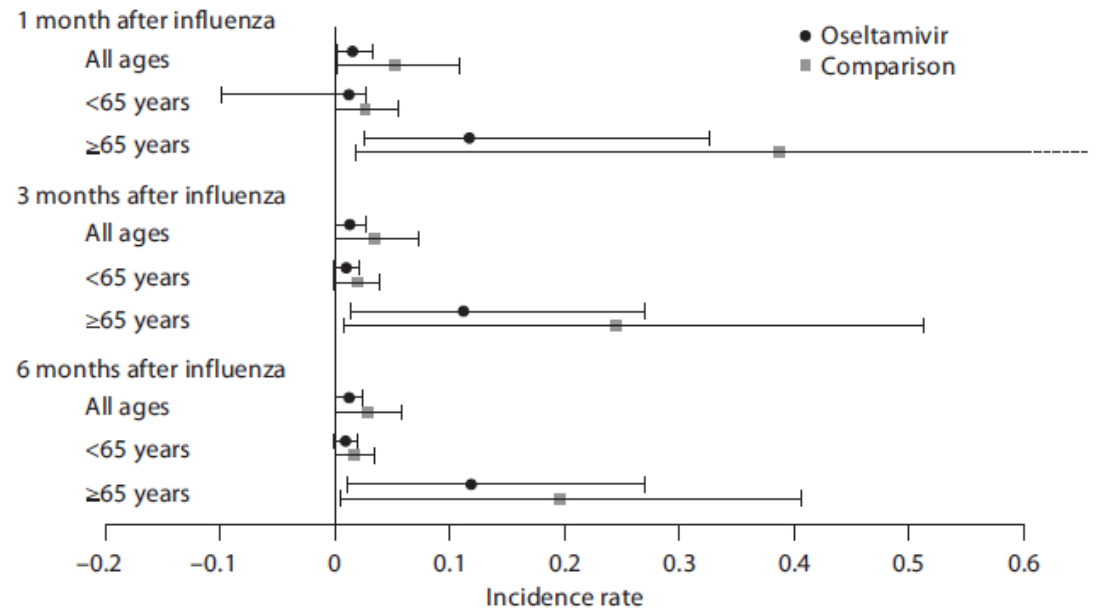
	Overall
0–15 days	2.88 (1.86–4.47)
15–30 days	1.73 (0.99–3.00)
30–60 days	1.68 (1.13–2.51)



Atteintes neurologiques

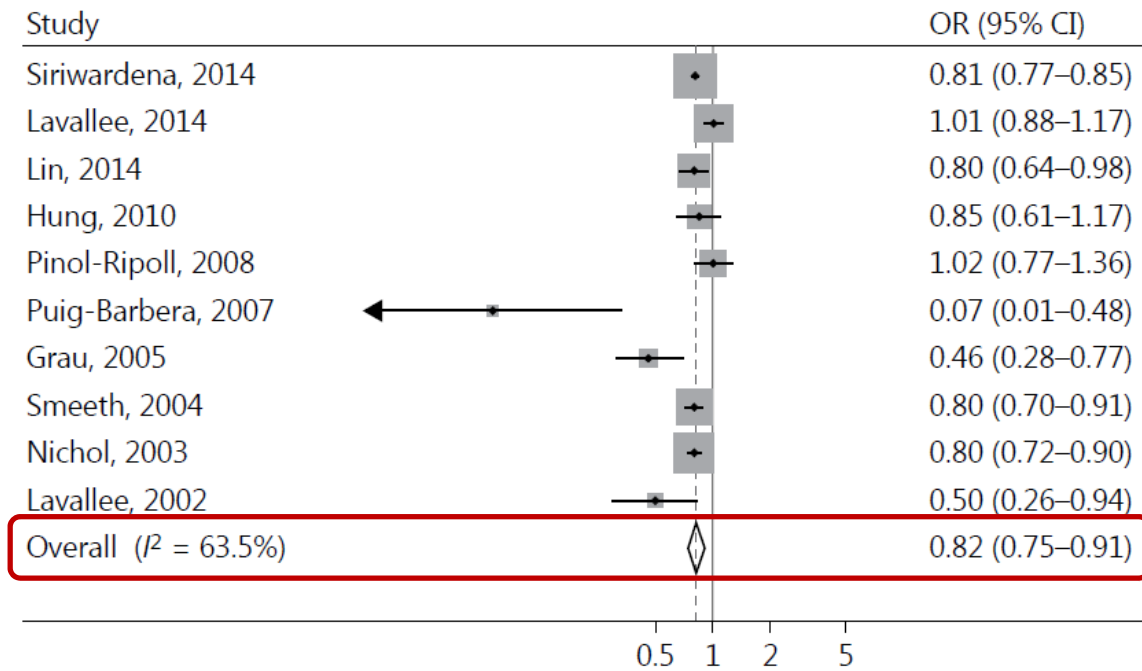
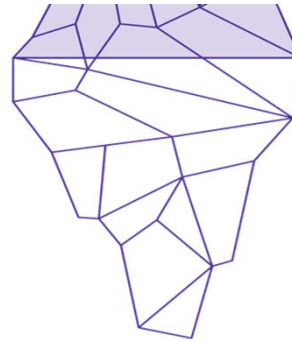
Accident vasculaire cérébral

- Etude rétrospective – Bases cliniques et pharmacies
- Diagnostic de grippe traité (n=49 238) ou non (n=102 692) par oseltamivir
- **Réduction de 28%** du risque d'AVC dans les 6 mois suivant l'épisode grippal
- Plus marquée chez les patients plus jeunes

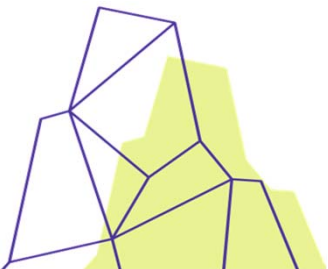


Atteintes neurologiques

Impact de la vaccination



21

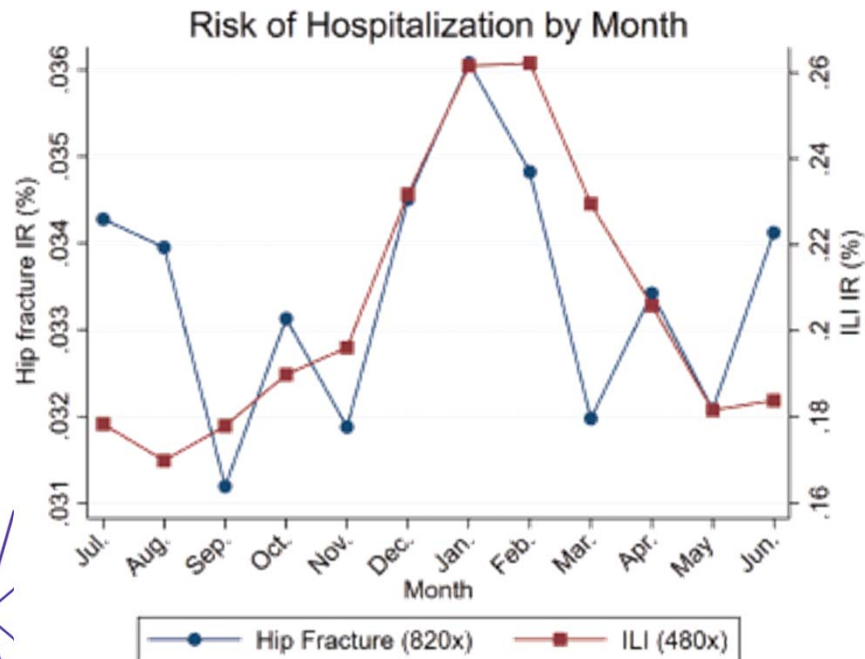


Lee et al. Neuroepidemiology 2017

JNI 2019

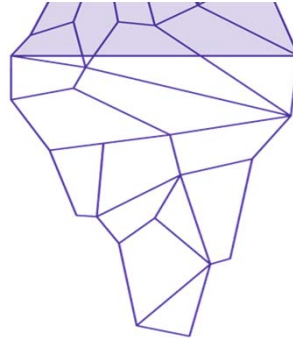
Conséquences insoupçonnées...

Cohorte rétrospective (2000-09) [1]
9237 fractures (hanche)/maison retraite
Hosp. pour infection respiratoire aiguë
=> Fracture : +13%



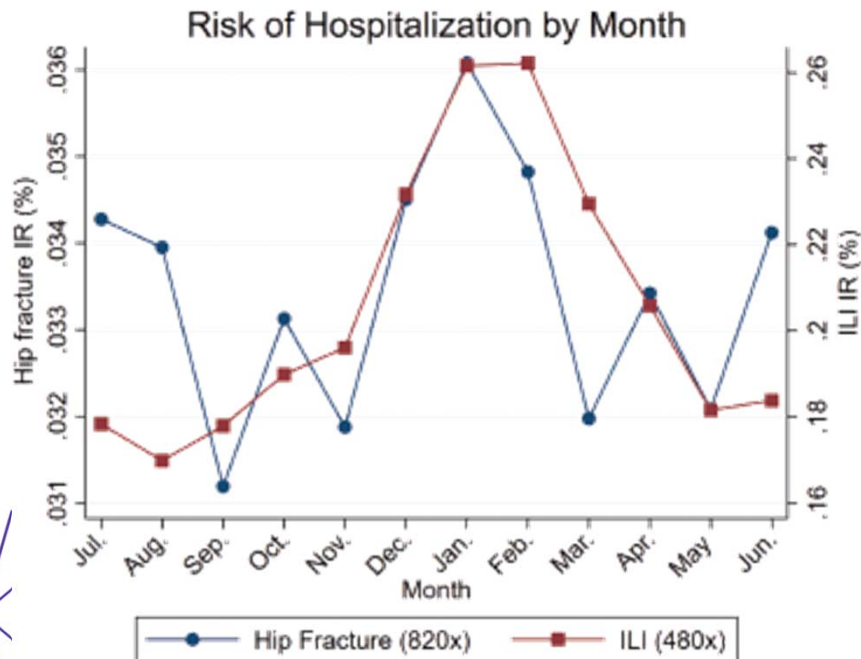
McConeghy et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018

JNI 2019



Conséquences insoupçonnées...

Cohorte rétrospective (2000-09) [1]
9237 fractures (hanche)/maison retraite
 Hosp. pour infection respiratoire aiguë
 => **Fracture : +13%**



Impact de la vaccination [2]

Corrélation fracture, température et vaccination

Table 4 The association between daily rates of hip fractures, season, and temperature, stratified by influenza vaccination status (Poisson regression; $n = 4344$)

Parameter	95% CI	
	Vaccinated $n = 1405$	Non-vaccinated $n = 2939$
Season		
Summer	Reference	Reference
Fall	0.95 (0.73;1.23)	0.98 (0.82;1.18)
Winter	1.16 (0.87;1.56)	0.95 (0.78;1.17)
Spring	1.07 (0.88;1.30)	1.03 (0.91;1.18)
Temperature ^a , °C	1.06 (0.97;1.16)	1.08 (1.02;1.16)*

^a OR per decrease of 5 °C

* $p < 0.05$

McConeghy et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018

JNI 2019

Catastrophic disability

Définition : « Perte d'indépendance dans au moins 3 activités basiques de la vie quotidienne »

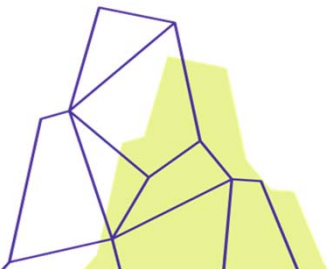
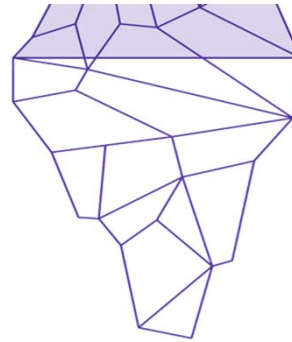
Principales causes :

1. AVC
2. Insuffisance cardiaque chronique
3. Infections respiratoires
4. Cardiopathie ischémique
5. Cancer
6. Fracture de hanche

+ hospitalisation (72% des patients)

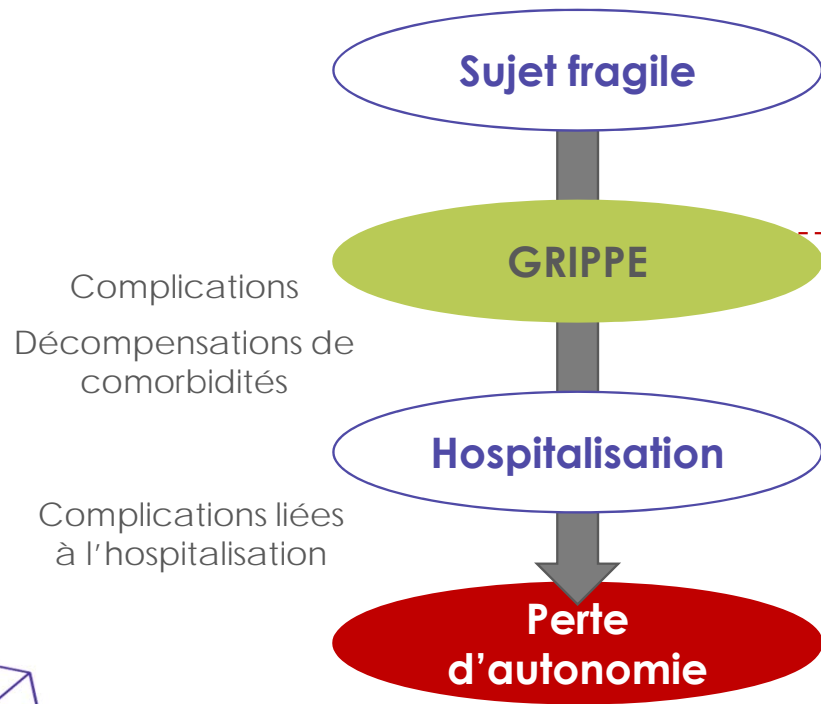
Ferrucci et al. JAMA 1997

JNI 2019



Catastrophic disability

Définition : « Perte d'indépendance dans au moins 3 activités basiques de la vie quotidienne »



Principales causes :

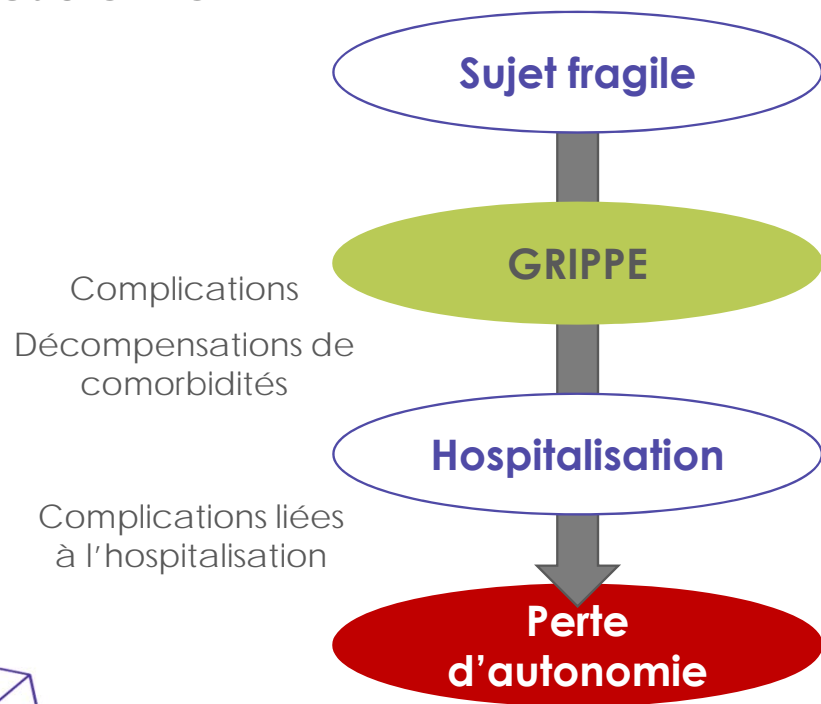
- 1. AVC
- 2. Insuffisance cardiaque chronique
- 3. Infections respiratoires
- 4. Cardiopathie ischémique
- 5. Cancer
- 6. Fracture de hanche
- + hospitalisation (72% des patients)

1. Barker et al. Arch Med Int 1998; 2. Monto et al. Vaccine 2009

JNI 2019

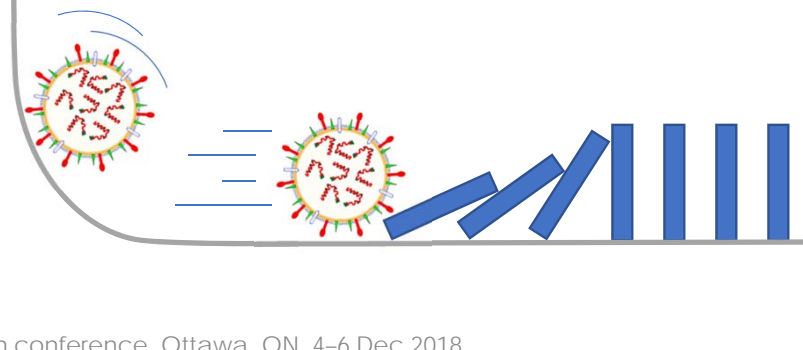
Catastrophic disability

Définition : « Perte d'indépendance dans au moins 3 activités basiques de la vie quotidienne »



5014 sujets âgés avec grippe ou syndrome grippal

- **40%** : convalescence > 2 sem.
- **20%** : nouvelle assistance dans les tâches quotidiennes
- **14%** : hospitalisés
- **3%** : pas de récupération



Andrew et al. Canadian immunization conference, Ottawa, ON, 4-6 Dec 2018

JNI 2019

Grippe : la face cachée de l'iceberg



- **Atteintes respiratoires**

- *Consultations, passages aux urgences, hospitalisations, réanimation, décès*

- **Atteintes extra-respiratoires : rares, sévères**

- *Rhabdomyolyse, encéphalite, myopéricardite*

- **Pathologies associées**

- *SCA X 4-6*
- *AVC X 3*

- **Décompensations de comorbidités**

- *Diabète, HTA, insuffisance cardiaque, BPCO, asthme, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale*

- **Perte d'autonomie**

- **Coût et désorganisation du système de soins**

JNI 2019