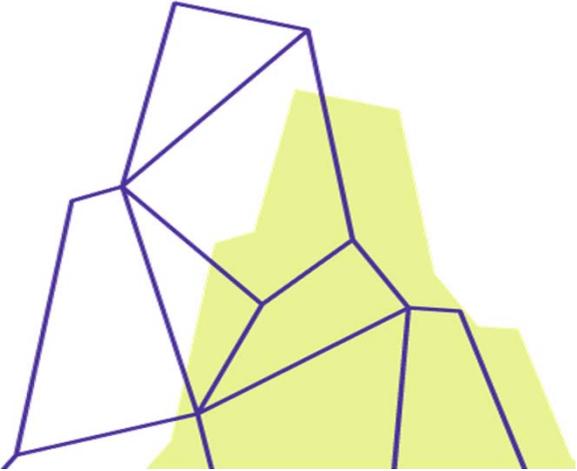




Grippe : la face cachée de l'iceberg
**Que sait-on des formes
extra-respiratoires de la grippe ?**

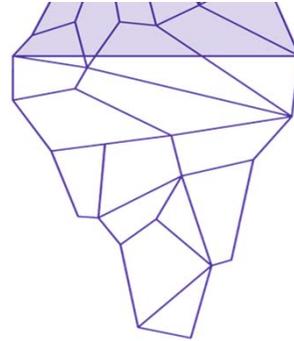


Journées Nationales d'Infectiologie
5 juin 2019 – Lyon

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



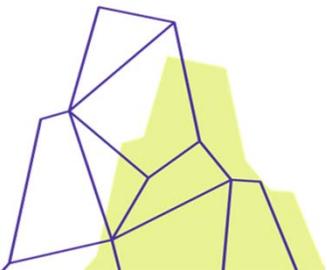
Coordonnées

- 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

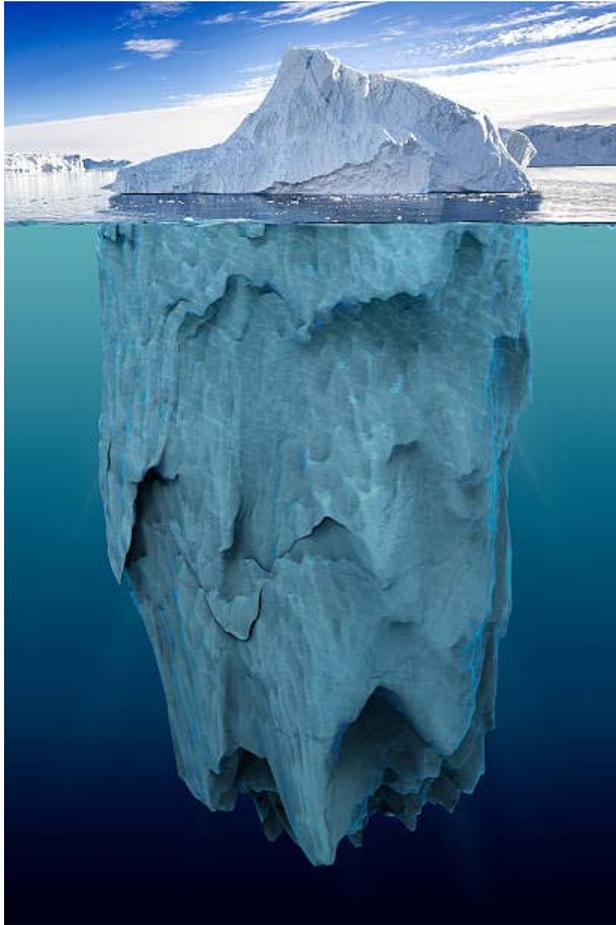


JNI 2019

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...

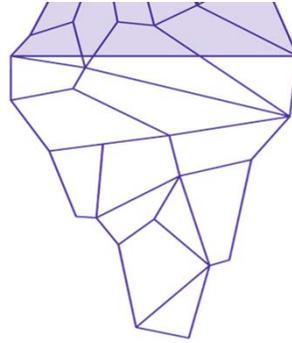
- **Pathologies associées**

- 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

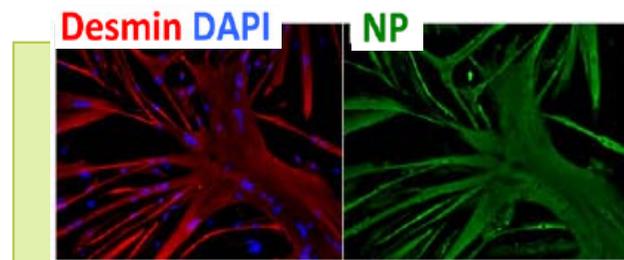
- 2002-2004 : 6 hommes (17-67 ans) non vaccinés
- Grippe A (n=5)
- 4 dialysés

Intensive Care Med (2012) 38:1152–1161
DOI 10.1007/s00134-012-2565-5

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



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

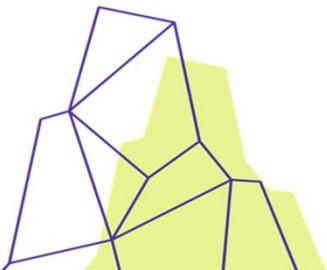
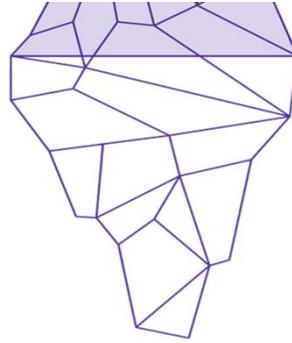
- US [2] : 5/239 PCR virales +
- Italie [3] : 2/20 PCR virales +

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

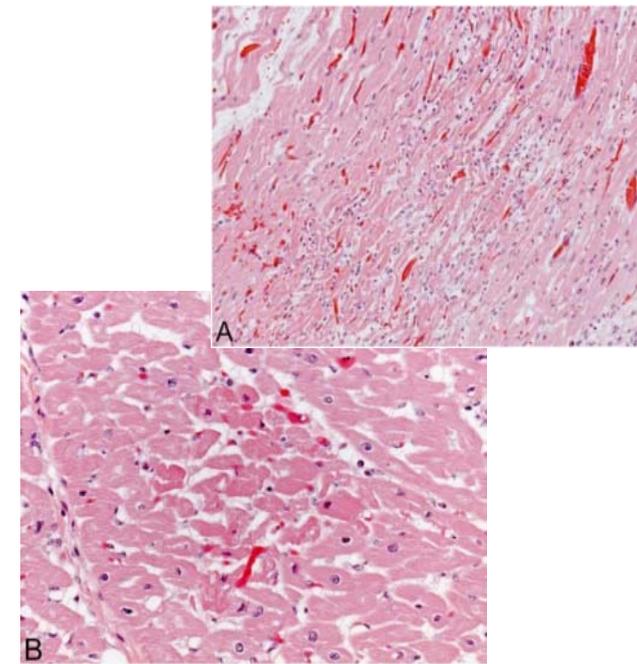
- 152 adultes, 60 centres US : 12% [1]
- 96 adultes, Japon : 11,4% [2]
- Pas de corrélation clinique/ECG systématique [2]
- Moins fréquent chez l'enfant [3]

• 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

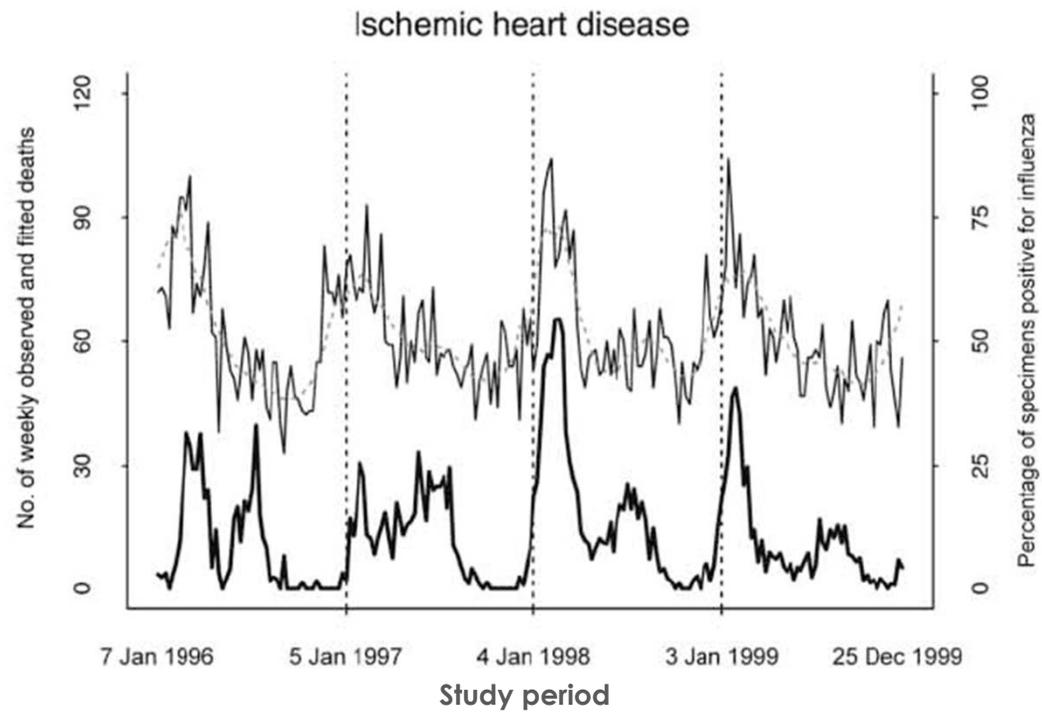


6

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

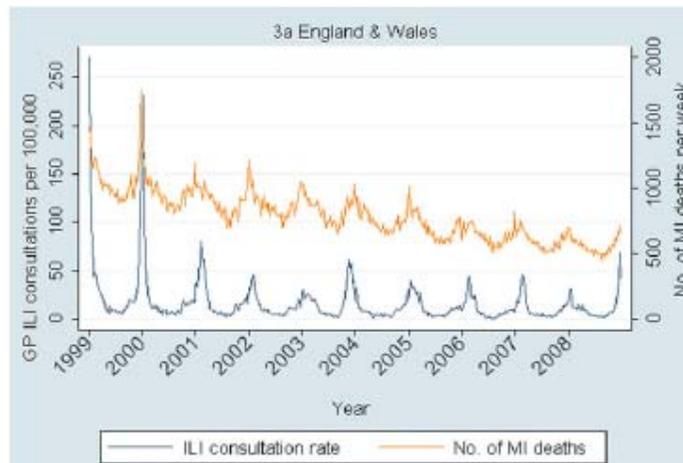
Wong et al. Clin Infect Dis 2004

JNI 2019

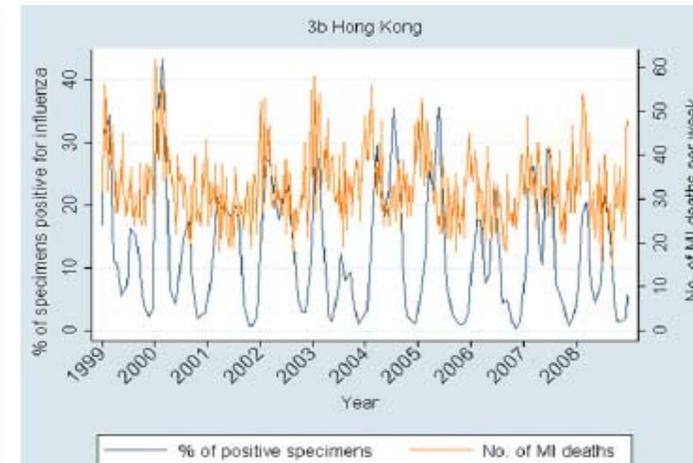
Atteintes cardiaques

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%

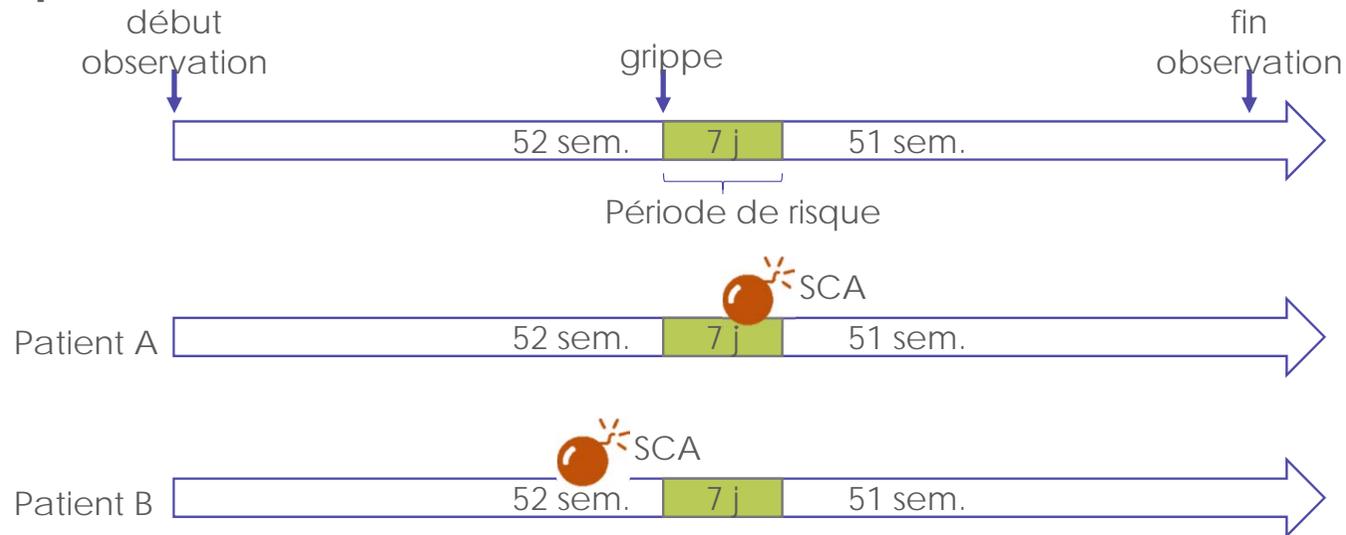
Warren-Gash et al. J Infect Dis 2011

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**



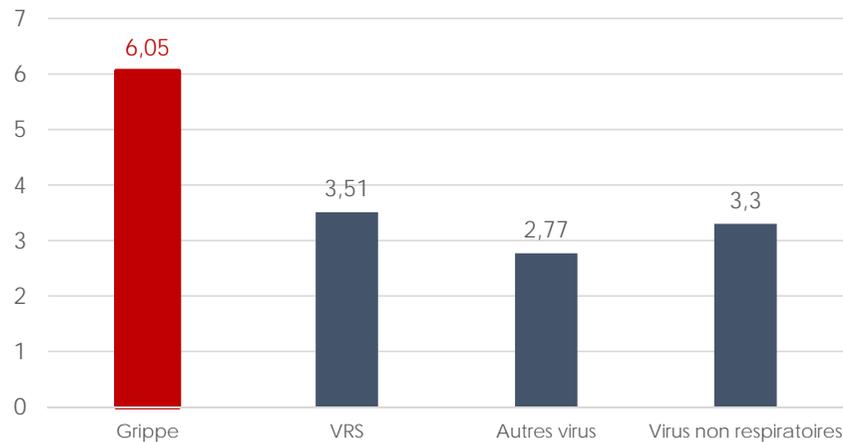
Kwong et al. N Engl J Med 2018

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)

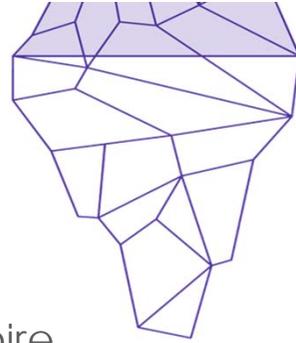
Sous-groupes les plus à risque (NS)

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

Kwong et al. N Engl J Med 2018

JNI 2019

Atteintes cardiaques

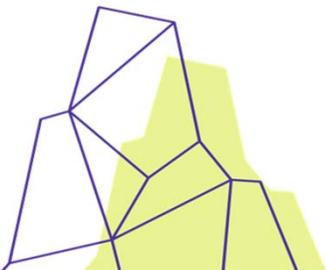


Cardiopathie ischémique, SCA

- **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

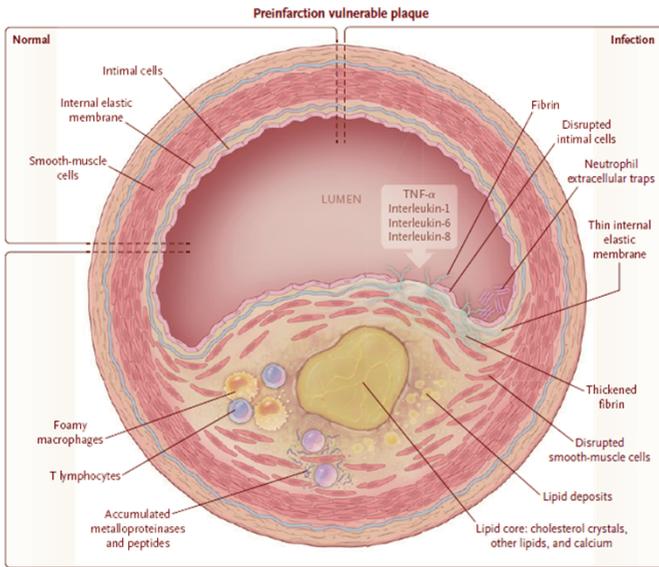
* Indicateur : infection dans les 4 semaines suivant le pic épidémique, codage pour syndrome grippal, non vaccinés

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

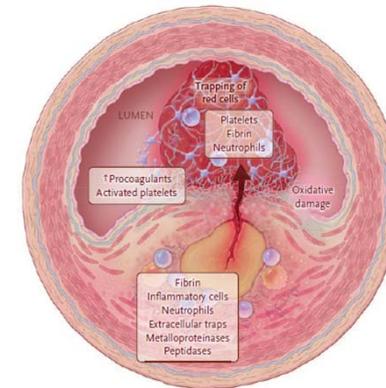
JNI 2019

Atteintes cardiaques

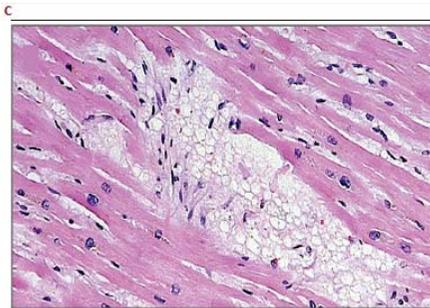


SCA de type 1

Inflammation \rightarrow exposition fibrine, rupture intimale

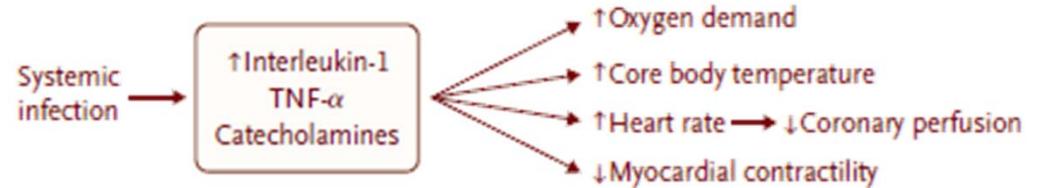


Lésions virales directes ?



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

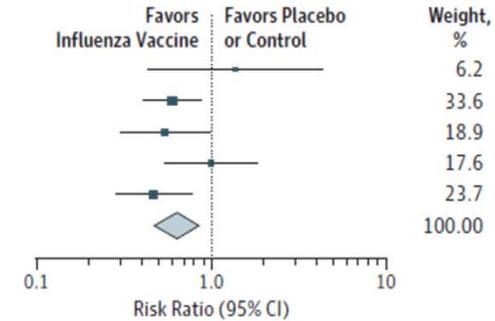
- Evènement cardiovasculaire majeur

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)

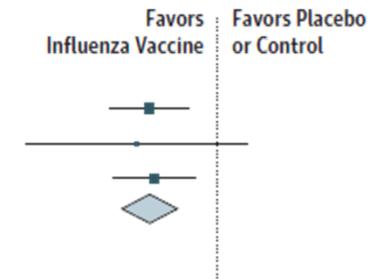
Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2_4=5.59$, ($P=.23$); $I^2=28\%$
 Test for overall effect: $Z=2.93$ ($P=.003$)



- 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: $Z=4.68$ ($P<.001$)

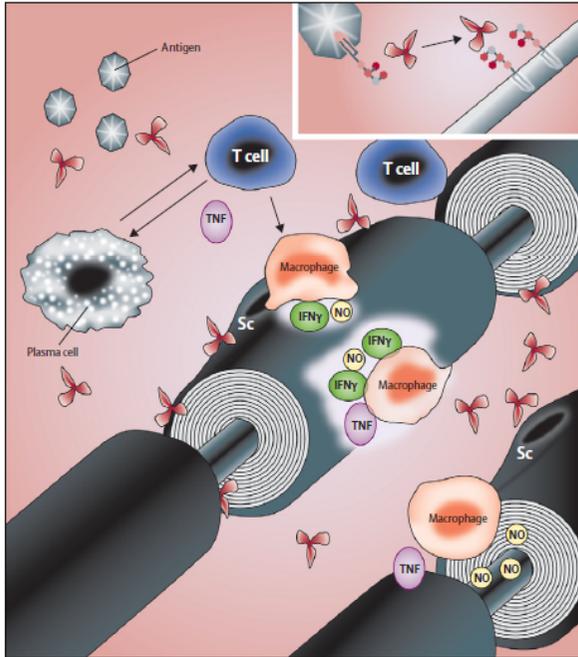


Udell et al. JAMA 2013

JNI 2019

Atteintes neurologiques

Syndrôme 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

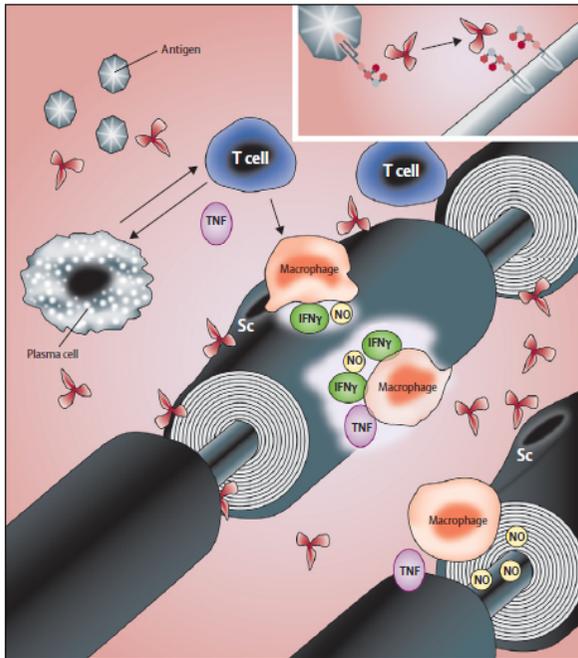
RR x 3-18 dans les 2 à 3 mois suivant la grippe

Lehmann et al. Lancet Infect Dis. 2010

JNI 2019

Atteintes neurologiques

Syndrome de Guillain-Barré [1]



- Arguments épidémiologiques
- Association temporelle
- Association sérologique

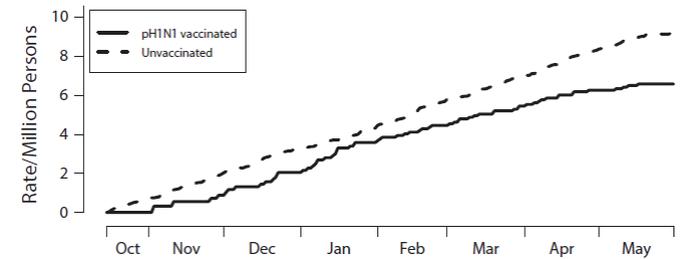
Vaccination seasons	Study location	Study design	Outcomes and conclusions
Sivadon-Tardy et al ⁶	1996-2004 Paris, France	Time-series method single-centre study based on reports of influenza-like illnesses by surveillance networks to assess correlation between monthly incidence of GBS	Association between 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]



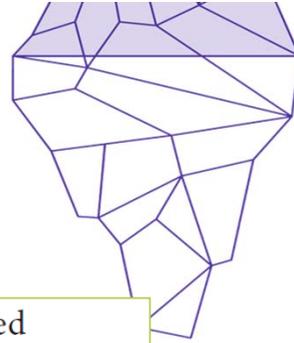
1. Lehmann et al. Lancet Infect Dis. 2010; 2. Vellozzi et al. Clin Infect Dis & Am J Public Health 2014

Atteintes neurologiques

Méningite, encéphalite...

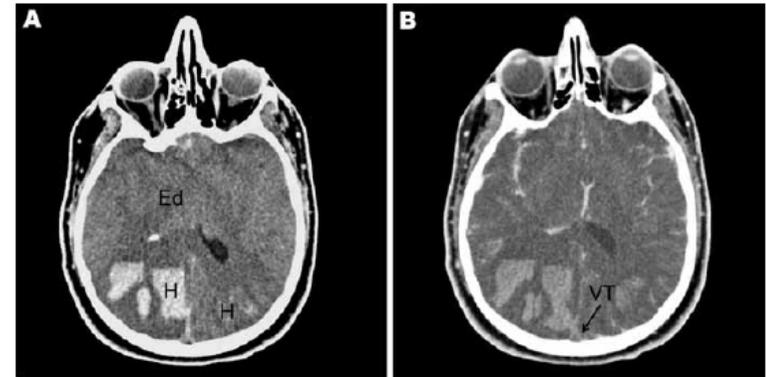
Encéphalopathie associée à la grippe [1-5]

- 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^{1,2,3,8,16}, 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

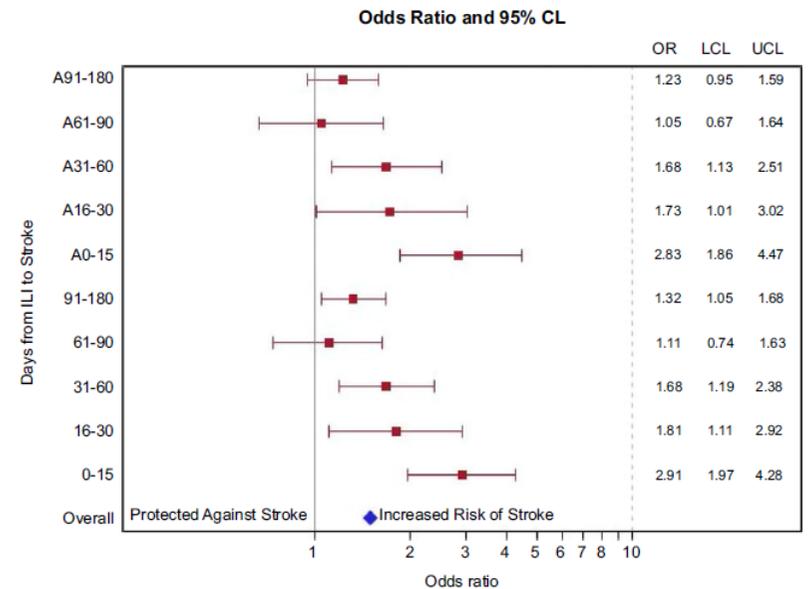
Atteintes neurologiques

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,

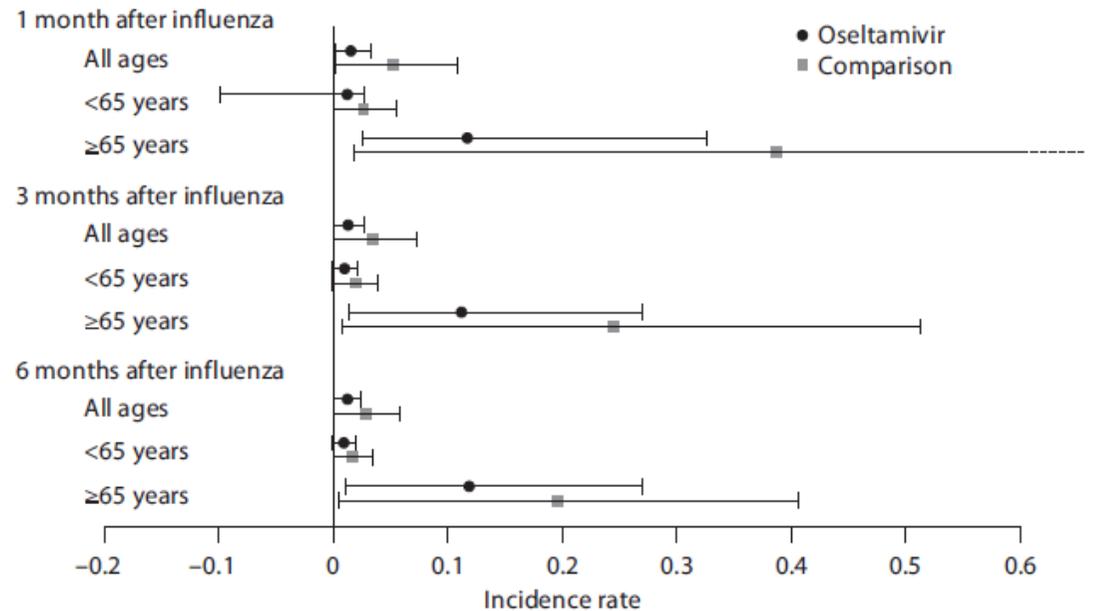
	Overall
0–15 days	2.88 (1.86–4.47)
15–30 days	1.73 (0.99–3.00)
30–60 days	1.68 (1.13–2.51)



Atteintes neurologiques

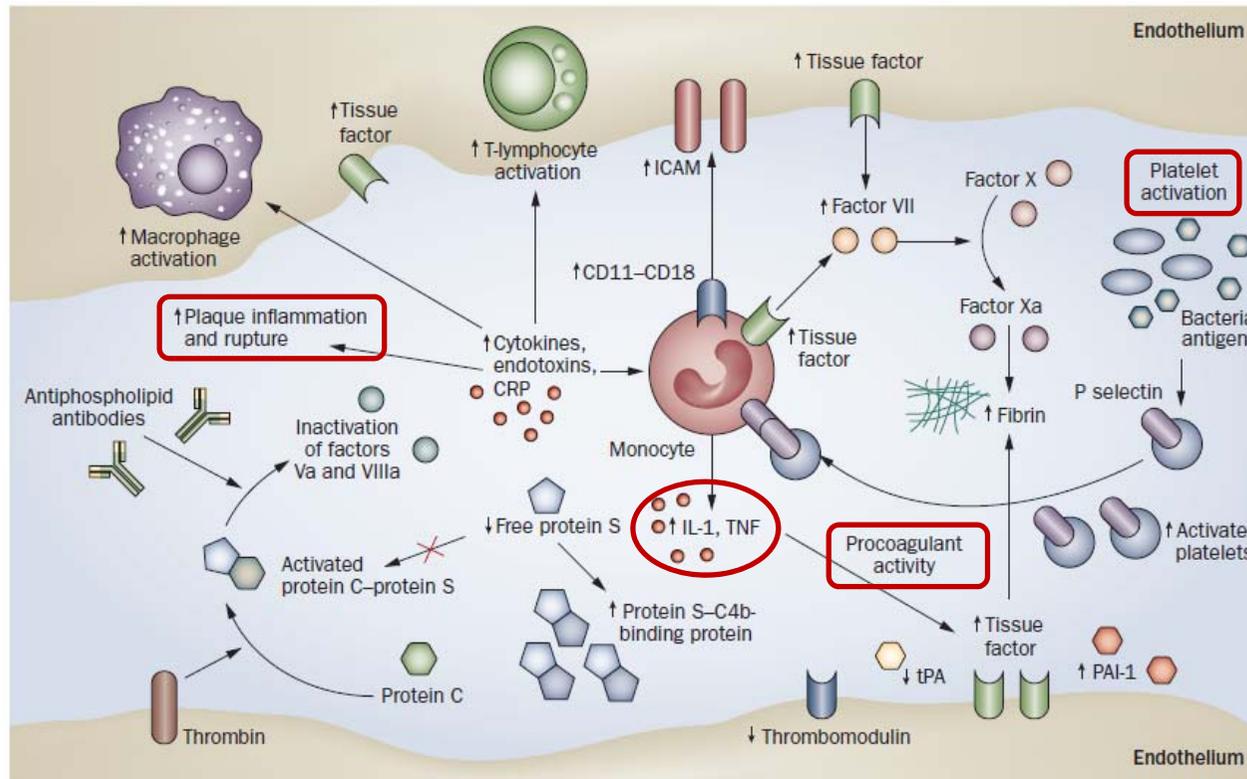
Accident vasculaire cérébral

- 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

Accident vasculaire cérébral

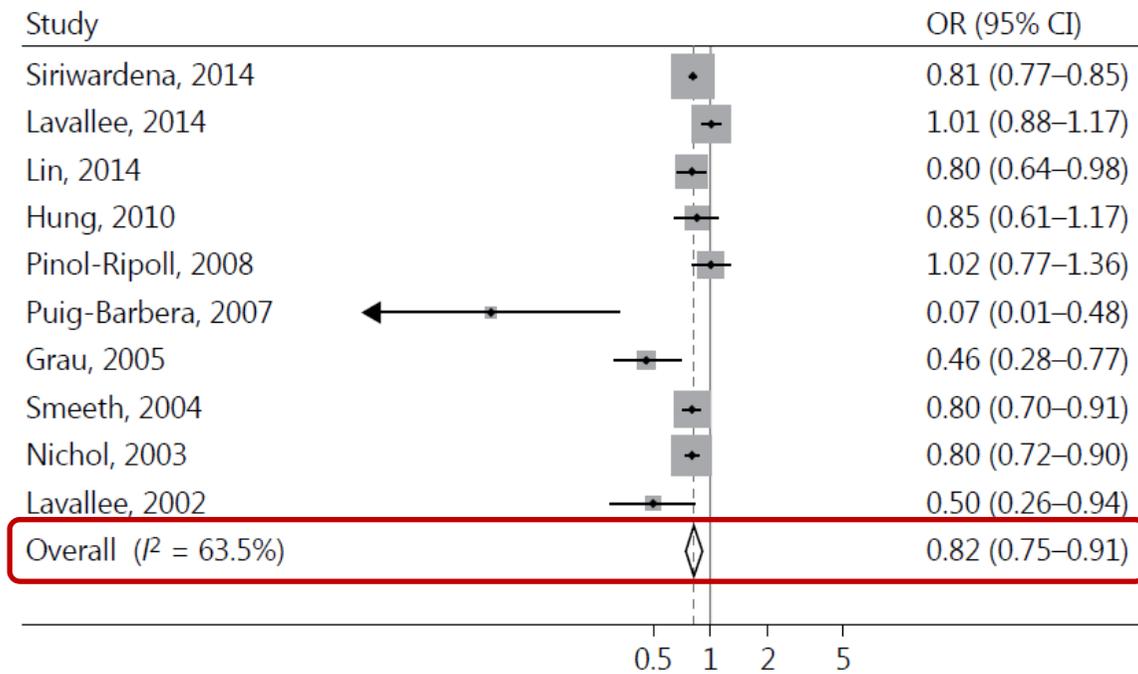
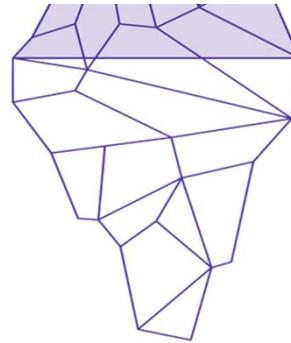


Grau et al. Nat Rev Neurol. 2010

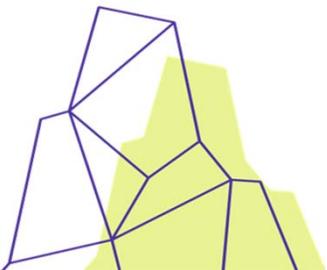
JNI 2019

Atteintes neurologiques

Impact de la vaccination



21

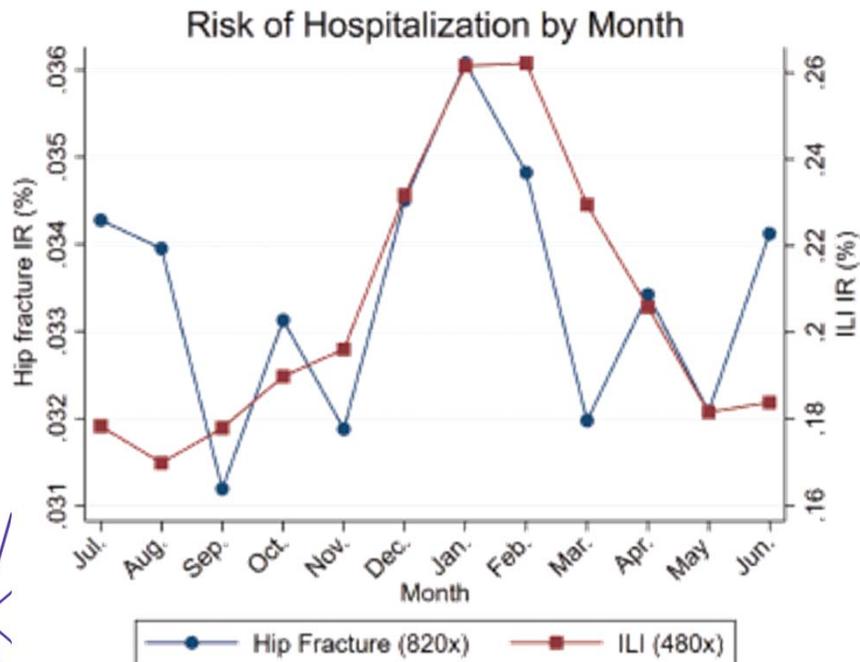


Lee et al. Neuroepidemiology 2017

JNI 2019

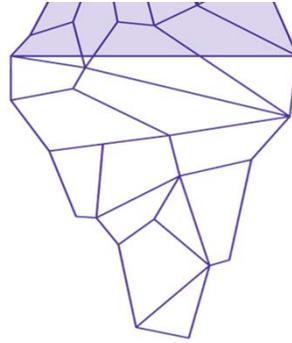
Conséquences insoupçonnées...

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



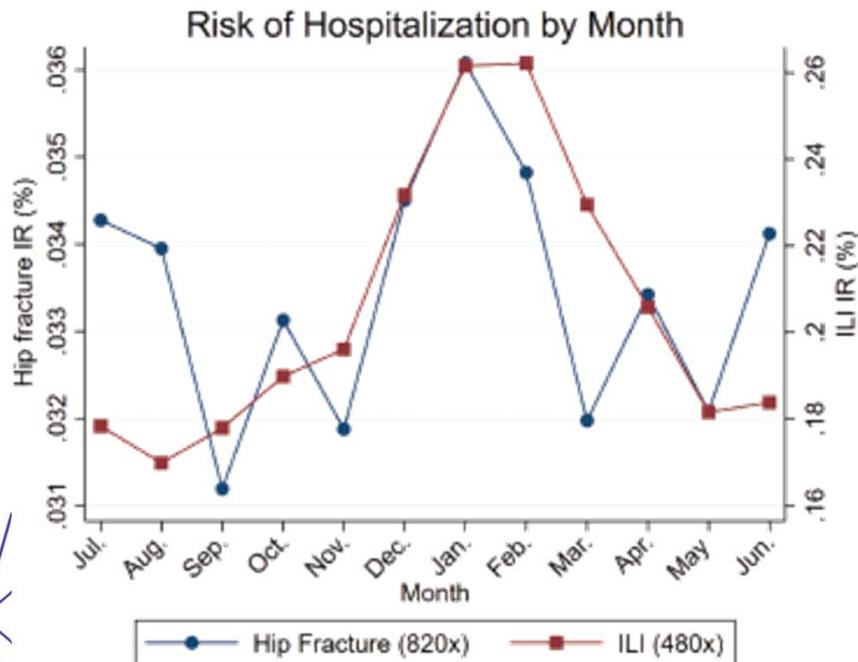
McConeghy et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018

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 »

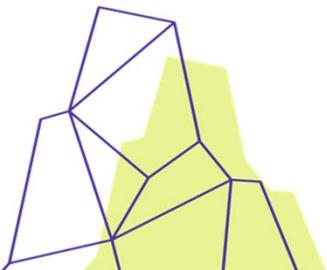
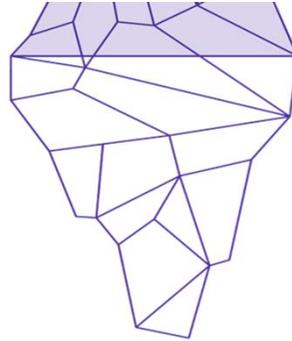
Principales causes :

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

+ hospitalisation (72% des patients)

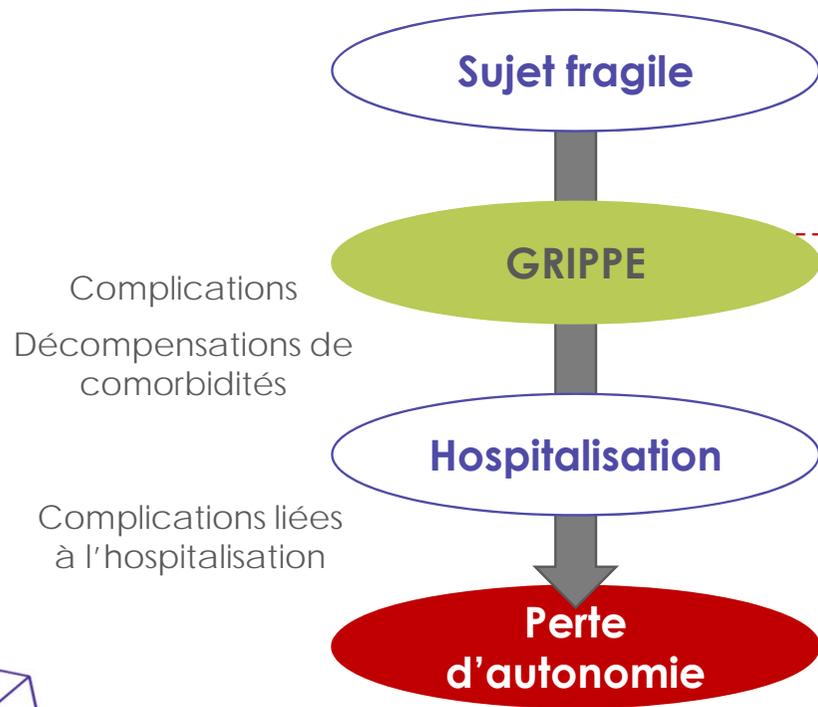
Ferrucci et al. JAMA 1997

JNI 2019



Catastrophic disability

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



Principales causes :

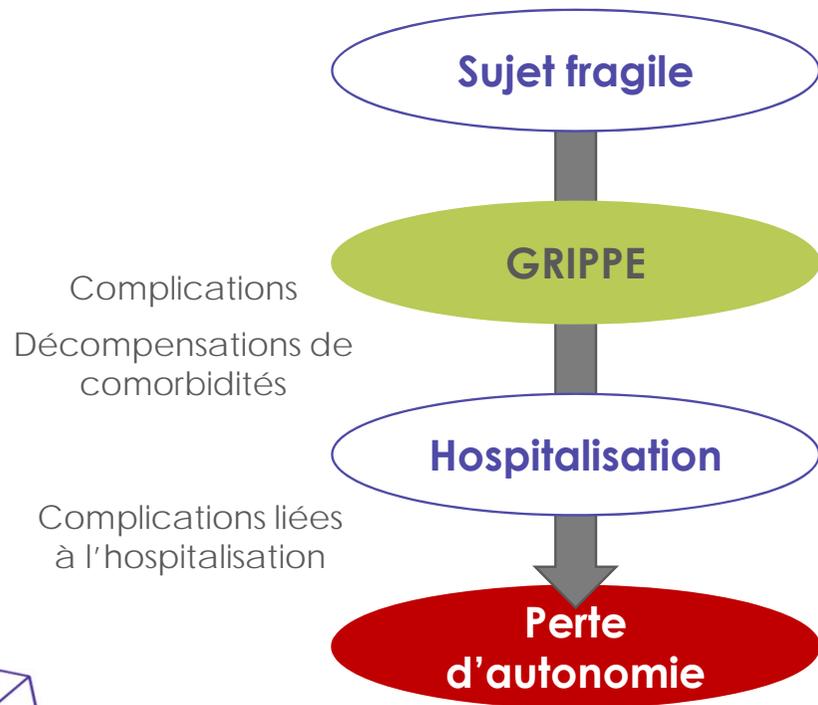
- 1. AVC
- 2. Insuffisance cardiaque chronique
- 3. Infections respiratoires
- 4. Cardiopathie ischémique
- 5. Cancer
- 6. Fracture de hanche
- + hospitalisation (72% des patients)

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

JNI 2019

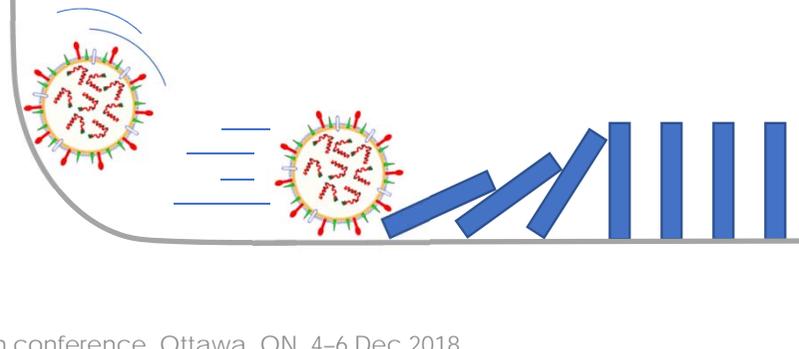
Catastrophic disability

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

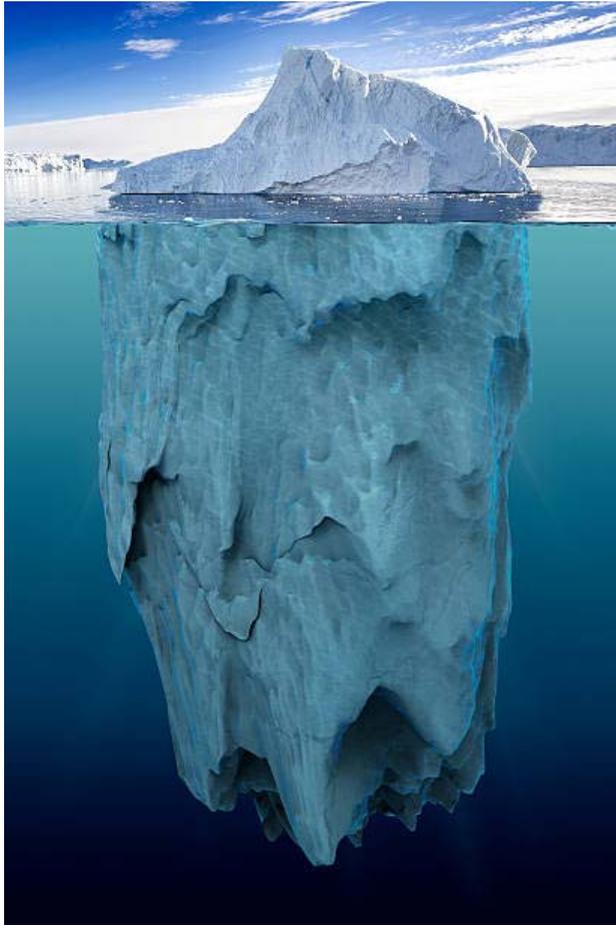


Andrew et al. Canadian immunization conference, Ottawa, ON, 4-6 Dec 2018

JNI 2019

SANOPI PASTEUR 

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