Rencontres Scientifiques du GEIG

Nice, 25-26 novembre 2009

Formes Cliniques et Particularités des Grippes à Virus A(H1N1)v

Christian Chidiac
INSERM U851
Université Claude Bernard Lyon 1
UFR Lyon Sud Charles Mérieux
Maladies Infectieuses et Tropicales HCL Croix Rousse
christian.chidiac@univ-lyon1.fr

- Grippe A(H1N1)v « commune »
- Grippe A(H1N1)v hospitalisée
- Grippe A(H1N1)v sévère
- Complications de la Grippe A(H1N1)v
- Grippe A(H1N1)v en Pédiatrie

Formes Communes

Grippe A(H1N1)v Documentée : Caractéristiques Cliniques, Pts Ambulatoires (i)

	USA [1] 04-05 2009	USA [2] 04-05 2009	USA [3] 06-07 2009	Japon [4] 05 2009
Type de population	Population générale	Armée, comté de San Diego	US Air Force, Colorado Springs	Cluster scolaire, Osaka
n de cas	592	97	86	105
Age médian	20	21	18	16
Sexe masculin	302/592 **51%**	73/97 **75%**	51/86 **79%**	83/105 **79%**
Fièvre	371/394 **94%**	91/91 **100%**	81/86 **94%**	94/105 **89,5%**
Toux	365/397 **92%**	87/91 **96%**	80/86 **93%**	86/104 **82,7%**
Myalgies		52/91 **57%**	54/86 **63%**	19/96 **19,8 %**
Céphalées		45/91 **49%**	72/86 **84%**	50/96 **52,1%**

1 : NEJM 2009;360:2605-15
2 : Crum-Cianflone NF CID 2009;49
3 : Witcop C Am J Prev Med 2009
4 : Komya N Eurosurv 2009;14:1-4

Grippe A(H1N1)v Documentée : Caractéristiques Cliniques, Pts Ambulatoires (ii)

	USA [1] 04-05 2009	USA [2] 04-05 2009	USA [3] 06-07 2009	Japon [4] 05 2009
Type de population	Population générale	Armée, base de San Diego	US Air Force, Colorado Springs	Cluster scolaire, Osaka
n de cas	592	97	86	105
Pharyngite	242/367 **66%**	46/91 **51 %**	74/86 **86%**	68/104 **65,4%**
Conjonctivite	-	9/91 **10%**	6/86 **7%**	-
Rhinorrhée	-	40/91 **44%**	41/86 **49%**	**-**
Nausées	-	23/91 **25%**	-	-
Vomissements	-	17/91 **19%**	8/86 **9%**	5/94 **5,3%**
Diarrhée	82/323 **25%**	6/91 **7%**	8/86 **9%**	19/96 **19,8%**
Asthénie	-	-	74/86 **86%**	56/97 **57,7%**

1 : NEJM 2009;360:2605-15
2 : Crum-Cianflone NF CID 2009;49
3 : Witcop C Am J Prev Med 2009
4 : Komya N Eurosurv 2009;14:1-4

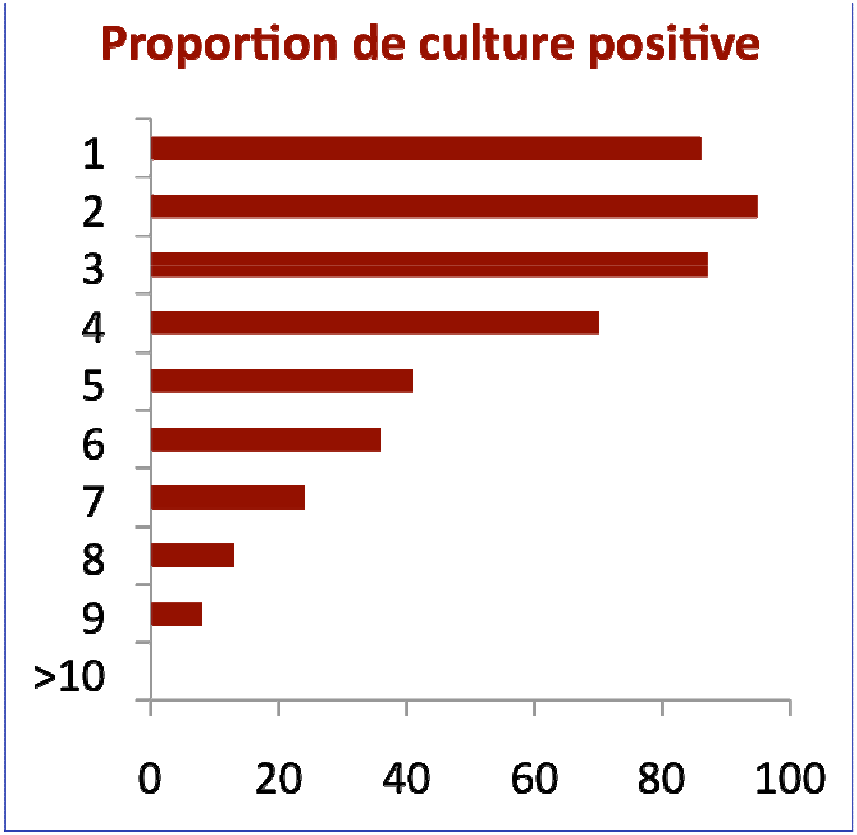
Grippe A(H1N1)v Documentée : Caractéristiques Cliniques, Pts Ambulatoires (ii)

	USA [1] 04-05 2009	USA [2] 04-05 2009	USA [3] 06-07 2009	Japon [4] 05 2009
Un syndrome grippal apparemment banal Mais Signes digestifs fréquents à type de nausées, vomissements et diarrhée (5% dans la grippe saisonnière)				
Vomissements	-	17/91 **19%**	8/86 **9%**	5/94 **5,3%**
Diarrhée	82/323 **25%**	6/91 **7%**	8/86 **9%**	19/96 **19,8%**
Asthénie	-	-	74/86 **86%**	56/97 **57,7%**

1 : NEJM 2009;360:2605-15
2 : Crum-Cianflone NF CID 2009;49
3 : Witcop C Am J Prev Med 2009
4 : Komya N Eurosurv 2009;14:1-4

Portage Viral chez les Cadets de l'US Air Force Academy, Colorado Springs

Portage nasal selon les symptômes			
	n	Cultures positives	
		n	%
T >100° F	53	46	87
T < 100° F	106	31	29
Symptômes + ou Asymptomatique < 24h			
	101	61	60
Asymptomatique > 24 h			
	58	11	19



Witkop C AmJ Prev Med 2009 Epub

Grippe A(H1N1)v Documentée : Caractéristiques Cliniques, Pts Hospitalisés (i)

	USA [1]	Mexique [2]	Australie [3]	Californie [4]
n	**272**	**18**	**112**	**1088**
Age médian, années	26	38	42	27
Fièvre, ° C	258 **95%**	18 **100%**	92 **82%**	972 **89%**
Toux	239 **88%**	18 **100%**	99 **88%**	939 **86%**
Dyspnée	162 **60%**	18 **100%**	57 **51%**	605 **56%**
Asthénie	117 **43%**	-	66 **59%**	-
Frissons	108 **40%**	-	-	221 **20%**
Rhinorhrée	103 **38%**	5 **28%**	37 **33%**	213 **20%**
Myalgies	98 **36%**	-	54 **48%**	359 **33%**
Céphalées	92 **34%**	4 **22%**	-	211 **19%**
Pharyngite	84 **31%**	-	44 **39%**	305 **28%**
Vomissements	78 **29%**	-	-	384 **35%**
Diarrhée	66 **24%**	4 **22%**	14 **13%**	215 **20%**

1 : Jain S NEJM 2009 2 : Perez-Padilla R NEJM 2009 3 : Denholm JT MJA 2010;192:1-3 4 : Louie JK JAMA 2009

Grippe A(H1N1)v Documentée : Caractéristiques Cliniques, Pts Hospitalisés (ii)

	USA [1]	Mexique [2]	Australie [3]	Californie [4]
n	**272**	**18**	**112**	**1088**
Pneumonie Rx	100/249 **40%**	18/18 **100%**	50 **45%**	547 **66%**
SDRA	25/245 **10%**	10/18 **56%**	-	-
Sepsis, admission	23/239 **10%**	-	-	-
Admission USI	67/272 **25%**	10/18 **56%**	30 **27%**	340 **31%**
Ventilation mécanique	42/260 **16%**	10/18 **56%**	-	227 **25%**
Antiviraux	75/195 **39%**	14/18 **78%**	93 **83%**	701 **79**
Antibiotiques	206/260 **79%**	18/18 **100% (?)**	-	-
Stéroïdes	86/239 **36%**	-	-	-
Décès	19/272 **7%**	7/18 **39%**	-	118 **11%**
Pas de comorbidité	52/205 **25%**	12/18 **66%**	24/112 **21%**	347/1088 **32%**

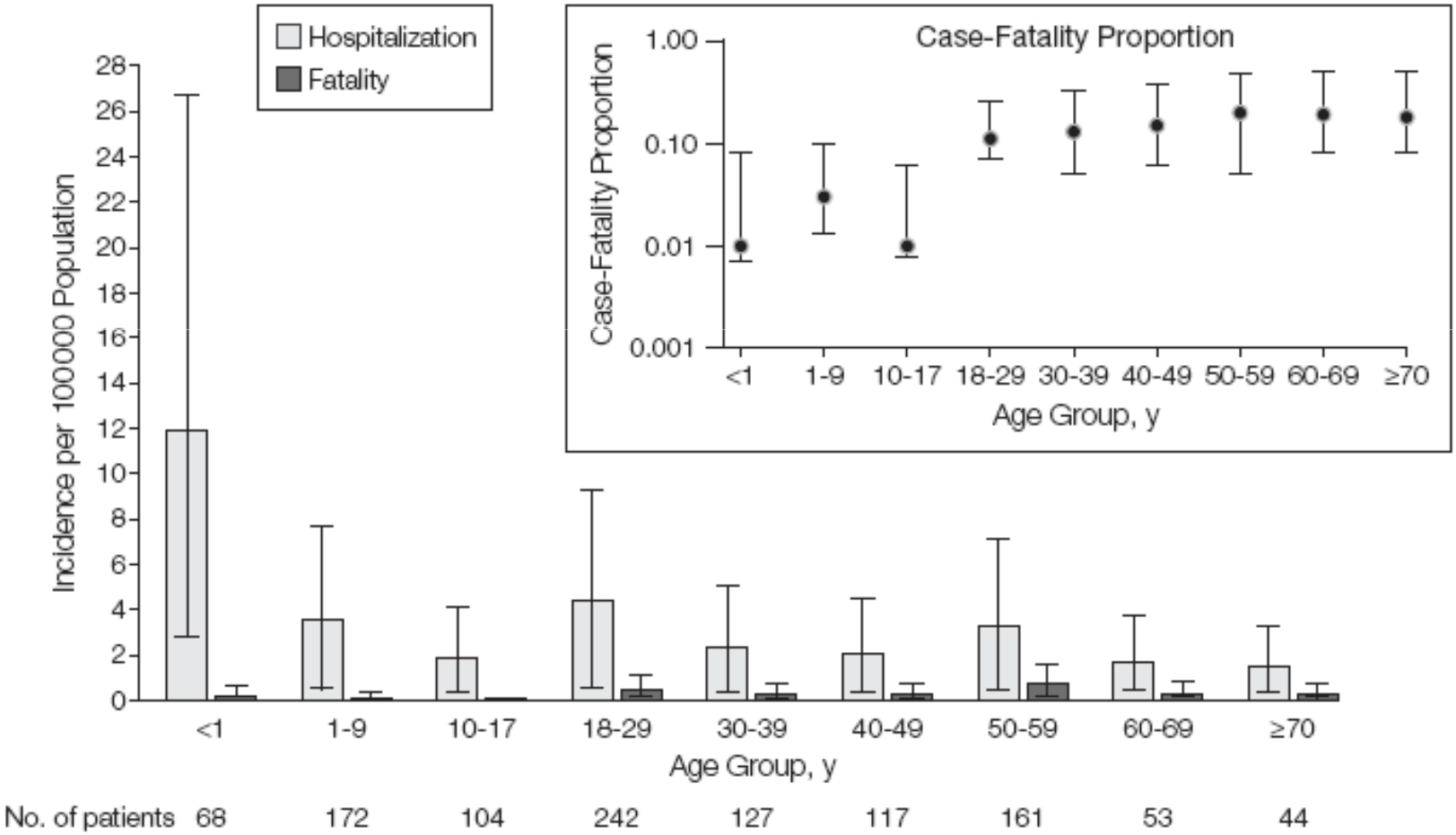
1 : Jain S NEJM 2009 2 : Perez-Padilla R NEJM 2009 3 : Denholm JT MJA 2010;192:1-3 4 : Louie JK JAMA 2009

Grippe A(H1N1)v Documentée : Caractéristiques Cliniques, Pts Hospitalisés (ii)

	USA [1]	Mexique [2]	Australie [3]	Californie [4]
n	**272**	**18**	**112**	**1088**
Dyspnée = Alerte 30% admission secondaire en USI > 30% pts sans comorbidité identifiée				
Décès	19/272 **7%**	7/18 **39%**		118 **11%**
Pas de comorbidité		12/18 **66%**	24/112 **21%**	347/1088 **32%**

1 : Jain S NEJM 2009 2 : Perez-Padilla R NEJM 2009 3 : Denholm JT MJA 2010;192:1-3 4 : Louie JK JAMA 2009

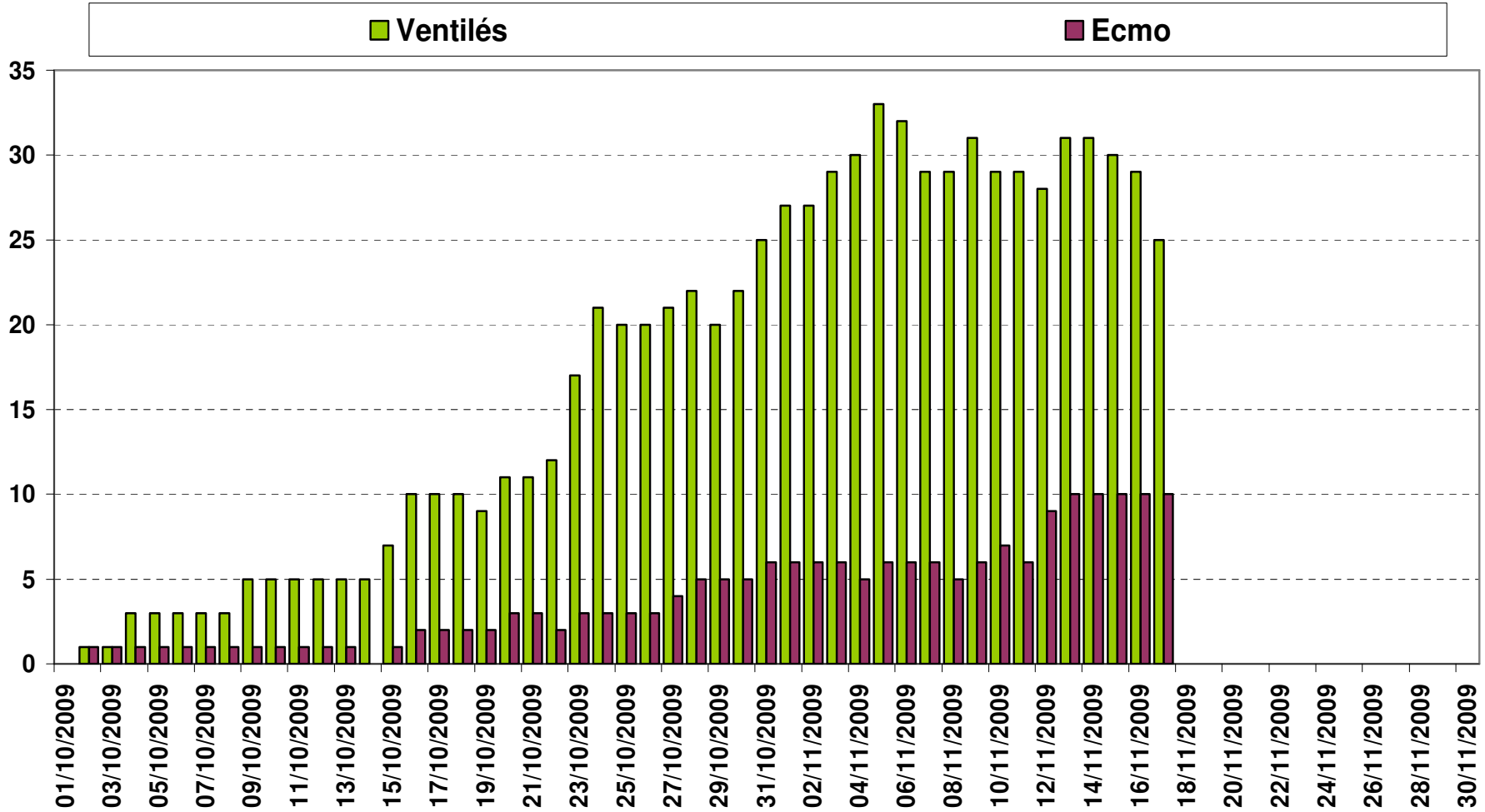
Hospitalisation, Taux de Létalité, Proportion de Létalité par Age, Grippe A(H1N1)v, Californie



Louie JK JAMA 2009

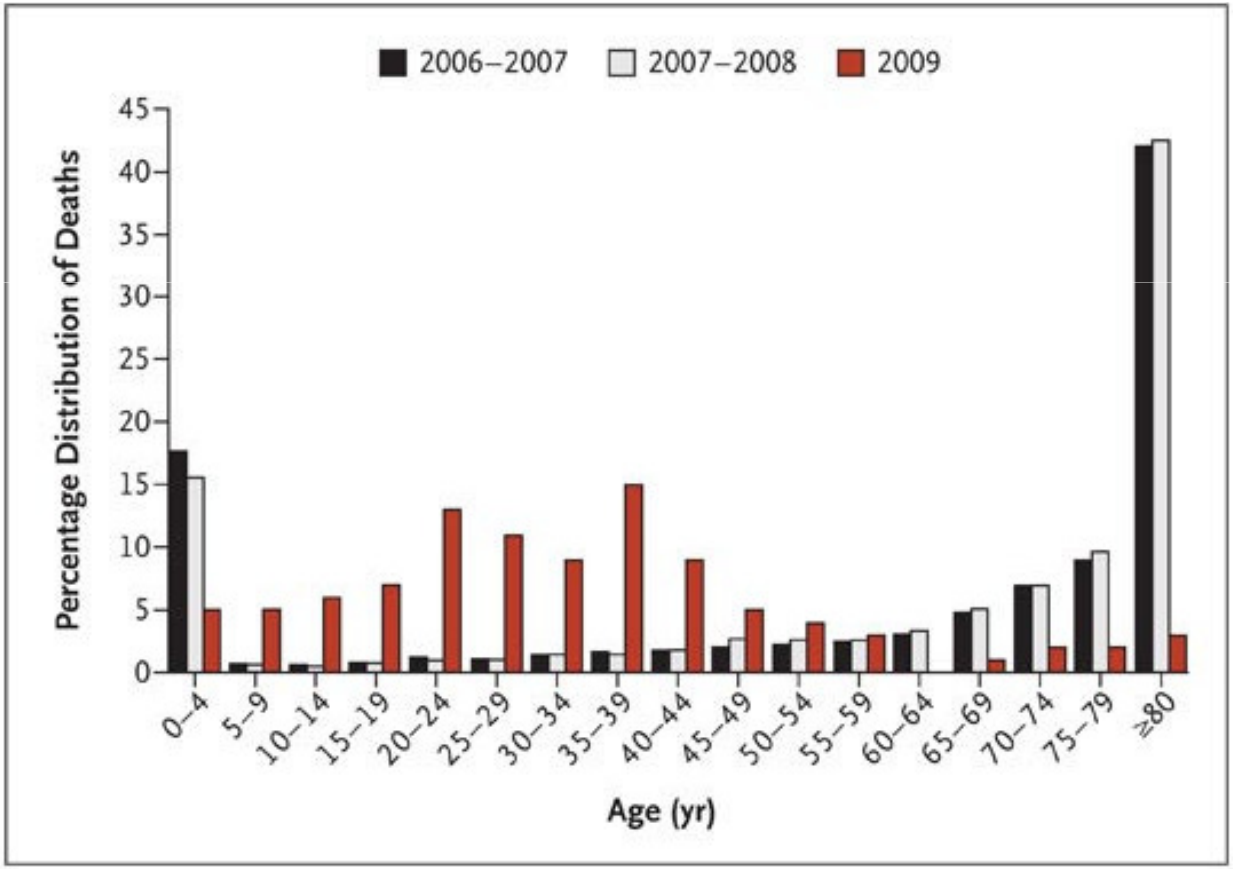
Formes Sévères

Nombre Total de Patients Ventilés en Réanimation Adulte et Pédiatrique, AP-HP



Maladie Respiratoire Sévère et Circulation du Virus H1N1 au Mexique

Distribution des pneumonies graves par groupe d'âge et par saison. Mars-Avril 2009
2155 pneumonies sévères, 821 hospitalisations, 100 décès



Chowell G NEJM 2009;361:674-9

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v
Caractéristiques Démographiques des Pts

	Canada [1]	Mexique [2]	Australie N Zélande [3]	Espagne [4]
n	168	58	722	32
Age	32,3 ± 21,4	44 (10-83)	40 (26-54)	36 (31-52)
Sexe féminin	113 **67,3%**	31 **53,4%**	376 **52,1%**	19 **47,5%**
Vaccin saisonnier	10 **6,0%**	2 **3,5%**	-	
APACHE II	19,7 ± 8,7	20,1 ± 11,9	-	13,8 ± 6,4
SOFA	-	-	-	7,1 ± 3,3
PRISM III	9,1 ± 9,8	-	-	-
Nosocomiale	16 ± 9,5	-	-	-
Pas de comorbidité	-	-	229 **31,7%**	16/32 **50%**

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79 2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87
3 : ANZIC NEJM 2009;361 4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v
Facteurs de Risque des Pts

	Canada [1]	Mexique [2]	Australie N Zélande [3]	Espagne [4]
n	168	58	722	32
Comorbidité, n	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)		
Comorbidité	165 **98,2%**	49 **84,5%**	192 **27,9%**	
Pas de comorbidité			229 **31,7%**	15 **47%**
Respiratoire	69 **41,1%**		231 **32,7%**	9 **28%**
Obésité	56 **33,3%**	21 **36,2%**	172 **28,6%**	10 **31%**
Immunodépression	33 **19,6%**			2 **6%**
Neurologique	26 **15,5%**			1 **3%**
Cardiaque	13 **14,9%**	1 **1,7%**	74 **10,5%**	2 **6%**
Ins rénale	12 **7,1%**	4 **6,9%**		1 **3%**
Grossesse	13 **7,7%**			**2** **6%**

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79 2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87
3 : ANZIC NEJM 2009;361 4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v
Caractéristiques des Pts (i)

	Canada [1]	Mexique [2]	Australie N Zélande [3]	Espagne [4]
n	168	58	722	32
Délai hospitalisation	4 (2 – 7)	6 (4 – 8)	4 (2 - 7)	3,7 ± 2,2
Délai hospit/USI	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	-	1,5 ± 0,8
Infiltrats Rx bilatéraux	70,8%	95,6%	-	23 **72%**
SDRA	72,6%	56 **96%**	-	-
VMI	128 **76,2%**	48 **83%**	48/456 **64,6%**	22 **68,8%**
VNI	55 **32,7%**	22 **40%**		2 **6,2%**
PaO_2/FiO_2	147 ± 128	83 (59-145)	-	-
FIO_2	74% ± 26%	72% ± 26%	-	-
PEEP	9,8 ± 4,0	13 ± 5	-	-
ECMO	7 **4,2%**	0	53/456 **11,6%**	0

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79 2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87
3 : ANZIC NEJM 2009;361 4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

Formes Sévères de Grippe A(H1N1)v
Caractéristiques des Pts (ii)

	Canada [1]	Mexique [2]	Australie N Zélande [3]	Espagne [4]
n	168	58	722	32
Inotropes/vasopresseurs	55 **32,7%**	34 **58,6%**	498 **69,0%**	20 **62,5%**
INA	152 **90,5%**	45 **78%**	-	21 **65,6%**
Adamantanes		9 **16%**	-	
Antibiotiques	166 **98,8%**	52 **78%**	-	32 **100%**
Stéroïdes	85 **50,6%**	40 **69%**	494 **68,4%**	11 **34,4%**
Pneumonie virale	168 ?	**-**	336/689 **48,8%**	29 **90,6%**
Pneumonie bactérienne	41 **24,4%** 18 *S. aureus* 5 *S.pneumoniae*	**4** *S. aureus*	140/689 **20,3%**	
Décès	29 **17,3%**	24 **41,4%**	103 **16,9%**	8 **25%**

1 : Kumar A, JAMA 2009;302:1872-79 2 : Dominguez-Cherit G JAMA 2009;302:1880-87
3 : ANZIC NEJM 2009;361 4 : Rello J Crit Care 2009;13;R148

A(H1N1)v et Détresse Respiratoire Aigue : ECMO en Australie et Nouvelle Zélande

	Grippe confirmée (n = 53)	Grippe suspectée (n = 15)	Total (n = 68)
Durée médiane de séjour réanimation (IQR)	26 (16-35)	31 (15-38)	27 (16-37)
Durée médiane de séjour Hôpital (IQR)	35 (24-45)	40 (27-54)	39 (23-47)
Durée ventilation mécanique médiane (IQR)	24 (13-31)	28 (13-34)	25 (13-34)
ECMO durée médiane (IQR)	10 (7-14)	1 (10-16)	10 (7-15)
Survie à la sortie de réanimation (%)	38 (72)	10 (67)	32 (47)
Survie sortie hôpital (%)	22 (42)	10 (67)	32 (47)
Décès (%)	**11 (21)**	**3 (20)**	**14 (21)**
Hémorragie (%)	3 (27)	1 (33)	4 (29)
Hémorragie intra crânienne (%)	4 (36)	2 (66)	6 (43)
Infection (%)	1 (9)	0	1 (7)
Insuffisance respiratoire réfractaire (%)	3 (27)	1 (33)	4 (29)

ANZ ECMO Influenza Investigators JAMA 2009 ; 302(17)

A(H1N1)v et Détresse Respiratoire Aigue : ECMO en Australie et Nouvelle Zélande

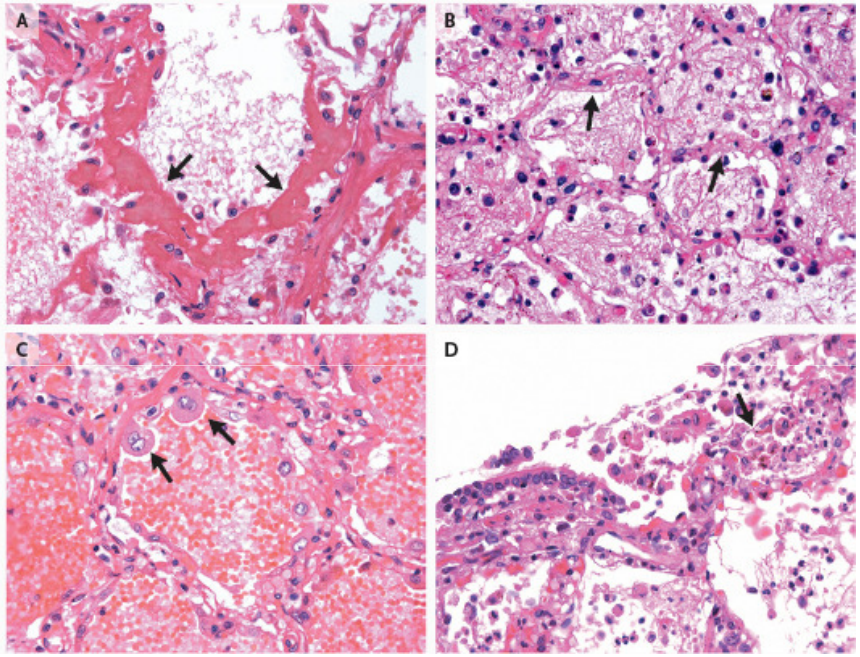
	Grippe confirmée (n = 53)	Grippe suspectée (n = 15)	Total (n = 68)
Hémorragie intra crânienne (%)	4 (36)	2 (66)	6 (43)
Infection (%)	1 (9)	0	1 (7)
Insuffisance respiratoire réfractaire (%)	3 (27)	1 (33)	4 (29)

Des patients un peu moins jeunes ?
Part variable des comorbidités
Obésité +++ Grossesse
Délai premiers signes/hospitalisation prolongé
Détérioration rapide après admission
Complications hémorragiques
Pneumonies bactériennes secondaires

ANZ ECMO Influenza Investigators JAMA 2009 ; 302(17)

Aspects Anatomopathologiques

- Autopsies 5 pts décédés de grippe A(H1N1)v
- Poumons augmentés en poids et de consistance solide
- Lésions pulmonaires et interstitielles comparables à H5N1 :
  - œdème de la paroi alvéolaire,
  - hyperplasie des pneumocytes de type II,
  - caillots de fibrine dans les lumières vasculaires,
  - nécroses bronchiolaires,
  - infiltrats inflammatoires



Virgilia Soto-Abraham M NEJM 2009;361:2001-3

Facteurs Prédictifs Significatifs de Mortalité

	Perez-Padillo R NEJM 2009	ANZIC JAMA 2009	Kumar A JAMA 2009	Dominguez-Cherit G JAMA 2009
APACHE II	X		X	X
SOFA	X		X	X
PaO2/FiO2	X			X
pH	X			
Créatinine			X	X
CPK				X
Ins rénale				
VM		X		
Plaquettes			X	
Comorbidité		X		
Age		X	X	

Durées de Séjour. Durée de Ventilation Mécanique en J (IQR)

Durée	Rello J Crit care 2009	Dominguez-Cherit G JAMA 2009	Kumar A JAMA 2009	ANZIC NEJM 2009	ANZ ECMO JAMA 2009	
					VM + ECMO	VM
Hôpital				12.3 (6.4-16.0)	28 (15-43)	20 (13-31)
USI		S :13,5 (6-24) NS : 7,0	12 (5-20)	7 (2.7-13.4)	22 (13-32)	12 (7-18)
VM	10 (1-21)	S :15 (8-26) NS : 7,5 (3 - 13,5)	12 (6-20)	8 (4-16)	18 (9-27)	8 (4-14)
ECMO					10 (7-15)	

Apport des INA

- **Critically Ill Patients with 209 Influenza A(H1N1) in Mexico.** ***Dominguez-Cherit G, JAMA 2009***
- After ajustement for a reduced opportunity of patients dying early to receive neuraminidase inhibitors, **neuraminidase inhibitors treatment was associated with improved survival (OR 8,5, IC 95% 1,2 – 62,8**.

- **Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009.** ***Jain S, NEJM 2009.***
- Of the 268 patients for whom data were available regarding the use of antiviral drugs, such therapy was initiated in 200 patients (75%) at a median of 3 days after the onset of illness. **Data suggest that the use of antiviral drugs was beneficial in hospitalized patients, especially when such therapy was initiated early**.

Autres Complications

Autres Complications

- Rello J, Crit Care 2009
  - Defaillance multiviscérale : 75% (24/32)
  - Hémodialyse/hémofiltration : 21,9% (7/32)
- Perez-Padilla R NEJM 2009
  - Défaillance multiviscérale : 39% (7/18)
  - Insuffisance rénale : 62%
  - Lymphopénie : 61%

Complications Neurologiques

- Jain S NEJM 2009
  - Atteintes neurocognitives, neuromusculaires, perte de connaissance : 14%
  - 20% chez l'enfant, 9% chez l'adulte
- Deholm JT MJA 2009
  - Guillain Barré, perte de connaissance
- CDC : MMWR 58/ N° 28 773-778
  - Quatre cas pédiatriques
  - Quatre enfants hospitalisé à Dallas
  - 3 encéphalopathies
  - 1 perte de connaissance

Pneumonie Bactérienne Secondaire

- Grippe Saisonnière [1] :
  - 0,38% *vs* 0,02% RR 19,3 IC95% 13,2 – 28,2
- Grippe Pandémique [2] :
  - Grippe espagnole 1918-19 :
    - incidence de 3% (1ère vague) et 18% (2ème vague).
  - Grippe asiatique 1957 :
    - incidence de 2% à 5%
- Grippe A(H1N1)v sévères [3-6]
  - De 3,1% - 4% à 20% - 24 %

1 : Meier CR Eur J Clin Microb Infect Dis 2000 2 : Nicholson KG Textbook of influenza, 1998
3 : Rello J Crit Care 2009 4 : Louie JK JAMA 2009 5: ANZIC NEJM 2009;361 6 :Kumar A, JAMA

Pneumonie Bactérienne Secondaire : Place de *S. aureus* ?

- Pathogène « classique » des grippes pandémiques [1,2]
- 2009-2010 Influenza Season Week 45 ending Nov 14, 2009 [3]
  - 138 décès pédiatriques notifiés associés à la grippe depuis aout 2009
    - Dont 113 (82%) liés à A(H1N1)v.
    - Dont 74 cas prélevés bactériologiquement
      - 23 (31.3%) documentés
        - » *S. aureus* 8/23 (**34,8%)** enfants
          - 6/7 souches testées oxa – R
- Bacterial coinfections in lung tissues specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenzae A(H1N1), USA, May-August 2009 [4]
  - 77 cas confirmés
  - 22 pneumonies bactériennes documentées en co-infection avec A(H1N1)v
  - Isolement de *S. aureus :* 7/22 **32%**

1 : Nicholson KG Textbook of influenza, 1998 2 : Morens DM J Infect Dis 2008
3 : http://www.cdc.gov/flu/weekly/ 4 : MMWR 2009 ; 58 : 1-4 1 :

Aspects Pédiatriques

Aspects Pédiatriques (i)
Démographie et Facteurs de Risque

	Victoria, Australie [1] n = 43		**Ontario, Canada [2] n = 58**	
	n	*%*	n	*%*
Sexe masculin	22	***51,2***	35	***60***
Age (médiane)	6		6,4	
Présence comorbidité	18	***42***	46	***79***
Respiratoire	10	***23,3***	15	***25***
Cardiaque	2	***4,6***	4	***7***
Immunodepression	3	***7***	7	***12***
Métabolique endocrinien	3	***7***		
Neuromusculaire	2	***4,6***	10	***17***
Pas de comorbidité			7	***12***

1 : Larcombe PJ ADC 2009 2 : O'Riordan S CMAJ 2009

Aspects Pédiatriques (ii)
Manifestations Cliniques

	Victoria, Australie [1] n = 43		Ontario, Canada [2] n = 58	
	n	%	n	%
Fièvre	41	***95***	49	***84***
Toux	40	***93***	49	***84***
Rhinorrhée	19	***44***		
Vomissements	21	***49***	21	***36***
Consolidation RX	20	***46***	17	***29***
Deshydratation	13	***30***		
Exacerbation asthme	4	***9***		
Encéphalopathie	3	***7***		
Durée de séjour H	2		4 (2-7)	

1 : Larcombe PJ ADC 2009 2 : O'Riordan S CMAJ 2009

Conclusion

Conclusion (i)

- La grippe A(H1N1)v
  - Touche principalement des sujet jeunes
  - Affecte une proportion élevée de sujets en bonne santé
  - MAIS
  - Grossesse et obésité : FDR particuliers
- Tableau clinique le plus fréquent
  - Syndrome infectieux fébrile aigu + syndrome respiratoire
  - Manifestations digestives

Conclusion (ii)

- La majorité des individus : forme modérée
- Hospitalisation et décès : tous âges
- Formes graves : Pneumonie virale primaire, SDRA
  - Jusqu'à 30% des patients hospitalisés
  - Complications respiratoires graves inhabituelles
  - Défaillance multiviscérale, IRA
  - Manœuvres spécifiques de réanimation
  - Décès : pneumonie virale primaire et/ou SDRA
- Portage viral prolongé

Conclusion (iii)

- Délai premier signes / hospitalisation long
- Puis rapide détérioration
- Hypoxémie sévère, détresse respiratoire
- Nécessité d'une FIO_2 élevée, PEEP, pressions ventilatoires élevées… ECMO
- Séjours en USI et de VM prolongés
- Traiter sans attendre par oseltamivir, association ?
  - Toute suspicion de grippe
  - Après 50 ans et/ou si FDR
- Pneumonie bactérienne contemporaine ou secondaire