



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Infections respiratoires grippales chez les patients immunodéprimés

Influenza respiratory infections in immunocompromised patients

D. Schnell^a, J. Legoff^b, E. Azoulay^{a,*}

^a Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, AP–HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^b Laboratoire de virologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

MOTS CLÉS

Grippe
 complications ;
 Immunosuppression ;
 Pneumonie

Résumé *Myxovirus influenza* est un virus à ARN enveloppé ubiquitaire, agent d'infections respiratoires hautes, voire basses chez les patients les plus fragiles. Malgré l'inquiétude croissante concernant la survenue d'une nouvelle pandémie grippale, la grippe saisonnière reste responsable de lourdes morbidité et mortalité ainsi que d'un coût socioéconomique élevé. Les complications de la grippe peuvent être extraréspiratoires, respiratoires ou liées à la décompensation d'une pathologie cardiaque ou respiratoire sous-jacente, ces dernières étant responsables de la majorité des décès liés à la grippe. Longtemps sous-estimée chez les patients immunodéprimés, la grippe est maintenant reconnue comme un véritable pathogène respiratoire opportuniste chez ces patients. Sa réelle incidence chez l'immunodéprimé est mal connue, mais probablement élevée car superposable à celle de la communauté, véritable réservoir de virus pour les patients immunodéprimés. La grippe se caractérise chez ces patients par une fréquence accrue d'atteintes respiratoires basses compliquant l'évolution de près d'un tiers des patients d'oncohématologie et transplantés pulmonaires. Ces pneumonies liées à la grippe peuvent être virales, mais aussi secondaires à une surinfection bactérienne ou fongique dont la recherche doit être systématique. Elles peuvent évoluer vers l'insuffisance respiratoire aiguë avec en conséquence une mortalité élevée. Aucun traitement antiviral de la grippe n'a été évalué chez le patient immunodéprimé. En l'absence de traitement validé, la prévention de la grippe de l'immunodéprimé est capitale. La nécessité d'isolement des patients hospitalisés atteints de grippe a été illustrée par la survenue d'épidémies nosocomiales dans des services prenant en charge des immunodéprimés. La vaccination reste cependant l'élément clé de la prévention. La probable réduction d'efficacité et l'absence d'évaluation clinique du vaccin dans cette population soulignent l'importance de la vaccination de l'entourage et du personnel soignant pour réduire les risques de transmission. Malgré l'incidence élevée de la grippe dans le monde, la physiopathologie des atteintes respiratoires basses grippales reste mal connue. Des études évaluant la pathogénicité directe du virus sur l'épithélium alvéolaire ou la susceptibilité

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elie.azoulay@sls.ap-hop-paris.fr (E. Azoulay).

KEYWORDS

Influenza-related complications;
Immunosuppression;
Pneumonia

à la surinfection induite par la lésion virale de l'épithélium bronchique permettraient de définir la place du traitement antiviral préemptif ou curatif.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary *Myxovirus influenza* is an ubiquitous enveloped single-stranded RNA virus causing mostly upper respiratory tract infections but even lower in the most fragile patients. Despite growing concern about a new pandemic, seasonal influenza is responsible for severe morbidity and mortality and considerable socioeconomic impact. Influenza-related complications may be pulmonary, non-pulmonary or due to exacerbation of an underlying cardiopulmonary disease, the latter accounting for the majority of influenza-related mortality. Long underestimated in the immunocompromised, influenza is now recognized as a true opportunistic respiratory pathogen in these patients. Its real incidence in immunocompromised patients is not known but may be quite high because comparable to that of the general population, true reservoir of virus for these patients. In the immunocompromised, influenza features a higher rate of low respiratory tract involvement, as high as a third of cancer and pulmonary transplanted patients. These influenza-related pneumonia may be either primary viral or secondary to bacterial and fungal lung superinfection that must be systematically investigated. They may confine to acute respiratory failure with a consistently high mortality rate. Antiviral therapy of influenza has not been evaluated in the immunocompromised patients. The lack of a proven therapy emphasizes the essential importance of influenza prevention in these patients. Influenza epidemics have been reported in wards taking care of immunocompromised patients and isolation procedures are necessary to limit nosocomial spread of the virus. Nevertheless, immunization remains the cornerstone of influenza prevention. The possible reduced efficiency and the lack of clinical evaluation of influenza vaccine in the immunocompromised underline the critical importance of household contacts and health-care workers' immunization to reduce influenza transmission. Despite the high incidence worldwide of influenza, the physiopathology of influenza-related pneumonia remains poorly understood. Studies evaluating direct pathogenic effects of the virus on the alveolar epithelium or the susceptibility to lung superinfection secondary to bronchial epithelial injury caused by influenza are warranted and may help to determine the role for preemptive or curative antiviral therapy.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Chaque année 5% des adultes et 20% des enfants dans le monde ont une grippe symptomatique [1]. Le plus souvent bénins, ces épisodes grippaux sont néanmoins responsables d'un lourd coût socioéconomique [2]. Parfois sévère, notamment chez certains groupes à risque comme les patients immunodéprimés, la grippe représente la septième cause de décès aux États-Unis [3].

Aspects virologiques

Structure et classification

Myxovirus influenza, le virus de la grippe, est un virus enveloppé à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae* [4] dont il existe trois types antigéniques A, B et C.

L'enveloppe des virus A et B porte deux protéines antigéniques: l'hémagglutinine qui permet la fixation de la particule virale à des glycoprotéines de surface des cellules respiratoires, et la neuraminidase qui joue un rôle capital dans la dissémination de l'infection en libérant les nouveaux virions de la cellule hôte après répllication [2]. Le virus C porte une protéine unique regroupant ces fonctions. Les virus A sont classés selon le type d'hémagglutinine (16 types existants) et de neuraminidase (neuf types existants). Tous les types ont été décrits chez les souches

infectant les oiseaux aquatiques, réservoir naturel de virus A. Chez l'homme, seuls quelques types sont responsables d'infection: les virus H1N1, H3N2, H2N2 qui n'a plus circulé chez l'homme depuis 1968 et H3N8 qui n'a plus circulé depuis 1918 [2].

Variations antigéniques

L'infection à virus C concerne essentiellement le petit enfant et l'acquisition d'anticorps protecteurs explique la rareté des réinfections à l'âge adulte [2]. Les variations antigéniques des virus A et B limitent l'acquisition d'une immunité protectrice durable et favorisent les fréquentes réinfections [2]. Elles portent sur l'hémagglutinine et à un moindre degré sur la neuraminidase et répondent à deux mécanismes distincts: le glissement et la cassure antigéniques.

Le glissement antigénique résulte de l'accumulation graduelle de changements d'acides-amino au niveau des sites antigéniques des protéines d'enveloppe [2]. Ces changements antigéniques mineurs surviennent à un rythme élevé, annuel ou toutes les quelques années, et pourraient résulter de l'accumulation de mutations ponctuelles survenant au niveau des virus présents dans la population [2]. Les anticorps produits lors de l'exposition aux souches préexistantes sont moins efficaces vis-à-vis de ces nouveaux variants qui

prennent ainsi le dessus par sélection immunologique chez l'hôte.

La cassure antigénique ne concerne que les virus A [2]. Cette variation antigénique majeure aboutit à un virus nouveau vis-à-vis duquel la population n'a aucune immunité. Il en résulte généralement une pandémie grippale. Ces nouveaux virus dérivent souvent des virus A aviaires [2], par recombinaison avec le matériel génétique de souches humaines. Celle-ci est facilitée par la capacité des souches aviaires et humaines à infecter le porc chez qui des recombinants naturels ont été identifiés [2]. Un second mécanisme évoqué est l'adaptation à l'homme de virus aviaires infectant le porc par variation génétique progressive. Ce mécanisme était probablement en cause pour la pandémie de grippe espagnole [5].

Cinq pandémies sont survenues au xx siècle [2] : la pandémie de 1901 (virus H3N8), la grippe « espagnole » en 1918 (virus H1N1), la grippe « asiatique » en 1957 (virus H2N2), la grippe « de Hong Kong » en 1968 (virus H3N2) et la pandémie de 1977 (virus H1N1). La fréquence de survenue des cassures antigéniques fait craindre la survenue imminente d'une nouvelle pandémie [3].

Grippe aviaire

La grippe aviaire est une zoonose épisodique [6]. L'éventuelle survenue d'une épidémie diffuse de grippe aviaire chez l'homme dépasserait largement le cadre des seuls patients immunodéprimés, mais soulève de nombreuses questions. Bien que mal adaptés à l'homme, les virus A aviaires sont capables d'infecter celui-ci, le plus souvent dans un contexte épidémique chez les oiseaux sauvages ou domestiques [6]. La transmission semble liée à des contacts étroits avec ces animaux. Une large diffusion de ces virus n'a pas été documentée chez l'homme et la transmission interhumaine serait rare [6].

Différents virus aviaires ont été responsables de cas humains mais le virus H5N1 est le plus fréquemment en cause avec 340 cas recensés en décembre 2007 dans plusieurs pays asiatiques et au Moyen-Orient [6]. Relativement fréquent, il attire une attention particulière en raison de la sévérité de la maladie humaine et surtout de la possibilité d'une transmission interhumaine [6]. Ces éléments conjugués à la diffusion mondiale de la maladie aviaire à H5N1 font craindre par beaucoup d'experts le passage chez l'homme d'un virus aviaire capable d'une diffusion interhumaine. Ce phénomène pourrait être le mécanisme causal de la prochaine pandémie grippale [6].

Grippe saisonnière

Malgré l'inquiétude concernant la survenue prochaine d'une pandémie, la grippe saisonnière est à elle seule responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes [3].

Grippe non compliquée

La grippe survient en Europe par épidémies pendant la saison froide (novembre à mars) [2].

La période d'incubation est habituellement courte d'un à deux jours. La maladie débute brutalement avec une fièvre élevée [2]. Le syndrome grippal associe de plus des frissons, une asthénie, une anorexie, des myalgies, des céphalées et des manifestations respiratoires à type de rhinopharyngite avec toux sèche. Des symptômes digestifs mineurs sont parfois retrouvés. La maladie est en général de courte durée, n'excédant pas cinq jours. Ce tableau classique est évidemment inconstant et la grippe peut se présenter selon un continuum de manifestations allant de l'infection asymptomatique à la pneumonie virale sévère.

En l'absence de complication, la numération formule sanguine et la radiographie de thorax sont peu rentables car souvent normales [7].

Diagnostic de certitude

Le diagnostic de grippe non compliquée est clinique : une toux fébrile en période de circulation virale a une valeur prédictive positive de grippe confirmée d'environ 80% [7]. Le diagnostic de certitude ne se justifie qu'en cas de manifestations atypiques, sévères, survenant hors contexte épidémique ou sur un terrain à haut risque de complications [7]. Il repose sur les examens de laboratoire.

Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique repose sur l'ascension du titre d'anticorps sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle. De faible intérêt en pratique clinique car ne permettant qu'un diagnostic rétrospectif, les tests sérologiques sont néanmoins utiles dans le cadre d'études épidémiologiques ou pour déterminer l'immunité postvaccinale [7].

Mise en évidence du virus

La mise en évidence du virus sur des prélèvements respiratoires peut se faire par culture, détection d'antigène par immunofluorescence ou détection de l'ARN viral par RT-PCR. La sensibilité de ces méthodes est directement liée à l'intensité de l'excrétion virale, maximale au cours des trois premiers jours de la maladie. Un prélèvement précoce permet donc d'améliorer la sensibilité de ces méthodes diagnostiques [7]. La réplication du virus au niveau de la muqueuse nasopharyngée permet la réalisation de prélèvements non invasifs. Le prélèvement nasal, plus riche en cellules épithéliales, est à préférer en raison d'une meilleure sensibilité [7].

La culture sur lignées cellulaires est encore une technique de référence [2]. Son principal intérêt est sa grande sensibilité. Elle permet aussi, selon les lignées utilisées, la détection d'autres virus respiratoires. Le délai d'isolement de quatre à dix jours limite son intérêt en pratique clinique. Elle reste néanmoins capitale dans le cadre de la recherche pour les études génotypiques et de la sensibilité aux antiviraux et la conservation des souches [7].

La détection d'antigène par immunofluorescence recherche les antigènes viraux présents au niveau des cellules épithéliales à l'aide d'anticorps spécifiques, conjugués à un fluorochrome (immunofluorescence directe) ou révélés par un second anticorps conjugué (immunofluorescence indirecte). La sensibilité de cette méthode est de 80% comparée à la culture avec une spécificité de l'ordre

de 95% [7]. Sa mise en œuvre est simple et permet un diagnostic en quelques heures.

La détection du génome viral par RT-PCR a nettement accru la sensibilité diagnostique qui excède même celle de la culture [8]. Les techniques moléculaires permettent aussi de réaliser un diagnostic assez rapide (24 à 48 heures) mais nécessitent un environnement de laboratoire et des équipements adaptés. De nouvelles approches multiplex permettent d'envisager le diagnostic simultané d'autres infections virales [7].

Complications de la grippe

Les complications de la grippe peuvent être respiratoires, extraréspiratoires ou liées à la décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente [2]. La majorité des décès résulte de l'exacerbation d'une pathologie cardiaque ou respiratoire [9].

Atteintes extraréspiratoires

Ces atteintes rares méritent une attention particulière du fait de leur sévérité et de leur survenue préférentielle chez des sujets jeunes. Des atteintes cardiaques à type de péricardite et de myocardite ont été associées à la grippe [2,3]. Des myosites ont été rapportées surtout après infection par le virus B [2]. Des méningoencéphalites [2,3] ainsi que des syndromes de Guillain-Barré [10] ont aussi été décrits. Enfin un syndrome de Reye peut survenir, surtout en cas de traitement par aspirine [2].

Complications respiratoires

Les pneumonies grippales représentent la principale complication respiratoire bien que des surinfections bactériennes des voies aériennes supérieures aient aussi été décrites chez l'enfant [2]. Elles compliquent 1 à 2% des gripes [7], mais sont particulièrement fréquentes sur certains terrains à risque : âges extrêmes, pathologie cardiorespiratoire chronique et immunodépression [2]. Elles peuvent être virales ou liées une surinfection bactérienne ou fongique. Les pneumonies virales, décrites pour la première fois au cours de l'épidémie de grippe « asiatique », peuvent être responsables d'un tableau de détresse respiratoire aiguë grave aboutissant au décès. Les surinfections pulmonaires bactériennes sont classiquement dues à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* [2].

Malgré cette classique distinction, l'origine exacte bactérienne ou virale des pneumonies liées à la grippe est souvent difficile à déterminer en pratique clinique [2].

Décompensation d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire

La grippe est une cause fréquente de décompensation respiratoire chez les patients souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et asthmatiques. Chez le patient cardiaque, des poussées d'insuffisance cardiaque et des syndromes coronariens aigus ont été décrits. L'impact de la grippe sur ces terrains a été bien démontré par les études évaluant l'efficacité du vaccin antigrippal [7].

Grippe du patient immunodéprimé

Les virus respiratoires représentent probablement la première étiologie des pneumonies communautaires [11], mais leur rôle chez le patient immunodéprimé a longtemps été sous-estimé [12]. Cela est en partie dû au manque de méthodes diagnostiques rapides et surtout d'options thérapeutiques. Le recours accru à des traitements profondément immunosuppresseurs (greffe de moelle osseuse et chimiothérapie intensive) a amélioré le pronostic de nombreuses pathologies, mais expose un nombre croissant de patients au risque infectieux [13]. Conjugés aux récents progrès diagnostiques et thérapeutiques, ces éléments expliquent l'intérêt porté aux viroses respiratoires de l'immunodéprimé ces 20 dernières années [12].

Incidence de la grippe chez le patient immunodéprimé

L'incidence de la grippe a surtout été étudiée chez le patient d'oncologie. En fonction des techniques utilisées, un virus est isolé dans 10 à 50% des épisodes infectieux respiratoires chez ces patients [14,15]. La grippe occupe une place variable parmi ces viroses (Tableau 1). Ces variations sont liées aux fluctuations d'intensité des épidémies de grippe et de la sensibilité des méthodes détectant les virus respiratoires. Dans l'étude de Martino et al. [14], la grippe représentait la majorité des virus respiratoires isolés dans un contexte épidémique intense. Hors contexte épidémique, la grippe représente près du tiers des virus isolés et occupe

Tableau 1 Incidence de la grippe chez le patient d'oncologie.

	Martino et al. [14]	Chemaly et al. [17]	Whimbey et al. [16]	Ladislav et al. ^a
Type d'étude	Prospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective
Patients (n)	157	343	67	60
Terrain	Hémopathies malignes	Hémopathies malignes	GMO	Leucémies aiguës
Épisodes avec un virus isolé	48%	ND	31%	18%
Grippe	75%	33%	18%	32%
VRS	19%	31%	49%	30%
PIV	11%	27%	9%	10%

Les données sont exprimées en pourcentage, sauf indication contraire.

GMO : greffés de moelle osseuse ; VRS : virus respiratoire syncytial ; PIV : virus parainfluenzae ; ND : non disponible.

^a Résultats rapportés dans l'article de Whimbey et al. [15].

avec le virus respiratoire syncytial une place importante parmi les viroses respiratoires du patient d'oncohématologie [16,17].

Quelle que soit sa réelle incidence, il est important pour le clinicien de garder à l'esprit que celle-ci est directement liée à celle observée dans la population générale [15].

Particularités de la grippe chez le patient immunodéprimé

Les infections respiratoires grippales ont été étudiées chez les patients d'oncohématologie, transplantés d'organe solide et infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Comme chez l'immunocompétent, la grippe se manifeste par une atteinte respiratoire haute fébrile survenant préférentiellement pendant la saison froide [2,15]. Cependant, elle se distingue sur ces terrains par une fréquence accrue d'atteintes respiratoires basses et une mortalité élevée [18].

Patient d'oncohématologie

Les infections respiratoires grippales ont surtout été étudiées chez les patients greffés de moelle osseuse ou recevant une chimiothérapie intensive pour leucémie aiguë. Les premières études [19-21] rapportaient une incidence élevée d'atteintes respiratoires basses (75 à 80%), associée à une mortalité importante de l'ordre de 25% (Tableau 2). Cela s'explique en partie par l'intérêt débutant alors porté à la grippe avec la publication de cas particulièrement sévères chez des patients profondément immunodéprimés. Il n'est

pas étonnant de constater que ces études rapportent des petites séries de patients avec une acquisition souvent nosocomiale du virus.

Une atteinte respiratoire basse était retrouvée chez près d'un tiers des patients dans les études plus récentes et incluant un plus grand nombre de patients [14,17,22,23]. Moins fréquentes que dans les premières études, ces pneumonies liées à la grippe restent néanmoins sévères avec une mortalité de 15 à 30% (Tableau 3). D'autant plus sévère que l'immunodépression est profonde, l'évolution vers l'atteinte basse avec insuffisance respiratoire aiguë peut imposer l'admission en réanimation et le recours à la ventilation mécanique. L'atteinte constante des voies aériennes supérieures précède souvent l'atteinte respiratoire basse et peut orienter vers l'origine virale d'une pneumonie [15]. Cependant, la survenue d'une pneumonie au cours d'une infection respiratoire grippale doit faire rechercher une infection bactérienne ou fongique associée dans 12 à 25% des cas [14,17,21].

Le seul facteur de risque d'atteinte respiratoire basse retrouvé dans les études est une lymphopénie définie par des seuils variables [14,17,22,23].

À ce jour, aucune étude n'a rapporté une fréquence accrue d'atteintes extraréspiratoires chez le patient d'oncohématologie.

Une excrétion virale prolongée jusqu'à plusieurs mois a été rapportée chez le patient d'oncohématologie [24]. Chez ces patients, l'excrétion virale est aussi plus intense en termes de charge virale excrétée [25]. Cela pourrait favoriser la transmission du virus notamment en contexte nosocomial [25]. De plus, l'exposition prolongée du virus

Tableau 2 Premières études de la grippe chez le patient d'oncohématologie.

	Whimbey et al. [20]	Elting et al. [19]	Yousuf et al. [21]
Type d'étude	Prospective	Prospective	Prospective
Patients (n)	28	4	15
Terrain	GMO	Leucémies aiguës	Leucémies
Atteinte des VAS	100%	100%	ND
Atteinte respiratoire basse	75%	75%	80%
Co-infections	ND	25%	25%
Décès	17%	28%	25%

Les données sont exprimées en pourcentage, sauf indication contraire.

Le pourcentage de décès concerne les patients avec atteinte respiratoire basse.

GMO : greffés de moelle osseuse ; VAS : voies aériennes supérieures ; ND : non disponible.

Tableau 3 Grippe chez le patient d'oncohématologie : études récentes.

	Martino et al. [14]	Chemaly et al. [17]	Ljungman et al. [22]	Nichols et al. [23]
Type d'étude	Prospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective
Patients (n)	157	343	40	62
Terrain	Hémopathies malignes	Hémopathies malignes	GMO	GMO
Atteinte des VAS	92%	ND	ND	90%
Atteinte respiratoire basse	24%	35%	44%	29%
Co-infections	12%	15%	ND	ND
Décès	27%	15%	28%	28%

Les données sont exprimées en pourcentage, sauf indication contraire.

Le pourcentage de décès concerne les patients avec atteinte respiratoire basse.

GMO : greffés de moelle osseuse ; VAS : voies aériennes supérieures ; ND : non disponible.

Tableau 4 Antiviraux disponibles en France.

	Rimantadine	Oseltamivir	Zanamivir
Classe thérapeutique	Adamantanes	INA	INA
Voie d'administration	Orale	Orale	Inhalée
Posologie adulte	100 mg × 2/jour	75 mg × 2/jour	10 mg × 2/jour
Durée de traitement	5 jours	5 jours	5 jours
Contre-indications	Grossesse	Grossesse	Grossesse
	Allaitement	Allaitement	Allaitement
	Âge < 1 an	Âge < 1 an	Âge < 12 ans
	Allergie	Allergie	Allergie
Effets indésirables	Gastro-intestinaux	Éruptions cutanées	Éruptions cutanées
	Neurologiques	Gastro-intestinaux	Bronchospasme

INA : inhibiteurs de neuraminidase.

aux traitements antiviraux favorise l'émergence de mutants résistants [24].

Patient transplanté d'organe solide

Les infections respiratoires grippales ont été moins étudiées chez le patient transplanté d'organe solide. Quelques études suggèrent néanmoins une sévérité accrue, en particulier chez le transplanté pulmonaire. Dans le travail de Vilchez et al. [26], une atteinte respiratoire basse sévère nécessitant le recours à la ventilation mécanique survenait chez 30% des patients. Une co-infection pulmonaire bactérienne ou fongique était retrouvée dans près de la moitié des cas. Les atteintes basses semblent moins fréquentes et surtout moins sévères dans les autres types de transplantation [27–29].

Quelques cas d'atteintes extrarespiratoires (deux cas de myocardite et un cas de myosite) ont été rapportés dans la littérature [27,28].

Patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine

Peu d'études se sont intéressées aux infections respiratoires grippales chez les patients infectés par le VIH. Des études épidémiologiques ont suggéré une mortalité accrue de ces patients en période de circulation virale [7,30]. Dans une série récente de 20 patients infectés par le virus de la grippe [31], aucun n'avait développé de pneumonie ou n'avait dû être hospitalisé. Actuellement, peu de données supportent une sévérité accrue de la grippe chez les patients infectés par le VIH.

Expérience à l'hôpital Saint-Louis

Nous avons mené une étude rétrospective sur dix ans des infections respiratoires grippales chez 100 patients immunodéprimés [32]. La plupart (68%) avait une hémopathie maligne. Les autres patients étaient infectés par le VIH (11%) ou avaient une immunosuppression iatrogénique (21%). Tous les patients présentaient une atteinte respiratoire haute et 53 avaient une atteinte basse associée dont 32 admis en réanimation. Onze patients étaient ventilés, six avaient une insuffisance circulatoire et cinq une insuffisance rénale aiguë. Les décès n'étaient observés que chez les patients avec atteinte respiratoire basse avec une mortalité hospitalière de 19%. Elle était significativement plus impor-

tante chez les patients ventilés (46% versus 6%, $p=0,0003$). Le taux de co-infection était de 34%. Le terrain oncohématologique et l'infection par le virus A étaient des facteurs de risque indépendants d'atteinte respiratoire basse en analyse multivariée.

Traitement antiviral de la grippe chez le patient immunodéprimé

Deux classes thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de la grippe (Tableau 4) : les adamantanes et les inhibiteurs de la neuraminidase (INA).

L'amantadine et la rimantadine (non commercialisée en France) sont les deux molécules appartenant à la classe des adamantanes. Elles inhibent la protéine M2 virale qui permet la libération de l'ARN viral au sein de la cellule hôte [7] et exercent une activité virostatique sur les seuls virus A. Leur efficacité chez l'immunocompétent ne semblait pas différente de celle du placebo dans une méta-analyse [33]. Des effets indésirables neurologiques parfois sévères ont été décrits. Associés à la prévalence élevée des résistances et à leur émergence possible en cours de traitement, ces éléments ne plaident pas en faveur de l'utilisation des adamantanes [7]. Les INA sont des analogues de l'acide sialique qui agissent par inhibition compétitive de la neuraminidase [2]. L'oseltamivir et le zanamivir sont les deux molécules disponibles de cette classe thérapeutique. Chez l'immunocompétent, les INA administrés dans les 48 premières heures de la maladie diminuent l'intensité et la durée de l'épisode grippal d'un à deux jours. Plusieurs études ont montré que l'oseltamivir diminuait l'incidence des surinfections bactériennes chez l'homme traité dans les 48 premières heures [7]. L'analyse « poolée » des données de plusieurs études suggère un bénéfice similaire avec le zanamivir [7].

Il est actuellement recommandé d'envisager le traitement par oseltamivir d'un épisode suspect de grippe en période de circulation virale chez les patients immunodéprimés âgés de plus d'un an et vus dans les 48 premières heures de la maladie [7]. Cependant, aucune étude randomisée contrôlée n'a évalué le bénéfice du traitement chez ces patients.

La sévérité accrue de la grippe chez le patient immunodéprimé et l'absence de preuve du bénéfice du traitement

curatif soulignent l'importance capitale de la prévention de la maladie chez ces patients.

Prévention de la grippe chez le patient immunodéprimé

La vaccination est l'élément clé de la prévention de la grippe. L'immunogénicité du vaccin antigrippal est diminuée chez l'immunodéprimé, et ce, d'autant plus que l'immunodépression est profonde [7]. Une seconde injection pourrait améliorer la réponse vaccinale chez certains patients (transplantés rénaux et hépatiques, chimiothérapie pour lymphome) [7]. Le vaccin trivalent inactivé est bien toléré et son administration annuelle est recommandée chez les patients porteurs d'un déficit de l'immunité cellulaire [7]. Une seule étude randomisée contrôlée a évalué son efficacité chez des patients infectés par le VIH (taux médian de CD4 de 400 par millimètre cube) et montré une diminution de 100% des gripes confirmées [34]. Seul un faible nombre de ces patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 par millimètre cube et l'efficacité du vaccin chez des patients plus immunodéprimés reste incertaine. En l'absence de preuve formelle de l'efficacité du vaccin, la vaccination de l'entourage apparaît d'autant plus intéressante pour limiter le risque de transmission à partir d'un cas intrafamilial [7].

Des épidémies nosocomiales de grippe ont été décrites dans des services prenant en charge des patients immunodéprimés [18,25,35], favorisées par l'excrétion virale intense et prolongée. L'isolement des cas de grippe associé à des mesures de prévention pour éviter les aérosols est recommandé [7]. La transmission se fait à partir des gouttelettes émises lors de la toux, de la parole ou du mouchage, mais aussi par manuportage directement au contact d'un patient ou indirectement à partir de l'environnement [7]. Le personnel soignant et les visiteurs représentent cependant la source principale de grippe nosocomiale [25]. L'éducation sur les risques de transmission de la grippe à l'hôpital et surtout la vaccination de l'entourage et du personnel soignant sont en conséquence des éléments importants de la prévention [15,25]. Ces mesures permettent de diminuer significativement les cas de grippe nosocomiale [36].

Perspectives

La grippe est maintenant reconnue comme un véritable pathogène opportuniste chez le patient immunodéprimé, responsable sur ce terrain d'une fréquence accrue d'atteinte respiratoire basse et d'une mortalité élevée. Cependant, le rôle exact du virus grippal dans la genèse des atteintes respiratoires basses reste peu clair. Des études prospectives utilisant les techniques de biologie moléculaire au cours des atteintes respiratoires hautes du malade d'hématologie infecté par le virus A sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la grippe, comme pathogène direct de l'épithélium alvéolaire ou facteur favorisant la surinfection par lésion préalable de l'épithélium bronchique, et déterminer la place du traitement antiviral préemptif ou curatif.

Références

- [1] Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170 [iii-iv, xi-xiii].
- [2] Treanor J. Influenza virus. In: Mandell G, editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1823-49.
- [3] Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med* 2008;36:2660-6.
- [4] Pons MW. Isolation of influenza virus ribonucleoprotein from infected cells. Demonstration of the presence of negative-stranded RNA in viral RNP. *Virology* 1971;46:149-60.
- [5] Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997;275:1793-6.
- [6] Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261-73.
- [7] Groupe de Travail. Taking care of influenza in the context of a pandemic in 2005. Full text. *Med Mal Infect* 2005;35:Suppl. 4:S245-73.
- [8] Zitterkopf NL, Leekha S, Espy MJ, Wood CM, Sampathkumar P, Smith TF. Relevance of influenza A virus detection by PCR, shell vial assay, and tube cell culture to rapid reporting procedures. *J Clin Microbiol* 2006;44:3366-7.
- [9] Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect* 2007;135:1109-16.
- [10] Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:48-56.
- [11] File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;362:1991-2001.
- [12] Bodey GP. Community respiratory viral infections in the immunocompromised host: past, present, and future directions. *Am J Med* 1997;102:77-80, quiz 3-6.
- [13] Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002;360:1131-5.
- [14] Martino R, Ramila E, Rabella N, Munoz JM, Peyret M, Portos JM, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003;36:1-8.
- [15] Whimbey E, Englund JA, Couch RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997;102:10-8, discussion 25-6.
- [16] Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:778-82.
- [17] Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:278-87.
- [18] Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 1997;102:2-9, discussion 25-6.
- [19] Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreeff M, Bodey GP. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995;3:198-202.
- [20] Whimbey E, Elting LS, Couch RB, Lo W, Williams L, Champlin RE, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:437-40.

- [21] Yousuf HM, Englund J, Couch R, Rolston K, Luna M, Goodrich J, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997;24:1095–9.
- [22] Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:479–84.
- [23] Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1300–6.
- [24] Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003;348:867–8.
- [25] Raad I, Abbas J, Whimbey E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med* 1997;102:48–52, discussion 3–4.
- [26] Vilchez R, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Keenan R, Griffith B, et al. Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients. *Transplantation* 2002;73:1075–8.
- [27] Vilchez RA, Fung JJ, Kusne S. Influenza A myocarditis developing in an adult liver transplant recipient despite vaccination: a case report and review of the literature. *Transplantation* 2000;70:543–5.
- [28] Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2:287–91.
- [29] Wendt CH. Community respiratory viruses: organ transplant recipients. *Am J Med* 1997;102(3A):31–6 [discussion 42–3].
- [30] Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441–6.
- [31] Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Cote S, Boivin G. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007;45:234–40.
- [32] Schnell D, Mayaux J, Bergeron-Lafaurie A, Ribaud P, Andreu-Gallien J, Darmon M, et al. Infections respiratoires grippales chez les patients immunodéprimés. In: Abstract présenté en communication orale au 37^e Congrès de la Société de Réanimation de langue française. 2009.
- [33] Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001169.
- [34] Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:430–3.
- [35] Malavaud S, Malavaud B, Sandres K, Durand D, Marty N, Icart J, et al. Nosocomial outbreak of influenza virus A (H3N2) infection in a solid organ transplant department. *Transplantation* 2001;72:535–7.
- [36] Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, Farr BM. Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:923–8.