

# La grippe sous ses pires facettes

Drs MATTEO MARCHETTI<sup>a,\*</sup>, CHIARA STEFANIA MARINONI VACACELA<sup>b,\*</sup>, LORAINÉ FISCH<sup>c</sup>, LAURENT CHRISTIN<sup>a</sup> et MICHELE BEDULLI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1598-604

**L'infection par les virus de la grippe de types A et B (influenza A et B) est grevée d'une morbidité variable, pouvant évoluer en diverses complications respiratoires, circulatoires et neurologiques sévères, voire fatales. Les complications pulmonaires sont les plus fréquentes et l'on distingue parmi elles les pneumonies dues au virus de celles par surinfection bactérienne ou fongique. Les complications extrapulmonaires, plus rares, peuvent toucher divers organes, dont le cœur (myocardite, infarctus du myocarde de types 1 et 2) et le système nerveux (AVC, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré). Cet article aborde les aspects physiopathologiques de base de la grippe, passe en revue les principales complications sévères pulmonaires et extrapulmonaires, et discute les indications, contre-indications et limites des différents traitements disponibles.**

## The flu in its worse forms

*Influenza A and B infections are marred with variable morbidity and, in some cases, develop into severe or even fatal respiratory, circulatory and neurologic complications. Respiratory complications are most common and involve primary-Influenza pneumonia and pneumonia from bacterial or fungal superinfections. Nonrespiratory complications can affect several organs/systems, namely the heart (myocarditis, type 1 and 2 myocardial infarction) and the nervous system (stroke, encephalitis, Guillain-Barré Syndrome). This article provides an overview of the basic pathophysiological aspects of Influenza virus infection, reviews the main severe respiratory and nonrespiratory complications and discusses the different treatments with their respective indications, contraindications and limitations.*

## INTRODUCTION

Sous nos latitudes, l'activité hivernale d'un service de médecine interne est fortement influencée par l'épidémie de grippe saisonnière. En Suisse, 3790 cas d'affection grippale ont été déclarés au système Sentinella au cours des 11 semaines d'épidémie de la saison grippale 2018-2019. Ainsi, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) estime par extrapolation que 2,5% de la population (209 200 individus) ont consulté un médecin de premier recours pour une affection grippale sur l'ensemble de cette saison.<sup>1,2</sup> Durant cette même période, les médecins participant au système de déclaration Sentinella ont adressé 1001 frottis nasopharyngés au Centre national de

référence de l'influenza (CNRI) à Genève, dont 40% se sont révélés positifs pour la grippe. L'infection par le virus influenza A et dans une moindre mesure par le virus influenza B est grevée d'une morbidité variable, pouvant évoluer dans certains cas en complications sévères, voire fatales. Les patients les plus susceptibles de développer ces complications sont les individus aux extrêmes de l'âge (entre 2 et 5 ans,  $\geq 65$  ans), ceux présentant des comorbidités chroniques, cardiaques, pulmonaires ou métaboliques, les patients immunosupprimés, les femmes enceintes ou en période post-partum et les résidents de maison de retraite.<sup>3</sup> Durant l'épidémie de grippe de 2018-2019 en Suisse, 7,6% (286) des cas d'affection grippale déclarés appartenaient à un des groupes de personnes présentant un risque accru de complications, celui des  $\geq 65$  ans étant le plus représenté (36,6%). Le pourcentage le plus élevé d'hospitalisation pour une affection grippale a été enregistré chez les plus de 64 ans (4,7%).<sup>1</sup> Le taux de mortalité varie en fonction de la virulence des souches en circulation durant la saison de la grippe, oscillant entre 0,1 (2010) et 1,5% (2017).<sup>4</sup> Dans cet article, nous n'aborderons pas l'infection à influenza touchant les patients immunosupprimés; nous nous focaliserons sur les diverses manifestations cliniques associées à l'infection, allant du syndrome grippal simple habituel, où prédomine l'infection respiratoire, aux complications parfois sévères, pulmonaires et extrapulmonaires.

## LE VIRUS ET SA PATHOGENÈSE

Parmi la famille des *Orthomyxoviridae* (virus enveloppés dont le génome comporte un acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité négative), on distingue 4 types de virus influenza (A, B, C et D). Les virus de types A et B sont les principaux responsables des épidémies de grippe saisonnière affectant l'espèce humaine.<sup>5</sup> Parmi ceux de type A, on trouve plusieurs sous-types caractérisés par les protéines de surface *héماغlutinine* (H1 à 16) et *neuraminidase* (N1 à 9).<sup>6</sup> Les oiseaux sauvages sont le réservoir naturel de ce virus; seules certaines souches ont réussi à franchir la barrière des espèces en générant des pandémies (1918, H1N1, «grippe espagnole»; 1957, H2N2, «grippe asiatique»; 1968, H3N2, «grippe de Hong Kong»; 2009, H1N1, «grippe porcine») ou des épidémies saisonnières (souches A-H1N1 et A-H3N2). Les virus de type B ne sont quant à eux pas classés en sous-types, mais on distingue deux lignages antigéniques distincts (B/Victoria/2/87 et B/Yamagata/16/88).<sup>5</sup> Lors de la saison grippale 2018-2019 en Suisse (chiffres 2019-2020 pas encore disponibles), le système Sentinella a recensé 54% d'infections dues au virus A-H3N2, 44% au virus A-H1N1-pdm09 et uniquement 2 cas dus au virus B.<sup>1,2</sup>

La transmission des virus de types A et B se fait principalement par aérosol et gouttelettes, mais la transmission par contact est également possible (manuportage vers les voies respiratoires par des mains contaminées).<sup>7</sup> Grâce à l'hémag-

<sup>a</sup>Service de médecine interne, Hôpital de Nyon (GHOL), 1260 Nyon, <sup>b</sup>Service de médecine intensive adulte, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service de neurologie et stroke unit, Hôpital de Nyon (GHOL), 1260 Nyon  
matteo.marchetti@ghol.ch | chiara.stefania.marinoni@gmail.com  
loraine.fisch@ghol.ch | laurent.christin@ghol.ch | michele.bedulli@gmail.com

\*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

# CONTRÔLE COMPLÉMENTAIRE DES GLYCÉMIES À JEUN ET POSTPRANDIALES<sup>1-3</sup> ...



... avec seulement une injection par jour<sup>1</sup>



Réduction de l'HbA<sub>1c</sub> jusqu'à **2,9%**<sup>#, 4</sup>



2x plus rapidement à la cible<sup>\*, 5</sup>



Sécurité cardiovasculaire à long terme<sup>x, 1, 6, 7</sup>

<sup>#</sup> chez les patients initialement sous ADD, avec une HbA<sub>1c</sub> > 9%; <sup>\*</sup> vs. insuline basale; <sup>x</sup> démontrée pour les deux composants

1. Information professionnelle Suliqua<sup>®</sup>, mise à jour 03/2018, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). 2. Aroda VR et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):1972-1980. 3. Rosenstock J et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. Diabetes Care. 2016;39(11):2026-2035. 4. Davies M et al. Glycaemic benefit of iGlarLixi in insulin-naïve type 2 diabetes patients with high HbA<sub>1c</sub> or those with inadequate glycaemic control on two oral antihyperglycaemic drugs in the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Obes Metab. 2019; 21(8):1967-1972. 5. Frias MD et al. More patients reach glycaemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: A post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. Diabetes Obes Metab. 2018;20:2314-2318. 6. The DRIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-328. 7. Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-2257.

**SULIQUA<sup>®</sup>. PA :** Insuline glargine 100 U/ml (3,64 mg/ml) et lixisénaïde 33 µg/ml ou 50 µg/ml. **I :** combinaison avec la metformine en cas de diabète sucré de type 2 chez l'adulte si la metformine seule ou une thérapie combinant metformine/sulfonylurée ou metformine/agoniste des récepteurs GLP-1 ou metformine/insuline basale ne suffisent pas. **P :** 10-40 doses unitaires (Suliqua 100/50) ou 30-60 doses unitaires (Suliqua 100/33) par jour en fonction des besoins du patient. Administration 1 x par jour dans l'heure précédant n'importe quel repas, de préférence avant le petit déjeuner. **CI :** hypersensibilité à l'un des composants. **MP :** sécurité et efficacité non prouvée chez les patients de moins de 18 ans. Ne doit pas être administrée en cas de diabète sucré de type 1 ou de cétoacidose diabétique. Risque d'hypoglycémie plus ou moins sévère en début de traitement, en cas d'injections irrégulières ou de prise alimentaire irrégulière ou en cas de changement de préparation. Attention accrue à l'hypoglycémie en cas de sténoses significatives et de rétinopathie proliférante. Dans de rares cas, il est nécessaire d'adapter la dose en cas de formation d'anticorps. Suspendre le traitement en cas d'apparition d'une pancréatite. Utilisation non recommandée en cas de maladie gastro-intestinale sévère, notamment de gastroparésie sévère ou en cas d'insuffisance rénale sévère. Utilisation non recommandée aux femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Grossesse. Période d'allaitement. **IA :** prudence particulière avec les médicaments oraux ayant une résorption gastro-intestinale rapide ou exigeant une surveillance clinique rigoureuse ou présentant un index thérapeutique étroit. Certaines substances influencent le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose. Les signes de la contre-régulation adrénérgique peuvent être atténués ou absents sous l'effet de sympatholytiques. **EI :** hypoglycémie, troubles gastro-intestinaux, vertiges, réactions au point d'injection, lipodystrophie. **Pr :** 3 stylos SoloStar<sup>®</sup> pré-remplis (3 ml) Suliqua 100/50 ou Suliqua 100/33. **Cat.rem :** B. **Tit.AMM :** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. **MàJ :** mars 2018 (SACH.LALI.18.06.0474). Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).

glutinine, le virus est capable de lier préférentiellement les acides sialiques alpha-2,6 présents sur l'épithélium du tractus respiratoire haut (oropharynx, pharynx, trachée) ou les acides sialiques alpha-2,3 présents sur l'épithélium respiratoire bas.<sup>7</sup> Après liaison à la cellule hôte, la particule virale libère son ARN viral et celui-ci est acheminé dans le noyau pour être retranscrit en ARN viral et ARN messager viral qui est ensuite traduit en protéines virales.<sup>8</sup> Par la suite, de nouvelles particules virales se forment à la surface de la cellule hôte, puis la neuraminidase clive la liaison entre la particule virale et la cellule hôte, ce qui permet le relargage de nouvelles particules virales sur l'épithélium respiratoire,<sup>8</sup> donnant lieu à un nouveau cycle d'infection.

Lors de l'infection, l'épithélium respiratoire pulmonaire, les macrophages alvéolaires et les cellules dendritiques et endothéliales sont initialement activés. Ces cellules sécrètent de l'interféron de type 1 (macrophages), des cytokines et chémokines (macrophages, cellules dendritiques et endothéliales), ainsi que des protéines d'adhésion leucocytaire (cellules endothéliales) aboutissant au recrutement de monocytes et de neutrophiles (immunité innée cellulaire) et à l'activation de lymphocytes T CD8 et CD4 (immunité adaptative cellulaire).<sup>8</sup> Les différents types de cellules impliquées séquentiellement dans la réponse à l'infection au virus influenza possèdent des Toll-like et Nod-like Receptors (TLR et NLR) reconnaissant des patterns moléculaires potentiellement pathogènes ou dangereux (Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) et Damage Associated Molecular Pattern (DAMP)) et initient l'expression de clusters de gènes pro-inflammatoires, pro-apoptotiques et impliqués dans la réponse antivirale (notamment les interférons 1 et 3).<sup>8</sup> La réponse immunitaire innée et adaptative risque alors d'aboutir à une réponse inflammatoire dérégulée (concept de « tempête cytokinique » (*cytokine storm*)) qui lèse les cellules épithéliales non infectées et mène à des lésions alvéolaires diffuses. C'est ce mécanisme qui semble être à l'origine des complications sévères, telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et le sepsis.<sup>8</sup> Cette hypothèse est soulignée par le fait que des autopsies pulmonaires effectuées chez des patients décédés d'infection due au virus influenza ont quasiment systématiquement montré des lésions alvéolaires diffuses qui ne contenaient que rarement de l'ARN viral.<sup>8</sup>

## ATTEINTES PULMONAIRES

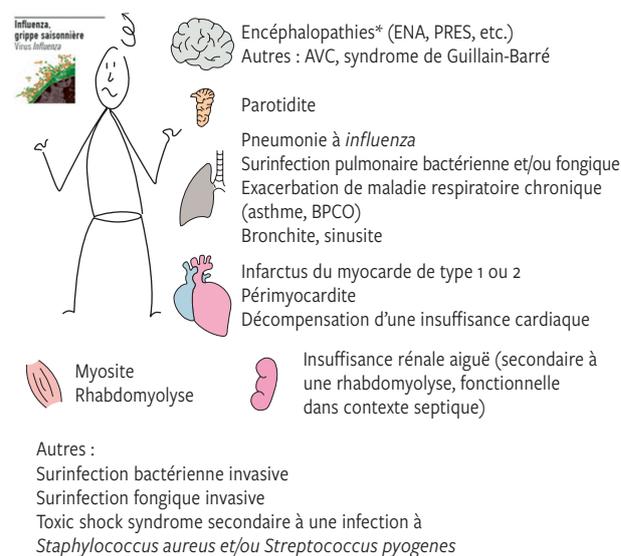
Parmi les atteintes pulmonaires liées à la grippe, il faut distinguer la pneumonie virale primaire de la pneumonie bactérienne ou fongique secondaire. On estime que 30 à 40% des patients hospitalisés avec un diagnostic d'infection à influenza développent une pneumonie aiguë (virale ou bactérienne).<sup>9</sup> Durant l'épidémie de grippe 2018-2019, une pneumonie a été diagnostiquée chez 3,4% des affections grippales déclarées, le plus souvent chez les patients de ≥ 65 ans (10,5%).<sup>1</sup>

### Pneumonie primaire due au virus influenza

L'infection par le virus influenza peut causer une pneumonie dont la sévérité varie. En cas de pneumonie sévère, le patient présente initialement des symptômes typiques de syndrome grippal (asthénie importante, myalgies/arthralgies diffuses,

**FIG 1** Complications pulmonaires et extrapulmonaires de la grippe

\* Selon la classification d'Akins et coll.: encéphalopathie, pattern d'encéphalopathie nécrosante aiguë (ENA); encéphalopathie, pattern d'encéphalopathie postérieure réversible; encéphalopathie, pattern bénin; encéphalopathie, signe splénique; encéphalopathie avec œdème cérébral malin; cérébellite postinfectieuse; encéphalite léthargique; parkinsonisme postviral.  
PRES: *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* - pattern d'encéphalopathie postérieure réversible.



(Adaptée d'après IDSA et [bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten/bekaeempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldspflichtige-ik.html](http://bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten/bekaeempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldspflichtige-ik.html)).

toux, fièvre, maux de gorge, céphalées) qui sont rapidement suivis d'une progression défavorable sur le plan respiratoire, aboutissant à une insuffisance respiratoire.<sup>7</sup> Le diagnostic est posé par frottis PCR nasopharyngé positif, tandis que les autres prélèvements microbiologiques (culture d'expectorations, hémocultures, lavage bronchoalvéolaire, antigènes urinaires) reviennent négatifs pour des bactéries.<sup>7</sup> Chez les patients nécessitant une ventilation mécanique, les prélèvements profonds (aspiration trachéale) sont plus sensibles en raison d'une charge virale plus importante.<sup>10</sup> Classiquement, l'imagerie montre des infiltrats bilatéraux diffus (alvéolaires et interstitiels) et l'analyse histopathologique révèle un œdème intra-alvéolaire, des membranes hyalines, une inflammation interstitielle et une bronchite nécrosante.<sup>7</sup>

### Pneumonie bactérienne et fongique secondaire

L'infection à influenza se complique d'une surinfection bactérienne dans 0,5 à 2,5% des cas. Durant l'épidémie de grippe 2018-2019 en Suisse, 10,4% des 3790 cas d'affection grippale déclarés au système Sentinella ont été traités également par une antibiothérapie.<sup>1</sup> L'évolution est habituellement biphasique: le patient présente initialement un syndrome grippal, suivi d'une amélioration, voire d'une régression complète des symptômes. Quatre à 21 jours après, selon les sources, le patient présente à nouveau des symptômes compatibles avec une pneumonie (dyspnée, toux avec expectorations purulentes et fièvre) ainsi qu'un nouvel infiltrat pulmonaire radiologique localisé.<sup>7</sup> Le dosage des biomarqueurs (protéine C réactive et procalcitonine) n'a pas d'intérêt diag-

nostique dans le cas d'une surinfection bactérienne.<sup>10</sup> Les germes les plus fréquemment incriminés rapportés dans la littérature sont les mêmes que ceux impliqués dans les pneumonies acquises en communauté avec, en Europe, une fréquence accrue de surinfection bactérienne à *Streptococcus pneumoniae*.<sup>10</sup> Une étude épidémiologique espagnole de cohorte incluant des patients hospitalisés aux soins intensifs confirme cette tendance avec, comme note particulière, l'identification relativement fréquente d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* (tableau 1). L'association entre la pneumonie à influenza et l'aspergillose invasive a été récemment rapportée à plusieurs reprises auprès de patients non immunosupprimés et elle est grevée d'une mortalité importante.<sup>10</sup>

## ATTEINTES CARDIAQUES

Les infections à influenza peuvent causer un large spectre de complications cardiaques, aussi bien chez les individus atteints de maladies cardiovasculaires chroniques que chez les individus sains. Parmi les atteintes cardiovasculaires, nous nous concentrons sur les lésions myocardiques aiguës (Acute Myocardial Injuries (AMI)) et nous abordons ici les atteintes ischémiques et inflammatoires du myocarde.

### Infarctus du myocarde: Non-ST Elevation Myocardial Infarction et infarctus du myocarde de type 2

Selon une étude rétrospective cas-témoins canadienne, le taux d'incidence (IR) des infarctus du myocarde durant la semaine suivant le diagnostic de l'infection à influenza est six fois supérieur à celui de la période contrôle définie comme 1 an avant et 1 an après la semaine du diagnostic (IR: 6,05; IC 95%: 3,86-9,50), surtout chez les patients de plus de 65 ans (IR: 7,31; IC 95%: 4,53-11,9).<sup>11,12</sup> En effet, selon cette étude, les infections respiratoires aiguës, dont celles à influenza, et

l'inflammation aiguë concomitante causent une demande métabolique accrue et peuvent induire une hypoxémie, une hypotension et/ou une vasoconstriction. De plus, elles créent un environnement procoagulant dû à l'activation plaquettaire et à la dysfonction endothéliale. Tous ces mécanismes peuvent mener à une ischémie myocardique et à un infarctus du myocarde, surtout en cas d'atteinte athérosclérotique préexistante.<sup>11</sup>

Une autre étude américaine rétrospective menée chez 600 vétérans de l'armée, avec un âge et une prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire supérieurs à la population générale, a observé la survenue d'AMI, définies par une élévation significative de la troponine I ou des CK-MB dans les 30 jours faisant suite à une infection à influenza. Dans cette population, le diagnostic d'AMI a été retenu chez 24% des patients, avec une augmentation de la mortalité globale (toutes causes confondues) à 30 jours supérieure à 10%. Le diagnostic étiologique de l'AMI était un infarctus myocardique sans surélévation du segment ST (Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)) (25%) ou un probable NSTEMI (24%), une décompensation cardiaque, une fibrillation auriculaire ou une myocardite (13%), une élévation de la troponine pour une cause non cardiaque telle que l'insuffisance rénale étant suspectée chez 8% des patients, et l'origine de l'AMI étant indéterminée chez 31%. Les auteurs rapportent que les infarctus du myocarde observés dans leur cohorte étaient fréquemment des infarctus du myocarde de type 2, reflétant un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène du myocarde (définis à tort comme NSTEMI ou probables NSTEMI dans l'étude, cette terminologie étant réservée aux infarctus du myocarde de type 1).<sup>13</sup>

### Myocardite

La myocardite à influenza est une complication difficile à diagnostiquer et présentant un spectre clinique large, allant d'un patient asymptomatique jusqu'à une atteinte très sévère, voire fatale. De ce fait, sa fréquence reste difficile à estimer, avec une suspicion clinique de myocardite variable, entre 0,4 et 15% des patients atteints d'une infection à influenza confirmée. Dans les séries autopsiques de patients décédés d'infection à influenza, 30 à 50% présentaient des anomalies histopathologiques du myocarde compatibles avec une myocardite selon les critères de Dallas, ce qui suggère que la myocardite à influenza est plus souvent présente en cas d'évolution fatale.<sup>14,15</sup>

Une série des 44 cas présentée par Sellers et coll. rapporte que la myocardite à influenza touche surtout des personnes jeunes (70% des patients inclus dans la cohorte avaient moins de 40 ans) et est principalement liée à une infection par le virus A-H1N1. Les patients décrits présentaient souvent une symptomatologie cardiaque 4 à 7 jours après le diagnostic microbiologique d'infection à influenza. 62% souffraient d'une insuffisance cardiaque caractérisée par une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère (fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) moyenne 24,5%), nécessitant des mesures thérapeutiques invasives (oxygénation par membrane extracorporelle, ballon de contre-pulsion intra-aortique, dispositif d'assistance ventriculaire). La mortalité dans cette série était de 22%.<sup>14</sup>

**TABLEAU 1**

**Germes impliqués dans les coinfections pulmonaires de la grippe**

Données des patients hospitalisés aux soins intensifs en Espagne (n = 482)<sup>26</sup>  
SASM: staphylocoques dorés sensibles à la méticilline; SARM: staphylocoques dorés résistant à la méticilline; \* *L. pneumophila*, *S. marscesens*, *S. hominis*, *E. cloacae*, *P. jiroveci*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *S. maltophilia*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *Shewanella* spp, *B. fragilis*, *Nocardia* spp.

Pathogène	Nombre d'infections (n = 482)	Proportion
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	246	51%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55	11%
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	42	9%
<i>Aspergillus</i> spp.	35	7%
<i>H. influenzae</i>	17	3%
<i>A. Baumannii</i>	14	3%
<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)	12	2%
<i>K. pneumoniae</i>	12	2%
<i>E. Coli</i>	11	2%
Autres*	38	10%

(Adapté de réf.<sup>26</sup>).

La présentation clinique de la myocardite est celle d'un syndrome grippal associé à des symptômes et des signes d'insuffisance cardiaque.<sup>14</sup> L'électrocardiogramme peut montrer plusieurs anomalies, mais le plus souvent des troubles de la conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire. Le dosage de la troponine est élevé dans la majorité des cas. L'examen paraclinique clé est l'échocardiographie transthoracique qui permet de confirmer la dysfonction ventriculaire gauche et d'évaluer la présence concomitante d'un épanchement péricardique. L'imagerie cardiaque par résonance magnétique (IRM) peut également faire partie du bilan radiologique. La biopsie endomyocardique, rarement effectuée, est le test diagnostique gold standard et montre typiquement des infiltrats focaux de cellules inflammatoires mononucléaires dans le myocarde, un œdème interstitiel et une nécrose des myocytes.<sup>14,16</sup>

## ATTEINTES NEUROLOGIQUES

Les complications neurologiques associées au virus influenza sont rares. Elles comportent un spectre large, incluant des crises d'épilepsie fébriles, des encéphalites aiguës bénignes ou des encéphalites sévères nécrosantes ou hémorragiques avec atteintes d'organes. Des cas d'encéphalopathie postérieure réversible (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)) ont également été décrits.<sup>17</sup> En phase subaiguë, la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré, d'une myélite transverse, d'une myosite et d'une encéphalomyélite aiguë (Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)) est possible. Plus tardivement, des cas de parkinsonisme postviral et d'encéphalite léthargique ont été rapportés.<sup>18</sup>

### Encéphalopathies

Mizuguchi et coll. définissent l'encéphalopathie liée au virus influenza comme une altération sévère de l'état de vigilance qui suit l'infection virale et perdure plus de 24 heures, et est engendrée par un œdème cérébral diffus non inflammatoire.<sup>19</sup> Son taux de mortalité varie en fonction des différentes entités clinicopathologiques. La littérature à ce sujet est principalement composée de séries de cas et d'avis d'experts. Pour des raisons encore inconnues, la population pédiatrique est touchée en premier lieu, avec une incidence accrue au Japon et à Taïwan. Néanmoins, plusieurs cas parmi la population adulte ont été décrits dans d'autres régions du monde.

L'encéphalopathie associée au virus influenza est rapidement progressive, se développe dans les premiers jours après l'infection respiratoire et peut être associée à des séquelles neurologiques sévères et un taux de mortalité élevé.<sup>20</sup> Le diagnostic se base sur la mise en évidence du virus par frottis PCR nasopharyngé associé à la symptomatologie neurologique et à des anomalies IRM caractéristiques.

Une étude observationnelle effectuée à partir de données issues du registre national japonais des 110 patients atteints d'encéphalopathie liée au virus influenza montre une incidence de 0,19 sur 1 million par saison. Dans cette série, les symptômes et signes d'encéphalopathie étaient la fièvre (92%), des vomissements (72%), une leucorachie (11%), les crises d'épilepsie (8%) et une raideur de nuque (8%). Quatorze (14%) patients sont décédés, dont la majorité était âgée de

plus de 65 ans.<sup>21</sup> Récemment, une étude rétrospective autrichienne a décrit une incidence de 4% d'encéphalopathie chez des patients infectés par le virus influenza, dont presque 20% ont développé une forme sévère, nécessitant une admission en soins intensifs.<sup>20</sup>

L'encéphalopathie nécrosante aiguë (acute necrotizing encephalopathy) est la forme la plus fréquente d'encéphalopathie liée au virus influenza et est grevée d'une importante mortalité (30%) et morbidité en cas de survie (30% avec handicap sévère). Cliniquement, elle se caractérise par des troubles de la vigilance survenant 1 à 5 jours après le début de l'infection respiratoire et par un état de mal épileptique réfractaire. L'IRM cérébrale montre de multiples restrictions de la diffusion (thalamus, mésencéphale, putamen, hémisphères cérébelleux et substance blanche périventriculaire). Ces anomalies radiologiques sont compatibles avec la nécrose hémorragique observée lors des autopsies. En l'absence d'une lésion du tronc cérébral, certains traitements immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes sembleraient influencer favorablement le pronostic.<sup>22</sup>

### Syndrome de Guillain-Barré

Plusieurs études épidémiologiques et rapports de cas ont montré un pic d'incidence de syndrome de Guillain-Barré dans les semaines suivant l'épidémie de grippe saisonnière. Les études épidémiologiques rapportent un risque dix-huit fois plus élevé de développer ce syndrome dans les deux mois après les premiers symptômes infectieux.

Malgré les premières inquiétudes par rapport à la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré induit par la vaccination contre la grippe, il est bien démontré que les vaccins actuels sont sûrs, avec une réduction du risque de développer ce syndrome chez les individus vaccinés en comparaison avec les individus non vaccinés.<sup>14</sup>

### Accidents vasculaires cérébraux

Une association a été démontrée entre l'infection à influenza et la survenue d'un AVC, liée probablement à une activation plaquettaire et à la dysfonction endothéliale para-infectieuse (cf. chapitre infarctus du myocarde). Des études ont été menées afin d'évaluer la réduction du risque d'AVC après vaccination, avec des résultats controversés.<sup>14</sup>

## TRAITEMENT DES FORMES SÉVÈRES ET DES COMPLICATIONS

Dans cette partie, nous nous concentrerons sur les traitements antiviraux en rappelant les classes thérapeutiques, l'évidence scientifique et leur possibilité d'emploi (tableau 2). Par la suite, nous dédierons une brève parenthèse aux autres traitements des complications sévères (tableau 3). La littérature à ce sujet est composée d'une majorité d'études observationnelles et de quelques essais cliniques randomisés. Des controverses persistantes concernent le traitement contre le virus influenza. À noter que des directives récentes ont été publiées par la Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America (IDSA)).<sup>3</sup>

**TABLEAU 2** Inhibiteurs de la neuraminidase en cas de grippe sévère

<sup>a</sup> Des études de pharmacocinétique ont démontré une exposition réduite à l'oseltamivir en raison de filtration et excrétion rénales augmentées.  
<sup>b</sup> Exposition adéquate en cas d'administration par sonde nasogastrique (= voie entérale).  
<sup>c</sup> Une prolongation du traitement est conseillée en cas de persistance d'une symptomatologie et/ou d'une détection microbiologique du virus.  
 DFG: débit de filtration glomérulaire; ECMO: Extracorporel Membrane Oxygenation – oxygénation par membrane extracorporelle; IDSA: Infectious Diseases Society of America – Société américaine des maladies infectieuses; SNG: sonde nasogastrique.

	Dosages habituels	Populations spéciales	Administration	Durée du traitement	Effets secondaires
Oseltamivir	75 mg 2 x/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale (DFG &lt; 30 ml/min): 75 mg 1x/j</li> <li>Femme enceinte: 150 mg 2 x/j en cas d'infection sévère (avis d'expert)<sup>a</sup></li> <li>Sujet obèse, ECMO: aucun changement du dosage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>per os</li> <li>SNG<sup>b</sup></li> </ul>	5-10 jours <sup>c</sup>	Nausées, vomissements

(Adapté des directives de l'IDSA et de réf.<sup>3</sup>).

Les antiviraux disponibles sont des inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir et péramivir), de la protéine de matrice 2 (amantadine) et de la transcription de l'ARN viral (baloxavir). Les inhibiteurs de la neuraminidase sont le plus fréquemment prescrits dans nos hôpitaux et l'amantadine a de plus en plus un rôle marginal en raison de la survenue de résistances. Le baloxavir, récemment approuvé au Japon et aux États-Unis, a été uniquement étudié sur des cas d'infection peu sévère.<sup>10</sup> En Suisse, les inhibiteurs de la neuraminidase disponibles sont l'oseltamivir et le zanamivir.<sup>6</sup>

Les données thérapeutiques disponibles ne permettent pas de confirmer une diminution significative de la mortalité par les inhibiteurs de la neuraminidase. Bien que des études observationnelles suggèrent une diminution des hospitalisations et un bénéfice clinique pour les patients souffrant d'une infection sévère,<sup>3</sup> une méta-analyse effectuée en 2014 par Jefferson et coll. n'a pas retrouvé de réduction des complications sévères suite à un traitement d'oseltamivir.<sup>23</sup> De plus, elle rapporte l'absence d'une efficacité démontrée

pour le traitement de la pneumonie à influenza sur la base de 5 études randomisées contrôlées.<sup>27</sup> Malgré tout, les dernières recommandations de l'IDSA proposent de traiter tout patient hospitalisé atteint d'une infection à influenza (niveau de preuve A2).<sup>3</sup>

Le traitement de choix pour les infections dues au virus influenza est une monothérapie à base d'oseltamivir par voie entérale. En effet, une étude clinique randomisée française a pu démontrer une diminution de la charge virale après 2 jours d'oseltamivir chez des patients ambulatoires présentant une infection bénigne, avec un raccourcissement de la durée des symptômes sous traitement d'oseltamivir versus zanamivir et une supériorité du traitement d'oseltamivir seul versus une double thérapie oseltamivir-zanamivir.<sup>24</sup> Lorsque la prise entérale est compromise, un traitement de péramivir intraveineux peut être envisagé. À noter que l'administration par aérosol de zanamivir est déconseillée en raison de la description dans la littérature de cas de bronchospasme avec issue fatale (tableau 2).

Des cas de résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase ont été recensés à plusieurs occasions, le taux de résistance estimé restant cependant inférieur à 2%.<sup>25</sup> Les résistances peuvent être présentes avant l'introduction du traitement ou se développer en cours de traitement. Les directives actuelles proposent de suspecter une résistance en cas de persistance d'une symptomatologie et d'une réplication virale après 7 à 10 jours de traitement, ou en cas de survenue d'une infection virale malgré une prophylaxie antivirale.<sup>3</sup>

D'autres thérapies ont été testées en cas d'infection sévère à influenza. L'introduction concomitante de corticostéroïdes se complique d'une hausse de la mortalité, également parmi les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive. Il est ainsi déconseillé d'administrer des corticostéroïdes, sauf dans certaines situations particulières.<sup>10</sup> Les immunoglobulines intraveineuses administrées lors de deux essais cliniques randomisés ont eu des effets controversés (tableau 3).

## CONCLUSION

Les virus influenza possèdent un arsenal pathogénique polyvalent et peuvent induire des complications pulmonaires et extrapulmonaires nécessitant une prise en charge invasive en unité de soins intensifs. Connaître ces complications permet

**TABLEAU 3** Prise en charge d'une grippe sévère

\* Choix à discuter avec un infectiologue.  
 ECMO: Extracorporel Membrane Oxygenation – oxygénation par membrane extracorporelle; SARM: staphylocoques dorés résistant à la méticilline; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Intervention	
Traitement antiviral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oseltamivir en première ligne</li> <li>Dosages à adapter dans les populations spéciales</li> <li>Dépistage des résistances si non-réponse après 5 à 10 jours</li> <li>Zanamivir ou péramivir en cas de transit intestinal perturbé*</li> </ul>
Corticothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non indiquée car augmentation de la mortalité</li> <li>Exceptions: choc septique réfractaire, crise d'asthme, majoration transitoire d'une corticothérapie au long cours, SDRA (encéphalites...)</li> </ul>
Traitement antibiotique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxone avec clarithromycine en cas de pneumonie non sévère</li> <li>Antibiothérapie avec effet anti-<i>Pseudomonas</i> et SARM en cas d'infection sévère ou de facteurs favorisants (bronchiectasies, colonisations connues)</li> </ul>
Traitement antifongique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement avec effet sur l'<i>Aspergillus</i> spp. selon risque individuel (bronchiectasie, immunosuppression, BPCO, épidémiologie locale)</li> </ul>
Traitements de support	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soutien d'organes (ventilation mécanique, ECMO...)</li> </ul>

(Adapté de réf.<sup>10</sup>).

de dépister et traiter précocement un patient infecté par ces virus. Les mesures prophylactiques de choix restent la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière associée aux mesures d'hygiène et de prévention afin d'enrayer la transmission interhumaine.

### STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cet article ont été identifiées par une recherche (09.2019 à 04.2020) Medline d'articles publiés en anglais ou en français depuis 2000 dans le domaine des maladies infectieuses, de la cardiologie, de la neurologie et des soins intensifs. Les deux mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient «Influenza» et «Influenza complications». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants: «myocarditis», «myocardial infarction», «encephalitis», «review», «guidelines», «antiviral therapy», «antiviral resistance», «neuraminidase».

Nous avons également effectué une recherche sur le site web de l'Office fédéral de la statistique (OFS), de la plateforme Sentinella, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et avons inclus des chiffres transmis à notre demande par l'OFS.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- La surinfection bactérienne pulmonaire est la complication la plus fréquente de l'infection à influenza et est le plus souvent causée par les mêmes germes impliqués dans les pneumonies communautaires
- Les atteintes cardiaques liées au virus influenza peuvent être de nature ischémique ou inflammatoire. Leurs approches diagnostiques et thérapeutiques diffèrent et doivent être adaptées à la sévérité du tableau clinique
- Les complications neurologiques liées à la grippe sont rares; leur connaissance est toutefois importante afin de ne pas rater leur diagnostic
- Malgré des données débattues et un niveau d'évidence imparfait, le traitement de choix de l'infection à influenza est l'oseltamivir par voie entérale, à introduire le plus précocement possible
- La corticothérapie en cas de complication pulmonaire ou extrapulmonaire de la grippe est uniquement indiquée dans certains cas précis

1 Grippe saisonnière 2018/19. Disponible sur : [www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch) > bag > grippe > saisonbericht-grippe-2018-19-fr

2 Chiffres issus de Sentinella OFSP.

3 Uyeke TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68: e1-47.

4 Chiffres transmis par le Département fédéral de l'intérieur, Office de la statistique, section Santé.

5 Influenza (Seasonal). Disponible sur : [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

6 Goncalves A, Kaiser L. Que se cache-t-il derrière la grippe ? *Forum Med Suisse* 2019;19:181-6.

7 \*\*Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390:697-708.

8 \*\*Peteranderl C, et al. Human Influenza Virus Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:487-500.

9 \*Kalil A, Thomas P. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Critical Care* 2019;23:258.

10 \*Torres A, Loeches IM, Sligl W, et al. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med* 2020 ; epub ahead of print.

11 Kwong JC, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:2540-1.

12 \*\*Blondel N. Quand le virus influenza prend le cœur en grippe. *Rev Med Suisse* 2018;14:596.

13 Ludwig A, et al. Acute cardiac injury events ≤30 days after laboratory-confirmed influenza virus infection among U.S. veterans, 2010-2012. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:109.

14 Sellers A, Hagan R, Hayden F, et al. The hidden burden of influenza: a review of extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Virus* 2017;11:372-93.

15 Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ* 2010;109:209-13.

16 Alida LP Caforio, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis, a position statement of the European Society of Cardiology working group on

myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48.

17 Bartyński WS, Upadhyaya AR, Boardman JF. Posterior reversible encephalopathy syndrome and cerebral vasculopathy associated with influenza A infection: report of a case and review of the literature. *J Comput Assist Tomog.* 2009;33:917-22.

18 Goenka A, Michael BD, Ledger E, et al. Neurological manifestations of Influenza infection in children and adults: Results of a national British surveillance study. *Clin Infect Dis* 2014;58:775-84.

19 Mizuguchi M. Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7(Suppl. 3):67-71.

20 Mylonaki E, Harrer A, Pilz G, et al. Neurological complications associated with influenza in season 2017/2018 in Austria – a retrospective single-center study. *J Clin Virol* 2020;127:104340.

21 Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, et al. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases Among Children and Adults in Japan, 2010-2015. *Clin Infect Dis* 2018;66:1831-7.

22 Jenny P, Andrew J. Influenza-associated Neurological Complications. *Neurocrit Care* 2013;18:118-30.

23 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD008965.

24 Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7: e1000362.

25 Lackenby A, Besselaar TG, Daniels RS, Fry A, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. *Antiviral Res* 2018;157:38-46.

26 \*Martin-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* 2017;43:48-58.

\* à lire

\*\* à lire absolument