



**HAL**  
open science

# Clinical features and outcome of influenza pneumonia in critically-ill immunocompromised patients

Matthieu Raymond

► **To cite this version:**

Matthieu Raymond. Clinical features and outcome of influenza pneumonia in critically-ill immunocompromised patients. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03719314

**HAL Id: dumas-03719314**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03719314>**

Submitted on 11 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.



UNIVERSITÉ DE NANTES

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Médecine interne

par

Matthieu RAYMOND

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2022

---

**Clinical features and outcome of influenza pneumonia in critically-ill immunocompromised patients**

---

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Emmanuel CANET



## REMERCIEMENTS

---

Au Pr Emmanuel CANET :

Après m'avoir proposé un master 2 de recherche clinique, vous m'avez fait l'honneur de me proposer et d'encadrer ce travail de thèse.

Par vos connaissances et votre personnalité, vous avez confirmé mon envie de poursuivre ma carrière dans le domaine de la réanimation, et en particulier des patients immunodéprimés. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre disponibilité, votre patience et vos précieux conseils tout au long de l'écriture de ce travail.

Au Pr Mohamed HAMIDOU :

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, qui sera probablement l'un de vos derniers avant votre départ en retraite.

Je vous serai éternellement reconnaissant de votre bienveillance et de votre partage de connaissances me paraissant encore infinies, et vous resterez à jamais celui qui m'aura fait hésiter jusqu'au bout à m'engager dans la voie de la réanimation médicale.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma sincère reconnaissance.

Au Pr David BOUTOILLE :

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Malgré le fait que nous n'ayons que peu travaillé ensemble, je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de passer dans le service de maladie infectieuse et tropicale au cours de mon internat déjà bien long, je vous exprime mes plus sincères remerciements et espère avoir l'occasion de vous voir régulièrement au cours des staffs infectieux de réanimation médicale.



Au Dr Antoine ENFREIN :

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse, qui sera ton premier en tant que médecin.

Nous avons certes eu peu de stage en commun en tant qu'interne de la promotion 2015, mais je suis ravi d'avoir pu être un de tes premiers internes après le début de ton clinicat, ce qui n'a pas dû être forcément facile pour toi.

J'espère que nous aurons l'occasion de travailler régulièrement ensemble et que tu continueras dans cette voie de futur « lupus-ologue ».

A mes co-internes de la promo 2015 de médecine interne, avec une mention spéciale à Gwenvael pour son soutien lors de ce dernier semestre en médecine interne.

Aux anciens internes de la promo 2014 de médecine interne, avec une mention spéciale à Gauthier, cet « odieux personnage » et à Donatienne, et aux internes de médecine internes des promotions suivantes (Ferrida, Robin, Victor, Vivien...).

A mes co-internes rencontrés tout au long de mes différents stages d'internes, sans qui l'internat m'aurait paru bien plus long qu'il ne l'est déjà, que ce soit des hématologues (Mention spéciale à Chloé, Louise et Maxime), des néphrologues (mention spéciale à Alice, Claire et Charles), des pneumologues (mention spéciale à Anne Sophie, Antoine, Bérénice, Marie G et Marie D), des anesthésistes (mention spéciales à Julien, Hugo, Laureen et Mathilde), des dermatologues (mention spéciale à Sarah), des rhumatologues (mention spéciale à Charlotte, Laurie et Marie) ou des gériatres (mention spéciale à Charlotte).

Aux internes qui ont subis mes premières gardes de « sénior » en réanimation et à toutes l'équipe de réanimation pour son soutien dans cette étape importante de mon internat.



A tous les médecins et toutes les équipes des différents stages dans lesquels je suis passé au cours de mon internat, en particuliers des services de réanimation, de médecine interne, d'hématologie, de pneumologie, et de néphrologie, avec qui j'ai passé de très bons moments.

Au niveau personnel, je tenais également à remercier tout particulièrement :

- Mes parents, Jeanne et Albert, qui m'ont soutenu dès mes premières aspirations à devenir médecin (même si mon envie de devenir pédiatre a beaucoup évolué au fil du temps), et qui ont été d'une très grande aide tout au long de ces études interminables. Je ne devais pas être facile tous les jours avant de partir à Nantes, et ces dernières années ont dû vous paraître par moment difficiles avec le départ progressif de tous les enfants du foyer, mais vous allez bientôt prendre un nouveau départ et commencer votre vie de retraités « actifs » dans le Sud-Ouest.
- Mes grands-mères, Louise et Nicole, et mes grands-pères, Louis et Gilles, même si certains sont partis trop tôt, pour leur soutien tout au long de mes études.
- Mes petits frères et sœur, sans qui tout cela n'aurait été possible. Que ce soit Marie, qui a dû se coltiner la relecture de mes différents travaux et qui n'aura malheureusement pas le droit à ses deux pages de remerciements, Thomas ou Jean, qui ont par moment dû trouver le temps long durant la P1 et l'externat, et qui ont toujours su me témoigner tous leurs encouragements. Chacun a pris son envol dans une voie différente, et je suis ravi de voir que tout se passe pour le mieux pour chacun d'entre vous. J'ai hâte de passer cette nouvelle étape avec vous.
- Ma belle-sœur (Julie) et mes beaux-frères (Adrien et David).



- Mes cousins et cousines, avec une mention spéciale pour Camille avec qui j'ai pu passer de très bons moments depuis que je suis arrivé sur Nantes.
  
- Mes oncles et tantes.
  
- Mes amis de collège (Camille, Maelenn, Marjorie, Victoria, Nicolas, Rémi, Yohan...) qui malgré l'éloignement, restent très important à mes yeux.
  
- Ma belle-famille que je remercie chaleureusement pour leur accueil, que ce soit à Paris, au Luxembourg, à Neuvy, et en Martinique.
  
- Et bien sûr Aurélie, la femme qui a su séduire son « chef » et qui est devenue ma plus fervente supportrice (« tu es le meilleur » qu'elle me dit souvent). Tu es parfaite, et je suis l'homme le plus heureux du monde de passer cette étape à tes côtés. J'ai hâte de fêter ça comme il se doit avec toi et de pouvoir passer d'autres moments mémorables avec toi. Bientôt ce sera ton tour et j'espère pouvoir te rendre aussi heureuse que je le suis actuellement.



## TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>6</b>
<b>PARTIE I : RAPPELS SUR LA GRIPPE .....</b>	<b>7</b>
I.    GENERALITES SUR LA GRIPPE ET EPIDEMIOLOGIE .....	7
A. <i>Rappels de virologie</i> .....	7
1.    Structure du virus.....	7
2.    Cycle viral.....	8
3.    Hôtes et variabilité virale .....	9
4.    Transmission .....	10
B. <i>Historique</i> .....	11
C. <i>Epidémiologie actuelle</i> .....	12
1.    Grippe saisonnière .....	12
2.    Pandémie H1N1 de 2009 .....	15
II.   DIAGNOSTIC, COMPLICATIONS ET TRAITEMENTS .....	16
A. <i>Formes non compliquées de grippe</i> .....	16
1.    Présentation clinique.....	16
2.    Diagnostic .....	17
B. <i>Formes sévères de grippe et complications</i> .....	18
1.    Complications respiratoires de la grippe.....	18
2.    Complications extra-respiratoires .....	21
C. <i>Traitements</i> .....	22
1.    Traitements antiviraux.....	22
2.    Traitements adjuvants.....	24
III.  GRIPPE ET IMMUNODEPRESSION .....	25
<b>PARTIE II : ETUDE CLINIQUE : “CLINICAL FEATURES AND OUTCOME OF INFLUENZA PNEUMONIA IN CRITICALLY-ILL IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS” .....</b>	<b>28</b>
INTRODUCTION .....	28
METHODS.....	29
RESULTS .....	32
DISCUSSION.....	38
<b>PARTIE III : CONCLUSION .....</b>	<b>44</b>
<b>PARTIE IV : BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>45</b>
<b>PARTIE V : ANNEXES .....</b>	<b>53</b>
ANNEXE 1 : SUPPLEMENTARY FILES .....	53
ANNEXE 2 : LISTE DES ABBREVIATIONS.....	55
<i>Partie I</i> : .....	55
<i>Partie II</i> : .....	55
ANNEXE 3 : LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	56
<i>Tableaux</i> : .....	56
<i>Figures</i> : .....	56
<b>RESUME AND KEY WORDS.....</b>	<b>57</b>
<b>RESUMÉ ET MOTS CLÉS.....</b>	<b>58</b>





## **PARTIE I : RAPPELS SUR LA GRIPPE**

---

### **I. Généralités sur la grippe et épidémiologie**

#### **A. Rappels de virologie**

La grippe est une infection virale due au virus influenzae, appartenant à la famille des orthomyxoviridae (Myxovirus).

Il s'agit de virus enveloppé à ARN dont on dénombre trois types : A, B et C.

##### **1. Structure du virus**

La particule virale est sphérique et mesure 80 à 120 nanomètres de diamètre.

Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire divisé en 8 brins de polarité négative (7 pour le virus Influenza C), codant pour les différentes protéines virales (Hémagglutinine, Neuraminidase, Nucleoprotéines, Polymérase...).

Chaque segment d'ARN est associé à des protéines et forme donc un complexe ribonucléoprotéique (RNP), en contact avec la protéine M1 (matrice), qui forme une couche protéinique à l'interface des RNP et de l'enveloppe.

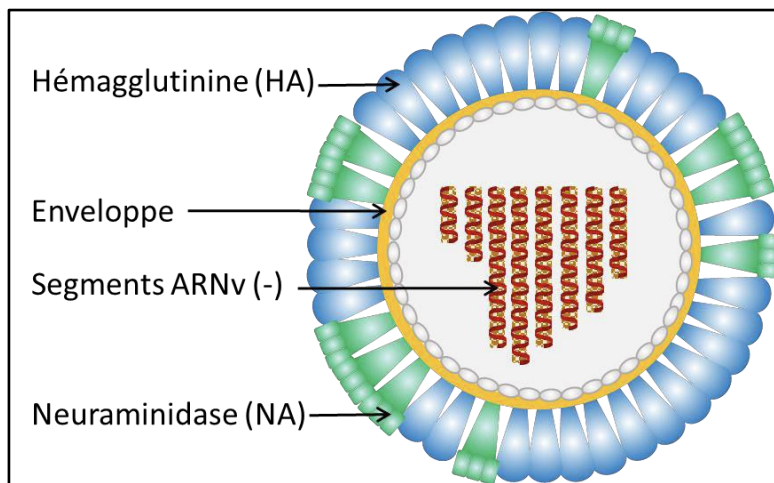
L'enveloppe virale présente des nucléoprotéines de surface déterminant l'antigénicité du virus.

Elle porte par ailleurs à sa surface deux types différents de glycoprotéines antigéniques :

- Les Hémagglutinines composées d'une « tête » permettant l'attachement du virus sur leur récepteur cellulaire cible qui est l'acide sialique, situé à la surface des cellules ciliées respiratoires, et d'une « tige » qui permet la fusion des membranes du virus et de la cellule hôte.
- La Neuraminidase qui a une fonction enzymatique de sialidase permettant la libération de la particule virale fixée sur les cellules respiratoires et sa dissémination dans l'épithélium respiratoire, ainsi que la lyse du mucus bronchique (qui a des propriétés antivirales).

L'enveloppe des virus influenza A comporte également une troisième protéine virale non-glycosylée, appelée M2, s'associant en tétramères et formant des canaux membranaires qui permettent le transport d'ions H<sup>+</sup> à travers l'enveloppe virale. Chez le virus Influenza B, cette structure d'enveloppe est quelque peu différente, avec la protéine BM2 qui remplace la protéine M2, et une protéine d'enveloppe additionnelle, NB.

Figure 1 : Représentation schématique du virus de la grippe(1)



## 2. Cycle viral

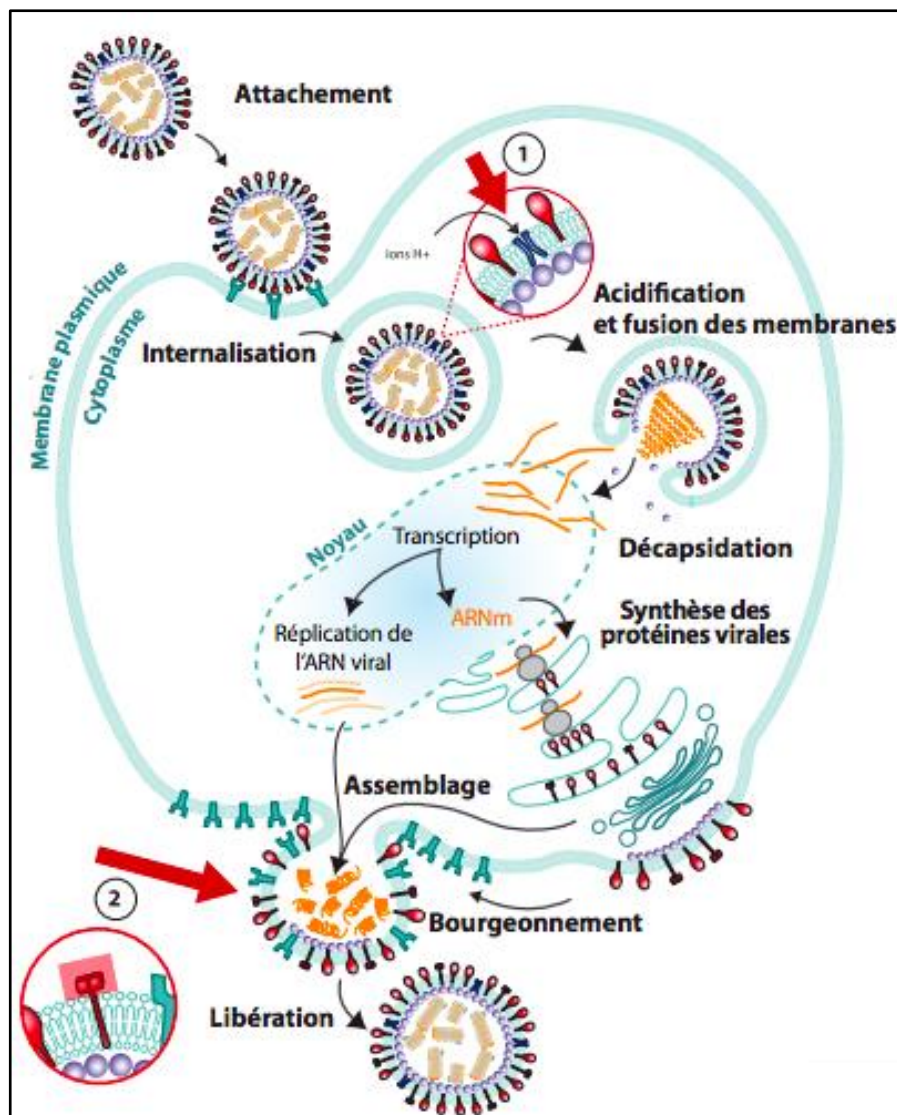
Le virus se fixe sur les récepteurs cellulaires par son hémagglutinine s'attachant sur les acides sialiques.

Le virus va ensuite être internalisé dans la cellule par endocytose, puis l'acidification de l'endosome induit la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomiale.

Le génome viral se retrouve alors libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte puis pénètre dans le noyau où chaque segment de l'ARN viral (négatif) est, d'une part, transcrit en ARN messager (polarité positive) qui permettra la synthèse des différentes protéines virales et, d'autre part, répliqué pour former de nouveaux segments génomiques viraux.

S'en suivent différentes étapes d'assemblage et de maturation à l'insu de la cellule hôte. Les nouveaux virus vont alors pouvoir quitter la cellule par bourgeonnement. Cette étape de sortie se fait grâce à la neuraminidase qui va couper la liaison acide sialique/hémagglutinine et permettre la dissémination du virus.

Figure 2 : Représentation du cycle viral de la grippe(2)



### 3. Hôtes et variabilité virale

Les virus de types B et C infectent exclusivement l'homme.

Les virus influenza A sont quant à eux à l'origine des virus d'oiseaux aquatiques (canards, mouettes, etc...) constituant le réservoir principal et ayant infectés de nombreuses espèces, dont l'homme.

Actuellement il y a une circulation du virus dans la population humaine et porcine, et on distingue différents sous types de virus Influenza A, classés selon les types d'hémagglutinines et de neuraminidases de surfaces dont respectivement 16 types (H1 à 16) et 9 types (N1 à 9) ont été identifiés.



Les recombinaisons géniques sont fréquentes et deux niveaux de variations génétiques sont habituellement décrits :

- Les glissements antigéniques (« Shift »), à l'origine des épidémies saisonnières, liés à une variation lente et progressive du génome viral, par mutations ponctuelles (surtout au niveau de l'hémagglutinine) apparaissant au cours des cycles de réplication du génome.
- Les cassures antigéniques (« Drift »), à l'origine de pandémies, liées à des modifications majeures du génome viral avec changement antigénique brusque et complet d'une hémagglutinine et/ou de la neuraminidase des virus de type A, le plus souvent dues à un réassortiment génétique survenant entre des souches humaines et animales.

L'OMS a ainsi créé une nomenclature pour différencier les différents types et sous types de virus grippal, et les souches sont nommées selon :

- Leur type antigénique
- L'hôte d'origine s'il n'est pas l'homme
- Leur origine géographique
- Leur numéro de la souche
- L'année d'isolement
- Et pour les souches A, la nature des glycoprotéines antigéniques

#### 4. Transmission

La transmission est directe, interhumaine et se fait essentiellement par voie respiratoire (par l'intermédiaire des gouttelettes). Elle est favorisée par les lieux confinés ou les fortes concentrations de population.

La transmission par contact direct (manu-portée) ou indirect (Objets souillés par des sécrétions respiratoires) est également possible mais plus rare (Le virus peut survivre 24 à 48h sur les surfaces dures et 12h sur le tissu, avec une durée de survie variable selon la température et le taux d'humidité).

La période de contagiosité débute 24h avant le début des symptômes et durerait en moyenne 6 jours (Avec une durée prolongée chez les patients immunodéprimés, les patients de réanimation et les enfants).



## B. Historique (3–5)

Le virus responsable de la grippe a été isolé pour la première fois chez le porc par Richard Shope en 1931, puis chez l'homme en 1933 au Royaume-Uni par un groupe de recherche dirigé par Patrick Laidlaw au National Institute for Medical Research.

Bien que la découverte du virus ne remonte qu'au XX<sup>ème</sup> siècle, Hippocrate aurait décrit le syndrome grippal en 412 avant JC, et le terme Influenza (semblant provenir de l'italien «influenza di freddo», et rappelant le caractère saisonnier de la grippe), aurait été utilisé pour la première fois au XVII<sup>ème</sup> siècle au Royaume-Uni. Et bien que la grippe partage des symptômes avec nombre d'infections respiratoires, elle se différencie des autres par une « prostration » importante contrastant avec la sévérité des autres symptômes, et le caractère brutal permet de retrouver des descriptions d'épidémies saisonnières dans les publications scientifiques à partir du XXVII<sup>ème</sup> siècle.

De nombreuses pandémies ont par ailleurs émaillé l'histoire, responsables de millions de décès, et la première pandémie réellement reconnue dans l'histoire est celle de 1580, originaire d'Asie, qui atteignit l'Afrique puis l'Europe en l'Espace de 6 mois, avant de s'étendre en Amérique du Nord. Depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle, cinq pandémies majeures ont été rapportées. La plus meurtrière est la grippe « espagnole », ayant sévi entre 1918 et 1920 dans le monde, et responsable de 20 à 50 millions de morts à travers le monde. La dernière en date, la grippe porcine H1N1, a émergé en avril 2009 à Mexico, et s'est rependue en quelques semaines seulement à travers le monde (Du fait de la mondialisation à l'origine d'une augmentation des transports et voyages), contraignant l'organisation mondiale de la santé (OMS) à déclarer l'état de pandémie grippale en juin 2009. Elle a été responsable de plusieurs vagues à travers le monde, se terminant en août 2010, avec un nombre de décès estimé entre 151 700 et 575 400.

Ces pandémies se répètent de manière cyclique, en lien avec des cassures antigéniques décrites plus haut, et sont marquées par une modification des populations à risque, à l'origine d'une surmortalité chez des patients jeunes, comme observé lors de la grippe porcine de 2009 où les femmes enceintes, les jeunes enfants et les patients atteints de maladies respiratoires chroniques comme l'asthme étaient plus à risque. On estime actuellement que le délai entre les différentes pandémies grippales est situé entre 10 et 50 ans.



*Tableau 1 : Pandémies grippales des 100 dernières années(5)*

Nom de la pandémie	Année	Type de virus	Origine	Décès estimés
Grippe espagnole	1918-1920	H1N1	Chine	20-50 millions
Grippe asiatique	1957-1958	H2N2	Chine	1-2 millions
Grippe de Hong-Kong	1968-1970	H3N2	Chine	0,5-2 millions
Grippe porcine	2009-2010	H1N1	Mexique	151700-575400

Pour finir, de nombreux progrès ont été réalisés au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, concernant la prévention et la prise en charge de la grippe :

- Découverte d'un vaccin à la fin des années 1930 par Jonas Salk et Thomas Francis avec mise en place de stratégies vaccinales au niveau mondial.
- Découverte des antibiotiques avec en premier lieu la pénicilline par Alexander Fleming en 1929, permettant de diminuer la mortalité en lien avec les surinfections bactériennes.
- Essor de la réanimation avec apparition des premiers ventilateurs à pression positive dans les années 1940.
- Organisation de système de surveillance à échelles nationales et mondiale avec l'apparition d'une première organisation internationale de la santé en 1923 (remplacée par l'OMS en 1946) et l'apparition de réseau de surveillance au niveau national (Par exemple en France : Groupe régional d'observation de la grippe (GROG), Institut National de Veille Sanitaire (INVS), réseau sentinelles,...)

## C. Epidémiologie actuelle

### 1. Grippe saisonnière

#### *a. Incidence et mortalité*

La grippe fait partie des principaux pathogènes viraux responsables de pneumonie aiguë communautaire, et représente une part non négligeable des patients hospitalisés en médecine et en réanimation. Elle est responsable chaque année d'épidémies en lien avec des « glissements antigéniques », et de façon moins fréquente de pandémies lors de « cassures antigéniques », responsables d'une morbi-mortalité importante, avec un recours fréquent à la prise en charge en réanimation en cas de forme grave.

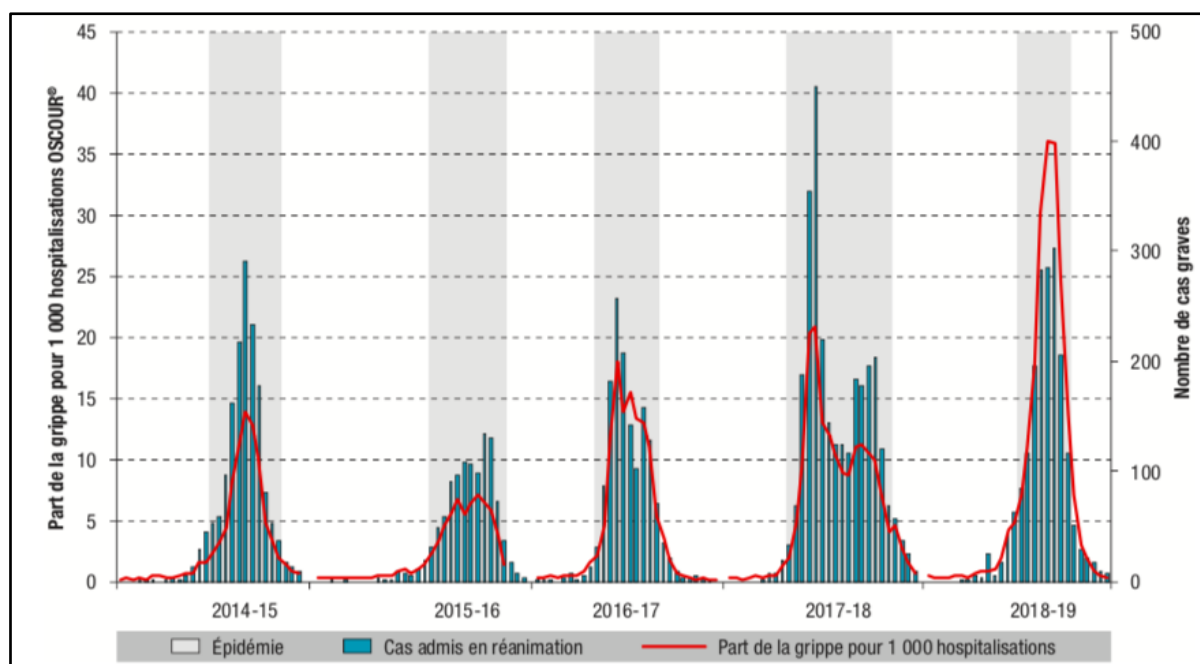
En France, l'INVS publie chaque année un bulletin épidémique, établi à partir de différents systèmes de surveillance (Réseau sentinelle, GROG, déclaration des cas graves hospitalisés en réanimation...), qui retrace l'impact de la grippe au niveau ambulatoire et au niveau hospitalier.

Ainsi, sur la saison 2018-2019, la grippe a été responsable en France de près de 1,8 millions de consultations en médecine ambulatoire, de 65622 passages aux urgences et de 10723 hospitalisations.

Parmi les patients hospitalisés pour grippe, 1886 ont nécessité une hospitalisation en réanimation (17,6%), avec près de 50% de patient ayant nécessité une mise sous ventilation mécanique invasive et 45% de syndrome de détresse respiratoire aigüe. Concernant la mortalité, la surmortalité en lien avec la grippe était estimée à 8100 décès, et la mortalité en réanimation était de 19%(6)

Et même s'il existe une variabilité annuelle des caractéristiques épidémiques, en lien avec le type de virus et la couverture vaccinale, comme observé sur la figure ci-dessous, les taux d'hospitalisation en réanimation et de mortalité sont globalement comparables d'une année à l'autre.

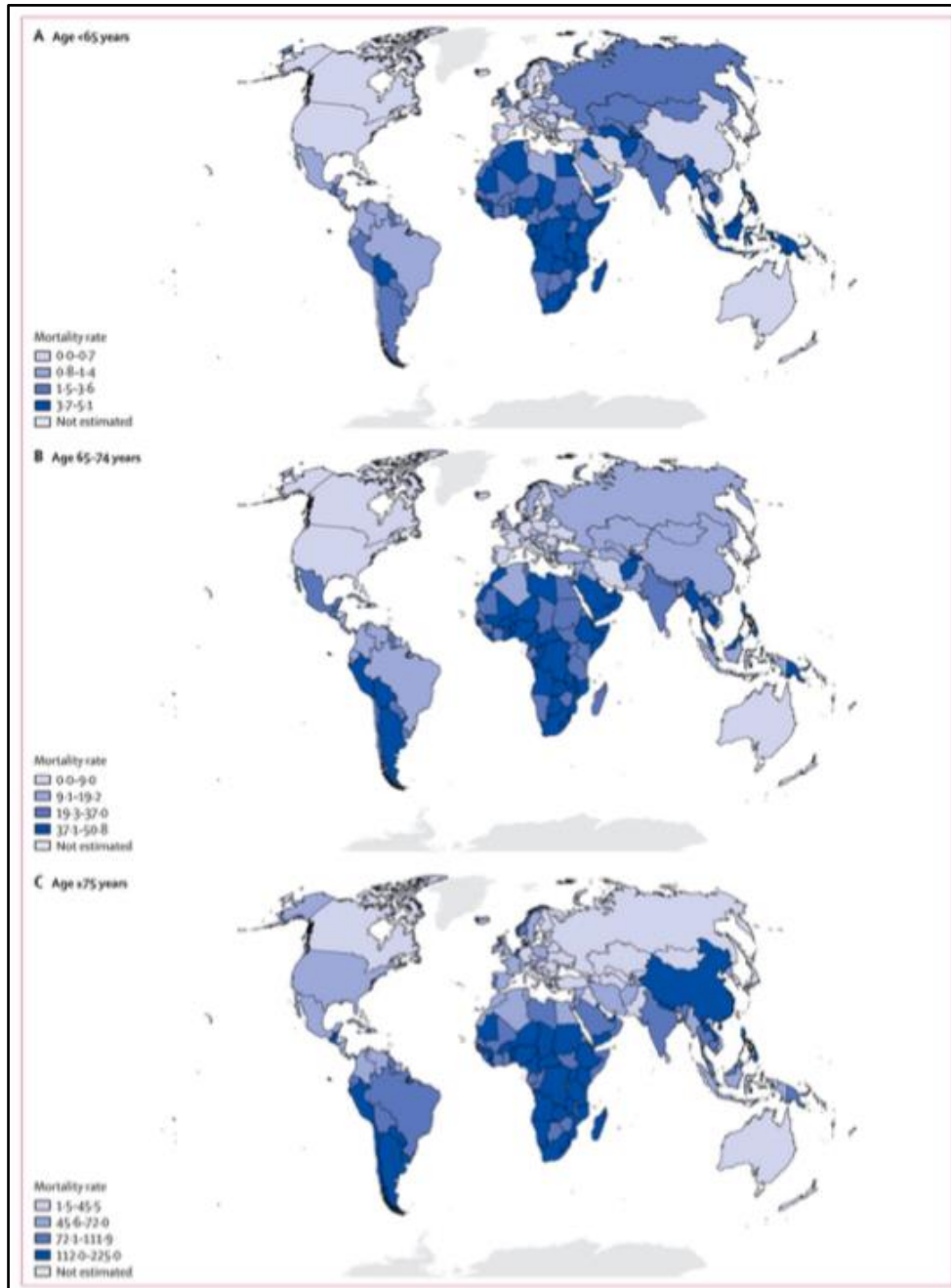
Figure 3 : Évolution du nombre de cas / 1000 habitants et de cas grave sur les épidémies grippales de 2014 à 2019 en France(6)



Au niveau mondial, il existe une variabilité importante du taux de mortalité en fonction des pays. Cette étude épidémiologique publiée dans le Lancet en 2018(7) retrouvait, à partir des données de 33 pays, une mortalité globale d'origine respiratoire en lien avec la grippe comprise entre 291 243

et 645 832 patients par an (4 à 8,8 pour 100 000 individus). Le taux de mortalité varié par ailleurs grandement selon le pays et l'âge des patients comme explicité dans la figure ci-dessous.

Figure 4 : Variation du taux de mortalité par pays et classe d'âge(7)







## *b. Facteurs de risque*

Il est reconnu de longue date que certaines populations sont plus à risque de formes compliquées de grippe(8), comme explicité dans les dernières recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)(9), qui sont pour la plupart ciblées par les campagnes de vaccination.

Il s'agit des populations suivantes :

- Les enfants âgés de moins de 5 ans (Surtout < 2 ans),
- Les femmes enceintes (jusqu'à 2 semaines après le post partum),
- Les personnes âgées de plus de 65 ans et celles institutionnalisées,
- Les patients suivis pour des pathologies chroniques pulmonaires (Asthme...), cardiaques (Sauf l'hypertension artérielle seule), rénales, hépatiques, neurologiques, un diabète,
- Les patients obèses (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>),
- Les patients immunodéprimés.

## **2. Pandémie H1N1 de 2009**

Dans le cadre de la pandémie de grippe pH1N1 de 2009, l'OMS recensait environ 18 500 morts mais les estimations de mortalité réelle en lien avec cette dernière étaient plutôt de 151 700 à 575 400 personnes(5).

On estime qu'environ un quart des patients hospitalisés nécessitaient une hospitalisation en réanimation(10–12).

La population touchée différait de la population habituellement touchée par la grippe saisonnière avec une moyenne d'âge < 50 ans pour les patients hospitalisés en réanimation(13–16), avec des patients moins comorbides(11,12,17).

Par ailleurs, de la même façon que pour la grippe saisonnière, des facteurs de risque ont été décrits, comme :

- L'obésité, associée à un risque plus important d'hospitalisation en réanimation et de décès(17,18).
- L'immunodépression, associée à un risque accru de pneumonie et de décès(16,19).
- Les antécédents de pathologie respiratoire, associés à un sur-risque d'hospitalisation en réanimation(15).



- La grossesse, associée à un sur-risque d'hospitalisation et de complication(20).

## **II. Diagnostic, complications et traitements**

### **A. Formes non compliquées de grippe**

#### **1. Présentation clinique**

Après un contact infectieux, les patients infectés entrent dans une courte phase d'incubation dont la durée moyenne est estimée à 1,4 jour (Intervalle de confiance à 95% (IC95%) 1,3-1,5) pour le virus de la grippe A et 0,6 jour (IC95% 0,5-0,6) pour le virus de la grippe B(21).

Au décours de cette phase d'incubation, les patients entrent en phase symptomatique durant laquelle ils présenteront des symptômes cliniques variables et souvent intense (Asthénie, fièvre, frissons, syndrome algique, symptômes respiratoires, symptômes digestifs), dont le classique syndrome grippal (Défini par le réseau sentinelle comme l'association des signes suivant : fièvre égale ou supérieure à 39 °C d'apparition brutale, myalgies et signes respiratoires haut ou bas), contrastant souvent avec un examen physique pauvre. Le pic de symptômes survient entre J2 et J3, et la durée de cette phase est variable, durant en moyenne 4 à 7 jours(22).

Ces signes cliniques pris isolément ne sont pas très spécifiques, et certains auteurs se sont intéressés à la valeur prédictive des différents symptômes décrits à partir de cohortes de patients avec un diagnostic confirmé de grippe. Les symptômes le plus associés avec le diagnostic de grippe étaient la toux et la fièvre, avec une valeur prédictive positive de 79 à 86%, une valeur prédictive négative de 39%, une sensibilité de 78% et une spécificité de 55% lorsque les deux sont présents en période épidémique(23,24).

Ils peuvent de plus être pris à défaut, comme chez les patients immunodéprimés où la plupart des symptômes sont moins fréquents comme observé dans le tableau 2 (25).

*Tableau 2 : Différence de fréquence des symptômes cliniques de grippe entre patients immunodéprimés et non immunodéprimés(25)*

Symptom	Immunocompromised	Percent	Nonimmunocompromised	Percent	PValue
<b>Dry cough</b>	21	77.8%	51	96.2%	<b>.016</b>
Fever	23	85.2%	44	83.0%	1.000
Headache	19	70.4%	47	88.7%	.061
<b>Chills</b>	14	51.9%	43	81.1%	<b>.009</b>
Coryza	20	74.1%	36	67.9%	.616
Productive Cough	16	59.3%	36	67.9%	.467
<b>Sweats</b>	10	37.0%	41	77.4%	<b>.001</b>
<b>Myalgia</b>	11	40.7%	36	67.9%	<b>.030</b>
<b>Shortness of breath</b>	10	37.0%	33	62.3%	<b>.037</b>
Sore throat	10	37.0%	32	60.4%	.060
Chest pain	10	37.0%	29	54.7%	.161
Nausea	14	51.9%	19	35.9%	.230
Arthralgia	9	33.3%	19	35.9%	1.000
Vomiting	8	29.6%	16	30.2%	1.000
<b>Chemosis</b>	2	7.4%	21	39.6%	<b>.003</b>
Diarrhea	4	14.8%	19	35.9%	.068
<b>Neurologic symptoms</b>	2	7.4%	20	37.7%	<b>.004</b>
Abdominal pain	4	14.8%	11	20.8%	.763
Fatigue	4	14.8%	11	20.8%	.763
<b>Decreased appetite</b>	6	22.2%	3	5.7%	<b>.054</b>
Skin rash	0	0.00%	4	7.6%	.294

## 2. Diagnostic

Les examens biologiques de routine sont d'un intérêt limité pour le diagnostic de grippe, aucun signe biologique n'étant spécifique de la grippe. Il en est de même pour la radiographie thoracique qui peut être normale ou montrer des anomalies non spécifiques. Le scanner retrouve quant à lui le plus souvent des consolidations et du verre dépoli, ou un épaississement bronchique et un aspect en arbre à bourgeons(26).

Dans ce contexte, des tests diagnostiques sont nécessaires, et les différents tests réalisables sont résumés dans le tableau 3(27).

*Tableau 3 : Tests diagnostiques disponibles pour le diagnostic de grippe(27)*

Rapid molecular assay	Nucleic acid amplification	Influenza A or B viral RNA	No	15–30 minutes	High sensitivity; high specificity
Rapid influenza diagnostic test	Antigen detection	Influenza A or B virus antigens	No	10–15 minutes	Low to moderate sensitivity (higher with analyzer device); high specificity;
Direct and indirect immunofluorescence assays	Antigen detection	Influenza A or B virus antigens	No	1–4 hours	Moderate sensitivity; high specificity
Molecular assays (including RT-PCR)	Nucleic acid amplification	Influenza A or B viral RNA	Yes, if subtype primers are used	1–8 hours	High sensitivity; high specificity
Multiplex molecular assays	Nucleic acid amplification	Influenza A or B viral RNA, other viral or bacterial targets (RNA or DNA)	Yes, if subtype primers are used	1–2 hours	High sensitivity; high specificity
Rapid cell culture (shell vial and cell mixtures)	Virus isolation	Influenza A or B virus	Yes	1–3 days	High sensitivity; high specificity
Viral culture (tissue cell culture)	Virus isolation	Influenza A or B virus	Yes	3–10 days	High sensitivity; high specificity

Ils sont réalisés sur des prélèvements naso-pharyngés, et les recommandations proposent en priorité l'utilisation des tests moléculaires du fait de leur meilleure sensibilité/spécificité et délai de réponse(9). L'utilisation de prélèvements respiratoires bas (Lavage broncho-alvéolaire, aspiration endotrachéale) semblent par ailleurs avoir une meilleure sensibilité lorsqu'ils sont réalisables comme chez les patients sous ventilation mécanique invasive(28,29).

La sérologie n'est quant à elle pas recommandée en pratique courante du fait du délai de réponse, mais peut être utile à des fins épidémiques.

## **B. Formes sévères de grippe et complications**

Comme explicité plus haut, la grippe nécessite parfois une prise en charge en réanimation, jusqu'à près de 20% des patients atteints de grippe nécessitant une hospitalisation. Trois grandes causes peuvent conduire les patients en réanimation : une atteinte respiratoire sévère en lien avec la grippe (Pneumonie grippale, surinfection), une atteinte extra-respiratoire en lien avec la grippe, ou enfin la décompensation d'une comorbidité préexistante telle qu'une pathologie cardiaque ou respiratoire chronique (insuffisance cardiaque, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, ...).

### **1. Complications respiratoires de la grippe**

#### ***a. Généralités***

Classiquement, deux tableaux cliniques décrits(27,30–32) :



- La pneumonie grippale primitive, décrite pour la première fois lors de la pandémie de 1957, et se caractérisant par l'apparition de signes respiratoires dans les 2 à 3 jours suivant l'apparition du syndrome grippal. Les opacités radiologiques sont volontiers interstitielles, bilatérales et disséminées, les prélèvements bactériologiques sont négatifs, et en anatomopathologie, on observe les atteintes suivantes : bronchite nécrosante, membranes hyalines, hémorragie et œdème intra-alvéolaires et inflammation interstitielle.
- La surinfection bactérienne, se caractérisant par une dégradation secondaire (dans les 4-14 jours) suivant l'apparition du syndrome grippal, avec une recrudescence fébrile, associée à l'apparition de signes respiratoires et d'opacités radiologiques à type de condensation alvéolaire en foyers.

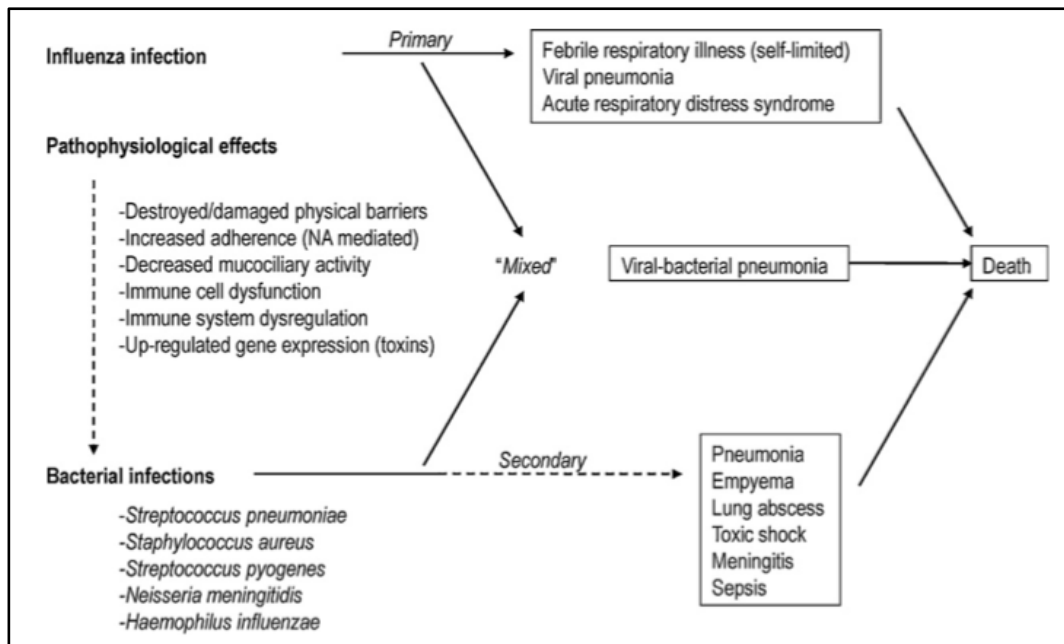
La stricte séparation entre ces entités n'est en réalité pas aisée en pratique clinique, avec de nombreux chevauchement entre ces deux entités, de sorte qu'elle est très rarement mentionnée dans les études.

### ***b. Co-infections bactériennes***

Comme explicité en première partie, les infections respiratoires virales semblent favoriser la survenue d'une surinfection bactérienne. Dans le cadre de la grippe, différents facteurs physiopathologiques ont été décrits pour expliquer la survenue de surinfection dans le cadre d'une infection par la grippe, résumés dans la figure 5(33) :

- La grippe induirait une dysfonction des cellules épithéliales respiratoires, et leur mort en perturbant la synthèse protéique et en induisant leur apoptose, associé à une dysfonction de l'activité muco-ciliaire(34,35).
- La neuraminidase virale clive les acides sialiques des cellules épithéliales respiratoires, et contribuerait à augmenter l'adhérence et la dissémination bactériennes(36).
- Enfin, la grippe une dysfonction des cellules immunitaires(37) et une dysrégulation de la réponse immunitaire(38).

Figure 5 : Physiopathologie des co-infections bactériennes dans la grippe(33)



La fréquence des co-infections bactériennes chez les patients atteints de grippe est variable selon les études, allant de 2 à 65% des cas selon cette méta-analyse publiée en 2016, prenant en compte uniquement des études portant sur des patients hospitalisés, dont un peu moins de la moitié des études portait sur des patients hospitalisés en réanimation(39). En réanimation, la fréquence des co-infections, entre 20 et 35% en moyenne(13,15,16), et semble à la hausse ces dernières années(40). Les germes les plus fréquemment observés sont *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* représentant respectivement 35% et 28% des co-infections bactériennes(39).

Les personnes âgées et ceux ayant une pathologie cardiaque, pulmonaire, rénale, hépatique ou neurologique chronique, un diabète ou une immunodépression semblent plus à risque(33,34). Il semblerait également que le portage naso-pharyngé de *Streptococcus pneumoniae*(41) serait associé à un sur-risque d'infection.

En ce qui concerne l'impact de la co-infection bactérienne sur le devenir des patients pris en charge pour une infection grippale, ces dernières semblent associées à un risque d'admission plus important en réanimation(42,43), une présentation plus sévère, avec une pneumonie plus sévère(44), et une fréquence plus importante d'état de choc ou de recours à la ventilation mécanique invasive(16). De plus, la mortalité des patients ayant une co-infection semble également plus importante, en particulier



chez les patients présentant une co-infection à *Staphylocoque aureus*(16) ou *Streptocoque pneumoniae*(15).

### *c. Autres co-infections*

En plus de la possibilité de co-infections bactériennes, des co-infections virales ont également été décrites. Celles-ci semblent beaucoup plus anecdotiques, et leur fréquence moindre en comparaison avec les co-infections bactériennes, représentant moins de 10% des patients hospitalisés pour grippe(45), et moins de 5% des patients hospitalisés en réanimation(43). Ces patients avec une co-infection virale semblent avoir une présentation radiologique plus interstitielle et présenter un sur-risque de co-infection bactérienne(45).

Pour finir, plusieurs études rapportent un sur-risque d'infection aspergillaire chez des patients pris en charge pour une infection grippale grave, avec documentation d'infection aspergillaire même chez des patients ne présentant pas de facteur de risque conventionnel d'aspergillose invasive comme l'immunodépression(46–48). La survenue de telles infections semble favorisée par l'utilisation d'une corticothérapie, et la mortalité de ces patients est plus importante (51% à J90 en cas d'aspergillose VS 28% en absence d'aspergillose)(47,48).

## 2. Complications extra-respiratoires

En plus des complications respiratoires qui restent les plus fréquentes, d'autres complications d'organes ont été décrites dans le cadre de l'infection grippale(49).

Les complications cardiaques ne sont pas rares(49,50). La grippe est en effet associée à un sur-risque de développer un infarctus dans la semaine qui suit l'apparition des symptômes respiratoire, et plusieurs études épidémiologiques ont montré une augmentation du nombre d'hospitalisation pour infarctus en période épidémique. De plus, d'authentiques myocardites ont également été décrites, de façon beaucoup plus rare (0,4 à 13% des cas), le plus souvent chez des patients sans complications respiratoires, avec une sévérité variable, et dont l'évolution est le plus souvent favorable avec une récupération de la fonction cardiaque dans les 20 jours suivant le diagnostic. Enfin, plusieurs études ont observé une dysfonction cardiaque chez des patients pris en charge pour une grippe, et dont la



fréquence allait de près de 5% chez des patients hospitalisés en secteur conventionnel(51) à près de 50% chez des patients pris en charge en réanimation(52).

Les complications neurologiques sont rares et prédominent chez les enfants, en particuliers pour les encéphalopathies(49,53). Ces dernières peuvent aller de l'encéphalopathie nécrosante (exceptionnelle et à l'origine d'une morbi-mortalité importante) à des formes moins sévères et réversibles. En plus des encéphalites aiguës, des encéphalites post virales (Encéphalomyélite aiguë disséminée, ...) ont été décrites, de même que des tableaux de Guillain-Barré.

De rares cas de rhabdomyolyses sévères ont été décrits(49), et l'élévation des CPK (créatine phosphokinase) semble associée à un moins bon pronostic, avec une augmentation du nombre de jours de ventilation et du nombre de jours en réanimation(54).

Enfin, l'insuffisance rénale, bien que fréquente en cas d'infection grippale sévère nécessitant une prise en charge en réanimation (18 à 66% des cas), et semblant associée à un risque accru de décès en cas d'insuffisance rénale sévère(49,55), ne semble pas en lien direct avec le virus, mais plus en lien avec la gravité de l'infection et associée à la présence d'une insuffisance rénale préexistante, à un âge plus élevé, et à des scores de gravité (SOFA, APACHE II) plus élevés (56).

## C. Traitements

### 1. Traitements antiviraux

La pierre angulaire du traitement de la grippe repose sur le traitement par inhibiteurs de la Neuraminidase, dont le chef de file est l'Oseltamivir, qui sont recommandés en première intention dans les recommandations de l'IDSA(9).

Chez les patients ambulatoires, l'utilisation de l'Oseltamivir de façon précoce semble en effet associée à une réduction du délai de résolution des symptômes de 24h dans cette méta-analyse incluant 9 essais randomisés contrôlés évaluant l'efficacité de ce dernier chez des patients non hospitalisés et présentant une grippe(57). On observait également une diminution du risque d'hospitalisation sous traitement par Oseltamivir.





Pour les patients hospitalisés, nous ne disposons pas d'essai randomisé contrôlé évaluant l'impact des inhibiteurs de la neuraminidase sur la mortalité des patients pris en charge pour une grippe en comparaison à un placebo, mais de nombreuses études observationnelles et des méta-analyses plaident pour une amélioration du pronostic en cas d'utilisation de ces derniers. En effet, l'utilisation de l'Oseltamivir, quel que soit le délai vis-à-vis du début des symptômes semble diminuer la mortalité, avec une réduction plus importante de cette dernière lorsque le traitement est introduit dans les premières 48h(58), avec également une réduction du risque de prise en charge en réanimation et nécessité de ventilation mécanique en cas d'utilisation précoce (< 48h) (59). De la même façon, l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (> 95% d'Oseltamivir) semble réduire la mortalité des patients pris en charge en réanimation, avec une survie passant de 75% chez les patients sous traitement à 58% en absence de traitement, avec une meilleure survie en cas d'utilisation précoce (< 5 jours)(60). Concernant la durée du traitement, il est proposé une durée de 5 jours, qui peut être allongée à 10 jours chez les patients immunodéprimés et ceux présentant une forme grave nécessitant une prise en charge en réanimation du fait d'un portage virale prolongé(25,61).

Enfin, concernant la posologie du traitement, la posologie proposée par les recommandations est de 75 mg x 2 / jour d'Oseltamivir, et il ne semble pas y avoir de bénéfice à proposer une posologie double pour les patients de réanimation(62–64), et il ne semble pas nécessaire d'augmenter la dose en cas de nécessité d'ECMO(65).

Les autres inhibiteurs de la Neuraminidase possiblement utilisables dans le traitement de la grippe sont le Zanamivir et le Peramivir qui peuvent s'utiliser par voie intraveineuse et inhalée pour le Zanamivir. Ces derniers peuvent avoir un intérêt lorsque la voie entérale n'est pas disponible, ou encore en cas d'acquisition de résistance à l'Oseltamivir pour le Zanamivir(66–69). A noter que l'utilisation du Zanamivir inhalé en réanimation n'est pas recommandée du fait d'un risque de bronchospasme et d'un risque de bouchon en cas de ventilation mécanique.

Enfin, concernant les autres classes de traitement antiviraux, l'Amantadine n'est plus recommandée du fait de sa non-efficacité sur le virus B de la grippe et d'un taux élevé de résistance pour les virus du groupe A.

La Ribavirine a une activité in-vitro contre le virus de la grippe avec une possible synergie avec les inhibiteurs de la neuraminidase, mais son efficacité n'a pas été prouvée en pratique clinique(70), et



son association aux inhibiteurs de la neuraminidase ne semble pas apporter de bénéfice en pratique clinique(71).

Enfin, le Baloxavir marboxil, inhibiteur de la polymérase acide endonucléase, a récemment été évalué chez les patients ambulatoires atteints d'une grippe, avec une efficacité similaire en termes de résolution des symptômes par rapport à l'Oseltamivir(72), mais on ne dispose pas encore de données sur son efficacité chez les patients hospitalisés, et un nombre non négligeable de patients semble développer une mutation dans la polymérase acide après une exposition (9,7%).

## 2. Traitements adjuvants

### *a. Corticothérapie*

Les lésions autoptiques observées chez les patients décédés de grippe H1N1 avec atteinte respiratoire sévère pourraient laisser penser à une réponse immunitaire disproportionnée pour laquelle l'utilisation d'une corticothérapie pourrait être bénéfique.

Certaines études retrouvent un potentiel impact positif d'une corticothérapie sur les paramètres respiratoires et les scores de gravité (SOFA)(73) et une possible amélioration de la survie chez des patients ayant une grippe avec un ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mm Hg et traités par une dose faible à modérée de corticoïdes (< 150 mg)(74).

Mais nous ne disposons actuellement pas d'essai randomisé évaluant l'impact d'une telle thérapeutique sur le devenir de patients pris en charge pour une forme sévère de grippe, et les données issues de la littérature semblent plus en faveur d'un sur-risque de mortalité en cas de traitement par corticoïdes(75–77), associé à une augmentation du délai de clairance virale(78,79) et d'infections secondaires(48,80,81).

De plus, plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur le sujet(82–84), concluant à un sur-risque de mortalité et pour certaines d'entre elles à une majoration du risque de surinfection ou de la durée de ventilation et de séjour en réanimation, même si du fait de l'hétérogénéité des études incluses et de leur faiblesse méthodologique (manque de données importantes), leurs conclusions nécessitent d'être interprétées avec précaution.

Ainsi, l'utilisation de corticoïdes dans le cadre d'infection grippale sévère n'est pas retenue par les recommandations actuelles(9).



### ***b. Autres thérapeutiques***

L'immunothérapie passive (Plasma convalescent, immunoglobulines hyper-immunes) a été rapportée dans quelques case report comme pouvant avoir un impact bénéfique en cas d'infection grippale, mais les données d'études prospective ou randomisées contrôlées sont peu nombreuses et contradictoires pour la plupart, ne permettant pas de recommander leur utilisation en pratique courante. Pour le plasma convalescent, une étude de cohorte prospective réalisée pendant la pandémie H1N1 à Hong Kong rapportait une diminution de la charge virale au niveau respiratoire et une réduction de mortalité(85), mais cet effet bénéfique n'a pas été retrouvé dans deux études randomisées contrôlées de phase 2 en ouvert(86) et de phase 3 en double aveugle(87).

Concernant les immunoglobuline hyper-immunes, une première étude randomisée contrôlée, en double aveugle, retrouvait que l'utilisation de ces immunoglobulines étaient associées à une diminution de la charge virale et de la mortalité lorsqu'elles étaient administrées dans les 5 premiers jours d'une grippe sévère nécessitant une prise en charge en réanimation et une ventilation mécanique(88). Cet effet bénéfique n'a pas été observé dans cette étude randomisée contrôlée en double aveugle évaluant l'impact des immunoglobulines sur une population d'adulte hospitalisée pour une grippe(89).

Pour finir, certains auteurs proposent l'utilisation de Statines à visée immunomodulatrice(90) ou encore l'utilisation de macrolides et d'anti-inflammatoires(91,92), mais les données sont insuffisantes pour recommander de tels traitements en pratique courante.

## **III. Grippe et immunodépression**

La population des patients immunodéprimés est hétérogène et comprend les patients suivis pour des hémopathies malignes ou des cancers solides, les patients transplantés d'organes solides, les patients sous corticoïdes au long cours ou sous immunosuppresseurs, les patients suivis pour une infection à VIH, les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou encore une asplénie. La prévalence de l'immunodépression est en constante augmentation sur les dernières décennies (Augmentation du nombre de transplantations d'organes solides et de moelle osseuse(93), augmentation du nombre de cancer(94), augmentation du nombre de déficit immunitaire primitif(95) ...).



Les virus respiratoires représentent une part de plus en plus importante des documentations infectieuses dans les pneumonies aiguës communautaires depuis l'essor des méthodes de diagnostic (en particulier moléculaire), et explique l'intérêt accru porté aux infections respiratoires virales chez l'immunodéprimés ces dernières décennies.

Concernant la grippe, quelques particularités sont à noter dans cette population, dont certaines ont été explicitées plus haut.

- La présentation clinique est souvent moins bruyante chez les patients immunodéprimés. Ils semblent présenter moins de signes cliniques que les patients non immunodéprimés, avec moins de toux, moins de dyspnée, et moins de symptomatologie douloureuse, suggérant la nécessité de réaliser plus facilement des tests diagnostiques dans cette population(25,96).
- La clairance virale semble plus lente chez les patients immunodéprimés, justifiant dans les recommandations une durée de traitement prolongée (10 jours), et le taux de résistance aux inhibiteurs de la Neuraminidase semble également plus fréquent(25,97,98).
- Il est reconnu de longue date que les patients immunodéprimés sont à risque d'infection grippale compliquée(8,9). De nombreuses études ont évalué l'impact d'une immunodépression sur le pronostic des patients hospitalisés pour une grippe(19,25,96,99–104). Ces dernières retrouvent un risque plus important de décès, avec un taux de mortalité variables de 4% à près de 30% selon les études et la population incluse, en particulier pour celle s'intéressant aux hémopathies malignes et au cancer solide, avec une tendance moins nette pour les patients transplantés d'organes solides hors transplantation pulmonaire. L'immunodépression semble également associée à un risque plus important de pneumonie, avec une fréquence variable selon les études allant de 30% à près de la moitié des patients, en particulier chez les patients suivis pour une hémopathie maligne ou ayant eu une allogreffe de cellules souches. Enfin, le risque de transfert en réanimation et de recours à la ventilation mécanique semble également augmenté en cas d'immunodépression.



- L'immunodépression semble être associée à un sur-risque de co-infection chez les patients présentant une grippe(33,34,40,96), avec une possible fréquence accrue de bactéries nosocomiales / résistantes(100). De plus, bien que la grippe en elle-même semble associée à un risque plus important d'aspergillose invasive, ce risque est d'autant plus important dans le cadre des patients immunodéprimés(48).

Il est par ailleurs intéressant de noter que la majeure partie des données disponibles sur la grippe chez le patient immunodéprimé provient d'études observationnelles ne s'intéressant pas spécifiquement à la population des patients pris en charge en réanimation. Dans cette population, la présence d'une immunodépression semble également associée à une mortalité plus importante avec dans cette étude multicentriques prospectives espagnole, la seule de grande ampleur comparant spécifiquement des patients pris en charge en réanimation pour une grippe grave en fonction de leur statut immunitaire (238 immunodéprimés et 1661 non immunodéprimés), une taux de mortalité de 49,6% dans le groupe immunodéprimés contre 19,9% dans le groupe non immunodéprimés(105).

L'impact de l'immunodépression sur la survenue de co-infection chez des patients pris en charge en réanimation pour une grippe grave semble plus incertain. En effet, dans cette même étude(105), il n'y avait par ailleurs pas significativement plus de co-infection dans le groupe des patients immunodéprimés (18,6% chez les immunodéprimés contre 20,6% chez les non-immunodéprimés).

Enfin, concernant l'impact de la présence d'une co-infection sur le pronostic de ces malades est également plus incertain, bien que semblant induire un risque plus important de décès. En effet, dans cette étude utilisant la cohorte prospective multicentrique EFRAIM(106), la présence d'une grippe avec co-infection chez des patients immunodéprimés pris en charge en réanimation semblait induire un taux de mortalité en réanimation significativement plus important en comparaison à celui observé chez des patients immunodéprimés ne présentant qu'une infection grippale sans co-infection (41% contre 33%,  $p < 0,001$ ), mais la mortalité hospitalière et la mortalité à J90 ne différaient pas de manière significative.



## **PARTIE II : ETUDE CLINIQUE : “Clinical features and outcome of influenza pneumonia in critically-ill immunocompromised patients”**

---

### **INTRODUCTION**

Seasonal influenza is an acute respiratory infection caused by influenza viruses. Influenza infection is a major cause of hospitalization, morbidity, and mortality worldwide, and a healthcare priority for the World Health Organization. All over the world, it is estimated that three to five millions of severe influenza cases are diagnosed, and that between 250,000 and 500,000 deaths from influenza infection occur annually(8,107,108). In France, during the winter months of years 2018-2019, 10,723 hospitalizations and 1,886 admissions to intensive care units (ICUs) were attributed to seasonal influenza(6).

Some groups of patients have been identified at high risk of developing severe illness and death, and therefore, are prioritized in vaccination policies(8,9). These groups include the very young and elderly people, the pregnant women, the health care workers, and patients with serious underlying medical conditions. Immunocompromised patients are identified as a growing and frailty population at risk of influenza-related complications who require intensive care treatment. Several challenging issues are unique to this patient population including potential long-term exposure to steroids, sustained viral shedding, and high-risk of developing acute respiratory distress syndrome and opportunistic infections(25,99). Nonetheless, data on the clinical features and outcome of seasonal influenza in immunocompromised patients admitted to the ICU setting is limited(106).

Accordingly, we conducted an epidemiological study to compare the ICU management and outcomes of seasonal influenza between immunocompromised and non-immunocompromised patients admitted to the ICU of French University-affiliated hospital. We hypothesized that



immunocompromised patients would experience a higher rate of ventilatory support, coinfections, ICU-acquired and fungal infections than non-immunocompromised patients. Our findings may help intensivists for the management of influenza in immunocompromised patients by providing relevant and updated information.

## **METHODS**

This retrospective study was approved by the ethics committee of the French Intensive Care Society (CE SRLF 21-107) on December 14, 2021 with a waiver for informed consent. The study is reported in compliance with the STROBE recommendations(109)

### ***Study design, setting, and population***

We identified consecutive adults ( $\geq 18$  years of age) admitted to the ICU of the Nantes University Hospital between January 1, 2016, and December 31, 2020, and registered in the regional electronic database of influenza infection monitoring (Cellule Régionale Pays de Loire). We cross-checked with patients registered in the electronic hospital database with any of the codes for seasonal influenza in the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) coding system (J09, J10, J11). For patients who had multiple admissions during the study period, only the first admission was considered. Each medical file was reviewed by MR to confirm the diagnosis of seasonal influenza. Patients were included if they had signs and symptoms of lower respiratory tract infection (fever, dyspnea, hypoxemia requiring oxygen, and pulmonary infiltrates on chest X-ray or computed tomography of the chest) at ICU admission and a positive polymerase in chain reaction (PCR) for influenza virus on a naso-pharyngeal swab or a pulmonary sample (endotracheal aspiration or broncho-alveolar lavage). Patients without a positive PCR for influenza virus were excluded.



### *Data collection*

Data were extracted from the electronic medical records of the ICU (CERNER Millennium<sup>®</sup>, Nantes, France). We obtained data for baseline patient characteristics, including demographics, comorbidities, chronic medications, onset of symptoms, and prior influenza vaccination. Patients were defined as immunocompromised if they met one of the following criteria: hematopoietic stem cell transplantation, solid organ transplantation, human immunodeficiency virus (HIV) infection, hematological malignancy or solid tumor newly diagnosed, progressing or in remission for less than 5 years, steroids treatment for more than 3 months, and other immunosuppressive drugs. Physiological variables, laboratory data and radiographic findings (chest X-ray and computed tomography when available) on ICU admission were also reported. Disease severity was assessed using the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) on day 1 after ICU admission. Acute Respiratory Distress Syndrome was defined according to the Berlin definition for patients undergoing mechanical ventilation (invasive or non-invasive)(110). Therapeutic regimens were reported including antiviral therapy (molecule, dose, and length of treatment). The life-sustaining therapies used during the ICU stay (high-flow oxygen, non-invasive ventilation, mechanical ventilation (MV), Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), vasopressors, and/or renal replacement therapy) were extracted from the electronic medical records. Co-infections (diagnosed within the first 48 hours after hospitalization) and ICU-acquired infections (after 48 hours of hospitalization) were recorded. The diagnosis of bacterial infection was confirmed if patients met both following criteria: microbiological identification of a pathogen and administration of antibiotic treatment. Ventilator-associated pneumonia was confirmed before antibiotics either by quantitative distal bronchoalveolar lavage cultures growing  $\geq 10^4$  cfu/mL or blind protected specimen brush distal growing  $\geq 10^3$  cfu/mL. The diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) was made if patients met the criteria of putative





or proven IPA according to the AspICU criteria(111). Vital status was recorded at ICU discharge, hospital discharge, and 90 days after hospital discharge.

### *Objectives*

The primary objective of the study was to compare mortality of critically-ill patients with seasonal influenza between immunocompromised and non-immunocompromised patients.

The secondary objectives were to compare the ICU management, respiratory support, coinfections and ICU-acquired infections between immunocompromised and non-immunocompromised patients.

### *Statistical analysis*

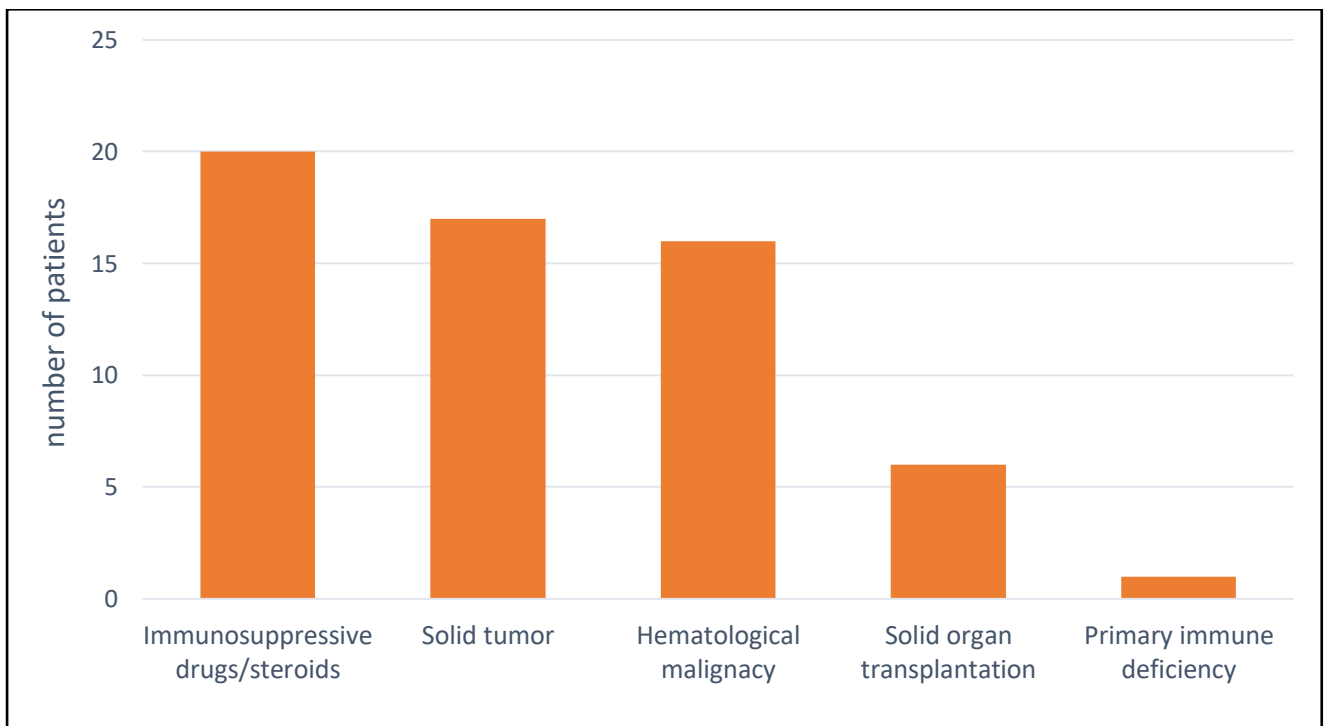
Characteristics of patients were described as frequencies and percentages for categorical variables and as means and standard deviations or medians and interquartile ranges for continuous variables. Continuous variables were compared using Student's *t* test or Wilcoxon's rank-sum test. Categorical variables are compared using Chi-square or Fisher's exact test. Kaplan–Meier overall survival curves until Day 90 were computed, and were compared using log-rank tests. Baseline risk factors of death at Day 90 were assessed within the whole cohort using univariate and multivariate cox regression analyses. Baseline variables (i.e., obtained during the first 24 h in the ICU) included in the multivariate model were defined a priori, and no variable selection was performed. Candidates variables included in the multivariate model were: age, immunocompromised status, and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical tests were conducted using the R statistics program, version 3.5.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; [www.R-project.org/](http://www.R-project.org/)) with R v3.5.1.

## **RESULTS**

### *Study population*

During the study period, 137 patients were admitted to the ICU for seasonal influenza, of whom 43 (31.4%) were immunocompromised and 94 (68.6%) were not immunocompromised. Table 4 reports their main features. The three most common causes of immunosuppression were chronic use of steroids (46.5%), solid tumors (39.5%), and hematological malignancies (37.2%) (Figure 6 and supplementary table 1).

*Figure 6 : Number of patient by immunodepression class*



*Table 4 : Demographic and admission characteristics according to immune status*



	Overall (n=137)	Immunocompromised (n=43)	Non- immunocompromised (n=94)	p- value
<b>Demographic characteristics</b>				
Age, year, mean +/- SD	60 (+/- 16.5)	64.77 (+/- 11.4)	58 (+/- 18.1)	<b>0.024</b>
Male gender, n (%)	58.4%	62.8%	56.4%	0.576
BMI, mean +/- SD	27.1 (+/- 7)	27.9 (+/- 8.8)	26.8 (+/- 6.1)	0.43
<b>Other comorbidities, n (%)</b>				
Cardiovascular disease*	76 (55.5%)	29 (67.4%)	47 (50%)	0.065
Chronic respiratory disease	49 (35.8%)	14 (32.6%)	35 (37.2%)	0.702
Diabetes	35 (25.6%)	7 (16.3%)	28 (29.8%)	0.139
Obesity	35 (27.8%)	11 (29.7%)	24 (27%)	0.837
Chronic renal failure	20 (14.6%)	9 (20.9%)	11 (11.7%)	0.193
Charlson comorbidity index, mean +/- SD	4 (+/- 2.6)	5.8 (+/- 2.4)	3.1 (+/- 2.3)	<b>&lt; 0.001</b>
Performance status 0 - 2, n (%)	122 (89.1)	40 (90.9)	82 (88.2)	0.774
Influenza vaccination	28 (23.9%)	8 (23.5%)	20 (24.1%)	1
<b>Characteristics at admission</b>				
Time from first symptoms, days, mean +/- SD	5.3 (+/- 4.5)	6 (+/- 5)	5 (+/- 4.3)	0.23
SAPS2, mean +/- SD	38.4 (+/- 17.4)	42.1 (+/-16.4)	36.8 (+/- 17.7)	0.099
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio, mean +/- SD	190.6 (+/-99.7)	186.4 (+/- 110.8)	192.6 (+/- 92.3)	0.741
Antiviral treatment, n (%)	115 (83.9%)	37 (86.1%)	78 (83%)	0.389
Antibiotic treatment, n (%)	129 (94.2%)	39 (90.7%)	90 (95.7%)	0.258

\* including hypertension

BMI : Body mass index, FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen, PaO<sub>2</sub> : arterial oxygen partial pressure, SAPS: Simplified Acute Physiology Score

Immunocompromised patients were older and had more comorbidities than non-immunocompromised patients. Influenza vaccination was reported in 23.9% of the patients, without difference between immunocompromised and non-immunocompromised patients. At ICU admission, patients had a respiratory rate of 26 ( $\pm$ 1.17)/min and a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio of 190.6 ( $\pm$ 16.9) without significant differences between the two groups.



### *Clinical features of influenza and ICU management*

Patients were admitted to the ICU 5.3 ( $\pm 1.17$ ) days after the onset of symptoms. Table 5 provides details about the treatments used and complications observed in the ICU. Oseltamivir was administered at ICU admission to 122 (89%) patients, at a dose of 150 mg twice daily during 7.1 ( $\pm 0.7$ ) days. Only 32 (23.4%) patients received oseltamivir within 48 hours after the onset of symptoms. There was no difference in antiviral treatment between immunocompromised and non-immunocompromised patients.

*Table 5 : ICU management and outcomes*

	Overall (n=137)	Immunocompromised (n=43)	Non-immunocompromised (n=94)	p-value
<b>Invasive ventilation during ICU stay, n (%)</b>	58 (42.3%)	18 (41.9%)	40 (42.6%)	1
<i>Duration, days, mean +/- SD</i>	14.7 +/- 15.1	14.6 +/- 14.9	14.7 +/- 15.1	0.911
<b>ARDS</b>	51 (37.2%)	17 (39.5%)	34 (36.2%)	0.708
<i>Severe, n (%)</i>	23 (45.1%)	10 (58.8%)	13 (38.2%)	<b>0.02</b>
<b>Neuromuscular blockers, n (%)</b>	32 (55.2%)	12 (66.7%)	20 (50%)	0.268
<b>Prone positioning, n (%)</b>	20 (34.5%)	10 (55.6%)	10 (25%)	<b>0.036</b>
<b>ECMO, n (%)</b>	4 (6.9%)	1 (5.6%)	3 (7.5%)	1
<b>Need of vasopressor, n (%)</b>	63 (46%)	21 (48.8%)	42 (44.7%)	0.713
<i>Duration, days, mean +/- SD</i>	4.3 +/- 5.3	4.2 +/- 5.2	4.4 +/- 5.3	0.563
<b>Acute Kidney injury, n (%)</b>				
<i>All</i>	97 (70.8%)	32 (74.4%)	65 (69.2%)	0.686
<i>Of wich KDIGO 3, n (%)</i>	30 (30.9%)	9 (28.1%)	21 (32.3%)	0.91
<b>Dialysis, n (%)</b>	11 (8%)	3 (7%)	8 (8.5%)	1
<b>Length of stay in ICU, days, mean +/- SD</b>	9,2 (+/- 11)	8.8 (+/- 9.4)	9.3 (+/- 11.6)	0.826
<b>ICU mortality (n=136)</b>	19 (14%)	11 (25,6%)	8 (8,6%)	<b>0.015</b>
<b>Hospital mortality (n=129)</b>	23 (17,8%)	14 (35%)	9 (10,2%)	<b>0.001</b>
<b>Mortality at day 90 (n=103)</b>	24 (23,3%)	15 (42,9%)	9 (13,2%)	<b>0.001</b>

*ECMO : extracorporeal membrane oxygenation, ICU : Intensive care unit, KDIGO : Kidney Disease Improval Global Outcomes, SD : Standard derivation*



Fifty (36.5%) patients had a documented bacterial co-infection, with *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* being the most common isolated pathogens (Table 6). *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in 3 patients; all of them were immunocompromised. The rate of co-infection was 41.5% in non-immunocompromised patients and 25.6% in immunocompromised patients (p=0.09).

Table 6 : Co-infection and ventilator associated pneumonia according to immune status

	Overall (n=137)	Immunocompromised (n=43)	Non-immunocompromised (n=94)	p-value
<b>Documented bacterial co-infection, n (%)</b>	50 (36,5%)	11 (25,6%)	39 (41,5%)	0.087
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	20 (14.6%)	4 (9.3%)	15 (17%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	9 (6.6%)	3 (7%)	6 (6.4%)	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , n (%)	5 (3.6%)	1 (2.3%)	4 (4.3%)	
<i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	3 (2.2%)	0 (0%)	3 (3.2%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	3 (2.2%)	3 (7%)	0 (0%)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n (%)	2 (1.5%)	0 (0%)	2 (2.1%)	
<i>Legionella pneumophila</i> , n (%)	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.1%)	
Other gram-positive cocci*, n (%)	5 (3.7%)	1 (2.3%)	4 (4.3%)	
Other gram-negative bacile <sup>+</sup> , n (%)	5 (3.7%)	1 (2,3%)	4 (4.3%)	
<b>Documented viral co-infection, n (%)</b>	5 (3.7%)	2 (4.7%)	3 (3.2%)	0.649
<b>Fungal infection, n (%)</b>	3 (2.2%)	2 (4.7%)	1 (1.1%)	0.232
<b>Ventilator associated pneumoniae (n = 58), n (%)</b>	13 (22,4%)	4 (22,2%)	9 (22,5%)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	4 (6.9%)	2 (11.1%)	2 (5%)	
<i>Enterococcus species</i> , n (%)	3 (5.2%)	1 (5.6%)	2 (5%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	2 (3.5%)	0 (0%)	2 (5%)	
<i>E. Coli</i> , n (%)	2 (3.5%)	1 (5.6%)	1 (2.5%)	
Other gram-negative bacile <sup>o</sup> , n (%)	7 (12.1%)	0 (0%)	7 (17.5%)	
Other gram-positive cocci <sup>#</sup> , n (%)	1 (1.7%)	1 (5.6%)	0 (0%)	

\* : *Streptococcus mitis* : n = 2, *Streptococcus aggalactiae* : n = 1, *Enterococcus faecalis* : n = 1, gram-positive cocci with missing identification : n = 1

+ : *Escherichia coli* : n = 2, *Moraxella catarrhalis* : n = 2, *Serratia marcescens* : n = 1

# : *Staphylococcus haemolyticus* : n = 1

o : *Enterobacter cloaque* : n = 2, *Burkholderia spp* : n = 1, *Citrobacter Koseri* : n = 1, *Hafnia alvei* : n = 1, *Klebsiella oxytoca* : n = 1, *Proteus mirabilis* : n = 1



During the ICU stay, 58 (42.3%) patients were intubated 0.6 ( $\pm 1.4$ ) day after ICU admission, and invasive mechanical ventilation (IMV) was implemented during 14.7 ( $\pm 15.1$ ) days without difference between immunocompromised and non-immunocompromised patients. Among the 58 patients treated with IMV, 51 (37.2%) met the criteria of ARDS, of whom 23 (16.8%) developed severe ARDS. Immunocompromised patients had a higher occurrence of severe ARDS compared to non-immunocompromised patients (23.3% vs 13.8%,  $p=0.02$ ). Overall, 13 (22.4%) patients had a diagnosis of ventilator associated pneumonia, with similar figures between immunocompromised and non-immunocompromised patients (22.2% vs 22.5%,  $p=1$ ).

Three (2.2%) fungal infections were diagnosed. One invasive pulmonary aspergillosis occurred in a non-immunocompromised patient treated with ECMO. One *Pneumocystis* pneumonia was reported in a liver transplant recipient, and one leishmaniasis associated with hemophagocytic syndrome was diagnosed in a patient with chronic myelomonocytic leukemia.

### ***Outcomes and factors associated with mortality***

During the study period, 19 (14%) patients died in the ICU and 23 (17.8%) died during the same hospital stay. Immunocompromised patients had a three-fold increase in ICU and hospital mortalities compared to non-immunocompromised patients (Table 5 and Figure 7).

By univariate analysis, age, immunocompromised status, comorbidities, poor performance status, low PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, high SAPS II, and ARDS were associated with an increased risk of mortality. By multivariable analysis, immunocompromised status, higher age and lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at admission were associated with ICU mortality (Table 7).

Figure 7 : Kaplan Meier graph showing the 90-day survival course for the overall population (A) and function of immune status (B)

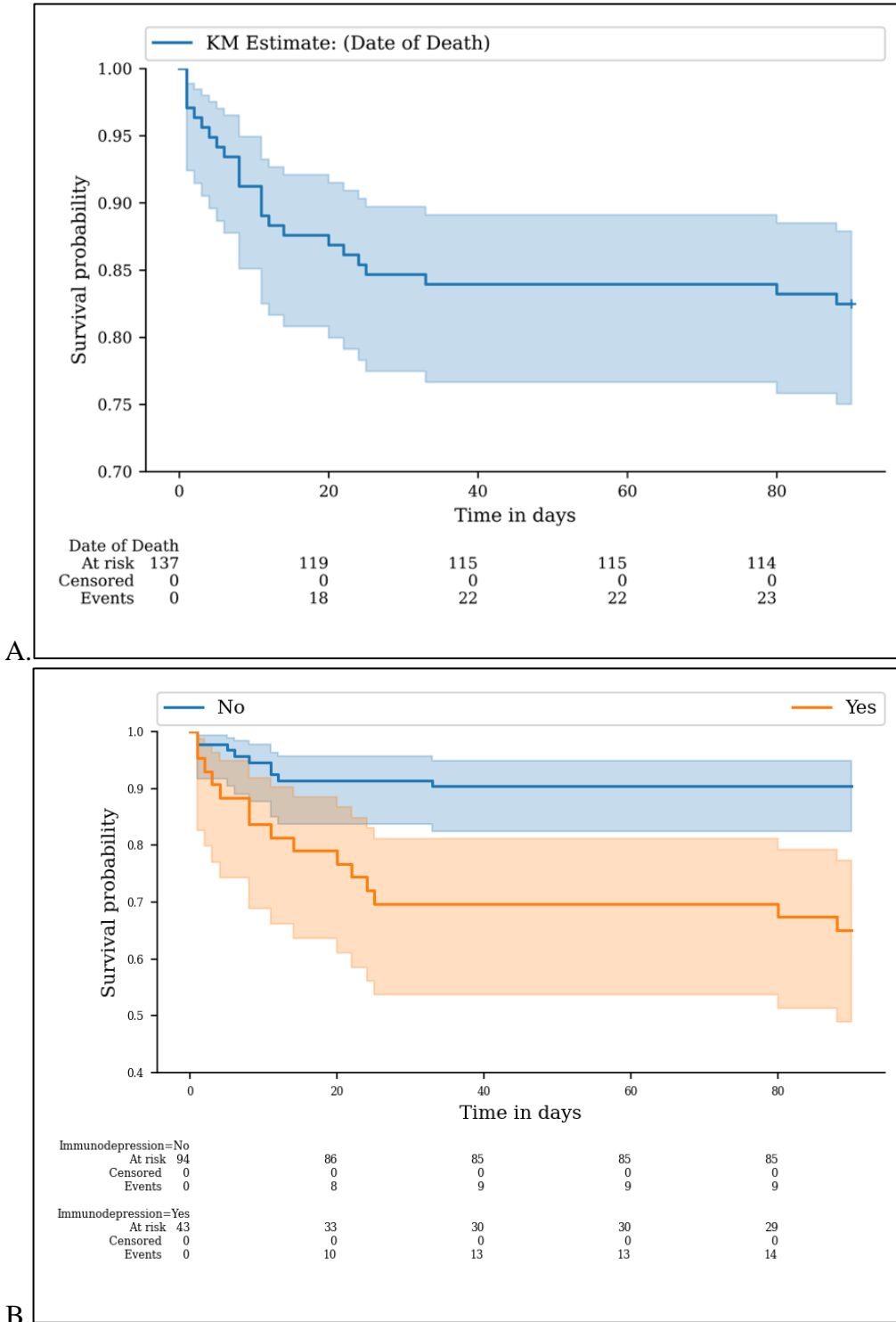




Table 7 : Univariate (A.) and multivariate (B.) analysis of factor associated with ICU mortality

A.

	Dead (n= 19)	Survivor (n = 117)	p-value
Age, mean +/- SD	67.5 (+/- 8.3)	59 (+/- 17)	<b>0.031</b>
Immunocompromised status, n (%)	11 (57.9%)	32 (27.3%)	<b>0.015</b>
Performance status, mean +/- SD	1.8 (+/- 0.6)	1.5 (+/- 0.7)	<b>0.039</b>
Charlson comorbidity index, mean +/- SD	5.5 (+/- 2.4)	3.7 (+/- 2.6)	<b>0.009</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio, mean +/- SD	120.4 (+/-80.6)	203.4 (+/- 95.6)	<b>&lt; 0.0001</b>
SAPS2, mean +/- SD	55.3 (+/-19)	35.6 (+/- 15.4)	<b>0.0001</b>
ARDS, n (%)	15 (79%)	35 (29.9%)	<b>&lt; 0.0001</b>
Documented bacterial co-infection, n (%)	9 (49.4%)	41 (35%)	0.316

B.

	HR	p-Value
Immunocompromised status	3.69 (1.68 – 8.09)	0.001
Age Risk for each 1-year increase	1.05 (1.01 - 1.08)	0.008
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio Risk for each 1-point increase	0.99 (0.98 – 0.99)	0.028

ARDS : Acute respiratory distress syndrome, FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen, HR : Hazard Ratio, PaO<sub>2</sub> : arterial oxygen partial pressure, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SD : Standard derivation

## DISCUSSION

### *Key findings*

We used a regional electronic registry of influenza infection and the ICD-10 coding system to identify ICU patients with influenza infection and to compare the clinical features and outcomes of immunocompromised and non-immunocompromised patients. We found that immunocompromised patients accounted for almost one-third of critically-ill patients with influenza infection, were older, and had more comorbidities compared to non-immunocompromised patients. Furthermore, although immunocompromised and non-immunocompromised patients had similar respiratory parameters at





ICU admission and comparable rates of intubation, the occurrence of severe ARDS in immunocompromised patients was nearly twice that of non-immunocompromised patients. There were no differences in rates of co-infections, fungal infections, and ventilator-associated pneumonia between immunocompromised and non-immunocompromised patients. Finally, the ICU mortality of immunocompromised patients with influenza infection was three times that of non-immunocompromised patients.

### *Comparison to previous studies*

In high-income countries, the population of immunocompromised patients is steadily growing(112) as a result of increased life-expectancy, improved diagnostic methods, and major therapeutic advances(113–117). Immunosuppression increases the risk and severity of infections(118,119) which may require ICU management. Acute respiratory failure is the first cause of ICU admission in immunocompromised patients(115,120,121) and viruses accounted for 15 to 20% of severe community-acquired pneumonia in such patients(122). In a study conducted in Spain between 2009 and 2015, 12.5% of ICU patients with influenza A (H1N1) pneumonia were immunocompromised(105). In our experience, 31.4% of ICU patients with influenza infection were immunocompromised. Although this difference might be explained by discrepancies in vaccination coverage or ICU admission policies, we hypothesize that because our study was conducted more recently, it is a witness of the growing number of patients living with an underlying cause of immunosuppression. We found that immunocompromised patients were older and had more comorbidities than non-immunocompromised patients, in line with previous studies(105,123).

Co-infections are frequently reported in critically-ill patients with influenza although their incidence and impact on clinical outcomes remain controversial(16,39,124). A recent longitudinal study reported an increased incidence of bacterial co-infection over a 7-year period (from 11.4% to



23.4%), and identified immunosuppression as being associated with an increased risk of co-infection (OR 1.4 (1.1-1.9))(40). In addition, co-infection was an independent predictor of ICU mortality(40). Our study also reported a high rate of co-infection (36.5%). However, we did not find an increased risk of co-infection in immunocompromised patients. Our data should be interpreted cautiously due to the limited number of patients and because 90% of them had empirical antibiotics started at ICU admission, even though similar findings have been reported by other authors(105). Furthermore, the diagnosis of co-infection was not associated with a higher mortality in our study. Martin-Loeches et al. analysed the association between each pathogen and mortality and found that co-infections with *Aspergillus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* were associated with significant mortality(40). In our study, the main bacteria identified in co-infections were *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pyogenes*. Therefore, such differences in the local epidemiology may lead to different outcomes.

Influenza has been identified as a risk factor of invasive pulmonary aspergillosis, with an incidence of 19% in the intensive care unit, and up to 32% among immunocompromised patients(48). Moreover, Schauwvlieghe et al. reported a high mortality in patients with influenza-associated invasive pulmonary aspergillosis (51%)(48). This was not our experience with only one non-immunocompromised patient diagnosed with invasive pulmonary aspergillosis. The exact incidence of invasive pulmonary aspergillosis in critically-ill patients remains a matter of debate. Indeed, a recent multicenter study conducted by Coste et al. among 524 ICU patients with influenza pneumonia, only 10 (1.9%) patients had a diagnosis of putative or proven invasive pulmonary aspergillosis(125). Likewise, a recent pilot trial failed to demonstrate the benefit posaconazole for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically-ill patients with influenza infection(126). These conflicting results underline the limits of the current definitions for invasive pulmonary aspergillosis in this setting and the need for additional research.



Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a common complication of invasive mechanical ventilation in the ICU. Although its impact on mortality is unclear, it is associated with extended duration of mechanical ventilation and ICU length of stay(127). Garnacho-Montero et al. reported a VAP incidence of 7.5% in ICU patients with influenza without difference between immunocompromised and non-immunocompromised patients(105). In another large multicenter observational study of critically-ill immunosuppressed patients, 13.1% of patients with influenza infection had ICU-acquired pneumonia(106). In our study, 22.2% of immunocompromised patients had a diagnosis of VAP compared 22.5% of non-immunocompromised patients ( $p=1$ ).

Immunocompromised patients are at higher risk of more severe seasonal influenza. A study conducted in the United States demonstrated that immunocompromised patients with influenza had a higher a risk of being hospitalized, being admitted to the ICU and treated with invasive mechanical ventilation, had more pulmonary infiltrates on chest X-ray, and had extended viral shedding compared to non-immunocompromised patients(25). In our study, immunocompromised patients with influenza infection had almost a two-fold increased risk of developing severe ARDS and an ICU mortality three-times that of non-immunocompromised patients. These findings are in line with previous studies(8,40,105,128).

### ***Study implications***

The findings from our study imply that immunocompromised patients are a noteworthy population, accounting nowadays for more than 30% of ICU patients with severe influenza pneumonia. Such patients are at higher risk of developing severe ARDS and dying in the ICU compared to non-immunocompromised patients, supporting a broad ICU admission policy. Moreover, our findings imply that, although common, the rates of co-infections, fungal infections and VAP did not differ between immunocompromised and non-immunocompromised patients. Therefore, a strategy targeting



infectious complications associated with influenza pneumonia, such as antibiotic prophylaxis or antifungal prophylaxis is unlikely to improve survival in immunocompromised patients. We hypothesize that the severity of influenza pneumonia in immunocompromised patients is mainly related to the damage of the lungs induced by the influenza virus itself. Finally, improving the prognosis of influenza pneumonia in immunocompromised patients should rely on both prioritizing vaccination and developing more effective antiviral drugs.

### ***Strengths and limitations***

This study has a number of strengths. First, we used both the ICD-10 coding system and a regional electronic registry to identify patients with seasonal influenza. This minimized potential bias related to the retrospective selection of the study patients. Second, we conducted a detailed review of each medical file to compare the clinical features, complications and outcomes of immunocompromised versus non-immunocompromised patients. Thus, we provide new and updated data for guiding the management of the vulnerable population of immunocompromised patients. Third, we obtained detailed information on the infectious complications associated with influenza to analyse their impact on patients' outcome according to their immunocompromised status, an area rarely explored in previous ICU studies.

Our study also has several limitations. First, the retrospective design implies information bias with a possibility of missing data. Second, the study was conducted in a single institution, where the case mix may have significantly influenced our findings. Nonetheless, we conducted this study in the ICU of a large university-affiliated center, and our results should therefore apply to similar settings in high-income countries. Third, although ICD-10 discharge coding combined with regional electronic registry has strong reliability for diagnosing seasonal influenza, we cannot exclude that we missed some patients and studied a particular cohort of patients with more easily diagnosed and, perhaps, more



severe and prolonged seasonal influenza pneumonia. Finally, the ICU management of the patients and the treatments delivered were not standardized and left at the discretion of the attending physician. This led to potential heterogeneity in practices and prevented us from evaluating how treatments may have affected patient outcomes. However, we collected data over a short period of time (2016-2020) during which ICU practices and influenza treatment remained unchanged.



## **PARTIE III : CONCLUSION**

---

In conclusion, critically-ill immunocompromised patients with seasonal influenza had a higher risk of severe ARDS and death than non-immunocompromised patients. However, immunocompromised patients had a similar rate of co-infections, fungal infections and ventilator associated pneumonia compared to non-immunocompromised patients, suggesting that the more severe lung damage was explained by the influenza virus itself rather than associated complications. In addition to prioritizing influenza vaccination for immunocompromised patients, further studies are needed to assess if more effective antiviral drugs could translate into better patients' outcomes.



## PARTIE IV : Bibliographie

---

1. VIRUS\_INFLUENZA.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_INFLUENZA.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_INFLUENZA.pdf)
2. UCLOUVAIN FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/virus-de-la-grippe>
3. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* oct 2001;91(4):572-9.
4. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mai 2000;54(4):188-95.
5. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission. *Pathogens.* 6 déc 2016;5(4):66.
6. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019 [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2018-2019>
7. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet Lond Engl.* 31 mars 2018;391(10127):1285-300.
8. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 23 août 2013;347:f5061.
9. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 mars 2019;68(6):e1-47.
10. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 12 nov 2009;361(20):1935-44.
11. Riquelme R, Torres A, Rioseco ML, Ewig S, Cillóniz C, Riquelme M, et al. Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemic. *Eur Respir J.* juill 2011;38(1):106-11.
12. Reed C, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Daily Kirley P, Aragon D, et al. Complications among adults hospitalized with influenza: a comparison of seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2014;59(2):166-74.
13. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 4 nov 2009;302(17):1872-9.
14. ANZIC Influenza Investigators, Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 12 nov 2009;361(20):1925-34.
15. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2010;182(1):41-8.
16. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* mai 2012;40(5):1487-98.
17. Miller RR, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom CK, et al. Clinical



findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. avr 2010;137(4):752-8.

18. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 févr 2011;52(3):301-12.
19. Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M, Vilar-Compte D, Cornejo-Juarez P, Perez-Jimenez C, et al. A multicenter study of pandemic influenza A (H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer*. 15 sept 2012;118(18):4627-33.
20. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643469/>
21. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. mai 2009;9(5):291-300.
22. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 1 avr 2008;167(7):775-85.
23. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11073747/>
24. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med*. 27 nov 2000;160(21):3243-7.
25. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. janv 2014;58(2):214-24.
26. Shiley KT, Van Deerlin VM, Miller WT. Chest CT features of community-acquired respiratory viral infections in adult inpatients with lower respiratory tract infections. *J Thorac Imaging*. févr 2010;25(1):68-75.
27. Paules C, Subbarao K. Influenza. *The Lancet*. 12 août 2017;390(10095):697-708.
28. Ohkura N, Tani M, Nishitsuji M, Nishi K. Primary A (H1N1) pdm09 Influenza Pneumonia Diagnosed on Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction (RT-PCR) of Bronchoalveolar Lavage Fluid but not Rapid Tests with Nasopharyngeal Swabs. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(11):1441-5.
29. López Roa P, Rodríguez-Sánchez B, Catalán P, Giannella M, Alcalá L, Padilla B, et al. Diagnosis of influenza in intensive care units: lower respiratory tract samples are better than nose-throat swabs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2012;186(9):929-30.
30. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med*. avr 2010;38(4 Suppl):e91-97.
31. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med*. avr 2008;121(4):258-64.
32. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care Lond Engl*. 19 juill 2019;23(1):258.
33. Metersky ML, Masterton RG, Lode H, File TM, Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mai 2012;16(5):e321-331.
34. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 16 janv 2013;309(3):275-82.
35. Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. avr 2010;42(4):450-60.





36. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2004;23(1 Suppl):S87-97.
37. McNamee LA, Harmsen AG. Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun.* déc 2006;74(12):6707-21.
38. Seki M, Yanagihara K, Higashiyama Y, Fukuda Y, Kaneko Y, Ohno H, et al. Immunokinetics in severe pneumonia due to influenza virus and bacteria coinfection in mice. *Eur Respir J.* juill 2004;24(1):143-9.
39. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y-H, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* sept 2016;10(5):394-403.
40. Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent J-L, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* janv 2017;43(1):48-58.
41. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20046873/>
42. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis.* 7 déc 2018;18(1):637.
43. Blyth CC, Webb SAR, Kok J, Dwyer DE, van Hal SJ, Foo H, et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* mars 2013;7(2):168-76.
44. Cillóniz C, Ewig S, Menéndez R, Ferrer M, Polverino E, Reyes S, et al. Bacterial co-infection with H1N1 infection in patients admitted with community acquired pneumonia. *J Infect.* sept 2012;65(3):223-30.
45. Echenique IA, Chan PA, Chapin KC, Andrea SB, Fava JL, Mermel LA. Clinical characteristics and outcomes in hospitalized patients with respiratory viral co-infection during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *PloS One.* 2013;8(4):e60845.
46. Waldeck F, Boroli F, Suh N, Wendel Garcia PD, Flury D, Notter J, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients—a retrospective bicentric cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(10):1915-23.
47. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med.* nov 2012;38(11):1761-8.
48. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* oct 2018;6(10):782-92.
49. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* sept 2017;11(5):372-93.
50. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol.* 10 sept 2013;167(6):2397-403.
51. Martin SS, Hollingsworth CL, Norfolk SG, Wolfe CR, Hollingsworth JW. Reversible cardiac dysfunction associated with pandemic 2009 influenza A(H1N1). *Chest.* mai 2010;137(5):1195-7.
52. Chacko B, Peter JV, Pichamuthu K, Ramakrishna K, Moorthy M, Karthik R, et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. *J Crit Care.* févr 2012;27(1):106.e1-6.
53. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus



infection. *Curr Opin Neurol.* juin 2010;23(3):305-11.

54. Borgatta B, Pérez M, Rello J, Vidaur L, Lorente L, Socías L, et al. Elevation of creatine kinase is associated with worse outcomes in 2009 pH1N1 influenza A infection. *Intensive Care Med.* juill 2012;38(7):1152-61.

55. Martin-Loeches I, Papiol E, Rodríguez A, Diaz E, Zaragoza R, Granada RM, et al. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit Care.* 2011;15(1):R66.

56. Bagshaw SM, Sood MM, Long J, Fowler RA, Adhikari NKJ, Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: cohort study. *BMC Nephrol.* 13 juin 2013;14:123.

57. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640810/>

58. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* mai 2014;2(5):395-404.

59. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 3 avr 2012;156(7):512-24.

60. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2012;55(9):1198-204.

61. To KKW, Hung IFN, Li IWS, Lee K-L, Koo C-K, Yan W-W, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2010;50(6):850-9.

62. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 30 mai 2013;346:f3039.

63. Welch SC, Lam SW, Neuner EA, Bauer SR, Bass SN. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* juill 2015;41(7):1365-6.

64. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med.* déc 2017;32(10):574-7.

65. Mulla H, Peek GJ, Harvey C, Westrope C, Kidy Z, Ramaiah R. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Anaesth Intensive Care.* janv 2013;41(1):66-73.

66. Hurt AC, Chotpitayasunondh T, Cox NJ, Daniels R, Fry AM, Gubareva LV, et al. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives. *Lancet Infect Dis.* mars 2012;12(3):240-8.

67. Nguyen HT, Sheu TG, Mishin VP, Klimov AI, Gubareva LV. Assessment of pandemic and seasonal influenza A (H1N1) virus susceptibility to neuraminidase inhibitors in three enzyme activity inhibition assays. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2010;54(9):3671-7.

68. Härter G, Zimmermann O, Maier L, Schubert A, Mertens T, Kern P, et al. Intravenous zanamivir for patients with pneumonitis due to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2010;50(9):1249-51.

69. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, Ichikawa M, Kawakami C, Kawaoka Y, et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus



- infection in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2008;47(3):339-45.
70. Smith CB, Charette RP, Fox JP, Cooney MK, Hall CE. Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection. *J Infect Dis.* mai 1980;141(5):548-54.
71. Dunning J, Baillie JK, Cao B, Hayden FG, International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis.* déc 2014;14(12):1259-70.
72. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 6 sept 2018;379(10):913-23.
73. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med.* janv 2010;36(1):33-41.
74. Li H, Yang S-G, Gu L, Zhang Y, Yan X-X, Liang Z-A, et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses.* juill 2017;11(4):345-54.
75. Brun-Buisson C, Richard J-CM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L, REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2011;183(9):1200-6.
76. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, Choi W-I, Ahn J-J, Lee YJ, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2011;183(9):1207-14.
77. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Díaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med.* sept 2018;44(9):1470-82.
78. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong E, Choi K-W, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis.* 15 août 2009;200(4):492-500.
79. Giannella M, Alonso M, Garcia de Viedma D, Lopez Roa P, Catalán P, Padilla B, et al. Prolonged viral shedding in pandemic influenza A(H1N1): clinical significance and viral load analysis in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2011;17(8):1160-5.
80. Lee N, Leo Y-S, Cao B, Chan PKS, Kyaw WM, Uyeki TM, et al. Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J.* juin 2015;45(6):1642-52.
81. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):272-83.
82. Yang J-W, Fan L-C, Miao X-Y, Mao B, Li M-H, Lu H-W, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2015;21(10):956-63.
83. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 févr 2019;2:CD010406.
84. Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 27 mars 2019;23(1):99.
85. Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2011;52(4):447-56.



86. Beigel JH, Tebas P, Elie-Turenne M-C, Bajwa E, Bell TE, Cairns CB, et al. Immune plasma for the treatment of severe influenza: an open-label, multicentre, phase 2 randomised study. *Lancet Respir Med.* juin 2017;5(6):500-11.
87. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582360/>
88. Hung IFN, To KKW, Lee C-K, Lee K-L, Yan W-W, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest.* août 2013;144(2):464-73.
89. Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* nov 2019;7(11):951-63.
90. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* sept 2013;99(3):417-35.
91. Lee N, Wong C-K, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY, et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res.* août 2017;144:48-56.
92. Efficacy of Clarithromycin-Naproxen-Oseltamivir Combination in the Treatment of Patients Hospitalized for Influenza A(H3N2) Infection: An Open-label Randomized, Controlled, Phase IIb/III Trial - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884765/>
93. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: Solid Organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2 Suppl 2):S324-35.
94. AACR Cancer Progress Report 2017: Harnessing Research Discoveries to Save Lives [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR). 2017 [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.aacr.org/professionals/blog/aacr-cancer-progress-report-2017-harnessing-research-discoveries-to-save-lives/>
95. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):16-22.
96. Liu Y, Wang Y, Mai H, Chen Y, Liu B, Liu Y, et al. Clinical characteristics, risk factors and antiviral treatments of influenza in immunosuppressed inpatients in Beijing during the 2015-2020 influenza seasons. *Virology.* 15 janv 2022;19(1):11.
97. Viral shedding and susceptibility to oseltamivir in hospitalized immunocompromised patients with influenza in the Influenza Resistance Information Study (IRIS) - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849228/>
98. van der Vries E, Stittelaar KJ, van Amerongen G, Veldhuis Kroeze EJB, de Waal L, Fraaij PLA, et al. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets. *PLoS Pathog.* 2013;9(5):e1003343.
99. Collins JP, Campbell AP, Openo K, Farley MM, Cummings CN, Hill M, et al. Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 6 mai 2020;70(10):2121-30.
100. Schnell D, Mayaux J, de Bazelaire C, Legoff J, Feuillet S, Scieux C, et al. Risk factors for pneumonia in immunocompromised patients with influenza. *Respir Med.* juill 2010;104(7):1050-6.
101. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* août 2010;10(8):521-6.
102. Camargo LFA, de Sandes-Freitas TV, Silva CDR, Bittante CD, Ono G, Corrêa L, et al.



- Morbimortality of pandemic influenza A H1N1 infection in kidney transplant recipients requiring hospitalization: a comparative analysis with nonimmunocompromised patients. *Transplantation*. 15 janv 2012;93(1):69-72.
103. A multicenter evaluation of pandemic influenza A/H1N1 in hematopoietic stem cell transplant recipients - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890293/>
104. The severity and risk factors for mortality in immunocompromised adult patients hospitalized with influenza-related pneumonia - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429126/>
105. Garnacho-Montero J, León-Moya C, Gutiérrez-Pizarra A, Arenzana-Seisdedos A, Vidaur L, Guerrero JE, et al. Clinical characteristics, evolution, and treatment-related risk factors for mortality among immunosuppressed patients with influenza A (H1N1) virus admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. déc 2018;48:172-7.
106. Martin-Loeches I, Lemiale V, Geoghegan P, McMahon MA, Pickkers P, Soares M, et al. Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. *Crit Care Lond Engl*. 2 mai 2019;23(1):152.
107. Influenza (Seasonal) [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
108. CDC. What you need to know about influenza (flu) from CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>
109. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet Lond Engl*. 20 oct 2007;370(9596):1453-7.
110. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
111. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2012;186(1):56-64.
112. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *JAMA*. 20 déc 2016;316(23):2547-8.
113. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunol*. 28 févr 2014;3(2):e12.
114. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis*. déc 2015;74(12):2107-16.
115. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev*. nov 2015;29(6):359-67.
116. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. *JAMA Oncol*. nov 2015;1(8):1078-85.
117. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. janv 2017;67(1):7-30.
118. Morrison VA. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2014;59 Suppl 5:S360-364.
119. Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline



- of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 2014;58(11):1587-98.
120. Canet E, Zafrani L, Azoulay É. The Critically Ill Kidney Transplant Recipient: A Narrative Review. *Chest.* juin 2016;149(6):1546-55.
121. Dumas G, Géri G, Montlahuc C, Chemam S, Dangers L, Pichereau C, et al. Outcomes in critically ill patients with systemic rheumatic disease: a multicenter study. *Chest.* oct 2015;148(4):927-35.
122. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med.* déc 2017;43(12):1808-19.
123. Cordero E, Aydillo T, Fariñas MC, Paño-Pardo JR, Pachón J, Viasus D, et al. Immunosuppressed patients with pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* avr 2012;31(4):547-56.
124. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Díaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest.* mars 2011;139(3):555-62.
125. Coste A, Frérou A, Raute A, Couturaud F, Morin J, Egreteau P-Y, et al. The Extent of Aspergillosis in Critically Ill Patients With Severe Influenza Pneumonia: A Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med.* 1 juin 2021;49(6):934-42.
126. Vanderbeke L, Janssen NAF, Bergmans DCJJ, Bourgeois M, Buil JB, Debaveye Y, et al. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial. *Intensive Care Med.* juin 2021;47(6):674-86.
127. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2017;36(11):1999-2006.
128. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care.* 12 juin 2019;23(1):214.

## PARTIE V : Annexes

---

### Annexe 1 : Supplementary files

*Supplementary Table 1 : Repartition in the overall population of the diverse cause of immunodepression*

<b>Immunodepression</b>	<b>n (%)</b>
<b>Hemopathy</b>	16 (37.21%)
* <i>Allograft</i>	3
* <i>Lymphoma</i>	6
* <i>Myéloma</i>	4
* <i>Acute leukemia</i>	1
* <i>Myelodysplasia</i>	1
* <i>Other<sup>1</sup></i>	1
<b>Solid tumor</b>	17 (39.53%)
* <i>Lung</i>	3
* <i>Breast</i>	3
* <i>Liver</i>	2
* <i>ENT*</i>	2
* <i>Other<sup>2</sup></i>	7
<b>Solid organ transplantation</b>	6 (13.95%)
* <i>Kidney</i>	5
* <i>Liver</i>	1
<b>Immunosuppressive drugs/steroids</b>	20 (46.51%)
* <i>Anti-rejection</i>	9
* <i>Autoimmune/inflammatory disease</i>	7
* <i>Other<sup>3</sup></i>	4
<b>Primary immune deficiency</b>	1 (2.33%)

\*ENT : Ear, Nose and Throat

<sup>1</sup> Chronic myelomonocytic leukemia : n = 1

<sup>2</sup> Melanoma : n = 2, bladder : n = 1, kidney : n = 1, neuroendocrine : n = 1, prostate : n = 1, thymoma : n = 1

<sup>3</sup> Asthma : n = 3, multiple sclerosis : n = 1

*Supplementary Table 2 : Bacterial samples in the overall population and by immune status*

	<b>Overall (n=137)</b>	<b>Immunocompromised (n=43)</b>	<b>Non-immunocompromised (n=94)</b>	<b>p-value</b>
<b>Respiratory samples, n (%)</b>	86 (62,77%)	27 (62,79%)	59 (62,77%)	1
* Sputum culture, n (%)	32 (37,20%)	8 (29,63%)	24 (40,68%)	0.721
* Bronchoalveolar lavage cultures or blind protected specimen brush distal, n (%)	51 (59,3%)	19 (70,37%)	32 (54,24%)	
* Endotracheal aspiration, n (%)	1 (1,16%)	0 (0%)	1 (1,69%)	
* Pleural puncture, n (%)	2 (2,33%)	0 (0%)	2 (3,39%)	
* Before antibiotic, n (%)	17 (19,77%)	4 (14,81%)	13 (22,03%)	0.565
* Positive samples, n (%)	27 (31,40%)	7 (25,93%)	20 (33,90%)	0.617
<b>Positive antigenuria (n=114), n (%)</b>	14 (12,28%)	2 (5,88%)	12 (15%)	0.224
<b>Positive blood culture (n=129), n (%)</b>	13 (10,08%)	4 (10,26%)	9 (10%)	1





## **Annexe 2 : Liste des abréviations**

### **Partie I :**

APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

CPK : Creatinine phosphokinase

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

GROG : Groupe régional d'observation de la grippe

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IMC : Indice de masse corporelle

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR: polymerase chain reaction

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

### **Partie II :**

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

BMI: Body mass index

CFU : Colony Forming Unit

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

ENT : Ear, Nose and Throat

FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen

HFO: High-flow oxygen

HIV : Human immunodeficiency virus

HR: Hazard ratio

ICD-10 : International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> Revision

ICU: Intensive care unit

IMV: Invasive mechanical ventilation

KDIGO : Kidney Disease Improval Global Outcomes

MV : Mechanical ventilation

NIV: Non-invasive ventilation

PaO<sub>2</sub>: Arterial oxygen partial pressure

PCR: Polymerase chain reaction

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

SD : Standard derivation

VAP: Ventilator associated pneumonia



## **Annexe 3 : Liste des tableaux et figures**

### **Tableaux :**

- Tableau 1 : *Pandémies grippales des 100 dernières années(5)*
- Tableau 2 : *Différence de fréquence des symptômes cliniques de grippe entre patients immunodéprimés et non immunodéprimés(25)*
- Tableau 3 : *Tests diagnostiques disponibles pour le diagnostic de grippe(27)*
- Tableau 4 : *Demographic and admission characteristics according to immune status*
- Tableau 5 : *ICU management and outcomes*
- Tableau 6 : *Co-infection and ventilator associated pneumonia according to immune status*
- Tableau 7 : *Univariate (A.) and multivariate (B.) analysis of factor associated with ICU mortality*
- Supplementary Table 1 : *Repartition in the overall population of the diverse cause of immunodepression*
- Supplementary Table 2 : *Bacterial samples in the overall population and by immune status*

### **Figures :**

- Figure 1 : *Représentation schématique du virus de la grippe(1)*
- Figure 2 : *Représentation du cycle viral de la grippe(2)*
- Figure 3 : *Évolution du nombre de cas / 1000 habitants et de cas grave sur les épidémies grippales de 2014 à 2019 en France(6)*
- Figure 4 : *Variation du taux de mortalité par pays et classe d'âge(7)*
- Figure 5 : *Physiopathologie des co-infections bactériennes dans la grippe(33)*
- Figure 6 : *Number of patient by immunodepression class*
- Figure 7 : *Kaplan Mayer graph showing the 90-day survival course for the overall population (A) and function of immune status (B)*



## Resume and key words

---

NAME : RAYMOND

FIRST NAME : Matthieu

**Thesis title** : Clinical features and outcome of influenza pneumonia in critically-ill immunocompromised patients

---

### RESUME

**Background:** Immunocompromised patients are at risk of severe viral infections which may require ICU admission. Data on the outcome of influenza pneumonia in critically-ill immunocompromised patients are limited.

**Methods:** We conducted a single-center observational study. All patients admitted to the ICU for influenza pneumonia between 2016 and 2020 were included. The main objective was to compare the clinical features and outcome of critically-ill patients with flu according to their immune status.

**Results:** 137 patients (age 60 years-old, 58.4% male) were included, of whom 58 (42.34%) were intubated during ICU stay. 43 (31.4%) patients were immunocompromised. Immunocompromised patients were older and had a higher Charlson comorbidity index. In contrast, severity scores and hypoxemia at admission, and ventilatory support during ICU stay were similar between the 2 groups. There was no difference in the rate of co-infection and ventilator-associated pneumonia between the 2 groups. Among intubated patients, 10 (58.3%) immunocompromised patients developed severe ARDS compared to 13 (32.5%) non-immunocompromised ( $p=0.02$ ). ICU mortality was 13.97%, with mortality being three-times higher in immunocompromised patients (25.58% versus 8.6%,  $p=0.015$ ). On multivariable analysis, immunocompromised status, higher age and lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> were associated with an increased ICU mortality.

**Conclusion:** Immunocompromised patients with severe influenza pneumonia were more likely to develop severe ARDS and had a 3-fold increase in ICU mortality compared to non-immunocompromised patients. Such difference was not explained by an increased rate of co-infections/nosocomial pneumonia, suggesting that influenza virus was by itself responsible of a more severe form of pulmonary disease in immunocompromised patients.

---

### KEY WORDS

ARDS, IMMUNOCOMPROMISED, INFLUENZA, INTENSIVE CARE UNIT, PNEUMONIA



## Resumé et mots clés

---

NOM : RAYMOND

PRENOM : Matthieu

**Titre de Thèse :** Caractéristiques cliniques et évolution de la pneumonie grippale chez des patients immunodéprimés de réanimation

---

### RESUME

**Introduction :** Les patients immunodéprimés sont à risque d'infections virales sévères. Cependant, les données sur le devenir des patients immunodéprimés atteints de grippe et nécessitant une prise en charge en réanimation sont limitées.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude observationnelle monocentrique. Tous les patients admis en réanimation pour une pneumonie grippale entre 2016 et 2020 ont été inclus. L'objectif principal était de comparer les caractéristiques cliniques et le devenir des patients atteints de grippe en fonction de leur statut immunitaire.

**Résultats :** 137 patients (âgés de 60 ans, 58,4 % d'hommes) ont été inclus, dont 58 (42,34 %) ont été intubés. 43 (31,4 %) patients étaient immunodéprimés. Les patients immunodéprimés étaient plus âgés et plus comorbides. Les scores de sévérité et l'hypoxémie à l'admission, de même que le support ventilatoire lors du séjour étaient similaires entre les 2 groupes. Il n'y avait aucune différence dans le taux de co-infection et de pneumonie acquises sous ventilation entre les 2 groupes. Parmi les patients intubés, 10 (58,3 %) immunodéprimés ont développé un SDRA sévère contre 13 (32,5 %) non immunodéprimés ( $p = 0,02$ ). La mortalité en réanimation était de 13,97 %, avec une mortalité 3 fois supérieure chez les patients immunodéprimés (25,58 % contre 8,6 %,  $p = 0,015$ ). En analyse multivariée, le statut immunodéprimé, un âge plus élevé et un ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> plus faible étaient associés à une augmentation de la mortalité.

**Conclusion :** Les patients immunodéprimés atteints de pneumonie grippale sévère étaient plus susceptibles de développer un SDRA sévère et avaient une mortalité 3 fois supérieure aux patients non immunodéprimés. Cette différence n'était pas expliquée par un taux accru de co-infections/pneumonies nosocomiales, suggérant que le virus de la grippe était à lui seul responsable d'une forme plus grave chez les patients immunodéprimés.

---

### MOTS-CLES

GRIPPE, IMMUNODEPRESSION, REANIMATION, SDRA



**Vu, le Président du Jury,**

(tampon et signature)

[Empty box for stamp and signature]

Pr Mohamed HAMIDOU

**Vu, le Directeur de Thèse,**

(tampon et signature)

[Empty box for stamp and signature]

Pr Emmanuel CANET

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

[Empty box for stamp and signature]

Professeur Pascale JOLLINET