

Formes graves d'atteinte respiratoire au cours de l'infection par le virus de la grippe A (H1N1) : à propos de 10 cas

Lamiaie Bennis¹, Abdelkrim Shimi¹, Ali derkaoui¹, Mohamed khatouf¹

1(service réanimation polyvalente A1 / CHU Hassan II FEZ, MAROC)

Abstract: La grippe A (H1N1) était à l'origine d'une pandémie en 2009, qui a touché en majorité des sujets jeunes et sans aucune morbidité avec une évolution rapide dans 60 à 80% des cas vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une hypoxémie réfractaire. En 2019, 16 cas de décès suite à l'infection par le virus de cette grippe ont été enregistrés au Maroc.

Nous rapportons dans cette étude rétrospective 10 cas de formes graves suite à l'infection par la grippe A(H1N1) hospitalisés sur une période de 2 mois (Janvier 2019 au Février 2019) dans notre service de réanimation polyvalente A1 du centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc.

L'objectif de notre étude est de décrire les principales caractéristiques, prise en charge et devenir des patients admis en réanimation pour une atteinte respiratoire grave secondaire à l'infection par le virus influenza A (H1N1).

L'âge moyen de nos patients était de 51,1 ans avec une prédominance féminine. L'obésité était la plus fréquente des comorbidités retrouvées (60%). Les premiers symptômes étaient un syndrome grippal avec fièvre (90%) évoluant vers une défaillance respiratoire. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été diagnostiqué dans 70% des cas, avec présence d'une hypoxie sévère ($PaO_2/FiO_2 < 150$) chez 50% de nos patients. Une pneumopathie bactérienne était associée dans 40% des cas. La prise en charge s'est basée sur une ventilation non invasive dans 80% des cas avec un taux d'échec de 20%, tandis que la ventilation invasive a été instaurée d'emblée chez 20% des cas. La quasi-totalité de nos patients ont reçu un traitement antiviral et antibactérien à leur admission associé à une corticothérapie dans 80% des cas. L'évolution était favorable chez 80% de nos patients. On a déploré 2 décès.

La gravité potentielle de l'atteinte respiratoire secondaire aux infections virales à H1N1, notamment par le développement d'un SDRA sévère associé à une hypoxie majeure, impose la création et l'aménagement de centres spécialisés pour la prise en charge de ces infections particulières.

Date of Submission: 05-06-2019

Date of acceptance: 20-06-2019

I. Introduction

La grippe A(H1N1) est une infection respiratoire aiguë contagieuse provoquée par le virus de la grippe A du sous type H1N1. Le premier cas de grippe A(H1N1) a été rapporté au Mexique en Avril 2009 et depuis cette maladie contagieuse s'est répandue à travers le monde. En Juin 2009, l'organisation mondiale de santé (OMS) a déclaré l'état de pandémie.

Le virus influenza H1N1 résulte du réassortiment de deux souches porcines dont l'une est une souche résultante d'un triple réassortiment contenant des fragments originaire du virus humain H3N2, du virus de la grippe aviaire et de la grippe porcine.

Au début de l'année 2010, environ 950 cas graves ont été hospitalisés en réanimation et soins intensifs depuis la pandémie grippale. Au 14 Janvier 2010, l'OMS dénombre plus de 12 800 décès dans 208 pays. La gravité de cette grippe résulte du fait qu'elle touche en majorité des sujets âgés de moins de 65 ans sans aucune morbidité, contrairement à la grippe saisonnière, avec survenue de syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère et hypoxie réfractaire.

En 2019, le virus influenza A (H1N1) fait sa réapparition causant de nombreux décès dans le monde : 170 en Inde, 33 en France et 18 en Grèce. Au Maroc, 16 cas de décès ont été enregistrés. Notre centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès, Maroc avait colligés sur une période de deux mois (Janvier 2019-Février 2019) 120 cas de grippe A(H1N1) dont 10 avaient nécessité une hospitalisation au service de réanimation vu la gravité de l'atteinte respiratoire.

L'objectif de notre étude est de décrire les principales caractéristiques, prise en charge et devenir des patients admis en réanimation pour une atteinte respiratoire grave secondaire à l'infection par le virus influenza A (H1N1).

II. Matériels et Méthodes

Notre travail est une étude rétrospective réalisée sur une période de deux mois (début Janvier 2019 – fin Février 2019), incluant tous les patients porteurs d'une grippe A(H1N1) confirmée biologiquement par une PCR en temps réel et qui ont présenté une détresse respiratoire nécessitant leur hospitalisation en service de réanimation polyvalente A1 du CHU HASSAN II à Fès, Maroc. Les critères de gravité retenus étaient la présence d'une tachypnée avec une SpO₂<92%, une cyanose ou des signes de lutte respiratoire.

Les paramètres analysés étaient les caractéristiques épidémiologiques, les comorbidités associés et les symptômes cliniques avec le délai d'apparition par rapport à l'admission. La biologie (CRP, leucocytes, la fonction rénale, transaminases), l'oxygénation évaluée par le rapport PaO₂/FiO₂ et la présence d'opacités radiologiques ont été également retenus. Nous avons rapporté aussi la prise en charge incluant les traitements anti-infectieux (antiviral et antibiotique), les modalités d'assistance ventilatoire et l'administration de corticoïdes. Le pronostic a été évalué en fonction de la durée de séjour en réanimation et l'évolution après quinze jours d'admission.

III. Résultats

Nous avons colligé au total 10 patients dont l'âge moyen était de 51,1 ans avec des extrêmes d'âge 17 ans et 79 ans. 90% de nos patients avaient un âge <65 ans avec une prédominance féminine (sex ratio F/ H = 2). L'obésité a représenté la comorbidité la plus retrouvée dans 60% des cas, suivie par les pathologies respiratoires chroniques (BPCO, asthme) dans 30% des cas et l'immunodépression (diabète) chez 20% des patients.

Les premiers symptômes étaient ceux d'un syndrome grippal (céphalées, myalgie, toux et enrouement) avec fièvre chez plus de 90% de nos patients. Aucun de nos patients n'a présenté de symptômes gastro-intestinaux. En revanche, tous nos patients avaient présenté une défaillance respiratoire faite de polypnée et désaturation (SpO₂ <92%) avec une cyanose dans 70% des cas et des signes de lutte dans 80% des cas. La défaillance neurologique était au second plan chez 40% des patients, suivie par la défaillance hémodynamique nécessitant le recours à un vasopresseur (20%). Le délai moyen d'admission entre l'apparition des symptômes et la première consultation était de quatre à six jours, tandis que l'admission en réanimation s'est faite dans moins de 24h suivant la première consultation. A noter que 40% des patients avaient une pneumopathie bactérienne associée à leur admission.

Le bilan biologique chez nos patients a retrouvé une CRP > 200 et des leucocytes >10000 dans 70% des cas, une insuffisance rénale dans 50% des cas et une cytolysé hépatique chez 20% des cas. Tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique objectivant des opacités alvéolaires bilatérales prédominant en bi basal faisant évoquer un SDRA chez 70% de nos patients, des foyers de pneumopathie bactérienne dans 40% des cas et un syndrome bronchique chez 30% des patients. Une gazométrie artérielle a été réalisée chez nos patients à leur admission objectivant une hypoxie sévère avec un rapport PaO₂/FiO₂ < 150 dans 50% des cas.

La prise en charge s'est basée sur une assistance ventilatoire avec mise en place d'une ventilation non invasive chez 80% des patients, et une ventilation mécanique chez 40% des cas. Le taux d'échec de la ventilation non invasive était de 20%. Tous nos patients ont été mis à leur admission sous antiviral Oseltamivir (Tamiflu*) et antibiothérapie d'emblée (ceftriaxone + levofloxacine). Les corticoïdes (solumédrol) à une dose de 120 mg/J pendant 5 jours ont été administrés chez 80% de nos patients.

La durée moyenne de séjour était de 5,8 jours. L'évolution était favorable chez 80% de nos patients avec une amélioration de la saturation, un début de nettoyage radiologique et un transfert vers un service de convalescence au quinzième jour de l'admission. On a déploré deux décès suite à un état de choc septique à point de départ pulmonaire.

IV. Discussion

La grippe A(H1N1) est une infection contagieuse des voies respiratoires suite au virus influenza A dû sous type H1N1. C'est un virus résultant d'une combinaison de segments de gènes de différentes origines porcine, aviaire et humaine [1]. Cette grippe a émergé dans le monde en 2009 causant des pandémies et se présentant sous des formes graves avec 60 à 80% de syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère et un taux de mortalité arrivant à 40%.

Contrairement à la grippe saisonnière dont les formes graves touchent essentiellement les sujets âgés de plus de 65 ans avec plusieurs comorbidités [2], la grippe A(H1N1) touche des sujets plus jeunes sans comorbidité ou des comorbidités mineures. Ainsi, les études réalisées en 2009 ont retrouvé un âge médian des patients atteints de formes graves situé entre 25 et 49 ans (Tableau1)[5-12]. Cette tranche d'âge rejoint la moyenne d'âge de notre population (51,1 ans). Cette exposition du sujet jeune est expliquée par la survenue d'une dysrégulation de la réponse immunitaire devenant excessive à l'infection virale [3]. Les personnes âgées semblent en revanche relativement protégées. L'hypothèse évoquée est une immunité partielle acquise grâce aux précédents épisodes grippaux et aux vaccinations antérieures [4].

Les comorbidités les plus retrouvées chez les patients hospitalisés en réanimation pour grippe A(H1N1) étaient l'obésité et les pathologies respiratoires chroniques. D'ailleurs, les six séries les plus importantes (de 32 à 722 patients) qui ont été publiées en 2009, ont rapportés un taux d'obésité variant entre 10 à 32% et un taux de pathologies respiratoires chroniques situé entre 7% et 41%. La présence de comorbidités cardiovasculaires (10% à 15%), immunodépression (3% à 19,6%) ou une grossesse (9%) ont été également rapportés. Dans notre série, l'obésité et les pathologies respiratoires chroniques (asthme et bronchopneumopathies obstructives) restent les plus fréquentes (Tableau 1) [5-12].

La grippe A(H1N1) se manifeste le plus souvent par un syndrome grippale associé à une fièvre chez la majorité des patients, des symptômes respiratoires et ou des symptômes généraux (fatigue myalgie céphalée). Des symptômes gastro-intestinaux peuvent être également retrouvés.

Cependant la grippe A(H1N1) peut se présenter sous des formes graves engageant le pronostic vital. De nombreuses publications dans la littérature ont rapportées une incidence de 60 à 100 % de défaillance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique dans les 24 premières heures. Des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec une hypoxie réfractaire ont été également décrits avec une fréquence variant de 36 à 96% (Tableau 2)[6-9]. Ces SDRA grippale peuvent être liés à une agression virale directe et isolée ou à une surinfection bactérienne secondaire. Cette surinfection peut être aussi à l'origine d'une pneumopathie bactérienne (de l'ordre 10 à 30% et le plus souvent à streptococcus pneumoniae et staphylococcus aureus) pouvant aggraver l'atteinte respiratoire et entraîner une défaillance hémodynamique d'origine septique nécessitant le recours aux vasopresseurs. D'autres défaillances ont été également décrites d'origine rénale (5 à 22% d'épuration rénale) ou hépatique. Ceci rejoint les différentes atteintes respiratoires graves retrouvées chez nos patients ainsi que les défaillances associées où un SDRA a été observé dans 70% des cas, une pneumopathie bactérienne dans 40% des cas, une hypoxie sévère dans 50% des cas, une défaillance hémodynamique dans 20% des cas, une insuffisance rénale dans 50% des cas et une cytolyse hépatique dans 20% des cas.

Les délais entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital sont assez homogènes dans plusieurs études avec une médiane de l'ordre de 4 jours et une admission rapide en réanimation avec un délai médian de 1 jour [6, 9,10] (Tableau 2). Ces délais rejoignent ceux retrouvés dans notre étude.

Devant la gravité de l'atteinte respiratoire au cours de la grippe A(H1N1), plusieurs études ont rapporté la nécessité au recours à une ventilation mécanique (de 63 à 90%) (Tableau 3). Cette ventilation souvent difficile avec de hauts niveaux de FiO2 et de pression expiratoire positive (PEP) [13,19]. Dans les trois études où une ventilation non invasive a été rapportée, le taux d'échec était le plus souvent élevé (>75%). Dans certains cas de SDRA graves avec des hypoxémies réfractaires, le recours à des manœuvres de sauvetage (recrutement alvéolaire, décubitus ventral, inhalation de NO) voire à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO : 10 à 15%) était également rapporté. L'intérêt de l'ECMO a été démontré lorsqu'elle est mise précocement dans les premiers jours (< 5 jours d'évolution) et plus particulièrement chez des patients n'ayant pas d'autres défaillances d'organes majeurs [14,15]. Dans notre étude, la ventilation non invasive était le moyen d'assistance respiratoire le plus utilisé (80% de nos patients) avec un taux d'échec de 20% seulement. Le recours à la ventilation mécanique d'emblée était de l'ordre de 20% tandis que l'ECMO n'a pas pu être utilisée vu la non disponibilité de cette technique.

Concernant les traitements anti-infectieux, le traitement antiviral doit être instauré le plus rapidement possible, le retard à son administration est un facteur de mauvais pronostic. Cependant, l'ensemble des auteurs s'accordent à penser qu'il faut administrer l'antiviral même tardivement vu l'intensité et la durée de la réplication virale dans les formes graves [7]. L'oseltamivir est plus souvent utilisé à la dose de 150 mg/jour, une augmentation de la dose à 300 mg/jour dans les formes graves est recommandée et semble bien tolérée avec une durée de traitement de 5 à 10 jours. L'instauration d'une antibiothérapie dès l'admission des patients est justifiée par la survenue de pneumopathie bactérienne le plus souvent secondaire à l'infection virale, notamment lorsqu'une bronchiolite nécrosante est présente.

L'intérêt de la corticothérapie dans la pneumopathie virale de la grippe A(H1N1) a été largement discuté dans la littérature. En fait, deux séries sud-coréenne et chinoise ont publié qu'une corticothérapie n'améliore pas la survie des patients en SDRA compliquant une grippe A(H1N1), mais peut devenir délétère en cas d'administration précoce en favorisant la réplication virale et en diminuant les mécanismes de défense immunologique de l'hôte [16,17]. En revanche, un travail de l'équipe de Meduri a rapporté une amélioration significative de l'oxygénation et du nombre de défaillances d'organes après sept jours de corticothérapie à base de méthylprednisolone (1mg/kg/jour) ou de l'hydrocortisone (300mg/jour) [18].

Dans la littérature, les différentes études réalisées au cours de la pandémie de 2009 ont rapporté un taux de mortalité à 28 jours non négligeables des sujets hospitalisés pour des formes graves en réanimation (de 14,3% à 39,3%) (Tableau 3). Parmi les facteurs associés au risque de décès on retrouve : un âge élevé, des scores de gravité (SOFA et APACHE II) à l'admission élevés, une hypoxémie sévère et une hypotension artérielle, l'absence d'un traitement antiviral ou un retard dans sa mise en route [7, 9,10].

V. Conclusion

La gravité de l'atteinte respiratoire au cours de l'infection par le virus de la grippe A(H1N1) souligne le rôle joué par les services de réanimation dans la prise en charge et impose la création et l'aménagement de centres de référence pour une meilleure gestion des différentes ressources.

VI. Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

	Perez-Padilla[5]	Rello [6]	Jain [7]	Webb [8]	Dominguez-cherit [9]	Kumar [10]	Miller [11]	Cornejo [12]	Notre série
Revue	NEJM	Crit Care	NEJM	NEJM	JAMA	JAMA	CHEST	-	-
Pays	Mexique	Espagne	États-Unis	Australie-Nouvelle Zélande	Mexique	Canada	États-Unis	Chili	Maroc
Nombre de cas	18	32	67	722	58	168	47	19	10
Période d'étude	24/03-24/04/09	23/06-31/07/09	01/05-19/06/09	01/06-31/06/09	24 /03-01/06/09	16/04-12/08/09	19/05-30/06/09	13/06-27/07/09	01/01-28/02/19
Âge (ans)	38[19-48]	36[31-52]	29[1-86]	26[18-75]	44[10-83]	32	34[15-62]	41	51[17-79]
% sexemasculin	50%	66%	NR	48%	47%	33%	43%	57%	33%
Obésité	NR	31%	24%	29%	36%	31%	38%	NR	60%
Hypertension artérielle	17%	11%	NR	NR	26%	24%	NR	NR	NR
cardiopathie	NR	NR	12%	11%	19%	15%	14%	NR	NR
Diabète	17%	11%	10%	16%	17%	21%	17%	NR	20%
Asthme/ BPCO	11%	28%	28%	53%	7%	32%	32%	NR	30%
Immunosuppression	NR	NR	18%	NR	11%	10%	NR	NR	NR
Insuffisancerénale	NR	11%	9%	NR	2%	7%	NR	NR	NR
grossesse	NR	6%	9%	9%	2%	8%	9%	5%	NR

Tableau 1 : Les caractéristiques des patients admis en réanimation (NR : Données non retrouvées)

Auteurs	Webb [8]	Rello [6]	Dominguez-cherit [9]	Kumar [10]	Jain [7]	Notre série
pays	Australie nouvelle Zélande	Espagne	Mexique	Canada	États-Unis	Maroc
N	722	32	58	168	67	10
SDRA	60%	93,7%	96%	ND	36%	70%
Pneumopathievirale	48,8%	90%	85%	42,3%	36%	30%
Pneumopathiebactérienne	20,3%	3,1%	7%	24%	31%	40%
Décompensation BPCO	13,9%	ND	ND	13,7%	ND	ND
Délaimédian S/H	4 jours	3 jours	6 jours	4 jours	4 jours	5 Jours
Délaimédian H/réa	ND	1 jour	1 jour	1 jour	ND	1 jour
Opacitéradiologique	70%	100%	ND	75%	73%	80%
Rapport PaO2/FiO2	ND	ND	227	147	ND	160

Tableau 2 : Les atteintes respiratoires et délais d'admission (ND : Non diagnostiqué)

Formes graves d'atteinte respiratoire au cours de l'infection par le virus de la grippe A (H1N1) :

Auteurs	Webb [8]	Rello [6]	Dominguez-cherit [9]	Kumar [10]	Jain [7]	Notre etude :
pays	Australie nouvelle Zélande	Espagne	Mexique	Canada	États-Unis	Maroc
N	722	32	58	168	67	10
Ventilation mécanique invasive	64,6%	75%	83%	76,2%	65%	40%
Ventilation non invasive	NR	NR	NR	NR	NR	80%
Traitement antiviral	NR	100%	78%	90,5%	86%	100%
Traitement antibiotique	NR	100%	95%	99%	95%	100%
Corticoïde	18,4%	34,1%	69%	50,6%	52%	80%
vasopresseur	35,3%	62,5%	61,5%	37,2%	NR	20%
ECMO	11,6%	0%	0%	7%	NR	0%
Durée de séjour en réanimation (jours)	7,4	NR	13,5	12	7,1	5,8
Décès	14,3%	25%	41%	17,3%	21%	20%

Tableau 3 : Prise en charge et mortalité (NR : Non réalisé)

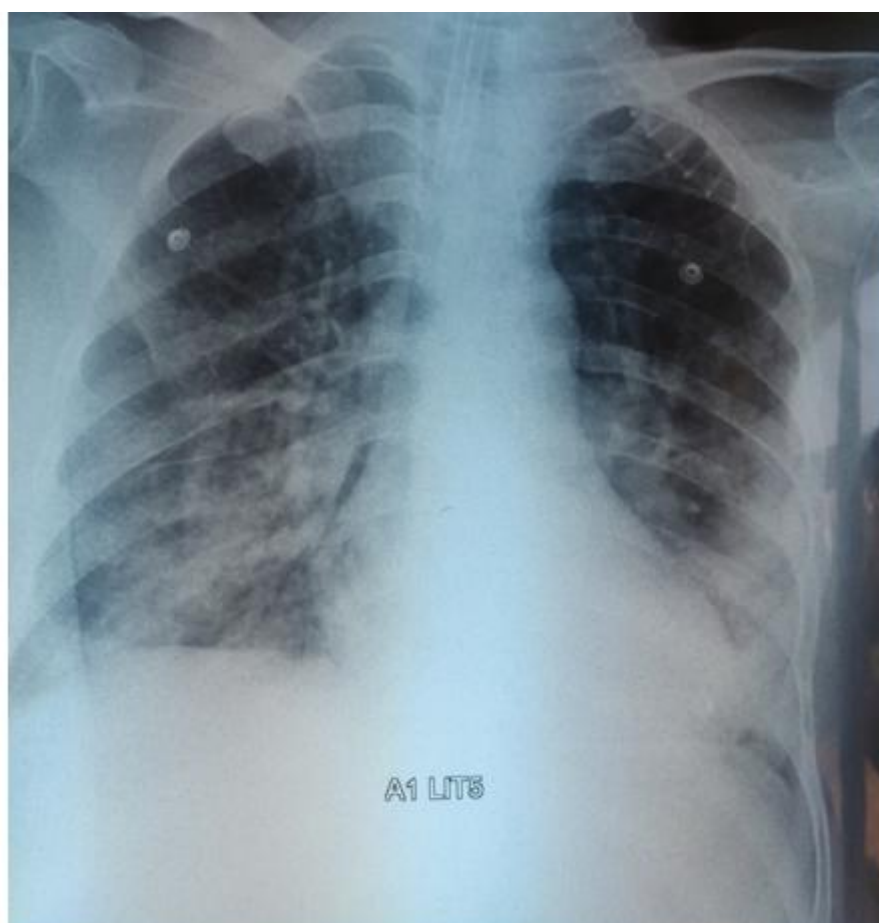


Figure 1 : radiographie thoracique objectivant des opacités basales bilatérales



Figure 2 : radiographie thoracique objectivant un syndrome alvolo-interstitiel diffus

References

- [1]. Catherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 2009 ; 45 :174-3
- [2]. U C, Yilmaz M, Kojicic M, Fernandez-Perez L, Wahab R, Huskins WC, et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection . *J Clin Virol* 2009; 46 : 275-8
- [3]. Cilloniz C, Shinya K, Peng X, Korth MJ, Proli SC, Aicher LD, Lethal influenza virus infection in macaques is associated with early dysregulation of inflammatory related genes. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000604.
- [4]. Hancock K, Verguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.
- [5]. Perez-Padilla H, de la Rosa-Zamboni D, Porsce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico *N Engl J Med* 2009, 361:680-9.
- [6]. Rello J, Rodriguez A, Ibaner P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain *Crit Care* 2009;13:R148.
- [7]. Jain S, Kamimoto L, Bramley A, Schmitz A, Benoit S, Louse J. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza to the United States, April-June 2009, *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
- [8]. Webb SA, Pertlia V, Seppelt I, Bellomo R, Bailery M, Cooper Dj. et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australian and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925-34.
- [9]. Dominguez-Cherit C, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico *Jama* 2009;302:1880-7.
- [10]. 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* 2009;302:1872-9.
- [11]. Miller Jrd RR, Markewitz SA, Kolfs KT, Brown SM, Dascomb KK, Crissom CK, et al. Clinical findings and demographic factors associated with intensive care unit admission in Utah due to 2009 novel influenza A (H1N1) infection *Chest* 2009;20.
- [12]. Cornejo R, Tobar E, Diaz G, Romero C, Lianos O, Gálvez I, et al. Severe Respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. A Systematic critical care approach in a tertiary-care center in Chile 2010.
- [13]. Girault C, Aurisant L, Jaber S. Sécurisation des procédures à risque en réanimation . *Champs S. Procédure de sécurisation au cours de la ventilation mécanique invasive. Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:e73-89.
- [14]. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Slackwrl N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
- [15]. Feck GJ, Mugford M, Tiruvorpati R, Wilson A, Alien E, Thalanarvy MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilator support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Laocet* 2009;174:1351-63.
- [16]. Kim SH, et al. Corticosteroids treatment in critically ill patients with pandemic influenza A(H1N1) 2009 infection : analytic strategy usin propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1207-14.
- [17]. Han K, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:326-33.

Formes graves d'atteinte respiratoire au cours de l'infection par le virus de la grippe A (H1N1) :

- [18]. Quispe-Laime AM, et al. H1N1 influenza A virus –associated acute lung injury , response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2009; 19.
- [19]. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance, http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management.h1n1.pdf. Accessed November 15,2009.

Lamiae Bennis. “Formes graves d’atteinte respiratoire au cours de l’infection par le virus de la grippe A (H1N1) : à propos de 10 cas.” *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, vol. 18, no. 6, 2019, pp 71-77.