

Grippe A (H1N1) en réanimation

Influenza A (H1N1) in intensive care

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SO037

Épidémie grippale A (H1N1) v 2009 en réanimation : l'expérience tunisienne

F. Dachraoui¹, H. Dammak², K. Belkhouja³, S. Abdelatif⁴, I. Chouchene⁵, S. Ayed⁶, N. Brahmî⁷, M. Bouaziz², M. Besbes⁸, S. Benlakhal⁹, S. Bouchoucha⁵, S. El Atrous¹⁰, M. Amamou⁷.

Pour le groupe tunisien de recherche en réanimation

¹Service de réanimation polyvalente, hôpital Fatouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie

²Service de réanimation, hôpital Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie

³Service de réanimation médicale, hôpital A.-Mami, Ariana, Tunisie

⁴Service de réanimation médicale, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

⁵Service de réanimation médicale, hôpital Farhat-Hached, Sousse, Tunisie

⁶Service de réanimation médicale, hôpital Tahar-Sfar, Mahdia, Tunisie

⁷Service de réanimation polyvalente, centre d'assistance médicale urgente, Tunis, Tunisie

⁸Service de réanimation médicale, hôpital A.-Mami, Ariana, Tunisie

⁹Service de réanimation médicale, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

¹⁰Service de réanimation médicale, hôpital Tahar-Sfar, Mahdia, Tunisie

Introduction : L'épidémie de la grippe A (H1N1) v 2009 aurait touché en Tunisie près de 700 000 personnes (soit 6,5 % de la population).

Objectif de l'étude : Nous rapportons à travers une cohorte les caractéristiques épidémiologiques des patients hospitalisés en réanimation pour infection par le virus de la grippe A (H1N1) v 2009.

Patients et méthodes : Entre le 5 novembre 2009 et le 5 février 2010, tous les patients infectés par le virus de la grippe A (H1N1) v 2009 (ou suspects de l'être) et hospitalisés dans sept services de réanimation hospitalo-universitaire ont été inclus dans l'étude. Nous avons collecté chez tous les patients les données démographiques, le mode d'entrée, le service et/ou l'hôpital d'origine, les conditions ventilatoires, le (ou les) diagnostic(s) principal (aux) retenu(s), la gravité à l'admission et le devenir en fin de séjour en réanimation.

Résultats : Durant la période d'étude, 179 patients présentant une infection suspecte ou confirmée par le virus de la grippe A (H1N1) v 2009 ont été hospitalisés dans les différents services de réanimation. L'âge moyen était de 43 ans (± 19), 88 patients de sexe masculin, un score SAPS II moyen de 28 (± 16). La PCR est revenue positive chez 151 patients (84 %). La majorité des patients (82 %) n'avaient pas de pathologies chroniques sous-jacentes qui menaçaient leur pronostic vital. Dans 37 % des cas, aucun facteur de risque n'a été retrouvé. Soixante-douze patients ont été ventilés mécaniquement à l'admission (40 %), 60 d'entre eux avaient un ARDS (83 %) avec un rapport PaO₂/FiO₂ moyen à 153 (± 81), les corticoïdes et les catécholamines ont été utilisés respectivement dans 70 et 56 %. Vingt-trois patients ont présenté une infection nosocomiale qui était

une PAVM chez 21 d'entre eux (83 %). Les durées de ventilation et d'hospitalisation respectives chez les malades ventilés étaient de 6,5 jours (IQR = 11) et de 14,8 jours (IQR = 16). Quarante-cinq patients sont décédés dont 42 ventilés. En régression logistique et après ajustement à l'âge, les facteurs associés au décès sont représentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Facteurs associés au décès des patients hospitalisés en réanimation pour infection par le virus de la grippe A (H1N1) v 2009

	OR	IC	p
Corticoïdes	3,5	1,03–12	0,04
Catécholamines	2,6	0,72–9,3	0,14
SAPS > 25	7,4	1,61–34,3	0,01
Intubation	41,6	8–214	< 0,0001

Conclusion : L'hospitalisation en réanimation des patients infectés par le virus de la grippe A (H1N1) v 2009 a été caractérisée par sa survenue chez des patients relativement jeunes et la gravité du tableau respiratoire. L'usage des corticoïdes et l'intubation étant associés à une évolution défavorable.

SO038

Les gripes graves A (H1N1) 2009 de l'agglomération lyonnaise : à propos de 40 cas hospitalisés en réanimation

M. Simon¹, R. Hernu¹, M. Cour¹, C. Guérin², M. Puidupin³, J. Bohe⁴, B. Allaouchiche⁵, J. Manchon⁶, L. Liron⁷, D. Robert¹, L. Argaud⁸

¹Service de réanimation médicale, CHU de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

²Service de réanimation médicale et respiratoire, CHU de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

³Service de réanimation, HIA Desgenettes, Lyon, France

⁴Service de réanimation médicale, CHU de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud–Pierre-Bénite, France

⁵Service de réanimation chirurgicale, CHU de Lyon, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

⁶Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier Saint-Joseph–Saint-Luc, Lyon, France

⁷Service de réanimation polyvalente, clinique du Tonkin, Villeurbanne, France

⁸Service de réanimation médicale, groupement hospitalier Édouard-Herriot, Lyon, France

Introduction : Pendant la pandémie grippale A (H1N1) 2009, certains patients ont développé des formes graves, notamment pulmonaires, conduisant souvent à un syndrome de détresse respiratoire

aguë (SDRA), grevé d'une mortalité importante. Cette étude a pour objectif de décrire la population de patients porteurs d'une grippe A (H1N1) 2009 hospitalisés dans les services de réanimation de l'agglomération lyonnaise.

Patients et méthodes : Nous avons étudié les caractéristiques cliniques, biologiques, les paramètres respiratoires, l'évolution et les traitements des patients atteints de grippe pandémique A (H1N1) 2009, hospitalisés en réanimation à Lyon, entre novembre 2009 et avril 2010.

Résultats : Quarante patients ont été hospitalisés dans huit services de réanimation pendant la durée de l'étude (de 2 à 11 patients par service). La population, dont l'âge moyen était de 54 ± 14 ans, comptait 22 hommes (55 %) et 18 femmes (45 %). Aucune des patientes n'était enceinte ou en post-partum. Le facteur de risque pour une grippe grave le plus fréquemment retrouvé (dans 11 cas, 28 %) était la présence d'une pathologie respiratoire chronique. Dix patients (25 %) étaient immunodéprimés. Douze patients (30 %) ne présentaient aucune comorbidité. Une co-infection bactérienne à l'admission a été retrouvée dans six cas (15 %) seulement. Les scores IGS2 et SOFA étaient respectivement de 43 ± 19 et $7,9 \pm 4,3$. Trente-cinq patients (88 %) ont bénéficié d'une ventilation artificielle (18 ± 28 jours), 30 (75 %) de façon invasive. L'atteinte respiratoire était sévère chez 25 patients (63 %) qui présentaient un SDRA, dont la prise en charge était conforme aux recommandations en termes de paramètres ventilatoires. Des thérapeutiques adjuvantes ont été nécessaires : décubitus ventral dans 14 cas (35 %), monoxyde d'azote dans dix cas (25 %). Cinq patients (13 %) ont également bénéficié d'une oxygénation extracorporelle (ECMO). Un patient âgé de 26 ans a présenté une encéphalopathie grippale (prouvée par PCR), responsable d'une thrombophlébite cérébrale et d'une évolution rapide vers une mort encéphalique. Pendant leur séjour en réanimation, 30 patients (75 %) ont reçu des catécholamines, et 11 (28 %) ont nécessité une épuration extrarénale. Un traitement par oseltamivir a été initié dans les 24 premières heures d'hospitalisation chez 36 patients (90 %), une antibiothérapie empirique également dans 36 cas (90 %). L'évolution a été marquée par la survenue de 13 décès en réanimation (33 %), consécutifs le plus souvent à une hypoxie réfractaire (quatre cas, 10 %) ou à une défaillance multiviscérale (sept cas, 18 %). Parmi les patients ayant bénéficié d'une ECMO, deux (40 %) ont survécu. En analyse univariée, la présence d'un SDRA, un retard de traitement par oseltamivir (par rapport au début des symptômes), une thrombopénie à l'admission, de même qu'un score IGS2 ou SOFA élevé étaient associés à un mauvais pronostic.

Conclusion : Ces résultats objectivent la réalité de l'épidémie de grippe A (H1N1) 2009 à travers les admissions de formes graves en réanimation dans un bassin de population. Ils soulignent également la gravité de l'atteinte respiratoire, la fréquence des défaillances d'organes associées et le mauvais pronostic de cette affection, imposant parfois le recours à des thérapeutiques de « sauvetage ».

SO039

Réponses immunes au virus de la grippe au cours de la pneumonie grippale A H1N1/2009 grave ventilée

A. Guihot¹, A. Parrot², M. Fartoukh³, D. Boutolleau³, D. Rousset⁴, J.M. Cavaillon⁵, S. Van Der Werf⁶, B. Autran¹, G. Carcelain¹, C.-E. Luyt⁶

¹Laboratoire d'immunologie UMR S945, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

²Service de réanimation pneumologique, CHU Tenon, Paris, France

³Service de virologie, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁴Centre national de référence de la grippe (France – Nord), Institut Pasteur, Paris, France

⁵Unité cytokines et inflammation, Institut Pasteur, Paris, France

⁶Service de réanimation médicale, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Objectif : L'objectif était de caractériser les réponses immunes innées et spécifiques de la grippe au cours de la pneumonie grippale pandémique A H1N1/2009 ventilée en réanimation, par une étude du sang et du lavage bronchoalvéolaire (LBA).

Patients et méthodes : Vingt-huit prélèvements simultanés de sang et LBA ont été réalisés chez 18 patients atteints de pneumonie grippale documentée, du 18 juin 2009 au 26 mars 2010. Sept patients ont été étudiés sur prélèvements sanguins tardifs après sortie de réanimation. Le phénotypage lymphocytaire et les réponses cellulaires T spécifiques du virus H1N1 ont été étudiés dans le sang et le LBA (cytométrie, élipso IFN-gamma, test de lymphoprolifération lymphocytaire). La sérologie grippale était étudiée par test d'inhibition d'hémagglutination.

Résultats : Au premier prélèvement, on observait une lymphopénie (médiane = $903/\text{mm}^3$, extrêmes : 113–3 248) prédominant sur les lymphocytes CD8 et NK, alors que la lymphocytose du LBA était modérée (3 %, 0–35), enrichie en cellules CD8+ de phénotype mémoire CD45RA-CCR7-, avec une accumulation de cellules effectrices CD27- ($p = 0,05$) avec la durée de l'exposition antigénique. De très fortes fréquences de cellules T effectrices spécifiques du virus H1N1 étaient observées dans le LBA (jusqu'à 10 % des CD4 et 6 % des CD8), dirigées contre l'hémagglutinine et la nucléoprotéine du virus, chez les trois patients étudiés. Dans le sang, 12 sur 13 patients survivants étudiés ont séroconverti au virus H1N1 avec de forts taux d'anticorps ; les réponses cellulaires T mémoires spécifiques de la grippe étaient fortes chez quatre sur cinq patients étudiés (médiane 22 stimulation index), alors que les réponses mémoires à d'autres antigènes de rappel (CMV, HSV, tuberculine) étaient faibles. Parmi les quatre patients décédés, deux étaient immunodéprimés ; trois sur quatre n'avaient pas de réponses anticorps, trois sur trois n'avaient pas de réponses cellulaires T effectrices et deux sur deux n'avaient pas de réponses cellulaires T mémoires spécifiques du H1N1 (délais aux premiers symptômes de grippe similaires aux patients survivants).

Conclusion : Durant la pneumopathie grippale ventilée en réanimation, le répertoire antigénique des cellules T mémoires est redirigé vers le virus de la grippe. Les cellules effectrices spécifiques du virus sont localisées au poumon. La réponse anticorps est forte chez les patients survivants, alors que les réponses immunes spécifiques du H1N1 sont absentes chez trois sur quatre patients avec formes létales, suggérant un retard à la réponse immune spécifique dans les formes les plus sévères.

SO040

Zanamivir intraveineux au cours des pneumonies sévères à H1N1

M. Wolff¹, B. Mourvillier², V. Enouf³, D. Annane⁴, D. Chatellier⁵, S. Renolleau⁶, C. Belorgey⁷, N. Kerbouche⁸, Z. Antoun⁸

¹Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat, Paris, France

²Service de réanimation médicale et infectieuse, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

³Service de virologie, Institut Pasteur, Paris, France

⁴Service de réanimation médicale, CHU Raymond-Poincaré, Garches, France

⁵Service de réanimation médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France

⁶Service de réanimation pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, France

⁷Afssaps, Afssaps, Paris, France

⁸Gsk, Gsk, Marly

Introduction : Les inhibiteurs de la neuraminidase (osteltamivir et zanamivir) sont recommandés pour le traitement de la grippe H1N1 chez les patients à risque de complications et sont utilisés dans les formes graves. Lors de la pandémie de 2009, le zanamivir était le seul disponible par voie intraveineuse (IV).

Patients et méthodes : Analyse rétrospective des patients traités par zanamivir IV au cours d'un programme compassionnel chez des patients de réanimation (adultes ou enfants) atteints de formes graves de H1N1 (défaillance respiratoire), entre novembre 2009 et avril 2010. Pour être inclus, les deux critères suivants étaient nécessaires : 1) positivité persistante sous un autre traitement antiviral de la PCR effectuée sur un prélèvement nasopharyngé ou un lavage bronchoalvéolaire et 2) absence de réponse clinique (définie par le clinicien) ou impossibilité de traitement par voie entérale.

Résultats : Sur les 34 malades (18 F/16 H) traités dans 23 services de réanimation par zanamivir IV (600 mg toutes les 12 heures pendant 7 ± 4 jours avec adaptation selon la fonction rénale), 33 avaient une PCR positive H1N1 en moyenne $4,4 \pm 3,9$ jours avant le début du traitement par cette molécule. Tous les patients avaient préalablement reçu un traitement antiviral : osteltamivir par voie entérale ($75 \text{ mg} \times 2$; $n = 11$) ou $150 \text{ mg} \times 2$ ($n = 22$) pendant une durée moyenne de 9 ± 5 jours, et un patient avait reçu de la ribavirine. La distribution des âges était : 1–14 ans ($n = 6$), 15–64 ans ($n = 27$) et 65 ans ou plus ($n = 1$). Les principaux facteurs de risque étaient : insuffisance respiratoire chronique, 16 ; obésité, 14 ; immunodépression, 11 ; diabète, 6 ; et 14 patients avaient un facteur de risque supérieur ou égal à 1. La ventilation mécanique était utilisée chez 32 malades, l'ECMO chez 13, quatre nécessitaient l'épuration extrarénale et 12 avaient une défaillance multiviscérale. Le taux de mortalité hospitalière était de 35 % (12/34), quatre patients étant décédés sous zanamivir IV et huit après la fin du traitement. La réponse virale (négativité de la PCR) a pu être évaluée chez 23 patients : 19 négativations chez 14 survivants et cinq décédés et quatre PCR toujours positives sous traitement (un survivant et trois décédés). Un effet secondaire considéré comme sévère (transaminases $\times 7$) ayant entraîné l'arrêt du zanamivir IV a été observé chez un patient.

Conclusion : Dans le cadre d'un programme compassionnel pour des formes très sévères de pneumonie à H1N1, 65 % des malades traités en seconde ligne par zanamivir IV survivent, et une négativité de la PCR est obtenue dans la majorité des cas.

SO041

Corticothérapie pour le traitement des pneumonies virales à H1N1v2009 admises en réanimation

D. Annane¹, S. Chevref², Cortiflu Study Group et les réseaux CRICS-AzuRéa et REVA-SRLF

¹Service de réanimation, hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France

²Dbim, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction : La pandémie de grippe H1N1 a été caractérisée par des formes de pneumonies particulièrement sévères. L'OMS ne recommandait pas la corticothérapie à l'exception des formes avec choc septique et insuffisance surrénale relative. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt de la corticothérapie sur la mortalité des formes sévères de pneumonie H1N1v2009.

Patients et méthodes : Schéma : Essai multicentrique, randomisé, contrôlé versus placebo, en double insu, et étude prospective de cohorte des patients éligibles non inclus (principalement du fait de l'ouverture tardive de l'étude dans les centres). *Patients :* Patients de 15 ans ou

plus, admis en réanimation pour pneumonie virale à H1N1v2009 prouvée et nécessité d'une ventilation mécanique, non invasive ou invasive. *Intervention :* Hydrocortisone 50 mg q6 pendant une semaine, puis q12 pendant une semaine puis q24 pendant une semaine. *Critère de jugement principal :* Mortalité à j28. La première étape de l'analyse a consisté à vérifier la comparabilité initiale des patients, selon qu'ils aient été ou non randomisés, afin d'estimer un score de propension à avoir été randomisé. Puis l'analyse de l'effet du traitement a été ajustée sur les facteurs liés à l'inclusion.

Résultats : Entre le 8 juillet 2009 et le 8 mars 2010, 26 patients ont été randomisés (hydrocortisone $n = 13$), et 182 patients éligibles (HC = 87) ont été traités dans 39 centres. Le nombre de décès à j28 était de 7/100 HC (7 %) vs 17/108 non HC (15,7 %), $p = 0,0487$ (Chi²). Seuls l'IGSII (OR = 1,04 ; IC 95 % : [1,01–1,07]) et la ventilation invasive (OR = 5,49 ; IC 95 % : [1,16–26]) étaient associés à l'inclusion dans l'essai randomisé. Après ajustement sur ces variables, l'OR = 0,37 ; IC 95 % : [0,14–0,96] en faveur de la corticothérapie. Dans le groupe de patients en ventilation invasive, le taux de décès à j28 était de 5/60 dans le bras expérimental vs 14/57 dans le bras témoin ($p = 0,03$). L'OR ajusté était de 0,31 (IC 95 % : [0,10–0,93]).

Conclusion : La corticothérapie améliore la survie des patients admis en réanimation pour pneumonie virale H1N1v2009 sévère et nécessitant une ventilation.

SO042

Assistance respiratoire extracorporelle chez les patients présentant un SDRA sur grippe H1N1 : étude prospective observationnelle comparative

A. Roch¹, R. Lepaul-Ercole¹, D. Grisoli², J.-M. Forel¹, C. Guervilly¹, L. Papazian¹

¹Service de réanimation médicale, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

²Service de chirurgie cardiaque, CHU de Marseille, hôpital la Timone, Marseille, France

But : Comparer des caractéristiques, l'évolution clinique et le pronostic de patients adultes avec SDRA sur grippe H1N1 traités avec ou sans assistance respiratoire extracorporelle (AREC).

Patients et méthodes : Étude observationnelle menée en réanimation médicale au CHU de Marseille d'octobre 2009 à janvier 2010.

Résultats : Sur les 18 patients admis avec SDRA, six ont été traités avec AREC veineuse et trois avec AREC veinoartérielle après une durée de ventilation mécanique médiane (interquartile [IQR]) de dix heures (6–96). Six ECMO ont été mises en place dans un autre hôpital par une équipe mobile, en médiane trois heures (2–4) après le contact par téléphone. Avant AREC, le rapport PaO₂/FiO₂, PaO₂ était de 52 mmHg (50–60), et la PaCO₂ de 85 mmHg (69–91). Le taux de mortalité hospitalière chez les patients traités avec ou sans AREC était identique (56 %, 5/9). La durée d'AREC était de neuf jours (4–14) chez les survivants et de cinq jours (2–25) chez les non-survivants. L'amélioration du rapport PaO₂/FiO₂ après 24 heures était supérieure chez les survivants que chez les non-survivants sous AREC (295 mmHg [151–439] contre 131 mmHg (106–144) ; $p < 0,05$). Des complications hémorragiques sont survenues chez quatre patients sous AREC, sans nécessité de traitement chirurgical.

Conclusion : L'AREC peut être un traitement de sauvetage efficace chez les patients avec SDRA sur grippe (H1N1) dont l'évolution se fait rapidement vers une hypoxémie réfractaire, notamment grâce à une équipe mobile permettant la canulation rapide avant un transfert vers un centre de référence.