



# L'ATTEINTE RESPIRATOIRE GRAVE AU COURS D'INFECTION PAR LE VIRUS DE LA GRIPPE A (H1N1)

Mémoire présenté par

Docteur LAFKIHI Mohamed

Né le 26 Octobre 1988 à Azrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option: ANESTHÉSIE-REANIMATION

Sous la direction du Professeur SHIMI ABDELKARIM

~~Professeur KANJAA Nabli  
Chef de Service  
Anesthésie - Réanimation  
CHU Hassan II - Fès~~

~~Dr SHIMI Abdelkarim  
Professeur Agrégé  
Service d'Anesthésie Réanimation  
Polyvalente A1  
CHU Hassan II - FES~~

Session Juillet 2020

# PLAN

INTRODUCTION.....	7
Généralités .....	10
A.    Rappel virologique .....	11
1.  Nomenclature .....	11
2.  Classification .....	12
3.  Morphologie du virion .....	13
4.  Organisation du Génome et Protéines Virales .....	16
5.  Cycle de réplication virale .....	17
6.  Ecologie .....	19
B.  Histoire: les différentes pandémies.....	23
Des premières descriptions à 1889.....	23
La grippe espagnole: H1N1, 1918–1919.....	23
La grippe « asiatique » de 1957, A (H2N2) .....	24
La grippe de Hong Kong, 1968: A(H3N2).....	25
La grippe porcine, 1976: l'origine de la peur du syndrome de Guillain Barré.....	25
La grippe russe, 1977.....	25
Pandémie de la grippe A(H1N1) 2009 .....	25
MATERIELS ET METHODES .....	27
1.  Lieu de l'étude: .....	28
2.  Type d'étude:.....	28
3.  Critères d'exclusion: .....	29
4.  Contraintes de l'étude:.....	29
5.  Analyse statistique des données:.....	29
6.  Considérations éthiques:.....	29
RESULTAT.....	30
A.    Etude descriptive.....	31
1.  Caractères épidémiologiques .....	31
a.  L'âge : .....	31
b.  Le sexe : .....	32

c. Comorbidités :.....	33
2. Profil clinique :.....	34
a. Signes fonctionnels.....	34
b. Signes généraux .....	35
c. Examen physique:.....	37
3. Profil para-clinique:.....	37
a. Radiographie thoracique standard de face:.....	37
b. Prélèvement nasal et pharyngé : .....	40
c. Gazométrie artérielle :.....	41
d. Bilan biologique :.....	42
e. Prélèvement distal protégé PDP.....	43
f. L'électrocardiogramme :.....	43
g. L'échographie Transthoracique .....	43
h. Tomodensitométrie du thorax .....	43
4. Evaluation de la sévérité .....	48
a. Eléments anamnestiques .....	48
b. Scores de gravité .....	49
5. Prise en charge thérapeutique:.....	51
a. Hospitalisation .....	51
b. Lieu de prise en charge .....	51
c. Traitement symptomatique.....	52
d. Traitement adjuvant :.....	53
e. Traitement étiologique.....	54
f. Evolution .....	55
B. Etude analytique:.....	56
DISCUSSION.....	57
A. Physiopathologie de l'infection.....	58
B. Profil épidémiologique .....	59
a. Age.....	59

b. Sexe .....	60
C. Comorbidités .....	61
D. Profil clinique .....	62
1. Manifestations cliniques .....	62
2. Physiopathologie du SDRA .....	64
3. Complications.....	66
4. Critères d'hospitalisation.....	67
E. Profil para-clinique:.....	68
1. Radiographie thoracique standard de face: .....	68
2. Gazométrie artérielle.....	70
3. Bilan biologique .....	71
a. Numération sanguine formule .....	71
b. Protéine c-réactif.....	71
c. Autres paramètres biologiques.....	72
F. Prise en charge thérapeutique .....	72
1. Hospitalisation .....	72
a. Taux d'hospitalisation .....	72
2. Délai d'hospitalisation.....	73
3. Traitement symptomatique.....	74
a. Assistance ventilatoire.....	74
▪ Oxygénothérapie .....	74
▪ Ventilation non invasive .....	74
▪ Ventilation invasive.....	74
b. Décubitus ventral (DV).....	77
c. Monoxyde d'azote NO .....	78
d. Extracorporel membrane oxygénation .....	78
e. Corticothérapie .....	80
4. Traitement étiologique .....	81
a. Traitement antiviral .....	81

b. Antibiothérapie .....	86
G. Evolution .....	88
H. Contamination du personnel soignant.....	90
I. Prévention.....	91
1. Vaccination.....	91
2. Mesures d'hygiène.....	97
CONFLITS D'INTERET.....	100
CONCLUSION .....	105
BIBLIOGRAPHIE .....	107

# INTRODUCTION

L'Influenza ou la grippe est une infection respiratoire aiguë contagieuse, provoquée par des virus appartenant à la famille des Orthomyxoviridae et au genre Influenza virus qui comporte trois types A, B et C [1]. Seuls les types A et B peuvent être responsables d'épidémies de grippe voire même de pandémie pour le type A, alors que les virus de type C ne sont responsables que de cas de grippe sporadique [2,3].

Les virus influenza de type A sont des pathogènes majeurs chez l'homme et peuvent avoir un impact considérable sur la santé publique, en particulier en cas de pandémie. L'analyse des souches virales responsables des pandémies, des épidémies et des cas sporadiques depuis 1918 nous a démontrés que ce virus pouvait franchir la barrière d'espèce par le biais de phénomènes de mutations et/ou de réassortiment [1].

Seuls les virus de type A ont des sous-types. Leur classification repose sur les spécificités antigéniques des deux glycoprotéines majeures de surface : l'hémagglutinine (H) et la Neuraminidase (N). [2]

La grippe A (H1N1) était à l'origine d'une pandémie en 2009, qui a touché en majorité des sujets âgés de moins de 65 ans contrairement à la grippe saisonnière qui touche habituellement des sujets plus âgés. Cette grippe peut se présenter sous des formes graves.

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, et afin d'éviter qu'une pandémie se reproduise, des mesures de prévention et d'alerte ont été rapidement mises en place par l'Organisation Mondiale de la Santé et par les autorités sanitaires des différents pays concernés, rendant la population inquiète et attentive.

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, 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).

# GENERALITES

## **A. Rappel virologique**

La grippe ou influenza est une infection respiratoire aiguë infectieuse caractérisée par des épidémies d'apparition brutale et à diffusion rapide. De 1510 à 1930,

Environ 30 pandémies ont été décrites et la pandémie de 1918-1919 aurait tué 20 millions de personnes.

Mais la recherche a réellement débuté avec les premiers isollements de virus influenza A humains qui ont été obtenus en 1933 par Smith, Andrewes et Laidlaw [8]

### **1. Nomenclature**

Le virus de la grippe (influenza virus) est l'un des virus enveloppés à ARN simple brin segmenté de polarité négative qui appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae [9].

Cette famille comprend cinq genres (Figure 1): Trois d'entre eux formant le groupe des virus de la grippe: Influenza virus A (grippe A), Influenza virus B (grippe B) et Influenza virus C (grippe C); et deux autres: Thogotovirus et Isa virus. [9]

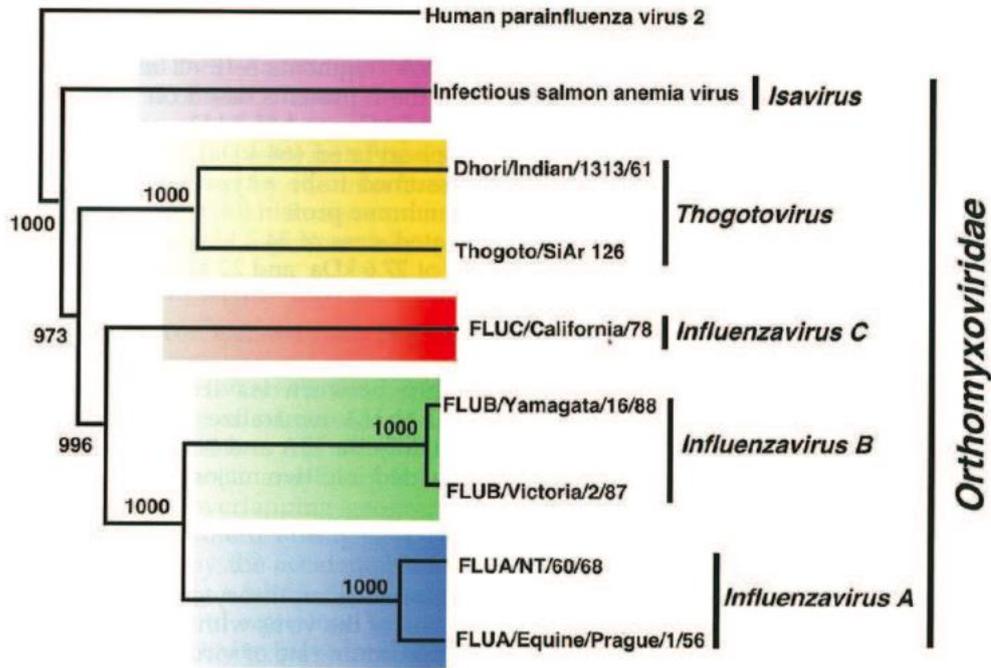


Figure 1: Arbre phylogénétique montrant les relations entre les différents genres de la famille des Orthomyxoviridae

## 2. Classification

La classification en sous-types des virus grippaux ne s'applique qu'aux virus de type A. Elle est basée sur les propriétés antigéniques des deux principales glycoprotéines de surface des virus: l'hémagglutinine (HA ou H) et la Neuraminidase (NA ou N). Il existe: 15 sous-types HA, 9 sous-types NA. Seuls les virus portant H1, H2 ou H3 et N1 ou N2 causent la grippe saisonnière et les pandémies du XXIème et XXIIème siècle. [10]

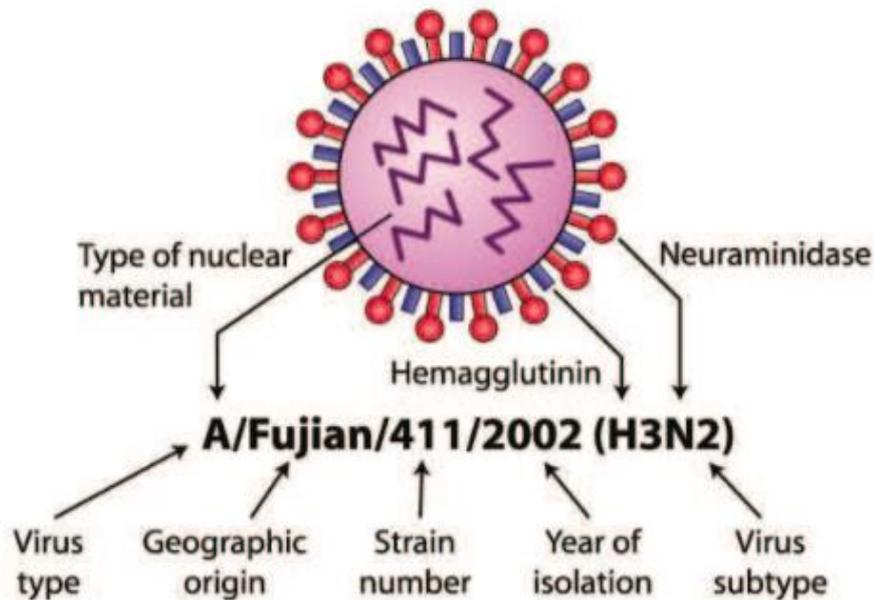


Figure 2: Les règles de nomenclature qui s'appliquent à tous les virus de la grippe.

Chez l'Homme, les virus grippaux de type A ayant une HA de sous-type H1, H2 ou H3 et une NA de sous-type N1 ou N2 ont été responsables de nombreuses épidémies et pandémies depuis 1900. De nombreux sous-types ont également été isolés à partir de différentes espèces animales comme les porcs, les chevaux ou bien les baleines. [11]

### 3. Morphologie du virion

Les virus grippaux sont des virus enveloppés, de forme sphérique, ovale ou allongée, possédant une nucléocapside à symétrie hélicoïdale [12].

Les particules virales font 80 à 120nm de diamètre et ont un aspect régulier après culture du virus sur cellules ou œufs embryonnés, alors qu'elles ont un aspect pléomorphe lorsqu'elles sont directement isolées chez l'animal ou l'homme ou après un seul passage en culture [13].

Les virions sont caractérisés par une couche d'environ 500 spicules de surfaces

qui tapissent la bicouche lipidique. Trois sortes de glycoprotéines de surface constituent cette couche: les spicules d'HA en forme de tige, ceux de NA en forme de champignons, et en moindre quantité et détectés uniquement par microscopie immuno-électronique, les canaux ioniques formés par la protéine membranaire M2 [14-15].

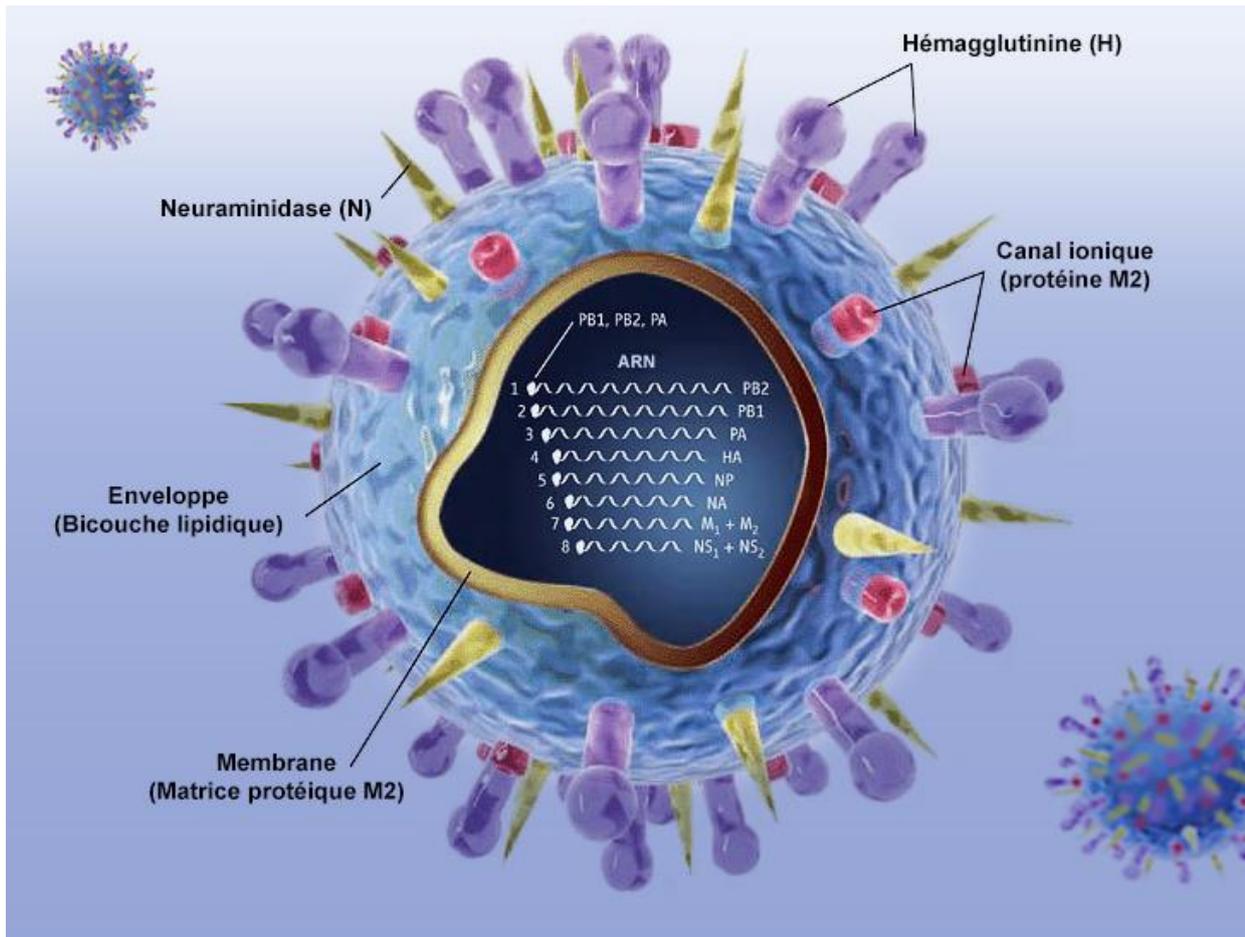


Figure 3: structure du Virus Influenza (WHO 2011a)

Les couches de glycoprotéines de surface des virions de grippe A, B et C sont respectivement constituées de trois (HA, NA et M2), deux (HA, NA) ou une seule (HA) glycoprotéine [16]

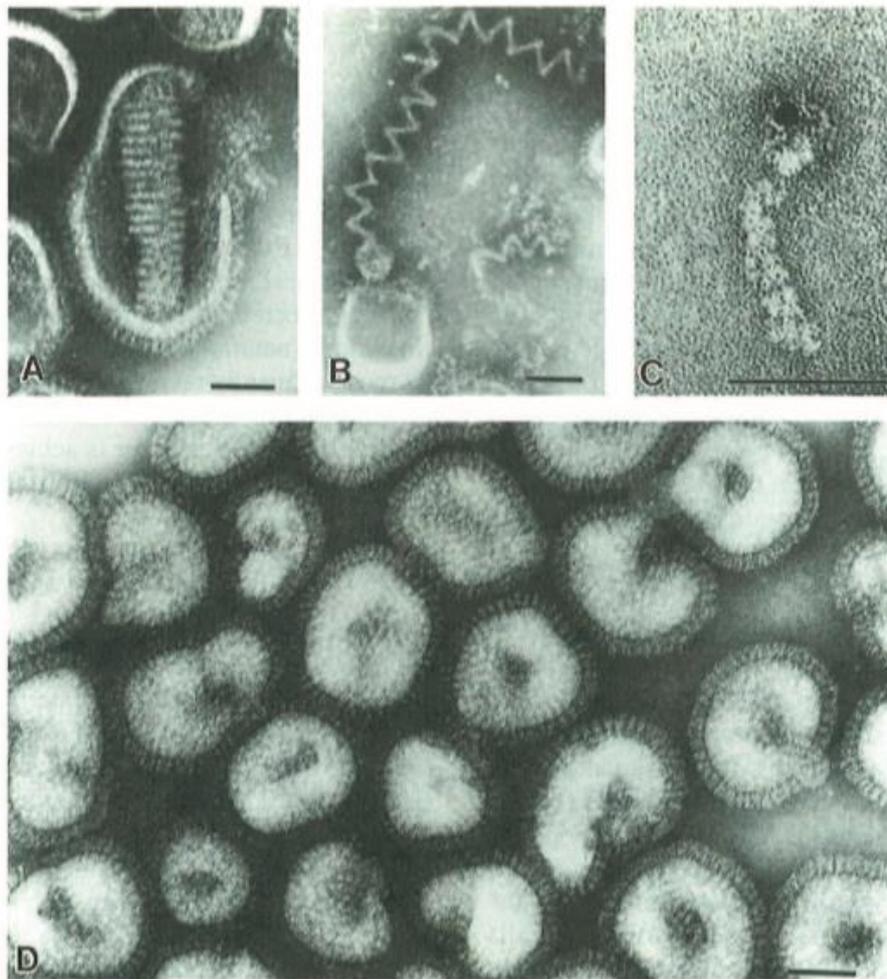


Figure 4 : Structure du virus de la grippe A en microscope électronique A–C illustre la structure des composants internes: les complexes ribonucléoprotéiques observés individuellement (C) ou observés groupés et formant des structures hélicoïdales (A et B). D : vue d'ensemble des virions illustrant l'apparence pléomorphe des virions et les spicules de surface

#### 4. Organisation du Génome et Protéines Virales

Les virions de grippe A et B contiennent 8 segments distincts d'ARN alors que ceux de grippe C n'en contiennent que 7 (pas de NA) (Figure 5). Le segment 1 d'ARN code pour la protéine basique 2 (PB2), le segment 2 pour la protéine basique 1 (PB1), le segment 3 pour la protéine acide (PA), le segment 4 pour le HA, le segment 5 pour la nucléoprotéine (NP), le segment 6 pour la NA, le segment 7 pour les protéines de matrice 1 (M1) et 2 (M2), et le segment 8 pour la protéine non-structurale 1 (NS1) et 2 (NS2).

La taille des segments d'ARN varie d'environ 0.9 à 2.3 kb. Les 12 premiers (en 5') et 13 derniers nucléotides (en 3') de tous les segments d'ARN sont très conservés et jouent le rôle de promoteur pour leur transcription. Chaque segment viral est lié dans le virion aux NP, formant ainsi les ribonucléoprotéides (RNP). Ces dernières sont liées aux protéines PB1, PB2 et PA qui forment ainsi le 'polymerase complex' qui permet la transcription et la synthèse des ARN viraux.

L'HA permet l'attachement du virion en se fixant aux récepteurs des cellules infectées (acides sialiques) et permet la pénétration du virus dans la cellule en fusionnant les membranes de l'enveloppe virale avec celles des endosomes. La NA permet la libération des virions [12]

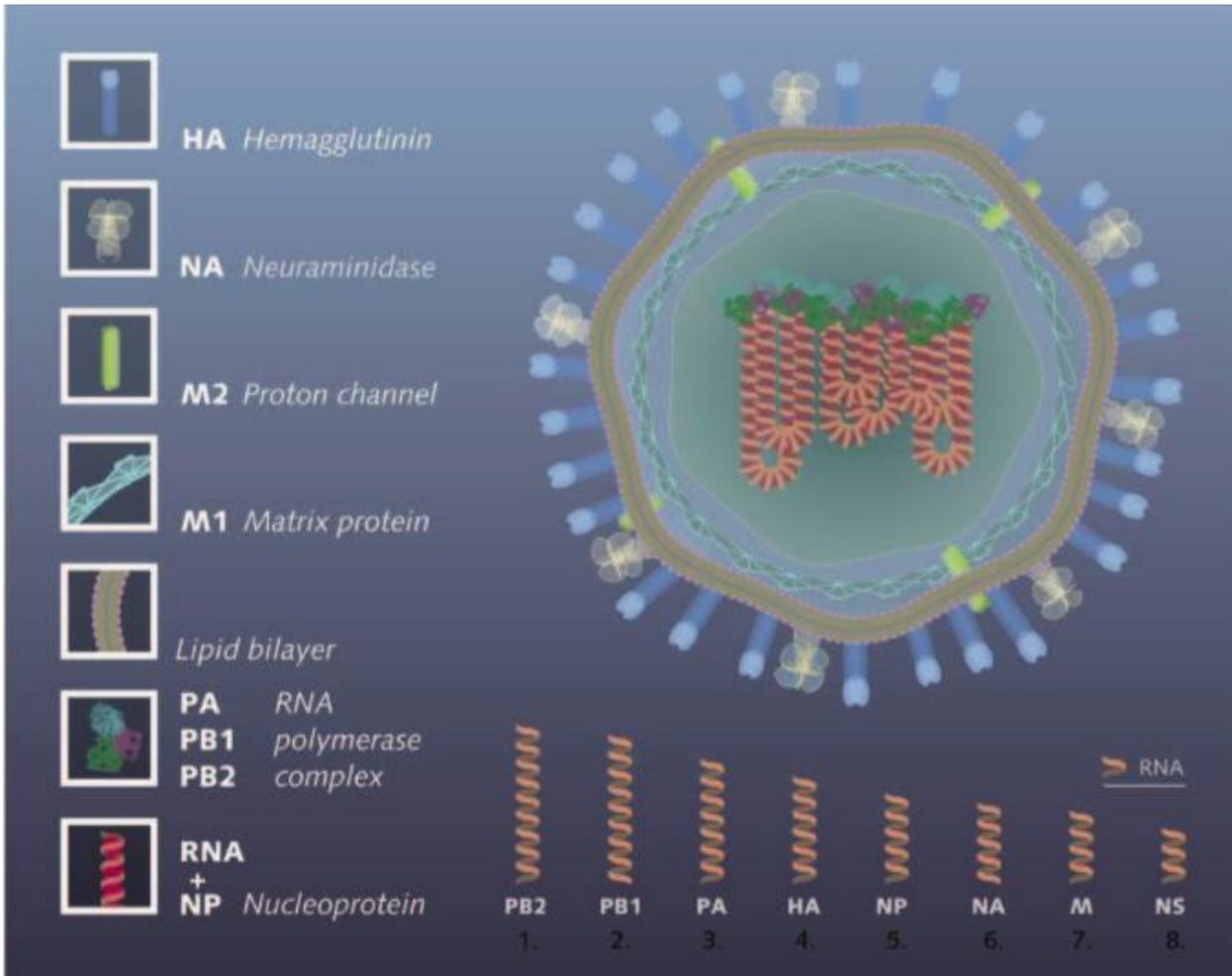


Figure 5 : Organisation du génome et protéines virales dans le virion Influenza (Mc Hardy & Adams, 2009)

## 5. Cycle de réplication virale

L'attachement du virion se fait grâce à l'HA qui se lie aux acides sialiques à la surface des cellules, puis le virion rentre dans la cellule par endocytose. La vésicule fusionne ensuite avec des endosomes de plus en plus matures, ce qui entraîne l'acidification de cette dernière. Pour les virus de la grippe A, les canaux ioniques M2 jouent également un rôle dans l'acidification des vésicules. La fusion des membranes opère à faible pH grâce à un changement de conformation des glycoprotéines d'HA. Après leur dissociation avec les NP, les segments d'ARN sont transcrits et synthétisés

dans le noyau à l'aide, entre autres, du complexe formé par les protéines PB1, PB2 et PA. Suivant deux phases, une précoce et une tardive, les différentes protéines virales sont synthétisées soit dans le cytoplasme soit dans le réticulum endoplasmique, certaines subissent une maturation, puis elles permettent l'assemblage des virions. Enfin, la NA joue un rôle grâce à son activité catalytique dans la libération des virions.

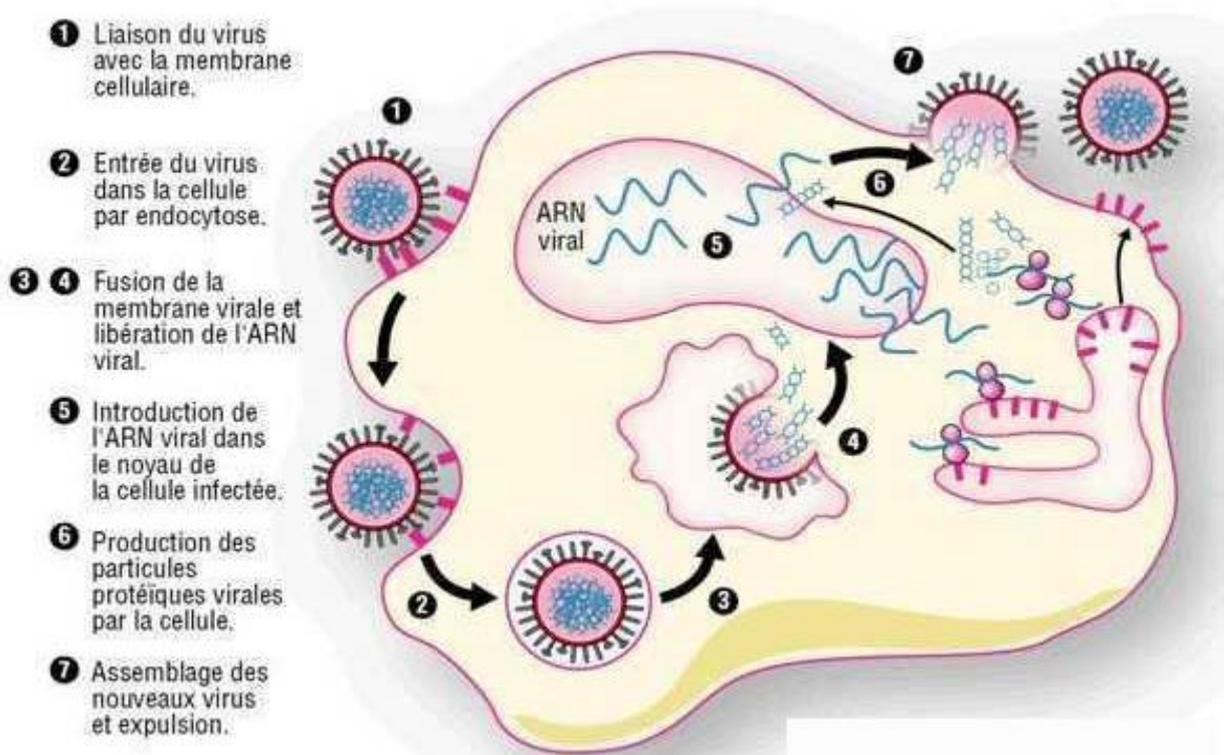


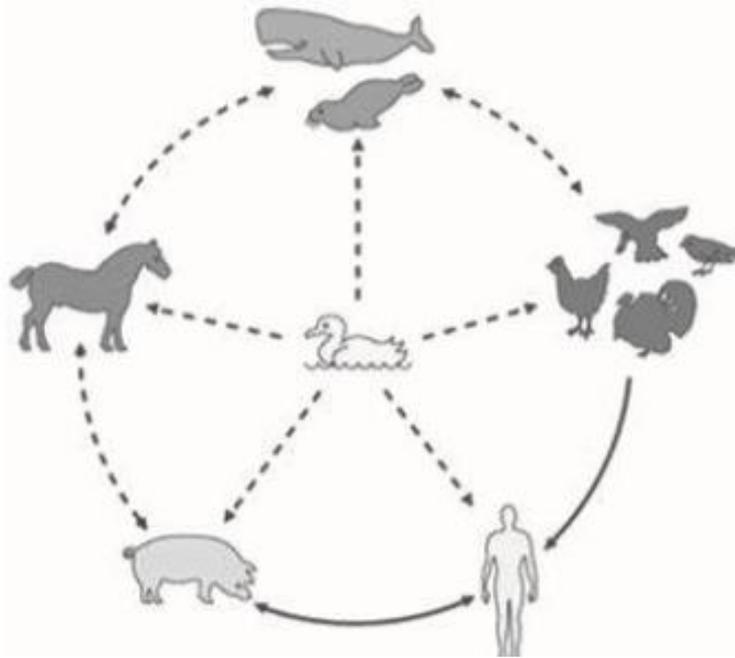
Figure 6 : Schéma montrant le déroulement du cycle de réplication du virus de la grippe [12]

## 6. Ecologie

Les virus de la grippe sont présents sur l'ensemble du globe terrestre. Le virus de la grippe A infecte les oiseaux, l'homme, les chevaux, les porcs, les phoques, les baleines et d'autres espèces de mammifères semi-aquatiques. Les virus de la grippe B étaient connus pour être strictement humains jusqu'en 1999, date à laquelle un virus B a été isolé chez un phoque aux Pays-Bas, puis des études sérologiques ont montré qu'environ 2% de cette espèce avaient des anticorps dirigés contre ces virus [17]

Les virus de la grippe C infectent les hommes et semblent infecter les porcs bien qu'aucun lignage spécifique pour ces derniers n'existe. Les études phylogénétiques des virus de la grippe A montrent que tous les lignages des gènes viraux sont apparentés à une espèce particulière.

De plus, les échanges inter-espèces semblent toucher préférentiellement certaines espèces, comme par exemple la transmission de gènes d'origine porcine à l'homme ou l'inverse. Enfin, les oiseaux d'eau sont considérés comme étant le réservoir des virus grippaux A et sont donc capables de les transmettre à tous les autres hôtes [18]



**Figure 7 : Réservoir et hôtes du virus de la grippe A [18]**

Tous les représentants des sous-types de grippe A ont été isolés chez les oiseaux d'eau, le plus souvent sauvages, incluant les canards, les oies, les sternes (hirondelles de mer), les mouettes et les goélands, mais aussi domestiques, incluant les dindes, les poulets, les cailles, les faisans, les oies et les canards [19]. La plupart des infections chez les oiseaux sont asymptomatiques [20]. Cependant, certains virus provoquent des infections parfois mortelles chez certaines espèces aviaires entraînant occasionnellement des pertes importantes chez les éleveurs de volailles [21]. Des titres élevés de virus sont excrétés par le tractus gastro-intestinal des oiseaux et les virus excrétés peuvent survivre plusieurs semaines dans l'eau. Des études ont également montré que chaque année plus de 20% des jeunes oiseaux sont infectés. Ce taux élevé d'oiseaux infectés, couplé au fait que certains oiseaux d'eau peuvent excréter du virus jusqu'à 30 jours après infection montre que la perpétuation des virus grippaux dans le réservoir aviaire est due à une circulation continue des souches virales et à une adaptation à ces hôtes qui perdure probablement depuis des siècles [22]

Les porcs sont également susceptibles aux virus de la grippe A/H1N1 et A/H3N2. La grippe a été pour la première fois observée chez le porc aux Etats-Unis durant la pandémie de 1918–1919, causée par un virus A/H1N1 [23]. Des études montrèrent que les souches étaient antigéniquement apparentées aux souches humaines, soulignant la capacité de ces virus à circuler entre le porc et l'homme [24].

Depuis, des souches porcines dérivant de ces dernières (A/H1N1 de 1918–19) circulent et sont responsables de la majorité des pathologies respiratoires du porc chaque année en Amérique du Nord. En 1976, des recrues militaires à Fort Dix aux Etats-Unis furent infectées par des souches porcines A/H1N1, ce qui déclencha une forte inquiétude à propos d'une probable pandémie de grippe porcine qui finalement n'eut pas lieu [25].

Des virus grippaux A/H3N2 circulent également chez les porcs depuis la pandémie de 1968–1969. Il a été montré que les variantes humains A/H3N2 circulent chez le porc et peuvent même persister chez ces derniers alors qu'ils ont disparus chez l'homme [26].

Ainsi, le porc fût rapidement considéré comme l'incubateur parfait permettant le réassortiment génétique des virus grippaux humains entre eux ou avec des virus porcins ou aviaires (il sert également d'hôte à ces derniers) [16].

Les chevaux sont affectés par deux sous-types de grippe A: H7N7 et H3N8. Les virus H7N7 isolés pour la première fois en 1956 semblent éteints depuis 20 ans [27]. Les virus H3N8 circulent depuis plus de cinquante ans et évoluent en causant des pandémies mondiales entrecoupées d'épidémies localisées. Actuellement, plusieurs lignages de virus H3N8 cocirculent dans le monde [27].

En 2000, un variant H3N8 équin passa la barrière d'espèces et émergea comme nouveau virus respiratoire canin [28].

Clairement, le passage du cheval au chien a eu lieu plusieurs fois indépendamment, mettant en évidence la complexité du passage de la barrière d'espèces. En effet, des chiens vivants en Australie dans 6 localités distantes de 20–60 kilomètres les unes des autres furent infectées au contact des chevaux fin 2007 [29]. L'infection chez le cheval est parfois mortelle et les épidémies sont souvent très couteuses d'où la mise au point de vaccins efficaces mais dont la protection reste très brève [30].

Enfin, la transmission des virus de grippe A semblé fréquente chez les mammifères semi-aquatiques probablement du fait de leur promiscuité avec de nombreux oiseaux d'eau. De nombreux virus grippaux ont été isolés lors de l'excès de mortalité chez les populations de phoques aux Etats-Unis : H7N7 (1979–1980), H4N5 (1983), H4N6 (1991), H3N2 (1992) [31] [16] [1 8]. Des virus de la grippe A ont également été isolés chez la baleine [32].

## **B. Histoire: les différentes pandémies**

L'histoire des pandémies fut de mieux en mieux décrite au fil des années. La première s'est déroulée en 1850, 31 pandémies sont survenues depuis.

### Des premières descriptions à 1889

En 412 avant JC. Hippocrate décrit pour la première fois le syndrome grippal.

En 404 avant JC, la chute d'Athènes est mise sur le compte d'une épidémie ayant décimé l'armée athénienne en Sicile.

Au XIIème siècle on peut lire: « Au mois de mai, une peste inflammatoire courut à travers l'occident et tous les yeux pleurèrent suite à ce cathare qui éprouva cruellement la population ».

En 1485 la « maladie qui fait transpirer » touche plusieurs centaines de milliers de personnes en Grande Bretagne.

En 1580, une pandémie provenant d'Asie atteindra l'Afrique puis l'Europe

En l'espace de six mois, elle fera 8000 morts à Rome.

Durant le XVIIIème siècle, trois pandémies sont brièvement décrites: 1729–1730, 1732–1733 et 1781–1782.

Puis au XIXème siècle, la pandémie de 1889 ou « grippe Russe » naît en Chine puis se répand rapidement vers la Russie, l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon. Elle infecte 40% de la population et on estime à un million le nombre de décès.

### La grippe espagnole: H1N1, 1918–1919

En 1918, un virus d'origine aviaire apparaît chez l'homme générant la tristement célèbre grippe espagnole [33] elle avait touché le tiers de la population mondiale environ 500 millions cas infectés dont le bilan est catastrophique avec des estimations allant de 20 à 40 millions de morts dont 2,3 millions en Europe et 165 000 en France, soit un taux de mortalité de 2,5%. [34]

L'appellation « grippe espagnole » n'a aucun rapport avec l'origine de la pandémie ou sa gravité en Espagne, mais l'Espagne est un pays neutre pendant la Première Guerre Mondiale et les médias espagnols furent donc plus enclins à couvrir l'événement mais surtout à ne pas cacher son caractère meurtrier, ne craignant pas de montrer une faiblesse face à l'ennemi. Cette pandémie serait apparue simultanément au printemps 1918, en Europe, aux Etats Unis et en Asie.

Elle est remarquable par son incidence élevée chez les sujets jeunes (15– 35 ans) et sans comorbidité. Les moins de 65 ans représentent 99% de la surmortalité due à la grippe.

Aux Etats–Unis, elle est responsable d'une diminution de l'espérance de vie de 15 ans.

Le virus de la grippe ou influenza ne sera isolé qu'en 1931, chez le porc par Richard Shope puis en 1933 par l'équipe du National Institute for Medical Research de Londres chez l'homme. [35]

### La grippe « asiatique » de 1957, A (H2N2)

En 1957 apparaît un nouveau sous–type H2N2 qui est à l'origine de la pandémie dite « asiatique » et dont le bilan fera état de deux millions de morts. Le taux de mortalité est compris entre 1,3 et 3,5 pour 1000 gripes. Les moins de 65 ans ne représentent que 36% de la surmortalité liée à la grippe et contrairement à la pandémie de 1918, les personnes cibles sont les jeunes enfants et les personnes âgées chez qui on note la majorité des décès. [36]. On assiste alors aux prémices de la surveillance épidémiologique avec la mise en route d'une surveillance accrue et l'identification du sous–type viral entraînant la préparation d'un vaccin spécifique.

Cette surveillance permet à l'OMS de noter la prévalence des déclarations des cas groupés suite à divers rassemblements (conférences, festivals, camps militaires,

écoles). Les complications à type d'infections respiratoires basses sont également prises en compte et on découvre l'entité de pneumonie grippale.

### **La grippe de Hong Kong, 1968: A(H3N2)**

Elle naît en Asie du Sud Est (région de Canton). Sa diffusion internationale fut plus longue que celle des pandémies précédentes. Elle est caractérisée par ses taux de mortalité très variables selon les différentes parties du globe. Le virus diffère de celui de la grippe asiatique uniquement par son type d'hémagglutinine [37]. La prise en charge des malades s'est améliorée, ce qui contribue à la réduction de la mortalité.

### **La grippe porcine, 1976: l'origine de la peur du syndrome de Guillain Barré**

Fin janvier 1976, une épidémie atteignant les voies respiratoires basses est détectée dans le New Jersey. Mi-février, le laboratoire du CDC identifie une souche H1N1 d'origine porcine n'ayant pas circulé depuis 50 ans. [38] La crainte d'une pandémie imminente est à l'origine d'une décision de vaccination de masse. La première dose de vaccin est disponible sept mois et demi plus tard et sera administrée à partir d'octobre 1976 à quarante millions de personnes. Dans l'intervalle, aucun cas de grippe due à cette souche n'a été diagnostiqué ! Dès novembre, on assiste à l'apparition de 500 cas de syndrome de Guillain-Barré (dont 25 décès) [39] chez des personnes vaccinées. Le programme de vaccination est abandonné et perd toute crédibilité devant le seul cas mortel de grippe recensé.

### **La grippe russe, 1977**

En mai, un virus H1N1 est isolé en Chine du Nord, il se répand rapidement en touchant les enfants et les jeunes adultes. Cette pandémie sera qualifiée de bénigne devant la symptomatologie classique de grippe [40].

### **Pandémie de la grippe A(H1N1) 2009**

En avril 2009 le ministère de la Santé du Mexique rapporte une augmentation

du nombre de cas de pneumonie chez les jeunes adultes. Un nouveau virus influenza (H1N1) d'origine porcine est identifié [41]. Ce virus résulte du réassortiment de deux souches porcines dont l'une est une souche résultante d'un triple réassortiment contenant des fragments originaires du virus humain H3N2, du virus de la grippe aviaire et de la grippe porcine [3]. Rapidement de nouveaux cas sont recensés dans quasiment tout le pays et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclare l'état de pandémie le 11 juin 2009. Cette pandémie a débuté dans l'hémi-sphère Nord durant la fin du printemps et le début de l'été puis a décliné en intensité. Peu de temps après le début de l'hiver austral, l'épidémie a touché l'hémisphère sud avec en Australie et en Nouvelle-Zélande huit fois plus de cas par habitant qu'aux Etats-Unis [57]. Au 30 octobre 2009, 4932 patients ont été hospitalisés et on dénombre 187 morts dans ces deux pays. Au 14 janvier 2010, l'OMS dénombre plus de 12 800 décès dans 208 pays.

**Tableau 1 : l'histoire des pandémies de grippe.**

- 412 avant JC	Hippocrate: épidémies d'allure grippale
1918	Grippe espagnole (H1N1) (pandémie la plus sévère)
1931-1933	Isolement 1er virus grippal porcin et humain (H1N1)
1957-1958	Pandémie de grippe asiatique (H2N2) «asian-flu»
1968	Pandémie de grippe de Hong-Kong (H3N2)
1977	Epidémie grippe russe: réémergence H1N1
Depuis 1977	Co-circulent deux sous-types A chez l'homme : H1N1 et H3N2
1996	Grippe aviaire (oie en Chine) H5N1: «grippe du poulet»
1997	Extension grippe aviaire à Hong-Kong et 1er cas humain
1999	H9N2 grippe poulet cas humains en Chine
2003	H7N7 mouettes cas humains Pays-Bas (conjonctivites et grippe)
2003-2004	H5N1 de nouveau (Vietnam) extension mondiale
2005	1er cas humain de transmission virus porcin H1N1

# MATERIELS ET METHODES

## **1. Lieu de l'étude:**

Suite à la déclaration des premiers cas au Maroc, une commission ministérielle a été chargée d'organiser les structures hospitalières. L'étude a été menée au sein du service de réanimation polyvalente A1 et au niveau service d'isolement qui a été réaménagé pour prendre en charge les patients infectés par le virus de la grippe A (H1N1) au sein de l'hôpital des spécialités au niveau du CHU Hassan II.

## **2. Type d'étude:**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, celle ci est menée au sein du service de réanimation polyvalente A1 du CHU HASSAN II Fès, portant sur l'analyse de 10 dossiers de patients ayant été hospitalisés pour une infection par le virus de la grippe A (H1N1) prouvés par des prélèvements buccaux ou nasaux, cette étude était étalée sur une période de deux mois (début Janvier 2019 – fin Février 2019)

### **Critères d'inclusion:**

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 au service de réanimation polyvalente A1 du CHU HASSAN II à Fès, Maroc.

Patient admis au service d'accueil des urgences du CHU HASSAN II ou bien transférés d'une autre structure publique ou privée présentant un test rapide positif au virus de la grippe de type A ou ayant bénéficié d'une recherche de sous-type (H1N1) du virus de la grippe A par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé durant la période suscitée.

Le prélèvement était réalisé devant une suspicion clinique.

### **3. Critères d'exclusion:**

Les patients initialement adressés pour un syndrome grippal et chez qui le test rapide et la PCR étaient négatifs ont été exclus.

### **4. Contraintes de l'étude:**

Des difficultés ont été rencontrées lors de l'analyse des dossiers, notamment les dossiers incomplets, et l'insuffisance des données cliniques et gazométriques à l'admission aux urgences.

### **5. Analyse statistique des données:**

Notre analyse a porté sur la statistique descriptive (fréquence, pourcentage, moyenne, écart type) et sur l'analyse du tableau de contingence.

Le seuil de signification retenu a été fixé à  $p < 0,05$ . L'analyse des données était effectuée par le Logiciel SPSS 20.0.

### **6. Considérations éthiques:**

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

# RESULTAT

## A. Etude descriptive

### 1. Caractères épidémiologiques

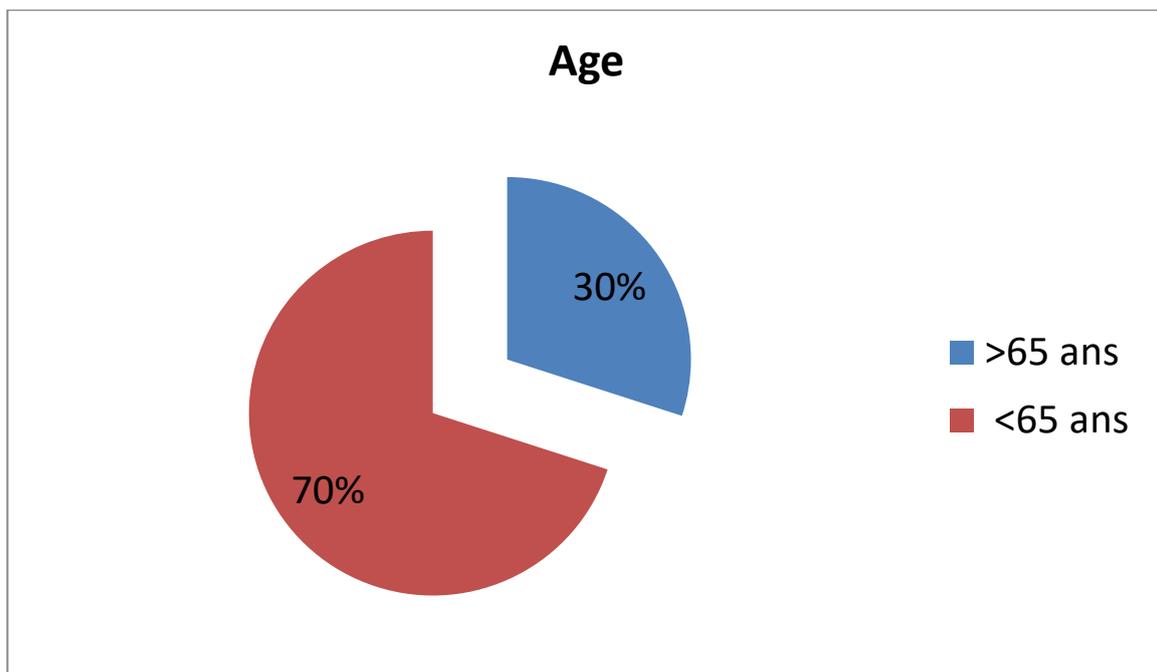
Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au sein du service de réanimation polyvalente A1 du CHU HASSAN II Fès, portant sur l'analyse de 10 dossiers de patients ayant été hospitalisé pour atteinte respiratoires grave à la suite d'une infection par le virus de la grippe A (H1N1) prouvée par des prélèvements buccaux ou nasaux, étalée sur une période d'un mois allant du 18 Janvier 2019 au 18 Février 2019.

#### a. L'âge :

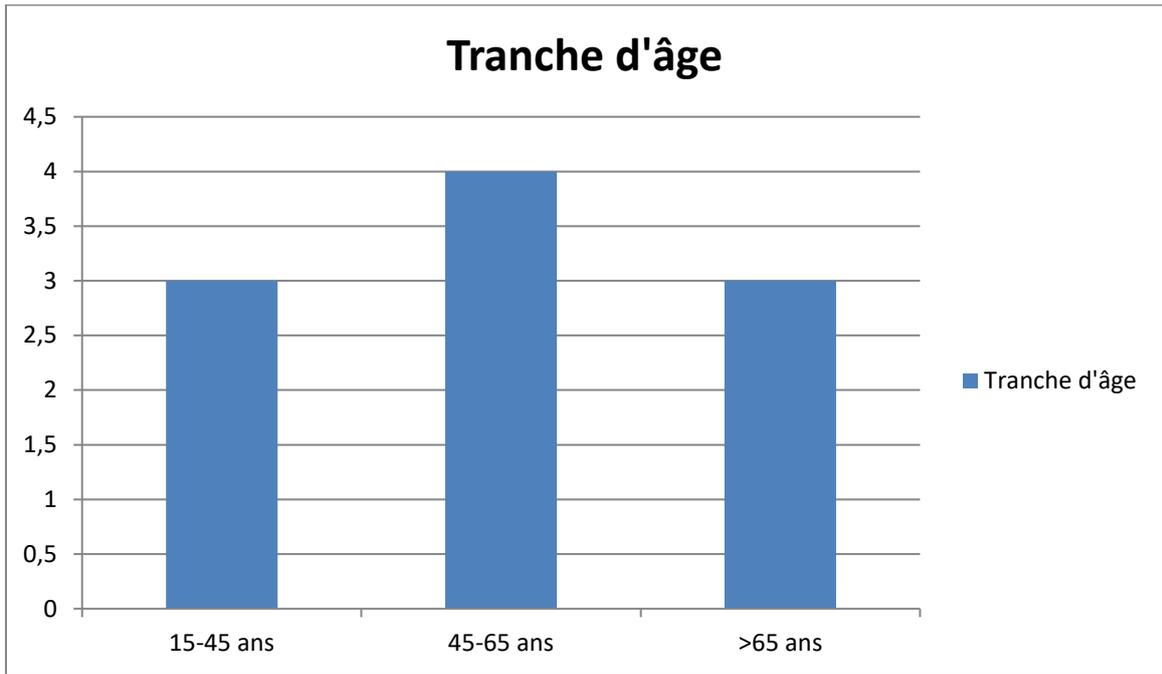
L'âge médian de notre étude était de 51 ans, (les âges extrêmes étaient compris 17 –79 ans).

70% de nos patients avaient un âge <65 ans

La tranche d'âge supérieure à 65 ans représentait 30% de l'ensemble des cas recensés.



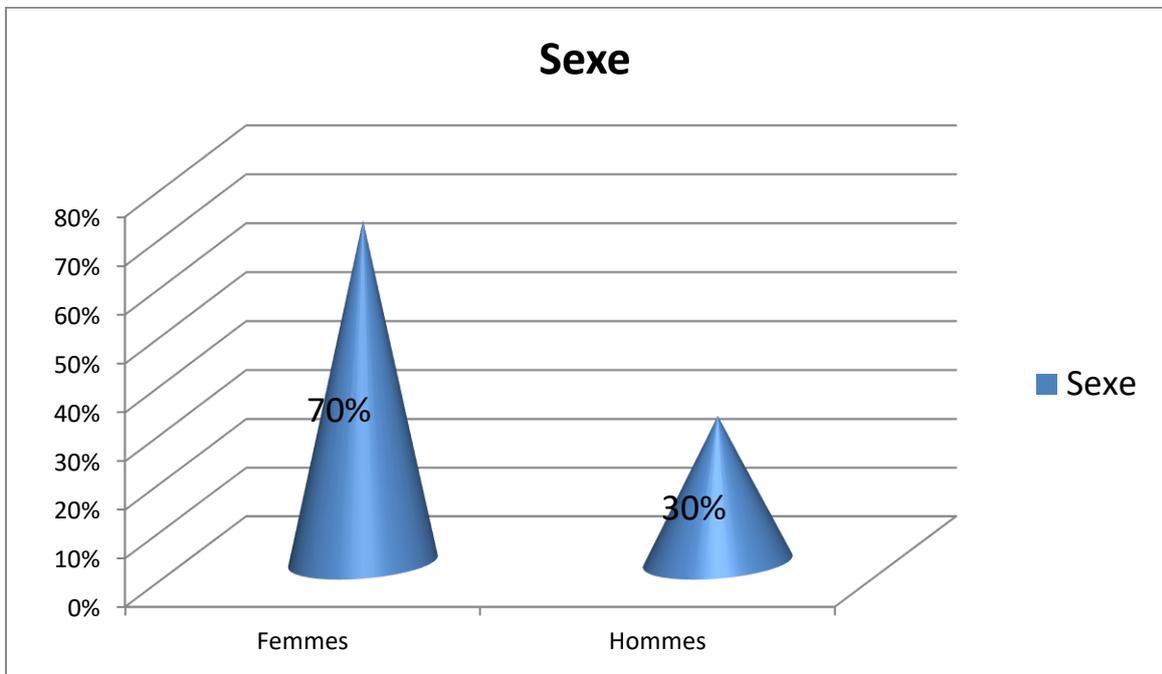
Graphique 1: Répartition en fonction d'âge



**b. Le sexe :**

Dans notre série nous avons noté une prédominance féminine avec 70% de femmes, et 30% d'hommes.

Le sexe ratio était de 2 F/H.



Graphique 2: Répartition en fonction du sexe

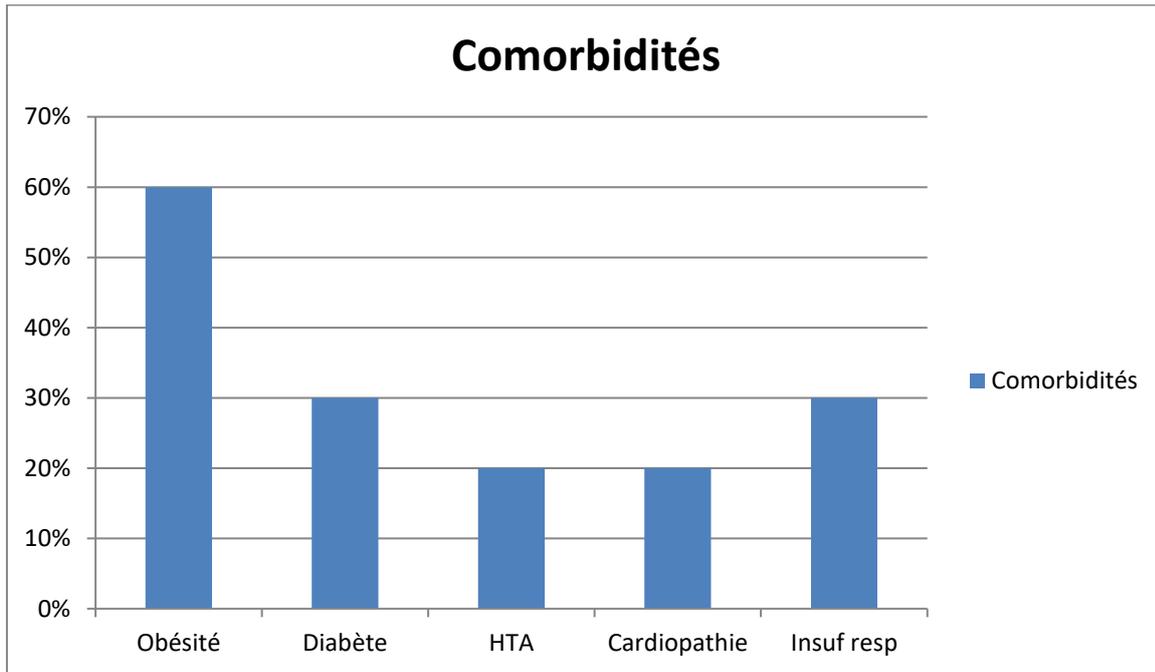
c. Comorbidités :

Dans notre série 80 % des cas avaient des antécédents pathologiques.

L'étude des dossiers des 10 patients a révélé que 3 malades soit 30 % avaient un diabète insulino-dépendant, 2 malades soit 20% avaient une hypertension artérielle sous traitement, 2 malades soit 20% avaient une cardiopathie ischémique sous traitement, 3 malades soit 30% avaient une insuffisance respiratoire chronique.

L'obésité était la comorbidité la plus retrouvée chez 60% des cas.

Antécédents pathologiques	Cas	Pourcentage
Obésité	6	60%
Diabète	3	30%
HTA	2	30%
Cardiopathie	2	20%
Insuffisance respiratoire	3	30%



Graphique4 : répartition des comorbidités

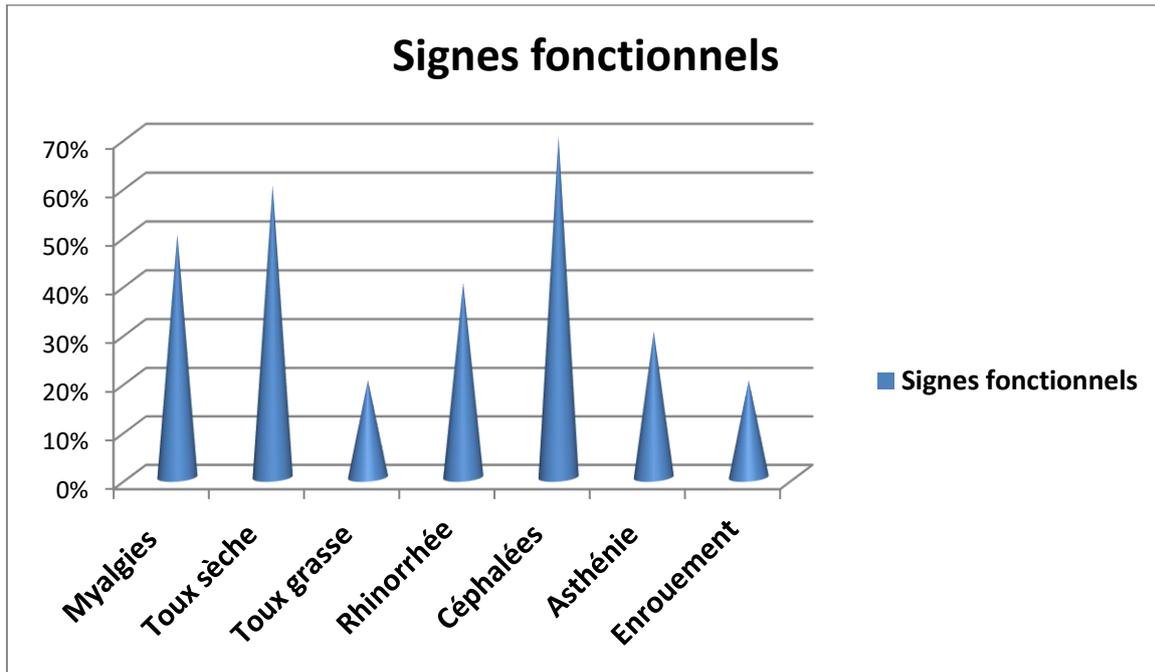
## 2. Profil clinique :

### a. Signes fonctionnels

A l'exploitation des dossiers, nous avons noté les signes suivants :

Un syndrome grippal a été retrouvé chez 90 % de nos patients

- les courbatures avec myalgies ont été présentes chez (50 %)
- une toux sèche chez 6 cas (60%)
- une toux grasse chez 2 cas (20%)
- Les rhinorrhées chez 4 cas (40%)
- Les céphalées aiguës chez 7 cas (70%)
- Une asthénie générale chez 3 cas (30%)
- Enrouement chez 2 cas (20%)



Graphique 4: Répartition des signes fonctionnels.

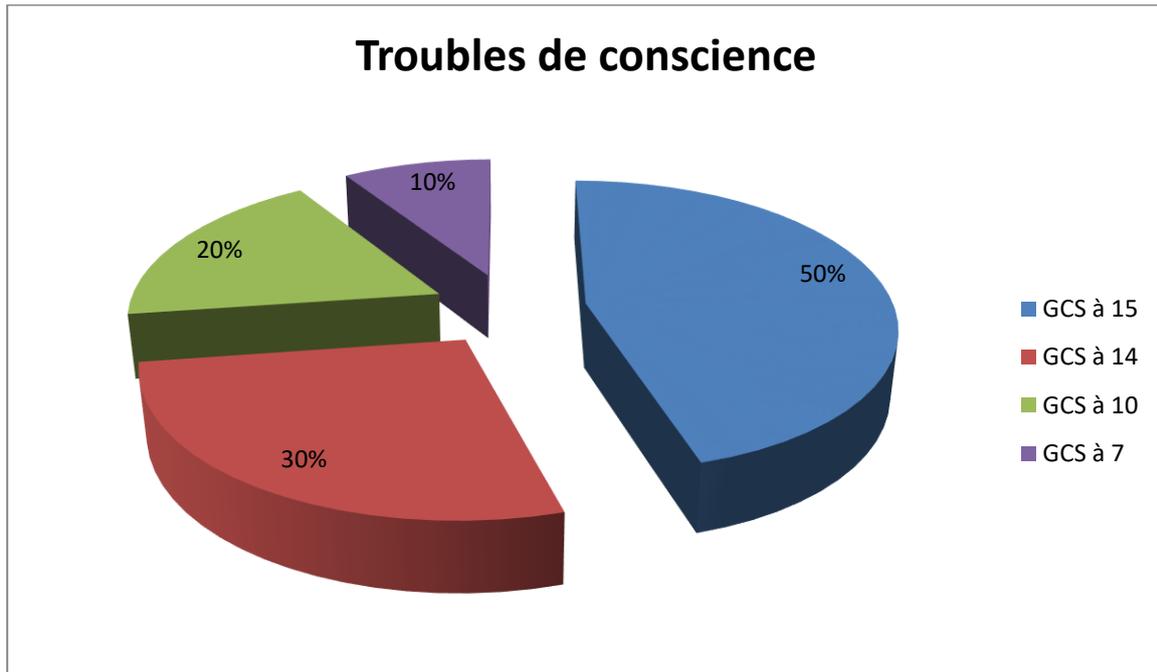
**b. Signes généraux**

– Signes neurologiques

L'état neurologique des patients a été apprécié par le GCS (Glasgow Coma Scale).

L'exploitation des 10 dossiers avait révélé

- 5 patients avaient un GCS à 15 (soit 50%)
- 3 patients avaient un GCS à 14 (soit 30%)
- 2 patients avaient un GCS à 10 (soit 20%)
- 1 patient avait un GCS à 7 (soit 10%)



Graphique5: Etat de conscience des patients

– Signes respiratoires

La fréquence respiratoire a été en moyenne de 25 cycles par minute et a varié entre 16 et 36 cycles par minute (polypnée).

La saturation artérielle a été en moyenne de 88 % et a varié entre 39 % et 93 %.

Les signes de lutte ont été retrouvés chez 8 patients (soit 80%).

La cyanose a été retrouvée chez 7 patients (soit 70%).

– Signes hémodynamiques

La fréquence cardiaque a été en moyenne de 102 battements/minute avec un minimum de 70 battement/minute et un maximum de 154 battement/minute.

L'instabilité hémodynamique a été retrouvée chez 2 patients et a nécessité le recours à un vasopresseur (soit 20 %).

– La fièvre

La fièvre a été retrouvée chez 9 patients (soit 90%)

**c. Examen physique:**

– Examen pleuropulmonaire :

L'examen pleuropulmonaire a été anormal chez 8 patients :

- Râles crépitant : chez 4 patients (40%).
- Râles sibilants : chez 3 patients (30%).
- Syndrome d'épanchement liquidien : chez 1 patient (10%).

– Examen cardiovasculaire :

L'examen cardiovasculaire a retrouvé des signes d'insuffisance cardiaque droite chez 10 % des malades.

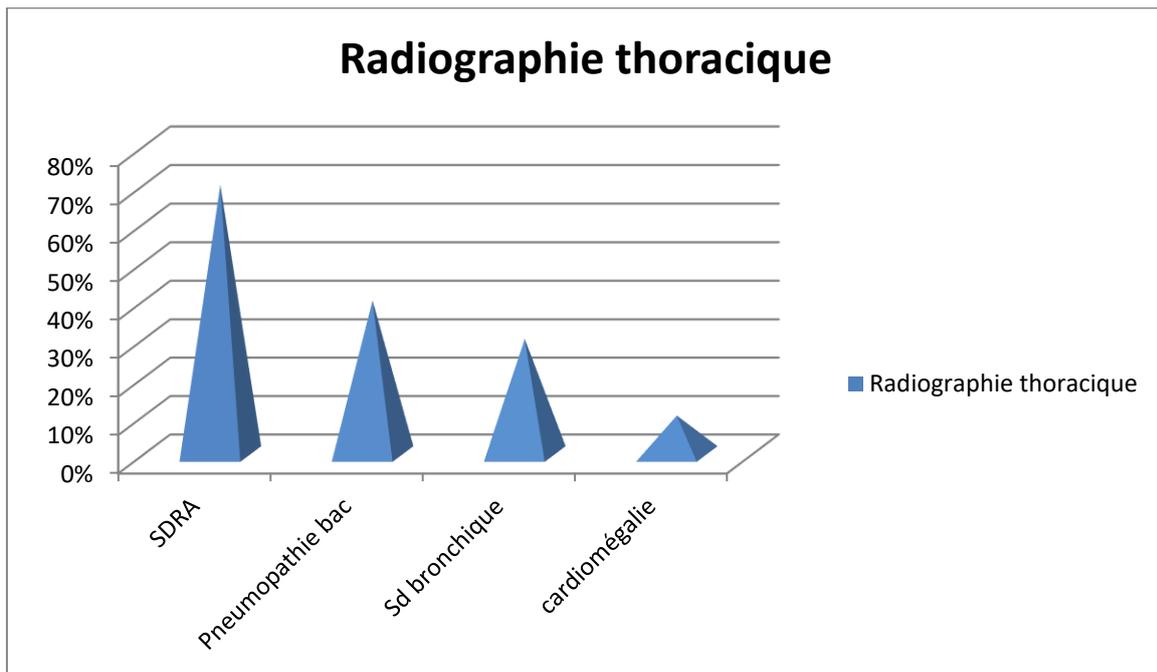
**3. Profil para-clinique:**

**a. Radiographie thoracique standard de face:**

Une radiographie thoracique a été réalisée chez 10 patients (soit 100%).

Celle-ci a montré des opacités alvéolaires bilatérales en faveur d'un SDRA chez 7 patients (soit 70%), des opacités alvéolaires unilatérales en faveur d'une pneumopathie bactérienne chez 4 patients (soit 40%), un syndrome interstitiel a été noté chez 3 patients (soit 30%) faisant évoquer un syndrome bronchique ; une distension thoracique ainsi que des anomalies de la silhouette cardiaque ont été retrouvées chez un seul patient.

Anomalies radiologiques	Cas	Pourcentage
Opacités alvéolaires bilatérales (SDRA)	7	70%
Opacités alvéolaires unilatérales	4	40%
Syndrome interstitiel	3	30%
Distension thoracique	1	10%



Graphique 7: Anomalies radiographiques du thorax

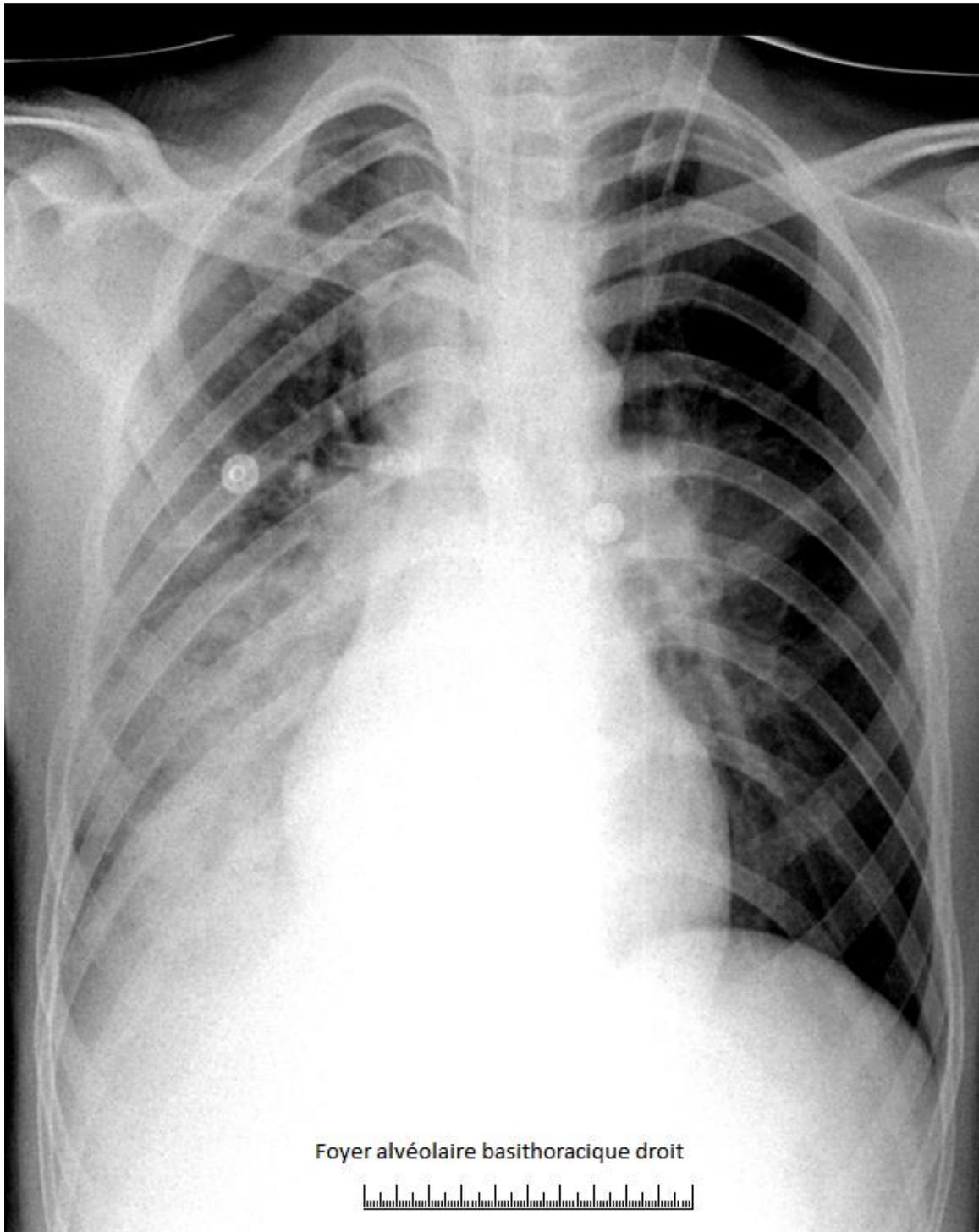


Figure 8 : Image de radiographie standard du thorax réalisée en position debout montrant un foyer alvéolaire basal thoracique droit

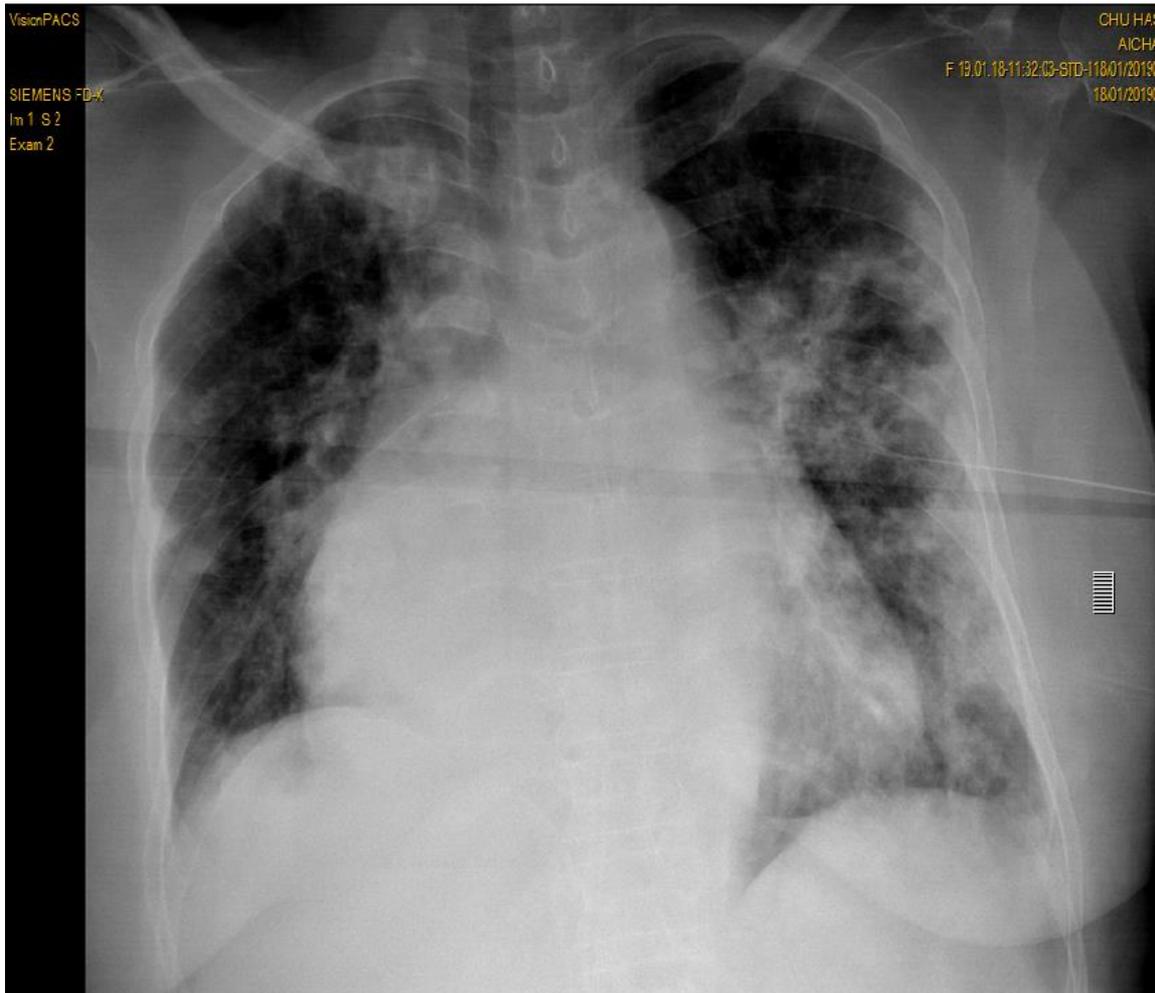


Figure 11 : Image de radiographie standard du thorax réalisée au lit du malade montrant des foyers alvéolo–interstitiels plus marquée à gauche réalisant un aspect de poumon sale.

**b. Prélèvement nasal et pharyngé :**

Pendant la période de notre étude, l'infection au virus de la grippe A H1N1 a été suspectée chez 170 patients qui ont consulté aux urgences du CHU Hassan II d'emblée ou ont été transférés d'une autre structure médicale, à leur admission, tous ces patients ont bénéficié d'un prélèvement nasal et buccal, à l'aide de deux

écouvillons. Après avoir rempli la fiche d'investigation d'infection respiratoire aigüe sévère fournie par le ministère de la santé (ANNEXE 2)

Dans notre série, les prélèvements naso-pharyngés réalisés ont été positifs chez 10 cas soit 100 % des admissions. La RT-PCR avait objectivé la présence du sous type H1N1 chez 9 patients et le sous type H3N2 a été retrouvé chez un seul patient.

**c. Gazométrie artérielle :**

Une gazométrie artérielle a été réalisée chez nos patients à leur admission objectivant une hypoxie sévère avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 dans 50% des cas.

Anomalies	cas
PH <7,35	7
PaO <sub>2</sub> <50mmhg	4
PaCO <sub>2</sub> >45mmhg	4
Lactate > 2	3
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150	5

	Cas	Pourcentage
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >250	2	20%
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 250-150	3	30%
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150	5	50%

**d. Bilan biologique :**

Le bilan biologique demandé systématiquement chez tous nos patients a compris un hémogramme sanguin, CRP, Ionogramme sanguin, ainsi que d'autres analyses en fonction des cas avec la mise en évidence :

- A l'hémogramme, une hyperleucocytose à Polynucléaires neutrophiles a été retrouvée chez 7 patients (soit 70%).
- CRP a été positive chez 7 patients (soit 70%).
- A l'ionogramme sanguin, une insuffisance rénale aigüe a été notée chez 5 patients soit 50% dont un présentant une hyperkaliémie traitée médicalement sans avoir recours à l'hémodialyse.
- La cytolysé hépatique a été présente chez une seule patiente soit 10%.
- Les D-dimères ont été positives chez 4 patients.
- La troponine a été positive chez 4 patients.
- La pro-BNP a été demandée chez 6 patients avec un taux supérieur à 200 pg/ml chez 2 patients.

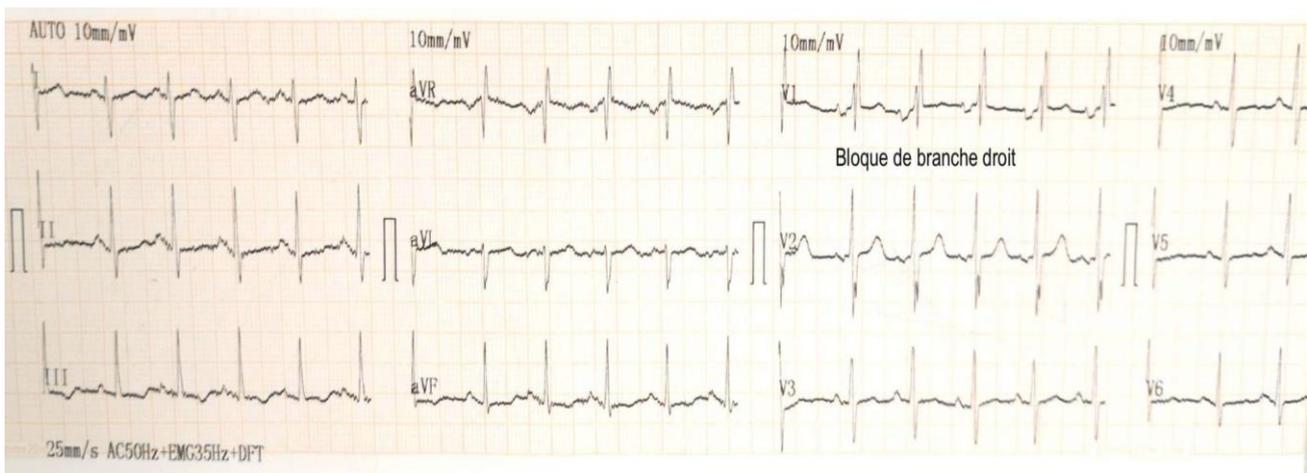
	Cas	Pourcentage
GB (hyperleucocytose)	7	70%
CRP (positive)	7	70%
IRA	5	50%
Cytolyse hépatique	1	10%
Troponine (positive)	4	40%
D-dimère >500	4	40%

**e. Prélèvement distal protégé PDP**

Le prélèvement distal protégé est un prélèvement des sécrétions pulmonaires à l'aveugle ou guidé par fibroscopie, c'est est un moyen permettant le diagnostic des pneumopathies nosocomiales chez le patient ventilé. Le PDP a été fait chez 3 patientes (30%) dont la culture avait objectivé une Coccobacille Gram négative (*Haemophilus influenzae*) chez le premier patient, un diplocoque à Gram positive (*Streptococcus pneumoniae*) chez le 2<sup>ème</sup> et une négative chez le 3<sup>ème</sup>.

**f. L'électrocardiogramme :**

L'ECG a été normal chez 7 patients et des anomalies que chez 3 patients type bloc de branche droite et des troubles de repolarisation.



**Figure 12 : Electrocardiogramme montrant un bloc de branche droit**

**g. L'échographie Transthoracique**

L'échographie cardiaque a été réalisée chez 6 patients à la recherche des signes d'HTAP. L'étude de la FVG a objectivé une FE qui a été comprise entre 35% et 70%.

**h. Tomodensitométrie du thorax**

La TDM du thorax a été demandée chez 3 patients dont les indications ont été soit une suspicion de pneumothorax antérieur ou d'embolie pulmonaire.

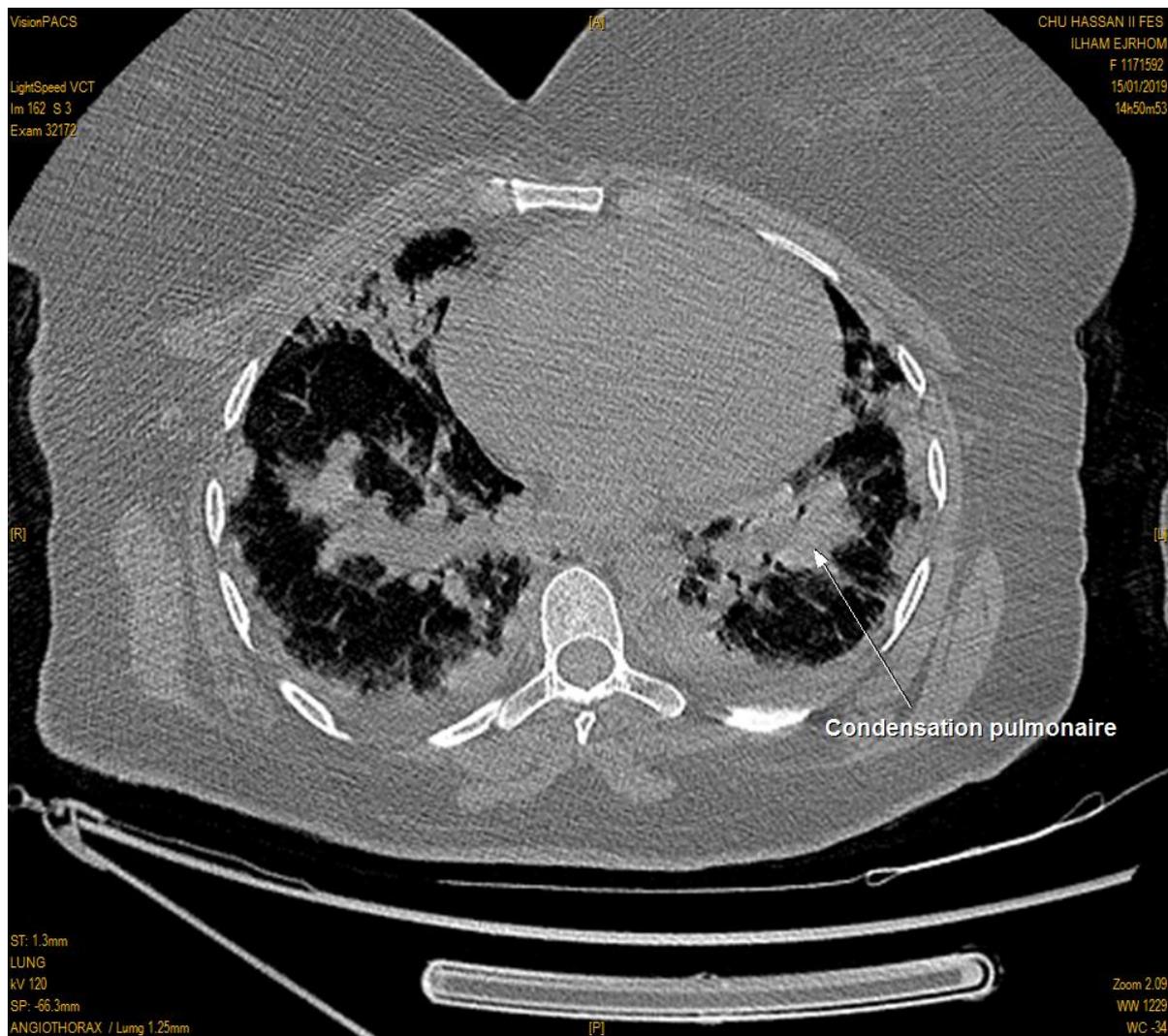


Figure 13 : Image scannographique en coupe axiale de la fenêtre médiastinale montrant une condensation centrale et périphérique du lobe inférieur gauche

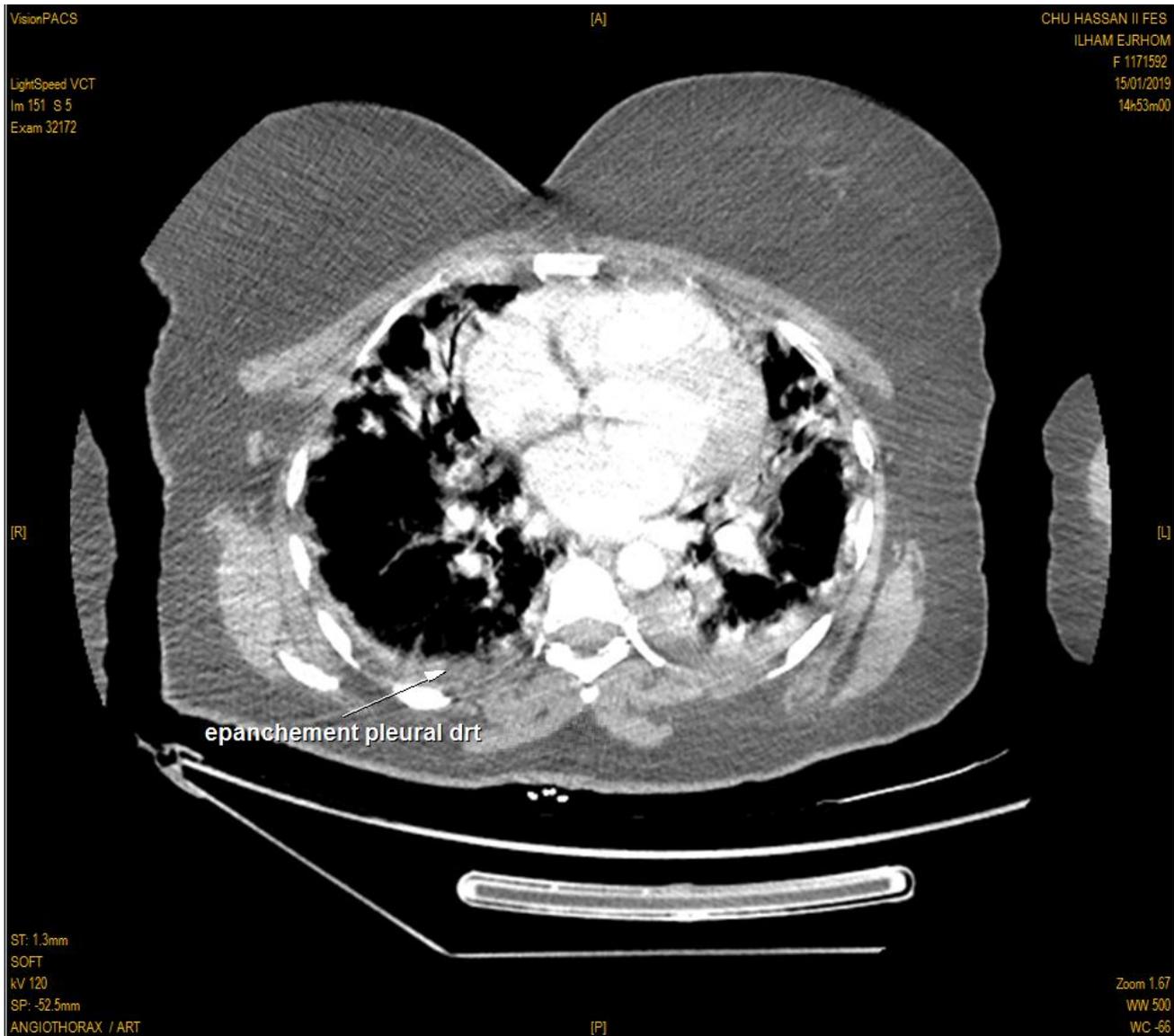


Figure 14 : Image scannographique : coupe axiale de la fenêtre médiastinale montrant un épanchement pleural minime à droite



Figure 15 : Image scannographique : coupe axiale de la fenêtre médiastinale montrant un épanchement pleural minime à droite

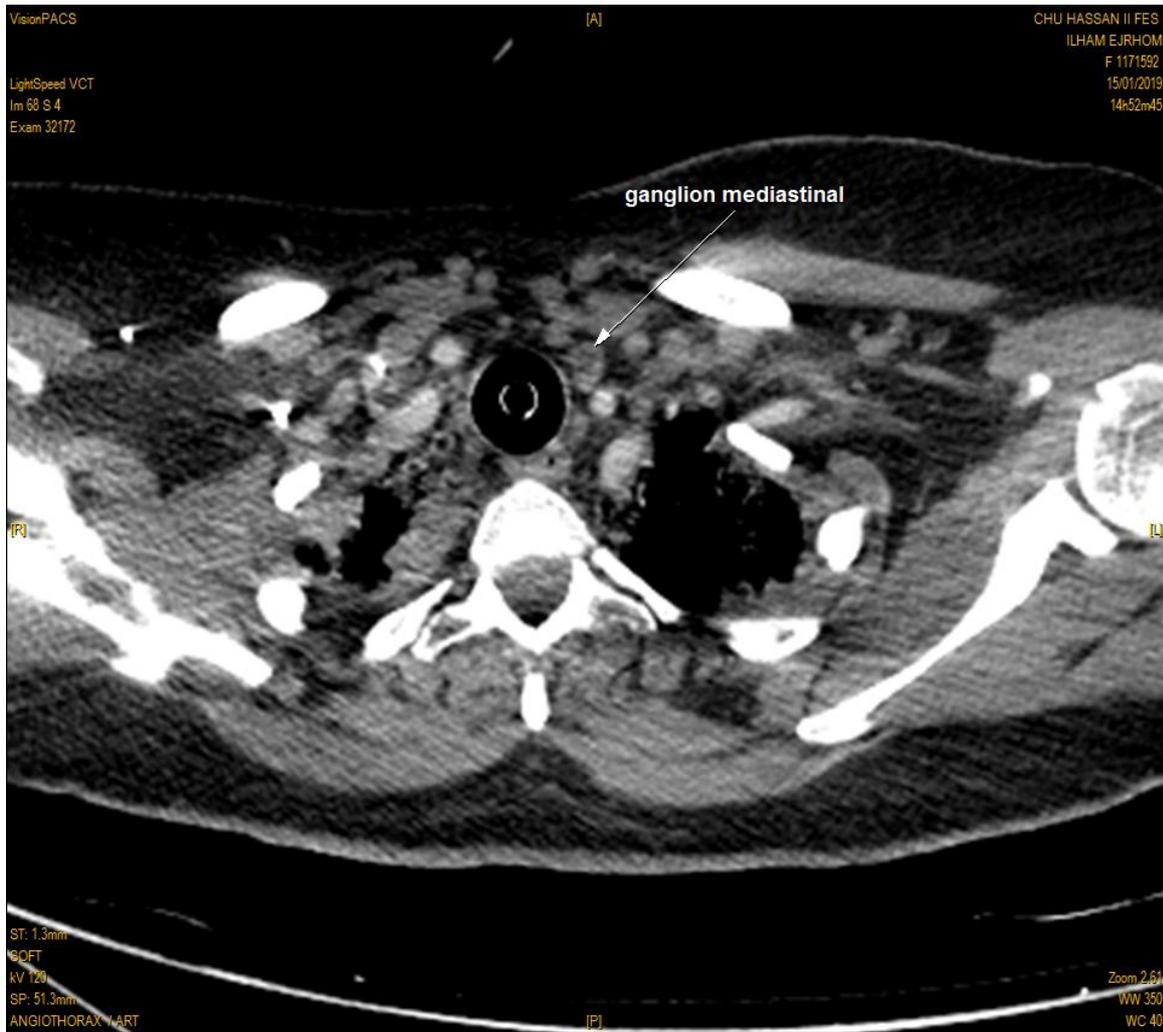


Figure 16 : Image scannographique : coupe axiale de la fenêtre médiastinale montrant un ganglion médiastinal péri trachéal gauche

#### 4. Evaluation de la sévérité

##### a. Eléments anamnestiques

80% de nos patients ont présenté au moins une comorbidité.

##### - Signes respiratoires

Les signes de lutte ont été retrouvés chez 8 patients (80%)

La cyanose a été retrouvée chez 7 patients soit 70%

La polypnée (FR<25 cycles / minute) chez 7 patients (70%). La Désaturation (Sa<90%) chez 8 patients (80%).

	Cas	Pourcentage
Signes de luttés	8	80%
Cyanose	7	70%
Polypnée	7	70%
Désaturation	8	80%

##### - Neurologique:

L'évaluation de l'état neurologique a été basée sur le score de Glasgow, 40% des malades avaient un GCS<15.

##### - Cardio-vasculaire:

L'instabilité hémodynamique a été retrouvée chez 2 patients, nécessitant le recours au vasopresseur

Des œdèmes des membres inférieurs ont été retrouvés chez 10% des malades.

##### - Eléments Gazométrique:

Acidose avec un pH inférieur à 7,35 a été retrouvé chez 7 malades (70%).

Hypoxémie (PaO<sub>2</sub><55mmhg) a été retrouvée chez 4 patients (40%).

Hypercapnie (PaCO<sub>2</sub><45mmhg) a été retrouvée chez 4 patients (40%)

	Cas	Pourcentage
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >250	2	20%
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 250–150	3	30%
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150	5	50%

### b. Scores de gravité

#### Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ANNEXE 3:

Six patients avaient un score supérieur ou égal à 2 à l'admission aux urgences avec une médiane de 4,5.

Il s'agit moins ici de prédire les chances de survie d'un patient que de simplement décrire le degré de dysfonction/défaillance d'organes. Il est basé sur l'évaluation de six systèmes. L'évolution récente a été marquée par deux principes importants:

Il existe une gradation dans le degré de dysfonction/défaillance d'organes: les scores initiaux de défaillance d'organes avaient l'inconvénient d'être binaires (défaillance d'organes présente ou absente). Par exemple, le nombre de patients souffrant d'insuffisance rénale varie considérablement en fonction de la définition (créatinine à 2 mg/dl versus besoin d'hémodialyse...);

Le degré de dysfonction/défaillance d'organes varie avec le temps. Par exemple, un patient être admis à l'USI avec une créatininémie normale peut développer une insuffisance rénale transitoire qui pourra être résolue au moment de la sortie.

**Score APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) ANNEXE 4:**

Le score APACHE, développé par William Knaus (USA) en 1981, comprenait initialement 34 mesures, pour lesquelles un score de 0 à 4 était assigné: la valeur de 0 est normale et la valeur de 4 est la plus extrême. La somme de toutes ces valeurs était l'APS (acute physiology score). La partie CHE (« chronic health evaluation ») était utilisée à placer le patient dans quatre catégories, de A à D.

La seconde version (APACHE II), développée en 1985, est simplifiée, et introduit l'âge

Le score APACHE II comprend douze paramètres simples: température, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, degré d'oxygénation, pH artériel, sodium, potassium, créatinine, hématoците, leucocytose et le score de Glasgow. Pour chaque paramètre, on prend en compte la valeur la plus anormale des 24 premières heures à l'USI.

Le score APACHE III, proposé en 1989, introduit une pondération des différents paramètres. Il comporte jusqu'à 299 points. Pour connaître le risque de mortalité, le type de population doit être introduit. L'extension complexe du système l'a retiré du domaine public, si bien qu'une contribution financière importante est exigée pour pouvoir en bénéficier. Cette évolution empêche également l'évaluation du système par d'autres investigateurs.

Dans notre série, le score APACHE II était apprécié chez les 10 patients hospitalisés au service de réanimation, la moyenne était de 15,1 avec des extrêmes compris entre 11 et 19

## 5. Prise en charge thérapeutique:

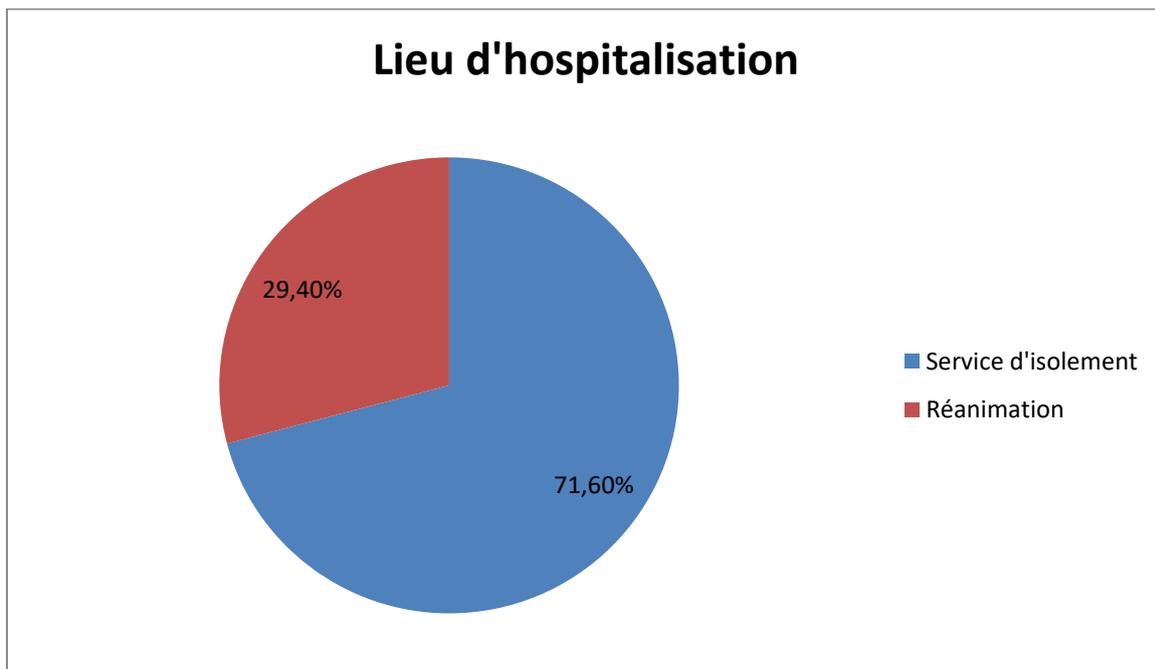
### a. Hospitalisation

Le long de la période de notre étude nous avons reçu 120 cas ayant comme symptôme un syndrome grippal. Ils ont bénéficié d'un prélèvement nasal et buccal à la recherche du virus de la grippe A (H1N1), parmi ces 120, 34 patients ont présenté un test positif au virus de la grippe A et ont été hospitalisés dans notre formation pour surveillance et éventuelle prise en charge, l'évaluation clinique a révélé initialement 10 cas graves ainsi que 24 cas ont été considérés comme non graves.

### b. Lieu de prise en charge

Afin d'augmenter la capacité d'hospitalisation, et de réduire la contamination, 24 patients considérés comme cas non graves ont été hospitalisé au sein de l'unité d'isolement.

La décision d'hospitalisation en réanimation a été basée sur la présence d'au moins un critère de sévérité anamnestique, clinique et gazométrique suscités. Les 10 patients graves ont été hospitalisé en réanimation A1 soit 29,4% des cas confirmés.



c. Traitement symptomatique

Traitement de détresse respiratoire

- Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie a été administrée chez 94,1% patients. Le débit moyen d'oxygène a été de 2,25 l/min avec un minimum de 1,5l/min et un maximum de 6l/min.

- Ventilation non invasive

On a eu recours à la ventilation non invasive chez 8 patients soit (80%) dont les indications ont été :

- Présence d'une insuffisance respiratoire aigue hypercapnique.
- Dyspnée sévère avec des signes cliniques évocateurs d'une fatigue des muscles Respiratoires.
- Hypoxie persistante malgré l'oxygénothérapie.

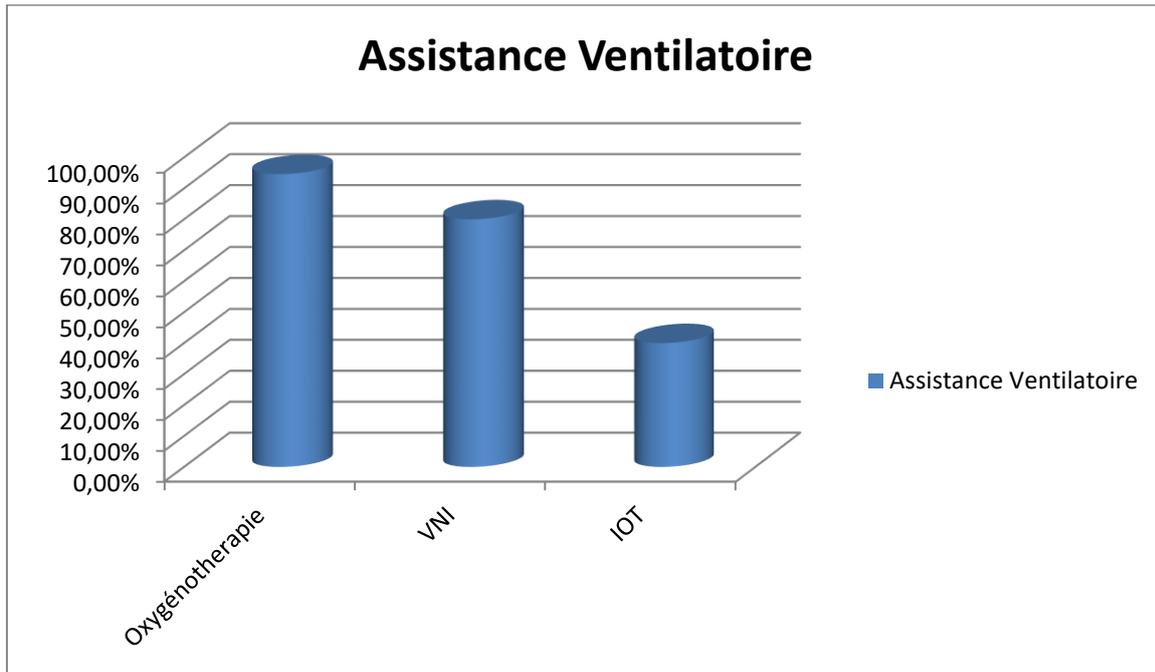
Nous avons réalisé des gazométries de façon systématique avant la mise en route de la VNI, qui est le plus souvent barométrique, utilisant un mode spontané.

Les paramètres de réglage de la VNI sont affinés en fonction de l'évolution et de la tolérance à la VNI.

- Ventilation invasive

On a eu recours à la ventilation invasive chez 40% des patients dont les indications ont été les suivantes:

- Echec de la VNI.
- Troubles de conscience avec dépression des centres respiratoires.
- SDRA sévère.
- Instabilité hémodynamique.



Graphique 9 : Traitement ventilatoire des patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A H1N1

	Cas	Pourcentage
Oxygénothérapie	10	100%
VNI	8	80%
Ventilation invasive	4	40%

- Durée de ventilation

La durée moyenne de la ventilation mécanique a été de 4 jours avec des extrêmes allant de 2 à 12 jours. La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation a été de 5 jours.

d. Traitement adjuvant :

- Les bronchodilatateurs de courte durée d'action

Seuls ou en association avec les anticholinergiques, les bronchodilatateurs de courte durée d'action ont été administrés chez 7 patients soit (70%).

Ils ont été délivrés par nébulisation toutes les 4 heures.

- L'anti cholinergique de courte durée d'action

Deux patients ont bénéficié d'une nébulisation à l'ACCA dont les indications ont été une exacerbation de BPCO et une contre-indication à BDCA.

- La corticothérapie

Une corticothérapie était instituée chez 8 patients soit (80%) : soit l'hydrocortisone à la posologie de 300 mg/j soit la méthylprednisolone à la posologie de 120 mg/j, la durée de traitement a varié entre 3 et 5 jours.

Traitement de la détresse hémodynamique

- Remplissage vasculaire

Tous nos patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire aux cristaalloïdes.

- Drogues vasoactives

Noradrénaline et Adrénaline ont été les drogues les plus utilisées dans notre contexte afin d'assurer une PAM > 65mmHg en perfusion continue par voie veineuse centrale de gros calibre à une posologie 0,3–2µg/kg/min pour la Noradrénaline et 0,01–0,1µg/kg/min pour l'adrénaline.

On a eu le recours à la Noradrénaline chez 2 patients dont un cas associé à l'Adrénaline.

- Traitement de l'insuffisance cardiaque

2 patients ont reçu le traitement de l'insuffisance cardiaque.

**e. Traitement étiologique**

- Antiviral : Zanamivir et oseltamivir

Ces nouveaux produits sont des inhibiteurs de la Neuraminidase des virus de la grippe A comme de la grippe B. Le Zanamivir est administré en pulvérisation par voie respiratoire (risque de bronchospasme chez les personnes asthmatiques) et

l'Oseltamivir per os (Tamiflu).

Ces inhibiteurs de la Neuraminidase ont une activité curative modeste sur la grippe déclarée en raccourcissant la durée des symptômes. L'activité est plus nette à titre préventif.

L'oseltamivir a été instauré chez tous nos patients, dès que possible et sans attendre le résultat du sous typage du prélèvement viral. L'administration d'oseltamivir par voie orale à la posologie de 75 mg deux fois par jour pendant cinq jours.

- Antibiothérapie

L'antibiothérapie a été administrée chez tous les patients, la décision d'introduire l'antibiotique a été basée sur des critères cliniques notamment la fièvre avec une température  $>38,5^{\circ}$ , des expectorations verdâtres, ou des critères biologiques tel qu'un syndrome inflammatoire, ou la présence d'un foyer alvéolaire systématisé soit d'allure infectieux ou secondaire à une inhalation.

Tous nos malades ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste et à large spectre que nous avons adapté par la suite en fonction des résultats bactériologiques.

La céphalosporine 3ème génération avec Quinolone (ceftriaxone + levofloxacin) a été prescrite chez tous les malades.

La durée de l'antibiothérapie a été en moyenne de 11 jours avec un minimum de 7 jours et un maximum de 15 jours.

f. Evolution

La durée moyenne de séjour a été de 5,8 jours.

L'évolution a été favorable chez 80% de nos patients :

- Amélioration de la saturation
- Un début de nettoyage radiologique

- 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.

## **B. Etude analytique:**

Facteurs prédictifs de morbi-mortalité :

Selon notre étude statistique analytique, on distingue plusieurs facteurs prédictifs de morbi-mortalité :

- L'âge > 60 ans.
- La présence de comorbidités notamment cardiovasculaire.
- Présence de signes de lutte.
- La cyanose.
- L'instabilité hémodynamique.
- Trouble de conscience.
- Présence de signes d'insuffisance cardiaque droite.
- $pH < 7,3$  à la gazométrie artérielle.

# DISCUSSION

## A. Physiopathologie de l'infection

La transmission est interhumaine et se fait par voie respiratoire par l'intermédiaire des gouttelettes riches en virus provenant de la toux ou des éternuements des sujets malades. Elle est favorisée par les lieux confinés, les fortes concentrations de population. La transmission manu-portée est également possible mais plus rare. Le virus survit 24 à 48h sur les surfaces dures et 12h sur le tissu. La durée moyenne d'incubation (période pendant laquelle le virus se multiplie dans les voies aériennes sans entraîner de symptômes) est estimée à 1,4 jour (IC 95% 1,3-1,5) [42]. La période de contagiosité débuterait 24h [43] avant le début des symptômes et durerait 4,8 jours en moyenne (IC 95% 4,31 - 5,29)

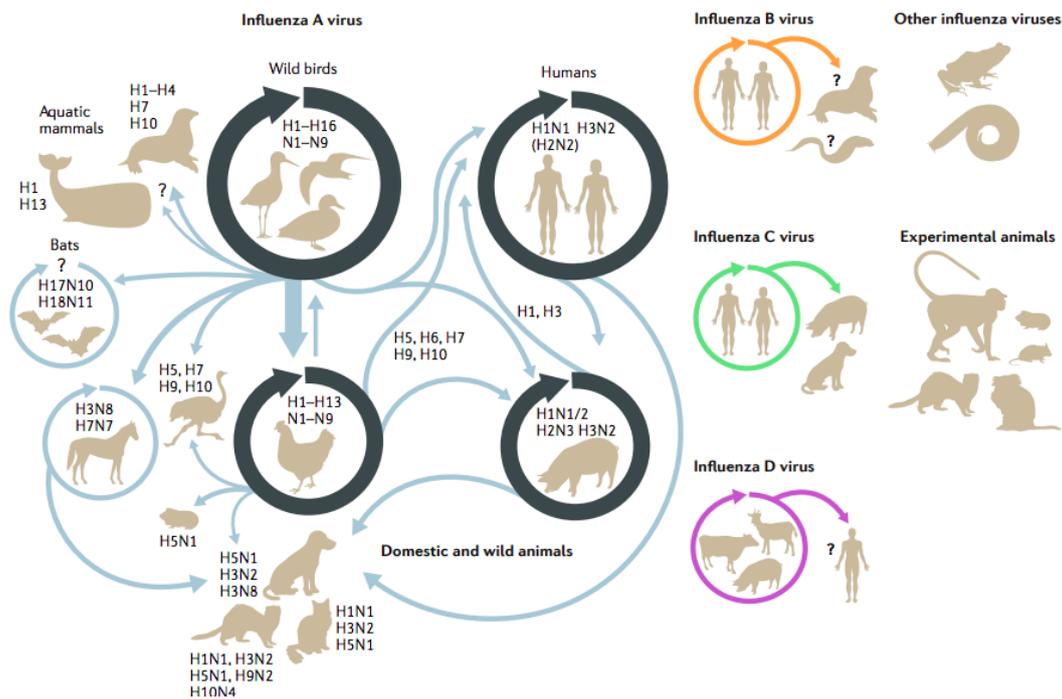


Figure 18 : Ecologie du virus de la grippe et ses multiples réservoirs (Jason S. Long)

## B. Profil épidémiologique

### a. Age

La maladie affecte principalement les personnes âgées entre cinq et 50 ans. L'âge médian de survenue est compris entre 20 et 30 ans dans toutes les plus grandes séries rapportées [53,54].

L'âge médian de nos patients était de 51 ans, La tranche d'âge inférieure à 60 ans représentait 70% de l'ensemble des cas recensés, et plus que la moitié des cas avaient moins de 45 ans.

Au Mexique, sur près de 3000 cas documentés, plus de la moitié avaient moins de 20 ans, près des trois quarts avaient moins de 30 ans et seulement 7 % des cas avaient plus de 50 ans [55,56]

L'hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle est que les personnes âgées avaient une mémoire immunitaire vis-à-vis d'un virus antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole. [55,56]

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez- Cherit	Notre étude
<b>Période d'étude</b>	04- 06/2009	04- 08/2009	03-06/2009	01- 02/2019
<b>Hospitalisation en réanimation</b>	67 (25 %)	168	58 (6,5 %)	10(29,41%)
<b>Âge médian</b>	67 (25 %)	32 (4-41)	44 (10-83)	51(17-94)

**Tableau 1 : Comparaison selon l'âge des patients hospitalisés**

**b. Sexe**

De juin à août 2009 en Australie et en Nouvelle-Zélande, 722 patients avec infection à grippe A (H1N1) confirmée ont été recensés dont 376 étaient de sexe féminin avec un sexe ratio de 1,08 F/H [57].

Dans les deux plus grandes séries, mexicaine et américaine [55,56], on observe une discrète surreprésentation masculine.

Contrairement à notre étude nous avons constaté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,5F/H concernant les formes graves.

	Canada Kumar	Espagne Rello [58]	Australie Webb	Notre étude
<b>Période d'étude</b>	03-04/2009	06-07/2009	06-08/2009	01-02/2009
<b>Femme/Homme (sexe ratio)</b>	113/55 2,05	11/21 0,52	376/346 1,08	23/11 2,09
<b>Âge médian</b>	32	36 (31-52)	40 (26-54)	51(17-94)

**Tableau 2 : comparaison selon le sexe**

## **C. Comorbidités**

L'analyse des dossiers de nos patients a révélé la présence d'antécédents pathologiques chez 80 % (n=8) des cas.

L'obésité était au premier plan avec un pourcentage de 60% (n=6), 30% des patients souffraient de diabète insulino-dépendant et d'insuffisance respiratoire chronique (n= 3), les maladies cardio-vasculaires étaient présentes chez 20% des cas (n=2).

Selon Bulletin hebdomadaire de l'institut de veille sanitaire de grippe InVS n°93, une étude portée sur 1334 patients hospitalisés en réanimation dont 1054 avaient des comorbidités soit 79%,

Dans l'étude Kumar et al, seulement 3 patients n'avaient aucune comorbidités, contre 165 patients qui avaient au moins une comorbidité soit 98% des cas, l'obésité (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) était noté chez 56 patients (soit 33%), l'insuffisance respiratoire chronique était présente chez 54 patients (soit 32%), et 21 % des patients étaient diabétiques (n=35).

La grippe A (H1N1) diffère de la grippe saisonnière sur différents aspects, elle touche principalement des adultes jeunes sans comorbidités ou avec des comorbidités mineures [55]. Dans les pays en développement, la présence d'autres maladies infectieuses (paludisme, tuberculose, pneumonies bactériennes) peut augmenter l'impact d'une pandémie grippale. Dans certains groupes défavorisés, d'autres facteurs peuvent contribuer à la gravité de l'infection, tels que l'alcoolisme, le tabagisme, la dénutrition et la difficulté d'accès aux soins et au traitement antiviral. [56]

	Etats- Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez- Cherit	Australie Webb	Espagne Rello	Notre étude
Comorbidités	29(61%)	165(98%)	49 (85 %)	493(68%)	17(53%)	8(80%)
Diabète	8(17%)	35(21%)	10(17%)	112(16%)	1(11%)	3(30%)
Obésité (IMC>30kg/m2)	18(38%)	56 (33 %)	21 (36 %)	172(29%)	10 (31 %)	6(60%)
Maladies cardio- vasculaire	7(14%)	25(15%)	11(19%)	73(11%)	Non rapporté	2(20%)
Maladies respiratoires	73%	69 (41 %)	4(8%)	67%	9(28%)	3(30%)

Tableau 3 : Comparaison selon les comorbidités

## D. Profil clinique

L'incubation typique pour la grippe est de 1 à 4 jours (moyenne: 2 jours) [61]. Les adultes sécrètent du virus généralement la veille du jour de l'apparition des symptômes et ce durant environ 6-10 jours [62].

### 1. Manifestations cliniques

L'exploitation des dossiers colligés au sein de notre service avait objectivé la présence d'un syndrome grippal chez 90 % des cas :

- les courbatures avec myalgies ont été présentes chez (50 %)
- une toux sèche chez 6 cas (60%)
- une toux grasse chez 2 cas (20%)

- Les rhinorrhée chez 4 cas (40%)
- Les céphalées aiguës chez 7 cas (70%)
- Une asthénie générale chez 3 cas (30%)
- Enrouement chez 2 cas (20%)

Contrairement à notre étude, la fièvre était le motif le plus fréquent des consultations dans les différentes études réalisées durant la pandémie grippale 2009 suivie des signes respiratoires.

La forme commune de la grippe se caractérise par l'apparition brutale de signes respiratoires et généraux : fièvre, myalgies, céphalées, asthénie, toux non productive, maux de gorge et congestion nasale. [63] Chez les enfants et les personnes âgées, ces signes sont souvent associés à des nausées/vomissements et/ou à une diarrhée [64] [65] . La grippe non compliquée dure généralement 3–7 jours, la toux et la fatigue peuvent durer parfois plus de deux semaines. De plus, l'infection par le virus de la grippe peut parfois entraîner l'exacerbation de pathologies sous-jacentes: pulmonaires (l'asthme, la mucoviscidose ou les broncho-pneumopathies chroniques obstructives), cardiaques (l'insuffisance cardiaque) ou métaboliques (le diabète). La complication la plus fréquente de la grippe est la bronchite (surinfection bactérienne), son incidence varie de 10 à 20% chez l'adulte. Chez l'enfant, la complication la plus fréquente est l'otite moyenne aiguë suivie par la sinusite (surinfection bactérienne) [66] [67].

	Etats– Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez– Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Fièvre	47 (100%)	152 (91%)	58 (100%)	31 (96%)	7(70%)
Signes respiratoire	42 (89%)	160 (95%)	57 (98%)	28 (88%)	10(100%)
Asthénie	31 (66%)	94 (56%)	41 (71%)	10 (30%)	3(30%)
Céphalées	23 (49%)	NR	33 (57%)	19 (59%)	7(70%)

**Tableau 4 : Comparaison selon les manifestations cliniques**

## 2. Physiopathologie du SDRA

Le SDRA est caractérisé par un œdème pulmonaire aigu en rapport avec une augmentation de perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire.

### - Phase aiguë, exsudative

Dépôt de membranes de fibrine le long des parois alvéolaires. L'afflux de cellules et de protéines est à l'origine de la détresse respiratoire initiale.

Infiltrat diffus neutrophilique avec hémorragie, destruction des pneumocytes I

Œdème lésionnel: riche en protéines, fibrine + surfactant inactivé comblant les alvéoles pulmonaires altération des pneumocytes II, diminution de la synthèse du surfactant pulmonaire cette phase a une durée d'environ une semaine [44]

### - Phase subaiguë, proliférative

Le SDRA est couramment associé à un dommage alvéolaire diffus (DAD). Le dommage alvéolaire diffus (DAD) comporte 3 stades [45]:

La fibrose pulmonaire est à l'origine d'une hypoxémie persistante associée à une diminution de la compliance pulmonaire. Les patients avec une fibrose pulmonaire au cours du SDRA ont des pressions des voies aériennes (Pmax et

Plateau) élevées et ont un pronostic vital sombre.

- hyperplasie, métaplasie des pneumocytes II
- début d'organisation fibreuse
- dure de 4 à 10 jours
- Phase chronique

Réorganisation fibreuse interstitielle.

L'insufflation d'un même volume chez un patient atteint de SDRA entraîne une augmentation de pression plus importante par rapport à un sujet sain car la compliance pulmonaire est abaissée dans le SDRA.

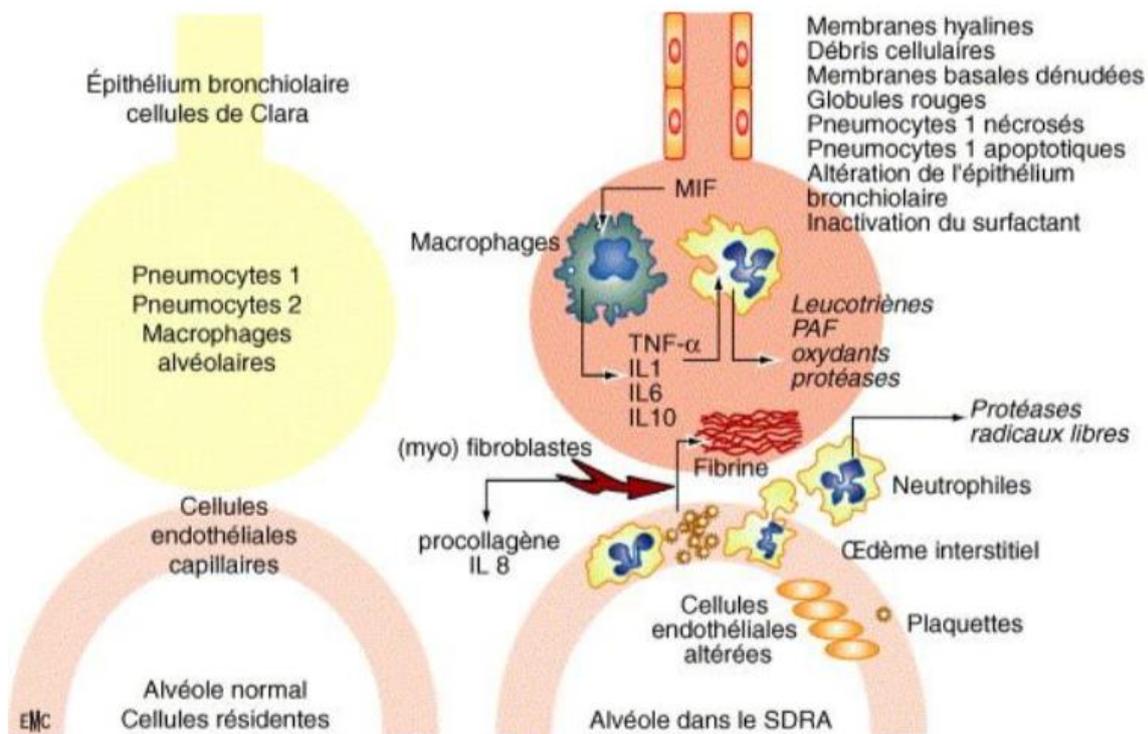


Figure 19 : Représentation schématique d'un alvéole et d'un capillaire normal, et de la même structure dans (SDRA). [45]

### 3. Complications

D'autres complications plus rares et plus graves peuvent survenir lors de l'infection par le virus de la grippe. Tout d'abord, des complications pulmonaires virales, bactériennes ou mixtes. La pneumonie virale primaire, essentiellement associée aux virus grippaux A survient généralement 2 à 3 jours après l'apparition des symptômes. Souvent associée à un syndrome de détresse respiratoire aigu et à un œdème pulmonaire lésionnel, elle fait partie des gripes malignes au pronostic souvent réservé. Un nombre anormalement élevé de pneumonies virales primaires est décrit durant la pandémie de 1918–1919 et chez les personnes infectées par le virus aviaire A/H5N1 [68]. L'évolution des pneumonies bactériennes peut être parfois redoutable malgré un traitement antibiotique adapté. Enfin, d'autres complications plus rares peuvent survenir: encéphalite, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré, myosite, myocardite, péricardite, syndrome de Reye [67]

Cependant, il semble clair que les infections par les virus A/H3N2 causent plus de complications, d'hospitalisations et de décès que celles induites par les virus A/H1N1 et B [70, 71, 72, 73]

Le Syndrome de détresse respiratoire lié à la grippe A (H1N1) aiguë est une forme très sévère de défaillance pulmonaire aiguë, consécutive à une altération de la perméabilité capillaire.

Bien qu'il puisse être déclenché par une infection des voies respiratoires, telles que la pneumonie, il est le plus souvent le résultat d'une septicémie ou d'un traumatisme important.

Il est caractérisé par une inflammation du parenchyme pulmonaire qui mène à des anomalies d'échanges de gaz avec une libération en parallèle de médiateurs inflammatoires du parenchyme pulmonaire qui causent une inflammation, une

hypoxémie; souvent une défaillance multi viscérale en résulte. [74]

On peut considérer le SDRA comme un œdème pulmonaire lésionnel secondaire à un processus inflammatoire. Ce processus inflammatoire peut avoir une origine pulmonaire ou extra pulmonaire (médiators véhiculés par le sang vers les poumons). Plusieurs facteurs peuvent être responsables d'un SDRA d'origine pulmonaire, notamment une infection pulmonaire, une inhalation (eau, toxiques, fumées...), des contusions pulmonaires.

Dans notre étude, 4 patients présentaient un SDRA en rapport avec l'infection au virus de la grippe A (H1N1), on note que ces patients avaient des tares ainsi que des scores de gravités élevés à l'admission. Dans un certain nombre de cas, plusieurs mécanismes peuvent être associés. [74]

#### **4. Critères d'hospitalisation**

Les indications d'hospitalisation doivent être limitées aux cas présentant des signes de gravité. La présence d'un seul des signes suivants doit faire envisager l'hospitalisation chez l'adulte:

- Troubles de la vigilance, désorientation, confusion.
- Pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg.
- Hypothermie (température inférieure à 35°C).
- Hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques.
- Fréquence respiratoire supérieure à 30/min.
- Fréquence cardiaque supérieure à 120/mn.
- Désaturation SaO<sub>2</sub> < 92%.

## **E. Profil paraclinique:**

### **1. Radiographie thoracique standard de face:**

Il s'agit d'un examen paraclinique indispensable devant une symptomatologie respiratoire pouvant modifier la conduite thérapeutique. Dans notre série, elle était anormale chez 100% des patients objectivant un infiltrat alvéolaire bilatéral chez 70 % des cas, une opacité alvéolaire unilatérale était présente chez 30% des cas, ainsi que d'autres anomalies radiologiques.

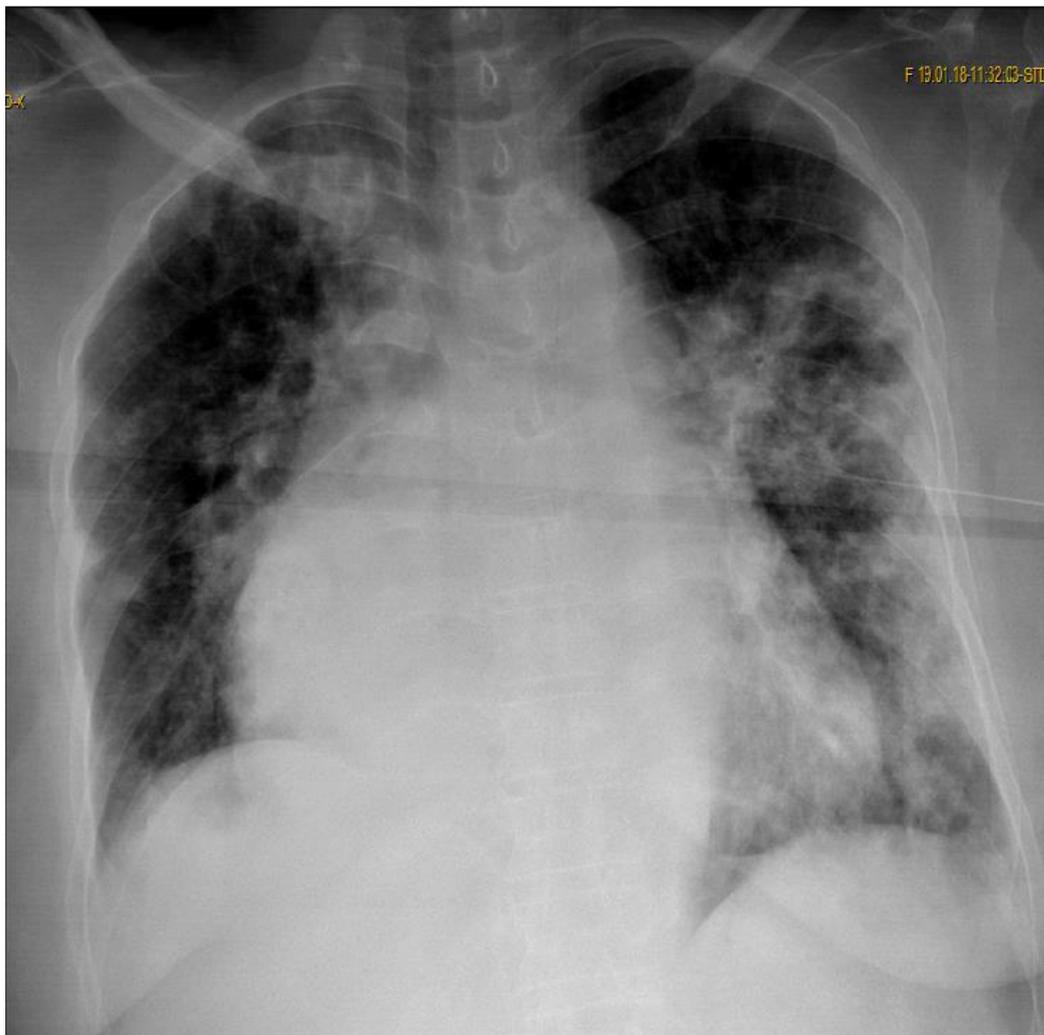
Dans l'étude Rabta en Tunisie, les opacités alvéolaires bilatérales ont dominé les anomalies radiologiques chez les patients hospitalisés pour Grippe A (H1N1) ce qui suit les résultats de notre étude.

Dans l'étude Miller et al, 30 patients avaient présenté un syndrome de détresse respiratoire aigüe ayant associé les quatre critères de la définition de Berlin [76].

- La présence dans les 7 jours suivant une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aigüe.
- Une hypoxémie aigüe ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ ) chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O au moins.
- Infiltrats radiologiques bilatéraux
- non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique.

	Etats– Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez– Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Opacités bilatérales	43 (91%)	119 (71%)	55 (96%)	23 (72%)	11(32%)
SDRA	30 (64%)	NR	NR	NR	4(11,4%)

**Tableau 5 : Comparaison selon les anomalies radiologiques**



**Figure 20 : Image radiographique du thorax réalisé en position debout : montrant un aspect de SDRA radiologique avec présence des infiltrats alvéolaires bilatéraux et une cardiomégalie.**

## 2. Gazométrie artérielle

C'est un élément essentiel dans l'orientation diagnostique et thérapeutique au cours des pathologies respiratoires aiguës.

Dans notre étude, tous les malades hospitalisés en réanimation ont bénéficié d'une gazométrie de sang itérative objectivant une acidose avec un pH inférieur à 7,35 chez 7 cas dont 5 malades avaient une acidose respiratoire et 2 patients avaient une acidose métabolique. Le rapport  $FiO_2/PaO_2$  était inférieur à 150 chez 5 patients soit 50% et 2 malades avaient présentés un rapport compris entre 100 et 200. La moyenne était de 221 : la valeur la plus élevée par rapport aux autres études.

Le rapport  $FiO_2/PaO_2$  nous avait permis de classer les 4 patients hospitalisés en réanimation pour SDRA : 2 patients avaient un SDRA modéré et les 5 autres patients avaient un SDRA sévère.

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez- Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Rapport $FiO_2/PaO_2$	61	147	83	23	221

Tableau 6 : Comparaison selon le Rapport  $FiO_2/PaO_2$

### 3. Bilan biologique

#### a. Numération sanguine formule

La formule leucocytaire était normale chez 15 patients soit 44,11%, une hyperleucocytose à PNN était présente chez 50% des cas sans dépasser 13000  $\zeta$ /mm<sup>3</sup>, une leucopénie chez 2 patients. La moyenne était de 92000  $\zeta$ /mm<sup>3</sup> ce qui rejoint les données de la littérature.

Selon Kumar et al, la moyenne des globules blancs était de 9,4.

Dans l'étude de Dominguez-Cherit [52] la moyenne était de 9,9.

#### b. Protéine c-réactif

La CRP a été positive chez 85% des patients. Avec des valeurs supérieures à 200 chez 4 patients chez qui nous avons diagnostiqué une surinfection bactérienne.

En Australie durant l'hiver 2009-2010, les taux à l'admission en réanimation de PCT et de CRP étaient comparés entre deux groupes de patients : un groupe atteint de pneumonie bactérienne communautaire et un groupe atteint de pneumonie grippale A (H1N1) [76]. La mesure de la PCT pourrait potentiellement aider à discriminer une infection sévère des voies respiratoires basses d'origine bactérienne ou virale mais de manière moins efficace que la CRP. Des valeurs basses de PCT particulièrement quand elles sont combinées à des valeurs basses de CRP rendent peu probable le diagnostic d'infection bactérienne seule ou associée au virus grippal. En association, des taux de PCT supérieurs à 0,8 ng/ml et de CRP supérieurs à 200 mg/l ont une sensibilité de 100 %, une spécificité de 94%, une valeur prédictive négative de 100% et une valeur prédictive positive de 90% pour diagnostiquer une pneumonie bactérienne [66].

**c. Autres paramètres biologiques**

Les lactates déshydrogénases (LDH) sont quasiment toujours augmentés [52].

La majorité des patients ne présente pas d'hyperleucocytose ; deux tiers d'entre eux présentent même une lymphopénie [51,52, 58].

Une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) est habituelle chez ces patients atteints de grippe A (H1N1). Chez les patients de réanimation, un tiers avait un taux anormal de CPK, avec un taux médian de 999 UI l<sup>-1</sup> (51-6572 UI/L) [77].

## **F. Prise en charge thérapeutique**

### **1. Hospitalisation**

**a. Taux d'hospitalisation**

Au début de la vague épidémique de la grippe A H1N1 en Janvier 2019, le service d'admission des urgences médicales du CHU HASSAN II Fès, a reçu 120 cas suspects de grippe A ayant bénéficié d'un prélèvement naso-pharyngé (PNP) pour recherche du virus de la grippe A (H1N1). 34 patients ont été hospitalisés dans notre formation pour surveillance et éventuelle prise en charge dont 10 cas ont été admis en réanimation soit un taux d'hospitalisation 29,41%.

Le taux d'hospitalisation en Unité de Soins Intensifs ou en Réanimation est très supérieur par rapport à celui observé lors des épidémies de gripes saisonnières. Cependant il faut rester prudent car les recommandations en terme de prélèvements et donc en terme de diagnostic et de codage sont différentes.

	France Wiramus[2]	Etats- Unis Miller [50]	Canada Kumar [51]	Mexique Dominguez- Cherit [52]	Notre étude
Période d'étude	01-04/2009	04- 06/2009	04- 08/2009	03-06/2009	01- 02/2019
Hospitalisation en réanimation	1334 (10-30 %)	67 (25 %)	168	58 (6,5 %)	10 (29,41%)

**Tableau7 : comparaison selon le taux d'hospitalisation**

## **2. Délai d'hospitalisation**

L'indication d'hospitalisation en unité d'isolement était un cas confirmé du virus de la grippe A (H1N1) qui définit en tant qu'un individu pour lequel une infection liée au nouveau virus grippal de type A (H1N1) 2009 a été confirmée par RT-PCR par les Centres nationaux de référence (CNR-grippe) ou les laboratoires agréés. [55]

Dans notre étude, Le délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation à l'unité d'isolement était compris entre 3 et 7 jours avec une moyenne de 5 jours. Il dépend essentiellement de la durée d'incubation du virus, le délai entre l'apparition des symptômes et la réalisation des prélèvements virologiques.

Dans l'étude Rello et al, menée en Espagne, avait objectivé un délai d'hospitalisation de 3,7 jours.

	Etats– Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez– Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Hospitalisation	67 (25 %)	168	58 (6,5 %)	32	34
Délai hospitalisation	Non Rapporté	4(2–7)	6(4–8)	3,7	4(3–7)

**Tableau 8 : comparaison selon le délai d'hospitalisation**

### 3. Traitement symptomatique

#### a. Assistance ventilatoire

##### ▪ Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est administrée chez 94,1% patients. Le débit moyen d'oxygène est de 2,25 l/min avec un minimum de 1,5l/min et un maximum de 6l/min.

##### ▪ Ventilation non invasive

Dans notre série, 8 patients avaient présenté une désaturation sans signes d'hypoxie ayant eu recours à la VNI soit (80%).

Selon Dominguez–Cherit, seulement 10 % des patients ont eu recours à la VNI.

##### ▪ Ventilation invasive

L'intubation oro-trachéale était indiqué chez 4 patients soit 40% des cas sous un mode ventilatoire contrôlés avec une FiO<sub>2</sub> >50% et à pression expiratoire positive moyenne à 12 cmH<sub>2</sub>O. Durant la période d'hospitalisation, nous n'avons pas eu de barotraumatismes, 2 patients ont eu recours au monoxyde d'azote (NO).

Entre 65 et 90 % des patients nécessitaient une ventilation mécanique invasive. Cette ventilation était souvent difficile avec des hauts niveaux de FiO<sub>2</sub> et de pression expiratoire positive (PEP). Les pressions de plateau étaient également élevées. Les barotraumatismes étaient rapportés entre 10 et 15 % des cas. Dans les trois études

où l'utilisation de la ventilation non invasive a été rapportée, le taux d'échec était le plus souvent élevé (> 75 %) motivant l'intubation assez rapidement. Les stratégies ventilatoires utilisées étaient habituellement celles recommandées par les sociétés savantes [87].

La durée moyenne de la ventilation mécanique est de 4 jours avec des extrêmes allant de 2 à 12 jours. Ainsi que la durée moyenne d'hospitalisation en réanimation de ces patients était de 5 jours.

Dans l'étude Miller et al, La durée moyenne de la ventilation mécanique était de 8 jours avec une durée moyenne d'hospitalisation en réanimation qui était de 9 jours.

	Etats- Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez- Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Oxygénothérapie	35(75%)	136(81%)	54(93%)	24 (75%)	9(94%)
VNI	2(4%)	8(5%)	6(10%)	2(6%)	8(80%)
Ventilation invasive	NR	128(76.2%)	48(82,7%)	22 (68.8)	4(40%)
Durée moyenne de la ventilation mécanique	8	12	6	10	4
Durée moyenne d'hospitalisation en réanimation	9	12	14	Non rapporté	5

**Tableau 15 : Comparaison selon l'assistance ventilatoire**

Les objectifs de l'assistance respiratoire au cours du SDRA lié à la grippe A

(H1N1) sont:

- De minimiser le risque baro-volotraumatique
- D'optimiser le recrutement alvéolaire
- De corriger suffisamment les échanges gazeux
- De séparer le plus tôt possible le patient du respirateur Mode ventilatoire

Aucun mode ventilatoire n'ayant démontré sa supériorité au cours du SDRA, il est souhaitable d'utiliser la ventilation en volume assisté-contrôlé (VAC) en raison de sa simplicité et de sa très large utilisation au sein des services de réanimation [88]. Un débit inspiratoire constant (débit « rectangulaire ») sera réglé entre 50 et 60 L/mn.

La ventilation est assurée par le volume courant (VT) multiplié par la fréquence. Le VT semble être un des déterminants majeurs des lésions induites par la ventilation mécanique, du fait de la sur distension qu'il peut entraîner. Sa réduction est donc un objectif pour éviter cette surdistension [89]. La surdistension doit être évitée car elle peut entraîner une atteinte pulmonaire liée au barotraumatisme ou au volo-traumatisme à cause de la pression positive [90].

La réduction du VT aura donc comme corollaire la réduction de la ventilation alvéolaire et donc une potentielle hypercapnie [91]. La réduction du VC est donc devenue une règle d'utilisation [92].

Il est nécessaire d'utiliser, en première intention, un volume courant de 6 ml/kg de poids prédit. Le poids prédit (PP) est calculé avec la formule suivante:

Poids prédit =  $X + 0,91 (taille\ n\ cm - 152,4)$  avec  $X = 45,5$  pour les femmes et  $X = 50$  pour les hommes. [88]

**b. Décubitus ventral (DV)**

- Le décubitus ventral (DV) est utilisé depuis de nombreuses années dans le SDRA. [92]. Si l'idée n'est pas nouvelle, la ventilation « sur le ventre » a été réactualisée récemment avec un engouement important du fait de constats spectaculaires sur l'amélioration des indices d'oxygénation, dans une large proportion de patients [93].

Le mécanisme de cette amélioration des échanges gazeux est relativement complexe avec des interactions entre la mécanique thoracique et la répartition de la perfusion. Ce moyen simple, non pharmacologique, parfois difficile à mettre en œuvre selon le type de patients, doit encore être précisé quant à la façon de le réaliser, ses indications, sa durée et son mécanisme d'action. En effet, concernant la durée des séances par exemple, l'étude de Mancebo et al.[36], qui a obtenu les meilleurs résultats, propose environ 20 heures de DV tandis que d'autres auteurs préconisent de ne pas dépasser 8 heures. Ses avantages sont:

- Amélioration de d'oxygénation pulmonaire:
  - Recrutement alvéolaire dorsal
  - Redistribution de la ventilation vers les zones dorsales qui restent bien perfusées
  - Homogénéisation de la distribution des rapports ventilation- perfusion pulmonaire
  - Diminution de la compression de zones pulmonaires par le cœur
- Réduction des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (VM) chez l'animal
- Amélioration du drainage des sécrétions bronchiques
- Diminution des pneumopathies acquises sous VM

**c. Monoxyde d'azote NO**

Le NO (monoxyde d'azote inhalé) est un vasodilatateur artériel pulmonaire sélectif, qui favorise la vasodilatation artériolaire pulmonaire dans les zones ventilées dans lesquelles il diffuse, Améliorant le rapport ventilation perfusion des patients atteints de SDRA.

Les effets du NO sont dose-dépendants, la majorité des études rapportent un effet maximal entre 2 et 10 ppm chez les patients non-septiques et 10 à 20 chez les septiques.

Le NO n'est pas recommandé en routine mais peut être utilisé lorsque l'hypoxémie est menaçante [94]

Les posologies usuelles sont de 2 à 4 ug/kg/min. Sur un plan physiopathologique, son association avec le NO est fructueuse.

Les effets secondaires principaux sont l'insuffisance hépatique aigue et la neuropathie. Une HTAP sévère et/ou une défaillance ventriculaire droite sont des contre-indications.

**d. Extracorporel membrane oxygénation**

La gravité de certaines formes de SDRA peut conduire à l'utilisation de l'ECMO, qui a été utilisé dans 4 à 11 % des patients présentant une hypoxie réfractaire [41, 47, 100]. Cependant, dans près d'un tiers des cas, l'ECMO a été mise en place sans que les patients n'aient eu des techniques adjuvantes telles que le décubitus ventral ou le recours au NO. D'autres auteurs n'ayant jamais eu recours à l'ECMO rapportent des mortalités similaires aux équipes ayant utilisés l'ECMO en suggérant que la gravité des patients était comparable [50-95]. Il est difficile de tirer des conclusions sur ce point. Cependant, il faut rappeler quel intérêt de l'ECMO a été démontré lorsqu'elle est mise précocement dans les premiers jours du SDRA (< 5 jours d'évolution) et plus

particulièrement chez des patients n'ayant pas d'autres défaillances d'organes majeurs hormis la défaillance respiratoire [96,97]. Enfin, il faut rappeler que le développement de l'ECMO dans le contexte de la grippe a été associé à la nécessité d'assurer de nombreux transferts intra- et/ou inter-hospitaliers pour muter les patients dans les centres disposant de la technique et ayant l'expertise. L'impact de cette technique est difficile à évaluer car les séries incluent des patients différents dans leur gravité, leur prise en charge ventilatoire et extra-ventilatoire préalables et enfin l'expertise des équipes et les techniques d'ECMO mises en œuvre sont parfois différentes.

Dans l'étude du groupe ANZIC-ECMO d'Australie et de Nouvelle-Zélande [96], l'incidence estimée était de 2,6 cas par millions d'habitants. Au maximum 23 patients étaient sous ECMO dans le même temps. L'incidence au cours du précédent hiver était de 0,15 par million d'habitants. Dans cette étude [96], la durée médiane de mise sous ECMO était de deux (un à cinq) jours après le début de la mise sous ventilation mécanique. La saturation était de 83% (77 à 88%), le pH de 7,2 (7,1 à 7,3) et la capnie de 69mmHg (54-83). Dans 93 % des cas, l'ECMO était veino-veineuse pendant une durée de dix (sept à 15) jours. La principale complication était l'hémorragie (54 % des patients) avec 9 % des patients qui développaient une hémorragie intracrânienne. La mortalité était de 23 % (le plus souvent par hémorragie intracérébrale, autres hémorragies, défaillance respiratoire). Cette faible mortalité rapportée au reste de la littérature peut être expliquée par le jeune âge des patients et la mise précoce sous ECMO [97].

e. Corticothérapie

La corticothérapie est utilisée par certaines équipes dans les formes graves de la grippe A(H1N1) 2009 associées à un SDRA, elle est instituée selon les séries chez 18 à 100% des patients, les produits utilisés étaient l'hydrocortisone à raison de 300 mg/jour ou la Méthylprednisolone 60 mg/jour [98]. Quispe-Laime et al ont rapporté que chez des patients présentant un SDRA avec ou sans confirmation de la grippe H1N1, une dose prolongée faible à moyenne de corticostéroïdes est bien toléré et associée à une amélioration significative des lésions pulmonaires, des scores de défaillances multi viscérales et une mortalité hospitalière basse [99]. Cependant, Plusieurs équipes étaient réticentes à l'utilisation de corticostéroïdes dans les formes graves s'alignant ainsi sur les recommandations de l'OMS de peur de modifier la charge virale [100] sauf pour les formes graves avec choc septique et insuffisance surrénale sévère. Dans l'étude « Cortiflu » en réanimation, 28 patients atteints d'une pneumonie virale A (H1N1) recevaient soit un placebo, soit un protocole régressif d'hydrocortisone : la corticothérapie a amélioré la survie chez les patients nécessitant une ventilation (OR = 0,31) [101]. Mais l'effectif restreint ne permet pas de conclure à une stricte efficacité des corticoïdes.

Par ailleurs, il est important d'utiliser les corticoïdes par voie systémique avec précaution dans le traitement des maladies respiratoires virales: l'utilisation précoce de corticoïdes pourrait prolonger la réplication virale dans les pneumonies atypiques telles que le SARS (severe acute respiratory syndrome) [102] et l'infection à la grippe (H3N2) [103]. Dans ces pathologies, une corticothérapie prolongée pourrait aussi activer une aspergillose invasive [104]. De même, l'utilisation de corticoïdes par voie systémique dans le cadre d'une exacerbation de BPCO sur une infection grippale A (H1N1) pourrait potentiellement prolonger l'excrétion virale [89].

Dans notre cas, la corticothérapie était instituée chez 8 patients soit (80%), pendant une durée de 3 à 5 jours, sans noter de complications.

#### **4. Traitement étiologique**

##### **a. Traitement antiviral**

##### **Isolement et traitement des cas suspects de grippe due au nouveau virus Influenza A (H1N1)**

L'isolement peut se faire à domicile si l'état clinique le permet et si la personne a bien compris l'importance des mesures. Durée : jusqu'à 7 jours après le début des symptômes ou au minimum jusqu'à 24h après la fin des symptômes (la durée la plus longue d'isolement prévaut).

L'isolement peut être levé si le résultat des analyses par PCR est négatif.

##### **Antiviral**

Il existe quatre médicaments qui sont utilisés pour le traitement et la prévention de la grippe : l'amantadine, la rimantadine, le zanamivir et l'oseltamivir. Il est important de noter qu'un individu immunocompétent va sans aucun traitement rapidement limiter la réplication de ces virus. Ainsi, l'opportunité d'avoir un impact significatif sur la réplication virale est restreint et aucune étude n'a pu montrer l'efficacité du traitement lorsqu'il fut mis en place après 48h suivant l'apparition des symptômes. Typiquement, le traitement doit être mis en place dans les 24h qui suivent l'apparition des symptômes [56].

L'amantadine et la rimantadine sont des inhibiteurs des protéines M2 (canaux ioniques) qui permettent la décapsidation du virus grâce à l'acidification de l'intérieur du virion. Ils ne sont actifs que sur les virus grippaux A. [56].

Le zanamivir et l'oseltamivir sont des inhibiteurs de la NA désignés grâce à la découverte de la structure cristalline de cette protéine. Ils sont actifs sur les virus

grippaux A et B. [105, 106]. Le traitement antiviral précoce est recommandé dans les formes graves (grade C).

On attribue trois rôles à la NA [107] :

- Elle facilite la pénétration à travers les mucines du tractus respiratoire supérieur et donc favorise l'infectiosité du virus [108] ;
- Elle permet la libération du virus hors de la cellule infectée pour envahir de nouvelles cellules [108] ;
- Elle empêche l'agrégation des virions nouvellement formés pour potentialiser l'infection de nouvelles cellules [109].

Dans la grippe saisonnière, l'oseltamivir (Tamiflu®) est utilisé à titre curatif per os, moins de 48 heures et de préférence dans les 12 heures après le début des symptômes. L'oseltamivir, une pro drogue, est rapidement transformé en un métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir (OC), qui est alors distribué aux sites potentiellement infectés (biodisponibilité d'environ 80 %) [110, 111]. Ce médicament est administré en deux prises par jour à la dose de 75 mg pour les adultes et de 30 mg à 75 mg pour les enfants (2-3 mg/kg, maximum 75 mg) pendant cinq jours au moins. Excrété essentiellement par voie rénale, il convient d'ajuster les posologies en fonction de la clairance de la créatinine si celle-ci est comprise entre 10 ml/min et 30 ml/min [111]. Aucun ajustement thérapeutique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

Il a été confirmé très tôt par l'OMS que le virus pandémique A (H1N1) était sensible aux deux INA, oseltamivir et zanamivir (Relenza®) et résistant à l'amantadine (Mantadix®) et à la rimantadine (Flumadine®, Roflual®) (inhibiteurs de la protéine 2 de la nucléocapside virale)[79]. Les premières recommandations ont porté sur un traitement précoce et systématique de tous les patients présentant des formes

sévères. La posologie pouvait alors être augmentée à 150 mg deux fois par jour et être prolongée jusqu'à dix jours en cas de réponse insuffisante. L'oseltamivir a été préconisé en première intention en réservant le zanamivir aux cas de résistance à l'oseltamivir. La prise en charge des formes sévères peut également reposer sur l'utilisation des INA par voie intraveineuse: zanamivir, 600 mg deux fois par jour pendant 5-10 jours, en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou péramivir (Emergency Use Authorization aux États-Unis). Le zanamivir en intraveineux n'étant disponible qu'en quantités limitées, il a été réservé aux patients présentant des formes graves ne répondant pas à un traitement par l'oseltamivir ou ne pouvant pas recevoir sa forme orale [107]. En effet, le zanamivir a une faible biodisponibilité par voie orale (2 %) et son administration se fait donc par inhalation; mais cette voie limite son utilisation en réanimation chez les patients sous ventilation mécanique car le lactose contenu dans son excipient risque d'obstruer les conduits des ventilateurs [112]. Seuls 10 à 20% de la dose inhalée sont absorbés par voie systémique, d'où la faible distribution de ce médicament aux organes extra-pulmonaires. Les doses standards sont de 10 mg deux fois par jour en curatif. Ces posologies sont adaptées pour éviter un risque de bronchospasme qui contre-indique ce médicament chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO. Des études cliniques de phase sont en cours pour étudier le zanamivir intraveineux.

Concernant l'efficacité de ces antiviraux, il n'existe pas d'étude randomisées chez les patients hospitalisés mais une étude prospective observationnelle chez 327 patients canadiens hospitalisés avec grippe saisonnière confirmée a montré une baisse du risque de mortalité (OR=0,21) [10]. Il permet également de réduire la durée d'hospitalisation [30]. Il existe peu de données concernant l'absorption des antiviraux et leur efficacité en réanimation lorsqu'ils sont administrés par sonde gastrique [113].

En règle générale, l'OMS ne recommande pas l'utilisation des antiviraux en prophylaxie. Une alternative à la prophylaxie post-exposition est un traitement précoce dès l'apparition des premiers symptômes [114].

D'ailleurs, l'OMS a alerté les cliniciens sur deux situations à risque d'émergence de résistance à l'oseltamivir [114] :• après un traitement prophylactique post-exposition chez des patients développant par la suite une grippe ;• chez des patients immunodéprimés sévères qui ont reçu de l'oseltamivir de manière prolongée mais qui auraient encore une réplication virale active.Des cas sporadiques de virus A (H1N1) 2009 résistants aux INA ont été recensés. Ces virus étaient tous résistants à l'oseltamivir mais sensibles au zanamivir. Dans la plupart des cas, il n'y a pas eu de transmission interhumaine et ces virus ne présentaient pas une plus grande virulence. Mais des virus résistants à l'oseltamivir ont été détectés chez des patients non traités à Hong-Kong [115], au Danemark et au Japon [107], ce qui suggère que les virus résistants pourraient tout de même se transmettre.

Il est ainsi primordial de poursuivre le développement de molécules actives sur les virus influenza. De nouveaux INA sont en cours d'évaluation comme le péramivir (en intramusculaire).

Tous nos malades avaient reçu l'oseltamivir, l'administration est le plus rapidement possible dès que le diagnostic de l'infection au virus de la grippe A (H1N1) soit posé. Le délai entre l'apparition des symptômes et l'administration du traitement antiviral est en moyenne de 5 jours compris entre les délais des autres études menées par Miller, Kumar, et Dominguez-Cherit respectivement aux Etats-Unis, Canada, et au Mexique.

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez- Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Oseltamivir n (%)	45(96%)	152(91%)	45(78%)	32 (100%)	10(100%)
Délai début des symptômes et traitement	3(1-4)	8	6(4-8)	4(2-8)	5(3-8)

**Tableau 12 : comparaison selon le traitement antiviral**

### **Recommandations pour la prophylaxie post-expositionnelle**

En cas de présence d'une personne à risque de complications par des virus grippaux dans les contacts étroits d'une personne grippée, la mise sous traitement antiviral en post-exposition est recommandée.

Sur la base de l'avis des experts, le traitement post exposition est de type préemptif c'est-à-dire à doses curatives et pendant cinq jours.

Indication: Une prophylaxie post-expositionnelle d'oseltamivir (Tamiflu) est à considérer pour les contacts étroits\* d'un cas suspect ou confirmé, ce à titre de protection individuelle. Elle s'adresse donc en principe aux personnes faisant partie de groupes à risques accrus de complications\*\*. Si le contact a eu lieu plus de 7 jours avant l'apparition des symptômes chez le cas confirmé, la prophylaxie n'est plus utile [107]

Adultes	Substance	Dose		Durée
	® Oseltamivir 75mg (Tamiflu)	1 cp 1x/jour		10 jours
Enfants	Substance	Dose		Durée
Âge ≥ 1 an	Oseltamivir (Tamiflu)	≤ 15 kg	30 mg 1×/jour	10 jours
		> 15 kg à 23 kg	45 mg 1×/jour	
		> 23 kg à 40 kg	60 mg 1×/jour	
		> 40 kg	75 mg 1×/jour	
Âge < 1 an <sup>1</sup>	Prophylaxie post-expositionnelle à discuter au cas par cas avec spécialiste			

**Tableau 13: recommandations pour prophylaxie post-expositionnelle.**

### **b. Antibiothérapie**

Le traitement antibiotique en association au traitement antiviral se discute en cas de forme grave et à la moindre suspicion de surinfection bactérienne, celà d'autant plus que le tableau clinique est sévère ou la prise en charge est tardive [105]. Deux phénomènes majeurs sont responsables des surinfections bactériennes post-grippales : la perte des fonctions de barrière des épithéliums et le dysfonctionnement du système immunitaire pulmonaire [106, 107, 108]; les germes retrouvés sont le plus souvent des pneumocoques ou des staphylocoques dorés [51]. Une

antibiothérapie (pénicilline A ou céphalosporine) est envisageable en cas de fièvre d'emblée élevée, si le traitement antiviral a été mis au-delà des 48 premières heures après le début des symptômes et si les symptômes ne régressent pas dans les six jours suivant le début de la grippe.

Tous nos malades ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste et à large spectre que nous avons adapté par la suite en fonction des résultats bactériologiques. La principale molécule est l'amoxicilline protégée qui est prescrite chez 10 patients, elle était prescrite seule chez 4 patients (11,7%), et en association avec les quinolones chez 5 patients et les macrolides chez 1 seul patient. La céphalosporine de 3ème génération a été prescrite chez tous les malades en association avec les quinolones.

Comme l'en a confirmé, la plupart des études menées à ce propos, l'antibiothérapie a été administrée entre 90 et 100 % : ce taux élevé est dû au caractère vulnérables des patients hospitalisés en réanimation pour infection au virus de la grippe A (H1N1).

## G. Evolution

Le nombre de patients hospitalisés et décédés à cause de la grippe est un bon indicateur de la sévérité induite par chaque épidémie. Dans l'hémisphère Sud et Nord, l'épidémie de grippe est assez facile à détecter car elle s'accompagne d'une augmentation du nombre des consultations pour syndrome grippal concomitante avec la détection de virus grippaux par les laboratoires de virologie. Cependant, chiffrer le nombre réel de décès et d'hospitalisations liés à la grippe est difficile car un syndrome grippal peut être causé par d'autres pathogènes, certaines présentations cliniques sont atypiques notamment chez les jeunes enfants et les complications de la grippe sont très variées puisqu'elles incluent la décompensation de nombreuses pathologies chroniques [69].

Dans notre série nous avons rapporté 2 décès au cours de leur hospitalisation en réanimation soit 5,88 % des cas dont l'âge était supérieur par rapport à celui décrit dans les scores de gravité APACHE II et SOFA, les comorbidités tels que la défaillance rénale, respiratoire et hémodynamique étaient présentes ce qui suit la littérature [120].

La mortalité à 28 jours des sujets en réanimation se situait entre 14,3 % [51] et 39,3 % [52]. Ce taux de mortalité ne semblait pas différent de celui de la grippe saisonnière [121]. La mortalité sur les séries des patients du Mexique semblait plus élevée que celle des séries réalisées en Australie/Nouvelle Zélande, au Canada et en Espagne. Parmi les facteurs associés au risque de décès on retrouvait : un âge élevé [51,120], des scores de gravité, APACHE II et SOFA, à l'admission, élevés [42-103], la présence d'une insuffisance rénale [52-120], une hypoxémie sévère et une hypotension artérielle [52]. L'absence de traitement antiviral [52], le retard dans sa mise en route et l'institution 48 h après le début des symptômes [120] pourrait être

associé à des formes graves et au décès. Dans la grippe saisonnière, la mise en route précoce d'un traitement antiviral pourrait être également associée à une diminution de la mortalité [122,123]. L'obésité en revanche n'a pas été retrouvée comme facteur lié au décès [51].

## H. Contamination du personnel soignant

Dans notre étude 2 personnels soignants avaient présenté un syndrome grippal ayant bénéficié de prélèvements rhino-pharyngés du virus de la grippe A (H1N1) revenus positifs et n'ayant pas nécessité l'hospitalisation.

Perez-Padilla et al. [124] rapportaient que 22 des 190 personnels soignants s'étant occupés des trois premiers cas ont présenté des symptômes grippaux. Aucun n'a nécessité une hospitalisation [124]. Après la mise en place d'isolement des patients, aucun cas de transmission patient-personnel n'a été rapporté.

Dominguez et al. [52] ne trouvaient que 40 cas sur 6755 personnes (dont un seul cas hospitalisé en réanimation). La faible proportion de personnels contaminés peut s'expliquer par le fait que dans la grippe, le pic d'excrétion du virus est à deux jours [108], or l'admission à l'hôpital et en réanimation est souvent plus tardive. Parmi les 168 cas rapportés dans l'étude de Kumar et al. [51], 16 cas (10 %) ont été considérés comme transmission nosocomiale. Le risque de contamination auquel est exposé le personnel soignant en particulier des services des urgences, Samu et réanimation justifie que cette population à risque y compris leur famille soit considérée comme prioritaire pour les campagnes de vaccination. L'absence de vaccination dans ces populations serait préjudiciable pour la personne elle-même, sa famille, son entourage proche ainsi que la collectivité. L'application stricte des précautions d'isolement des malades et des mesures préventives associées aux campagnes de vaccination devrait permettre de limiter l'étendue de la pandémie dans les prochains mois.

## **I. Prévention**

### **1. Vaccination**

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe en termes d'efficacité et de coût.

Il est rappelé que :

Les vaccins disponibles en prévention de la grippe saisonnière, sont, en Europe, préparés à partir de virus cultivés sur œufs, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont trivalents (deux souches de virus influenza A et une de virus influenza B, chaque valence comprend 15 g d'hémagglutinine) et leur composition est actualisée à chaque saison. Les vaccins classiques ne contiennent pas d'adjuvants à l'exception d'un vaccin qui comporte un adjuvant à base de squalène (émulsion lipidique) mais n'est recommandé que pour les patients de 65 ans et plus. (L'adjuvant permet d'améliorer la réponse immunitaire et donc par conséquent de produire plus de vaccin avec moins de substance antigénique. Le squalène est l'adjuvant le plus fréquemment utilisé dans les vaccins contre la grippe. Il s'agit d'un lipide présent naturellement dans le foie de nombreuses espèces animales et permet de stimuler la production d'anticorps).

D'après les données disponibles, le vaccin antigrippal saisonnier utilisé au cours de l'hiver 2008–2009 n'induit pas de protection croisée vis-à-vis du virus émergent.

Il n'y a pas encore de données disponibles sur la protection croisée avec le vaccin contre la grippe saisonnière 2009–2010.

### **Vaccins pandémiques prototype ayant déjà obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la souche H5N1**

L'enregistrement d'un vaccin pandémique A(H1N1) se fait sous forme d'une modification du dossier des vaccins prototype A(H5N1) pour mettre à jour la composition du vaccin et les aspects liés à sa fabrication selon une procédure d'évaluation accélérée.

Les demandes de modification de trois vaccins pandémiques prototype ont été soumises par Novartis, GSK et Baxter à l'EMA, début juillet 2009. L'évaluation des données de procédé de fabrication et de production par le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) est en cours. Un avis du CHMP est prévu fin septembre. Les données cliniques chez l'adulte et l'enfant seront disponibles fin 2009-début 2010.

### **Vaccins pandémiques sans AMM actuelle**

L'enregistrement se fait sur la base d'un dossier comprenant des données pharmaceutiques et cliniques selon une procédure d'évaluation accélérée.

**Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique avec adjuvant** : l'intérêt de développer des vaccins grippaux avec adjuvant a été exacerbé par le développement des vaccins pré-pandémiques et pandémiques H5N1. Les adjuvants nouveaux, de type émulsion lipidique sont apparus comme des innovations majeures en :

- Permettant une réponse immune, alors qu'en leur absence la réponse immune ne permettait pas d'envisager un effet protecteur.
- Permettant de réduire sensiblement les quantités d'antigène nécessaires, et par la même, possibilité de produire plus de doses de vaccins.
- Procurant une immunité croisée face à des souches mutées.

Ces adjuvants ont déjà été utilisés en clinique puisqu'un des vaccins saisonniers en contient. Ce vaccin, réservé aux personnes âgées de plus de 65 ans a été utilisé (plus de 27 millions de sujets vaccinés dans le monde) et n'a pas entraîné d'effets adverses [125]. Un adjuvant du même type est contenu dans un des vaccins contre le papillomavirus. Peu utilisé en France, ce vaccin est utilisé en Grande Bretagne sans qu'il existe à ce jour de signal de pharmacovigilance. Par ailleurs, un essai clinique limité (130 enfants) réalisé chez l'enfant de 6 à 35 mois concernant un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF-59 a confirmé la meilleure immunogénicité du vaccin adjuvé, comparé au non adjuvé, associée à un profil de tolérance comparable, y compris après administration d'une seconde dose 1 an plus tard [126].

Ainsi donc, il n'existe actuellement aucun signal permettant de craindre la survenue d'effets secondaires graves suite à l'utilisation de vaccins grippaux adjuvés. Toutefois, l'expérience reste limitée et notamment, il n'existe pas de données suffisantes concernant leur utilisation chez des sujets dont le système immunitaire est immature (jeunes enfants) ou modifié (femmes enceintes, immunodéprimés). Il n'existe pas de données expérimentales sur la manière dont ces adjuvants pourraient influencer les réponses Th1 et Th2 dans ces circonstances.

### **Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique sans adjuvant**

Il existe de ce fait un consensus scientifique sur l'intérêt de disposer d'un vaccin A(H1N1) sans adjuvant pour ces populations. Un laboratoire pourra déposer un dossier d'AMM centralisée «duplicata» de son dossier avec adjuvant mais le calendrier d'une telle procédure sera nécessairement consécutif à celui de la procédure actuelle (donc après mi-décembre 2009). Une AMM nationale française pourrait être envisagée en l'absence de souhait des Etats membres et de l'EMA d'évaluation communautaire

des données.

Une mise à disposition selon l'article L3131 ou dans le cadre d'ATU de cohorte pour un vaccin sans adjuvant paraît aussi possible sous réserve de données cliniques satisfaisantes. Toutefois, il est précisé que la quantité de doses de ce vaccin sans adjuvant sera limitée. 800 000 doses de vaccins contre le virus A(H1N1) non adjuvés sont prévus pour mi-octobre. Les autres doses seront délivrées en décembre.

Il est rappelé que l'objectif principal actuel de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)2009 est la réduction du risque de formes graves et de décès. Néanmoins la maîtrise de la dynamique épidémique reste souhaitable.

Toutefois, la balance bénéfico-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations fréquentes. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, retrait ou ajout de certaines priorités) y compris jusqu'à la recommandation d'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins en fonction des critères épidémiologiques, cliniques et de pharmacovigilance.

La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tiennent compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves de grippe.

Ces recommandations seront actualisées en fonction de l'évolution épidémiologique de la pandémie.

**Tableau 17 : vaccins contre le grippe A (H1N1) 2009 ayant obtenu une AMM ou un avis favorable du CHMP**

Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)					Schéma de vaccination		Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant			
<b>FOCETRIA</b>	Antigène de surface cultivé sur œuf	A/X-179A from NYMC	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

PANDEMRI	virion	A/X-	3,75	AS03	Adultes	De	AMM	29
XGSK	fragmen	179A	microgra		18-60	préférence 2	septembre	
	té	from	mmes		ans	doses de 0,5	2009	
	cultivé	NYMC	pour 0,5			ml J0-J21		
	sur œuf		ml		Adultes	2 doses de		
					de plus	0,5 ml - J0-		
					de 60 ans	J21		
					Enfants/a	De		
					dolescent	préférence 2		
					s de 10 à	doses de 0,5		
					17 ans	ml J0-J21		
					Enfants	2 doses de		
					de 3 à 9	0,25 ml -		
					ans	J0-J21		
						(moitié		
						dosse		
						adultes)		
					Enfants	2 doses de		
					de 6 mois	0,25 ml -		
					à 3 ans	J0-J21		
						(moitié dose		
						adultes)		
					Enfants	Non		
					de moins	recommand		
					de 6 mois	ée		

## 2. Mesures d'hygiène

L'hygiène est la première forme de prévention de la contagion en période épidémique. L'efficacité des mesures d'hygiène est jugée sur la réduction du taux d'attaque secondaire [127].

Les moyens raisonnablement efficaces pour réduire la transmission de la grippe s'appuient sur de bonnes habitudes de santé et d'hygiène personnelle tels que:

Se laver les mains soigneusement et plusieurs fois par jour, au savon ou avec une solution hydro-alcoolique désinfectante pour les mains, surtout après tout contact physique direct avec une personne potentiellement infectée ou s'occupant d'un malade, ou avec des surfaces potentiellement contaminées par le virus [128].

Se protéger et protéger les autres des projections (buccales ou nasales); en toussant ou éternuant dans un mouchoir jetable (à jeter dans une poubelle fermée aussitôt avant de se laver ou se désinfecter les mains) ; ou en toussant ou éternuant dans le creux du bras (plutôt que dans les mains) si l'on ne dispose pas de mouchoirs. Les projections d'un malade peuvent être réduites par le port d'un masque de type chirurgical en présence de tiers. Les masques de type FFP2 (Filtering Facepiece Particles : pièce faciale filtrante contre les particules ; ce sont des appareils de protection respiratoires de haute qualité. Ils sont soumis à certaines normes ainsi qu'à des tests d'efficacité. Ces masques servent essentiellement de protection contre les fines particules ainsi que contre diverses maladies. On évalue leur efficacité en fonction du taux de filtration mais aussi en fonction du taux de fuite vers l'intérieur. La version 2001 de la norme EN149 définit 3 classes d'efficacité pour ces masques : FFP1, FFP2 et FFP3)

En pratique, il ne semble pas que l'emploi de systèmes de protection respiratoire autre qu'un simple masque chirurgical aboutisse à une contamination

moindre [129]. Toutefois, Bien que les masques peuvent aider à prévenir la transmission, il ya des données contradictoires sur les effets bénéfiques de la communauté. [130]

Rester chez soi si l'on est malade, et éviter tout contact inutile avec des personnes non-malades, éviter toute atmosphère confinée. Aérer régulièrement les pièces. Si un individu sain cohabite avec un autre individu malade, il est fortement conseillé à l'individu sain de désinfecter tout objet ayant pu être contaminé par la personne malade (poignées de porte, ustensiles, etc.) Il est préférable que l'individu sain reste également en quarantaine, si toutefois elle est dans l'obligation d'avoir un contact avec une tierce personne (apport de denrées alimentaires par cette tierce personne par exemple), il est impératif de garder le masque et de penser à se laver rigoureusement les mains avant et après ce contact.

Ces mesures (lavage de mains et masques chirurgicaux) sont surtout efficaces si elles sont prises très tôt dans le cours de la maladie. La protection n'est cependant pas absolue, en partie probablement parce qu'elles sont difficiles à mettre en place de façon rigoureuse dans la durée. [130]

### **Précautions de voyage**

Le 7 mai 2009, l'OMS a déclaré que le confinement n'était pas possible et que les pays devraient se concentrer sur l'atténuation de l'effet du virus. Ils ne recommandent pas la fermeture des frontières ou de restreindre le trafic aérien.

Le 7 mai 2009, l'OMS a déclaré que le confinement n'était pas possible et

Le 26 Avril 2009, le gouvernement chinois a annoncé que les visiteurs rentrant des régions touchées par la grippe qui ont connu des symptômes grippaux dans les deux semaines seraient mis en quarantaine.

Les compagnies aériennes américaines n'avaient pas apporté de changements

majeurs au début de Juin 2009, mais ont continué des pratiques qui incluent la recherche de passagers présentant des symptômes de grippe, et l'utilisation de filtres à air pour s'assurer que les aéronefs ont été désinfectés.

Les masques n'étaient généralement pas fournis par les compagnies aériennes et le CDC n'a pas recommandé le port de masques par l'équipage.

Certaines compagnies aériennes non américaines, asiatiques pour la plupart, y compris Singapore Airlines, China Eastern Airlines, China Southern Airlines, Cathay Pacific et Mexicana Airlines ont pris des mesures telles que le renforcement de nettoyage de la cabine, l'installation de filtres à air.

# CONFLITS D'INTERET

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	CHES T	–	–
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]
% sexe masculin	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

<b>Diabète</b>	17%	11%	10%	16%	17%	21%	17%	NR	20%
<b>Asthme/ BPCO</b>	11%	28%	28%	53%	7%	32%	32%	NR	30%
<b>Immunosup pression</b>	NR	NR	18%	NR	11%	10%	NR	NR	NR
<b>Insuffisance rénale</b>	NR	11%	9%	NR	2%	7%	NR	NR	NR
<b>grossesse</b>	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]	Domingue z-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%
Pneumopathi evirale	48,8%	90%	85%	42,3%	36%	30%
Pneumopathi ebactérienne	20,3%	3,1%	7%	24%	31%	40%
Décompensat ion BPCO	13,9%	ND	ND	13,7%	ND	ND
Délai médian S/H	4 jours	3 jours	6 jours	4 jours	4 jours	5 Jours
Délai médian H/réa	ND	1 jour	1 jour	1 jour	ND	1 jour
Opacité radiologique	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)

Auteurs	Webb [8]	Rello [6]	Dominguez-cherit [9]	Kumar [10]	Jain [7]	Notre étude :
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)

# CONCLUSION

L'infection au virus de la grippe A (H1N1) est une affection contagieuse des voies respiratoires qui provoque des symptômes semblables à ceux de la grippe saisonnière.

L'Hémagglutinine et la Neuraminidase donnant ainsi le nom au sous-type du virus correspondent aux protéines à la surface du virus; elles servent à distinguer les différents sous-types.

L'infection au virus de la grippe A (H1N1) était à l'origine d'un taux considérable de morbidités et de mortalités chez des patients sans facteurs de risque ni de comorbidités, ainsi qu'à l'épuisement de fonds dirigés au lutte contre le sévit de ce fléau a chaque pandémie.

Devant l'ampleur des ravages causés par ce virus nous avons mené une étude rétrospective chez des patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A (H1N1) au service de réanimation polyvalente A1 au sein du CHU Hassan II de Fès.

En 2019, afin d'éviter qu'une pandémie se reproduise, des mesures de prévention et d'alerte ont été rapidement mises en place, par l'Organisation Mondiale de la Santé et par les autorités sanitaires des différents pays concernés, rendant la population inquiète et attentive.

Il s'en est suivi un recours au système de soin plus important, avec une explosion du nombre de consultations dans les cabinets de médecine générale et dans les services d'urgences.

Au Maroc, 16 cas de décès suite à l'infection par le virus de grippe A (H1N1) ont été enregistrés.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Mahassin, F., Jauréguiberry, S., Monsel, G., Caumes, E., & Bricaire, F. (2010). Grippe A (H1N1) 2009. Revue générale. *Antibiotiques*, 12(4), 235–242.
- [2]. Wiramus, S., & Martin, C. (2010). Formes graves de la grippe A (H1N1). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 29(2), 87–90.
- [3]. Jain, S., Kamimoto, L., Bramley, A. M., Schmitz, A. M., Benoit, S. R., Louie, J., ... Finelli, L. (2009). Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *New England Journal of Medicine*, 361(20), 1935–1944.
- [4]. Brown EG. Influenza virus genetics. *Biomed Pharmacother* 2000;54: 196–209.
- [5]. Payet, C., Lutringer–Magnin, D., Cassier, P., Lina, B., Argaud, L., Allaouchiche, B., & Vanhems, P. (2013). Description des cas confirmés de grippe A(H1N1)pdm09 admis en réanimation et identification des facteurs de gravité. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 43(2), 81–84.
- [6]. grippe a (H1n1) : à propos de 189 cas
- [7]. Barakat, A., Ihazmad, H., El Falaki, F., Tempia, S., Cherkaoui, I., & El Aouad, R. (2012). 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1N1 in Morocco, 2009–2010: Epidemiology, Transmissibility, and Factors Associated With Fatal Cases. *The Journal of Infectious Diseases*, 206(suppl\_1), S94–S100. doi:10.1093/infdis/jis547
- [8]. Murphy B, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Straus SE, editors. *Virology*. Philadelphia: LippincottRaven Publishers; 1996. p. 1397–445.

- [9]. Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh International Committee on Taxonomy of Viruses Report. New York, San Diego: Academic Press; 2000.
- [10]. Brown EG. Influenza virus genetics. *Biomed Pharmacother* 2000;54: 196–209.
- [11]. Manuguerra JC. Écologie, biodiversité et évolution des virus grippaux. *Virologie* 2001;5: 195–205.
- [12]. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Straus SE, editors. *Virology*. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers; 1996. p. 1353–95.
- [13]. Kawaoka, Y., Cox, N. J., Haller, O., Hongo, S., Kaverin, N., Klenk, H.–D., Lamb, R. A., MacCauley, J., Palese, P., Rimstad, E. & Webster, R. G. (1996). Orthomyxoviridae. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, ed. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. Elsevier Academic Press, 681–693.
- [14]. Jackson, D. C., Tang, X. L., Murti, K. G., Webster, R. G., Tregear, G. W. & Bean, W. J. (1991). Electron microscopic evidence for the association of M2 protein with the influenza virion. *Arch Virol* 118, 199–207.
- [15]. Laver, W. G. & Valentine, R. C. (1969). Morphology of the isolated hemagglutinin and neuraminidase subunits of influenza virus. *Virology* 38, 105–119.

- [16]. Murphy, B. R. & Webster, R. G. (1996). Orthomyxoviruses. Third ed. Fields Virology, ed. Knipe DM, Howley PM. Lippincott Williams and Wilkins, 1397–1445.
- [17]. Osterhaus, A. D., Rimmelzwaan, G. F., Martina, B. E., Bestebroer, T. M. & Fouchier, R. A. (2000). Influenza B virus in seals. *Science* 288, 1051–1053
- [18]. Murphy, B. R. & Webster, R. G. (1996). Orthomyxoviruses. Third ed. Fields Virology, ed. Knipe DM, Howley PM. Lippincott Williams and Wilkins, 1397–1445.
- [19]. WHO (1981). The ecology of influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull World Health Organ* 59, 869–873.
- [20]. Webster, R. G., Yakhno, M., Hinshaw, V. S., Bean, W. J. & Murti, K. G. (1978). Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 84, 268–278.
- [21]. Shortridge, K. F., Zhou, N. N., Guan, Y., Gao, P., Ito, T., Kawaoka, Y., Kodihalli, S., Krauss, S., Markwell, D., Murti, K. G., Norwood, M., Senne, D., Sims, L., Takada, A. & Webster, R. G. (1998). Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 252, 331–342.
- [22]. Cox, N. J. & Subbarao, K. (2000). Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 51, 407–421.
- [23]. Shope, R. E. (1931). The Etiology of Swine Influenza. *Science* 73, 214–215.
- [24]. Shope, R. E. (1938). Serological Evidence for the Occurrence of Infection with Human Influenza Virus in Swine. *J Exp Med* 67, 739–748.
- [25]. Hinshaw, V. S., Bean, W. J., Jr., Webster, R. G. & Easterday, B. C. (1978). The prevalence of influenza viruses in swine and the antigenic and genetic relatedness of influenza viruses from man and swine. *Virology* 84, 51–62.

- [26]. Shortridge, K. F., Webster, R. G., Butterfield, W. K. & Campbell, C. H. (1977). Persistence of Hong Kong influenza virus variants in pigs. *Science* 196, 1454–1455.
- [27]. Murcia, P. R., Wood, J. L. & Holmes, E. C. (2011). Genome-scale evolution and phylodynamics of equine H3N8 influenza A virus. *J Virol* 85, 5312–5322.
- [28]. Crawford, P. C., Dubovi, E. J., Castleman, W. L., Stephenson, I., Gibbs, E. P., Chen, L., Smith, C., Hill, R. C., Ferro, P., Pompey, J., Bright, R. A., Medina, M. J., Johnson, C. M., Olsen, C. W., Cox, N. J., Klimov, A. I., Katz, J. M. & Donis, R. O. (2005). Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science* 310, 482–485.
- [29]. Kirkland, P. D., Finlaison, D. S., Crispe, E. & Hurt, A. C. (2010). Influenza virus transmission from horses to dogs, Australia. *Emerg Infect Dis* 16, 699–702
- [30]. Mumford, J., Wood, J. M., Scott, A. M., Folkers, C. & Schild, G. C. (1983). Studies with inactivated equine influenza vaccine. 2. Protection against experimental infection with influenza virus A/equine/Newmarket/79 (H3N8). *J Hyg (Lond)* 90, 385–395.
- [31]. Geraci, J. R., St Aubin, D. J., Barker, I. K., Webster, R. G., Hinshaw, V. S., Bean, W. J., Ruhnke, H. L., Prescott, J. H., Early, G., Baker, A. S., Madoff, S. & Schooley, R. T. (1982). Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus. *Science* 215, 1129–1131.
- [32]. Hinshaw, V. S., Bean, W. J., Geraci, J., Fiorelli, P., Early, G. & Webster, R. G. (1986). Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. *J Virol* 58, 655–656.

- [33]. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infect. Dis.* 2006 janv;12(1):15–22.
- [34]. Rosenau MJ, Last JM Maxcy–Rosenau preventative medicine and public health. New York: Appleton–Century–Crofts; 1980
- [35]. Shope RE The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J Exp Med.* 1936; 63:669–84  
10.1084/jem.63.5.669
- [36]. Epidemic Observation Unit. Retrospective survey of the 1957 epidemic of Asian influenza. *J Coll Gen Pract Res Newsl.* 1958;1(3):254–261
- [37]. WHO Scientific Group on Respiratory Viruses (1969)  
WldHlthOrg.techn.Rep.Ser.,No.408,pp.89–94
- [38]. Brasseur JW. Pandemic influenza: a brief history and primer. *JAAPA.* 2007 janv;20(1):24–28.
- [39]. oner E. Further spread of H5N1 across Central Asia. Clinicians' Biosecurity Network, Center for Biosecurity of University of Pittsburgh Medical Center. *CBN Weekly Bull.* August 30, 2005.
- [40]. DawoodFS, JainS, FinelliL, ShawMW, LindstromS, GartenRJ, et al. Emergence of a novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–15.
- [41]. Glezen, W. P. (1980). Considerations of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis* 2, 408–420
- [42]. 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.* 2009 mai;9(5):291–300.

- [43]. Bell DM. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerging Infect. Dis.* 2006 janv;12(1):88–94.
- [44]. Meyrick B.« Pathology of the adult respiratory distress syndrome » *Crit Care Clin.* 1986;2(3):405–28.
- [45]. J.-C. Chevroleta, D. Tassauxa, b, P. Jollieta, J. Pugina. Acute respiratory distress syndrom. October 2004; Volume 1, Issue 4, Pages 143–186.
- [46]. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science.* 2009 juin 19;324(5934):1557–1561.
- [47]. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med.* 2009;7:30.
- [48]. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009 juin 18;360(25):2605–2615.
- [49]. Papenburg J, Baz M, Hamelin M-È, Rhéaume C, Carbonneau J, Ouakki M, et al. Household transmission of the 2009 pandemic A/H1N1 influenza virus: elevated laboratory- confirmed secondary attack rates and evidence of asymptomatic infections. *Clin. Infect. Dis.* 2010 nov 1;51(9):1033–1041.
- [50]. Miller 3rd RR, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM, Dascomb KK, Grissom 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 [Epub ahead of print].

- [51]. 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.
- [52]. Dominguez–Cherit G, 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.
- [53]. Lee N. Pathogenesis of pandemic H1N1 in humans. Presented at the XII International Symposium on Respiratory Viral Infections, Taipei, Taiwan, March 11—14, 2010. *Lancet* 2009; 373(9681): 2108—9 [Abstract].
- [54]. De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010;16(5):783—8.
- [55]. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infection — Mexico, March—May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(21):585—9.
- [56]. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72—9.
- [57]. Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925–34
- [58]. Rello J, Rodriguez A, Ibanez 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.
- [59]. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374(9688): 451—8.

- [60]. Grimpel E. Pandémie grippale et organisation des soins en obs- tétrique et néonatalogie. Groupe d'études en néonatalogie de l'Île-de-France; 2009.
- [61]. Cox, N. J. & Subbarao, K. (1999). Influenza. *Lancet* 354, 1277–1282.
- [62]. Leekha, S., Zitterkopf, N. L., Espy, M. J., Smith, T. F., Thompson, R. L. & Sampathkumar, P. (2007). Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28, 1071–1076.
- [63]. Nicholson, K. G. (1992). Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 7, 26–37.
- [64]. Neuzil, K. M., Zhu, Y., Griffin, M. R., Edwards, K. M., Thompson, J. M., Tollefson, S. J. & Wright, P. F. (2002). Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 185, 147–152.
- [65]. Peltola, V., Ziegler, T. & Ruuskanen, O. (2003). Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 36, 299–305.
- [66]. Schrag, S. J., Shay, D. K., Gershman, K., Thomas, A., Craig, A. S., Schaffner, W., Harrison, L. H., Vugia, D., Clogher, P., Lynfield, R., Farley, M., Zansky, S. & Uyeki, T. (2006). Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003– 2004. *Pediatr Infect Dis J* 25, 395–400.
- [67]. Treanor, J. J. (2005). *Influenza Virus. Sixth ed. Principles and Practice of infectious Diseases*, ed. Mandell GL, Dolin R, Bennett JE. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1823–1849.
- [68]. Knaus W, Wagner D, Draper E, Zimmerman J, et al. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985 ; 202 : 685–96.

- [69]. Lozano, R (15 December 2012). "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.". *Lancet* 380 (9859): 2095–128.
- [70]. Nicholson, K. G., Wood, J. M. & Zambon, M. (2003). Influenza. *Lancet* 362, 1733–1745.
- [71]. Frank, A. L., Taber, L. H. & Wells, J. M. (1985). Comparison of infection rates and severity of illness for influenza A subtypes H1N1 and H3N2. *J Infect Dis* 151, 73–80.
- [72]. Monto, A. S., Koopman, J. S. & Longini, I. M., Jr. (1985). Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976–1981. *Am J Epidemiol* 121, 811–822.
- [73]. Simonsen, L., Clarke, M. J., Williamson, G. D., Stroup, D. F., Arden, N. H. & Schonberger, L. B. (1997). The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Public Health* 87, 1944–1950. .
- [74]. Mercat, J-C.M. Richard, A. Combes, J. Chastre, J.D. Ricard, D. Dreyfuss, L. Brochard SDRA lié à la grippe A(H1N1)2009 Recommandations pour l'assistance respiratoire
- [75]. Ingram PR, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med* 2010;36:528–32.
- [76]. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 (Pt 1)):818–24.

- [77]. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38(Suppl. 4):e91-7.
- [78]. Orenstein, W. A., Bernier, R. H. & Hinman, A. R. (1988). Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev* 10, 212-241.
- [79]. CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 19: 521-524.
- [80]. Johnson, F. B. (1990). Transport of viral specimens. *Clin Microbiol Rev* 3, 120-131.
- [81]. WHO (2011a). World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Available on [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf).  
[Consulté le 24/11/2019](#)
- [82]. Tobita, K., Sugiura, A., Enomote, C. & Furuyama, M. (1975). Plaque assay and primary isolation of influenza A viruses in an established line of canine kidney cells (MDCK) in the presence of trypsin. *Med Microbiol Immunol* 162, 9-14.
- [83]. Newton, D. W., Mellen, C. F., Baxter, B. D., Atmar, R. L. & Menegus, M. A. (2002). Practical and sensitive screening strategy for detection of influenza virus. *J Clin Microbiol* 40, 4353-4356.
- [84]. Waris, M., Ziegler, T., Kivivirta, M. & Ruuskanen, O. (1990). Rapid detection of respiratory syncytial virus and influenza A virus in cell cultures by immunoperoxidase staining with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 28, 1159-1162.

- [85]. Chan, K. H., Maldeis, N., Pope, W., Yup, A., Ozinskas, A., Gill, J., Seto, W. H., Shortridge, K. F. & Peiris, J. S. (2002). Evaluation of the Directigen FluA+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol* 40, 1675–1680.
- [86]. Mackay, I. M., Arden, K. E. & Nitsche, A. (2002). Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res* 30, 1292–1305.
- [87]. Girault C, Auriant I, Jaber S. Sécurité des procédures à risques en réanimation. Champ 5. Procédures de sécurité au cours de la ventilation mécanique invasive. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:e77–89.
- [88]. Dreyfuss, L. Brochard SDRA lié à la grippe A (H1N1)–2009 Recommandations pour l'assistance respiratoire Pour le Réseau de Recherche en Ventilation Artificielle (REVA)
- [89]. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 347–54
- [90]. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis* 1988 ; 137 : 1159–64.
- [91]. Hickling KG, Henderson S, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990 ; 16 : 372–7.
- [92]. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 1988 ; 94 : 103–7.
- [93]. Gattinoni L, Tognoni G, Brazzi L, Latini R. Ventilation in the prone position. The prone-supine study collaborative group [letter]. *Lancet* 1997; 350 : 815.

- [94]. Adhikari N, Granton JT..Inhaled nitric oxide for acute lung injury: no place for NO? JAMA. 2004;291(13):1629–31
- [95]. Cornejo R, Tobar E, Díaz G, Romero C, Llanos O, Gálvez L, et al. Severe Respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. A Systematic critical care approach in a tertiary-care center in Chile 2010 [Soumis].
- [96]. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA 2009;302:1888–95.
- [97]. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1351–63.
- [98]. Girault C, Auriant I, Jaber S. Sécurité des procédures à risques en réanimation. Champ 5. Procédures de sécurité au cours de la ventilation mécanique invasive. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:e77–89.
- [99]. Dreyfuss, L. Brochard SDRA lié à la grippe A (H1N1)–2009 Recommandations pour l'assistance respiratoire Pour le Réseau de Recherche en Ventilation Artificielle (REVA)
- [100]. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 : 347–54
- [101]. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Resp Dis 1988 ; 137 : 1159–64.

- [102]. Hickling KG, Henderson S, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990 ; 16 : 372-7.
- [103]. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 1988 ; 94 : 103-7.
- [104]. Gattinoni L, Tognoni G, Brazzi L, Latini R. Ventilation in the prone position. The prone-supine study collaborative group [letter]. *Lancet* 1997; 350 : 815.
- [105]. Adhikari N, Granton JT. Inhaled nitric oxide for acute lung injury: no place for NO? *JAMA*. 2004;291(13):1629-31
- [106]. Cornejo R, Tobar E, Díaz G, Romero C, Llanos O, Gálvez L, et al. Severe Respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. A Systematic critical care approach in a tertiary-care center in Chile 2010 [Soumis].
- [107]. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
- [108]. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63
- [109]. ARDS and influenza A (H1N1): patients' characteristics and management in intensive care unit. A literature review]. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010 Feb; 29(2):117-2
- [110]. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment

- [111]. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, Meduri GU  
Intensive Care Med. 2010 Jan; 36(1):33–41.
- [112]. Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection. Confalonieri M, D'Agaro P, Campello C Intensive Care Med. 2010 Oct; 36(10):1780–1.
- [113]. Annane D, Antona M, Lehmann B, Kedzia C, Chevret S. Designing and conducting a randomized trial for pandemic critical illness: the 2009 H1N1 influenza pandemic. Intensive Care Med 2012;38:29–39.
- [114]. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 2004;31:304–9.
- [115]. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. J Infect Dis 2009;200:492–500.
- [116]. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. N Engl J Med 2003;349:507–8.
- [117]. Dutkowsk, R. (2010). Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. J Antimicrob Chemother 65 Suppl 2, ii11–ii24.
- [118]. Bloom, J. D., Gong, L. I. & Baltimore, D. (2010). Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. Science 328, 1272–1275.

- [119]. Ferraris O, Escuret V, Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Morfin F. Role of neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza A virus infections. *Pathol Biol* 2010;58:e69-78.
- [120]. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.
- [121]. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
- [122]. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:471-84.
- [123]. Smith JR, Ariano RE, Toovey S. The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010;38(Suppl. 4):e43-51
- [124]. Hui DS, Lee N, Chan PKS. Clinical management of pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916-25.
- [125]. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS ONE* 2008;3:e3410.
- [126]. Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010;104:128-42.
- [127]. Leung TW, Tai AL, Cheng PK, Kong MS, Lim W. Detection of an oseltamivir-resistant pandemic influenza A/H1N1 virus in Hong Kong. *J Clin Virol* 2009;46:298-9.
- [128]. Pregnancy and pandemic influenza A (H1N1) 2009. Current concepts for anaesthesia and critical care medicine].  
Dubar G, Launay O, Batteux F, Tsatsaris V, Goffinet F, Mignon A

- Ann Fr Anesth Reanim. 2010 Feb; 29(2):126–34.
- [129]. Mccullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Micro* 2014 ; 12 : 252–262.
- [130]. Metzger DW, Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol* 2013 ; 191 : 2047–2052.
- [131]. Snelgrove RJ, Godlee A, Hussell T. Airway immune homeostasis and implications for influenza-induced inflammation. *Trends Immunol* 2011 ; 32 : 328–334.
- [132]. 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* 2009;361:1935–44.
- [133]. Li G, Yilmaz M, Kojicic M, Fernandez–Perez E, Wahab R, Huskins WC, et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. *J Clin Virol* 2009;46:275–8.
- [134]. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003–32
- [135]. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568–75
- [136]. Perez–Padilla R, de la Rosa–Zamboni D, Ponce 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.

- [137]. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre 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* 2008;167:775–85.
- [138]. Schultze V et al. Safety of MF59™ adjuvant. *Vaccine* 2008; 26 : 3209– 22.
- [139]. Vesikari T et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF 59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28 : 563–71
- [140]. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006207.
- [141]. Grayson ML, Melvani S, Druce J et al. "Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers". *Clin. Infect. (February 2009). Dis.* 48 (3): 285–91.
- [142]. Loeb M, Dafoe N, Mahony J et Als. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: A randomized trial [archive], *JAMA* 2009;302:1865–1871
- [143]. Cowling BJ, Kwok-Hung Chan, Fang V, Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households [archive], *Ann Int Med*, 2009;151:437–446