

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



LES FORMES GRAVES DE LA GRIPPE A(H1N1) CHEZ LA FEMME ENCEINTE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur MOHAMED ADNANE BERDAI
né le 24 Novembre 1976 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ANESTHESIE-REANIMATION

Sous la direction de :
Professeur MUSTAPHA HARANDOU

Juin 2012

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
PREMIERE PARTIE	7
1.1. Rappel sur la pandémie grippale A(H1N1) 2009	8
1.1.1 Caractéristiques du virus grippal A(H1N1) 2009	8
1.1.2 Caractéristiques épidémiologiques	8
1.1.2.1 caractéristiques démographiques	8
1.1.2.2 Les sujets à risque de complications	9
1.1.2.3 Morbidité et mortalité	9
1.1.3 Mode de transmission	10
1.1.4 Durée d'incubation et de contagion	10
1.1.5 Diagnostic	11
1.2. La grossesse comme facteur de risque de formes graves : hypothèses physiopathologiques	12
1.2.1. L'absence d'immunité contre la grippe A(H1N1) 2009	12
1.2.2. Les Modifications physiologiques de la grossesse	12
1.2.3. Les Modifications du système immunitaire liées à la grossesse	13
DEUXIEME PARTIE: PATIENTES ET METHODES.	15
2.1. Schéma de l'étude	16
2.2. Données collectées	17
TROISIEME PARTIE: RESULTATS.	18
3.1 Données épidémiologiques	19
3.2. Données cliniques	19
3.3. Données paracliniques	20
3.4. Prise en charge thérapeutique	21
3.4.1. Traitement anti-infectieux et adjuvant	21

3.4.2. La ventilation non invasive et mécanique	22
3.5. Evolution.....	22
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	26
4.1. La grossesse comme facteur de risque des formes graves de grippe A(H1N1)	27
4.2. Terme de la grossesse et grippe A(H1N1).....	28
4.3. La présentation Clinique et paraclinique.....	28
4.4. Vaccination anti grippale	29
4.5. Traitement	30
4.5.1 Traitement anti-infectieux.....	30
4.5.1.1 Traitement par les antiviraux.....	30
4.5.1.2 L'antibiothérapie	31
4.5.2 Traitement adjuvant	32
4.5.3 Prise en charge ventilatoire.....	33
4.5.3.1 La ventilation non invasive	33
4.5.3.2 Stratégie de la ventilation artificielle	34
4.6 L'intérêt de l'oxygénation par membrane extra-corporelle.....	35
4.7. Mode et moment d'accouchement	37
4.8. Pronostic néonatal.....	38
CONCLUSION	40
RESUME	42
BIBLIOGRAPHIE	45

LISTE DES ABREVIATIONS

TNF	: Tumor necrosis factor
IL	: Interleukine
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
VR	: Volume résiduel
VRE	: Volume réserve expiratoire
CRF	: Capacité résiduelle fonctionnelle
CV	: Capacité vitale
Min	: Minute
NFS	: Numération Formule Sanguine.
OMS	: L'Organisation mondiale de la santé
CDC	: Center for disease control
RT-PCR	: Real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction
SpO2	: Saturation pulsée en oxygène
°C	: Degré celsius
PDP	: Prélèvement distal protégé
PNP	: Prélèvement naso pharyngé
SA	: Semaines d'aménorrhée
PaO2	: Pression artérielle en oxygène
FiO2	: Fraction inspiratoire en oxygène
ALI	: Acute lung injury
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigu
VNI	: La ventilation non invasive
VC	: Ventilation contrôlé
PEEP	: Positive end expiratory pressure
Paco2	: Pression artérielle en dioxyde de carbone

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

MFIU : Mort fœtale in utero

CRP : C réactive protéine

VILI : Ventilation Induced Lung Injury

INTRODUCTION

Au début de 2009, un variant de la grippe A(H1N1) a fait son apparition au continent American, nommé initialement grippe porcine puis grippe A(H1N1) 2009. 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 [1].

L'OMS a déclaré l'état de Pandémie le 11 juin 2009. Les données provenant des précédentes pandémies du siècle passé (1918, 1957, 1968) montrent que les femmes enceintes encourent un risque accru concernant la mortalité et la morbidité par rapport au reste de la population [2]. Cette tendance semble se confirmer dans la pandémie de 2009, en effet la grossesse est confirmé comme facteur de risque de formes graves de grippe A(H1N1) [3].

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques ainsi que l'évolution des cas de femmes enceintes ou en post partum atteintes de formes graves de grippe A(H1N1) admises au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès.

PREMIERE PARTIE

1.1. Rappel sur la pandémie grippale A(H1N1) 2009

1.1.1. Caractéristiques du virus grippal A(H1N1) 2009

Les virus influenza A sont divisés en sous-types, en fonction de leurs glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase. Tous les sous-types de virus circulent parmi les oiseaux aquatiques [4]. L'adaptation à l'espèce humaine de nouveaux sous-types viraux est à l'origine des pandémies de grippe en 1918, 1957 et 1968 [5].

Aux États-Unis, de 2005 à 2009, des virus porcins dits « triple reassortants » ont été responsables de cas humains sporadiques. Les virus en cause, dits « triple reassortants » possèdent des segments dérivés du lignage porcine classique nord-américain, du lignage aviaire nord-américain et du lignage humain. Le nouveau virus A(H1N1) 2009 partage ses segments génomiques avec ces derniers et une autre souche porcine eurasiatique. Même si la composition génétique de ce virus est différente des souches H1N1 antérieures, il présente des caractéristiques antigéniques relativement proches des H1N1 antérieures pouvant expliquer, d'une part, l'immunité humorale préexistante, en particulier pour les sujets nés avant 1957 et, d'autre part, une très bonne immunogénéicité du vaccin pandémique [6,7].

1.1.2 Caractéristiques épidémiologiques

1.1.2.1 Caractéristiques démographiques

La maladie affecte principalement les personnes entre 5 et 50 ans. L'âge médian de survenue est compris entre 20 et 30 ans. Plus de la moitié avaient moins de 20 ans et seulement 7 % des cas avaient plus de 50 ans. 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 [6].

La répartition par sexe est moins stéréotypée. On note néanmoins une discrète prédominance masculine [8,9].

1.1.2.2 Les sujets à risque de complications

La grippe A(H1N1) 2009 diffère de la grippe saisonnière sur différents aspects, comme une morbidité élevée mais une mortalité faible et seulement sur certains terrains, comme les sujets jeunes, les femmes enceintes ou les sujets obèses, les immunodéprimés (cancer, VIH), les malades chroniques (asthme, insuffisance rénale et hépatique). 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 [6].

1.1.2.3. Morbidité et mortalité

La grippe pandémique A(H1N1) 2009 a causé 18 337 décès, dont au moins 4835 en Europe [10]. En France, on estime qu'entre 7,7 et 14,7 millions de personnes auraient été infectés par la grippe A(H1N1) 2009, soit entre 13 et 24 % de la population [11]. Le nombre de cas confirmés en laboratoire sous-estime considérablement l'impact réel de la pandémie, des formes asymptomatiques échappant aux systèmes de surveillance épidémiologique. Malgré une propagation géographique étendue, la transmission reste relativement localisée dans la plupart des pays et la grippe peu sévère.

1.1.3 Mode de transmission

Les mécanismes de transmission interhumaine du virus A(H1N1) 2009 semblent être similaires à ceux de la grippe saisonnière. Le virus diffuse par voie aérienne, dans les gouttelettes provoquées par la toux chez une personne infectée, et reste vivant de 8 à 48 heures à l'air libre. La transmission de personne à personne se fait par contact rapproché (embrassade, poignée de mains) ou au contact d'objets contaminés (toilettes, poignée de porte). La transmission aérienne chez les patients exposés aux aérosols ou lors des techniques instrumentales en réanimation (intubation et ventilation assistée) est possible. De nombreuses épidémies ont eu lieu dans les écoles, les garderies et les hôpitaux de façon superposable à celle de la grippe saisonnière. La diffusion mondiale rapide a été favorisée par le transport aérien [6,12,13].

1.1.4 Durée d'incubation et de contagion

L'incubation est probablement courte, de 24 à 48 heures dans la plupart des cas, mais peut aller jusqu'à sept jours. La durée de contagion est généralement inférieure à six jours après le début des symptômes (surtout chez les patients traités). Le malade est donc à considérer comme contagieux depuis un jour avant le début des symptômes, et jusqu'à sept jours après. Néanmoins, cela peut être plus long en cas d'immunodépression. Il faut donc considérer le patient comme contagieux jusqu'à 24 heures après l'arrêt des symptômes [14].

1.1.5 Diagnostic

Les signes cliniques ne permettent pas de distinguer la grippe A(H1N1) de la grippe saisonnière ni des autres viroses respiratoires. Les manifestations biologiques observées n'ont rien de spécifique, que ce soit dans les formes bénignes ou dans les formes graves. Il s'agit d'anomalies biologiques classiques au cours des syndromes grippaux : leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, élévation des transaminases sériques, des lactates déshydrogénases, de la créatine kinase et créatinine, et une acidose métabolique. Le diagnostic est souvent probabiliste en cas de contexte épidémiologique compatible ou de contact avec un cas confirmé. Deux critères cliniques sont cependant nécessaires et suffisants pour suspecter une grippe : Un syndrome respiratoire aigu à début brutal associé à des signes généraux : fièvre, courbatures ou asthénie [6,15,16].

Le diagnostic de grippe est confirmé par la détection du virus grippal sur des prélèvements effectués par écouvillonnage nasal, écouvillonnage nasopharyngé ou aspiration bronchique. Le PNP est le plus recommandé en situation épidémique ; de technique simple, il doit être effectué avec les précautions d'usage car il peut exposer la personne qui le pratique aux sécrétions respiratoires des patients. Le virus grippal peut être identifié en quelques heures en utilisant des techniques de biologie moléculaire grâce à la RT-PCR ou en plusieurs jours par culture virale [17].

La période moyenne pendant laquelle le virus peut être détecté par RT-PCR est de six jours après le début des signes. La durée de l'excrétion virale peut être raccourcie si l'oseltamivir est administré précocement. Devant une forte suspicion clinique de grippe, un deuxième prélèvement, par aspiration endotrachéale ou endoscopique, peut être nécessaire car le PNP peut être négatif dans environ 10 % des cas. Les tests d'immunofluorescence direct ou indirecte sont moins sensibles que la RT-PCR qui reste la technique de référence [6].

1.2. La grossesse comme facteur de risque de formes graves : hypothèses physiopathologiques

1.2.1. L'absence d'immunité contre la grippe A(H1N1) 2009

Les femmes enceintes sont des femmes jeunes. Elles ne bénéficient donc pas de l'immunité partielle contre la grippe A(H1N1) 2009 que semblent posséder les personnes nées avant 1957 [18-20]. En effet, les souches de virus H1N1 qui circulaient entre 1918 et 1957 étaient très proches sur le plan antigénique de la souche pandémique actuelle. Les femmes enceintes sont donc une population fragile sur le plan immunitaire vis-à-vis du virus A(H1N1) 2009.

1.2.2. Modifications physiologiques de la grossesse

Le deuxième facteur de vulnérabilité des femmes enceintes est lié aux modifications physiologiques de la grossesse, qui s'amplifient avec l'avancement du terme et sont particulièrement marquées au troisième trimestre. Ces modifications physiologiques sont responsables d'une moins bonne tolérance vis-à-vis des infections respiratoires au cours de la grossesse.

Sur le plan respiratoire, les volumes pulmonaires sont réduits en raison de la compression provoquée par l'utérus gravide. Le VR et le VRE diminuent, ce qui induit une diminution de la CRF. En revanche, le volume courant est augmenté (sous l'influence de la progestérone), tandis que la CV ainsi que la fréquence respiratoire restent inchangées. La prise de poids au cours de la grossesse peut également être à l'origine d'une diminution de la compliance thoracique majorant la restriction des volumes pulmonaires. Par ailleurs, la consommation maternelle d'oxygène est augmentée de 15 à 20 %. Toutes ces modifications respiratoires majorent le risque d'hypoxémie en cas de pneumopathie grippale [21,22].

Sur le plan cardiovasculaire, de nombreux changements ont également lieu. Il s'agit en particulier de l'augmentation du débit cardiaque par le biais de l'augmentation du volume d'éjection systolique (augmentation de la volémie et baisse des résistances vasculaires systémiques) et de l'augmentation de la fréquence cardiaque. La consommation d'oxygène du myocarde est augmentée. Les femmes enceintes disposent donc de peu de réserves sur le plan cardiovasculaire pour s'adapter à une infection pulmonaire. La baisse de la pression oncotique associée à l'augmentation de la volémie au cours de la grossesse pourrait également exposer à un risque accru d'œdème pulmonaire en cas de pneumopathie grippale [22].

1.2.3. Modifications du système immunitaire liées à la grossesse

Au cours de la grossesse, on observe une déviation de la réponse immunitaire d'un phénotype Th1, favorable au développement des réponses immunitaires cellulaires, au profit d'une réponse immunitaire Th2, favorable à une réponse immunitaire humorale. Les lymphocytes T CD4⁺ naïfs indifférenciés Th0 issus du thymus se différencient en lymphocytes T auxiliaires Th1 ou Th2 lorsqu'ils sont stimulés par les cellules présentatrices d'antigène. La différenciation de ces lymphocytes Th0 en lymphocytes Th1 ou Th2 dépend notamment des cytokines présentes dans l'environnement lors de la stimulation antigénique : différenciation Th1 si l'IL-12 et l'interféron γ sont majoritaires, différenciation Th2 si l'IL-4 est majoritaire [22-24].

Pendant la grossesse, le trophoblaste et la décidue secrètent de l'IL-10, du TGF- β , de l'IL-4 qui vont donc inhiber la réponse Th1 et favoriser une réponse de type Th2. La progestérone produite par le placenta inhiberait également la réponse Th1 et favoriserait la réponse Th2. Ainsi, ce déséquilibre de la réponse immunitaire pendant la grossesse vers un profil Th2 de type humoral et la diminution de l'activité cellulaire cytotoxique pourraient créer une susceptibilité aux pathogènes intracellulaires tel le virus de la grippe [22,25,26].

PATIENTES ET METHODES

2.1. Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique, menée au sein de notre service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II à Fès.

Nous avons considéré les cas de grippe A(H1N1) 2009 avérés selon les définitions de l'OMS et du CDC américain, à savoir toutes les femmes enceintes ou se présentant dans les 6 semaines suivant l'accouchement et présentant un syndrome respiratoire aigu fébrile et une confirmation d'infection aiguë à la grippe A(H1N1) 2009 par RT-PCR.

Les critères d'admission en réanimation étaient : une SpO₂ à 93%, une polypnée supérieure à 30 cycles/min, une tachycardie supérieure à 120 battements/min, une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, une hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques, une hypothermie, des troubles de conscience, une suspicion de surinfection bactérienne respiratoire haute ou basse et tout autre signe clinique ou biologique de défaillance hémodynamique, neurologique, respiratoire, rénale, hématologique ou hépatique.

2.2. Données collectées :

Pour chaque cas suspect à l'entrée en réanimation, nous avons pratiqué une recherche de grippe A(H1N1) 2009 par RT-PCR sur le PNP et lorsqu'elles étaient intubées, sur le PDP.

L'âge, le terme de la grossesse, les co-morbidités associées, la présentation clinique initiale, sont rapportés dans le Tableau 1.

Le résultat des explorations radiologiques systématiques (radiographie du thorax, échocardiographie) et les principales données biologiques notamment : La NFS, la gazométrie, la CRP, la Troponine Ic sont rapportés dans le Tableau 2.

La chronologie de la maladie, La prise en charge thérapeutique incluant les traitements anti-infectieux (antiviral et antibiotique), les détails de la ventilation mécanique, le recours aux autres traitements (drogues vasoactives), ainsi que le devenir de la grossesse et l'évolution sont rapportés dans le Tableau 3.

RESULTATS

Sept parturientes ont été incluses dans cette étude, toutes présentant une forme grave de la grippe A(H1N1) avec confirmation biologique par RT-PCR, sur une période allant de novembre 2009 à février 2010.

3.1. Données épidémiologiques

L'étude a débuté le 25 novembre 2009 dès l'hospitalisation du premier cas de grippe A(H1N1)2009 dans notre service, et s'est terminée à la fin de février.

Les données épidémiologiques et cliniques sont résumées dans le tableau 1. La moyenne d'âge est de 28 ans (entre 22 et 36 ans) et l'âge gestationnel moyen a été de 28 SA (entre 22 et 36 SA). Six patientes ont été admises en prépartum, cinq d'entre elles étaient au troisième trimestre de grossesse.

Une seule patiente a été admise en post partum, et ce le lendemain de l'accouchement. Une seule patiente présentait une comorbidité associée à savoir un rhumatisme articulaire aigu. Le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 4,4 jours (extrêmes de 1 à 7 jours).

3.2. Données cliniques

La présentation clinique est dominée par le syndrome respiratoire aigu à début brusque : la fièvre et les signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques) sont constants chez toutes les patientes. La SpO2 à l'admission est en moyenne de 86% avec des extrêmes allant de 77 à 96%.

En deuxième lieu survient les signes généraux (asthénie, myalgies, céphalées), les myalgies étaient présents chez 85% des cas. Les signes gastro-intestinaux étaient présents dans 42% des cas.

3.3. Données paracliniques :

Les données radiologiques et biologiques sont résumées dans le tableau 2. Toutes Les patientes présentaient des opacités interstitielles et/ou alvéolaires bilatérales, associées à un épanchement pleural dans 42% des cas.

L'échocardiographie cardiaque transthoracique a été réalisée chez toutes les parturientes pour éliminer une cardiopathie sous jacente et confirmer l'origine lésionnel d'un œdème aigu du poumon en cas de syndrome de détresse respiratoire aigu. Elle est sans particularités sauf pour une parturiente qui présentait un rétrécissement mitral lâche.

Les paramètres biologiques sont dominés par les résultats de la gazométrie artérielle qui montrent un rapport de PaO₂/FIO₂ inférieur à 300 dans 5 (71%) cas, dont deux inférieurs à 200 pour lesquelles la moyenne est de 90.

Le taux de la CRP était supérieur à 100 mg/l dans 85% des cas, une seule patiente présentait une hyperleucocytose, la thrombopénie était présente chez 28% des parturientes et la Troponine Ic positive dans un seul cas.

3.4. Prise en charge thérapeutique :

3.4.1. Traitement anti-infectieux et adjuvant :

Toutes les patientes ont bénéficié dès l'admission d'un traitement antiviral à base d'Oseltamivir (Tamiflu®) à la dose de 75 milligrammes/jour en deux prises par voie orale et ce durant cinq jours. Le délai entre le début des symptômes et l'instauration du traitement antiviral était en moyenne de 4,4 jours (extrêmes allant de 1 à 7 jours). Lorsque la patiente était en trouble de conscience ou intubé le produit était administré par sonde nasogastrique.

Dans tous les cas un traitement antibiotique probabiliste a été instauré en prépartum à base de β lactamines (Amoxicilline+ acide clavulanique ou Ceftriaxone) associés à un macrolide (Rovamycine). En post partum, c'est une quinolone de deuxième génération (Ciproxine) qui est associée aux mêmes β lactamines.

Pour ce qui est des traitements adjuvants, la corticothérapie a été administrée chez une seule patiente à raison de 200 milligrammes d'hémisuccinate d'hydrocortisone par jour en 4 prises. Dans un cas, on a eu recours aux drogues vasoactives à base de Noradrénaline.

La prescription de la cimétidine était systématique, la thromboprophylaxie était assurée par Enoxoparine sauf dans un cas de thrombopénie ou on s'est limité aux moyens mécaniques.

3.4.2. La ventilation non invasive et mécanique :

Les parturientes qui ne présentaient ni ALI, ni SDRA étaient au nombre de deux, l'une d'elles a bénéficié de la VNI avec bonne évolution, alors que la deuxième a bénéficié d'une oxygénation uniquement au masque à haute concentration. Trois patientes ont présenté un ALI qui a bien évolué sous VNI sans recours à l'intubation trachéale.

Les deux patientes ayant présenté un SDRA ont été ventilées artificiellement rapidement après l'échec de la VNI. La ventilation a requis des niveaux élevés de pression expiratoire positive qui était en moyenne de 14 cmH₂O, sans barotraumatisme associé.

3.5. Evolution :

Pour ce qui de l'évolution fœtale, on a recensé un cas de mort fœtale in utero parmi les 6 cas de grossesse évolutive et un cas de mortalité néonatale au septième jour de vie, à la suite d'une césarienne pour souffrance fœtale aiguë chez une parturiente présentant un SDRA. Dans les autres cas l'accouchement s'est déroulé sans particularité à distance de l'épisode infectieux.

La durée de séjour en réanimation était de 7,7 jours (allant de 3 à 13 jours), l'évolution est favorable sans séquelles dans 5 cas (71%), par contre on a déploré le décès de deux patientes, l'une par choc septique sur surinfection bactérienne et l'autre dans un tableau d'hypoxémie réfractaire.

Tableau 1 : Données épidémiologiques et cliniques.

Patiente	1	2	3	4	5	6	7	Moyenne
Age	32	36	24	27	25	26	28	28
Age gestationnel	28	28	25	33	22	36	J1 PP	28
Antécédents				RAA				
Délai (Spt- hosp)	3	7	7	4	6	3	1	4,4
Fièvre	+	+	+	+	+	+	+	100%
Sx respiratoires	+	+	+	+	+	+	+	100%
Myalgies	+	+	+	+	+	+	-	85%
Symptômes GE	+	-	+	+	-	-	+	42%
SpO2 initiale (%)	80	86	90	90	89	77	96	86

L'âge gestationnel est exprimé en semaines d'aménorrhée. Post partum : PP ; RAA : rhumatisme articulaire aigu ; Délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation en jours : Délai (Spt- hosp) ; Sx : signes ; Symptômes gastro-intestinaux : Symptômes GE ; Saturation pulsée en Oxygène : SpO2 ; + : présence du signe clinique ; - : absence du signe clinique.

Tableau 2 : Données radiologiques et biologiques.

Patiente	1	2	3	4	5	6	7	Moyenne
PaO2/FiO2	100	211	267	306	270	79	342	71% Pao2/FiO2 < 300
RT-PCR : A(H1N1)	+	+	+	+	+	+	+	100% Positive
Leucocytes	3,7	7,8	6,6	4,2	6	12,2	8,5	Hyperleucocytose : 14%
Plaquettes	76	201	160	99	153	159	179	Thrombopénie: 28%
CRP	182	216	141	164	232	67	172	CRP > 100 : 85%
Troponine Ic	-	0,07	0,05	0,03	0,89	0,05	0,09	Positive : 14%
Opacités bilatérales	+	+	+	+	+	+	+	100%
Epanchement pleural	G	-	G	-	D	-	-	42%
Echocardiographie			RM					

PaO2/FiO2 : rapport entre la pression artérielle en oxygène et la fraction inspirée en oxygène ; RT-PCR : real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction ; Leucocytes en 10000 par mm³ ; Plaquettes en 10000 par mm³ ; CRP : C réactive protéine en mg/L ; Opacités bilatérales : de type alvéolaire à la radiographie de thorax : si présent : (+) ; Epanchement pleural à la radiographie du thorax : absent : (-), présent à gauche : G, à droite : D ; RM : rétrécissement mitral lâche, les autres patientes ont une échocardiographie normale.

Tableau 3 : Prise en charge thérapeutique et évolution.

Patiente	1	2	3	4	5	6	7	Moyenne
Délai spt-trt	3	7	7	4	6	3	1	4,4 j
Oseltamivir	+	+	+	+	+	+	+	100%
β-Lactamines	+	+	+	+	+	+	+	100%
Macrolides	+	+	+	+	+	+	-	85%
Quinolones	-	-	-	-	-	+	+	28%
Corticothérapie	-	-	-	-	-	+	-	14%
Drogues vasoactives	-	-	-	-	-	+	-	14%
Ventilation non invasive	-	+	+	+	+	-	-	57%
Ventilation artificielle	+	-	-	-	-	+	-	28%
PEEP	13					15		14
Durée de séjour en réanimation (j)	3	9	7	6	13	11	5	7,7
Durée de séjour des survivants (j)		9	7	6	13		5	8
Durée de séjour des décédés (j)	3					11		7
Devenir de la grossesse	MFIU	F	F	F	F	MNN J7	F	28% Défavorable
Evolution	Décès	F	F	F	F	Décès	F	71% Favorable

Délai entre début des symptômes et le début du traitement antiviral en journée :

Délai spt-trt ; (+): patiente ayant bénéficié du traitement ou du support ventilatoire ;

(-) : patiente n'ayant pas bénéficié du traitement ou du support ventilatoire ; PEEP :

pression expiratoire positive en cmH₂O ; Durée de séjour : en journée (j) ; MFIU :

Mort fœtale in utéro ; MNN J7 : Mortalité néonatale au septième jour de vie ; F :

évolution favorable

DISCUSSION

4.1. La grossesse comme facteur de risque des formes graves de grippe A(H1N1)

Les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables face à la grippe pandémique A(H1N1) 2009. Elles présentent un risque accru de développer une forme grave de la maladie par rapport à la population générale [22]. En Australie et en Nouvelle Zélande, la femme enceinte présente environ sept fois plus de risque d'admission en unité de soins intensifs par rapport aux femmes non enceintes en âge de procréer [27].

Cette vulnérabilité particulière des femmes enceintes aux sous-types A (H1N1) a déjà été rapportée lors de pandémies précédentes de ce sous-type viral [28-29]. Plusieurs hypothèses physiopathologiques viennent expliquer ce fait. D'abord les femmes enceintes sont une population jeune née après la pandémie de 1957, les patients ayant été en contact lors de cette épidémie avec le virus circulant possèdent une immunité croisée les protégeant des formes graves de la pandémie actuelle [30], les modifications immunologiques lors de la grossesse peuvent à leur tour expliquer l'incidence élevée des formes graves, la réponse immunitaire à médiation cellulaire étant déviée vers une réponse à médiation humorale pour s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus, d'autre part, la grossesse confère une tolérance immunitaire particulière aux antigènes d'origine paternels du fœtus, cette condition pourrait être responsable d'une protection immunitaire diminuée de la femme enceinte vis-à-vis du virus de la grippe, et surtout vis-à-vis des surinfections bactériennes pulmonaires dans ce contexte [31]. Un autre déterminant est les modifications physiologiques survenues lors de la grossesse, qui s'intensifient lors du troisième trimestre et qui impliquent une mauvaise tolérance des pneumopathies chez les femmes enceintes [32], la compression de voisinage imposée par l'utérus gravide gêne la fonction respiratoire

en diminuant les volumes résiduels fonctionnels et la compliance thoracique [33], sur le plan cardiovasculaire la surcharge volumique peut rapidement limiter les capacités d'adaptation hémodynamiques à une condition aiguë de sepsis sévère [34]. Dans notre série une seule parturiente présentait une comorbidité associée à savoir un rhumatisme articulaire aigu sans atteinte cardiaques, les autres ayant développé une forme grave de la grippe A(H1N1) avec comme seul facteur de risque la grossesse.

4.2. Terme de la grossesse et grippe A(H1N1)

Un seul cas est admis au deuxième trimestre de grossesse, 5 cas au troisième trimestre et un en post partum immédiat, cela se concorde avec la littérature qui montre une incidence élevée de cas graves au cours du troisième trimestre.

Dubar et al [35], à travers le registre national français de femmes enceintes ayant une grippe A(H1N1) confirmée biologiquement, a recensé 40 cas admis en unité de soins intensifs, 70% d'entre elles étaient au troisième trimestre ou en post partum, Loui et al [36] dans une étude américaine a montré que 57% des patientes hospitalisées ou décédées étaient au troisième trimestre de la grossesse.

4.3. La présentation clinique et paraclinique

La présentation clinique initiale de la grippe A(H1N1) chez la femme enceinte est généralement similaire à celle rapportée par le reste de la population, Jamieson et al dans une étude américaine concernant les femmes enceintes atteintes par la pandémie de grippe de 2009 ont rapporté une symptomatologie clinique initiale dominé par la fièvre (97%), la toux (94%), la rhinorrhée (59%), le mal de gorge (50%). Vient ensuite, les céphalées, la dyspnée, les myalgies, les vomissements, la diarrhée et la conjonctivite [37].

Les résultats de notre série vont dans le même sens avec la fièvre et les signes respiratoires qui sont retrouvés dans tous les cas, suivi des signes généraux (myalgie 85%) et des signes gastro-intestinaux dans 42% des cas.

D'autres manifestations plus rares ont été décrites chez la population générale il s'agit de péricardites, de myocardites et de rhabdomyolyses [38], Erden et al [39] ont démontré une association entre les patients hospitalisés pour la grippe A(H1N1) 2009 et un dysfonctionnement cardiaque infraclinique. Dans notre série l'échocardiographie réalisée chez toutes les patientes n'a révélé pas d'atteinte cardiaque due au virus de la grippe A(H1N1).

L'imagerie thoracique des patients admis en réanimation montre dans trois quart des cas un infiltrat interstitiel ou alvéolaire prédominant en bibasal [1], cet infiltrat était présent chez toutes nos patientes avec en plus un épanchement pleural dans 3 cas.

Les paramètres biologiques du suivie de l'infection a montré dans notre série, et ce dans 85% des cas, une protéine C réactive élevé associée à l'absence d'hyperleucocytose, cela concorde avec les données de la littérature [40,41].

4.4. Vaccination anti grippale

La vaccination par un vaccin fragmenté sans adjuvant est recommandée aux femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Cette vaccination n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse, sauf en cas de présence de facteur de risque surajouté [22]. La vaccination des femmes enceintes devrait théoriquement conférer une protection passive par les anticorps maternels aux nouveaux nés après la naissance [42].

Aucune parturiente de notre série n'a bénéficié de vaccination préventive au cours de sa grossesse contre le virus de la grippe A(H1N1) 2009, et ce, malgré les

recommandations dans ce domaine, ce qui peut expliquer entre autre l'apparition de formes graves chez ces patientes.

4.5. Traitement

4.5.1 Traitement antiinfectieux

4.5.1.1 Traitement par les antiviraux

Le traitement repose sur l'administration d'antiviraux, les deux molécules connues efficaces contre le virus de la grippe A(H1N1) 2009 sont l'Oseltamivir (Tamiflu®) par voie orale et le Zanamivir (Relenza®) par voie inhalée, ce sont des inhibiteurs de la neuraminidase qui empêchent le virus de traverser la membrane plasmique de la cellule hôte infectée.

La sureté de ces molécules lors de la grossesse est constatée lors de leurs utilisations dans la grippe saisonnière [43]. Le bénéfice du traitement par ces molécules semble dépasser les risques pour le fœtus [37].

Chez la femme enceinte, L'Oseltamivir est préféré au Zanamivir, du fait d'un recul plus important dans cette tranche de population, de plus il a un passage placentaire faible, de 15% à 20% chez l'animal et probablement moins chez l'homme, et n'a d'effets secondaires connus que les nausées et les vomissements [14].

La posologie usuelle était de 75 milligrammes par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours. Certaines équipes proposent de doubler la dose et d'allonger le traitement à 10 jours dans les formes graves [22,44]. Les recommandations de l'OMS est de traiter systématiquement les femmes enceintes dès le début des symptômes [45]. Le traitement antiviral doit être débuté dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes cliniques [46].

Le CDC avait recommandé de commencer les antiviraux sur des conclusions cliniques, sans être guidé ou retardé par les résultats du rapid test, Dans la série de Louie et al, les femmes enceintes ayant reçu ce traitement 48 heures après le début des symptômes avaient un risque 4 fois plus élevé d'être admises en unité de soins intensifs ou de mortalité que celles qui ont reçues le traitement tardivement [47].

Dubar et al ont retrouvé une association forte entre une évolution sévère et le retard du début de traitement par l'Oseltamivir après le début des symptômes (> 3 ou 5 jours) [35].

Dans notre série, Toutes les patientes ont bénéficié dès l'admission d'un traitement antiviral à base d'Oseltamivir (Tamiflu®) à la dose de 75 milligrammes/jour en deux prises par voie orale et ce durant cinq jours.

Le délai entre le début des symptômes et l'instauration du traitement antiviral était en moyenne de 4,4 jours. Une seule patiente a bénéficié du traitement antiviral dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes, l'évolution était favorable pour elle et son fœtus. Ce retard pourra être expliqué par la difficulté d'accès aux soins, la présence de certains symptômes attribués à la grossesse plutôt qu'à une éventuelle atteinte grippale et la réticence à prescrire des antiviraux chez une femme enceinte.

4.5.1.2 L'antibiothérapie

Le traitement antibiotique en association au traitement antiviral se discute chez la femme enceinte en cas de forme grave et, dans tous les cas, à la moindre suspicion de surinfection bactérienne, cela d'autant plus que le tableau clinique est sévère ou la prise en charge est tardive [22].

Toutes nos patientes ont reçu un traitement antibiotique probabiliste à base de β lactamines associées en pré partum aux macrolides et en post partum à des quinolones. Nous avons opté pour la poursuite de l'antibiothérapie initiale

probabiliste, même en cas de négativation des prélèvements bactériologiques. Notre attitude est expliquée par la gravité du tableau clinique initiale et le retard de prise en charge thérapeutique, ainsi que la crainte d'une aggravation de l'état de nos patientes.

4.5.2 Traitement adjuvant

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 [1].

Quispe-Laime et al ont rapporté que chez des patients présentant un SDRA avec ou sans confirmation de la grippe A(H1N1), une dose prolongée faible à moyenne de corticostéroïdes est bien tolérée et associée à une amélioration significative des lésions pulmonaires et des scores de défaillances multi viscérales et aussi à une mortalité hospitalière basse [48]. Confalonieri et al ont affirmé que les corticostéroïdes ne causent pas d'augmentation nuisible de la charge virale dans les infections sévères du au virus A(H1N1) [49]. 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 [49].

Ces données concernent la population générale et ne sont pas spécifiques à la femme enceinte. Dans notre pratique, du fait de l'absence de consensus, on n'a eu recours à la corticothérapie que dans un seul cas de choc septique suite à une surinfection bactérienne pulmonaire.

4.5.3 Prise en charge ventilatoire

La présentation classique des infections sévères due au virus A(H1N1) 2009 est dominée par l'atteinte respiratoire. Une étude comportant toutes les parturientes admises en unité de soins intensifs en nouvelle Zélande et en Australie a montré le constat déjà remarqué dans la population générale, que l'infection a entraîné essentiellement une défaillance univiscérale respiratoire et que seules quelques femmes ont requis un support thérapeutique pour une défaillance multiviscérale [3]. Notre expérience montre le même constat, ainsi, une seule patiente a reçu des drogues vasoactives (Noradrénaline) pour une défaillance hémodynamique.

La prise en charge de cette défaillance respiratoire de la femme enceinte doit obéir à deux impératifs, d'une part, s'adapter aux modifications physiologiques de la grossesse et, d'autre part, maintenir une oxygénation foétale adéquate.

4.5.3.1 La ventilation non artificielle

La VNI a une place dans la prise en charge ventilatoire des formes graves de la grippe A(H1N1). Parmi les 40 parturientes admises en unité de soins intensifs en France durant la pandémie, cinq d'entre elles ont bénéficié de la VNI avec bonne évolution [35].

Son utilisation dans le SDRA reste sujet de controverse, l'utilisation de la ventilation non invasive dans la grippe pandémique de 2009 associée au SDRA a été rapportée dans plusieurs séries [50-53], le taux d'échec était le plus souvent élevé (> 75 %) motivant l'intubation assez rapidement [1]. Djibré l'a utilisé avec succès dans le traitement d'une femme enceinte atteinte d'un SDRA associée à la grippe A(H1N1) [54].

Nous l'avons utilisé dans quatre cas, dont trois qui présentait un ALI avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300, la VNI leur a permis d'éviter l'intubation trachéale avec une bonne évolution.

4.5.3.2 Stratégie de la ventilation artificielle

En cas de SDRA sévère chez la femme enceinte, l'approche ventilatoire est basée sur une intubation trachéale prévue, du fait qu'une intubation urgente pourrait avoir des conséquences dévastatrices sur la mère et le fœtus et qu'elle nous permet d'instaurer une ventilation protectrice [55].

Dans une étude collectant les données de 1131 Patients provenant de 7 pays, atteints de SDRA associé à une grippe A(H1N1), 65 et 90 % des patients ont nécessité une ventilation mécanique invasive. Cette ventilation était souvent difficile avec des hauts niveaux de FiO₂ et de PEEP. Les pressions de plateau étaient également élevées. Les barotraumatismes étaient rapportés entre 10 et 15 % des cas [1].

La grossesse est associée à une augmentation du volume minute et du travail respiratoire pour répondre à la demande accrue d'oxygène et de dioxyde de carbone. La CRF diminue au terme de 20% de la valeur d'avant la grossesse, tandis que la capacité de fermeture reste inchangé, entraînant la fermeture des petites voies aériennes lorsque le volume pulmonaire est réduit. Les parturientes désaturent donc plus rapidement que les femmes non enceintes [56].

La stratégie actuelle de la ventilation protectrice du poumon est la ventilation en volume contrôlé avec un faible volume courant (6 ml/kg de poids corporel idéal) et une limitation des pressions des voies aériennes (pression de plateau à <30 cm H₂O). Par ailleurs, les femmes enceintes sont plus sensibles aux barotraumatismes que les patients non-enceintes, mais parce que la compliance de la paroi thoracique est réduite chez la parturiente en pré partum, une pression des voies aériennes légèrement élevée peut être acceptable pour atteindre des volumes courants appropriés. L'oxygénation doit être optimisée pour assurer un apport adéquat en oxygène pour le fœtus, cela, en gardant une SpO₂ > 92%. La progestérone

sensibilise les centres respiratoires au dioxyde de carbone, entraînant une PaCO₂ à environ 30 mmHg à la 12^e semaine de la gestation. L'hypercapnie permissive peut produire une acidémie fœtale, avec des changements associés de la fréquence cardiaque fœtale [56].

Une revue de la littérature concernant les femmes enceintes atteintes de grippe A (H1N1) et admise en unité de soins intensifs, montre un taux élevé de femmes intubées, il est de 66% (77/115 cas) aux Etats unis [57], 50% (20/40 cas) en France [35], 69% (44/ 64 cas) en Australie et nouvelle Zélande [3].

Parmi nos patientes, deux (28%) ont présenté un SDRA et étaient donc intubées et ventilées. Les paramètres de la ventilation étaient basés sur les recommandations sus citées. On a eu recours à un niveau de PEEP élevé qui était de 14 cmH₂O en moyenne et on n'a pas noté de barotraumatismes. Malheureusement, les deux patientes sont décédées, l'une suite à un choc septique sur une surinfection bactérienne de sa pneumopathie, l'autre dans un tableau de défaillance respiratoire majeure vu le manque de moyens thérapeutiques alternatifs, notamment l'ECMO.

4.6. L'intérêt de L'oxygénation par membrane extra-corporelle

L'ECMO est une technique utilisée dans le cas du traitement de l'hypoxémie réfractaire résultant d'un SDRA, et ce après l'échec la ventilation mécanique associée aux thérapies adjuvantes usuelles (décubitus ventral, oxyde d'azote). L'ECMO est un support extracorporel de la respiration qui peut être conduit de façon saine, permettant aux poumons de se mettre au repos et de guérir et aussi d'éviter la VILI [58].

Dans le cas de la grippe A(H1N1) 2009, elle a été proposée chez les patients avec les critères suivants [58,59] :

- infection au virus A(H1N1) prouvée.
- et PaO₂/FiO₂ inférieur à 70 pendant au moins 2 heures, avec une PEEP supérieure à 10 cmH₂O.
- ou PaO₂/FiO₂ entre 70 et 100 avec une pression de plateau supérieure à 35 cmH₂O.
- ou acidose respiratoire sévère avec un PH inférieur ou égale à 7.15 avec 35 cycles/min.

L'ECMO garde son intérêt lorsqu'elle est mise précocement dans les premiers jours du SDRA et plus particulièrement chez des patients n'ayant pas d'autres défaillances d'organes majeurs [60].

En France, parmi les 20 patientes ayant requises la ventilation mécanique, onze ont eu recours à l'ECMO pour une durée moyenne de 8 jours, neuf d'entre elle ont survécu [35].

En Australie et en Nouvelle Zélande, quarante quatre parturientes atteintes de grippe A (H1N1)2009 ont été ventilées mécaniquement, neuf d'entre elle ont bénéficié de l'ECMO [3].

Ces résultats bien qu'établis à partir d'échantillons réduits montre l'intérêt de l'ECMO dans le traitement de la défaillance respiratoire dans le cas du SDRA, et nous incite à se doter du plateau technique et humain pour réaliser cette technique dans notre formation.

4.7. Mode et moment d'accouchement

Il existe une incertitude sur le moment optimal et le mode d'accouchement des femmes enceintes porteuses d'une défaillance respiratoire. L'effet de la grossesse sur la physiologie respiratoire de la mère, laisse suggérer que la délivrance de la patiente enceinte présentant une insuffisance respiratoire se traduira par une amélioration de l'état de la mère. Certains auteurs ont conclu que la césarienne offre un meilleur pronostic dans la gestion de l'hypoxie maternelle [3]. Cependant, les publications qui supportent cette idée sont limitées [56].

L'accouchement par césarienne indiqué par l'hypoxie maternelle est généralement non recommandé dans la littérature puisqu'il n'améliore pas le pronostic maternel [61], il peut même accroître la mortalité maternelle en raison du stress induit par l'acte chirurgicale [62].

L'indication d'un accouchement doit donc d'abord être fœtale (fœtus viable et hypoxie maternelle sévère) avant d'être maternelle. L'accouchement ne doit pas être réalisé dans le seul but d'améliorer l'oxygénation maternelle. Les données publiées sont cependant relativement pauvres et les décisions doivent être prises au cas-par-cas [22]. La voie d'accouchement sera alors déterminée par les indications obstétricales [63].

Notre série rescence deux cas d'accouchements qui se sont déroulés pendant la phase aigue de l'infection grippale, les autres accouchements se sont déroulés sans particularité à distance de l'épisode infectieux. Le premier cas concerne une parturiente admise en post partum immédiat et qui a accouché par voie basse avant l'hospitalisation, avec une bonne évolution. L'autre cas est une parturiente en SDRA césarisée à 36 SA pour souffrance fœtale aigu, pourtant, la césarienne n'a pas amélioré sa fonction respiratoire. L'évolution était marquée par le décès maternel, cela conforte les données précitées qui indiquent que malgré la possibilité de

l'amélioration de l'oxygénation maternelle par l'accouchement, le stress chirurgical pourra l'aggraver.

4.8. Pronostic néonatal

L'infection par le virus A(H1N1) 2009 a eu un impact substantiel sur les résultats néonataux. La plupart des nouveaux nés de femmes gravement malades dans l'étude australienne ont été admis dans une unité néonatale spéciale, comparativement à moins de 15% de la population totale. Cependant, il est actuellement inconnu, si un accouchement prématuré chez des femmes de plus de 30 semaines d'aménorrhée pourra améliorer le pronostic néonatal [3].

Dans une série américaine regroupant 788 femmes enceintes atteintes de grippe A(H1N1)2009, chez les femmes parmi lesquelles les données sur l'évolution de la grossesse ont été disponibles, le taux de prématurité était de 30,2%, ce qui est plus élevé que le taux de naissances prématurées établie à 13% à l'échelle nationale. Ces données bien qu'ils ne sont pas concluantes, sont compatibles avec les données suggérant un taux élevé d'accouchement prématuré au cours des précédentes pandémies [57].

Seul l'étude Française échappe à ce constat, elle montre un taux de mortalité et de morbidité extrêmement bas, ces données ont été collectées à partir d'une grande série de bébés (146) livrés par des mères qui étaient traitées par l'Oseltamivir, renforçant ainsi des données déjà publiées sur l'innocuité de ce médicament antiviral pendant la grossesse [35,64].

Dans notre expérience, on a constaté un cas de mort fœtale in utero, et un décès au septième jour de vie suite à une césarienne. Au total, sur les sept grossesses initiales, cinq (71%) ont bien évolué donnant naissance à des nouveaux nés bien portants.

La contamination des nouveaux nés par leur mère se fait de façon quasi exclusive par voie aérienne en post-partum. De ce fait, les mesures préventives pendant l'accouchement et un isolement de la maman grippée dès la naissance de l'enfant devront permettre de limiter la contamination [65].

Aucune tératogénicité n'a été rapportée in utero chez l'être humain [66]. Des données limitées suggèrent qu'une grippe contractée précocement puisse entraîner des anomalies neurologiques chez certains modèles animaux, mais rien ne semble transposable à l'homme pour le moment [14].

CONCLUSION

Bien que le nombre de cas inclus dans cette étude soit réduit, les résultats rejoignent les données de la littérature mondiale, à savoir, un risque accru pour la femme enceinte de développer une forme grave et une présentation clinique similaire au reste de la population. Nous insistons sur l'intérêt de la vaccination et d'un traitement antiviral précoce. Dans notre série, le retard de prise en charge dans ce domaine est expliqué par : la difficulté d'accès aux soins, la présence de certains symptômes attribués à la grossesse plutôt qu'à une éventuelle atteinte grippale et la réticence à prescrire des antiviraux chez une femme enceinte.

L'infection grippale entraîne essentiellement une défaillance respiratoire, la prise en charge de cette défaillance chez la femme enceinte doit obéir à deux impératifs, d'une part, s'adapter aux modifications physiologiques de la grossesse et, d'autre part, maintenir une oxygénation fœtale adéquate. Notre étude met en valeur le rôle de la ventilation non invasive qui a permis d'éviter l'intubation trachéale dans plusieurs circonstances.

L'ECMO reste le traitement de référence dans certaines situations d'hypoxémies réfractaires, cela nous incite à se doter d'un plateau technique et humain pour réaliser cette technique dans notre formation.

RESUME

Introduction

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques ainsi que l'évolution des femmes enceintes ou en post partum atteintes de formes graves de Grippe A (H1N1).

Matériels et méthodes

C'est une étude prospective observationnelle, menée au service de réanimation mère et enfant au centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès, sur une période allant de novembre 2009 à février 2010.

Résultats

Sept parturientes ont été incluses dans cette étude, toutes présentait une forme grave de la grippe A(H1N1) avec confirmation biologique. L'âge moyen était de 28 ans, dans 6 cas la grossesse se situaient au troisième trimestre, le syndrome grippal était constant, la SpO2 initiale était en moyenne de 86%. A la radiographie thoracique, un syndrome alvéolaire bilatéral était toujours présent. Chez 3 patientes, la PaO2/FiO2 était inférieure à 300. L'Oseltamivir était l'antiviral utilisé chez toutes les parturientes. Un syndrome de détresse respiratoire aigu a été développé chez 28% des parturientes, elles ont été ventilées artificiellement avec des niveaux de pressions expiratoires positives à 14 +/- 1 cmH2O. L'évolution était favorable dans 71% des cas, cependant 2 décès ont été déplorés.

Discussion et conclusion

Les résultats rejoignent les données de la littérature, à savoir, un risque accru pour la femme enceinte de développer une forme grave, une présentation clinique

similaire au reste de la population, l'intérêt de la vaccination et d'un traitement antiviral précoce et le rôle de l'extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) dans le traitement des hypoxémies réfractaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Jaber, M. Conseil, Y. Coisel, B. Jung, G. Chanques. Grippe A (H1N1) et SDRA : caractéristiques des patients admis en réanimation et prise en charge. Revue de la littérature. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2010 ; 29(2):117-125.
- [2] May Li Lim, Wai Yee Lim, Nancy WS Tee, Siok Hong Lim, Jing Jye Chee. Obstetric Outcomes of Influenza A H1N1 (2009) Infection in Pregnancy-Experience of a Singapore Tertiary Hospital. Ann Acad Med Singapore 2010;39:295-8.
- [3] ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. BMJ 2010 Mar 18;340:c1279.
- [4] Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. J Clin Virol 2009;45(3):169—73.
- [5] Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605-15.
- [6] F. Mahassin, S. Jauréguiberry, G. Monsel, E. Caumes, F. Bricaire. Grippe A (H1N1) 2009. Revue générale. Antibiotiques (2010) 12, 235-42.
- [7] Shanta M, Zimmer, Donald S, Burke. Historical perspective —emergence of influenza A(H1N1) viruses. N Engl J Med 2009;361:279—85.

- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] WHO/Pandemic H1N1 2009 Update 109.
- [11] Vaux S, Brouard C, Fuhrman C, et al. Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1) 2009 en France métropolitaine, 2009—2010. *BEH* 2010;24(25):258.
- [12] Gallaher WR. Towards a sane and rational approach to management of influenza H1N1 2009. *Virology* 2009;6:50.
- [13] Shimada T, Gu Y, Kamiya H, et al. Epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan May—June 2009. *Euro Surveill* 2009;14:1924.
- [14] O. Picone, O. Ami, C. Vauloup-Fellous, Pandémie de grippe A H1N1 2009 et grossesse :épidémiologie, diagnostic et prise en charge *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* (2009) 38, 615—628.
- [15] Delaney JW, Fowler RA. 2009 influenza A (H1N1): a clinical review. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2010 Apr;38(2):74-81.

[16] Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1708-19.

[17] Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A(H1N1)—New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;58:1436-1440.

[18] Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-9.

[19] Perez-Trallero E, Pineiro L, Vicente D, Montes M, Cilla G. Residual immunity in older people against the influenza A(H1N1): recent experience in northern Spain. *Euro Surveill* 2009;14:pii:19344.

[20] Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;361:1945-52.

[21] Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin NorthAm* 2001;28:553-69.

[22] G.Dubar, O.Launay,F.Batteux et al. Grossesse et grippe pandémique A(H1N1) 2009. Actualités pour les anesthésistes réanimateurs. *Ann Fr Anesth Reanim* (2010), 29 (2) :126-134.

- [23] Maggi E, Parronchi P, Manetti R, Simonelli C, Piccinni MP, Rugiu FS, et al. Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol* 1992;148:2142-7.
- [24] Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science* 1993;260:547-9.
- [25] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
- [26] Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155:128-33.
- [27] Stephen E Lapinsky. Critical illness as a result of influenza A/H1N1 infection in pregnancy *BMJ*. 2010 Mar 18;340:c1235.
- [28] Mullooly JP, Barker WH, Nolan Jr TF. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep* 1986;101(2):205-11.
- [29] McKinney WP, Volkert P, Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch Intern Med* 1990;150(1):213-5.

[30] Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *New Eng JMed* 2009;361(7):674—9.

[31] Stegemann S, Dahlberg S, Kroger A, Gereke M, Bruder D, Henriques-Normark B, et al. Increased susceptibility for superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during influenza virus infection is not caused by TLR7-mediated lymphopenia. *PLoS One* 2009;4(3):e4840.

[32] Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl. 10):S390–7.

[33] Yeomans ER, Gilstrap 3rd LC. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl. 10):S256–8.

[34] Rodrigues J, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13(4):679—91.

[35] Dubar G, Azria E, Tesnière A, Dupont H, Le Ray C, et al. (2010) French Experience of 2009 A/H1N1v Influenza in Pregnant women. *PLoS ONE* 5(10): e13112.

[36] Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA, the California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *N Engl J Med* 2010;362(1):27–35.

- [37] Denise J Jamieson, Margaret A Honein, Sonja A Rasmussen et al, H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451–58.
- [38] Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):e91–7.
- [39] Ismail Erden , Emine Cakcak Erden , Hakan Ozhan Echocardiographic manifestations of pandemic 2009 (H1N1) influenza a virus infection. *Journal of Infection* 2010 Jul;61(1):60–5.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(4):398—403.
- [43] Boon H Lim, Tahir A Mahmood Pandemic H1N1 2009 (swine flu) and pregnancy. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 2010; 20 (4):101–106.

[44] Saleeby E, Chapman J, Morse J, Bryant A. H1N1 influenza in pregnancy: cause for concern. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):885–91.

[45] WHO. Pandemic influenza in pregnant women. 2009. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 5.

[46] Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009–2010 season.

[47] Janice K. Louie, Meileen Acosta, Denise J. Jamieson et al. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. *N Engl J Med*. 2010 Jan 7;362(1):27–35.

[48] Adolfo Maximo, Quispe-Laime, Jonas Daniel Bracco et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* (2010) 36:33–41.

[49] M Confalonieri, P D'Agaro, C Campello. Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection. *Intensive Care Medicine* 2010 Oct;36(10):1780–1.

[50] Miller 3rd RR, Markewitz BA, Rolfs RT, Brown SM et al. Clinical findings and demographic factors associated with intensive care unit admission in Utah due to 2009 novel influenza A (H1N1) infection. *Chest*. 2010 Apr; 137(4):752–8.

- [51] 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(5):R148.
- [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] 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.
- [54] Djibré M, Berkane N, Salengro A et al. Non-invasive management of acute respiratory distress syndrome related to Influenza A (H1N1) virus pneumonia in a pregnant woman *Intensive Care Med.* 2010 Feb;36(2):373–4.
- [55] Luca Cabrini, Paolo Silvani, Giovanni Landoni, et al. Noninvasive ventilation in H1N1-correlated severe ARDS in a pregnant woman: please be cautious! *Intensive Care Med* (2010) 36:1782.
- [56] G.S. Jahromi, F. Zand, A. Khosravi. Acute respiratory distress syndrome associated with H1N1 influenza during pregnancy. *International Journal of Obstetric Anesthesia, Volume 19, Issue 4, October 2010, Pages 465-466.*
- [57] Alicia M. Siston, Sonja A. Rasmussen, Margaret A. Honein et al, Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA.* 2010 Apr 21;303(15):1517–25.

[58] J. Bessereau, H. Chenaitia, P. Michelet, A. Roch, V. Gariboldi. Acute Respiratory Distress Syndrome following 2009 H1N1 virus pandemic: When ECMO come to the patient bedside. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 Feb; 29(2):165-6.

[59] 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.

[60] 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.

[61] Tomlinson MW, Caruthers TJ, Whitty JE, Gonik B. Does delivery improve maternal condition in the respiratory-compromised gravida? *Obstet Gynecol* 1998;91:108-11.

[62] Jenkins TM, Troiano NH, Graves CR, Baird SM, Boehm FH. Mechanical ventilation in an obstetric population: characteristics and delivery rates. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:549-52.

[63] Stephan E. Lapinsky: H1N1 Novel influenza A in pregnant and immuno compromised patients. *Crit Care Med.* 2010 Apr;38(4 Suppl):e52-7.

[64] Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD et al. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol.* 2010 Apr;115(4):711-6.

[65] Grimpel E. Pandémie grippale et organisation des soins en obstétrique et néonatalogie. Groupe d'études en néonatalogie de l'Île-de-France; 2009.

[66] Rouse R. Australia plans to restrict antivirals [corrected] to high risk cases as swine flu spreads. BMJ. 2009 Jun 15;338:b2448.