



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 043/20

LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION AU VIRUS DE LA GRIPPE A H1N1 Expérience du service de réanimation A 1 (A propos de 34 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/02/2020

PAR

Mr. YUBI HAITEM

Né le 22 Juillet 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Grippe A H1N1 – SDRA – Oseltamivir – Réanimation – Mortalité

JURY

M. KHATOUF MOHAMMED..... PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation

M. SHIMI ABDELKARIM..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

M. DERKAOUI ALI..... } JUGES
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

M. HOUARI NAWFAL..... }
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

ABBREVIATIONS

AA	: Acide-aminé
ARN	: Acide ribonucléique
CDC	: Center for Disease Control and Prevention
HA	: Hémagglutinine
IHA	: Inhibition de l'hémagglutination
InVS	: Institut de veille sanitaire
M1	: Protéine de matrice 1
M2	: Protéine de matrice 2
MDCK	: Madin-Darby Canine Kidney
NA	: Neuraminidase
NP	: Nucléoprotéine
NS1	: Protéine non-structurale 1
NS2	: Protéine non-structurale 2
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Protéine acide
PB1	: Protéine basique 1
PB2	: Protéine basique 2
PCR	: Protein Chain Reaction
Pdm	: pandémie
POC	: Point of Care
RNP	: Ribonucléoprotéine
VRS	: Virus respiratoire syncytial

PLAN

INTRODUCTION.....	6
• GENERALITES	9
• Rappel virologique	10
1. Nomenclature	10
2. Morphologie du virion.....	11
3. Organisation du Génome et Protéines Virales	14
4. Cycle de réplication virale	16
5. Ecologie	17
6. Classification	19
B. Histoire: les différentes pandémies	20
1. Des premières descriptions à 1889	20
2. La grippe espagnole: H1N1, 1918–1919	20
3. La grippe « asiatique » de 1957, A (H2N2)	21
4. La grippe de Hong Kong, 1968: A(H3N2)	22
5. La grippe porcine, 1976: l'origine de la peur du syndrome de Guillain Barré	
22	
6. La grippe russe, 1977	22
7. Pandémie de la grippe A(H1N1) 2009.....	22
MATERIELS ET METHODES	25
1. Lieu de l'étude:	26
2. Type d'étude:	26
3. Critères d'inclusion:	26
4. Critères d'exclusion:	27
5. Contraintes de l'étude:	27
6. Analyse statistique des données:	27

7. Considérations éthiques:	27
RESULTATS	28
A. Etude descriptive	29
1. Caractères épidémiologiques	29
2. Profil clinique	32
3. Profil para-clinique:	37
4. Evaluation de la sévérité	50
5. Prise en charge thérapeutique:	51
B. Etude analytique:	57
DISCUSSION	59
A. Période d' incubation :	60
B. Profil épidémiologique	61
C. Profil clinique.....	67
1. Manifestations cliniques	67
2. Détresse respiratoire	69
3. Complications	71
4. Critères d'hospitalisation [74]	73
D. Profil para-clinique:	73
1. Radiographie thoracique standard de face:.....	73
2. Gazométrie artérielle	76
3. Bilan biologique.....	77
E. Diagnostic virologique.....	78
F. Prise en charge thérapeutique	83
I. Hospitalisation.....	83
1. Taux d'hospitalisation en réanimation	83

2. Délai d'hospitalisation	84
3. Scores de gravités	85
II. Traitement symptomatique	86
1. Assistance ventilatoire.....	86
2. Décubitus ventral (DV).....	89
3. Monoxyde d'azote NO	90
4. Extracorporel membrane oxygénation	91
5. Corticothérapie	94
III. Traitement étiologique.....	95
1. Traitement antiviral	95
2. Antibiothérapie	101
G. Evolution	102
H. Contamination du personnel soignant	104
I. Prévention.....	105
1. Vaccination.....	105
2. Mesures d'hygiène	110
CONCLUSION	113
RESUME	125
BIBLIOGRAPHIE.....	131

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 sporadiques [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 démontré que ce virus pouvait franchir la barrière d'espèce par le biais de phénomènes de mutations et/ou de réassortiments [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 Maroc, depuis l'apparition du premier cas le 12 juin 2009, le nombre de cas confirmés n'a cessé d'augmenter pour atteindre 2890 cas avec 64 décès déclarés en 10 mars 2010 [6].

Le 10 août 2010, l'OMS a déclaré que la pandémie de grippe A(H1N1)2009 entrait en période post-pandémique. Cette décision a été fondée sur des données

épidémiologiques probantes qui montraient que le virus A(H1N1)2009 circulait plus faiblement et se comportait comme un virus de grippe saisonnière [7].

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.

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.

Nous rapportons dans cette étude rétrospective étalée sur une période d'un mois l'expérience du CHU Hassan II de Fès dans la prise en charge de 34 patients présentant une infection au virus de la grippe H1N1.

A travers ce travail, on va décrire les aspects thérapeutiques et évolutives de l'infection à la grippe A (H1N1) dans notre contexte.

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). [9]

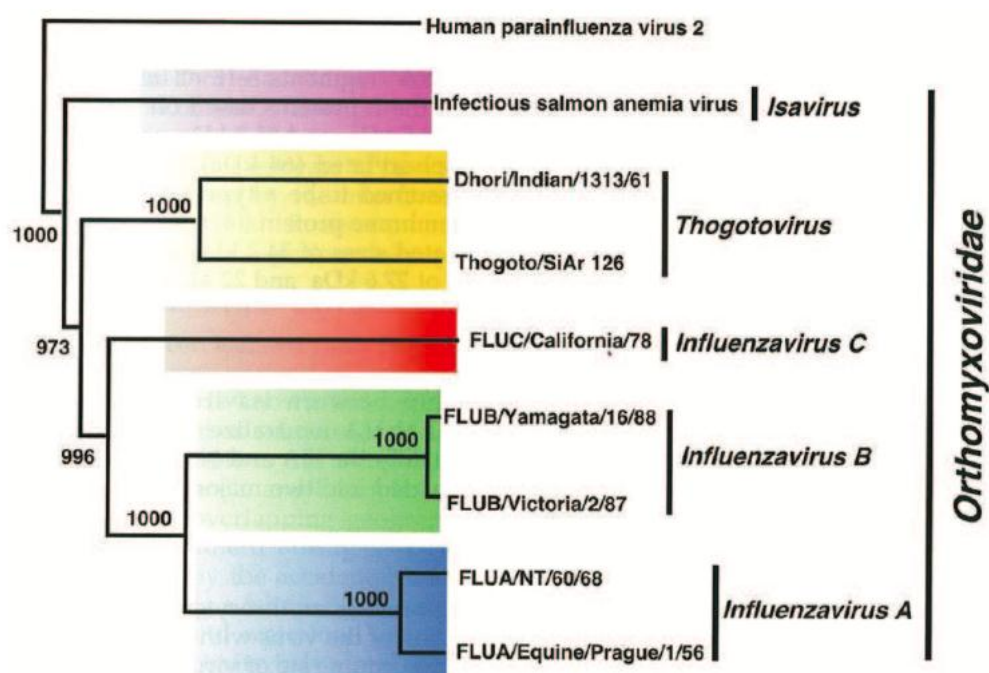


Figure 1: Arbre phylogénétique montrant les relations entre les différents genres de la famille des Orthomyxoviridae

2. 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].

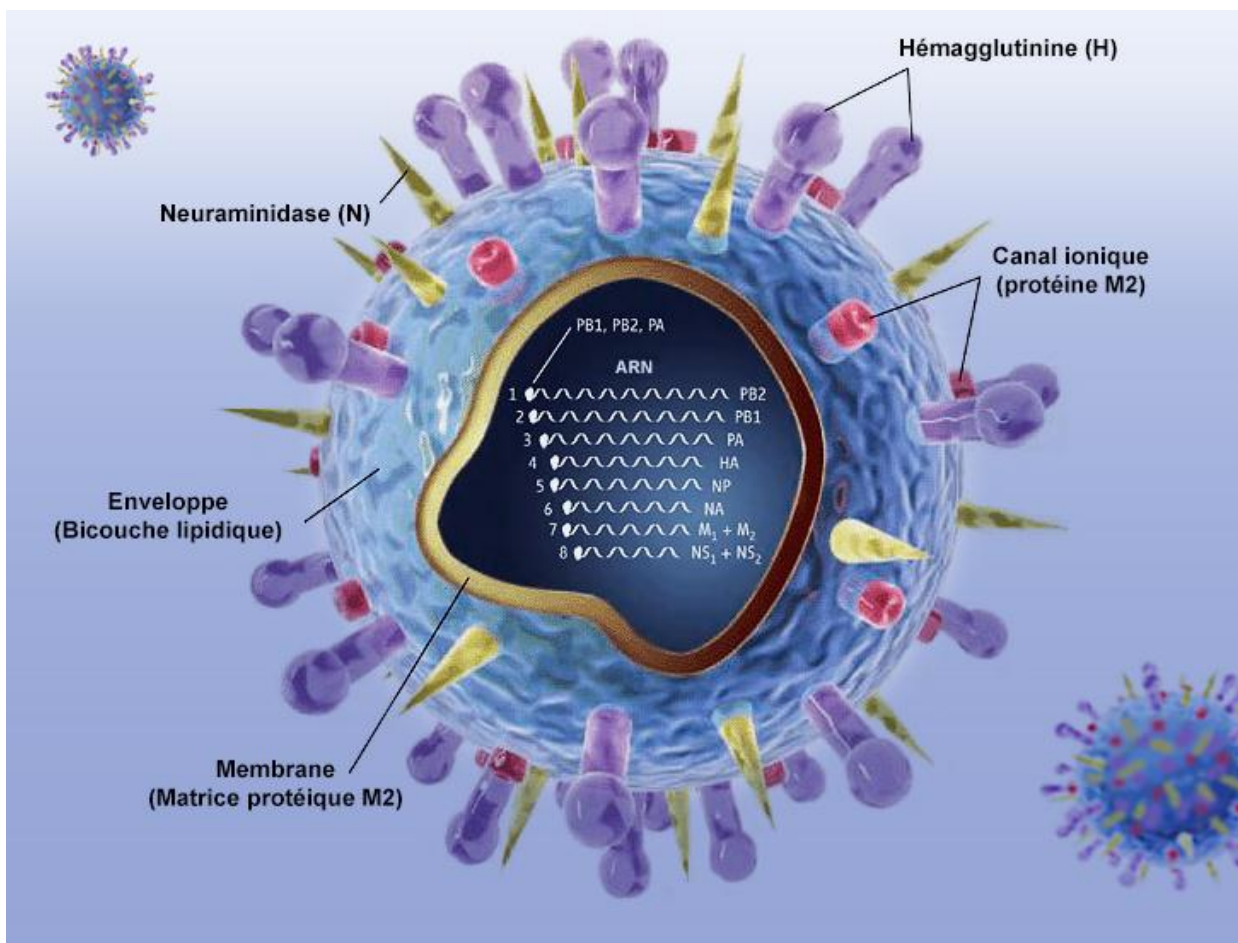


Figure 3: structure du Virus Influenza (WHO 2011a)

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]

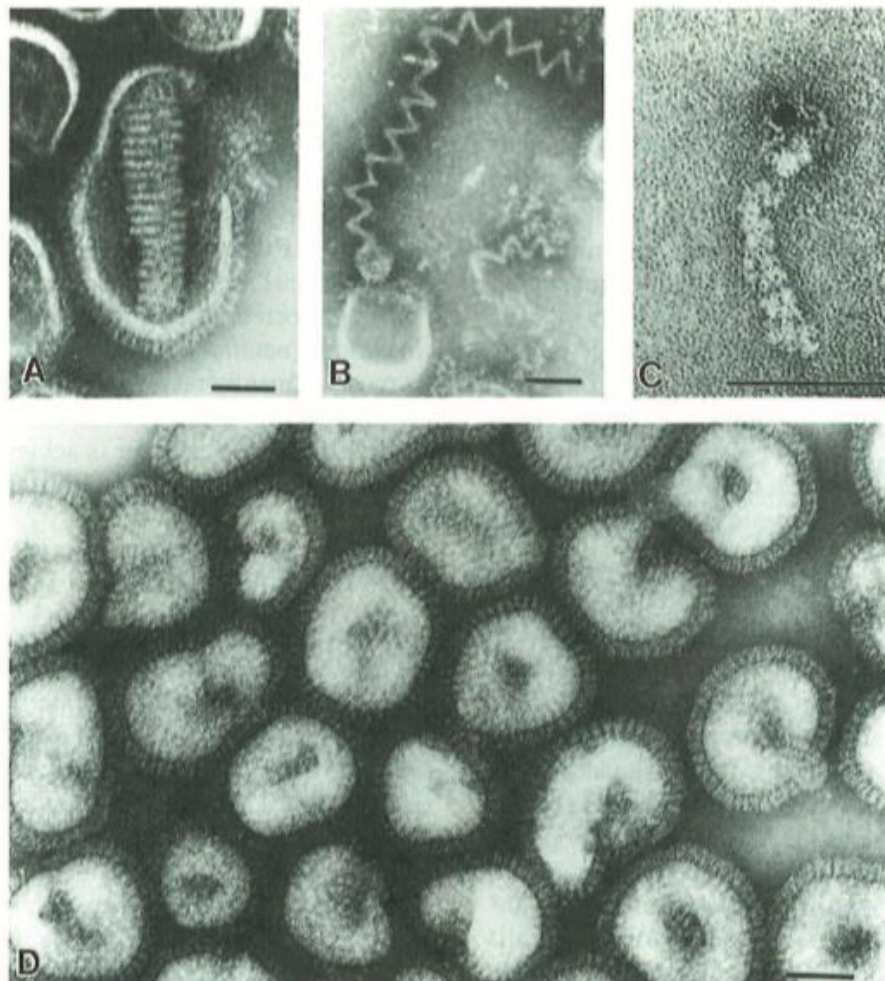


Figure 4 : Structure des composants internes du virus de la grippe A en microscope électronique A-C illustre la structure des composants internes: les complexes ribonucléoprotéiques observés individuellement (C) ou observés groupés et formant des structures hélicoïdales (A et B). D vue d'ensemble des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

3. 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]

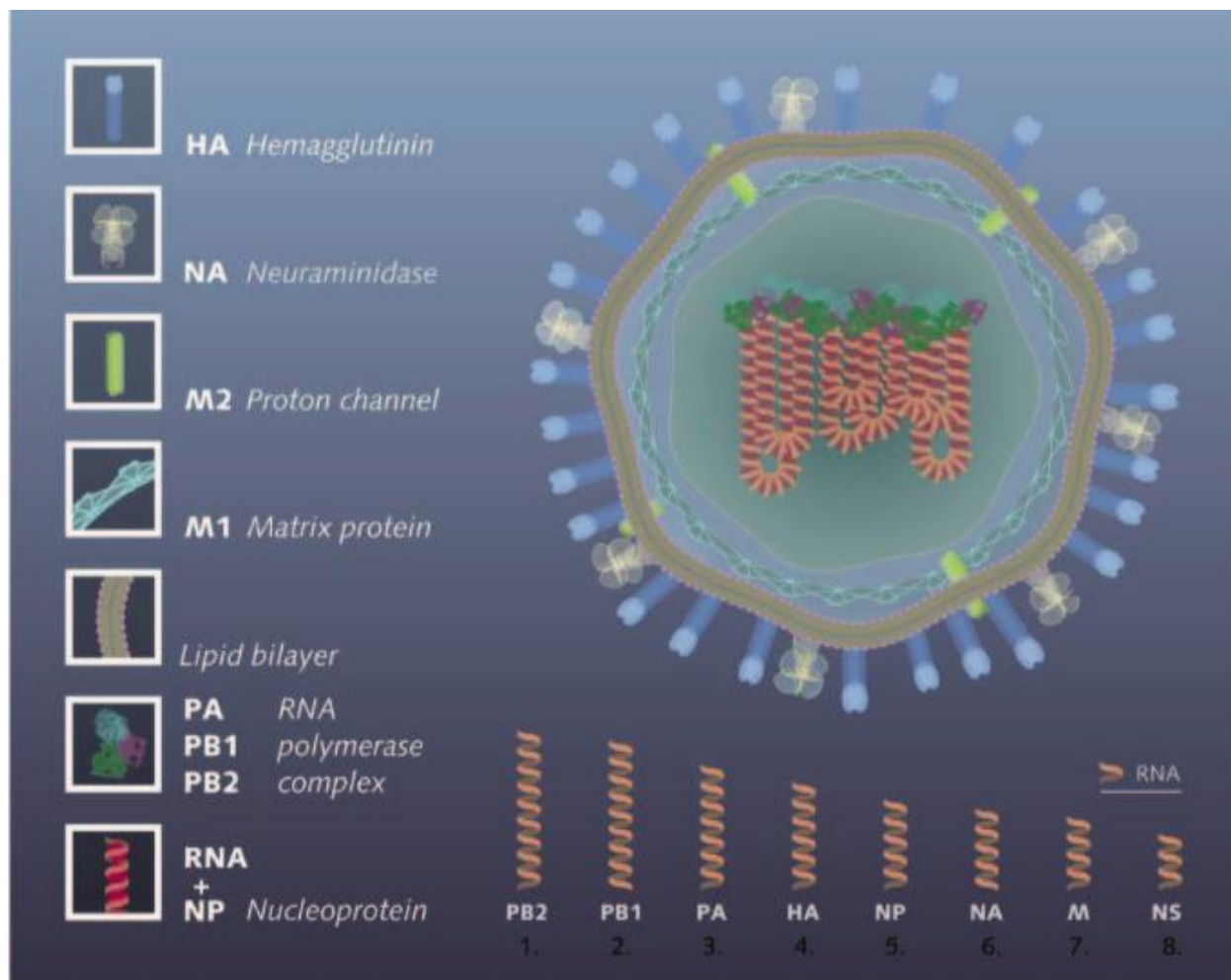


Figure 5 : Organisation du génome et protéines virales dans le virion Influenza (Mc Hardy & Adams, 2009).

4. 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, 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.

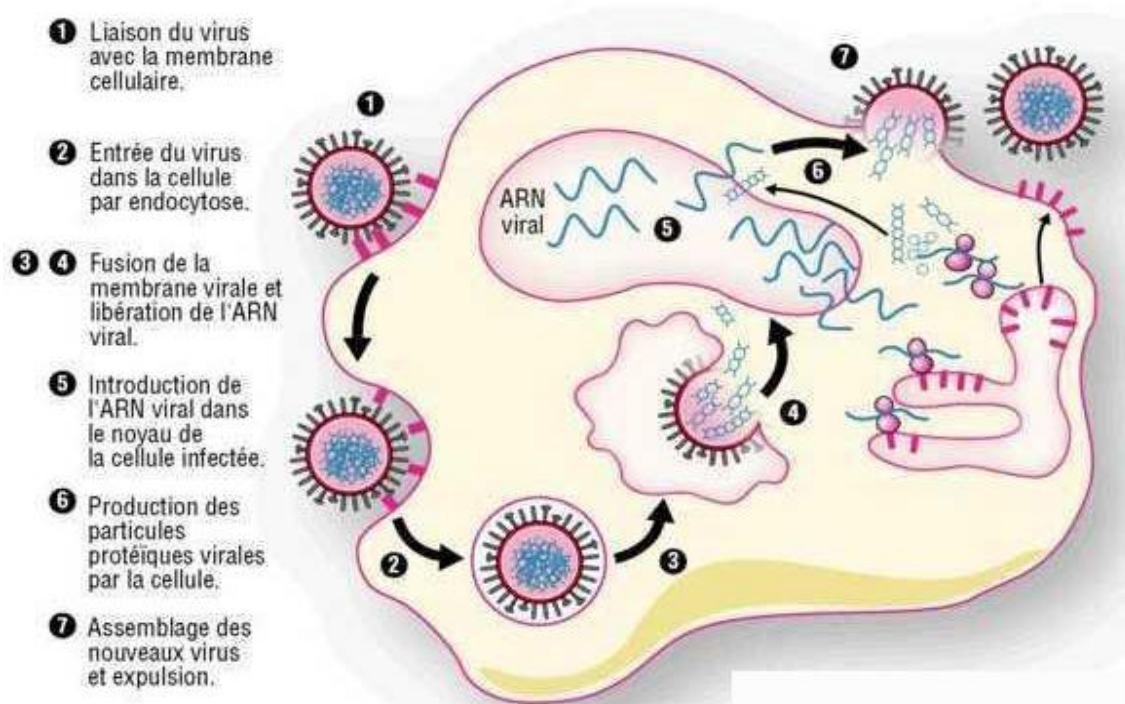


Figure 6 : Schéma montrant le déroulement du cycle de réplication du virus de la grippe [12]

5. 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. De plus, les échanges inter-espèces semblent toucher préférentiellement certaines espèces. 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]

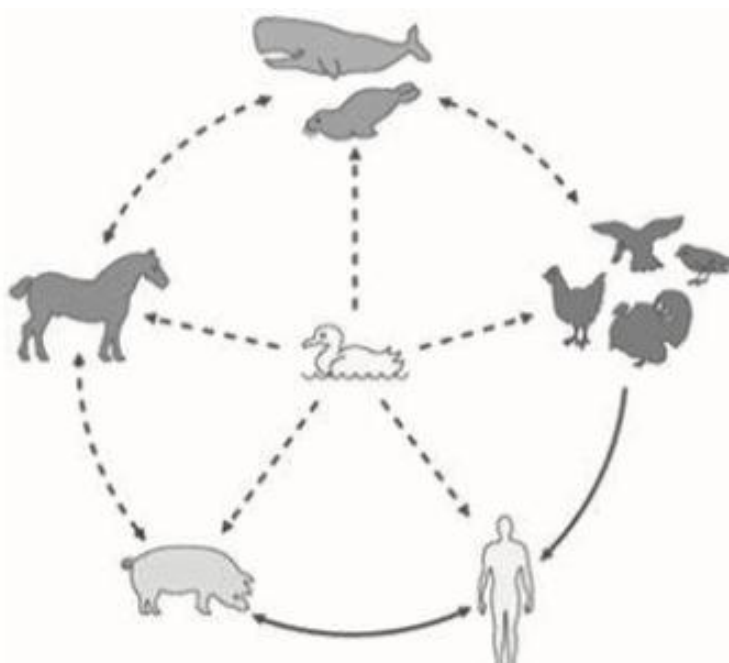


Figure 7 : Réservoir et hôtes du virus de la grippe A [18]

La plupart des infections chez les oiseaux sont asymptomatiques [19] [20]. Cependant, certains virus provoquent des infections parfois mortelles chez certaines espèces aviaires entraînant occasionnellement des pertes importantes chez les éleveurs de volailles [21][22]

Les porcs sont également susceptibles aux virus de la grippe A/H1N1 et A/H3N2. La grippe A a été pour la première fois observée chez le porc aux États-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][25].

Des virus grippaux A/H3N2 circulent également chez les porcs depuis la pandémie de 1968–1969. Il a été montré que les variantes humaines 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 co-circulent dans le monde [27]. [28,29,30].

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 d'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].

6. 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]

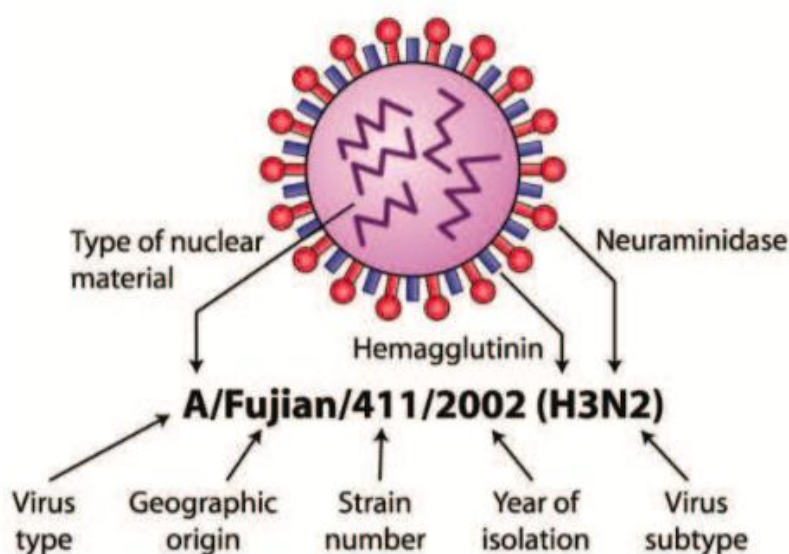


Figure 2: Détaille les règles de nomenclature qui s'appliquent à tous les virus de la grippe.

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]

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.

1. 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.

2. 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 165000 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 enclin 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 comorbidités. 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 chez l'homme par l'équipe du National Institute for Medical Research de Londres. [35]

3. 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 grippes. 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.

4. 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 a contribué à la réduction de la mortalité.

5. 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.

6. 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].

7. 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'hémisphère Nord durant la fin du printemps et le début de l'été puis a décru 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 du 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.

Au sein du CHU Hassan II de Fès, un service d'isolement a été réaménagé pour prendre en charge des patients infectés par le virus de la grippe A (H1N1), et le service de réanimation a été chargé de prise en charge des patients présentant une infection au virus de la grippe A.

2. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au sein du service de réanimation polyvalente A1 et à l'unité d'isolement du CHU HASSAN II Fès, portant sur l'analyse de 34 dossiers de patients ayant été hospitalisé pour une infection au virus de la grippe A (H1N1) prouvée par des prélèvements buccaux ou nasaux. Cette étude s'est étalée sur une période d'un mois allant du 18 Janvier 2019 au 18 Février 2019.

3. Critères d'inclusion:

Les patients inclus dans notre étude présentaient un syndrome grippal suspecté ou certain, et devaient répondre aux éléments suivants:

Tous les patients pris en charge 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 sus-citée.

Le prélèvement était réalisé devant une suspicion clinique.

4. 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.

5. Contraintes de l'étude:

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

6. 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.

7. Considérations éthiques:

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

RESULTATS

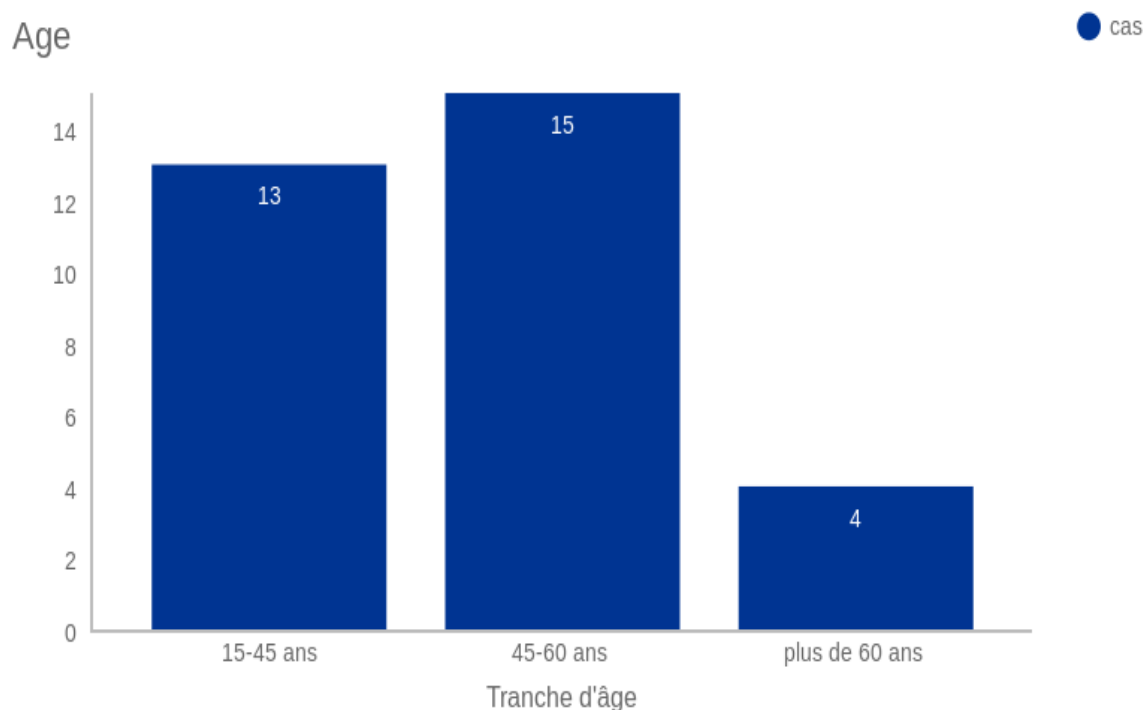
A. Etude descriptive

1. Caractères épidémiologiques

a. L'âge :

L'âge médian de nos patients était de 51 ans, (les âges extrêmes étaient compris 17 –94 ans).

La tranche d'âge supérieure à 60 ans représentait 30% de l'ensemble des cas recensés.

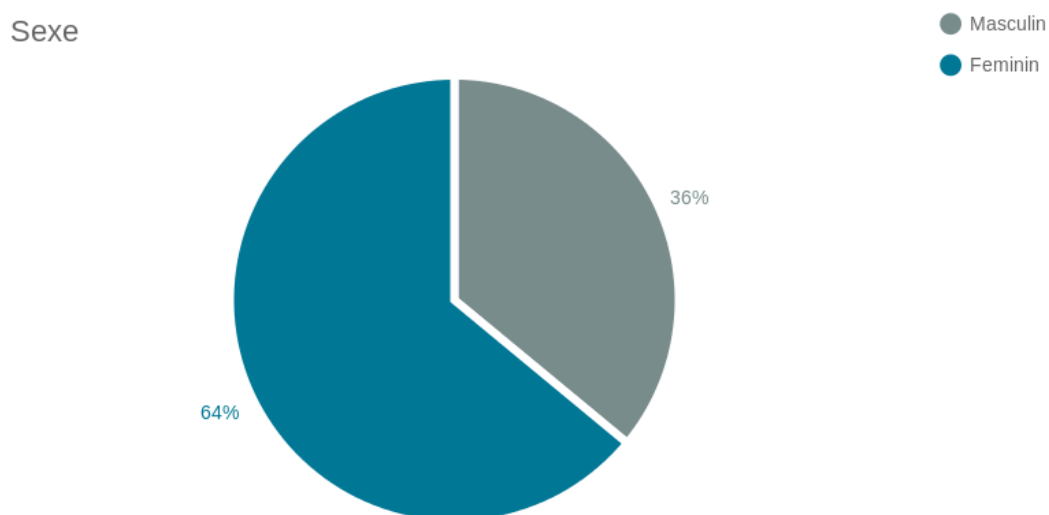


Graphique 1: Répartition en fonction d'âge

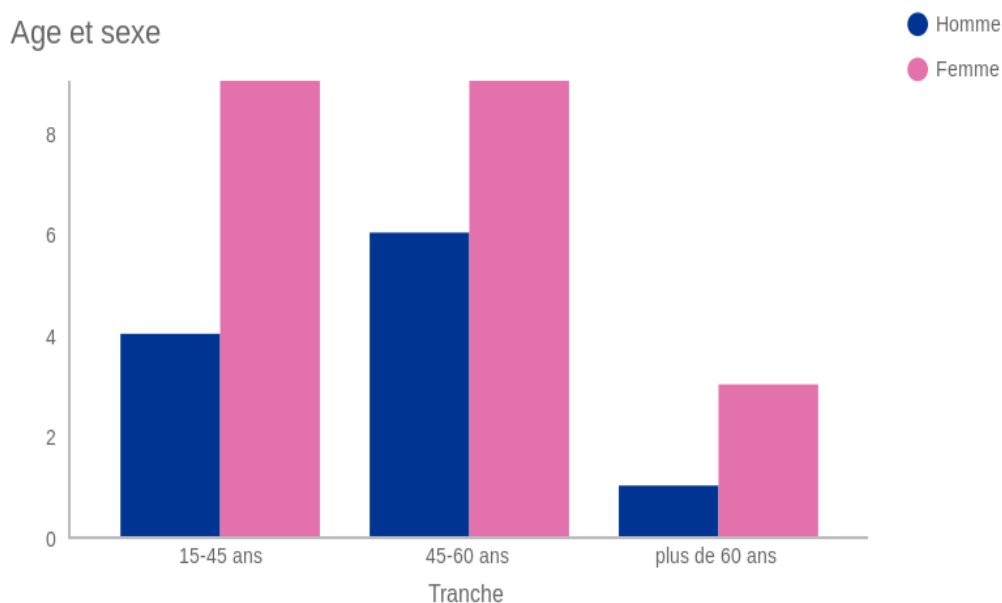
b. Le sexe :

Dans notre série nous avons noté une prédominance féminine avec 64% de femmes, dont 7 étaient enceintes et 36% d'hommes.

Le sexe ratio était de 1 F/H pour les formes non graves ainsi qu'un sexe ratio de 1,5 concernant les formes graves.



Graphique 2: Répartition en fonction du sexe



Graphique 3: Répartition en fonction d'âge et de sexe

c. Comorbidités :

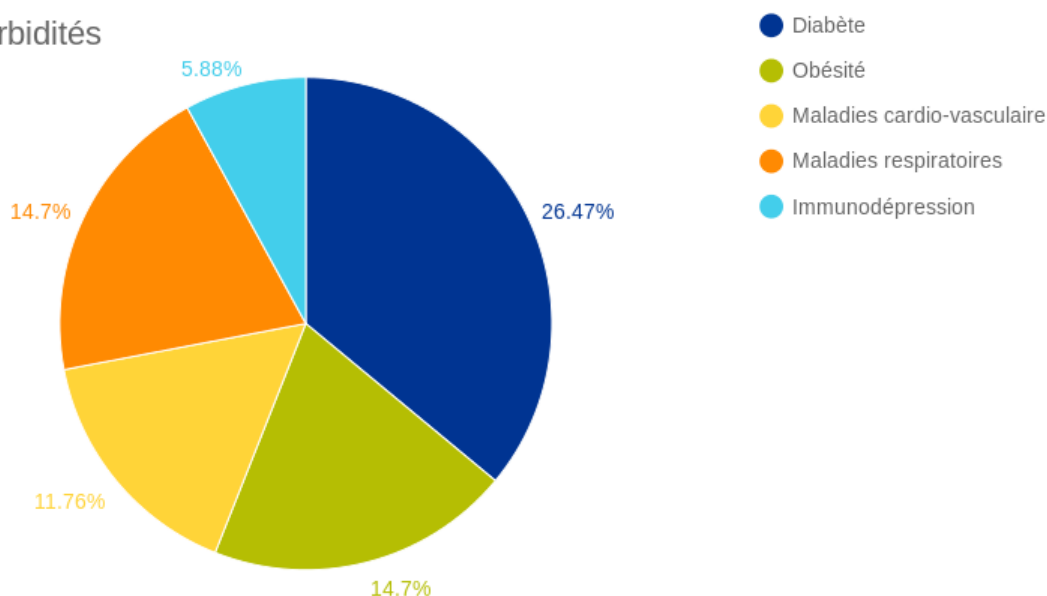
Dans notre série 75 % des cas (n=25) avaient des antécédents pathologiques.

L'étude des dossiers des 34 patients a révélé que 5 malades soit 14,7 % avaient des antécédents chirurgicaux.

Quant aux antécédents médicaux, ils sont répartis comme suit :

Antécédents médicaux	Cas	%
Cardiopathie	4	11,76 %
Insuffisance respiratoire chronique	5	14,7 %
Immunodépression	2	5,88 %
Diabète	9	26,47 %
Obésité	5	14,7 %

Comorbidités



Graphique4 : répartition des comorbidités des patients hospitalisés pour Grippe A (H1N1)

d. La grossesse :

Dans notre série, 7 patientes étaient enceintes soit 30% des femmes avec une moyenne d'âge de 29 ans (25–41ans). Leurs âges gestationnels étaient compris entre 12 SA et 36 SA.

e. Délai d'hospitalisation

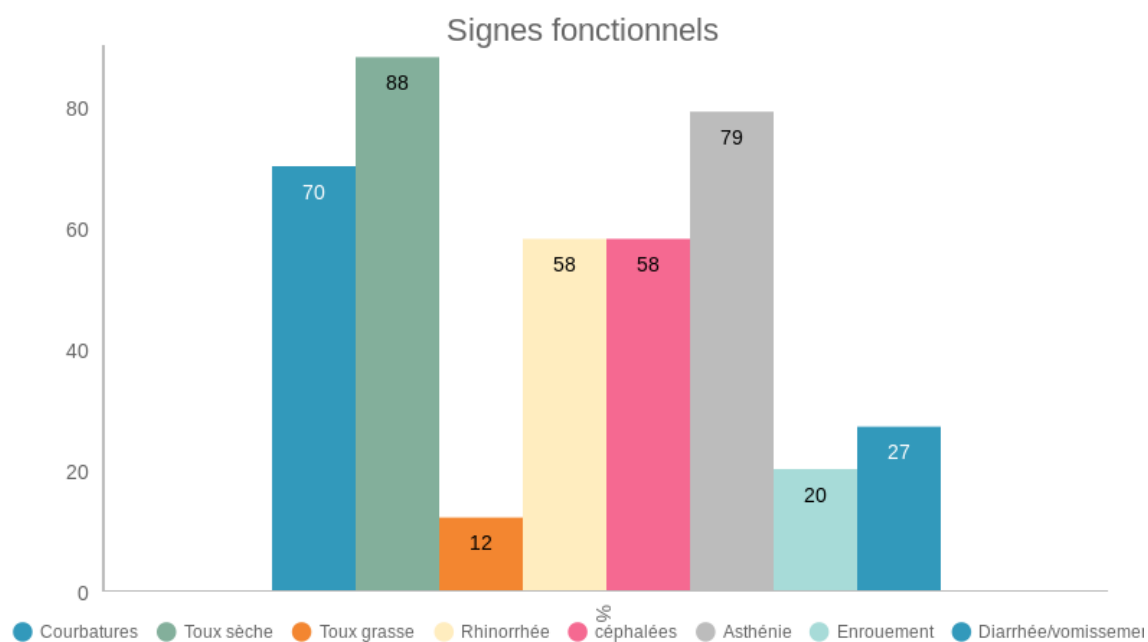
Dans notre étude, le délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation à l'unité d'isolement était compris entre 3 et 7 jours avec une moyenne de 4 jours, ce délai dépend essentiellement de l'intervalle entre le début de la symptomatologie et la consultation des patients au service des urgences.

2. Profil clinique**a. Signes fonctionnels**

Lors de l'exploitation des dossiers, nous avons notés les signes suivants :

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

- les courbatures ont été présentes chez 70 % (n=24)
- Une toux sèche chez 30 cas (88%)
- Une toux grasse chez 4 cas (12%)
- Les rhinorrhées chez 20 cas (58%)
- les céphalées aigues chez 20 cas (58%)
- Une asthénie générale chez 27 cas (79%)
- Un enrouement chez 7 cas (20%)
- Des épisodes diarrhéiques et des vomissements chez 9 cas (26%)



Graphique 4: Répartition des signes fonctionnels.

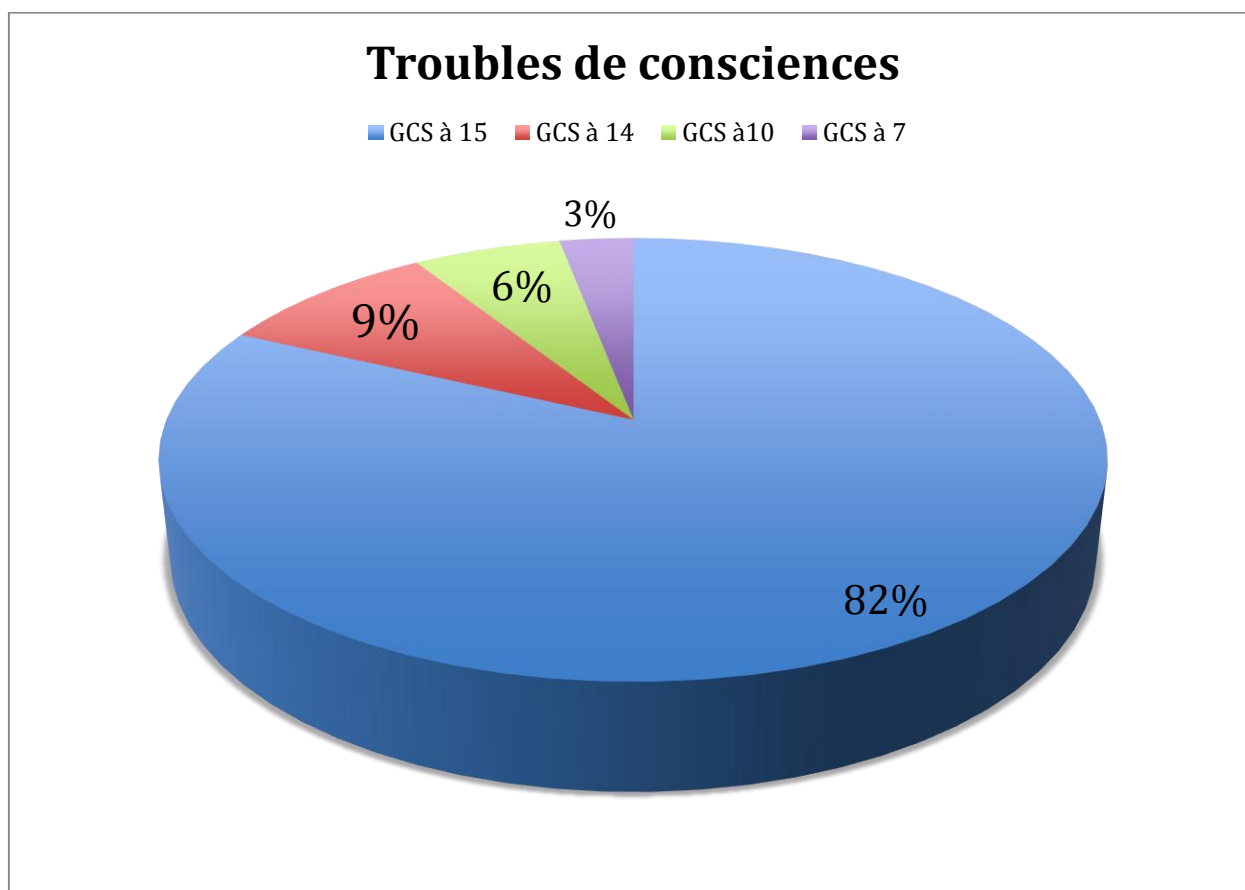
b. Signes généraux**– signes neurologiques**

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

L'exploitation des 34 dossiers avait révélés

- 28 patients avaient un GCS à 15 (soit 82%)
- 3 patients avaient un GCS à 14 (soit 9%)
- 2 patients avaient un GCS à 10 (soit 6%)
- 1 patient avait un GCS à 7 (soit 3%)

L'agitation a été notée chez 4 patients (soit 12%).



Graphique5: l'état neurologique des patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A

– signes respiratoires

la polypnée était le signe respiratoire prédominant chez tous les malades ;La fréquence respiratoire était de 25 cycles par minute en moyenne,avec des extrêmes variant entre 16 et 36 cycles par minute.

La saturation artérielle était de 88 % en moyenne, avec des extrêmes entre 39 % et 93 %.

Les signes de lutte sont retrouvés chez 14 patients (soit 41,5%).

La cyanose est retrouvée chez 10 patients (soit 29,6%).

– signes hémodynamiques

la tachycardie était le symptôme cardiovasculaire cardinal ; La fréquence cardiaque moyenne était de 102 battements/minute avec des extrêmes allant de 70 battement/minute à de 154 battement/minute.

L'instabilité hémodynamique était présente chez 5 patients (soit 14,7 %) .

– La fièvre

10 patients était fébrile (soit 29.6%)

c. L'Examen physique:

– L'Examen pleuropulmonaire :

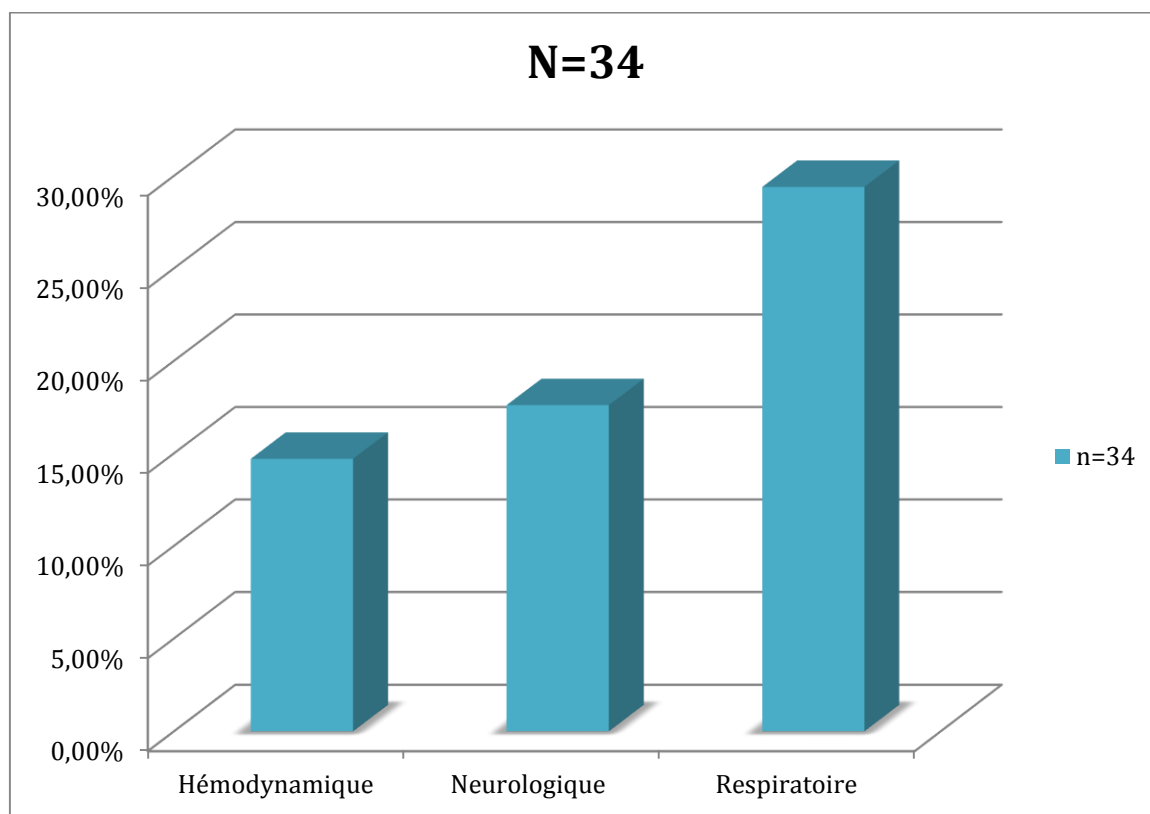
L'examen pleuropulmonaire était anormal chez 20 patients :

L'auscultation a révélé :

- Des Râles crépitants : chez 16 patients (47%).
- Des Râles sibilants : chez 5 patients (14,7%).
- Un Syndrome d'épanchement liquidien : chez 1 patient (3%).

– L'Examen cardiovasculaire :

L'examen cardiovasculaire a retrouvé des signes d'insuffisance cardiaque droite chez 39 % des malades.



Graphique 6: répartition des différentes détresses vitales chez les patients hospitalisés pour une infection au virus de la grippe A H1N1

3.Profil para-clinique:

a. Radiographie thoracique standard de face:

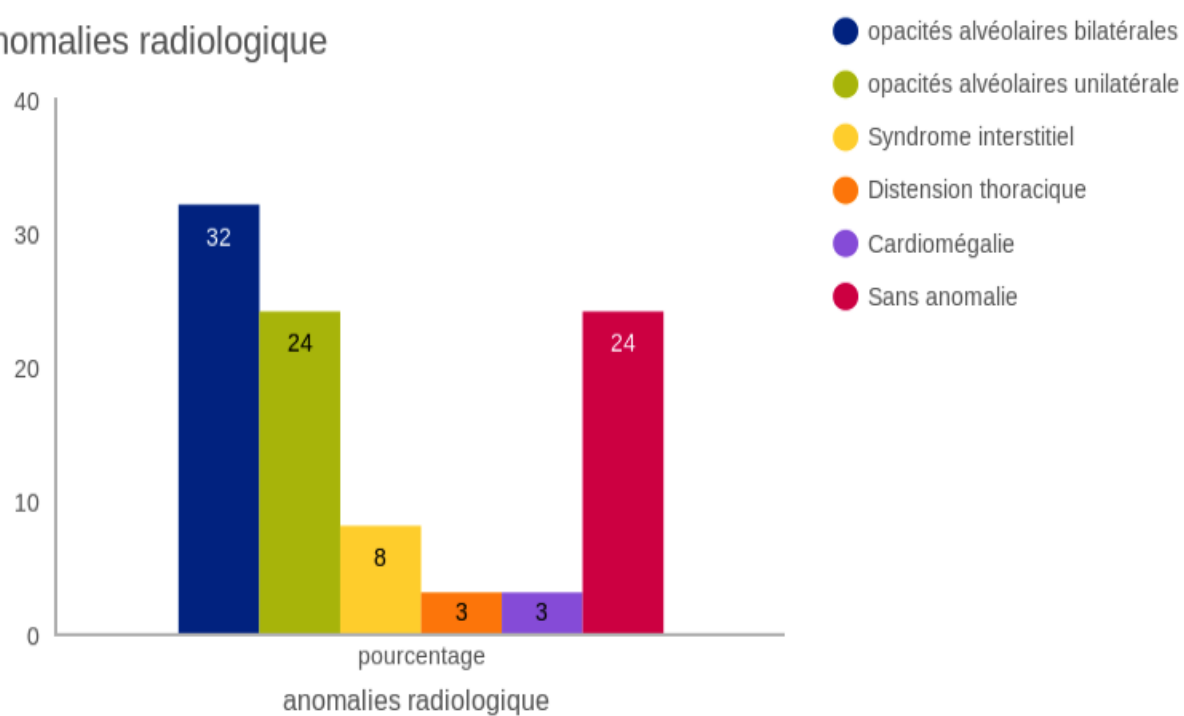
Une radiographie thoracique a été réalisée chez 32 patients (soit 94%).

Celle-ci a montré des opacités alvéolaires bilatérales en faveur d'un SDRA chez 11 patients (soit 32%); des opacités alvéolaires unilatérale en faveur d'une pneumopathie bactérienne chez 8 patients (soit 23,5%), un syndrome interstitiel a été noté chez 3 patients (soit 9%), une Distension thoracique ainsi que des anomalies de la silhouette cardiaque ont été retrouvés chez un seul patient.

La radiographie thoracique n'objectivait était normal chez 24% de nos patients.

Anomalies radiologiques	cas	%
opacités alvéolaires bilatérales	11	32 %
opacités alvéolaires unilatérale	8	24 %
Syndrome interstitiel	3	9 %
Distension thoracique	1	3 %
Cardiomégalie	1	3 %
Sans anomalie	8	24%

anomalies radiologique



Graphique 7: Répartition des malades en fonction des anomalies radiologiques en radiographie thoracique standard.

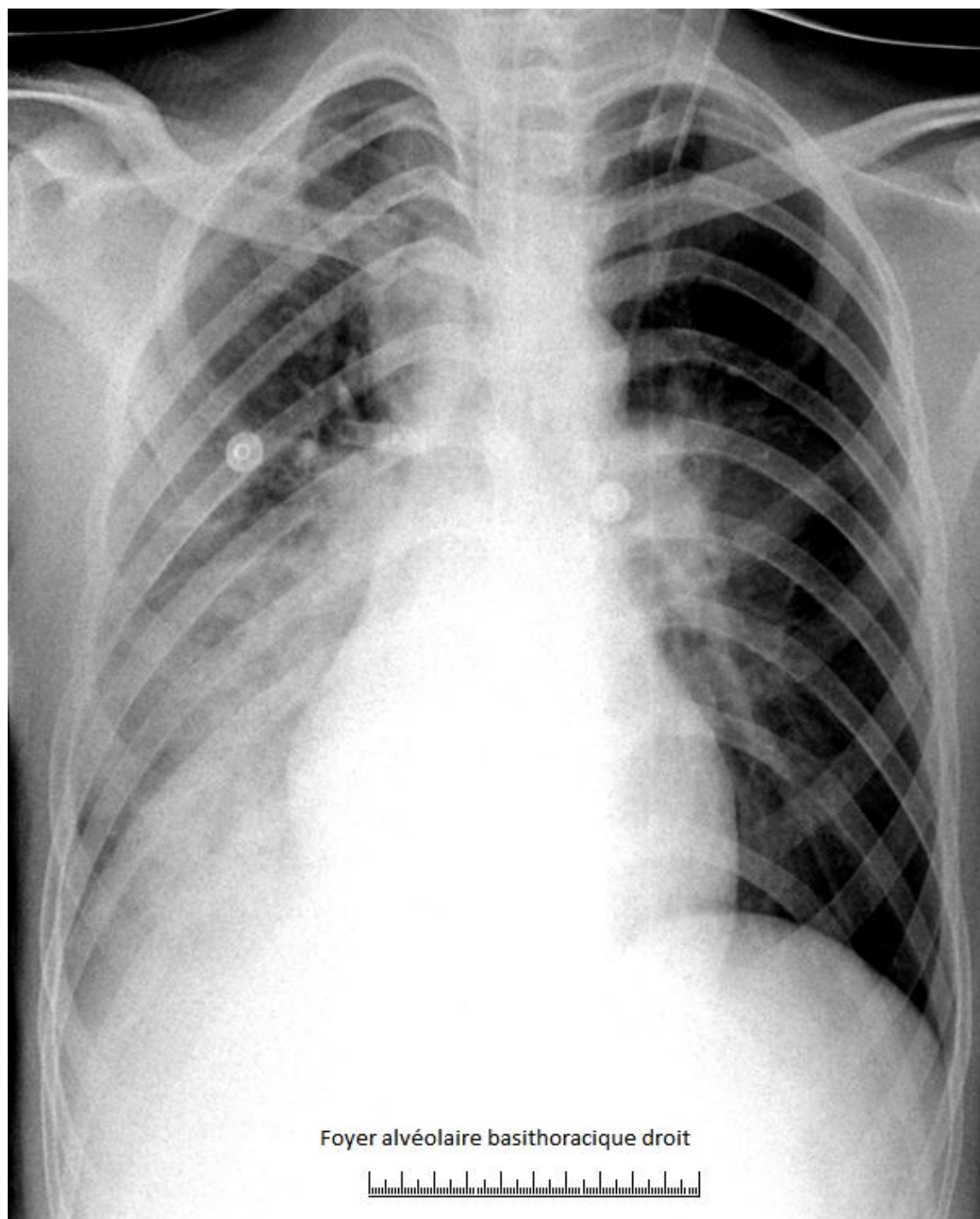


Figure 8 : radiographie du thorax réalisée en position debout montrant un foyer alvéolaire basi-thoracique droit



Figure 9 : Image de radiographie standard du thorax réalisée en position debout montrant des foyers alvéolaires para-hilaires.

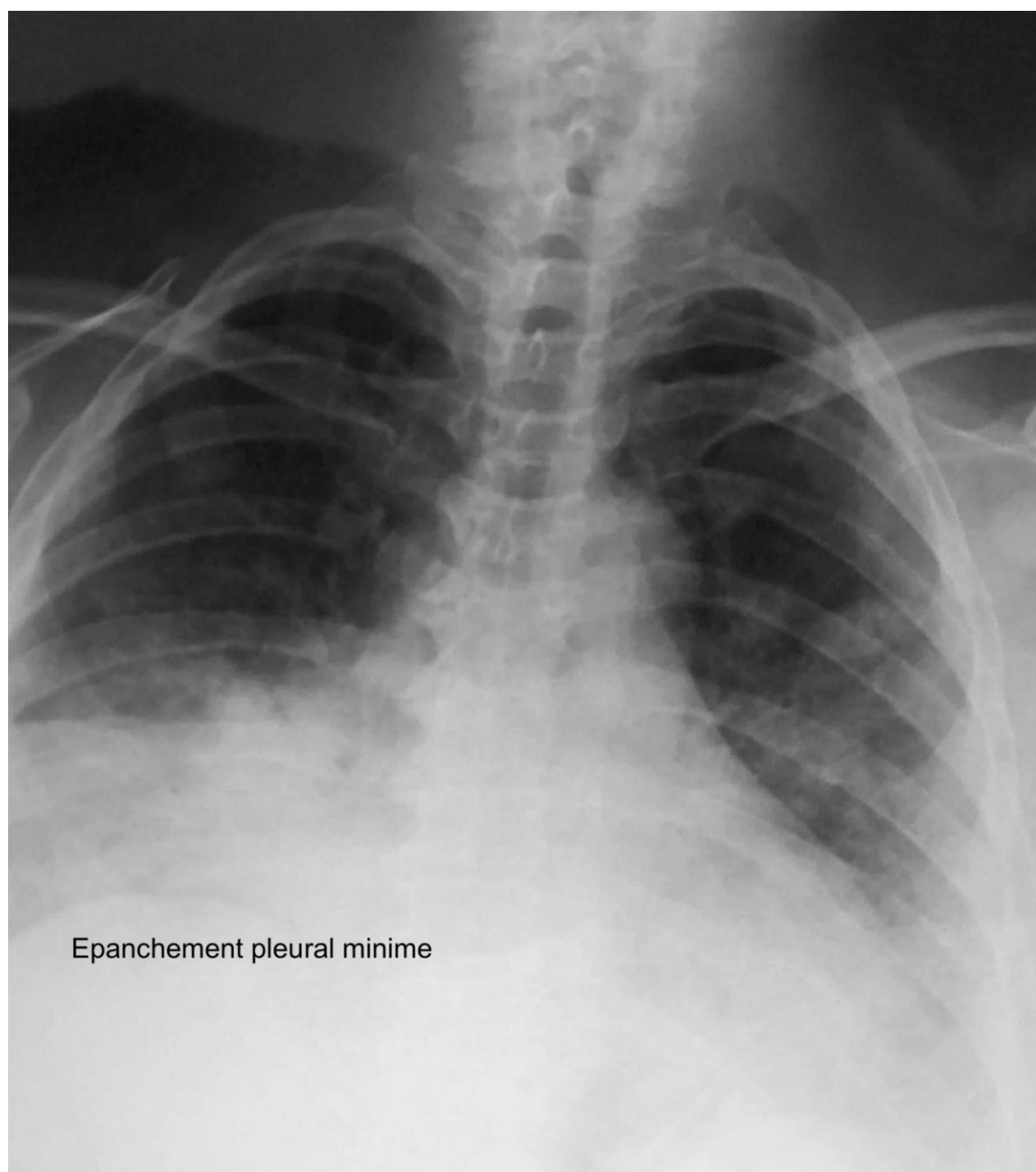


Figure 10 : Image de radiographie standard du thorax réalisée au lit du malade montrant un épanchement pleural minime.

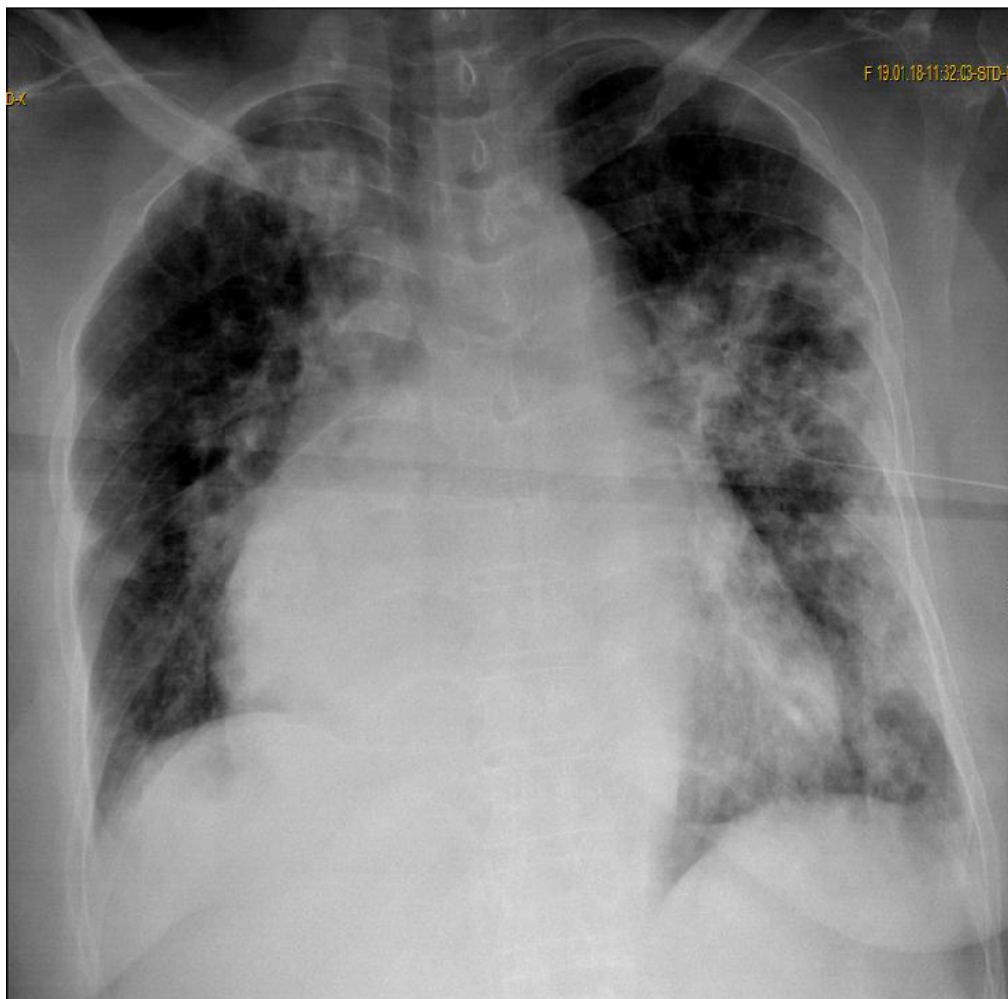


Figure 11 : radiographie du thorax réalisée au lit du malade montrant des foyers alveolo-interstitiel plus marquée à gauche réalisant un aspect de poumon sale.

b. Prélèvement nasale et pharyngé :

Pendant la période de notre étude, l'infection au virus de la grippe A H1N1 était suspectée chez 120 patients ayant consulté soit d'emblée soit référé d'une autre structure médicale aux urgences du CHU Hassan II .

A leurs admissions, une fiche d'investigation fournie par le ministère de la santé (ANNEXE 2) a été remplie puis tous ces patients avaient bénéficiés d'un prélèvement nasal et buccal, à l'aide de deux écouvillons.

Dans notre série, les prélèvements naso-pharyngés réalisés se sont positifs chez 34 cas soit 28 % des prélèvements réalisés. La RT-PCR avait objectivé la présence du sous type H1N1 chez 33 patients tandis que le sous type H3N2 était retrouvé chez un seul patient.

c. Gazométrie artérielle :

La Gazométrie artérielle à l'admission était réalisée chez 10 patients ,
Les anomalies les plus fréquemment rencontrées chez nos malades étaient:

Anomalies	cas
PH <7,35	7
PaO2 <50 mmhg	4
PaCO2 >45 mmhg	4
Lactate > 2	3
PaO2 /FiO2 <300	9

d. Bilan biologique :

Le bilan biologique demandé systématiquement chez tous nos patients comprenait un hémogramme sanguin, une CRP, un ionogramme sanguin, ainsi que d'autres analyses en fonction des cas.

Avec la mise en évidence :

- A l'hémogramme, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fut retrouvée chez 17 patients (soit 50%).
- CRP positive chez 29 patients (soit 85%).
- A l'ionogramme sanguin, une insuffisance rénale aiguë a été notée chez 7 patients dont un présentant une hyperkaliémie traitée médicalement sans avoir recours à l'hémodialyse.
- Une cytolysé hépatique présente chez une seule patiente.
- Les D-dimères sont positifs 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.

e. Prélèvement distal protégé PDP

Le prélèvement distal protégé est un Prélèvement des sécrétions pulmonaires à l'aveugle ou guidé par fibroscopie réalisé souvent chez les patients intubés. Le PDP a été fait chez 3 patientes (9%) dont la culture avait objectivé la présence d'un Coccobacille Gram négatif (*Haemophilus influenzae*), un diplocoque à Gram positif (*Streptococcus pneumoniae*).

f. L'électrocardiogramme :

L'ECG était normal chez 7 patients, or n'a objectivé des anomalies que chez 3 patients notamment un bloc de branche droite, des troubles de repolarisation.

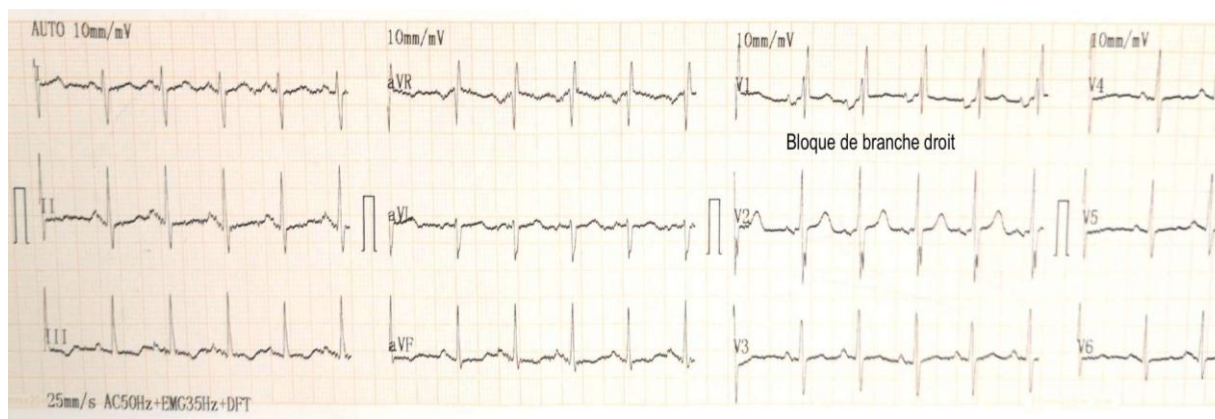


Figure 12 : Electrocardiogramme montrant un bloc de branche droit

g. L'échographie Trans-thoracique :

L'échographie cardiaque a été réalisée chez 6 patientes en réanimation dont l'objectif est d'évaluer la fonction cardiaque : 2 patients avaient une HTAP avec dysfonction VD .la dysfonction VG était présente chez une seule patiente avec FVG à 35%

h. Tomodensitométrie du thorax

La TDM du thorax a été demandé chez 3 patients dont l'indication était une suspicion de pneumothorax antérieur dans un , et l'embolie pulmonaires chez 2 malades.

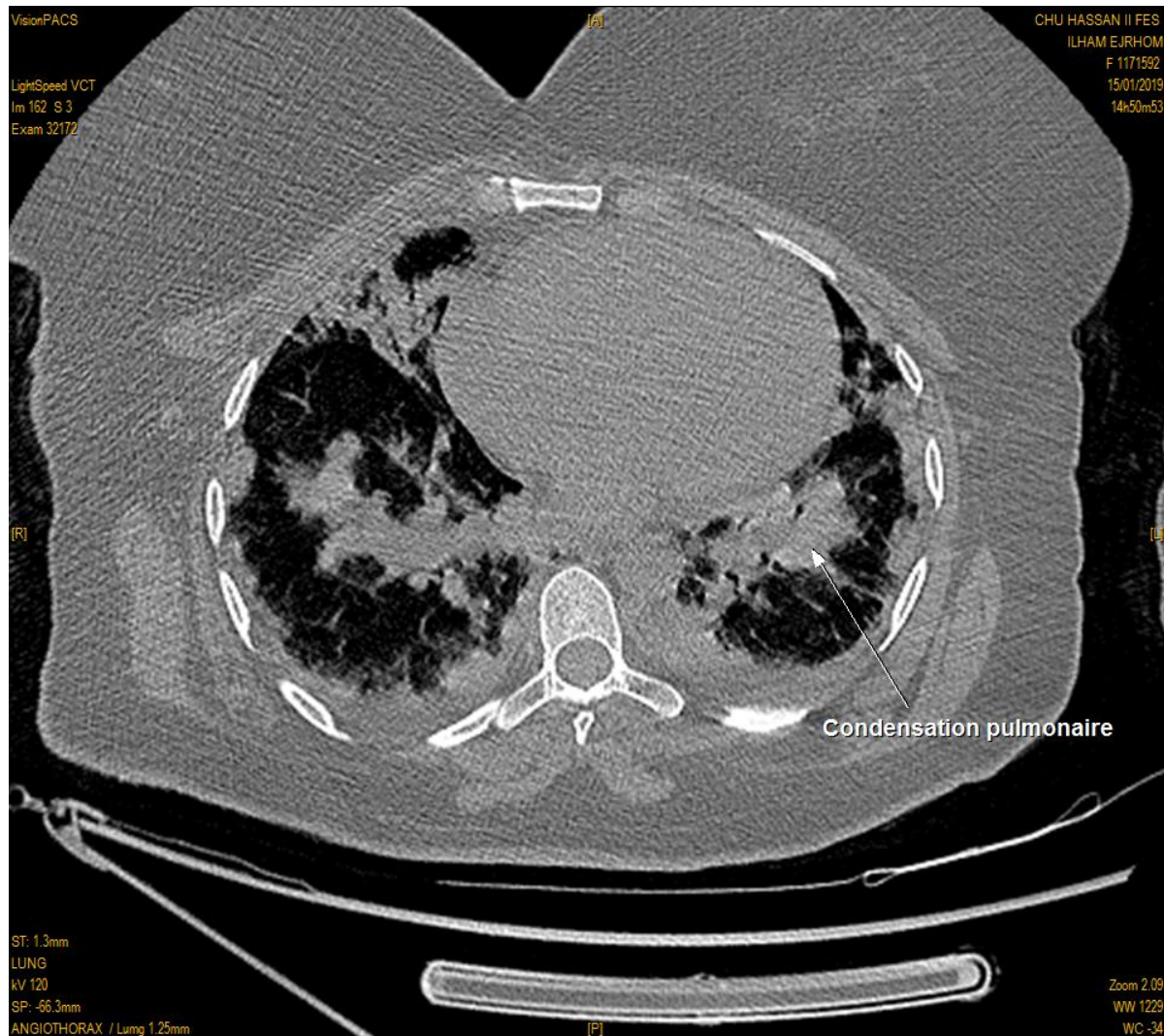


Figure 13 : Image scannographique en coupe axiale de la fenêtre médiastinale montrant une condensation centrale et périphérique du lobe inférieure gauche

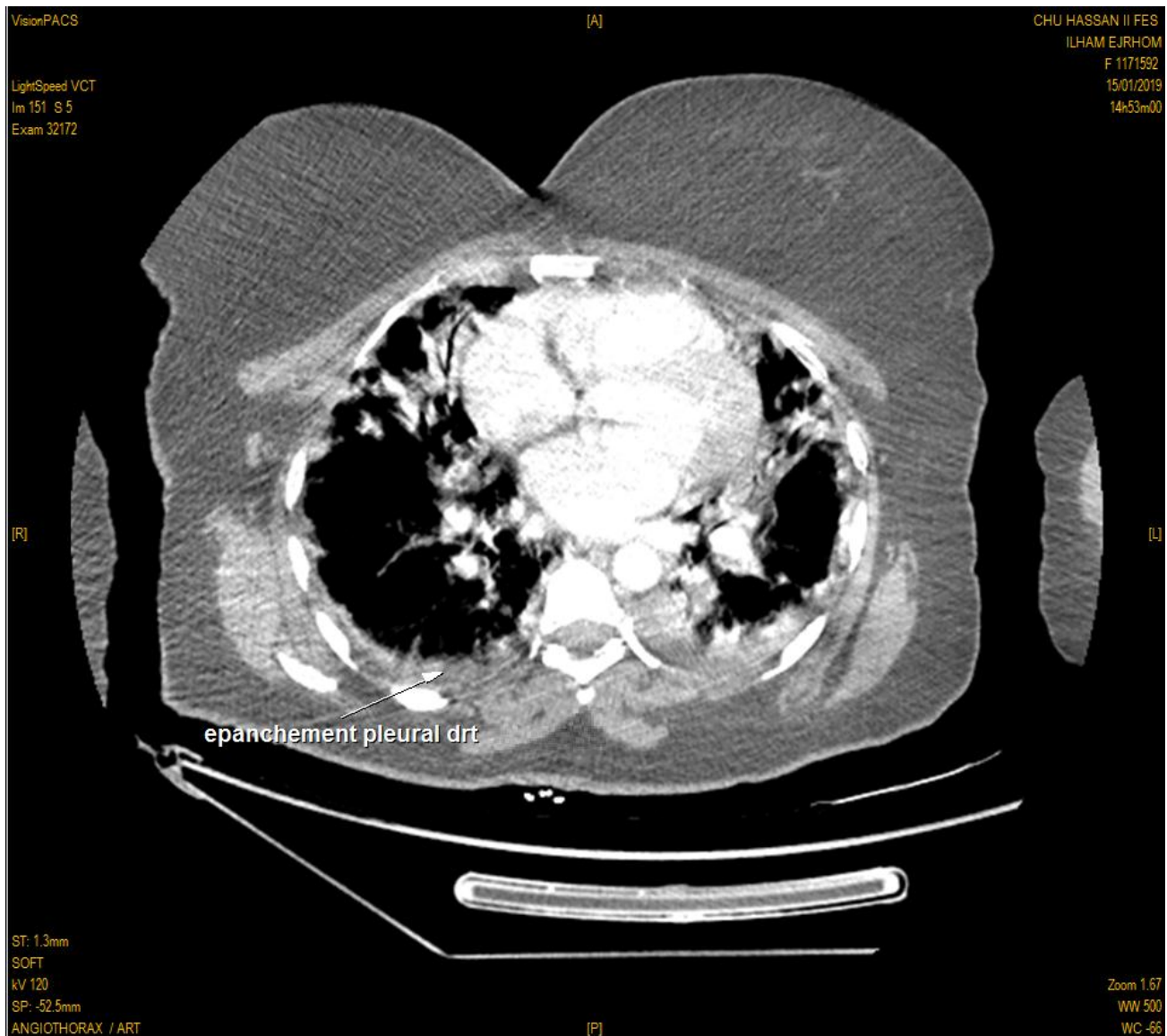


Figure 14 : Image scannographique en coupe axiale en fenêtre médiastinale montrant un épanchement pleural à droite .



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

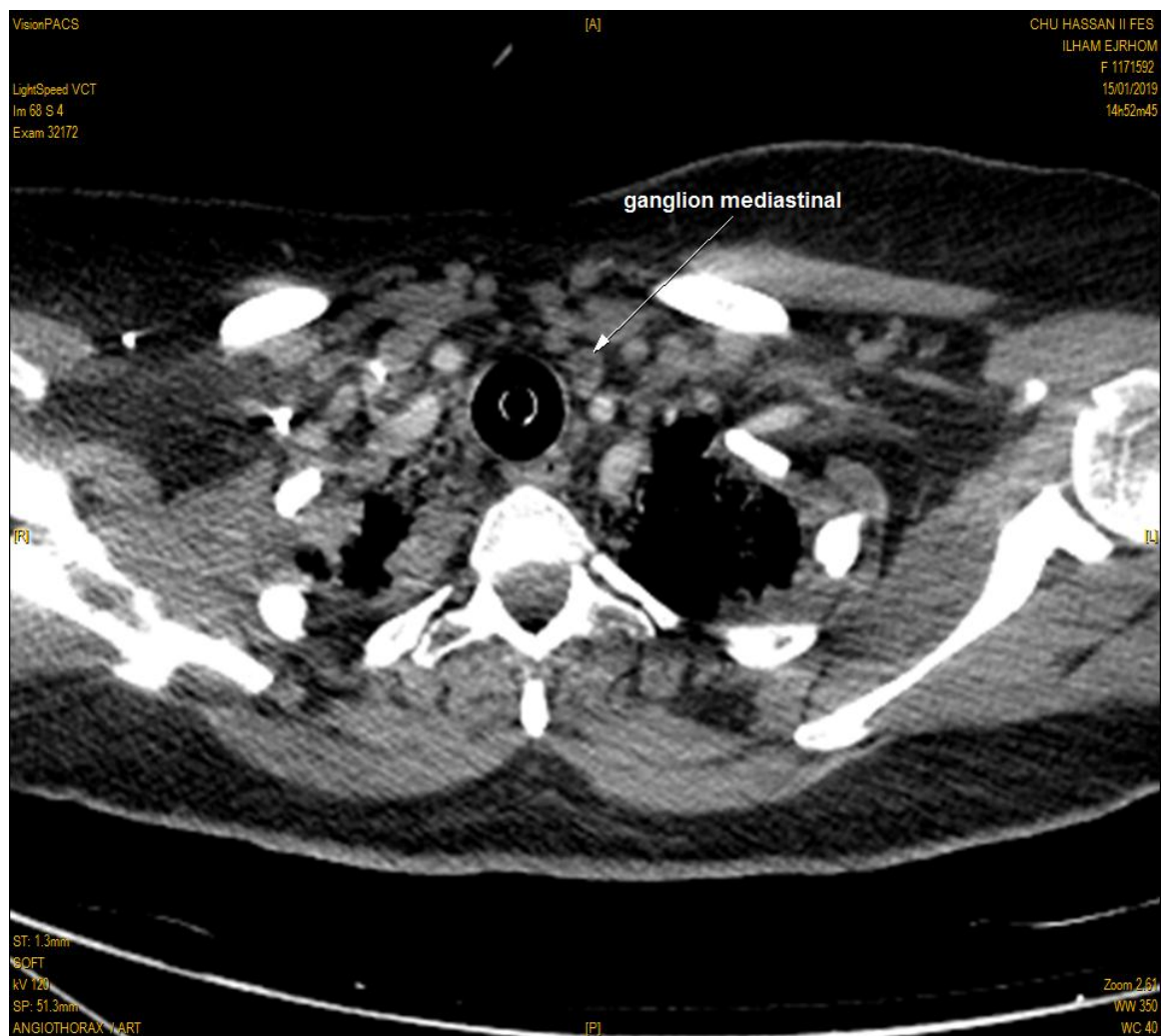


Figure 16 : Image scannographique en coupe axiale de la fenêtre médiastinale montrant un ganglion médiastinal péri trachéale gauche

4. Evaluation de la sévérité

a. Éléments anamnestiques

73% de nos patients présentent au moins une comorbidité.

- Signes respiratoires

Les signes de lutte sont retrouvés chez 7 patients (20%)

La cyanose est retrouvée chez 3 patients

La polypnée (FR < 25 cycles / minute) chez 15 patients (44,4%). La Désaturation (Sa < 90%) chez 20 patients (58%).

- Neurologique:

L'évaluation de l'état neurologique est basé sur le score de Glasgow, 15% des malades avaient un GCS < 15.

- Cardio-vasculaire:

L'instabilité hémodynamique est retrouvée chez 5 patients.

Des œdèmes des membres inférieurs chez 24,3% des malades.

b. Éléments Gazométrique:

Acidose avec un pH inférieure à 7,35 chez 7 malades (20,5%).

Hypoxémie (PaO₂ < 55 mmHg) chez 4 patients (11,7%).

Hypercapnie (PaCO₂ < 45 mmHg) chez 4 patients (11,7%)

c. Scores de gravités

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 d'un outil qui permet 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.

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 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

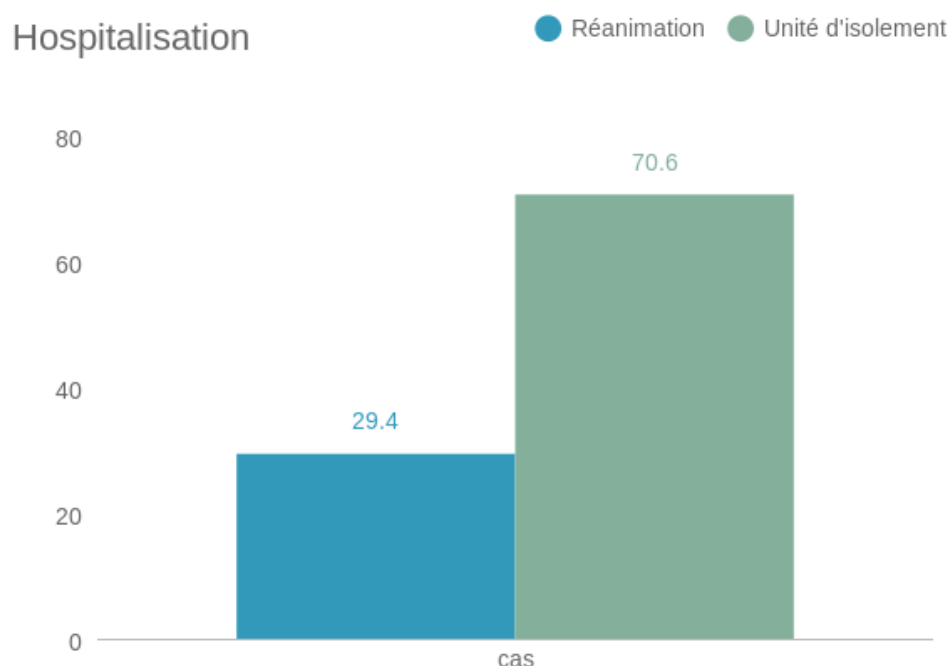
Le score APACHE II comprend douze paramètres simples: température, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, degré d'oxygénation, pH artériel, sodium, potassium, créatinine, hématokrite, leucocytose et le score de Glasgow. Pour chaque paramètre, on prend en compte la valeur la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

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 .tous ces malades avaient bénéficiés d'un prélèvement nasale et buccal à la recherche du virus de la grippe A (H1N1), 34 patients avaient présenté un test positif au virus de la grippe A avaient été hospitalisés dans notre formation pour isolement ,surveillance et prise en charge thérapeutique, l'évaluation clinique avait révélé initialement 10 cas graves ayant nécessité l'admission en réanimation.



Graphique8: Répartition en fonction du lieu d'hospitalisation

b. Traitement symptomatique

Traitement de la détresse respiratoire

– Oxygénothérapie

Tous les malades admis pour surveillance est prise en charge avaient bénéficiés d'une oxygénation à l'aide d' un masque faciale .

– Ventilation non invasive

On a eu recours à la ventilation non invasive chez 7 patients soit (20,5%) dont les indications étaient :

- 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 au masque faciale.

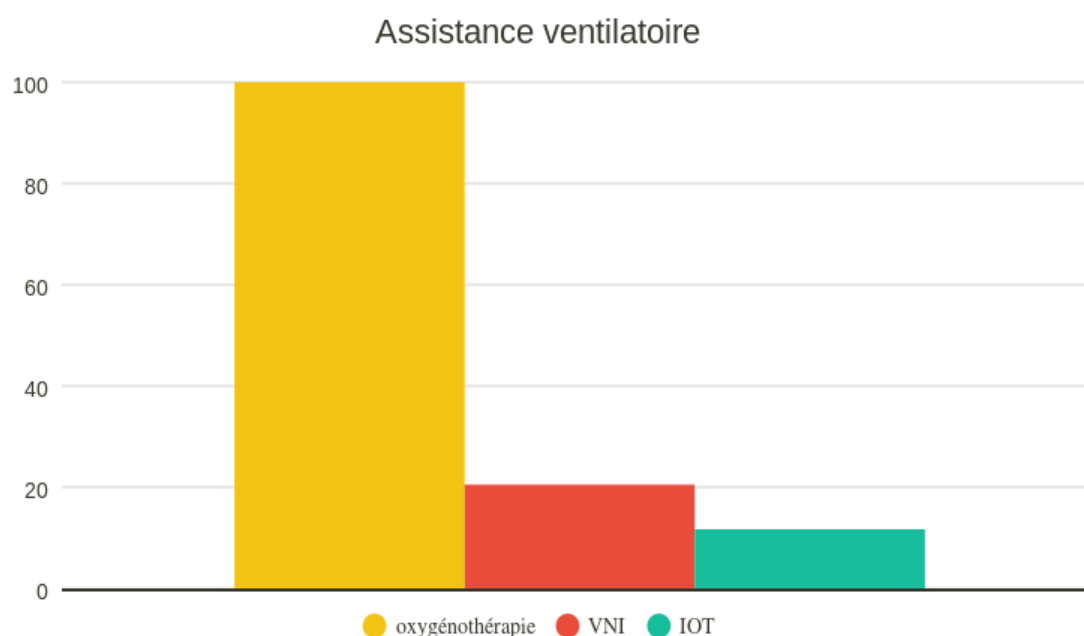
Nous avons réalisé des gazométries de façon systématique avant la mise en route de la VNI, qui est le plus souvent barométrique, utilisant un mode spontané.

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

– Ventilation invasive

11,7% des patients ayant nécessité le recours à la ventilation invasive dont les indications étaient :

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



Graphique 9 : prise en charge de la détresse respiratoire chez les patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A H1N1

– Durée de ventilation

La durée moyenne de la ventilation mécanique était 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.

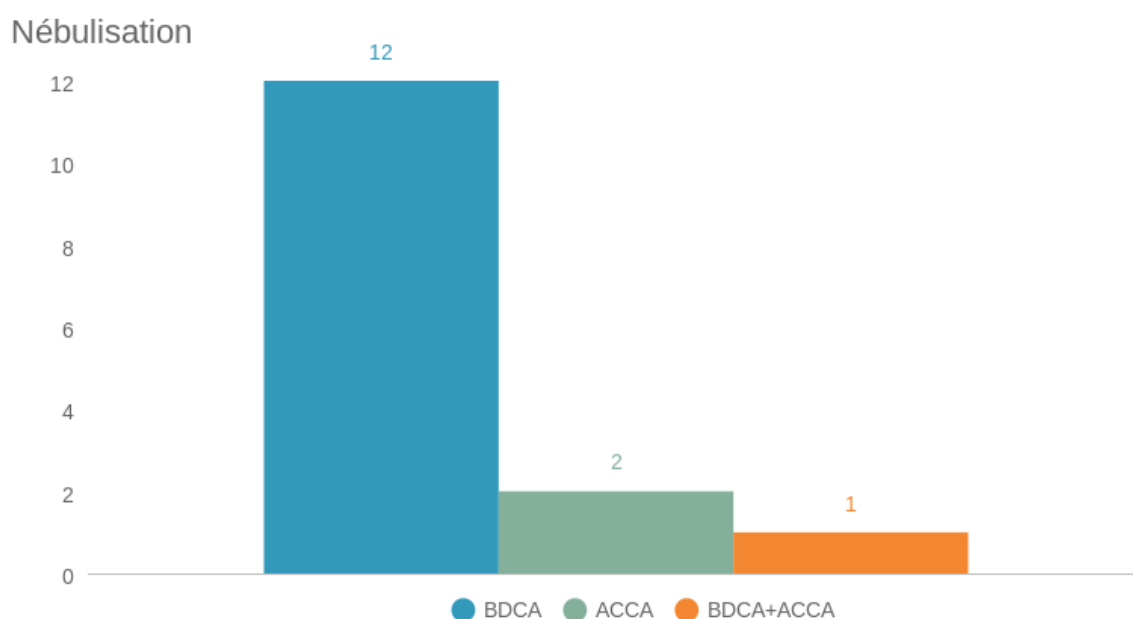
c. Traitement adjuvant :

– Les bronchodilatateurs de courte durée d'action

Seule ou en association avec les antis cholinergiques, les bronchodilatateurs de courte durée d'action ont été administrés chez 12 patients soit (35,2%). Ils étaient délivrés par nébulisation toutes les 4 heures.

– Les anticholinergiques de courte durée d'action

Seulement deux patients ont bénéficiés d'une nébulisation à l'ACCA dont l'indication était une exacerbation de BPCO .



Graphique 10 : Traitements bronchodilatateurs des patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A (H1N1).

- La corticothérapie

La corticothérapie était prescrite chez 16 patients soit (47%), il était à la base de Méthylprednisolone à la posologie de 120 mg/j, la durée de traitement varie entre 3 et 5 jours.

Traitement de la détresse hémodynamique

- Remplissage vasculaire

Tous nos patients ont bénéficiés d'un remplissage vasculaire avec des solutés cristalloïdes.

- Drogues vasoactives

Noradrénaline et Adrénaline sont les drogues les plus utilisés dans notre contexte afin d'assurer une PAM > 65 mmHg, 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 associés à l'Adrénaline.

d. Traitement étiologique

- Antiviral : Zanamivir et oseltamivir

Ces produits nouveaux 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.

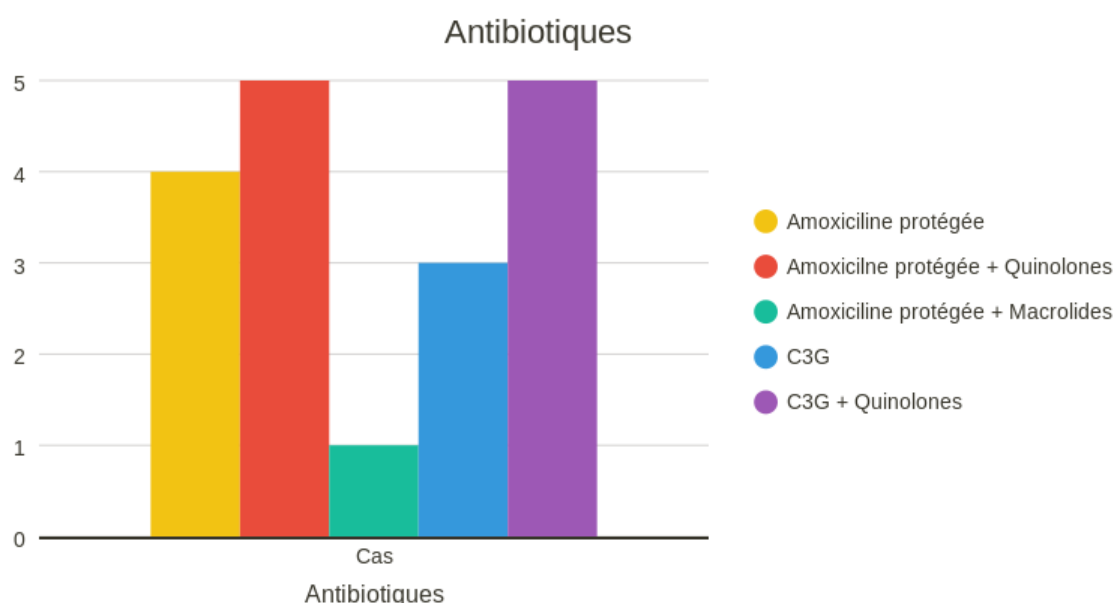
- L'Antibiothérapie

L'antibiothérapie a été administrée chez 18 patients soit (52,1%), 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 alvéolaires systématisés soit d'allure infectieux ou secondaire à une inhalation.

La principale molécule est l'amoxicilline protégée qui est prescrite chez 10 patients, administrée par voie orale à la posologie de 3 g/j seule ou associée à une quinolone ou macrolide (graphique 11).

La céphalosporine 3 ème génération a été prescrite chez 8 malades (23,5%) dont 5 patients en association avec les quinolones.

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



Graphique 11 : Traitement antibiotique chez les patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A (H1N1).

e. Evolution

La durée d'hospitalisation était comprise entre un et 13 jours, avec une moyenne de 5 jours.

La durée de séjour en réanimation est de 5 jours en moyenne

La durée de ventilation mécanique est de 4 jours en moyenne

L'évolution clinique est marquée par une bonne amélioration chez 32 patients (82,3%) :

l'évolution était défavorable chez 2 patients marqués par 2 décès (soit 5,8%).

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.

Facteur	Morbidity		Mortality	P Morbidity	P Morbidity
	NON	OUI			
Age					
• 15–45 ans	13	0	0	0.629	0.502
• 45–60 ans	15	2	2	0.319	0.212
• >60 ans	2	2	0	– (NS)	– (NS)
Sexe					
• Masculin	9	2	0	0.661	0.572
• Féminin	21	2	2	(NS)	(NS)
Cardiopathie					
• Oui	4	1	0	–	–
• NON	26	3	0	(NS)	(NS)
Immunodépression					
• Oui	2	0	0	–	–
• NON	28	4	0	(NS)	(NS)
Grossesse					
• Oui	7	0	0	0.552	–
• NON	23	4	0	(NS)	(NS)
Diabète					
• Oui	8	1	0	–	0.583
• NON	22	3	0	(NS)	(NS)
Obésité					
• Oui	3	2	2	0,105	0.020
• NON	27	2	0	(NS)	(S)
Signe de lutte respiratoire					
• Oui	6	2	2	0.029	0.0017
• NON	24	2	0	(S)	(S)
Cyanose					
• Oui	5	3	2	0.039	0.049
• NON	25	1	0	(S)	(S)
Score de Glasgow					
• 8	0	1	1		
• 10	0	2	1		
• 14	2	1	0		
• 15	28	0	0		
Instabilité hémodynamique					
• Oui	0	2	2	0.012	0.002
• NON	28	2	0	(S)	(S)
Insuffisance rénale					
• Oui	4	2	2	0.027	0.017
• NON	26	2	0	(S)	(S)
Surinfection pulmonaire					
• Oui	4	2	2	0.027	0.017
• NON	26	2	0	(S)	(S)

DISCUSSION

A. Période d' incubation :

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 jours (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)

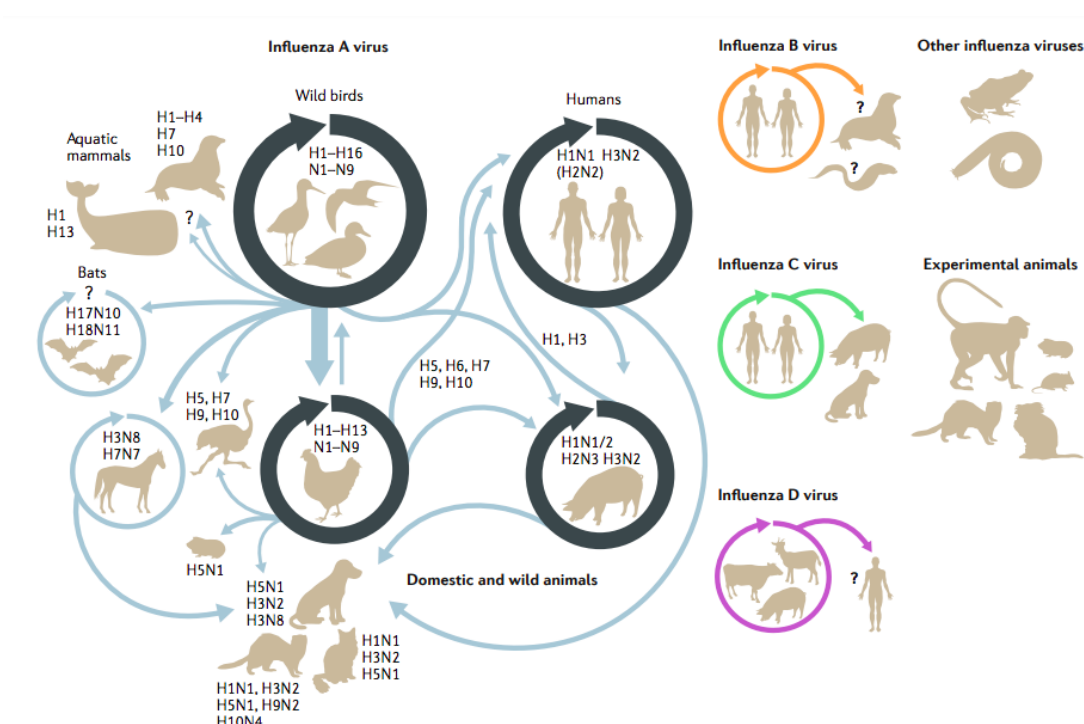


Figure 18 : écologie du virus de la grippe et ses multiples réservoirs (Jason S. Long)

B. Profil épidémiologique

Chaque année, l'épidémie de grippe hivernale n'affecte pas de la même façon toutes les catégories d'âge. En effet, de nombreux facteurs peuvent influencer l'impact des épidémies de grippe dans une population donnée comme par exemple la présence de sous-populations protégées (infection récente ou ancienne, présence d'anticorps maternels pour les nouveau-nés) ou les comportements humains (la vie en collectivité favorise la diffusion du virus, à l'école par exemple) [45].

L'intérêt de la surveillance épidémiologique d'une pandémie permet de mieux prévenir les risques et d'adapter la prise en charge. Les projections initiales réalisées par le WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration ont été publiées le 11 mai 2009. Elles sont fondées sur les caractéristiques mexicaines (données recueillies jusqu'au 30 avril) puis extrapolées. Le taux d'attaque secondaire R_0 est estimé entre 1,4 et 1,6 [46].

Ces chiffres sont comparables à ceux de la pandémie de 1957. Ces projections ont été réalisées précocement car il existe un intérêt majeur dans la détermination rapide du taux d'attaque secondaire. En effet, pour $R_0 < 2$, les techniques sociales et médicales de limitation de l'expansion de la maladie sont efficaces [47].

La grippe A (H1N1)2009 a touché 24% de l'ensemble de la population. Le taux d'attaque a été plus important chez les enfants. Les plus de 60 ans ont été relativement épargnés [48] [49].

Les données épidémiologiques publiées par l'OMS, font état le :

- 28 août 2009 de 2185 morts et de 209 438 cas recensés dans plus de 177 pays.
- 23 octobre 2009 : 5000 décès dans plus de 195 pays et territoires.

- 1er aout 2010 : 214 pays ou territoires ont notifiés des cas de grippe A, dont 18449 mortels, près de la moitié des décès étant comptabilisés sur le continent américain.

a. Age

La maladie affecte principalement les personnes 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 notre série était de 51 ans, La tranche d'âge supérieur à 60 ans représentait 30 % de l'ensemble des cas pris en charge.

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]

Tableau 2 : Comparaison selon l'âge des patients hospitalisés

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

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]

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 un sexe ratio de 1 F/H pour les formes non grave et une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,5F/H concernant les formes graves.

Tableau 3 : comparaison selon le sexe

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

c. Comorbidités

L'analyse des dossiers de nos patients avaient révélé la présence d'antécédents pathologiques chez 75 % (n=25) des cas.

Le diabète était au premier plan, il était présent chez 26,47% des patients (n=9), 14,7% des patients souffraient d'insuffisance respiratoire chronique et d'obésité (n=5), les maladies cardio-vasculaire ont été notés chez 11,76% des cas (n=4), et 2 patients avaient une immunodépression soit 5,88%.

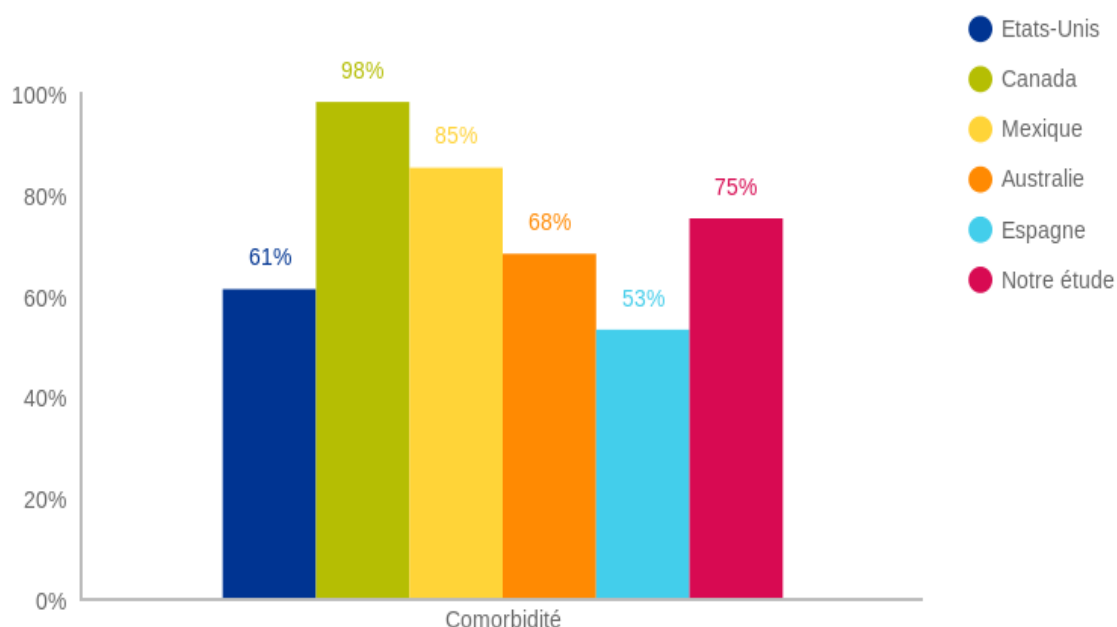
Selon Bulletin hebdomadaire de l'institut de veille sanitaire de grippe InVS n°93, une étude portée sur 1334 patients hospitalisés en réanimation dont 1054 avaient des comorbidités soit 79%,

Dans l'étude Kumar et al, seulement 3 patients n'avaient aucune comorbidité, contre 165 patients qu'avaient au moins une comorbidité soit 98% des cas, l'obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) 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).

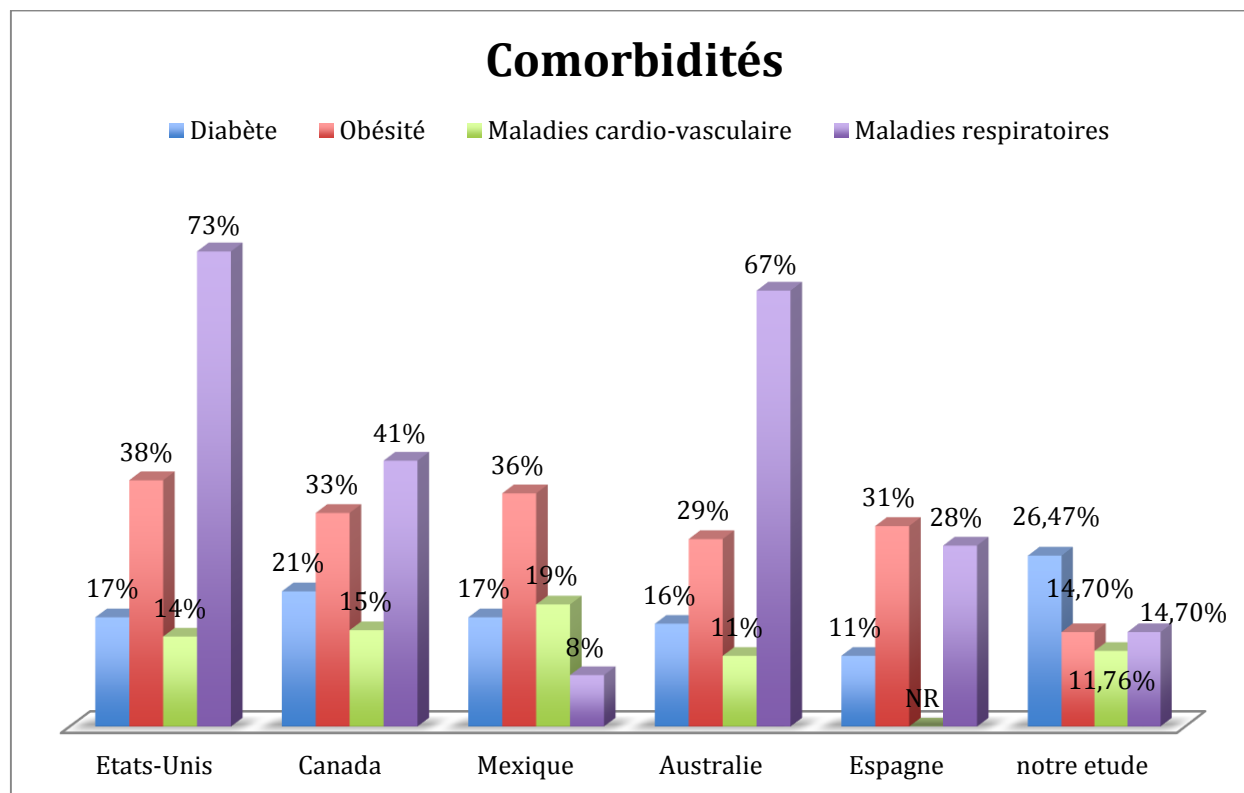
La grippe A (H1N1) diffère de la grippe saisonnière sur différents aspects, elle touchait principalement des adultes jeunes sans comorbidité ou avec des comorbidités mineures. [55] comme, les femmes enceintes ou les sujets obèses, les immunodéprimés (cancer, VIH), les malades chroniques (asthme, insuffisance 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. [56]

Tableau 4 : fréquence des comorbidités selon les études les comorbidités

	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%)	25(75%)
Diabète	8(17%)	35(21%)	10(17%)	112(16%)	1(11%)	9(26,47%)
Obésité (IMC> 30kg/m2)	18(38%)	56 (33 %)	21 (36 %)	172(29%)	10 (31 %)	5(14,7%)
Maladies cardio- vasculaire	7(14%)	25(15%)	11(19%)	73(11%)	Non rapporté	4(11,76%)
Maladies respiratoires	73%	69 (41 %)	4(8%)	67%	9(28%)	5(14,7%)
Immunodépression	Non rapporté	33(20%)	2(4%)	Non rapporté	Non rapporté	2(5,88%)



Graphique 12 : Taux de comorbidités dans les différentes études menées pour infection de la Grippe A (H1N1)



Graphique 13: Comparaison des différentes comorbidités pour chaque étude menée

d. Grossesse

La femme enceinte constitue un terrain fragile et à haut risque d'atteintes respiratoires sévères et de décès. Plusieurs cas de pneumopathie virale fulminante à virus A (H1N1) ont en effet été rapportés avec une issue maternelle fatale. Peu de données sont disponibles dans la littérature [59].

Dans notre étude, nous avons rapporté 7 grossesses, soit 30% des femmes infectées par le virus de la grippe A (H1N1).

Dans l'étude Miller et al, menée aux Etats-Unis entre Mai et Juin 2009, 4 patientes ont été enceintes (soit 9 %).

Dans l'étude Kumar et al, menée à Canada 13 patientes ont été enceintes soit 18% des cas.

Il a également été montré que la grippe chez la femme enceinte est plus souvent compliquée (pneumonies le plus souvent) que chez l'adulte jeune. Ainsi, les formes sévères et les hospitalisations sont plus fréquentes chez les femmes

enceintes et il convient donc de les traiter comme des sujets à risque. Excepté lors de la pandémie de 1918–1919, la grippe chez la femme enceinte n'est pas associée à une mortalité plus importante ni à une augmentation du nombre de fausses couches [60].

La contamination des nouveau-nés par leur mère se fait de façon quasi-exclusive par voie aérienne en post-partum. De ce fait, les mesures préventives de type « gouttelettes » pendant l'accouchement et un isolement de la maman grippée dès la naissance de l'enfant devraient permettre de limiter la contamination [50]. L'allaitement maternel est actuellement autorisé par le CDC mais à l'aide d'un tire-lait, le biberon étant donné au nouveau-né par une tierce personne pendant la période de contagiosité maximale qui est de l'ordre de 48 après la mise sous traitement antiviral ou jusqu'à la disparition des symptômes en l'absence de traitement. Il nous semble qu'une discussion obstétrico-pédiatrique doit avoir lieu dans chaque cas pour statuer.

C. 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 de 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 de syndrome grippale chez 90 % des cas répartis selon leurs fréquences :

- Signes respiratoires ont été présents chez tous nos patients
- Asthénie générale chez 27 cas (79%)
- Myalgies ont été présentes chez 70 % (n=24)
- Céphalées aiguës chez 20 cas (58%)

- Fièvre a été retrouvée chez 10 patients (soit 29.6%)
- Troubles gastro-intestinaux chez 9 cas (26%)

Contrairement à notre étude, la fièvre était le motif le plus fréquent des consultations dans les différentes études réalisées durant la pandémie grippale 2009 suivies 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 aigue suivie par la sinusite (surinfection bactérienne) [66] [67].

Tableau 7 : Comparaison selon les manifestations cliniques

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez-Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Fièvre	47 (100%)	152 (91%)	58 (100%)	31 (96%)	10(26%)
Signes respiratoires	42 (89%)	160 (95%)	57 (98%)	28 (88%)	34(100%)
Asthénie	31 (66%)	94 (56%)	41 (71%)	10 (30%)	27(79%)
Myalgies	31 (66%)	67 (40%)	35 (60%)	22 (69%)	24(70%)
Céphalées	23 (49%)	NR	33 (57%)	19 (59%)	20(58%)
Troubles gastro-intestinales	NR	NR	18 (30%)	NR	9(26%)

2. Détresse respiratoire

10 patient avaient présentés une détresse respiratoire seul, ou associée aune instabilité hémodynamique

Physiopathologie de la détresse respiratoire au cours de l'infection au virus de la grippe A(H1N1):

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 (P_{max} et $P_{plateau}$) 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 que chez un sujet sain, car la compliance pulmonaire est abaissée dans le SDRA.

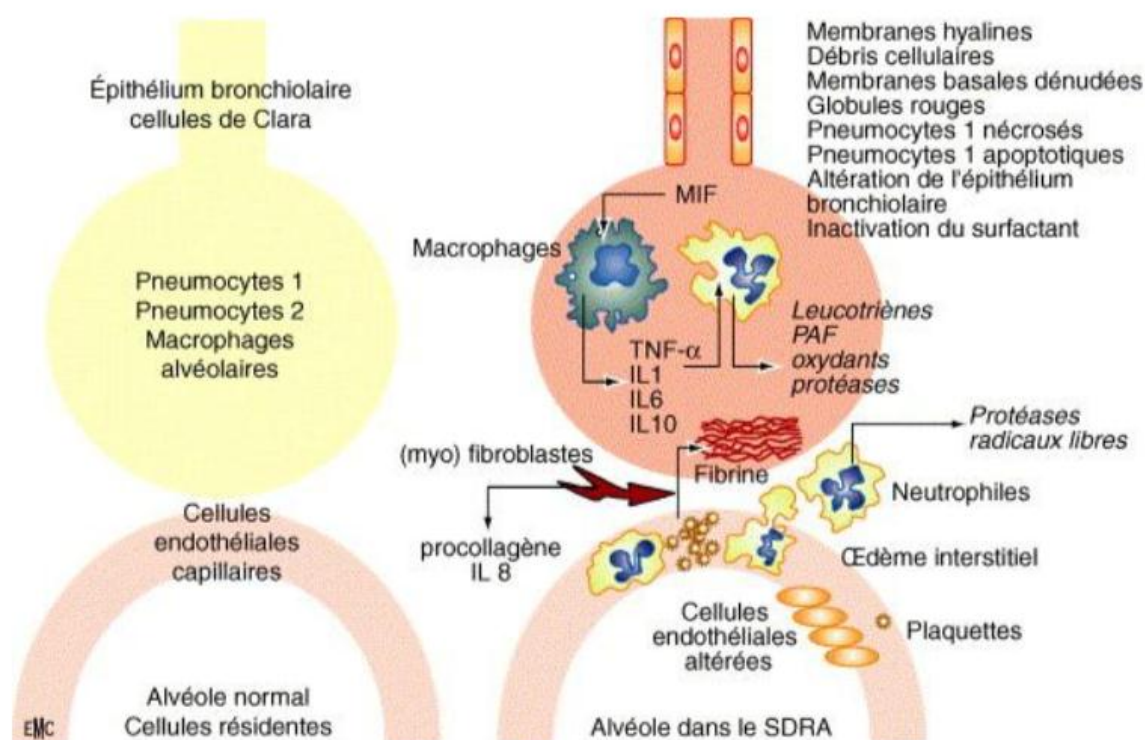


Figure 19 : Représentation schématique d'un alvéole et d'un capillaire normal, et de la même structure dans (SDRA). [45]

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 ou 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 morts que celles induites par les virus A/H1N1 et B [70, 71, 72, 73]

SDRA liée à la grippe A (H1N1), le Syndrome de détresse respiratoire 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 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 (médiateurs 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, 10 patients avaient présenté une détresse respiratoire en rapport avec l'infection au virus de la grippe A (H1N1), dont 4 malades avaient présenté un SDRA .

4. Critères d'hospitalisation [74]

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:

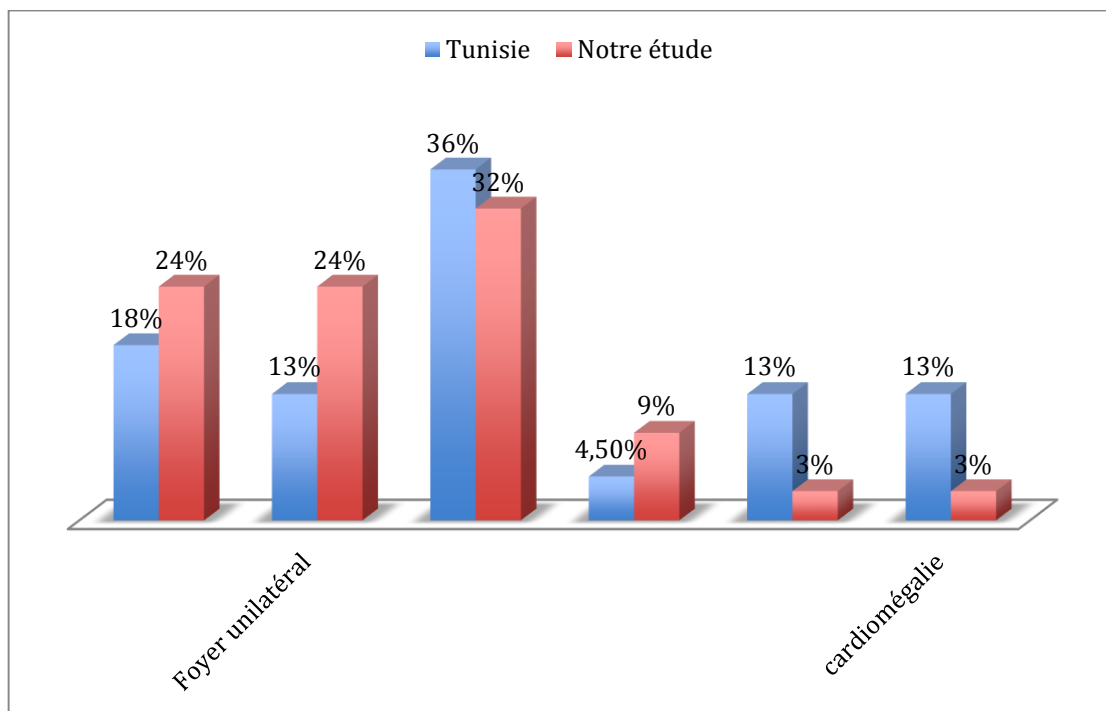
- Troubles de la vigilance, désorientation, confusion.
- Pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg.
- Hypothermie (température inférieure à 35°C).
- Hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques.
- Fréquence respiratoire supérieure à 30/min.
- Fréquence cardiaque supérieure à 120/mn.

D. Profil para-clinique:

1. Radiographie thoracique standard de face:

Il s'agit d'un examen para-clinique indispensable devant une symptomatologie respiratoire, pouvant modifier la conduite thérapeutique. Dans notre série la radiographie du thorax était anormale chez 76,4% des patients, objectivant un infiltrat alvéolaire bilatérale chez 32 % des cas, une opacité alvéolaire unilatérale était présente chez 24% des cas, ainsi que d'autres anomalies radiologiques.

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



Graphique 14 : comparaison des différentes anomalies radiologiques chez les patients hospitalisés pour infection au virus de la grippe A(H1N1) en Tunisie et au CHU HASSAN II Fès.

Tableau 9 : Comparaison selon les anomalies radiologiques

	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%)

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

- La présence dans les 7 jours suivant une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aigüe.
- Une hypoxémie aigüe ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$) chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cmH₂O au moins.
- Infiltrats radiologiques bilatéraux
- non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique.

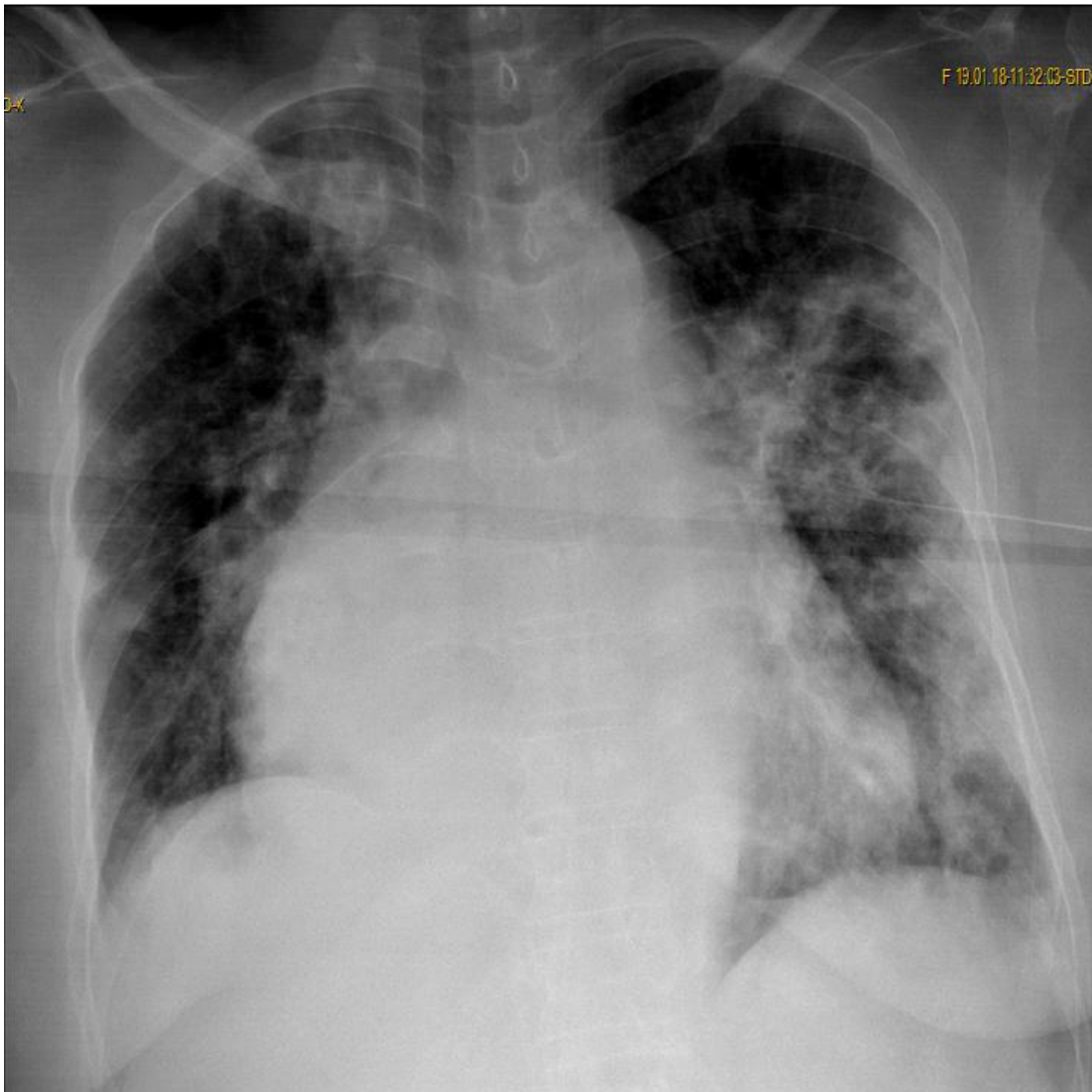


Figure 20 : Image radiographique du thorax réalisée en position debout : montrant un aspect de SDRA radiologique avec présence des infiltrats alvéolaires bilatérales et cardiomégalie.

2. Gazométrie artérielle

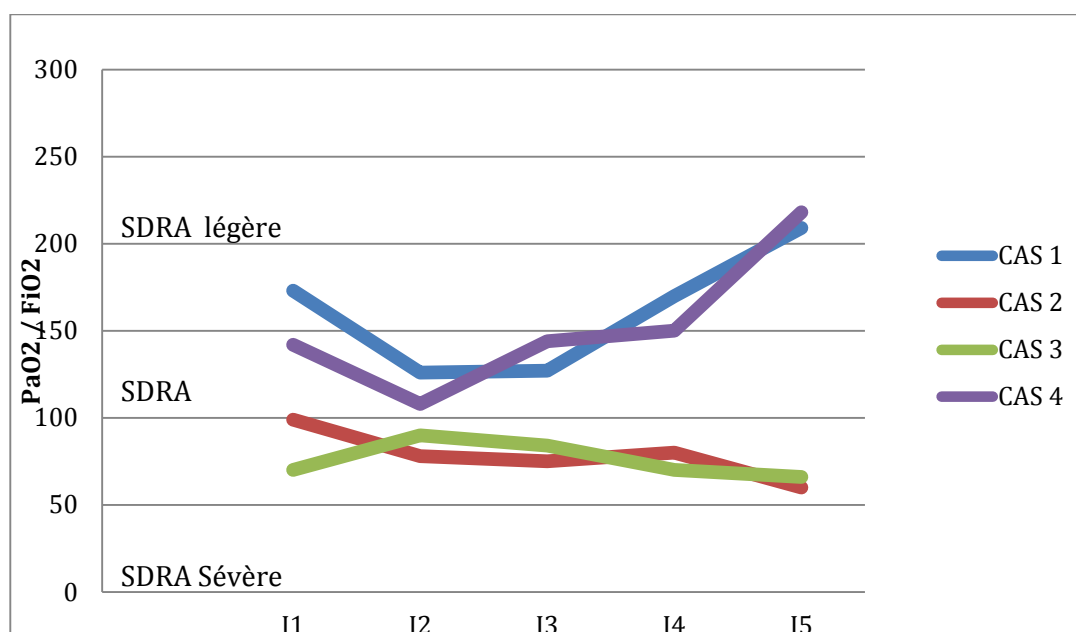
C'est un élément essentiel dans l'orientation diagnostic et thérapeutique au cours des pathologies respiratoires aiguës.

Dans notre étude, tous les malades hospitalisés en réanimation ont bénéficiés de 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 100 chez 2 patients, 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 fut hospitalisés en réanimation pour SDRA, 2 patients avait un SDRA modéré et les 2 autres patients avait un SDRA sévère.

Tableau 10 : Comparaison selon le Rapport FiO_2/PaO_2

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



Graphique 21 : évolution du rapport PaO₂ / FiO₂ durant les 5 premiers jours des malades hospitalisés pour SDRA

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 ç/mm³, une leucopénie chez 2 patients. La moyenne était de 92000 ç/ mm³ 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 bactérienne et grippale 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⁻¹ (51–6572 UI/L) [77].

E. Diagnostic virologique

Une prise en charge appropriée des patients présentant un syndrome grippal dépend en partie de la fiabilité et de la rapidité du diagnostic. La valeur prédictive pour le diagnostic clinique de la grippe varie en fonction de la prévalence des autres pathogènes respiratoires et du niveau de circulation de la grippe [78]. Le diagnostic par le laboratoire de virologie reste donc un outil de choix, notamment pour les patients à risques et hospitalisés. Un diagnostic rapide réalisé au laboratoire permet de mettre en place un traitement antiviral curatif (ou à visée prophylactique chez les contacts étroits du cas confirmé), d'éviter un usage inapproprié des antibiotiques et

de prendre des mesures d'isolement à l'hôpital ou dans les institutions pour personnes âgées. De plus, le recueil des données de laboratoire permet aux réseaux de surveillance de la grippe d'avoir des informations sur la nature des virus qui circulent (grippe, VRS par exemple) [79].

Deux types de méthodes permettent de poser le diagnostic de la grippe. Le diagnostic virologique direct et le diagnostic sérologique indirect. Ce dernier n'est plus utilisé en routine (sauf exception) et sert uniquement à obtenir des données épidémiologiques.

Le succès du diagnostic direct dépend en grande partie de la qualité du prélèvement et des conditions de transport et de conservation avant la réalisation du ou des tests. Les prélèvements doivent être réalisés idéalement dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes (durant la phase aiguë de la maladie) [80]. Une large gamme de prélèvements respiratoires peut être utilisée pour le diagnostic direct de la grippe. Les prélèvements réalisés au niveau des voies respiratoires supérieures sont classiquement les écouvillons nasals et les aspirations naso-pharyngées. On peut également utiliser des écouvillons de gorge et des lavages nasals ou de gorge. Les prélèvements réalisés au niveau des voies respiratoires inférieures sont les aspirations trachéales, les lavages broncho- alvéolaires les crachats et les biopsies pulmonaires. Les écouvillons doivent contenir un milieu de transport qui permet la conservation du virus.

De nombreux systèmes commercialisés existent comme les Virocult® par exemple. Pour les autres prélèvements, l'ajout d'un milieu de transport dans le prélèvement et une conservation à 4°C permet de différer la réalisation des analyses [81].

L'isolement du virus à partir du prélèvement fut longtemps le gold standard pour le diagnostic de la grippe. De plus, cette technique permet de conserver la souche virale en cause en vue d'examen complémentaires comme le typage, le sous-typage, le séquençage d'un ou plusieurs segments ou la mise en évidence de la sensibilité à une molécule antivirale. La viabilité des virus dans les prélèvements est fonction de la température de transport, du temps qui sépare le prélèvement de l'inoculation et la congélation/décongélation est à éviter. Lorsque les conditions optimales sont réunies, l'isolement est une technique très sensible, cependant, elle nécessite d'avoir du personnel qualifié et des installations importantes (laboratoire BSL2 ou BSL3), hottes à flux laminaire, microscopes, incubateurs à CO₂, centrifugeuses, etc.). Ainsi, la plupart des laboratoires ne pratiquent plus l'isolement de nos jours. L'isolement se réalisait historiquement sur des œufs embryonnés, mais cette technique n'est plus utilisée en routine. On utilise aujourd'hui des cultures cellulaires, et la lignée continue MDCK (Madin-Darby canine Kidney) est de loin la plus utilisée [56] [81]. L'utilisation des MDCK est possible grâce à l'ajout de trypsine dans le milieu de culture qui clive l'HA et permet la multiplication du virus [82]. Le milieu de culture doit également contenir un 'cocktail' d'antibiotiques et antifongiques pour empêcher la croissance des bactéries et champignons présents dans le prélèvement. Comme de nombreux virus respiratoires, les virus grippaux poussent mieux à 34–35°C. Le virus induit classiquement un effet cytopathique en 3 jours (environ 90% des positifs) (Figure 17), parfois plus (7 jours) [83].

Certains virus produisent un effet cytopathique uniquement après un ou deux passages 'aveugles'. La présence de virus grippal est ensuite vérifiée grâce à des anticorps monoclonaux (IF directe) ou à la mise en évidence du génome viral (PCR) (classiquement, on réalisait une hémagglutination).

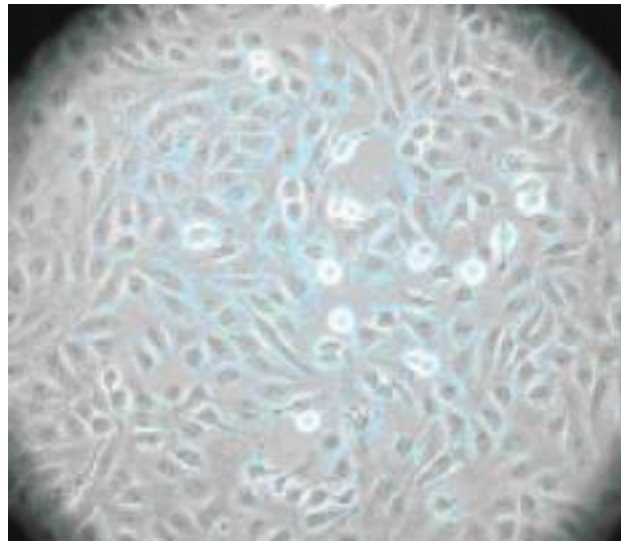


Figure 22 : Isolement du virus de grippe ; tapis cellulaire MDCK avant l'apparition de l'effet cyopathique (Grossissement x40)

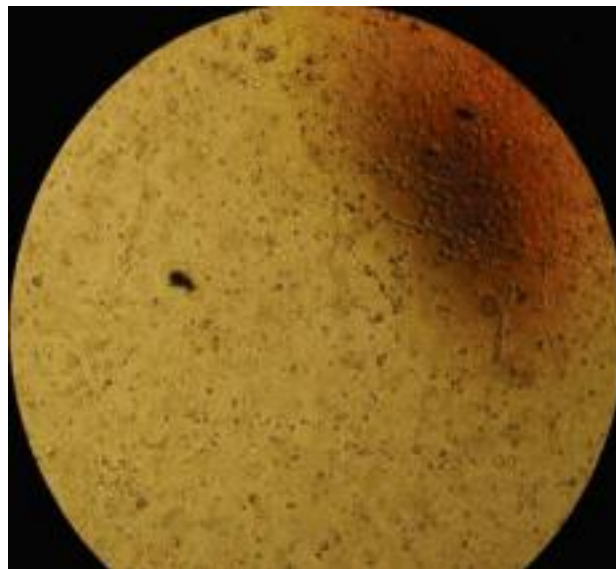


Figure 23 : Isolement du virus de grippe ; tapis cellulaire MDCK après l'apparition de l'effet cyopathique (Grossissement x40)

Depuis les années 90, des tests rapides pour la détection des virus grippaux A ou A+B sont commercialisés [84]. Ils contiennent des anticorps monoclonaux qui permettent la détection des antigènes viraux; ce sont pour la plupart des tests immunochromatographiques permettant d'obtenir un résultat en moins de 30 minutes. Ces tests sont idéaux pour les petits laboratoires qui ne peuvent réaliser les tests d'IF directe, l'isolement et les tests de biologie moléculaire. Certains d'entre eux sont même réalisables 'au lit du patient' [56].

La dernière approche développée pour permettre de détecter les virus grippaux a été la détection des acides nucléiques dans les prélèvements respiratoires. Les techniques d'hybridation des acides nucléiques ont été rapidement remplacées par la PCR qui est largement utilisée aujourd'hui [46]. Par ailleurs, Plusieurs tests de PCR en temps réel sont commercialisés. Les premières méthodes de PCR décrites et utilisées étaient des méthodes de RT-PCR conventionnelles avec analyse des produits de PCR sur gel d'agarose. Durant les années 90 et surtout dans les années 2000, de plus en plus de laboratoires ont utilisé des techniques de PCR en temps réel qui utilisent pour la plupart des sondes d'hydrolyse. La PCR en temps réel a plusieurs avantages : son excellente sensibilité, son temps de réalisation et de lecture rapide et le fait de ne pas avoir à manipuler les produits de PCR [85].

Les systèmes détectant une large gamme de virus voire tous les virus grippaux A ou B ciblent généralement les segments codant pour les protéines M1 ou NS1 qui sont très conservés. Au contraire, les PCR spécifiques d'un sous-type particulier ciblent généralement les segments codant pour les protéines HA ou NA.

Les techniques de biologie moléculaire doivent être réalisées par du personnel expérimenté et dans des locaux qui permettent de séparer physiquement les différentes étapes (extraction, réalisation des mix, ajout des acides nucléiques, amplification) afin de limiter au maximum les contaminations. Il convient également d'utiliser, en plus du témoin externe (témoin positif), un témoin interne qui permet

la mise en évidence: d'inhibiteurs de PCR, d'une mauvaise extraction, l'oubli de l'ajout d'acides nucléiques (uniquement si système multiplexé) et la mauvaise qualité du prélèvement (uniquement si le système cible l'ARN cellulaire) [86] [67]

Enfin, la nature du prélèvement peut influencer le résultat des différents tests décrits ci-dessus. Plusieurs types de prélèvements peuvent être réalisés au niveau des voies respiratoires supérieures: écouvillons nasals, les aspirations naso-pharyngées, les écouvillons de gorge et les lavages nasals ou de gorge.

Les méthodes de diagnostic indirect sont la fixation du complément, l'ELISA, l'inhibition de l'héماغglutination et les tests de micro neutralisation. Ces deux dernières sont de loin les plus utilisées. Le diagnostic d'une infection par le virus de la grippe en utilisant ces techniques est exceptionnel de nos jours. Cela nécessite de prélever deux sérums (un en phase aigüe et un 14 jour plus tard), et une augmentation significative du titre des anticorps (4 fois ou plus) permet d'affirmer l'infection. Ces tests sont surtout utilisés aujourd'hui pour réaliser des études épidémiologiques : déterminer le taux d'attaque lors d'une épidémie, déterminer le niveau de protection d'une population vis à vis d'un virus particulier [56][67].

F. Prise en charge thérapeutique

I. Hospitalisation

1. Taux d'hospitalisation en réanimation

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 grippes saisonnières.

Tableau : comparaison selon le taux d'hospitalisation

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

2. Délai d'hospitalisation

L'indication d'hospitalisation en unité d'isolement était un cas confirmé d'infection au virus de la grippe A (H1N1) qui est défini 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]

Tableau 7 : comparaison selon le délai d'hospitalisation

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

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 4 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 objectivée un délai d'hospitalisation de 3,7 jours.

3. Scores de gravités

a. Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Le quick SOFA (Séquentiel Organ Failure Assessement) proposé par Knaus et al, est le dernier score dont l'utilisation est recommandée dans la prise en charge des patients infectés. Il permet de prédire le SEPSIS à la phase initiale de prise en charge ainsi que la mortalité. En effet, sur un nombre total de cinq défaillances possibles (cardiovasculaire, neurologique, rénal, respiratoire, et hématologique), la présence de trois défaillances pendant 72 heures aboutissait à un taux de décès de plus de 93 % [68]. Ils nécessitent un recueil journalier des cotations de 1 à 4 des défaillances identifiées.

Dans notre série, six patients avaient un score supérieur à 2 soit 17,6 % des cas avec une moyenne de 5, la plus basse par rapport aux différentes études menées pendant la pandémie Grippe A (H1N1) 2009.

b. Score APACHE II

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. [69]

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.

Tableau 8 : Comparaison selon les scores de gravités

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez- Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Score Quick SOFA	7(3-8)	6,8	9	7,1	5(1-14)
Score APACHE II	20	19	20	13,8	15 (12-19)

II. Traitement symptomatique

1. Assistance ventilatoire

a. Oxygénothérapie

100% des patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie à un débit moyen compris entre 2L/Min et 6l/mn, avec une bonne évolution chez 24 patients.

10 malades ayant présentés une détresse respiratoire majeure avec signes de gravité ont été pris en charge en réanimation.

b. Ventilation non invasive

Dans notre série, 7 patients avaient présentés une désaturation majeurs avec sans signes cliniques d'hypoxie ayant eu recours à la VNI soit (20,5%).avec bonne évolution pour 6malades.le7 malades devant l'échec de la VNI, on a eu recours a la ventilation invasive.

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

c. Ventilation invasive

L'intubation orotrachéale était indiqué chez 4 patients soit 11,7% des cas, selon le mode de ventilation contrôlés avec une FiO2 >50% et à pression expiratoire positive moyenne à 12 cmH2O. Durant la période d'hospitalisation, nous n'avons pas de barotraumatismes[87].

3 patients étaient intubés d'emblée à l'admission, dont l'indication était une détresse respiratoire majeur avec trouble de conscience, et un seul patient était intubé après l'échec de la VNI.

La durée moyenne de la ventilation mécanique est de 4 jours avec des extrêmes compris entre 2 et 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.

Tableau 15 : Comparaison selon l'assistance ventilatoire

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez-Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Oxygénothérapie	35(75%)	136(81%)	54(93%)	24 (75%)	32(94%)
VNI	2(4%)	8(5%)	6(10%)	2(6%)	7(20,5%)
Ventilation invasive	NR	128(76.2%)	48(82,7%)	22 (68.8)	4(11,4%)
Durée moyenne de la ventilation mécanique	8	12	6	10	4
Durée moyenne d'hospitalisation en réanimation	9	12	14	Non rapporté	5

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 sur distension [89]. La sur distension 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 = $X + 0,91 (taille \text{ n cm} - 152,4)$ avec $X = 45,5$ pour les femmes et $X = 50$ pour les hommes. [88]

Tableau 16: volumes courants recommandés (6 ml/kg PP) en fonction du sexe et de la taille

Taille (cm)	155	160	165	170	175	180	185	190	195
Femme VT (ml)	290	315	340	370	395	425	450	480	505
Homme VT (ml)	315	340	370	395	425	450	480	505	535

2. 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

3. 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 mcg/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.

4. 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].

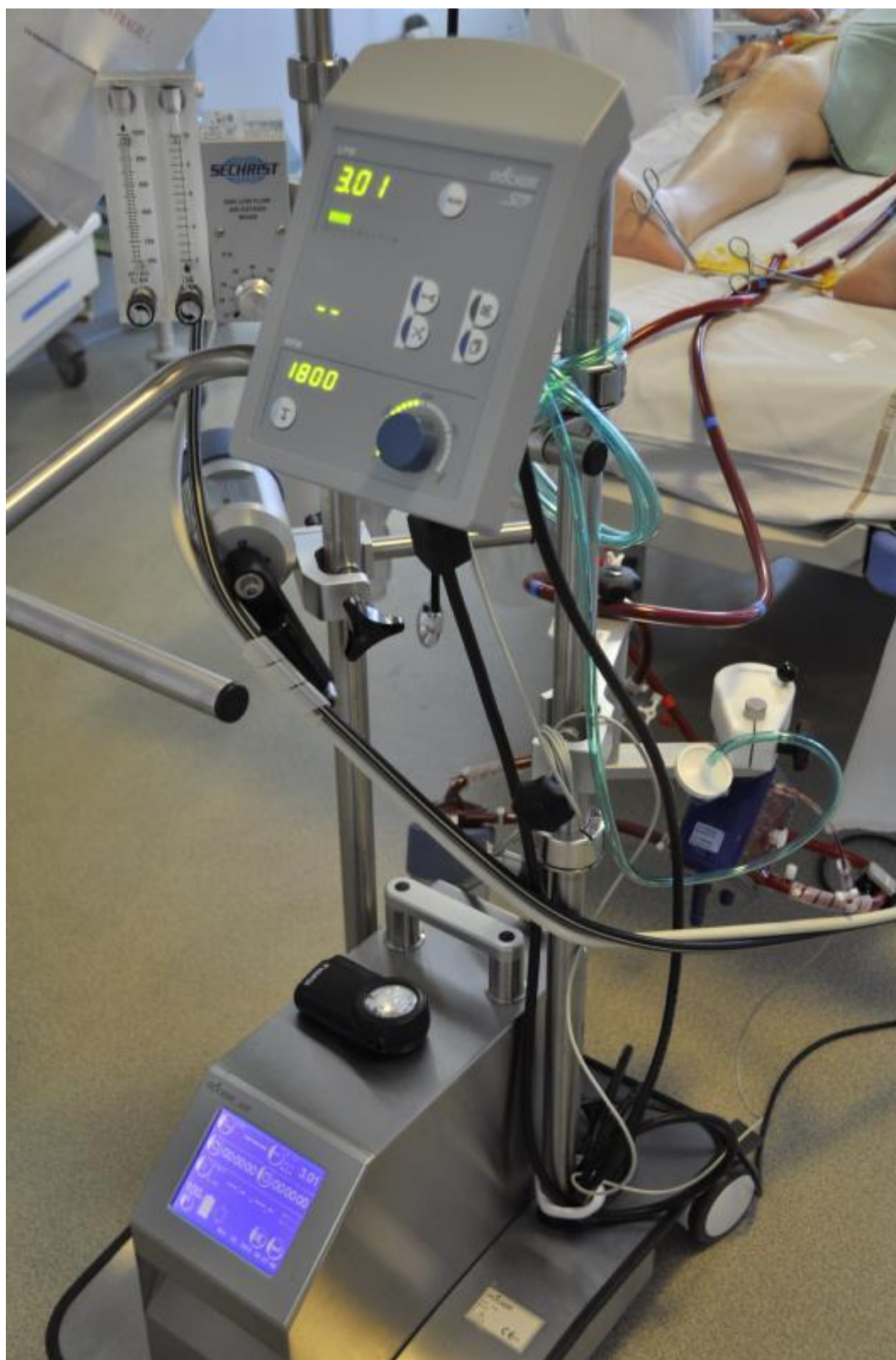


Figure 24 : Image d'une ECMO service de réanimation CHU Poitiers

5. 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 rapportés 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 tolérée 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 16 patients soit (47%), pendant une durée de 3 à 5 jours, sans noter de complications.

III. Traitement étiologique

1. 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 pérāmivir (Emergency Use Authorization aux États-Unis). Le zanamivir en intraveineuse 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 elles sont en cours pour étudier le zanamivir intraveineux.

Concernant l'efficacité de ces antiviraux, il n'existe pas d'étude randomisée 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].

Tableau 11 : Traitement antiviral Grippe A H1N1

	Substance	Dose		Durée
	® Oseltamivir 75mg (Tamiflu)	1 cp 2x/jour		5 jours
Enfants	Substance	Dose		Durée
Âge ≥ 1 an	Oseltamivir ® (Tamiflu)	<15 kg	30 mg 2×/jour	5 jours
		>15 kg à 23 kg	45 mg 2×/jour	
		>23 kg à 40 kg	60 mg 2×/jour	
		>40 kg	75 mg 2×/jour	
Âge < 1 an ¹ (recommandations des CDC, encore en discussion en Suisse)	Oseltamivir ® (Tamiflu)	<3mois	12 mg 2×/jour	5 jours
		3–5 mois	20 mg 2×/jour	
		6–11 mois	25 mg 2×/jour	

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 pérāmivir (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 comprise entre les délais des autres études menées par Miller, Kumar, et Dominguez-Cherit respectivement aux Etats-Unis, Canada, et au Mexique.

Tableau 12 : comparaison selon le traitement antiviral

	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez-Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Oseltamivir n (%)	45(96%)	152(91%)	45(78%)	32 (100%)	34(100%)
Délai début des symptômes et traitement	3(1-4)	8	6(4-8)	4(2-8)	5(3-8)

Femmes enceintes et allaitement

- Recommandation d'utilisation pour le traitement d'une femme enceinte

En l'état actuel des connaissances et face à l'épidémie d'infection par le virus Influenza A(H1N1), la grossesse ne doit pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation d'oseltamivir

(Tamiflu®). En raison de son activité systémique, l'oseltamivir doit être préféré au zanamivir pour le traitement des femmes enceintes.

- Recommandations pour l'allaitement

On ignore si l'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez la femme qui allaite. Sur la base d'une extrapolation des données de l'expérimentation animale, il apparaît cependant probable que les substances mentionnées ci-dessus passent dans le lait maternel. Pendant un traitement par oseltamivir (Tamiflu®), il convient de ne pas allaiter.

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]

Tableau 13: recommandations pour prophylaxie post-expositionnelle.

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 ¹		Prophylaxie post-expositionnelle à discuter au cas par cas avec spécialiste		

Recommandations d'utilisation pour la prophylaxie post-expositionnelle d'une femme enceinte

Oseltamivir (Tamiflu®) en prophylaxie post-expositionnelle ne doit être utilisé qu'après évaluation du risque lié à l'exposition et en collaboration avec le gynécologue traitant.

Définition d'un contact étroit:

Un contact étroit (asymptomatique) est une personne vivant sous le même toit, ayant donné des soins, ou ayant partagé couverts ou vaisselle avec la personne malade au cours de la période s'étendant de 1 jour avant jusqu'à 7 jours après la survenue des symptômes.

2. Antibiothérapie

Le traitement antibiotique en association au traitement antiviral se discute en cas de forme grave et, à la moindre suspicion de surinfection bactérienne, cela 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 3^{ème} génération a été prescrite chez 8 malades (23,5%) dont 5 patients 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 due au caractère vulnérables des patients hospitalisés en réanimation pour infection au virus de la grippe A (H1N1).

Tableau 14: comparaison des traitements médicaux reçus

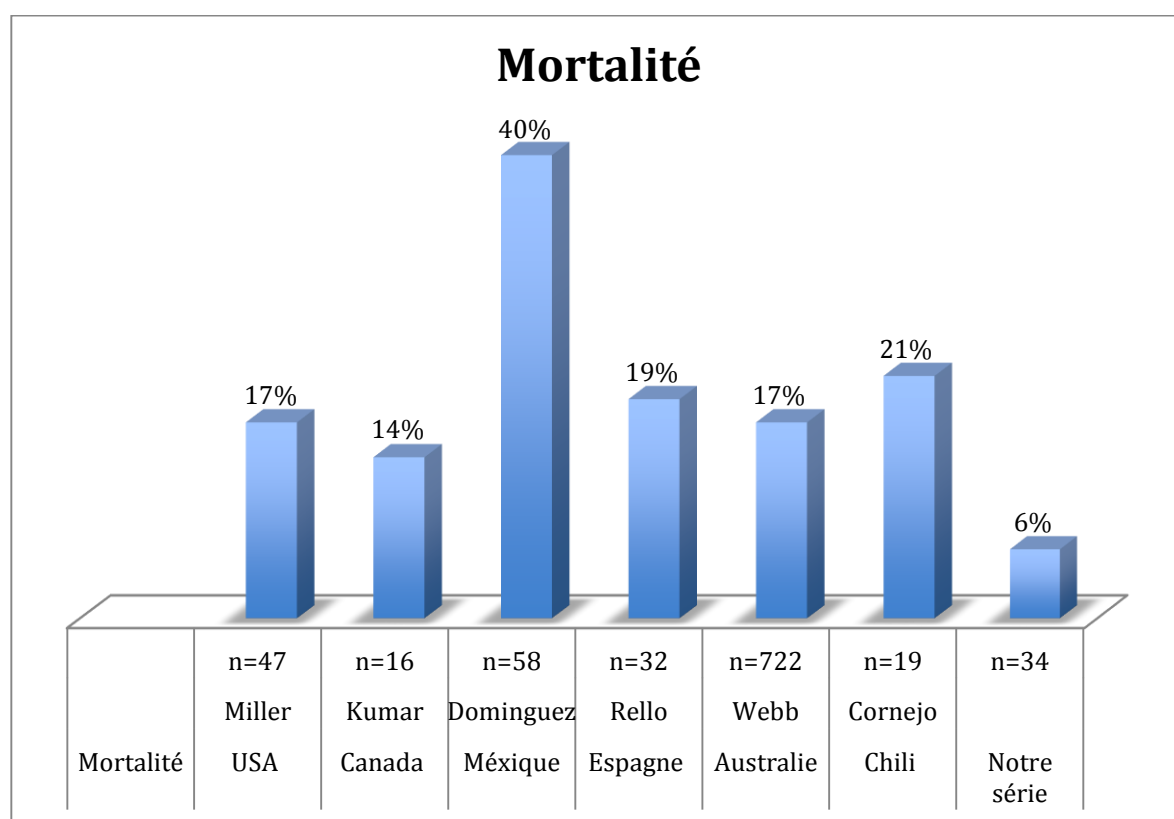
	Etats-Unis Miller	Canada Kumar	Mexique Dominguez-Cherit	Espagne Rello	Notre étude
Corticothérapie	24(55%)	85(51%)	40(69%)	11 (34%)	16(47%)
Antibiotiques	44(94%)	166(99%)	52(90%)	30(100%)	34(100%)
Noradrénaline	16(34%)	58(35%)	34(59%)	20(63%)	2(5,8%)

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 rapportés 2 décès au cours de leur hospitalisation en réanimation soit 5,88 % des cas, dont l'âge était supérieur à 50 ans, les scores de gravité APACHE II et SOFA à l'admission était élevé ainsi que les comorbidités tels que la défaillance rénale, respiratoire et hémodynamique 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] pourraient être associées à des formes graves et au décès. Sur 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 [51,52].



Graphique 16 : Mortalité des patients admis en réanimation pour grippe A (H1N1).

H. Contamination du personnel soignant

Dans notre étude , aucuns contaminations des personnels soignants n'a été signalé.

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 retrouvaient que 40 cas sur 6755 personnes (dont un seul cas hospitalisé en réanimation). La faible proportion de personnels contaminé s peut s'expliquer par le fait que dans la grippe le pic de 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 e 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, les malades dont elle a la charge 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'é tendue 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) v 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 envisagé 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 adjuvé sont prévus mi-octobre. Les autres doses seront délivrées courant 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 bénéfice–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 tient 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			
FOCETRIA	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	
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Adultes 18-60 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants/adolescents de 10 à 17 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml J0-J21	
					Enfants de 3 à 9 ans	2 doses de 0,25 ml - J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de 6 mois à 3 ans	2 doses de 0,25 ml - J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

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)

Protégeront les professionnels de santé de l'inhalation du virus. 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 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.

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 risques 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, CHU Hassan II de Fès.

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.

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.

ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation

ANNEXES: Fiche d'exploitation

Identité:

- Nom:
- Age: |
- Profession:
- N° d'entrée:
- Date de sortie:
- Prénom:
- Sexe:
- N° d'ordre:
- Date d'entrée:
- Durée d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation:

- Syndrome grippal:
- Fièvre:
- Détresse respiratoire:
- Autres:

Admis via:

- Urgences:
- Consultation externe:
- Réanimation:
- Autres services:

Antécédents:

- Médicaux:
 - Cardiopathie:
 - Insuffisance respiratoire chronique:
 - Grossesse:
 - Immunodépression
 - Chirurgicaux:
 - Habitudes toxiques:
 - Diabète:
 - Obésité:
 - Insuffisance rénale:

- Tabagisme: OUI /NON |

Nombre de paquets /j:

Durée :

Arrêté : OUI /NON

Depuis :

Sevrage : OUI /NON

Depuis :

- Cannabisme : OUI /NON
- Alcoolisme : OUI /NON

Histoire de l'épisode actuel :

- Date de début des symptômes :

- Courbatures : OUI /NON
- Fièvre/Frissons : OUI /NON
- Toux : OUI /NON
- Rhinorrhée : OUI /NON
- Céphalées : OUI /NON
- Asthénie : OUI /NON
- Enrouement : OUI /NON
- Diarrhées : OUI /NON
- Vomissements : OUI /NON
- Autres

- Examen clinique à l'admission :

- o Examen général :

- Signes neurologiques : GCS:

- Signes hémodynamiques : FC: TA : Cyanose :

- Signes respiratoires :

FR : SaO2 en AA puis sous O2 :

- Température :

- o Examen pleuropulmonaire :

Signes de lutte

- Râles Sibilants : OUI / NON
- Râles Crépitants : OUI / NON
- Syndrome d'épanchement liquidien : OUI / NON
- Syndrome d'épanchement aérien : OUI / NON
- Syndrome d'épanchement mixte : OUI / NON
- Syndrome de condensation : OUI / NON
- Signes d'insuffisance cardiaque droite : OUI / NON

○ Examen somatique :

Diagnostic de gravité :

Gazométrie :

	Air ambient	Après O2
Ph		
PaO2		
PaCO2		
HCO3-		
SaO2		

Critères d'hospitalisation :

Unités d'isolement :

Critères d'hospitalisation en réanimation :

Diagnostic étiologique :

– Radiographie standard :

	Présent	Absent
Distension thoracique		
Raréfaction vasculaire		
Lésion bulleuse		
Pneumothorax		
Pneumopathie		
Aplatissement du diaphragme		
Cardiomégalie		
Cœur en goutte		
Autres		

– Bilans biologiques:

- Hb :
- GB:
- Urée :
- Autres :
- Hématocrite :
- CRP:
- Créatininémie :

ECBC:

– Bilan cardiologique :

- D-dimères :
- Troponine :
- Pro BNP :
- ECG:
- TDM thoracique : OUI / NON

Prise en charge :

Traitement instrumental initial :

- Oxygénothérapie :

- Débit :
- Durée :
- Moyens :
- Efficacité : (SaO2)

- Ventilation non invasive :

- Paramètres :

PI		PE	
SaO2		FiO2	

- IVA:

- Indications :
- Sevrage :

Traitement médical

Traitement antiviral

- Molécules :
- Tolérance :

b) Corticothérapie systémique :

- Molécule :
- Posologie :
- Durée :
- Tolérance :

Traitement antibiotique :

- Molécule :
- Posologie :
- Durée :
- Tolérance :
- Indications :

b) Traitement anticoagulant :

- Molécule :
- Posologie :
- Durée :
- Tolérance :

c) Autres traitements :

- Drainage :
- Traitement de l'insuffisance cardiaque gauche
- Sevrage tabagique :

Evolution :

- Clinique :

Dyspnée : SaO2:

- Radiologique :

- Biologique :

Critères de sortie de réanimation :

Critères de fin d'hospitalisation

Critères de retour à domicile :

La sortie :

ANNEXE 2 : fiche d'investigation d'un cas d'infection respiratoire aigue sévère (IRAS)

ANNEXE-2
Fiche d'Investigation d'un cas
d'infection Respiratoire Aiguë Sévère (IRAS)

Royaume du Maroc
Ministère de la Santé

Direction Régionale / Délégation régionale : _____
Hôpital : _____
Service : _____ N° d'entrée _____

Identification du patient

Nom – Prénom : _____
Age : ____/____/____ an ____/____/____ mois Sexe : M ☐ F ☐
Ville de résidence : _____ Commune : _____
Adresse : _____

Données cliniques

Date du début des symptômes : ____/____/____/____/____/____
Date hospitalisation : ____/____/____/____/____/____
Début des signes <10j ☐ Fièvre ☐ T°max [____]
Toux ☐
Facteurs de risques : Diabète : ☐, IRC : ☐, grossesse : ☐, Maladie cardiaque chronique: ☐, obésité ☐
Maladies respiratoires chroniques : ☐, Asthme ☐, maladies hématologiques ☐, maladies neurologiques chroniques ☐

Données épidémiologiques

Vaccination contre la grippe durant la saison actuelle* : Oui ☐ Non ☐
Cas similaire dans l'entourage : Oui ☐ Non ☐
Si oui, préciser : famille ☐ Travail ☐ Ecole ☐ Voisins ☐
Voyage à l'étranger dans les 10 jours précédents le début des symptômes : Oui ☐ Non ☐ -
Pays : _____

Prélèvement biologique

Prélèvement effectué : Nasal ☐ Pharyngé ☐ Autre prélèvement ☐ préciser : _____
Date du prélèvement : ____/____/____/____/____/____
Date de réception par le laboratoire : ____/____/____/____/____/____
Résultats :
Grippe A ☐ Grippe B ☐, Autres virus respiratoires :
Résultat du sous typage de gripes A(H1N1) pdm 09 ☐ A(H3N2) ☐

une saison grippale commence la première semaine de Septembre et finit la dernière semaine du mois d'Août suivant.
DATE : ____/____/____/____/____/____

SIGNATURE DU MEDECIN : _____

Manuel de procédure _____

ANNEXE 3 : score de SOFA

Score					
Système	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	< 300 (40)	<200 (26,7) avec soutien ventilatoire	<100 (13,3) avec soutien ventilatoire
Coagulation					
Plaquettes, x10 ³ /μl	≥ 150	< 150	<100	< 50	< 20
Foie					
Bilirubine, μmol/l (mg/dl)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Cardiovasculaire					
	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine (toute dose)*	Dopamine 5,1-15 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1*	Dopamine <15 ou adrénaline >0,1 ou noradrénaline >0,1*
Système nerveux central					
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rénal					
Créatinine, μmol/l (mg/dl)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400)	>5 (440)
Diurèse, ml/j				<500	<200

ANNEXE 4 : score de quick SOFA (forme électronique "SRLF")**QuickSOFA (qSOFA)**

Le score qSOFA (pour quick SOFA) est moins précis mais plus simple que le score SOFA. Un score ≥ 2 d'identifier un patient ayant un risque de mortalité par sepsis $\geq 10\%$.

- ☒ **Fréquence respiratoire ≥ 22**
- ☒ **Trouble des fonctions supérieures (Confusion, désorientation, GCS<15)**
- ☐ **Pression artérielle ≤ 100 mmHg**

Score qSOFA

2

ANNEXE 5 : score d'APACHE II (forme électronique "SRLF")**Scores :****APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)**

Température 0	Pression Art. Moyenne 0	Fréq. Cardiaque 0
Fréq. Respiratoire 0	Si FIO2 >= 0,5 : Grad. (A-a)O2 Aide au calcul 0	Si FIO2 < 0,5 : PaO2 0
Si pH indisponible: HCO3 ⁻ 0	pH Artériel 0	Natrémie 0
Kaliémie 0	Créatinémie avec IRA 0	Créatinémie sans IRA 0
Hématocrite 0	Leucocytes 0	Glasgow Aide au calcul 0
Age 0	Total Apache II 0 Effacer	Défaillance viscérale chronique (Aide) Immunodépression 0

Mortalité Prédite	$\text{Logit} = -3.517 + (\text{Score Apache II}) \times 0.146$ $\text{Mortalité prédite} = e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$
0	

Le calcul de la mortalité prédite fait par ailleurs l'objet de correctifs (y)
liés au Diagnostic Principal porté à l'admission des patients en Unité de Soins Intensifs

RESUME

Résumé

La grippe A (H1N1) est une infection virale contagieuse , qui touche en majorité des sujets âgés de moins de 65 ans. Cette grippe peut se présenter sous des formes graves.

Nous rapportons dans cette étude rétrospective étalée sur un période d'un mois incluant 34 cas d'infection à la grippe A (H1N1) ayant été pris en charge au CHU Hassan II de Fès.

64% des cas était de sexe féminin, avec une moyenne d'âge de 51 ans, avec 75% étaient des patients jeunes âgés de moins de 60 ans. Les comorbidités ou un terrain fragile était décrit chez 72% de nos patients notamment le diabète chez 27 % des cas, insuffisance respiratoire chronique chez 14 % des cas, 30 % de nos patients étaient enceintes. La principale symptomatologie était un syndrome grippal, qui a été retrouvé chez 90 % de nos patients. 10 patients avaient des signes de gravité ou des comorbidités nécessitant leur hospitalisation en réanimation soit 29,5 %, tous nos patients avaient bénéficié d'une recherche du virus de la grippe A (H1N1) par RT-PCR en temps réel.

La prise en charge s'est basée sur une oxygénothérapie. Nous avons eu recours à une ventilation non invasive chez 21% des patients, tandis que 11,4% des cas ont nécessité une ventilation invasive. Le traitement antiviral était administré chez tous nos patients juste après la confirmation de la grippe A soit dans un délai de 48h après le début de la symptomatologie. antibiothérapie était instaurée chez tous nos patients, et les corticoïdes administrés chez 48%.

La durée moyenne de séjour était de 4,8 jours (2 jours -13 jours). L'évolution était favorable dans 90% des cas, avec la présence de morbidités respiratoires chez 4 patients.

Dans notre série nous avons rapportés 2 décès au cours de leur hospitalisation en réanimation soit 5,88 % des cas, dont l'âge était supérieur à, les scores de gravité APACHE II et SOFA à l'admission était élevé.

L'analyse statistique de notre série a objectivé que les facteurs prédictifs de morbi-mortalité sont : l'obésité ($p=0,006$), présence de signes lutte ($p=0,0017$), la cyanose ($p=0,049$), le trouble de conscience ($p=0,00$), les signes d'insuffisance rénale ($p=0,017$), l'instabilité hémodynamique ($p=0,002$) et la surinfection bactérienne ($p=0,017$).

Abstract

Grippe, Influenza or the flu as commonly known, is an infectious disease caused by an influenza virus that affects mainly patients younger than 65 years old. It could be mild as it could be severe.

We report in this retrospective study spread over a period of one month 34 cases of grippe A infection (H1N1) have been treated at CHU Hassan II of Fes.

In our study population 64% were female, with an average age of 51 years old. 75% of the population were young patients under the age of 60. Comorbidities or fragile terrain were described in 72% of our patients especially diabetes in 27% of cases, chronic respiratory failure in 14% of cases, 30% of our patients were pregnant. The main symptomatology was flu syndrome which with 90% of patients. 10 patients, representing 29,5%, had signs of severe infections or comorbidities requiring hospitalization in intensive care unit, in all our patients real-time RT-PCR was used for the identification of the influenza A (H1N1) virus .

The treatment was based on oxygen therapy, non-invasive ventilation was used in 21% of patients, while 11.4% of cases required invasive ventilation. Antiviral treatment was administered to all the patients immediately after confirmation of influenza A, within 48 hours of the onset of symptoms. Antibiotic therapy was used in all our patients while corticosteroids administered to 48% of cases.

The average length of hospitalization was 4.8 days (2 days – 13 days). The evolution was favorable in 90% of the cases, with the presence of respiratory morbidities in 4 patients.

We report that 2 patients of our population were died during hospitalization in intensive care unit, these patients wer APACHE II and SOFA severity higher scores at the time of admission

Statistical analysis of our series has objectified that the predictors of morbidity and mortality are: age ($p = 0.028$), history of heart disease ($p = 0.024$), cyanosis ($p = 0.00$), disturbance of consciousness ($p = 0.00$), signs of right heart failure ($p = 0.027$), hemodynamic instability ($p = 0.013$) and acidosis ($p = 0.00$).

ملخص :

الإنفلونزا أ هو مرضٌ فيروسي معدّي يصيبُ عادةً البالغين تحت 65 عاماً وقد يكونُ ذو طابعٍ خطير في بعض الحالات.

الدراسة هي ذات أثر رجعي ممتدة على طول شهرٍ واحد وتضمنت دراسة 34 حالة عُولِجَتْ في المستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس.

64% من هذه الحالات كانت لإناث، بلغ المتوسط العمري للدراسة 51 عاماً و 75% من المرضى كانوا أقل من 60 عام.

في 72% من الحالات وُجِدَتْ أمراضٌ مصاحبة أو حالات أكثر عرضة للمرض خاصة مرض السكري في 27% منها ومتلازمة الضائقة التنفسية في 14% من الحالات و 30% كانت لنساء في فترة الحمل. تمثلت اعراضُ الإنفلونزا العادية في 90% من الحالات في حين أنّ 10 مرضى أو 29.5% من المرضى اظهروا اعراضاً خطيرة للمرض نفسه أو نتيجة لمرضٍ آخر مُصاحبٍ استوجبَ وضعهم تحت المراقبة المشددة في قسم الإنعاش .

استفادَ جميعُ المرضى من تفاعلِ البلمرة التسلسلي للنسخ العكسي اللحظي للبحث عن الفايروس. استندَ العلاجُ أساساً على العلاجِ بالأوكسجين وعُولِجَ 21% من المرضى بالتهوية الغير الغازية في حين أنّ 11.4% منهم احتاجوا لتهوية غازية. مضادات الفايروسات استُخدِمت مباشرةً على جميع المرضى بعد تأكيدِ اصابتهم بفايروس الإنفلونزا أ أو بعد 48 ساعة من بدءِ الأعراض. ايضاً تمّ ادخالُ المضادات الحيوية في جميع الحالات، أما بالنسبة للكورتيزون فقد استُخدِمَ عند 48% من الحالات. مدة الإقامة من يومين الى 13 يوم بمعدل 4.8 يوم للمريض.

تطوّر المرض كان ايجابياً بنسبة 90% مع استمرار 4 حالات مرضية تنفسية. في الدراسة التي قمنا بها، اثنتان من الحالات فارقت الحياة بقسم الإنعاش أي ما نسبته 5.88% بعمرٍ اكبر من حيث كانت نتائج تقييم الشدة السريرية عند ادخالهم مرتفعة. النتائج التحليلية للدراسة اثمرت عن نتائج توقعية لعوامل زيادة الخطر هي: العمر، وجود تاريخ طبيّ لمرض القلب، وجود علامات لصعوبة التنفس، الازرقاق، مشاكل فقدان الوعي، ضعف القلب الأيمن، عدم استقرار العلامات الحيوية وحموضة الدم

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. 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. Sécurisation des procédures à risques en réanimation. Champ 5. Procédures de sécurisation 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.
- [87] Girault C, Auriant I, Jaber S. Sécurité des procédures à risques en réanimation. Champ 5. Procédés 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, D'íaz 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] 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):117–25.
- [99]] H1N1 influenza A virus–associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment.
Quispe–Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, Meduri GU
Intensive Care Med. 2010 Jan; 36(1):33–41.
- [100] Corticosteroids do not cause harmful increase of viral load in severe H1N1 virus infection.Confalonieri M, D'Agaro P, Campello C
ntensive Care Med. 2010 Oct; 36(10):1780–1.
- [101] 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.
- [102] Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS–associated coronavi– rus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 2004;31:304–9.

- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] Dutkowski, R. (2010). Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 65 Suppl 2, ii11–ii24.
- [106] Bloom, J. D., Gong, L. I. & Baltimore, D. (2010). Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science* 328, 1272–1275.
- [107] 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.
- [108] Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363–73.
- [109] Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827–35.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] Hui DS, Lee N, Chan PKS. Clinical management of pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916–25.
- [113] 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.
- [114] Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010;104:128–42.

- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] Mccullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Micro* 2014 ; 12 : 252-262.
- [118] Metzger DW, Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza. *J Immunol* 2013 ; 191 : 2047-2052.
- [108] Snelgrove RJ, Godlee A, Hussell T. Airway immune homeostasis and implications for influenza-induced inflammation. *Trends Immunol* 2011 ; 32 : 328-334.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [122] 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.
- [123] 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.

- [124] 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.
- [125] Schultze V et al. Safety of MF59TM adjuvant. *Vaccine* 2008; 26 : 3209– 22.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.*
- [129] 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
- [130] 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

الرعاية الطبية لعدوى فيروس الأنفلونزا A / H1N1 تجربة قسم التخدير والإنعاش A1 (بصد 34 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/02/04

من طرف

السيد اليوبي هيثم

المزداد في 1994/07/22 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الإنفلونزا A / H1N1 - SDRA - Oseltamivir - الإنعاش - الوفيات

اللجنة

السيد محمد ختوف الرئيس

أستاذ في التخدير و الإنعاش

السيد سحيمي عبد الكريم المشرف

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

السيد علي الدرقاوي {

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

الأعضاء { السيد نوفل هوارى
أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش