

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë A(H1N1), réminiscence des pandémies du 20^e siècle ?

Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome, a reminiscence of the 20th century pandemics?

Date de soumission : 30/10/2009 Date of submission: 10/30/2009

Bernard Régnier (bernard.regnier@bch.aphp.fr)

Service de réanimation médicale et infectieuse, Hôpital Bichat, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris 7, Paris, France

RÉSUMÉ

Environ 60% des patients admis en réanimation pour une grippe A(H1N1)2009 présentent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), principalement d'origine virale ou lié à une pneumopathie bactérienne secondaire dans environ 30% des cas. Ces patients ont un âge médian de 30 à 45 ans, incluant de jeunes enfants, alors que moins de 10% ont plus de 65 ans. La détresse respiratoire apparaît en 4 jours, est sévère, impose le recours à une ventilation mécanique optimale et a justifié une oxygénation extracorporelle (ECMO) chez environ 10% de ces malades. La mortalité en réanimation est d'environ 15%, mais de 20 à 25% en cas de SDRA. La précocité du traitement antiviral est associée à la survie.

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) accounts for 60% of patients with A(H1N1)2009 infection requiring admission in an ICU (Intensive Care Unit). Primary viral pneumonia is the most frequent origin of ARDS, whereas secondary bacterial pneumonia is involved in around 30% of cases. The median age of these patients ranges from 30 to 45 years, including young children, with less than 10% being aged over 65. The respiratory failure progresses within 4 days, leading to severe hypoxemia requiring advanced mechanical ventilation and even extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) in 10% of patients. In ICUs, the overall mortality is around 15% but it reaches 20-25% for ARDS. It is confirmed that an early antiviral treatment is associated with survival.

Le retour de la « grippe maligne » ?

Depuis avril 2009, de nombreuses publications rapportent des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associés au virus A(H1N1)2009, majoritairement attribués à une pneumonie virale. Cette complication, dénommée « grippe maligne » par le passé, paraît exceptionnelle au cours de la grippe saisonnière.

La morbi-mortalité de la grippe A(H1N1)2009 reste mal connue et difficile à comparer avec celle de la grippe saisonnière, qui est en grande partie peu visible pour les cliniciens et estimée par les épidémiologistes sur la base d'un excès de mortalité contemporain de la vague hivernale, essentiellement chez des personnes âgées atteintes de comorbidités. L'alerte pandémique de 2009 a induit, de façon inédite, un suivi en temps réel et au cas par cas des grippes A(H1N1) dans le monde entier. Il faut donc se demander si ces cas de SDRA ne sont pas liés à un effet observationnel.

Plusieurs arguments sont en faveur d'une résurgence du SDRA grippal. La littérature souligne leur survenue exceptionnelle depuis les pandémies de 1957 et 1968, ce qui est cohérent avec la perception des réanimateurs. Certains réseaux de surveillance ont enregistré 15 à 20 fois plus d'admissions en réanimation pour pneumonie virale A(H1N1) en 2009 qu'au cours des années précédentes [1], ainsi qu'une augmentation du recours à l'oxygénation extracorporelle (ECMO) [2]. Enfin, les malades sont différents : ce ne sont pas des sujets âgés

décompensant une pathologie chronique mais des jeunes, volontiers en bonne santé et présentant un SDRA.

Caractéristiques du SDRA-A(H1N1)

À ce jour, plus de 1 000 admissions en réanimation pour grippe A(H1N1)2009 ont été publiées. Les six séries les plus importantes (de 32 à 722 patients) sont référencées [1-6]. Le tableau 1 en rapporte les principales caractéristiques démographiques, et notamment les comorbidités ou états physiologiques particuliers associés. Comme pour les cas hospitalisés en général, ceux admis en réanimation (10 à 25% des hospitalisés) présentent des pathologies ou états physiologiques particuliers associés dans 55 à 90% des cas. Il convient de souligner la fréquence de la grossesse [7] et de l'obésité. Toutefois, beaucoup de ces comorbidités sont modérées et ces SDRA surviennent, comme d'autres pathologies infectieuses fulminantes, chez des sujets jeunes en bonne santé.

D'après ces séries, le SDRA représenterait 36 à 96% des motifs de recours à la réanimation (tableau 2). Néanmoins la méthodologie est hétérogène, certains travaux n'incluant que des SDRA [5,6]. Deux études rapportant l'ensemble des motifs d'admission [1,3] retrouvent environ 60% de SDRA, 14% de décompensations de pathologies respiratoires obstructives chroniques et 17 à 20% d'aggravations d'autres comorbidités.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients confirmés A(H1N1)2009, hospitalisés en réanimation (ou soins intensifs)

Pays [Réf]	N	Âge median (IQR)	Absence de comorbidité	Asthme-BPCO	Comorbidités cardiovasculaires	Immunodépression	Grossesse	IMC 31-39	IMC > 40
USA [4]	67	29 ans (1-86)	33%	28%	12%	18%	9%	18%	32%
ANZ [1]	722	40 ans (26-54)	31,7%	32,7%	10,5%	ND	9,1%	>35 : 28,7%	ND
Espagne [5]	32	36 ans (31-52)	46,8%	28%	10,5%	3,1%	6,2%	18,7%	12,5%
Mexique [6]	58	44 ans (10-83)	15,5%	7%	10%	3,4%	ND	22%	14%
Canada [3]	168	Moy. 32,3 (21)	2% (70% mineures)	41%	15%	19,6%	7,7%	10%	23,7%

Réf : référence bibliographique
ANZ : Australie et Nouvelle-Zélande

N : nombre de patients
IMC : Indice de masse corporelle

Moy. : âge moyen (SD)
ND : données non disponibles

Tableau 2. Admission et diagnostics en réanimation (soins intensifs)

Pays [Réf]	N	SDRA	Pneumopathie virale	Pneumopathie bactérienne	Décompensation BPCO	Autres décompensations	Délai médian S/H (IQR)	Délai médian H/Réa (IQR)	Opacités radiologiques
ANZ [1]	722	60%	48,8%	20,3%	13,9%	17,1%	4 jours (2-7)	ND	70%
Espagne [5]	32	93,7%	90%	3,1%	ND	ND	Moy. 3,7 (2,2)	Moy. 1,5 (0,8)	100%
Mexique [6]	58	96%	> 85%	> 7%	ND	ND	6 (4-8)	1 (0-3)	ND
Canada [3]	168	ND	42,3%	24%	13,7%	20%	4 (2-7)	1 (0-2)	75%
USA [4]	67	36%	36%	31%	ND	ND	4 (0-15)	ND	73%

Réf : référence bibliographique
S/H : délai médian en jours (IQR) entre le premier symptôme et l'hospitalisation

H/Réa : délai médian en jours (IQR) entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation
Moy. : moyenne (SD)
ND : données non disponibles

Le SDRA grippal peut être lié à deux mécanismes : une agression virale directe et isolée ou une surinfection bactérienne secondaire précoce. Ce type de co-infection, où la bactérie peut jouer le rôle pathogène principal, est connu au cours de la grippe saisonnière même si le plus souvent le diagnostic n'en est pas fait. Dans la majorité de ces cas, la surinfection est localisée à un ou deux lobes et s'inscrit dans le cadre des pneumopathies communautaires dont la recrudescence hivernale est habituelle, en particulier chez l'enfant et la personne âgée. *S. pneumoniae* ou *S. aureus* sont prédominants, à la fois pour les formes saisonnières et pandémiques. Au cours des pneumonies associées à la grippe A(H1N1)2009, en particulier lorsque que les lésions sont suffisamment diffuses pour entraîner un SDRA, les données disponibles suggèrent que l'agression virale directe serait la plus fréquente (54 à 96% des cas). Une récente série autopsique suggère le rôle d'une réponse inflammatoire disproportionnée [8], déjà incriminée par des modèles animaux (dont ceux ayant étudié le H5N1) ou sur la base d'autopsies, notamment au cours des pandémies précédentes. Toutefois, la distinction clinique entre pneumonie virale évoluant rapidement d'un seul tenant (3 à 6 jours) et la pneumopathie bactérienne secondaire d'évolution bi-phasique sur 5 à 10 jours s'avère peu discriminante et les données publiées pour le A(H1N1)2009 n'apportent pas d'éléments différentiels opérationnels. Tout au plus est-il suggéré que les opacités pulmonaires bilatérales observées en

radiographie, intéressant volontiers les quatre quadrants, périphériques et de type « verre dépoli », sont plus évocatrices d'atteintes virales que bactériennes [4], le scanner thoracique pouvant s'avérer plus discriminant. En pratique, les difficultés et délais diagnostiques expliquent que la quasi-totalité des patients sont traités à la fois par un antiviral et par des antibiotiques (tableau 3). Actuellement, seule la PCR-H1N1 permet le diagnostic, or elle peut être d'accès malaisé et retardé. Par ailleurs, au cours du SDRA-H1N1, environ 10% de faux négatifs de l'écouvillon nasal ont été rapportés, alors que la PCR était positive dans l'aspiration trachéale ou le lavage broncho-alvéolaire [5].

Les délais entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital sont assez homogènes, avec une médiane de l'ordre de 4 jours (IQR 2-7). Un syndrome infectieux, associé à une dyspnée et à une hypoxie, est habituel et conduit à une admission rapide en réanimation avec un délai médian de 1 jour (IQR 0-2) après l'hospitalisation. Cette rapidité évolutive est à souligner et la grande majorité des SDRA-H1N1 ont nécessité une assistance respiratoire dès les premières heures en réanimation.

Prise en charge du SDRA-H1N1 en réanimation

Le tableau 3 montre les traitements rapportés dans la littérature. Globalement, 65 à 75% des patients admis pour grippe A(H1N1)2009 ont nécessité une ventilation mécanique (VM)

Tableau 3. Prise en charge et mortalité en réanimation (soins intensifs)

Pays [Réf]	N	VMI	DV	NO	ECMO	ATVrx	S/ATVrx (IQR)	ATB	VasoP	Cortico	DVM j (IQR)	DRéa j (IQR)	DCD
ANZ [1]	722	64,6%	ND	11,6%	11,6%	ND	ND	ND	35,3%	18,4%	8 (4-16)	7,4 (3-16)	14,3%
Espagne [5]	32	75%	33%	ND	0	100%	4 (1-8)	100%	62,5%	34,1%	10 (1-21)	ND	25%
Mexique [6]	58	83%	17,4%	ND	0	78%	6 (4-8)	95%	61,5%	69%	15 (8-25)	13,5 (6-24)	41,4%
Canada [3]	168	76,2%	3%	14%	7%	90,5%	ND	99%	37,2%	50,6%	12 (6-20)	12 (5-20)	17,3%
USA [4]	67	65%	ND	ND	ND	86%	5 (0-24)	95%	ND	52%	8 (4-16)	7,4 (3-16)	28,3%
ANZ [2]	252	79,7%	ND	ND	27%	94%	ND	ND	41,7%	ND	8 (4-14)	12 (7-18)	ND
ECMO [2]	68	100%	20%	32%	100%	ND	ND	ND	68%	ND	25 (13-34)	27 (16-37)	15,4%* 20,5%

VMI : ventilation mécanique invasive

DV : ventilation en décubitus ventral

NO : inhalation de monoxyde d'azote sous ventilation mécanique

ATVrx : taux de patients sous antiviraux

S/ATVrx : délais médians en jours (IQR) entre les premiers symptômes et les ATVrx

ATB : taux de patients sous antibiotiques

VasoP : taux de patients ayant reçu des drogues vasopressives

Cortico : taux de patients ayant reçu des corticoïdes

DVM j : durée médiane en jours (IQR) de la ventilation mécanique (le plus souvent chez les survivants, celle des décédés est en général plus courte)

DRéa j : durée médiane en jours (IQR) du séjour en réanimation

DCD : taux de mortalité

ND : données non disponibles.

* mortalité du groupe de 201 patients sous VMI de la cohorte de 252 patients en réanimation (soit 79,7%)

ECMO : sous groupe (de 68 patients, soit 27%) de l'étude ANZ [2] ayant été mis sous ECMO

invasive. La ventilation non-invasive a été peu utilisée et a souvent échoué [3,6], ce qui est cohérent avec nos connaissances du SDRA. Les données disponibles confirment la gravité des SDRA-H1N1, avec des hypoxémies réfractaires qui ont souvent imposé le recours à des manoeuvres de sauvetage (recrutement alvéolaire, décubitus ventral, inhalation de NO, ventilation à haute fréquence, prostacycline), voire à l'ECMO chez 10 à 15% des SDRA-H1N1 sous VM.

Si, à l'entrée en réanimation, près des deux tiers des malades n'ont qu'une défaillance respiratoire isolée (surtout les pneumonies virales alors que les surinfections bactériennes nécessitent rapidement des vasopresseurs), ceux avec SDRA vont secondairement présenter d'autres défaillances, notamment circulatoires (recours aux vasopresseurs et inotropes dans 35 à 65% des cas) ou rénales (épuration extrarénale dans 5 à 22% des cas).

Il convient de noter la fréquente administration de corticoïdes (18 à 62%) au cours du SDRA, même si elle demeure controversée, et avec des pratiques très variables en termes de posologie et du moment de la prescription. Un essai contre placebo commence en France.

Les antiviraux ont été administrés avec des délais variables, souvent tardivement. L'intervalle médian par rapport aux premiers symptômes a été de 4 à 6 jours (IQR très larges, de 1 à 24 jours selon les séries). La précocité de leur prescription, susceptible de réduire le risque d'évolution vers le SDRA, pose un problème délicat compte tenu des délais médians de 4 jours avant l'hospitalisation et de 5 jours avant l'admission en réanimation.

L'ensemble des auteurs s'accordent à penser qu'un antiviral doit être administré même tardivement au regard de l'intensité et de la durée de la réplication virale dans ces formes graves. Dans une série de 272 malades hospitalisés [4], le délai médian de traitement était de 3 jours (IQR 0-29), mais de 5 (IQR 0-24) chez les 67 patients admis en réanimation et de 8 (IQR 3-20) chez les 19 malades décédés. En analyse multivariée, la prescription dans les 48 heures suivant les premiers symptômes était la seule variable associée à la guérison (45% pour ceux non admis en réanimation et guéris contre 23% pour ceux admis en réanimation ou décédés) [4].

Les données canadiennes (FluWatch, au 3 octobre, sur une période de 5 mois et demi www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php) confirment la relation entre délai de prise en charge et pronostic. Lorsque des précisions étaient fournies sur ce traitement, la posologie d'oseltamivir a varié entre 75 et 150 mg x 2 /jour avec une durée de 5 à 10 jours, voire plus. L'oseltamivir a sans doute été administré par sonde gastrique, dont une étude avait suggéré qu'il était bien absorbé chez 3 malades sous VM [9]. Au regard du manque de données et de la possibilité d'anomalies du transit chez des patients graves, il conviendrait de doser les taux sériques (encore non disponible), voire de recourir à des inhibiteurs de la neuraminidase injectables (zanamivir ou peramivir) par voie intraveineuse [10] s'il s'avérait possible de les obtenir en Autorisations temporaires d'utilisation nominatives (réflexion en cours à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - Afssaps).

Chez les patients ayant survécu, la durée médiane de VM

à varié de 8 à 15 jours (IQR 3 à 8-16 à 25) selon les séries. La mortalité globale en réanimation varie de 14,3 à 28,3% et semble plus élevée chez ceux atteints d'un SDRA. Dans une étude, elle a été de 41,4%, et les auteurs suggèrent que les problèmes d'accès aux soins et de manque de place en réanimation peuvent y avoir contribué [6].

Le recours à l'ECMO est rapporté dans deux publications [1,3]. Ce traitement des SDRA réfractaires connaît un regain d'intérêt actuel mais son efficacité reste à confirmer [11]. En Australie et Nouvelle-Zélande (ANZ), 68 patients atteints de SDRA-H1N1, dont l'hypoxémie profonde persistait après une médiane de 2 jours de VM (IQR 1-5), ont été placés sous ECMO pendant une durée médiane de 10 jours (IQR 7-15) (tableau 3) [2]. La mortalité a été de 21%, ce qui peut paraître favorable au regard de la gravité, mais le protocole d'optimisation préalable de la VM n'est pas décrit. En France, un algorithme d'assistance respiratoire, incluant des critères d'indication de l'ECMO, a été élaboré par un groupe d'experts (REVA) de la Société de réanimation de langue française. Les données seront colligées dans un registre (<http://revaweb.org/grippe/>) afin d'évaluer au mieux les résultats de ces techniques.

France : perspectives pour l'hiver 2009-2010

Les prévisions de l'impact qu'aura le SDRA-H1N1 restent très aléatoires. Malgré les nombreuses limites d'une transposition de l'expérience d'un pays à un autre, il est cependant nécessaire d'envisager des scénarios afin de planifier l'organisation des services de réanimation qui peuvent être parmi les structures de soins les plus sollicitées. Les données publiées par l'ANZ [1,2] semblent de nature à permettre des extrapolations (mais pays austral, une seule vague hivernale de 3 mois et hors vaccination) pour la vague pandémique A(H1N1)2009 en France. Sur la base d'une incidence d'admission en réanimation de 29 à 32/million d'habitants, de 1 800 à 2 000 patients y seraient admis en France. De l'ordre de 1 200 à 1 500 patients pourraient nécessiter une VM, avec recours à une ECMO pour environ 160 d'entre eux. Dans l'hypothèse d'une vague de 3 mois (13 semaines) de profil analogue à celle observée en ANZ (pic à la 8^e semaine), ces admissions représenteraient 21 900 journées de réanimation dont 2 000 sous ECMO, avec une prévalence quotidienne variant de 5 à 55 au pic.

L'ANZ dispose de 7,46 lits de réanimation/100 000 habitants (dont 5,76 équipés de respirateurs), ce qui est voisin de nos capacités : environ 6,8 lits/100 000 habitants, dont 5,7 non spécialisés et hors pédiatrie. L'ANZ semble avoir connu des tensions locales et temporaires mais a été globalement en mesure de répondre à la demande de soins. Concernant l'ECMO, seules 15 unités sur les 187 d'ANZ (soit 8%) les ont assurées, ce qui a imposé le transfert vers ces structures de 72% des patients en ayant bénéficié (75% de ces transferts ont été réalisés sous ECMO). En France, environ 8% des unités de réanimation devraient aussi être en mesure de proposer cette technique (car disposant de l'expérience et des compétences multidisciplinaires utiles, notamment de chirurgie cardio-thoracique), sous réserve d'une régulation territoriale et de la disponibilité d'équipes mobiles adaptées.

RÉFÉRENCES

- > [1] ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, 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(20):1925-34. Epub 2009 Oct 8.
- > [2] Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, 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(17):1888-95. Epub 2009 Oct 12.
- > [3] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. *Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada*. JAMA. 2009;302(17):1872-9. Epub 2009 Oct 12.
- > [4] Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. *Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009*. N Engl J Med. 2009;361(20):1935-44. Epub 2009 Oct 8.
- > [5] Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al; the H1N1 SEMICYUC working group. *Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A(H1N1)v in Spain*. Crit Care. 2009;13(5):R148.
- > [6] Domínguez-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(17):1880-7. Epub 2009 Oct 12.
- > [7] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. *H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA*. Lancet. 2009;374(9688):451-8. Epub 2009 Jul 28.
- > [8] Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, et al. *Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection*. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Oct 29. [Epub ahead of print]
- > [9] 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(10):e3410. Epub 2008 Oct 15.
- > [10] Kidd IM, Down J, Nastouli E, Shulman R, Grant PR, Howell DC, et al. *H1N1 pneumonitis treated with intravenous zanamivir*. Lancet. 2009;374(9694):1036. Epub 2009 Sep 3.
- > [11] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial collaboration. *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(9698):1351-63. Epub 2009 Sep 15.

REMERCIEMENTS

À Jean-Claude Desenclos et à l'Institut de veille sanitaire pour leur aide documentaire, et à Christian Brun-Buisson pour sa relecture.

Comment citer cet article

Régnier B. *Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë A(H1N1), réminiscence des pandémies du 20^e siècle?* BEHWeb 2009 (3). Disponible en ligne : www.invs.sante.fr/behweb/2009/03/r-5.htm