

Grippe A (H1N1) : à propos de 189 cas

Infuenzae A (H1N1) : about 189 cases

Mjid Meriem, Cherif Jouda, Toujani Sonia, Mokeddem Salma, Saada Ines, Ben Salah Nozha, Ouahchi Yassine, Louzir Béchir, Mhiri Nadia, Beji Majed

*Service De Pneumologie Allergologie (Unité De Recherche 12SP06) CHU La Rabta
Université De Tunis El Manar, Faculté De Médecine De Tunis*

RÉSUMÉ

Prérequis : La grippe A (H1N1) est une infection respiratoire aiguë contagieuse provoquée par le virus A (H1N1) apparu en 2009 et à l'origine d'une pandémie. Malgré sa faible mortalité, elle peut être d'expression clinique sévère dans certains sous-groupes.

Objectifs : Décrire les cas confirmés de grippe A (H1N1) adressés au service de pneumologie de la Rabta et identifier les facteurs de gravité.

Méthodes : Durant la pandémie grippale A (H1N1), le service de pneumologie de l'hôpital la Rabta a été identifié parmi les centres à accueillir et à dépister les nouveaux cas et à hospitaliser les cas graves. Tous les patients ont eu des prélèvements nasaux et pharyngés. Les auteurs ont distingué les formes graves des formes non graves ; l'hospitalisation a été indiquée pour les formes graves.

Résultats : Durant la période allant de septembre 2009 à mars 2010, la grippe A (H1N1) a été confirmée chez 189 patients. L'âge moyen était de 27,3 ans [2-72 ans]. Le sex ratio homme/femme était de 1,2. La notion de contagion a été retrouvée chez tous les patients. Vingt deux patients ont été hospitalisés pour une forme grave, ils étaient âgés en moyenne de 56 ans. Le sex ratio était de 0,47. Vingt patients avaient au moins une comorbidité. Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés étaient le diabète (9 cas), la présence d'une pathologie respiratoire chronique (9 cas) et la grossesse (6 cas). Tous les patients ont reçu de l'ozeltamivir. La dose a été doublée dans les formes graves. Une antibiothérapie non spécifique a été prescrite dans 11 cas. Sept patients ont été hospitalisés en réanimation dont 4 sont décédés. La mortalité au sein des formes graves était de 18% et la mortalité globale de 2,1%.

Conclusion : A travers cette série tunisienne, nous rappelons la gravité potentielle de la grippe A(H1N1) chez les sujets à risque. Ceci justifie d'une vaccination systématique de ces patients même en dehors du contexte de pandémie

SUMMARY

Background: Influenza A (H1N1) is a contagious acute respiratory infection caused by a subtype influenza virus A (H1N1). The later had caused a pandemic in 2009. Despite its low mortality, the disease was more severe in some subgroups.

Objectives : Describe confirmed cases of influenza A (H1N1) addressed to the pulmonary department of the Rabta hospital and identify risk factors.

Methods : During the pandemic influenza A (H1N1), pulmonary department of Rabta hospital was identified among the centers to receive and detect new cases in addition to hospitalization of severe ones. All subjects had nasal and pharyngeal swabs. The authors distinguished non-severe and severe cases; hospitalization was indicated for severe forms.

Results : From September 2009 to March 2010, influenza A (H1N1) has been confirmed in 189 patients. The average age was 27.3 years [2-72 years]. Sex ratio was 1.2. Contagion was found in all patients. Twenty-two patients were hospitalized for the severe form. Mean age was 56 years, sex ratio was 0.47. Among them, 20 patients had at least one co-morbidity. Most frequently found risk factors were diabetes (9 cases), chronic respiratory disease (9 cases) and pregnancy (6 cases). All patients received ozeltamivir. The dose was doubled in severe cases. Nonspecific antibiotic therapy was prescribed in 11 cases. Seven patients were hospitalized in intensive care unit, among whom 4 died. Mortality in severe forms was 18% and overall mortality 2.1%.

Conclusions : Through this Tunisian series, we emphasize the potential severity of influenza A (H1N1). This justifies a systematic vaccination of subjects at risk even away from pandemic period.

Mots-clés

Grippe, Virus A(H1N1), Pandémie, Facteurs de risque, sévérité

Key- words

Influenza, Virus A(H1N1), Pandemic, Risk factors, severity

Le virus de la grippe A H1N1 a été responsable d'une pandémie de grippe dite « porcine » ou « mexicaine » en 2009 [1]. Il y a eu plusieurs controverses concernant le caractère potentiellement grave de ce virus. Certains pays tel que le Mexique ont signalé des présentations graves et des décès dans certains groupes démographiques. D'autres ont surtout mis l'accent sur la prédominance des formes bénignes. En effet, cette pandémie a été à l'origine de près de 19 000 décès dans le monde, alors que l'épidémie grippale annuelle cause entre 250 000 et 500 000 décès faisant donc entre 15 et 30 fois moins de morts [2].

En Tunisie, sur 687 566 personnes qui auraient contracté la grippe pandémique A/H1N1, 60 décès ont été signalés [3]. Les auteurs rapportent les cas de grippe pris en charge dans une des structures hospitalo-universitaire de Tunis, désignée à cet effet, en essayant de cerner une sous population de formes sévères afin d'analyser ses particularités démographiques, cliniques et évolutives.

PATIENTS ET MÉTHODES

Suite à la déclaration des premiers cas en Tunisie, une commission de grippe a été chargée de réorganiser les structures hospitalières. Le service de pneumologie de l'hôpital la Rabta a été identifié parmi les centres à accueillir et à dépister les nouveaux cas dans un premier temps et à hospitaliser les cas graves après déclaration de l'épidémie. Parmi les 42 lits d'hospitalisations, une unité isolée de 6 lits d'hospitalisation a été mise en place dans une aile séparée du service. Ont été inclus dans cette étude tous les patients admis pour un syndrome grippal adressés par différentes structures (services d'aide médicale urgente (SAMU), médecin traitant, urgences, transfert d'un service de réanimation après prise en charge initiale pour une détresse vitale ou encore patients qui ont consulté de leur propre chef) et ayant des prélèvements nasaux et pharyngés positifs pour le virus A. Ces prélèvements étaient dirigés soit pour un test rapide au laboratoire de biochimie de l'hôpital La Rabta, soit conservés au froid et acheminés au service de virologie au centre hospitalo-universitaire Charles Nicolle (laboratoire national de référence) pour identification du virus A par PCR. En cas de forte suspicion de grippe A/H1N1 avec négativité du test rapide, un 2ème prélèvement a été réalisé et envoyé pour PCR. Les patients initialement adressés pour un syndrome grippal et chez qui le test rapide et la PCR étaient négatifs ont été exclus.

Nous avons distingué les formes graves des formes non graves afin d'indiquer les critères d'hospitalisation. Les formes non graves ont été définies comme les formes de grippe dont l'examen somatique était normal et sans signes de potentielle gravité. Les formes graves représentaient les présentations cliniques associant un ou plusieurs facteurs de risque avec ou sans anomalies pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteinte de l'hématose et/ou des organes vitaux). L'hospitalisation a été indiquée pour les formes graves. Les autres patients ont reçu un traitement en ambulatoire. Des facteurs de risque de survenue de formes graves ont été identifiés : diabète, cardiopathie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, grossesse, pathologies respiratoires chroniques et les hémopathies. L'étude a été menée à partir des dossiers de malades confirmés atteints de grippe A/H1N1. Les données démographiques, cliniques, radiologiques, biologiques et évolutives ont été relevées.

Tous les patients hospitalisés ont eu une radiographie thoracique, une gazométrie, une numération de la formule sanguine, un bilan hépatique, rénal et d'hémostase.

RÉSULTATS

Durant la période allant de septembre 2009 à mars 2010, parmi les patients adressés pour prise en charge, la grippe A/H1N1 a été confirmée chez 189 cas. L'âge moyen était de 27,3 ans avec des extrêmes allant de 2 à 72 ans et une classe modale entre 20 et 25 ans. Le sex ratio homme/femme était de 1,2 (55,7% de sexe masculin). Les premiers cas étaient des patients résidents à l'étranger ou de retour d'un voyage. La notion de contagion a été retrouvée chez tous les patients. Des foyers d'épidémie ont été décelés au sein de quelques établissements scolaires dont les écoliers, les lycéens et les enseignants ont consulté en masse. Tous les patients ont présenté un syndrome grippal. La fièvre était présente dans 81% des cas. Un médecin de l'équipe a contracté la grippe en pratiquant un prélèvement nasal et pharyngé. Vingt deux patients ont été hospitalisés pour une forme grave. L'âge moyen de ces patients était de 46 ans, plus de la moitié des patients étaient âgés entre 16 et 49 ans. Le sex ratio homme/femme était de 0,47. Deux patients n'avaient pas d'antécédents pathologiques connus, les 20 autres avaient au moins une comorbidité. Le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé était le diabète (9 cas). Six patientes étaient enceintes. Neuf patients étaient déjà suivis pour une pathologie respiratoire chronique : asthme (6 cas), broncho-pneumopathie chronique obstructive (2 cas) et dilatation des bronches (1 cas). Aucun patient n'était connu porteur du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Le tableau 1 illustre les comorbidités et les signes fonctionnels des patients hospitalisés. A l'admission, la fièvre était présente dans 50% des cas ; elle était supérieure à 38,5 °C dans 25% des cas. Aucun des patients n'a initialement présenté un tableau de détresse respiratoire, état de choc ou de troubles de la conscience. Une polypnée était notée dans 86% des. Les explorations biologiques ont révélé : une hypoxémie ($paO_2 < 60$ mm Hg) chez 10 malades (45%), un syndrome inflammatoire biologique dans 8 cas (36%) et une lymphopénie chez 5 patients (22,7%). La radiographie thoracique a montré des opacités alvéolo interstitielles bilatérales et diffuses chez 8 patients (36%). Le tableau 2 illustre les données physiques, biologiques et radiologiques des patients. La prise en charge initiale imposait d'abord la confirmation du diagnostic de la grippe A/H1N1 par des prélèvements nasaux et oropharyngés. Le traitement a été démarré avant la confirmation diagnostique en présence de signes cliniques ou biologiques de gravité. Tous les patients ont reçu de l'oseltamivir à la dose de 75 mg deux fois par jour (débuté en moyenne le cinquième jour du début des symptômes) et poursuivi 7 à 10 jours. Dans les formes graves avec signes d'insuffisance respiratoire la dose administrée initialement était doublée. Une antibiothérapie à base d'amoxicilline-acide clavulanique (11 cas) associée selon les cas à la levofloxacin (4 cas) a été instaurée, pendant 10 à 15 jours, chez les patients présentant un syndrome inflammatoire biologique associé à des anomalies radiologiques. La corticothérapie par voie générale a été indiquée uniquement chez les patients asthmatiques. L'évolution au sein du service était favorable chez 69% des patients (15/22) attestée par une disparation de la fièvre, amélioration des signes

cliniques et un début de nettoyage radiologique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 5 jours.

Sept patients ont présenté une aggravation clinique avec augmentation des besoins en oxygène, extension des images radiologiques (5 patients) et instabilité hémodynamique ayant nécessité un transfert en réanimation. Quatre décès ont été déplorés, 3 suite à une détresse respiratoire aigue et un dans un tableau de choc cardiogénique en rapport avec un rétrécissement mitral sévère méconnu antérieurement. La mortalité au sein des formes graves était de 18% et la mortalité globale de 2,1%.

Tableau 1 : Répartition des patients hospitalisés selon les signes fonctionnels et les co-morbidités

		Nombre de patients
Co morbidités	Diabète	9
	Asthme	6
	Grossesse	6
	Dilatation de bronches	1
	BPCO	2
	Insuffisance rénale	1
	Désordres hématologiques	2
	Cardiopathie	3
Signes cliniques	Fièvre	18
	Toux	10
	Syndrome grippal	21
	Signes digestifs	1

Tableau 2 : Données physiques, biologiques et radiologiques des patients hospitalisés

		Nombre de patients
Examen physique	Fièvre	11
	Polypnée	19
	Hypotension	1
	Désordres neurologiques	1
	Signes de choc	0
Données gazométriques	Hypoxie	10
	Hypercapnie	2
	Acidose respiratoire	0
	Acidose métabolique	1
Données biologiques	Anémie	8
	Lymphopénie	5
	Syndrome inflammatoire	8
	Cytolyse	1
	Insuffisance rénale	1
Données radiologiques	Radio thorax normale	4
	Foyer alvéolaire	3
	Opacités alvéolaires bilatérales	8
	Syndrome interstitiel	1
	Distension thoracique	3
	Anomalies de la silhouette cardiaque	3

DISCUSSION

En Juin 2009, l'OMS a déclaré la grippe AH1N1 comme une pandémie [1]. En Tunisie, les premiers cas ont été déclarés au mois d'octobre 2009 et l'épidémie a connu son pic en novembre 2009 [3]. Il s'agit d'une première étude tunisienne concernant les premiers cas de grippe ainsi que les cas graves pris en charge en milieu de pneumologie. Plusieurs études rapportent que les formes sévères touchent principalement les sujets de moins de 65 ans [4-7]. La médiane d'âge rapportée par la littérature est située entre 29 et 44 ans [8,9] ; les sujets de plus de 65 ans représentent moins de 10% des cas rapportés [10]. Cette prédominance chez les sujets jeunes est expliquée par une immunité partielle acquise aux précédents épisodes et vaccinations antérieurs chez les sujets âgés [4,11,12]. Dans notre série, la moyenne d'âge des formes non graves était de 27 ans mais elle était plus élevée pour les formes graves, 46 ans. Ceci pourrait être expliqué par la sélection des sujets ayant une comorbidité ou plus considérés potentiellement graves et hospitalisés pour surveillance. En effet, la présence de comorbidité est rapportée chez 32 à 84% des patients admis en réanimation médicale [8,13,14]. Elle était de 90% dans notre série. Les deux populations, formes bénignes et formes sévères, ne sont pas comparables en raison de l'hétérogénéité des caractéristiques démographiques. L'OMS rapporte que les facteurs de risque pour la grippe A, qu'on retrouve semblables à ceux de la grippe saisonnière, sont l'immunodépression, le diabète, les pathologies cardio-vasculaires et respiratoires, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique chronique, l'obésité, les pathologies neurologiques et la grossesse particulièrement le 2ème et le 3ème trimestre [15]. Notre série de patients hospitalisés comportait 6 femmes enceintes /11, 3 parmi elles ont été transférées en réanimation. La grossesse est le facteur de risque le plus fréquemment étudié dans la littérature, puisque les femmes enceintes représentent entre 6 et 10% des patients hospitalisés et entre 2 et 28% des malades décédés [16]. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette incidence. Les femmes enceintes, d'âge jeune, ne possèdent pas d'immunité contre le virus A, d'autre part, les modifications physiopathologiques au cours de la grossesse tels que les modifications de la fonction respiratoire et cardiaque et la baisse de la pression oncotique sont à l'origine d'une vulnérabilité aux infections respiratoires. Une troisième hypothèse évoque le déséquilibre de la réponse immunitaire au profil de la réponse humorale [17]. La médiane du délai entre l'apparition des symptômes et l'admission au service était de 4 à 6 jours, délai retrouvé dans de nombreuses études [11,14]. Les premiers symptômes sont ceux d'un syndrome grippal avec fièvre dans plus de 90% des cas. Les symptômes gastro-intestinaux sont décrits comme fréquents (20%) au cours de la grippe A, mais on ne les retrouve pas dans notre série [4,7,14]. Les symptômes respiratoires sont souvent au premier plan et l'évolution vers la détresse respiratoire représente le premier motif d'admission en réanimation. L'infiltrat interstitiel ou alvéolaire bilatéral est retrouvé chez 75% des patients admis en réanimation [14]. Il est retrouvé chez 66% des cas dans notre série. Dans la littérature, la co-infection bactérienne à *Staphylococcus Aureus* et à *Streptococcus Pneumoniae* paraît beaucoup moins fréquente par rapport à la grippe saisonnière, elle est de 10 à 30% [7,11,14].

Dans notre série, les prélèvements bactériologiques n'ont pas été réalisés mais l'antibiothérapie a été instaurée en cas de suspicion de co-infection bactérienne à germes communautaires dans près de 70% des cas. Tous nos patients ont été traités par les inhibiteurs de la neuraminidase, à la dose de 150 à 300 mg par jour durant 5 à 10 jours. Le délai d'initiation de traitement est très variable selon la littérature, ceci a été sujet de controverses, [6,11,14]. Le délai moyen du début des symptômes à l'initiation du traitement est de 2 jours (1-3) pour les cas communautaires, 4 jours (2-6) pour les patients admis à l'hôpital et 6 jours (4-9) pour ceux admis dans une unité de soins intensifs [17]. Il est bien admis que l'instauration précoce du traitement est associée à une meilleure survie [9,11] mais il est recommandé de l'administrer même tardivement chez les patients admis en réanimation étant donné la gravité du tableau [14]. L'utilisation des corticoïdes est controversée selon la littérature variant de 18 à 100%. La corticothérapie paraît selon les études diminuer la mortalité mais de manière non significative ($p > 0,05$) [6]. Dans notre série elle n'a été indiquée que dans le cadre du traitement d'exacerbation d'asthme. Le taux de mortalité dans les formes graves dans notre série était de 18%. Dans la littérature, le taux de mortalité en milieu de réanimation est très variable, allant de 14 à 50% [11,14,18]. Plusieurs facteurs sont responsables de mortalité en milieu de réanimation, les causes sont dominées par le syndrome de détresse respiratoire aigüe de l'adulte (SDRA) et les infections nosocomiales [6,14]. Étant donné les différences cliniques et évolutives entre les séries des malades hospitalisés en milieu de pneumologie et en milieu de réanimation d'une part, et la rareté des études qui se sont intéressées aux caractéristiques des malades hospitalisés en dehors des unités de soin intensif d'autre part, l'interprétation de la mortalité en milieu de pneumologie s'avère délicate. Les facteurs associés au risque de décès ne sont pas clairement identifiés mais on évoque fortement l'hypoxie sévère, la présence d'opacités bilatérales extensives,

l'obésité, le retard de mise en route du traitement au delà de 48 heures, la persistance de symptômes au delà de 48 heures. Les comorbidités paraissent impliquées même chez les jeunes puisque on rapporte que 60 à 80% des décès chez les moins de 50 ans avaient au moins une comorbidité [4,6,8,11,14,18]. Actuellement, le monde est désormais entré dans la période postpandémique. En cette période, le virus grippal H1N1, continue de circuler dans certaines parties du monde, causant une grippe et des flambées d'importance variable. Si les craintes sont désormais considérablement réduites, il reste important que les autorités nationales de santé restent vigilantes. La vaccination reste un moyen important pour réduire la morbidité et la mortalité causées par les virus grippaux. L'OMS recommande vivement la vaccination des sujets à haut risque (en particulier les sujets porteurs de pathologies respiratoires chroniques et les femmes enceintes) dans les pays où les vaccins antigrippaux sont disponibles [19]

CONCLUSION

Le virus de la grippe A/H1N1 a été bien moins mortel que celui de la grippe saisonnière. Toutefois, s'il est bien admis que la grippe saisonnière touche principalement les personnes âgées, la grippe pandémique A/H1N1 2009 a touché surtout des personnes relativement jeunes, souvent celles ayant des maladies chroniques mais aussi, dans un pourcentage non négligeable, celles sans antécédents médicaux particuliers. Elle a également fait beaucoup de victimes parmi les femmes enceintes comme l'atteste notre série. Partant du principe épidémique, il est obligatoire de tirer certaines conclusions. Même s'il persiste encore des points obscurs et bien que les données actuelles de la littérature ne déterminent pas l'ampleur de la réelle gravité de la grippe A/H1N1, il est licite de vacciner tous les sujets à risque comme le recommande l'OMS.

Références

1. Haut conseil de la santé publique. Pandémie grippale (at <http://www.hcsp.fr/explore.cyr/hcsp20090622H1N1.pdf>).
2. WHO/Pandemic H1N1 2009 Update 109
3. Bulletin épidémiologique de l' Observatoire National des Maladies Nouvelles et Emergentes. Février 2010
4. Catherinot E. La grippe AH1N1 v. Rev Mal Respir Actual 2009;1:541-4
5. www.cdc.gov/h1n1flu/estimates2009h1n1.htm
6. Perez Padila R, De la Rose Zamoni D, Ponce De Leon S et al. Pneumonia and respiratory failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361:680-9.
7. Li G, Yilma M, Kojicic M et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. J Clin Virol 2009;46:275-8.
8. Jain S, Kamimoto L, Brameley AM et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-june 2009. N Eng J Med 2009;361:1935-44
9. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE et al. Critically ill patients with 2009 influenza AH1N1 in Mexico. JAMA 2009;302:1880-7.
10. Merchant AM, Marcolini EG, Winters ME et al. Treating critical illness caused by the 2009 H1N1 influenza A virus. J Emerg Med 2011;40:522-7
11. Jaber S, Conseil M, Coisel Y et al. Grippe A(H1N1) et SDRA : caractéristiques des patients admis en réanimation et prise en charge. Revue de la littérature. Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:117-25
12. Hancock K, Veguilla V, Lu X et al. Cross reactive antibody response to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. N Eng J Med 2009;361:1945-52
13. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P et al. H1N1 SEMICYUC Working group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A(H1N1) in Spain. Crit Care 2009;13:R148
14. Sertogullarindan B, Ozbay B, Gunini H et al. Clinical and prognostic features of patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in the intensive care unit. African Health Sciences 2011;11:163-70
15. Bautista E, Chopitayasunondh T, Gazo et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010;362:1708-19.
16. Dubar G, Lanugay O, Batteux F et al. Pregnancy and pandemic influenza A(H1N1) 2009. Current concepts for anesthesia and critical care medicine. Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:126-34.
17. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A et al. correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. CMAJ 2010; 182:257-64
18. Nin N, Soto L, Hurtado J et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with influenza A (H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. J Crit Care 2011;26:186-92.
19. Evolution of a pandemic A (H1N1) 2009. April 2009 – August 2010. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100810