

## La grippe A/H1N1 Pdm09 à l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

### Influenza A/H1N1 pdm 09 in children's Hospital Bechir Hamza of Tunis

Faten Tinsa <sup>1</sup>, Hajer Barakizou <sup>2</sup>, Imen Belhadj <sup>1</sup>, Zohra Fitouri <sup>3</sup>, Aida Borgi <sup>4</sup>, Azza Samoud <sup>5</sup>, Saida Ben Becher <sup>3</sup>, Najla Ben Jabbalah <sup>4</sup>, Olfa Bouyahia <sup>5</sup>, Khadija Boussetta <sup>1</sup>

1-Service de médecine infantile B-Hôpital d'enfants Béchir Hamza / Faculté de médecine de Tunis, université de Tunis El Manar

2-Service de pédiatrie, Hôpital militaire de Tunis / faculté de Médecine de Tunis, université Tunis El Manar,

3-Service de pédiatrie, urgences et consultations externes -hôpital d'enfants Béchir Hamza / faculté de médecine de Tunis, université Tunis El Manar,

4-Service de réanimation pédiatrique- hôpital d'enfants Béchir Hamza / faculté de de Tunis El Manar,université de Tunis El Manar,

5-Service de Médecine Infantile C -hôpital d'enfants Béchir Hamza / faculté de médecine de Tunis, université de Tunis El Manar,

#### R É S U M É

**Introduction:** La grippe H1N1 est une infection virale ayant occasionnée une pandémie en 2009. Son évolution est variable selon les populations.

**But: Préciser** les caractéristiques cliniques et évolutives de La grippe A/H1N1pdm09 chez l'enfant Tunisien.

**Méthodes :** Étude rétrospective, descriptive portant sur les cas de grippe A/H1N1 hospitalisés à l'hôpital d'enfants de Tunis durant la période du 1/11/2009 au 29/02/2010. Le diagnostic a été porté devant un test rapide ou une PCR positifs.

**Résultats :** Trente deux enfants ont été colligés. La médiane d'âge était de 12 mois. Les signes les plus fréquemment retrouvés étaient la fièvre (87,5%), les troubles digestifs bénins (59,4 %) et la dyspnée (15,6%). La durée d'hospitalisation moyenne était de 3,8 jours. L'évolution s'est compliquée d'une surinfection bactérienne (56,3%) et d'un décès.

**Conclusion :** Les formes modérées de la grippe A/H1N1 sont les plus fréquentes, toutefois des formes sévères peuvent être observées, surtout chez le nourrisson.

#### M o t s - c l é s

virus de la grippe A/H1N1pdm09; enfant

#### S U M M A R Y

**Background:** Influenza A (H1N1) is a contagious acute respiratory infection caused a pandemic in 2009. The outcome was variable among populations.

**Aim:** To describe a clinical spectrum and the outcome of Tunisian children with pandemic H1N1/09 influenza virus

**Methods:** This is a retrospective, descriptive study of children with pandemic H1N1/09 influenza virus hospitalized in the children's hospital of tunis, between November 2009 and February 2010. The diagnosis was made on positive rapid test or PCR.

**Results:** thirty two children were included. The median age was 12 months. The most frequently symptoms were: fever (87,5%), digestive disorders ( 59,4%) and dyspnea (15,6%). The mean length of stay was 3,8 days. The outcome was complicated by a bacterial infection (56,3%), and one death.

**Conclusion:** Mild form of H1N1/influenza virus is the most common presentation; however severe forms can be observed especially in infants.

#### K e y - w o r d s

H1N1/09 influenza virus; children.

La grippe A/H1N1 également appelée grippe porcine ou grippe Nord-Américaine, ayant sévi en 2009-2010, représente la 4<sup>ème</sup> pandémie grippale qu'a connue le 20<sup>ème</sup> siècle. Des formes de sévérité variable allant du syndrome grippal banal au tableau de détresse cardiorespiratoire majeure ont été recensées [1-5]. Nous présentons une étude portant sur les caractéristiques cliniques et évolutives de cette maladie au sein des enfants hospitalisés à l'hôpital d'enfants de Tunis durant la pandémie.

## MÉTHODES

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective et analytique durant la période de pandémie de grippe A/H1N109, dans l'hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis durant la période allant du 1/11/2009 au 29/02/2010. Nous avons inclus dans cette étude les enfants hospitalisés aux services de pédiatrie générale : A,B,C et le service des urgences et consultations (PUC).

### Les critères d'inclusion:

- Age entre 0 à 15 ans au moment de l'hospitalisation.
- Un test rapide et/ou PCR positifs

Les critères de non inclusion

- Un syndrome grippal en période d'épidémie associé ou non à un contage confirmé.

### Les critères d'exclusion:

- Les malades ayant un syndrome grippal et dont l'étude virologique était négative pour le H1N1.

L'étude virologique : a été faite sur un prélèvement nasopharyngé.

-Test rapide : Le test rapide de détection du virus de la grippe a été pratiqué par la technique d'immunochromatographie. Les kits utilisés étaient le Quickview® et l'Inflenzastop® all diag. La lecture se faisait dans un délai maximal de 30 minutes.

-Technique de la real time –polymérase chain reaction (RT-PCR) :

Les prélèvements respiratoires ont été adressés au laboratoire de l'hôpital Charles Nicole de Tunis dans un milieu de transport virologique (VTM) « VIRACELL ». La technique utilisée était faite en suivant le protocole du CDC (centers for disease control and prevention) Atlanta conseillé par l'OMS. Un panel d'amorces et de sondes de type (Taqman®) pour la détection et le sous-typage du virus de la grippe A/H1N1 pdm09 in vitro a été utilisé.

### Recueil des données :

Pour chaque patient, nous avons établi une fiche standardisée avec les données épidémiologiques (âge sexe, mois ) cliniques (signes fonctionnels, durée, signes physiques,..) biologiques (NFS, CRP, ionogramme ..), radiologiques, thérapeutiques et évolutives.

### Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 17.0 L'analyse statistique a été réalisée dans une perspective descriptive et analytique.

Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives. Nous avons calculé des moyennes et des écarts types (déviations standards). Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test, et de comparaison de 2 pourcentages, par le test exact bilatéral de Fisher. Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

Trente deux enfants ont été inclus dans cette étude. L'analyse de la répartition des cas en fonction des mois montre que le maximum des cas a été noté au mois de Décembre (Figure 1).

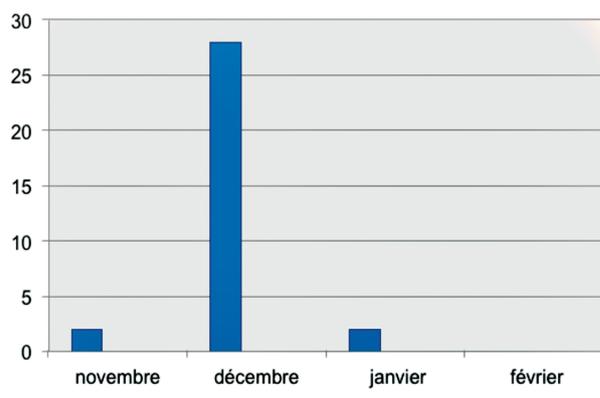


Figure 1: Répartition en fonction des mois

La répartition en fonction des services d'hospitalisation montre que le maximum de cas a été colligé au service de médecine infantile B (14 cas) suivi par le service de PUC (13 cas) puis le service de médecine infantile C. Aucun cas de grippe H1N1 n'a été déclaré au service de médecine infantile A.

Vingt garçons et 12 filles ont été colligés dans notre étude ; soit un sex-ratio de 1,66. La médiane d'âge était 12 mois (2 mois -120 mois) avec 71,8% de nourrissons (Figure 2).

Les antécédents de prématurité ont été retrouvés dans 2 cas (6,3%), de retard de croissance intra-utérin dans 1 cas (3,1%), d'hypotrophie dans 2 cas (6,3%).Aucun enfant n'avait une pathologie chronique sous jacente.

Aucun enfant inclus dans notre étude n'a été vacciné préalablement contre le virus de la grippe A/H1N1dpm09. Un enfant a séjourné à l'étranger avant la déclaration de sa symptomatologie. La durée médiane de la symptomatologie avant l'admission était de 4,5j (1-30). Le

contage viral a été retrouvé dans 15 cas (46,9%). L'expression clinique était polymorphe. Les principaux symptômes observés étaient: la fièvre (87,5%), les troubles digestif bénin (59,4 %) et la dyspnée (15,6%). Une fièvre élevée au delà de 39°C a été notée dans 71,8%. Les troubles hémodynamiques ont été retrouvés dans 9,4%, le refus de têter et le purpura dans 3,1% des cas chacun.

La radiographie du thorax a été pratiquée dans tous les cas.

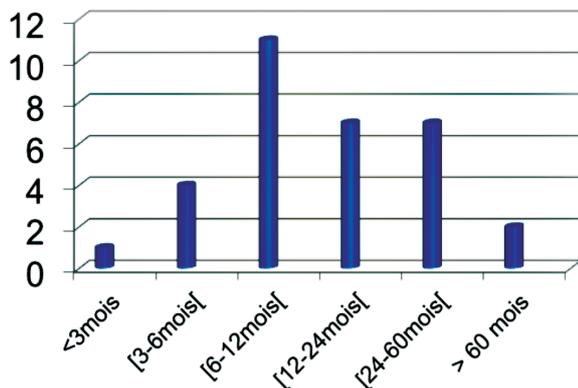


Figure 2: Répartition en fonction de l'âge

Un foyer unique a été retrouvé dans 34,4% des cas, des foyers bilatéraux dans 21,9% des cas, un syndrome bronchique dans 18,8% des cas. La radiographie du thorax était normale dans 25% des cas.

Une hyperleucocytose a été notée dans 46,6% des cas. La valeur médiane des globules blancs était de 9780/mm<sup>3</sup> (3700/mm<sup>3</sup>- 31700/mm<sup>3</sup>).

La CRP était positive dans 15 cas, soit 46,9%. La valeur moyenne de la CRP était de 53,1 mg/l (7mg/l -284mg/l). Douze enfants (37,7%) n'avaient ni dyspnée, ni refus de têter, ni troubles hémodynamiques ou digestifs, ni surinfection pulmonaire, ni foyer alvéolaire à la radiographie du thorax.

Aucun syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH n'a été noté.

Le diagnostic a été confirmé par le test rapide dans 18 cas (56,3%) par PCR H1N1 dans 10 cas (31,3%) et par test rapide et PCR H1N1 dans 4 cas (12,5%).

Vingt et un enfants, soit 65,6% des cas, ont été mis sous Oseltamivir (Tamiflu).

Dix huit enfants ont présenté une surinfection bactérienne probable (56,3%). Le diagnostic a été porté sur des arguments biologiques: une hyperleucocytose et/ou une élévation de la CRP. L'antibiothérapie prescrite était la ceftriaxone dans 8 cas, l'amoxicilline -acide clavulanique dans 5 cas, l'amoxicilline dans 5 cas.

La surinfection était associée à un âge > 14 mois

( $P=0,025$  ; OR : 5,763 ; IC [1,17 ;28,25] et à la présence de foyer à la radiographie du thorax ( $P=0,005$ ; OR : 8,760 ; IC [1,75 ;43,60]. Nous n'avons pas trouvé de liaison significative entre la surinfection et la durée de la symptomatologie, la durée de la fièvre, le degré de la fièvre, les troubles hémodynamiques ou la dyspnée.

Deux enfants (6,3%), ont présenté une forme sévère et ont été transféré au service de réanimation polyvalente de l'hôpital d'enfants de Tunis. L'évolution était fatale pour l'un d'eux dans un tableau de choc réfractaire et purpura extensif. L'évolution était favorable dans les autres cas. La durée médiane d'hospitalisation était de 3j ( 1-21j).

## DISCUSSION

Cette étude décrit les caractéristiques cliniques et évolutives des enfants hospitalisés pour une grippe H1N1 confirmée à l'hôpital d'enfants Béchar Hamza de Tunis durant l'épidémie, déclarée par le ministère de la santé le 26 octobre 2009.

Le maximum de cas rapporté était pendant le mois de décembre. En janvier, deux cas seulement ont été enregistrés. Ceci ne reflète pas la réalité de la répartition des cas. En effet, une fois l'épidémie a été déclarée et faute de moyens techniques et humains il n'était plus possible, de procéder à l'étude virologique de toute suspicion de grippe A/H1N1. Les confirmations virologiques ont été limitées en période d'épidémie aux cas sévères et ceci à la suite des recommandations du ministère de la santé.

La durée de la symptomatologie avant l'admission était courte en moyenne de 4,5 jours avec un minimum de 1 jour ; ce court délai est expliqué en partie par une mobilisation massive du ministère de la santé, une grande médiatisation, une crainte de la part des familles et du personnel de la santé de cette grippe vue qu'elle était méconnue jusque là. En effet, 37,7% des enfants n'auraient pas du être hospitalisés selon les recommandations d'hospitalisation émises par le ministère de la santé publique tunisien dans le cadre du plan national de riposte de la grippe H1N1 (Tableau 1)[6]. Ces enfants n'avaient ni refus de têter, ni troubles digestifs, ni dyspnée, ni purpura, ni troubles hémodynamiques ou fièvre mal tolérée, ni une pathologie sous-jacente. Une condition médicale sous-jacente pouvant être un facteur de risque de formes graves et expliquant l'hospitalisation a été retrouvée dans 15% des cas. Ce taux est inférieur à celui rapporté dans la littérature qui varie entre 32 et 75% des cas [7-13].

La fièvre n'a pas été retrouvée dans tous les cas dans notre étude ; en effet, 12,5% des enfants n'avaient pas de fièvre. Ce taux s'éloigne de l'étude de Lacombe qui retrouve 5% [14] et se rapproche de celle de Hackett [15] qui retrouve 19% des cas sans fièvre. Les signes digestifs : vomissements et diarrhée ont été retrouvés dans plus que la moitié des cas (59,4%). Les troubles

digestifs sont rapportés dans 1/3 à la moitié des cas [14,16] ; une déshydratation a été rapportée dans 30% des cas dans l'étude de Iarcombe [14]. La dyspnée a été retrouvée dans 15,6% des cas dans notre étude ; ce taux est comparable à celui rapporté par Iarcombe [14]. Deux enfants dans notre étude ont présenté des lésions purpuriques avec un état de choc réfractaire dans un cas; ce purpura est probablement d'origine vasculaire infectieux vu l'absence de thrombopénie. Les lésions purpuriques et notamment un tableau de purpura fulminans, n'ont pas été décrites à notre connaissance dans la littérature dans le cadre de la grippe H1N1. Des manifestations neurologiques ont été rapportées : encéphalopathie, convulsion, atteinte neurocognitive, neuromusculaire, perte de connaissance [9], mais n'ont pas été retrouvées dans notre étude.

**Tableau 1:** critères d'hospitalisation d'après le plan national de riposte à la pandémie de grippe H1N1- Ministère de la santé publique[6]

**Critères d'hospitalisation : suspicion de grippe H1N1 et signes de gravité Pour les adultes**

- La dyspnée et tout autre signe physique d'insuffisance respiratoire ;
- Hyperthermie ne répondant aux antipyrétiques ou Hypothermie ;
- Fréquence cardiaque supérieure à 120/mn.
- Des signes neurologiques : troubles de la vigilance, difficulté de concentration, vertiges, confusion, obnubilation,...
- Hypotension inférieure à 90 mm Hg
- Signes de déshydratation (à rechercher soigneusement chez les sujets âgés et les nourrissons)
- Décompensation aiguë d'une affection chronique y compris le diabète
- Vomissements incoercibles et/ou diarrhées profuses.

**En plus pour les nourrissons et les petits-enfants :**

- Refus d'alimentation
- Difficultés alimentaires chez un nourrisson < 6 mois (moins de la moitié des biberons sur 12 heures)
- Signes de détresse respiratoire, battement des ailes du nez, apnées
- Existence de troubles de la vigilance
- Signes de déshydratation aiguë

Des foyers alvéolaires (unique ou bilatérale) ont été retrouvés dans près de 56,3% dans notre étude. Un foyer de consolidation à la radiographie de thorax a été retrouvé respectivement dans 39% et 46% des cas [14,16]. Une surinfection bronchique a été fortement suspectée devant un syndrome inflammatoire biologique dans la moitié des cas. Ceci est concordant avec la littérature. En effet, La coinfection bactérienne au cours de la grippe H1N1 est élevée pouvant atteindre 50% des cas comparée à la grippe saisonnière [3,4,17,18]. Ces formes compliquées se voient chez le nourrisson mais également chez les enfants plus grands sans conditions sous-jacentes[19,20]. Dans notre étude, la coinfection était associée à un âge > 14 mois. Les germes de surinfections sont essentiellement le staphylocoque et le pneumocoque [4]. Dans notre étude, l'antibiothérapie prescrite était essentiellement soit une céphalosporine de troisième génération, soit de l'amoxicilline ou l'association amoxicilline- acide clavulanique.

Un traitement antiviral a été prescrit dans les deux tiers des cas seulement alors que la population de notre étude est âgée de moins que 5 ans dans la quasi-totalité des cas (93,7%). Ainsi un tiers des enfants aurait du bénéficier du traitement antiviral selon les recommandations du ministère de la santé. En effet, dans le cadre du plan national de riposte de la pandémie H1N1, les indications du traitement antiviral sont : les formes sévères et les personnes à risque des formes sévères ; l'enfant de moins de cinq étant considéré dans ces recommandations comme une personne à risque de formes sévères. (Tableau 2)

**Tableau 2:** critères d'hospitalisation d'après le plan national de riposte à la pandémie de grippe H1N1- Ministère de la santé publique[6]

**Traitement antiviral**

**Le traitement antiviral est indiqué si forme sévère ou chez les personnes à risque de forme sévère :**

- Maladie pulmonaire chronique (Asthme, BPCO, Dilatation de bronches, Fibrose pulmonaire,..) ;
- Cardiopathie et/ou trouble du rythme ;
- Maladie rénale chronique ;
- Maladies chroniques du foie ;
- Maladies neurologiques ;
- Immunodéficience ou recevant traitement immunosuppresseur y compris les corticoïdes per os ou injectables ;
- Diabétiques ;
- Femmes enceintes ;
- Personnes âgées de 65 ans et plus,

**Jeunes enfants de moins de cinq ans.**

L'évolution dans notre étude était favorable dans la majorité des cas. Le décès rapporté dans notre série était en rapport avec un état de choc réfractaire avec un purpura extensif chez un autre enfant sans antécédents pathologiques notables.

Les causes les plus fréquentes de décès dans la littérature sont : le SDRA, les pneumonies bactériennes et les dysfonctions d'organe [1-5].

Les limites de notre travail résident dans le caractère rétrospectif de l'étude et le faible nombre de grippe H1N1 confirmé par la virologie. Malgré ces limites, cette étude reste la seule, à notre connaissance, ayant étudié les caractéristiques cliniques de la grippe A/H1N1 chez l'enfant en dehors des formes sévères hospitalisées dans les unités de soins intensifs.

**CONCLUSION**

La grippe A/H1N1 associe un syndrome grippal à des troubles digestifs.

La surinfection bactérienne est fréquente d'où la nécessité de pratiquer des prélèvements bactériologiques à la moindre suspicion de surinfection. Les formes modérées sont les plus fréquentes et le virus paraît moins bien grave qu'on avait prévu.

## Références

1. Wiramus S, Martin C. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in intensive care unit over the world, epidemiological assessment in January 2010. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29: 87–90.
2. Shannon S, Louie J, Siniscalchi A, et al. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection-United States. *JAMA.* 2009;302:1855–7.
3. Louie J, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009;302:1896–902.
4. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009;302:1872–9.
5. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009;361:674–9.
6. Ministère de la santé publique. Plan national de riposte à la grippe Aout 2009. H1N1. [http://www.atds.org.tn/PlanNationalA\(H1N1\)v1.pdf](http://www.atds.org.tn/PlanNationalA(H1N1)v1.pdf)
7. Libster R, Coviello S, Cavalieri ML, et al. Pediatric hospitalizations due to influenza in 2010 in Argentina. *N Engl J Med.* 2010;363:2472–3.
8. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1708–19.
9. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935–44.
10. Skarbinski J, Jain S, Bramley A, et al. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States – September–October 2009. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 1):S50–9.
11. Bettinger JA, Sauve LJ, Scheifele DW, et al. Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized pediatric cases. *Vaccine.* 2010;28:3180–4.
12. Stein M, Tasher D, Glikman D, et al. Hospitalization of children with influenza A(H1N1) virus in Israel during the 2009 outbreak in Israel: a multicenter survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164:1015–22.
13. Wieching A, Benser J, Kohlhauser-Vollmuth C, et al. Clinical characteristics of pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Northern Bavaria, Germany. *BMC Res Notes.* 2012;5:304.
14. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: a clinical spectrum in the general paediatric population. *Arch Dis Child.* 2011;96:96–8.
15. Hackett S, Hill L, Patel J, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet.* 2009;374:605
16. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ.* 2010;182:39–44.
17. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care.* 2009;13:235.
18. ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009 12;361:1925–34.
19. Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S. Clinical features of infants hospitalized for 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan: analysis using a national hospital discharge database *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:368–72.
20. Ruf BR, Knuf M. The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr.* 2014;173:265–76.