

Formes graves de la grippe H1N1 2009 chez l'adulte : l'expérience française

Severe H1N1 2009 influenza infection in adults: the French experience

A. Mercat · T. Pham · H. Rozé · E. Cuquemelle · C. Brun-Buisson · L. Brochard · J.-C.-M. Richard ·
pour le réseau Reva–Grippe–SRLF

Reçu le 18 mars 2011 ; accepté le 20 mars 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le registre Reva–Grippe–SRLF a permis de colliger les données de 562 patients infectés par le virus grippal H1N1 2009 et hospitalisés en réanimation. La mortalité globale de ces patients a été de 20 %. Le recours à la ventilation invasive, l'insuffisance cardiaque, l'immunodépression étaient associés à la mortalité. Trois cent quarante et un (82 %) des 417 patients ventilés présentaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cent soixante-neuf (30 %) présentaient une co-infection bactérienne. La corticothérapie était associée à une surmortalité chez les patients atteints de SDRA. Le taux d'occupation lié aux patients grippés a franchi le seuil de 15 % dans de nombreux services de réanimation. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Grippe · H1N1 · Pandémie · Pneumonie · Réanimation · Syndrome de détresse respiratoire aiguë · Corticoïdes · Ventilation mécanique

Abstract The REVA-Flu-SRLF register allowed collection of data from 562 patients infected with H1N1 influenza virus 2009 and hospitalized in the intensive care unit (ICU). The overall mortality of these patients was 20%. The use of invasive ventilation, heart failure, and immunosuppression were associated with mortality. Three hundred forty-one (82%) among the 417 mechanically ventilated patients had an acute respiratory distress syndrome (ARDS). One hundred sixty-nine (30%) had a bacterial co-infection. Corticosteroid therapy was associated with an increased mortality in patients with ARDS. The occupancy rate associated with influenza patients crossed the threshold of 15% in many ICUs. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

A. Mercat (✉)
Département de réanimation médicale et médecine hyperbare,
CHU d'Angers, 4, rue Larrey,
F-49933 Angers cedex 09, France
e-mail : almercat@chu-angers.fr

T. Pham · E. Cuquemelle · C. Brun-Buisson
Service de réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris-Est,
Créteil, France

H. Rozé
Département d'anesthésie–réanimation 2,
CHU de Bordeaux, Pessac, France

L. Brochard
Département de soins intensifs,
hôpital cantonal universitaire de Genève,
université de Genève, Genève, Suisse
Inserm U955, université Paris-Est, Créteil, France

J.-C.-M. Richard
Service de réanimation médicale,
CHU Charles-Nicolle et UPRES-EA 3830,
université de Rouen, Rouen, France

Keywords Flu · H1N1 · Pandemic · Pneumonia · Intensive care · Acute respiratory distress syndrome · Corticosteroids · Mechanical ventilation

Introduction

Le virus *influenza* A(H1N1) a été à l'origine de la première pandémie du XXI^e siècle. Les premiers cas sont apparus en France au début du mois de mai 2009. Pendant deux mois, tous les cas ont été hospitalisés et isolés ; la mise en place de la déclaration obligatoire n'a cependant été effective qu'au 1^{er} juillet 2009. Le pic de l'épidémie n'a réellement débuté qu'au mois d'octobre, ce qui a permis aux pays européens de bénéficier de l'expérience de l'hémisphère sud dont l'hiver a coïncidé au début de la pandémie. À partir du 2 novembre 2009, devant la forte augmentation du nombre de cas, les déclarations en France ont été limitées aux cas graves, c'est-à-dire aux patients hospitalisés dans une unité de

réanimation ou aux patients décédés. Au cours de l'épidémie, environ 20 % des patients hospitalisés ont dû être admis en réanimation.

Les caractéristiques cliniques des patients de réanimation ont été obtenues principalement à partir de deux sources : les déclarations obligatoires à l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les déclarations facultatives au registre mis en place par le Réseau européen de recherche en ventilation artificielle (Reva) avec le soutien de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). Ces deux supports ont apporté des informations complémentaires, puisque les déclarations obligatoires se voulaient exhaustives mais succinctes et le registre Reva-Grippe-SRLF, plus détaillé quant à la prise en charge thérapeutique (médicamenteuse et technique), dépendait par essence de l'implication des praticiens.

Registres InVS et Reva-Grippe-SRLF

Le registre de l'InVS a recensé 1 065 patients de plus de 15 ans, hospitalisés en réanimation et infectés par la grippe A(H1N1), entre juillet 2009 et février 2010 [1]. Le registre Reva-Grippe-SRLF comprend plus de la moitié de ces cas (Tableau 1). Les caractéristiques démographiques des patients des deux références sont comparables excepté en termes d'immunodépression. Cette différence s'explique par le fait que la définition de l'immunodépression était restreinte aux déclarations qualitatives « oui/non » dans la base InVS, tandis qu'elle était recherchée dans les caractéristiques cliniques des patients dans le cas du registre Reva-Grippe-SRLF (transplantation, VIH, néoplasie, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur, maladie inflammatoire).

Facteurs associés à une admission en réanimation

Contrairement aux épidémies grippales saisonnières, où les formes graves atteignent préférentiellement les personnes âgées et/ou ayant une pathologie sous-jacente, 87 % des patients admis en réanimation au cours de la pandémie avaient moins de 65 ans et 18 % n'étaient atteints d'aucune comorbidité. La tranche d'âge 50–64 ans a été très nettement surreprésentée comparativement à la population générale : elle a compté pour 35 % des admissions en réanimation, alors qu'elle ne représente que 18 % de la population française. La préexistence d'anticorps à réaction croisée développés lors d'une exposition antérieure chez les sujets les plus âgés pourrait expliquer leur immunité relative [2].

Facteurs associés au recours à la ventilation artificielle

Les facteurs significativement associés à la ventilation mécanique (invasive ou non invasive) en analyse multivariée sont l'obésité (odds ratio [OR] = 3,4 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : [1,3–8,7] ; $p = 0,012$), la présence d'un *acute lung injury* ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) à l'admission (OR = 18,8 ; IC 95 % : [8,3–42,7] ; $p < 10^{-3}$) et la gravité globale à l'admission appréciée par le score SAPS 3 (OR = 1,13 ; IC 95 % : [1,09–1,18] ; $p < 10^{-3}$, pour un point). L'asthme apparaît comme un facteur protecteur (OR = 0,19 ; IC 95 % : [0,08–0,50] ; $p = 0,001$) possiblement expliqué par le fait que les asthmatiques ont été majoritairement hospitalisés en réanimation

Tableau 1 Caractéristiques des patients admis en réanimation et infectés par le virus grippal H1N1 2009. Données des registres de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et du réseau Reva-Grippe-SRLF

	InVS		Reva-Grippe-SRLF	
	Patients de réanimation (<i>n</i> = 1065)	Patients décédés (<i>n</i> = 217)	Patients de réanimation (<i>n</i> = 562)	Patients décédés (<i>n</i> = 111)
Âge (médiane, percentiles : 25–75)	49 (35–58)	52 (42–63)	49 (35–58)	53 (43–64)
Sexe masculin (<i>n</i> , pourcentage)	562 (53 %)	128 (59 %)	269 (48 %)	50 (45 %)
Aucune comorbidité (<i>n</i> , pourcentage)	191 (18 %)	30 (14 %)	117 (21 %)	20 (18 %)
Au moins une comorbidité (<i>n</i> , pourcentage)	844 (82 %)	184 (86 %)	445 (79 %)	91 (82 %)
Affection respiratoire chronique (<i>n</i> , pourcentage)	349 (33 %)	55 (25 %)	206 (37 %)	50 (45 %)
Dont asthme (<i>n</i> , pourcentage)	135 (13 %)	8 (4 %)	67 (12 %)	1 (0,9 %)
Pathologie cardiaque chronique (<i>n</i> , pourcentage)	84 (8 %)	31 (14 %)	59 (10 %)	14 (13 %)
Diabète (<i>n</i> , pourcentage)	125 (12 %)	36 (17 %)	69 (12 %)	16 (14 %)
Immunodépression (<i>n</i> , pourcentage)	82 (8 %)	30 (14 %)	139 (24 %)	49 (44 %)
IMC > 30 kg/m ² (<i>n</i> , pourcentage)	217 (20 %)	44 (20 %)	164 (29 %)	35 (31 %)
Grossesse (<i>n</i> , pourcentage)	58 (6 %)	3 (1,4 %)	26 (4,6 %)	2 (2 %)

Tableau 2 Facteurs associés à la mortalité chez 562 patients infectés par le virus grippal H1N1 2009 et hospitalisés en réanimation (analyse multivariée)			
	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p
Ventilation invasive	7,00	[2,10–23,40]	0,002
Insuffisance cardiaque	2,83	[1,02–7,85]	0,05
Immunodépression	2,16	[1,24–3,80]	0,007
SAPS 3 (pour un point)	1,05	[1,03–1,07]	< 10 ⁻³
Âge (pour un an)	1,02	[1,00–1,03]	0,04
Asthme	0,11	[0,01–0,96]	0,05

pour une crise d'asthme aiguë rapidement guérie plutôt que pour une pneumopathie virale sévère.

L'impact de l'obésité sur la gravité de l'infection grippale n'était pas antérieurement connu, mais cette association a été très régulièrement retrouvée à l'occasion de la pandémie H1N1 2009 [3,4]. Le mécanisme physiopathologique de cette association reste mal élucidé même si certaines données récentes suggèrent des interactions entre les adipocytes et le système immunitaire via des adipokines [5].

Facteurs associés à la mortalité

La mortalité globale des patients de réanimation infectés par la grippe A(H1N1) a été de 20 %. Dans le registre Reva-Grippe-SRLF, la mortalité en réanimation était de 2 % pour les patients non ventilés, de 11 % pour les patients ventilés, mais sans critère de SDRA, et de 29 % pour les patients ventilés pour SDRA. Les facteurs significativement associés à la mortalité en analyse multivariée sont exposés dans le Tableau 2. Là encore, et probablement pour les mêmes raisons que pour l'analyse sur la ventilation mécanique, l'asthme apparaît comme facteur protecteur. De même, le SAPS 3 et la ventilation invasive sont associés à la mortalité. L'immunodépression a été fréquemment retrouvée comme associée à la mortalité au cours de la pandémie H1N1 [6,7]. Comparativement aux épidémies saisonnières au cours desquelles 90 % des décès surviennent chez des personnes de plus de 65 ans, seuls 22 % des patients décédés lors de la pandémie avaient plus de 65 ans [1]. Toutefois, bien que les formes graves aient touché principalement des patients de moins de 65 ans, l'augmentation de l'âge était associée à un accroissement de la mortalité.

Grippe grave et grossesse

La grossesse constitue un facteur de risque de grippe connu depuis de nombreuses années. Les données épidémiologiques de la dernière pandémie grippale ont confirmé cette

notion [8–10]. En France, un groupe multidisciplinaire coordonné par A. Mignon a mis en place un registre spécifique dont l'objectif était de décrire les caractéristiques épidémiologiques de la cohorte française de femmes enceintes grippées. Les données de ce registre ont été récemment publiées [11]. Pendant la période de pandémie 2009–2010, 315 femmes enceintes avec un diagnostic confirmé de grippe ont été répertoriées dans ce registre. Parmi elles, 111 ont été hospitalisées dans des services de gynéco-obstétrique et 40 en réanimation. Soixante-dix pour cent des formes graves concernaient le troisième trimestre. Cinquante pour cent des patientes hospitalisées en réanimation ont nécessité le recours à une ventilation invasive et 28 % à une assistance extracorporelle (ECMO). Trois patientes sont décédées. Parmi les nouveau-nés, 14 % ont été hospitalisés en néonatalogie pour prématurité et deux sont décédés. La gravité du pronostic était associée à la présence de comorbidités et au retard de mise en route du traitement antiviral. Ces données confirment les observations rapportées par d'autres groupes à travers le monde même si le pronostic dans cette série semble globalement moins sombre. La mise en route sans délai du traitement semble être un point très important de la prise en charge sur ce terrain.

Co-infections bactériennes

Outre le taux d'attaque élevé chez les sujets jeunes et d'âge moyen, une des particularités des pandémies grippales est la fréquence des surinfections bactériennes, responsables d'une surmortalité. Elles intéressent en moyenne un tiers des cas de formes graves [12]. Classiquement, elles apparaissent d'emblée (co-infection) ou de manière retardée jusqu'à deux semaines après l'infection virale (surinfection) [13]. Les principales bactéries impliquées sont :

- *Streptococcus pneumoniae*, le plus fréquent, notamment lors de l'épidémie de 1918 et de 2009 ;
- *Staphylococcus aureus*, surtout durant l'épidémie de 1957–58 et en 2003–2004 aux États-Unis (souches méticilline-résistante) ;

Tableau 3 Étiologies et principales caractéristiques des co-infections bactériennes observées en France dans le registre Reva-Grippe-SRLF au cours de la pandémie A(H1N1)v 2009

Étiologie microbienne	n (pourcentage) ^a	Âge (ans)	Absence de comorbidité	Immunodépression	SAPS 3	Choc (%)	Ventilation invasive (%)	ECMO (%)	Décès (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59 (46 %)	44 ± 15	22 (37 %)	8 (14 %)	52 ± 15	37	63	10	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (20 %)	40 ± 19	8 (31 %)	6 (23 %)	60 ± 18	46	92	11	15
Streptocoque β-hémolytique	11 (9 %)	43 ± 14	4 (36 %)	2 (18 %)	66 ± 22	63	91	9	36
<i>Haemophilus influenzae</i>	14 (11 %)	44 ± 16	1 (7 %)	7 (50 %)	49 ± 17	28	57	7	36
Autres ^d	17 (13 %)	50 ± 19	3 (18 %)	12 (71 %)	70 ± 25	47	76	12	47 ^b
Cas documentés	127	44 ± 17	38 (30 %)	35 (28 %)	57 ± 19	42	72	12	22
Cas probables	42	51 ± 16	7 (17 %)	14 (33 %)	56 ± 20	31	43	5	21
Total ^c	169	46 ± 17	44 (26 %)	49 (29 %)	57 ± 19	39	65	10	22

^a Pourcentage sur les 127 patients ayant une co-infection documentée à l'admission en réanimation.

^b Dont 5/6 infections à pyocyanique.

^c Incluant 127 cas d'infection documentée et 42 probables.

^d Entérobactéries (n = 7), bacille pyocyanique (n = 6), streptocoque (n = 1), anaérobie (n = 1), méningocoque (n = 1), légionelle (n = 1).

- *Streptococcus haemolyticus* ;
- plus rarement, *Haemophilus influenzae*.

La sévérité de l'infection bactérienne secondaire est déterminée par une interaction complexe entre le virus, la bactérie et l'hôte. L'effet cytopathogène du virus entraîne une altération de la barrière épithéliale, augmentant ainsi l'adhérence bactérienne et la colonisation par des pathogènes respiratoires [13,14]. Le virus *influenza* altère également l'immunité innée locale, par une dysfonction des polynucléaires neutrophiles favorisant l'infection [12], et par le recrutement de lymphocytes et de macrophages au niveau du poumon, entraînant le relargage important d'IL-10, ce qui diminue la défense antibactérienne [15].

Au cours de la pandémie A(H1N1), les séries américaines retrouvent une co-infection dans 29 % des cas mortels, majoritairement à *S. pneumoniae* [16,17]. Une infection à *S. aureus* ou *S. pyogenes* (bêta-hémolytique du groupe A) semble associée à un pronostic particulièrement défavorable, probablement en raison de l'association à un choc toxinique ; les co-infections à *S. pyogenes* sont grevées d'une mortalité particulièrement élevée, allant jusqu'à 70 % [17,18].

Les données issues de la cohorte Reva-Grippe-SRLF sont concordantes (Tableau 3). Parmi les 565 patients enregistrés durant l'hiver 2009–2010, 30 % avaient une infection bactérienne documentée (75 %) ou probable à l'admission en réanimation ; ce taux s'élève cependant à près de 50 % si l'on ne considère que les patients n'ayant pas reçu d'antibiotique préalablement à l'admission [19]. La majorité des infections était due à un pneumocoque (46 % des cas documentés), suivi des staphylocoques dorés (20 %), avec quelques rares souches méticilline-résistantes d'origine communautaire ; une dizaine de cas d'infection à streptocoque bêta-hémolytique ont été observés, dont quatre décès.

Les pathologies associées et la mortalité diffèrent sensiblement selon ces étiologies microbiennes ; la mortalité la plus élevée est cependant observée parmi les malades ayant une infection à bacille à Gram négatif, notamment pyocyanique, généralement associée à des comorbidités majeures. Les co-infections à *S. aureus* et *S. pyogenes* sont associées à la plus grande gravité respiratoire, tandis que les cas « probables » ont une gravité moindre que les cas microbiologiquement documentés. Globalement, et bien que la mortalité des malades ayant une infection documentée soit légèrement supérieure (22 vs 20 %), les caractéristiques des patients infectés ne diffèrent pas de celles de l'ensemble de la cohorte. En pratique clinique, il est en effet très difficile de distinguer une forme grave de pneumonie virale isolée d'une forme associée à une surinfection bactérienne. Les nouveaux biomarqueurs comme la procalcitonine semblent être intéressants dans ce contexte, permettant notamment de réduire rapidement l'antibiothérapie en raison de sa bonne valeur prédictive négative [19].

Ventilation mécanique et assistance respiratoire extracorporelle

En octobre 2009, un groupe d'experts du réseau Reva a rédigé des recommandations concernant la ventilation des patients grippés les plus graves (<http://revaweb.org/VNI.php>). Ces recommandations ont été validées et largement diffusées par les sociétés savantes (SRLF, Société française d'anesthésie-réanimation, Société de pneumologie de langue française). Pour ce qui est de la ventilation mécanique conventionnelle, les propositions étaient directement inspirées du protocole testé dans l'étude « ExPress », qui associait un volume courant de 6 ml/kg et une pression expiratoire positive (PEP) permettant de maintenir la pression de plateau entre 28 et 30 cmH₂O [20]. Cette stratégie paraissait particulièrement adaptée aux SDRA très sévères avec atteinte radiologique diffuse et hypoxémie très profonde tels que décrits dans les premières publications sur les formes graves de grippe H1N1 [21,22]. La gravité et la rapidité évolutive de l'hypoxémie observée chez certains patients atteints de grippe ont relancé le débat sur les techniques de sauvetage dont notamment l'ECMO. Le groupe de l'ANZICS (Australian and New Zealand Intensive Care Society) a rapporté très tôt des résultats encourageants qui ont très certainement contribué à un certain engouement pour cette technique [21]. Les recommandations du groupe d'experts du réseau Reva proposaient de la réserver aux patients restant très profondément hypoxémiques ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg) malgré une optimisation de la PEP et l'utilisation de techniques adjuvantes simples du traitement de l'hypoxémie telles que décubitus ventral et oxyde nitrique (NO) inhalé.

Dans la cohorte Reva-Grippe-SRLF, 341 (82 %) des 417 patients ventilés présentaient un SDRA. Environ 10 % des patients ventilés ont été placés sous ECMO, ce chiffre est comparable aux données rapportées par l'ANZICS (11 %) [21]. Une analyse préliminaire des données ventilatoires a été réalisée sur un sous-groupe de 180 patients atteints de SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 : 128 \pm 47$ mmHg, moyenne \pm ET). La majeure partie de ces malades était curarisée (59 %), et 71 % d'entre eux recevaient un traitement vasopresseur. Quarante-six pour cent d'entre eux recevaient du NO inhalé, 38 % ont été mis en décubitus ventral et 17 % ont justifié la mise en place d'une ECMO. La mortalité en réanimation était de 31 % et la durée de séjour en réanimation était de 24 ± 19 jours. Les malades du groupe ECMO étaient significativement plus jeunes et plus graves avec une mortalité qui atteignait 38 %. Il est intéressant de noter que le premier jour, la pression de plateau proche de 27 cmH₂O était identique dans les deux groupes pour un volume courant significativement plus faible pour les patients en ECMO ($4,5 \pm 2,3$ versus $6,7 \pm 1,1$ ml/kg) et une PEP significativement plus élevée ($12,9 \pm 3$ versus $10,5 \pm 4$ cmH₂O). Ces observations préliminaires demandent une confirmation sur un groupe

plus large de patients. Elles suggèrent que les cliniciens avaient réduit au maximum le volume courant et augmenté la PEP avant de recourir à l'ECMO. Ce retour d'expérience sur les formes graves de SDRA liées à la grippe A(H1N1) documente la faisabilité et suggère un intérêt potentiel de l'ECMO chez les patients restant très profondément hypoxémiques malgré une optimisation de la ventilation. Cependant, comme récemment souligné par Hubmayr et Farmer, les expériences accumulées à l'occasion de cette pandémie ne constituent en rien une preuve du bénéfice de l'ECMO [23]. Le débat sur la place de la ventilation par oscillations à haute fréquence dans cette indication se pose dans les mêmes termes [24].

Corticothérapie

La place de la corticothérapie au cours du SDRA reste un sujet controversé. Alors qu'il n'existe pas de recommandations dans ce sens ni de preuve d'un éventuel effet bénéfique, de nombreux patients atteints de forme grave d'infection grippale reçoivent une corticothérapie. Ainsi, les données rapportées par les Australiens et les Canadiens concernant les formes graves de grippe H1N1 2009 font état d'une corticothérapie chez respectivement 18 et 40 % des patients [8,25]. Il faut cependant distinguer, au sein de cette population de patients, ceux chez qui la corticothérapie est motivée par une affection sous-jacente (maladie inflammatoire chronique, transplanté) ou une circonstance clinique particulière de ceux chez qui elle n'est motivée que par le SDRA grippal. Nous avons, au sein des patients du registre Reva-Grippe-SRLF, isolé une cohorte de 208 patients placés sous ventilation mécanique pour SDRA et indemnes d'affection chronique ou d'une décompensation d'affection aiguë (asthme aigu grave, décompensation d'insuffisance respiratoire chronique obstructive) justifiant une corticothérapie ou d'une affection pouvant interférer avec le diagnostic de SDRA (insuffisance cardiaque) [26]. Quatre-vingt-trois (40 %) de ces 208 patients ont reçu une corticothérapie à la dose médiane (percentiles : 25–75) de 270 mg (200–400) d'équivalent hydrocortisone débutée dans les 14 jours suivant l'initiation de la ventilation mécanique. Le délai médian entre ventilation mécanique et initiation de la corticothérapie était d'un jour (0–6). La durée médiane de traitement était de 11 jours (6–20). La mortalité en réanimation des patients ayant reçu une corticothérapie était plus élevée (33,7 vs 16,8 % ; hasard ratio [HR] : 2,4 ; IC 95 % : [1,3–4,3] ; $p = 0,004$). Après ajustement tenant compte du délai d'initiation de la corticothérapie relative au début de la ventilation, des variables pronostiques et du score de propension à l'administration du traitement, la mortalité analysée par modèle de Cox restait significativement plus élevée dans le groupe traité (HR : 2,8 ; IC 95 % : [1,5–5,4] ;

$p = 0,002$), de même qu'en cas de score SAPS 3 supérieur à 50, de nécessité d'un traitement vasopresseur et de présence d'une immunodépression. L'administration précoce de corticoïdes (≤ 3 jours) apparaissait particulièrement à risque accru de mortalité. Ces données sont concordantes avec celles de la cohorte européenne rapportée par le groupe de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [27] (où cependant l'augmentation de mortalité associée à la corticothérapie n'apparaissait pas significative) et avec celles, récemment publiées, issues d'une cohorte coréenne [28].

Aspects organisationnels

Afin de faire face à la pandémie, la France s'est préparée dès le deuxième semestre 2009 en tenant compte de l'existant en termes d'organisation territoriale des soins et des données épidémiologiques issues de l'expérience de l'hémisphère sud [8]. Les CHU, répartis dans les sept zones de défense (ZDD), étaient considérés comme des centres de références avec parmi eux un certain nombre de laboratoires de virologie habilités au diagnostic de grippe H1N1. Le pourcentage important de recours à l'ECMO en Australie (11 % des grippés en réanimation) a conduit les autorités à proposer l'achat de machines dédiées en plus de ventilateurs conventionnels. Ce matériel a été réparti dans les différentes ZDD. Après une concertation avec un groupe d'experts médicaux, les autorités sanitaires ont décidé de fixer un seuil de déprogrammation correspondant à « 15 % d'activité grippe ». L'idée était de proposer une réduction de l'activité de chirurgie programmée dès que plus de 15 % des lits de réanimation étaient occupés par des patients grippés dans le but de libérer des lits de réanimation mais également d'hospitalisation conventionnelle. Ces recommandations ont été basées en grande partie sur l'extrapolation des observations rapportées par le groupe de l'ANZICS [8]. Pendant l'hiver austral 2009, 722 patients ont été admis dans les réanimations australiennes et néozélandaises pour une forme grave de grippe dont la durée médiane de séjour en réanimation était de sept jours, totalisant ainsi plus de 8 800 lits/jours, soit environ 350 lits/jour par million d'habitants. Soixante-quatre pour cent de ces malades ont nécessité un recours à une ventilation invasive pour une durée médiane de huit jours. Le pourcentage maximal de lits occupés avec des malades grippés en Australie et en Nouvelle-Zélande, estimé grossièrement dans cette étude, variait de 9 à 19 %. Un des objectifs du registre Reva-Grippe-SRLF était d'évaluer l'impact de la pandémie sur l'activité des services de réanimation. Les données collectées pendant plus de trois semaines, dans 69 réanimations appartenant à des hôpitaux universitaires ou non, ont permis de calculer précisément le taux d'occupation, semaine par semaine, lié aux malades grippés (taux d'occupation lié à la grippe [TOG]). Le TOG médian était de 5,5 % (4–6 %)

pour les centres hospitaliers généraux (CHG) et de 9 % (8–10%) pour les centres hospitalo-universitaires (CHU) reflétant ainsi l'organisation territoriale qui avait mis les CHU en première ligne du dispositif. Au sein de chacune des ZDD, nous avons observé des pics de TOG bien supérieurs à 15 % alors qu'aucune déprogrammation n'a été signalée. L'analyse par ZDD montre un décalage dans le temps des pics de TOG d'une zone à l'autre. La pandémie a donc généré une activité dépassant ponctuellement largement les prévisions, alors que le nombre total de malades grippés est resté assez proche de ce qui était attendu. Ces résultats suggèrent qu'une pandémie plus importante nécessiterait un autre schéma d'organisation sanitaire avec une répartition plus homogène entre les CHU et les établissements non universitaires.

Conclusion

Le registre Reva-Grippe-SRLF a permis de colliger de très nombreuses données sur les formes graves de grippe H1N1 2009 et sur l'impact de la pandémie sur le fonctionnement des services de réanimation. Ces données ont, pour l'essentiel, confirmé ce qui avait été rapporté par le groupe de l'ANZICS et les Canadiens. Elles ont permis de préciser l'épidémiologie et l'impact des co-infections bactériennes, de montrer la bonne application des recommandations de ventilation protectrice au cours du SDRA, de préciser la faisabilité et les résultats de l'ECMO dans les formes les plus graves et d'analyser l'impact clinique de la corticothérapie.

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier la Société de Réanimation de Langue Française pour son soutien, et l'ensemble des collègues ayant participé à Reva-Grippe-SRLF.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Fuhrman C, Bonmarin I, Bitar D, et al (2010) Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Epidemiol Infect* 1–8
2. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al (2009) Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 361:1945–52
3. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al (2011) A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Clin Infect Dis* 52:301–12
4. Diaz E, Rodriguez A, Martin-Loeches I, et al (2011) Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest* 139:382–6

5. Nave H, Beutel G, Kielstein JT (2011) Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. *Lancet Infect Dis* 11:14–5
6. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al (2010) Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill* 15
7. Gordon CL, Johnson PD, Permezel M, et al (2010) Association between severe pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin Infect Dis* 50:672–8
8. Webb SA, Pettila V, Seppelt I, et al (2009) Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 361:1925–34
9. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA (2010) Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 362:27–35
10. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al (2009) H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374:451–8
11. Dubar G, Azria E, Tesniere A, et al (2010) French experience of 2009 A(H1N1)v influenza in pregnant women. *PLoS One* 5(10):pii:e13112
12. McCullers JA (2006) Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 19:571–82
13. van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M, et al (2006) Involvement of the platelet-activating factor receptor in host defense against *Streptococcus pneumoniae* during postinfluenza pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290:L194–L9
14. Plotkowski MC, Puchelle E, Beck G, et al (1986) Adherence of type I *Streptococcus pneumoniae* to tracheal epithelium of mice infected with influenza A/PR8 virus. *Am Rev Respir Dis* 134:1040–4
15. Steinhäuser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, et al (1999) IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J Immunol* 162:392–9
16. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al (1959) Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 38:213–65
17. Merci de fournir la liste des auteurs]] (2009) Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1)—United States, May–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1071–4
18. Jean C, Louie JK, Glaser CA, et al (2010) Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 50:e59–e62
19. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, et al (2011) Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicenter study. *Intensive Care Medicine* DOI: 10.1007/s00134-011-2189-1[e-pub ahead of print]
20. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646–55
21. Davies A, Jones D, Bailey M, et al (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 302:1888–95
22. Estenssoro E, Rios FG, Apezteguia C, et al (2010) Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 182:41–8
23. Hubmayr RD, Farmer JC (2010) Should we “rescue” patients with 2009 influenza A(H1N1) and lung injury from conventional mechanical ventilation? *Chest* 137:745–7
24. Norfolk SG, Hollingsworth CL, Wolfe CR, et al (2010) Rescue therapy in adult and pediatric patients with pH1N1 influenza infection: a tertiary center intensive care unit experience from april to october 2009. *Crit Care Med* 38:2103–7
25. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 302:1872–9
26. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A, et al (2011) Early Corticosteroids in severe Influenza A(H1N1) pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*; published ahead of print on march 4, 2011 as doi:10.1164/rccm.201101-0135OC
27. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, et al (2011) Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med* 37:272–83
28. Sung-Han K, Sang-Bum H, Sung-Choel Y, et al (2011) Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A(H1N1) 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* published ahead of print on march 4