GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG
Retours d'expériences sur la pandémie H1N1
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

Facteurs prédictifs de l'évolution des formes graves : impact sur la prise en charge clinique

Charles-Edouard Luyt
Service de Réanimation
Institut de Cardiologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris
Université Pierre et Marie Curie, Paris 6
www.reamedpitie.com

UPMC PARIS UNIVERSITAS

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

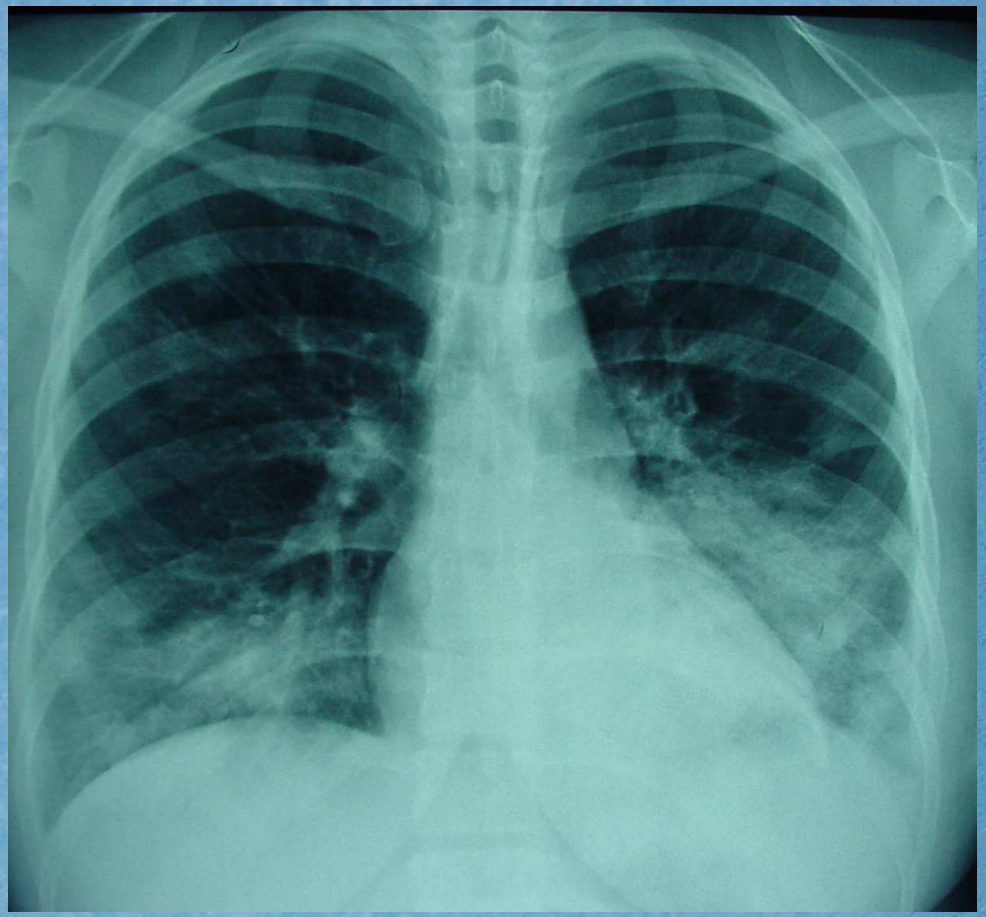
INSTITUT DE CARDIOLOGIE
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

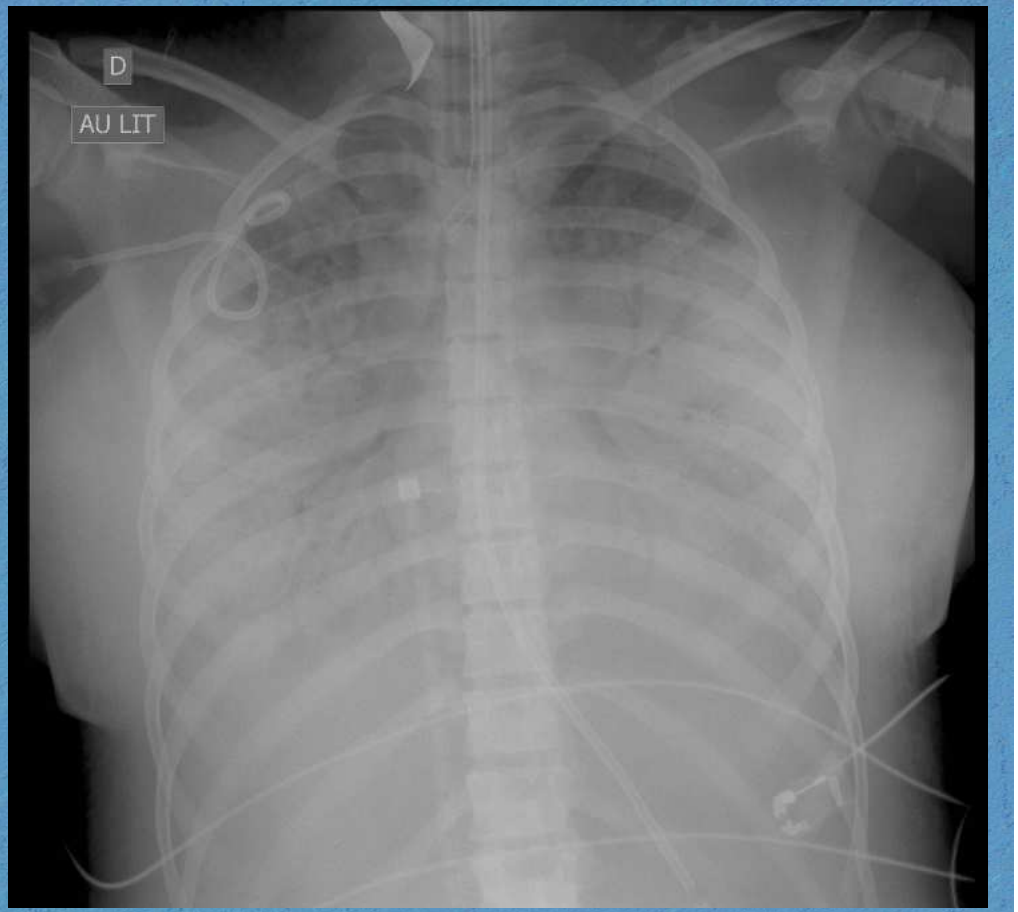
GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010



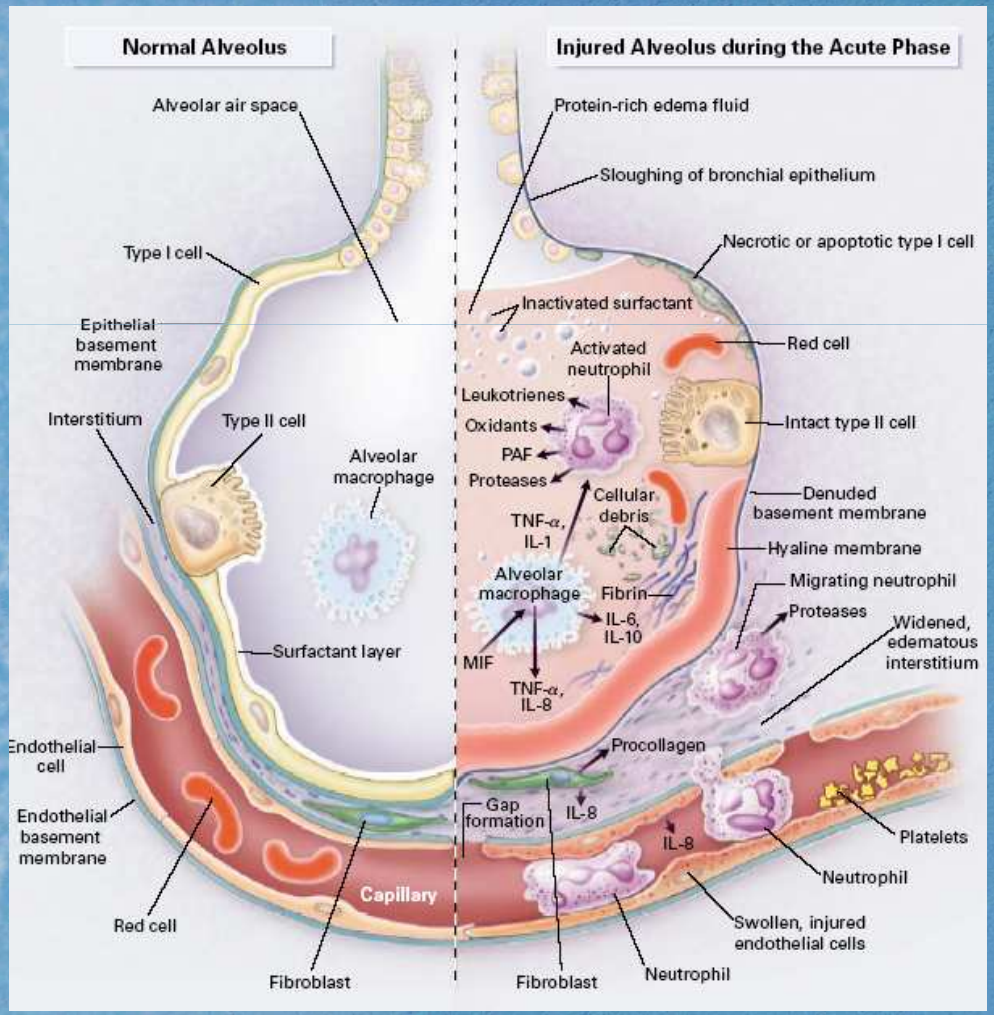


GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010



GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

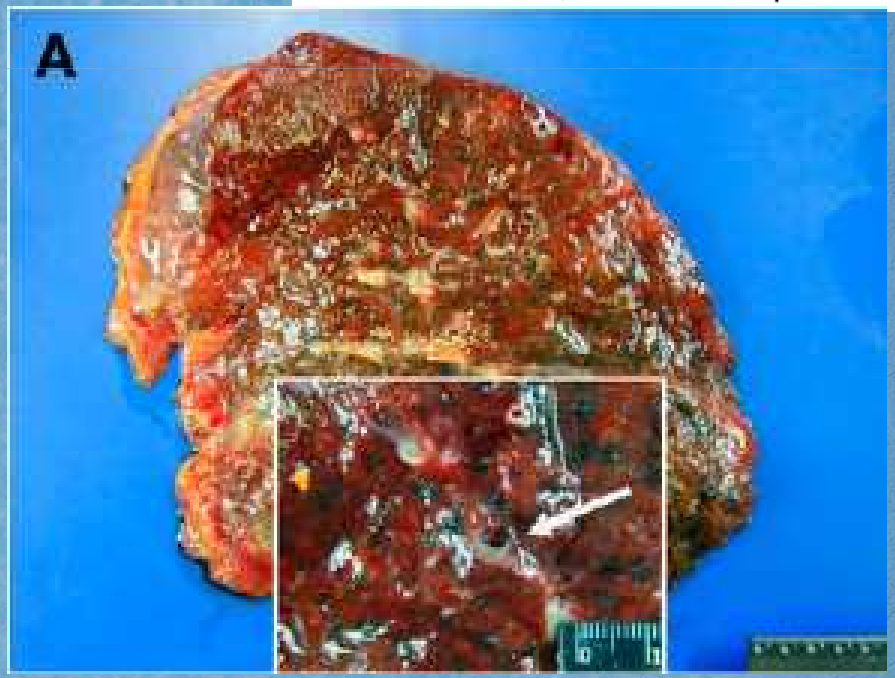
23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

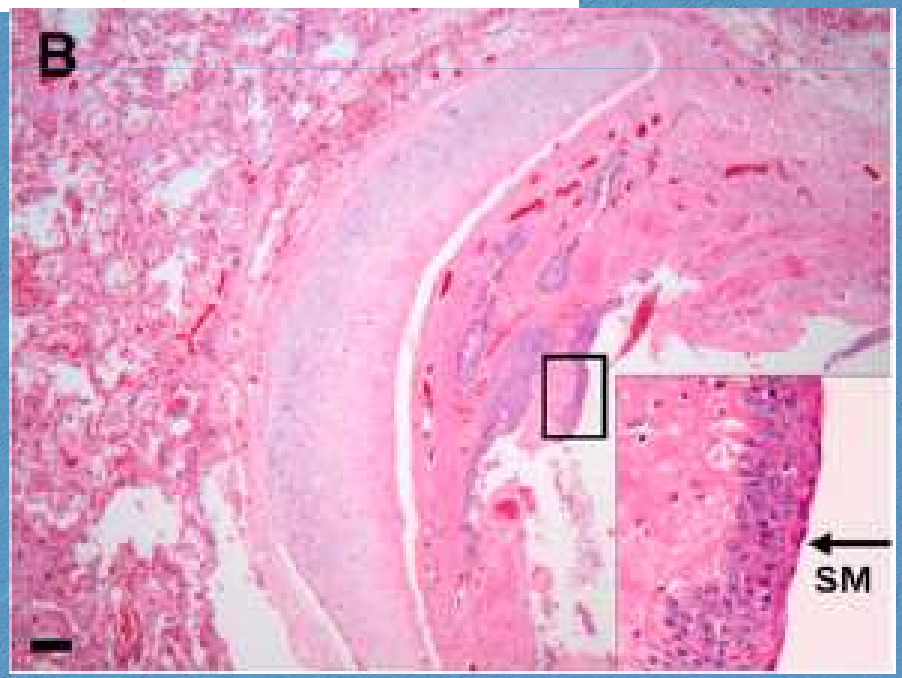
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection

Thais Mauad[1], Ludhmila A. Hajjar[2], Giovanna D. Callegari[1], Luiz F. F. da Silva[1], Denise Schout[3], Filomena R. B. G. Galas[2], Venancio A. F. Alves[1], Denise M. A. C. Malheiros[1], Jose O. C. Auler, Jr.[2], Aurea F. Ferreira[1], Marcela R. L. Borsato[1], Stephania M. Bezerra[1], Paulo S. Gutierrez[4], Elia T. E. G. Caldini[1], Carlos A. Pasqualucci[1,5], Marisa Dolhnikoff[1], and Paulo H. N. Saldiva[1]



Congestion



Métaplasie malpighienne

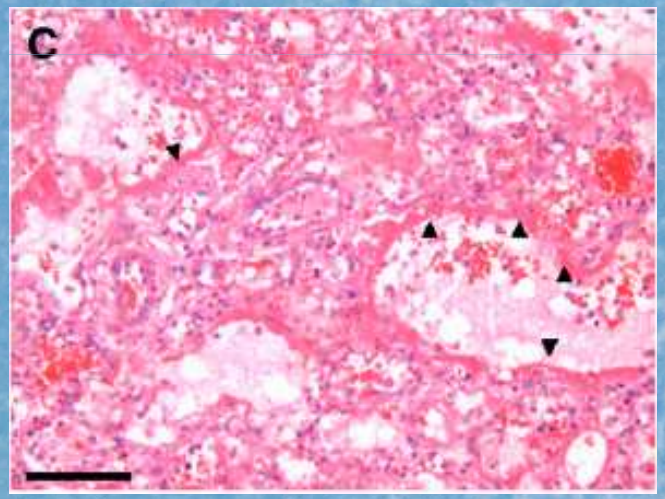
Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 72–79, 2010

GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

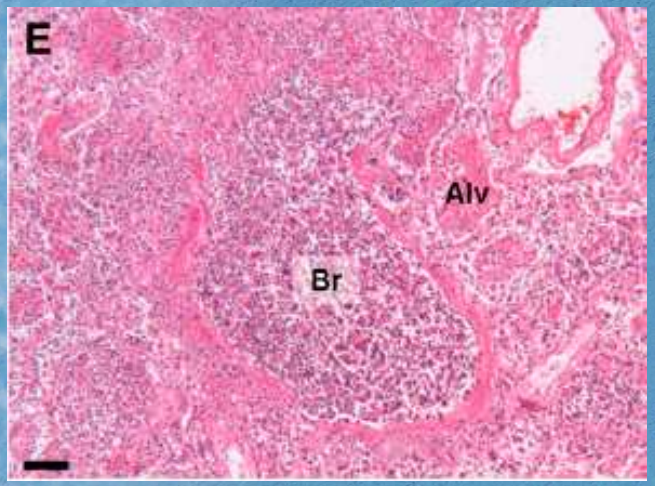
23e Rencontres du GEIG
Retours d'expériences sur la pandémie H1N1
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection

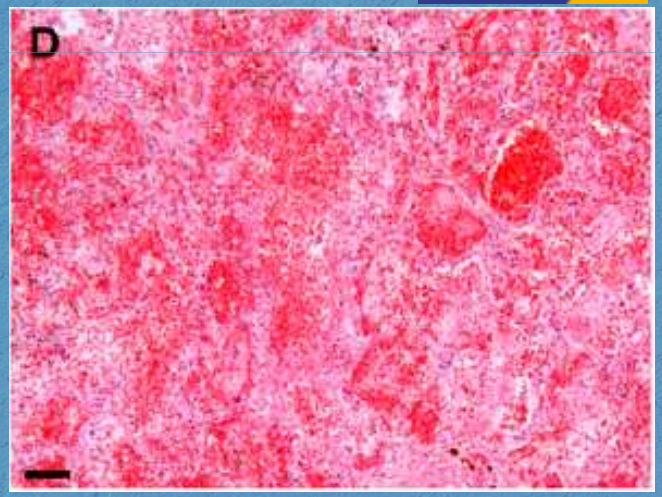
Thais Mauad[1], Ludhmila A. Hajjar[2], Giovanna D. Callegari[1], Luiz F. F. da Silva[1], Denise Schout[3], Filomena R. B. G. Galas[2], Venancio A. F. Alves[1], Denise M. A. C. Malheiros[1], Jose O. C. Auler, Jr.[2], Aurea F. Ferreira[1], Marcela R. L. Borsato[1], Stephania M. Bezerra[1], Paulo S. Gutierrez[4], Elia T. E. G. Caldini[1], Carlos A. Pasqualucci[1,5], Marisa Dolhnikoff[1], and Paulo H. N. Saldiva[1]



DAD + membranes hyaline



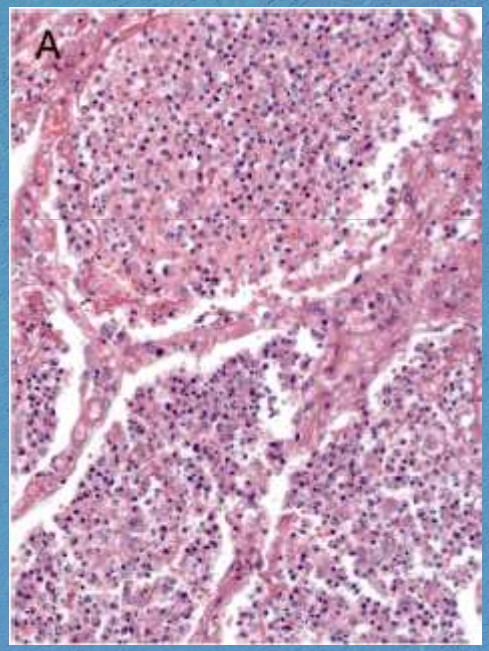
Bronchite nécrosante



Hémorragie intra-alvéolaire

Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 72–79, 2010

- Co-infection bactérienne
  - 20-25% des patient hospitalisés en réanimation
  - 26-38% des patients décédés
    - *Staphylococcus aureus* (MS, MR)
    - *Streptococcus pneumoniae*
    - *Streptococcus pyogenes*

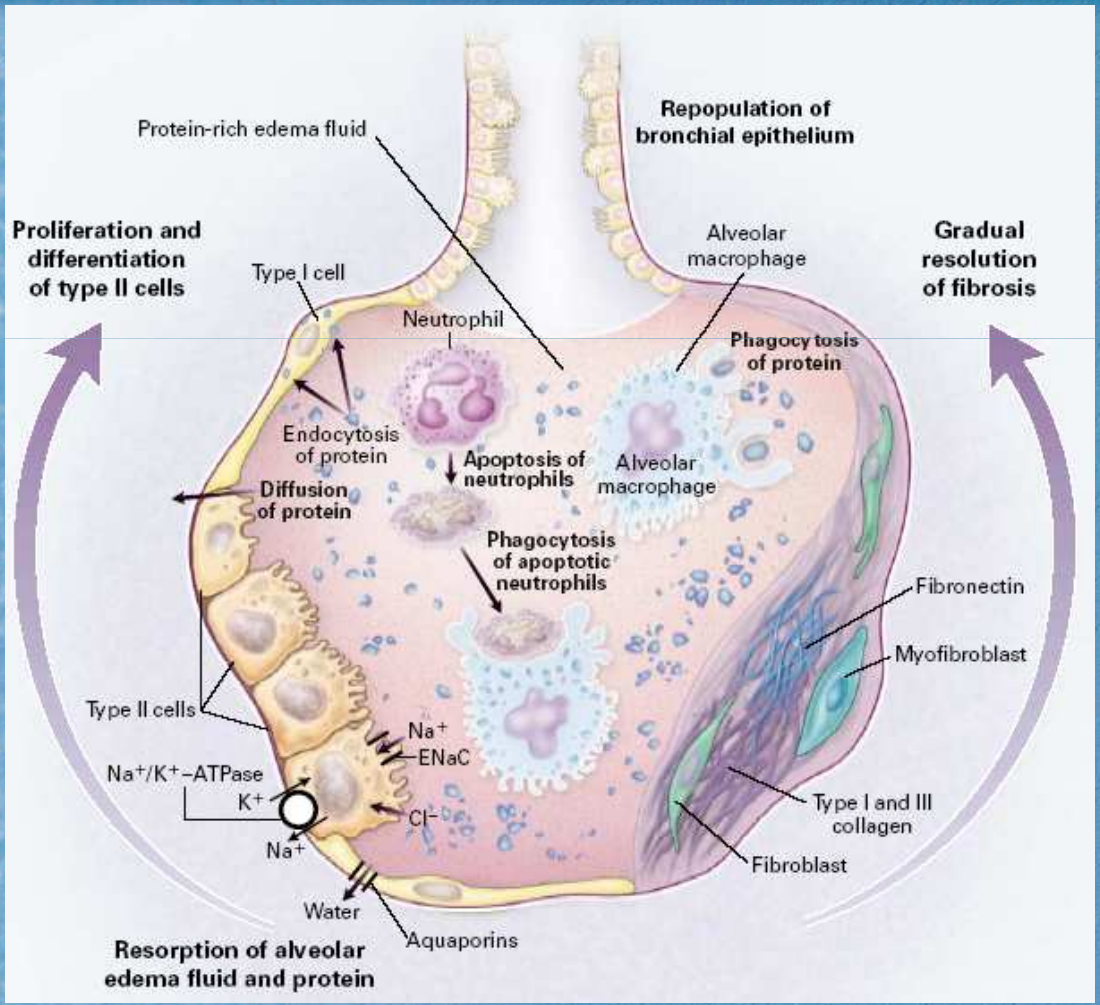


GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

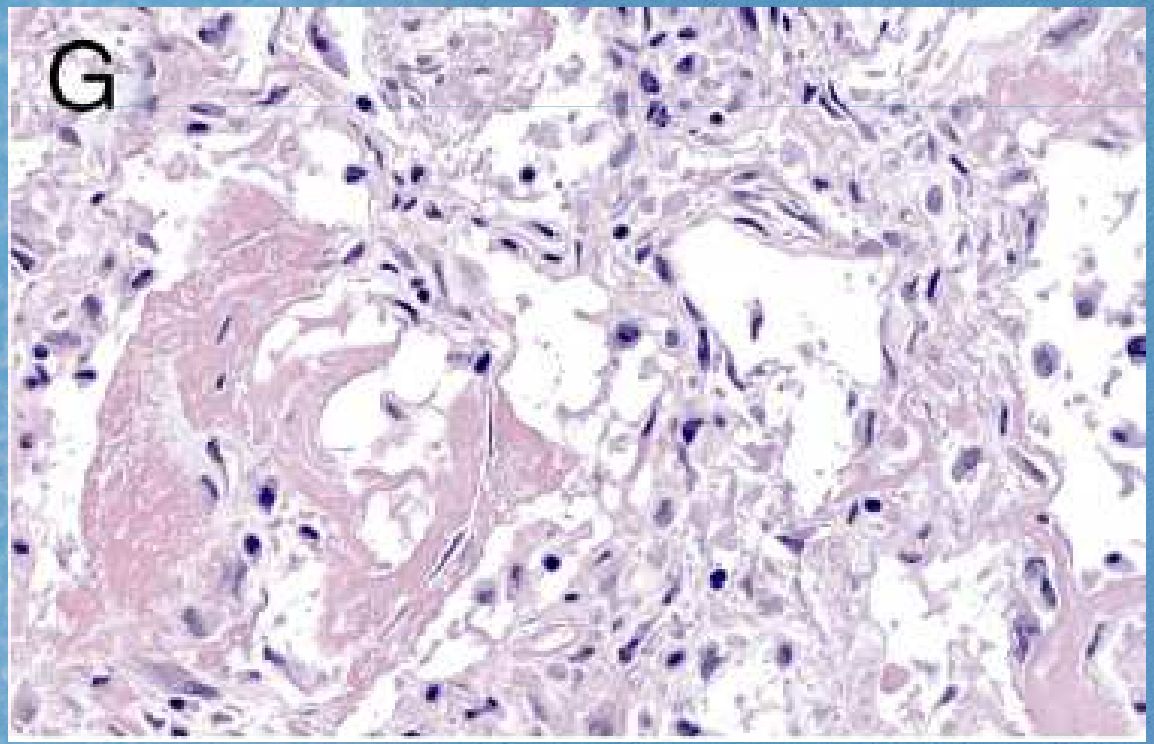
Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010



2009 Pandemic Influenza A (H1N1): Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States

Fibrose organisée, 28%



The American Journal of Pathology, Vol. 177, No. 1, July 2010

- Physiopathologie: résumé
  - Atteinte des voies aériennes distales (trachée et bronches)

… identique au tableau de grippe saisonnière

  - Mais avec aussi une atteinte alvéolaire (dommage et hémorragie alvéolaires)

… identique au tableau de grippe aviaire (H5N1)

  - Co-infection bactérienne pourrait expliquer, au moins en partie, la gravité de l'atteinte initiale et la mortalité
  - Evolution à long terme chez les survivants?

GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

JAMA

Factors Associated With Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Infection in California

JAMA

Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico

Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand

The ANZIC Influenza Investigators*

JAMA

Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada

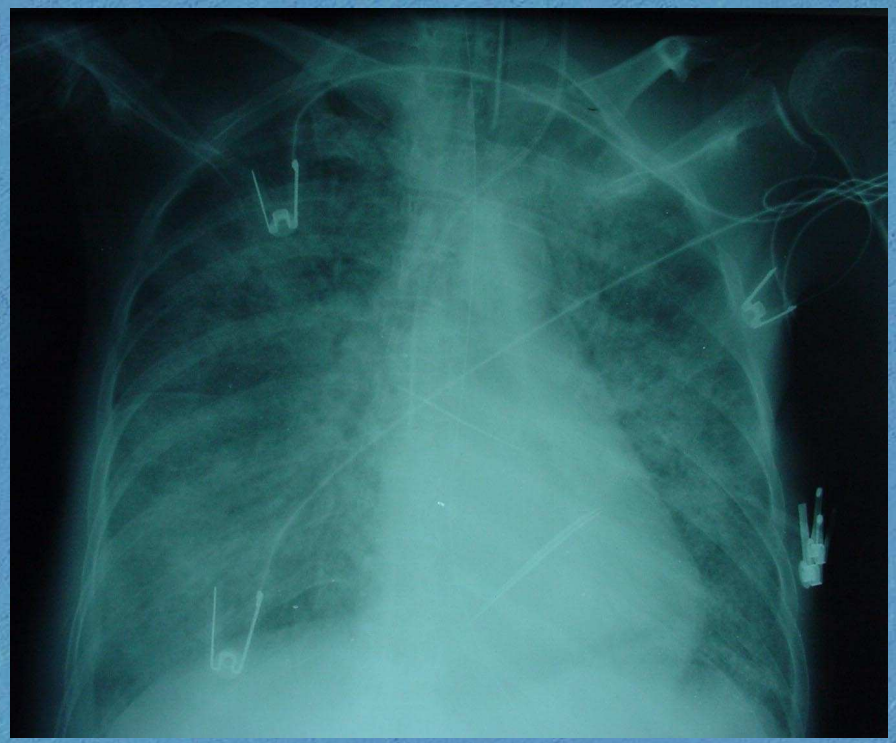
- Facteurs de risque
  - Age <5 ans, ≥ 65 ans
  - Grossesse
  - Maladie chronique (cardiaque, pulmonaire, neurologique, rénale, hépatique)
  - Obésité morbide
  - Diabète
  - Immunodépression
  - … mais 25 – 50% des patients avec une infection ayant développé une grippe H1N1 v2009 hospitalisés ou qui sont décédés n'avaient aucune comorbidité
  - Ethnie?

- Ethnie: facteur de risque?
  - Population indigènes semblent plus susceptibles
  - Pourrait être dû
    - Promiscuité
    - Maladie sous-jacente
    - Alcoolisme
    - Tabagisme
    - Retard accès aux soins
    - Facteurs génétiques non identifiés

GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe
23e Rencontres du GEIG
Retours d'expériences sur la pandémie H1N1
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

Comment traiter l'hypoxémie réfractaire?

- SDRA sévère
  - Ventilation protectrice
    - Petit volume courant (6 ml/kg du poids idéal)
    - Pression de plateau < 30 cm H2O
    - PEEP élevée
  - Thérapies de sauvetage
    - Manœuvres de recrutement
    - Décubitus ventral
    - NO
    - HFO
    - ECMO
    - (almitrine)

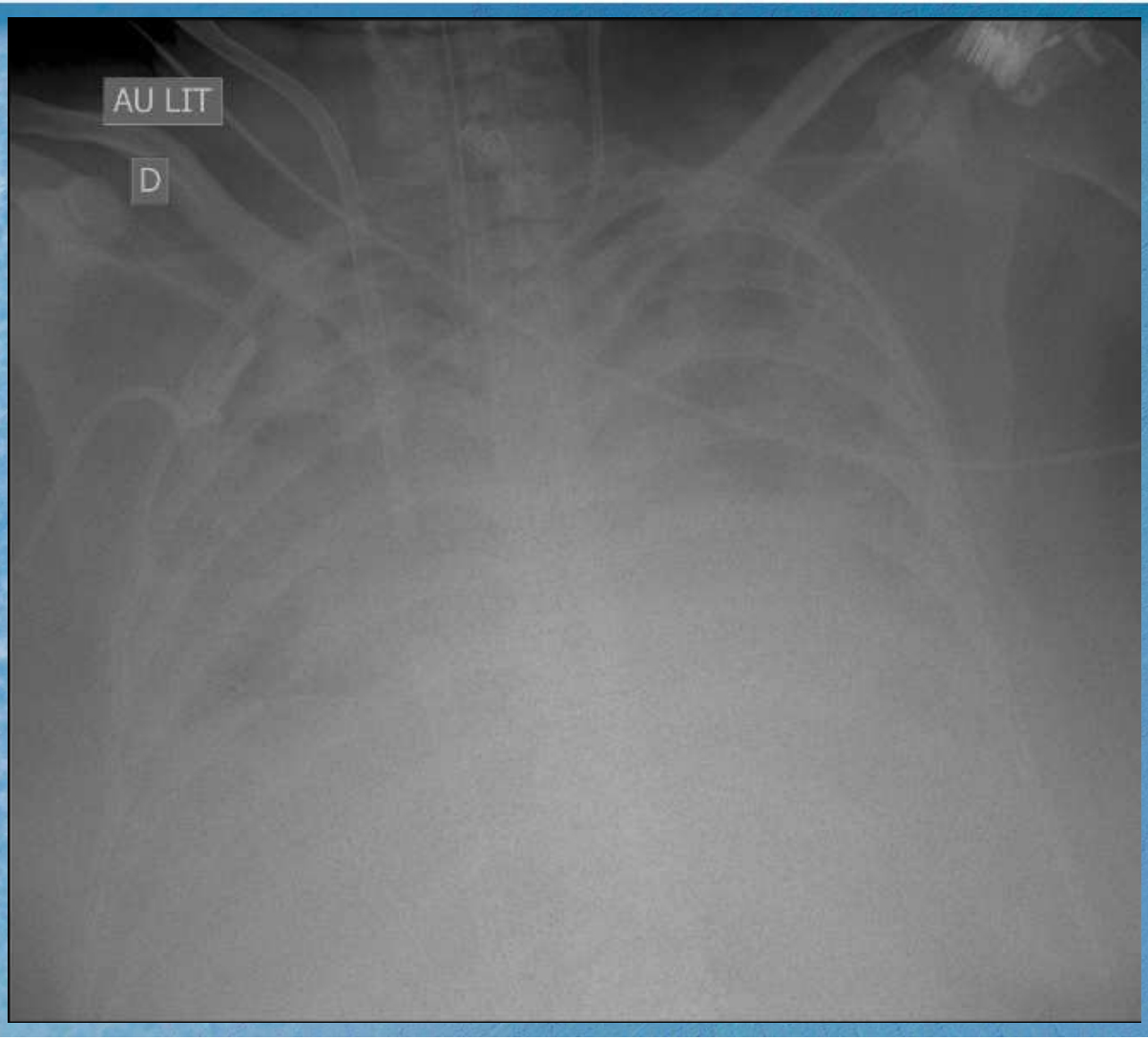


GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010



Recours à l'ECMO

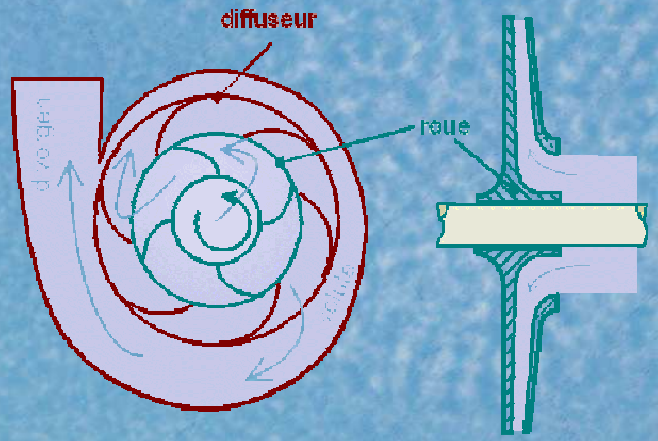
- Hypoxémie réfractaire : PaO2/FiO2 < 50, persistante
  - Malgré FiO2 > 80 % + PEP (≤ 20 cmH2O) telle que Pplat = 32 cmH2O + décubitus ventral +/- NOi
- Pression de plateau ≥ 35 cmH2O
  - Malgré PEP réduite à 5 cmH2O et VT réduit à sa valeur minimale (≥ 4 ml/kg PP) compatible avec un pH ≥ 7,15

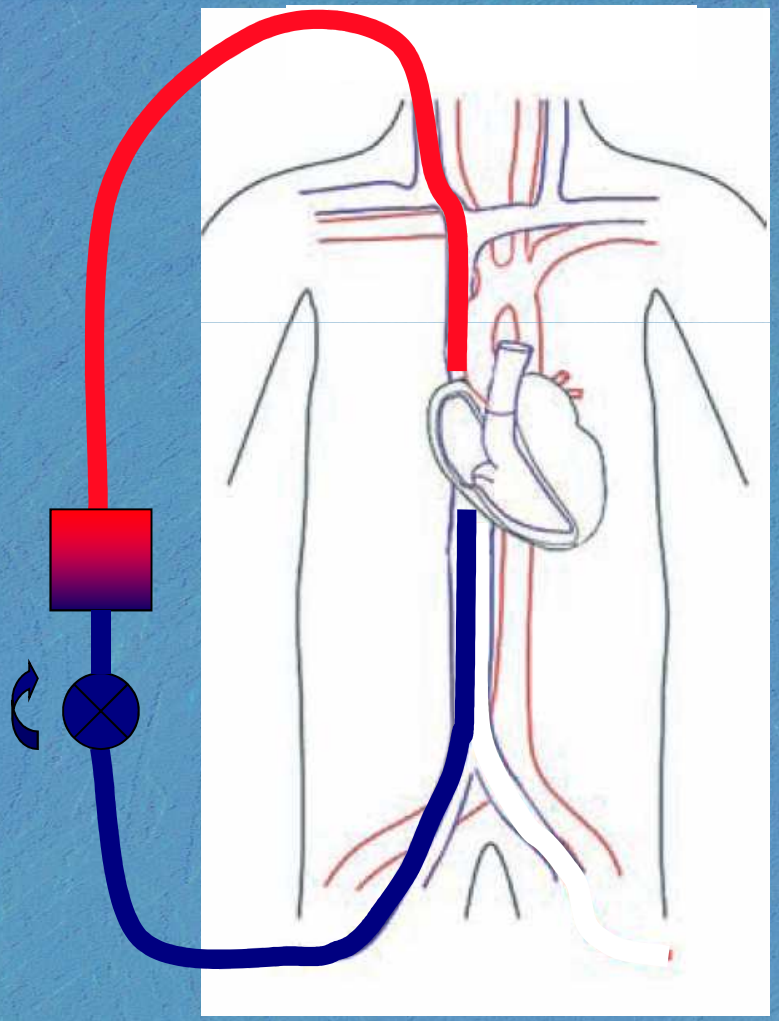
GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010





GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

GEIG
Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

23e Rencontres du GEIG

Retours d'expériences sur la pandémie H1N1

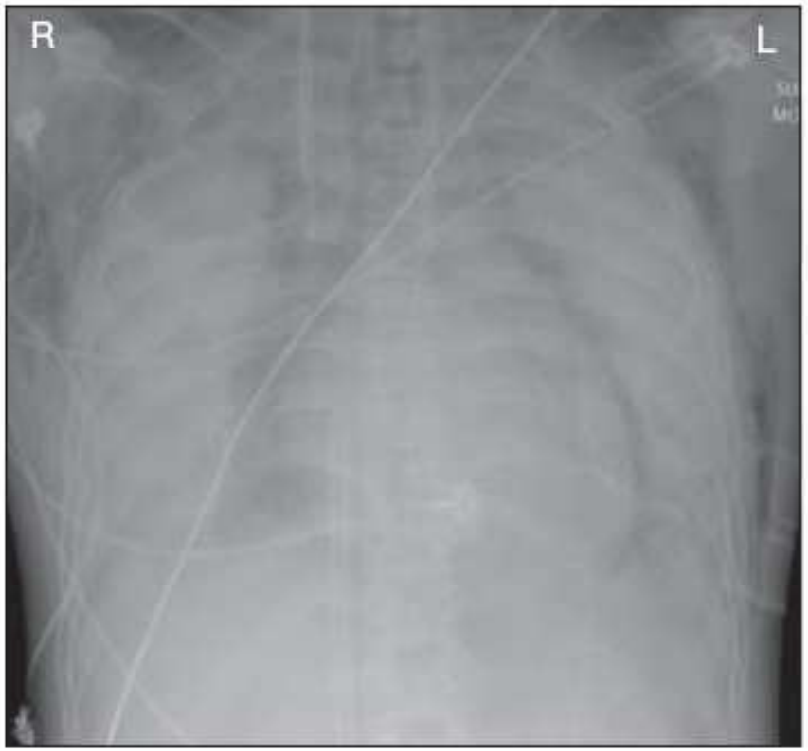
jeudi 25 et vendredi 26 novembre 2010

Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome

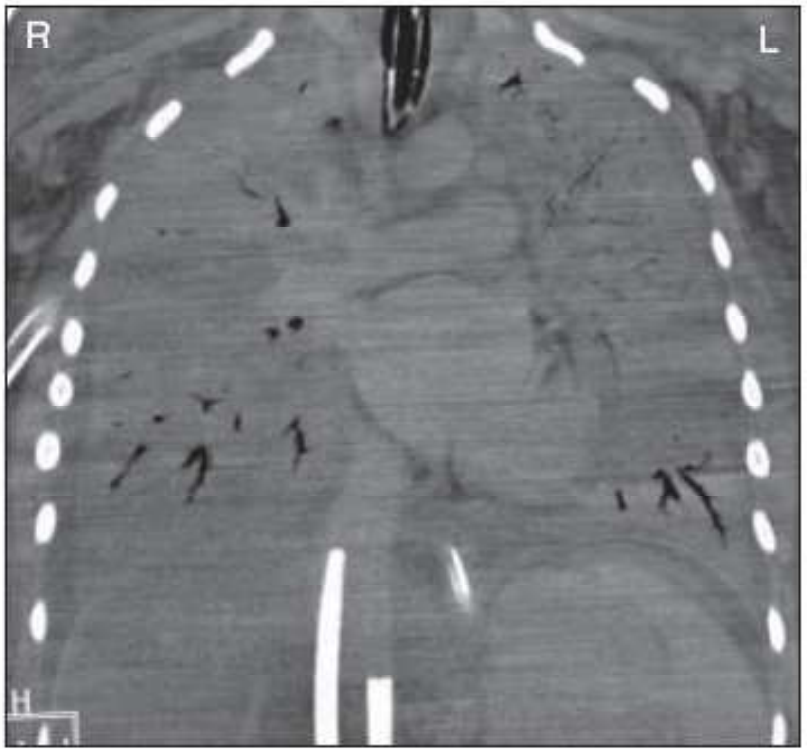
The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators*

JAMA. 2009;302(17)

Chest radiograph



Computed tomogram



Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators*

JAMA. 2009;302(17)

Figure 1. Flow Diagram of Patients Receiving Mechanical Ventilation for Suspected 2009 Influenza A(H1N1) Infection at ECMO Centers

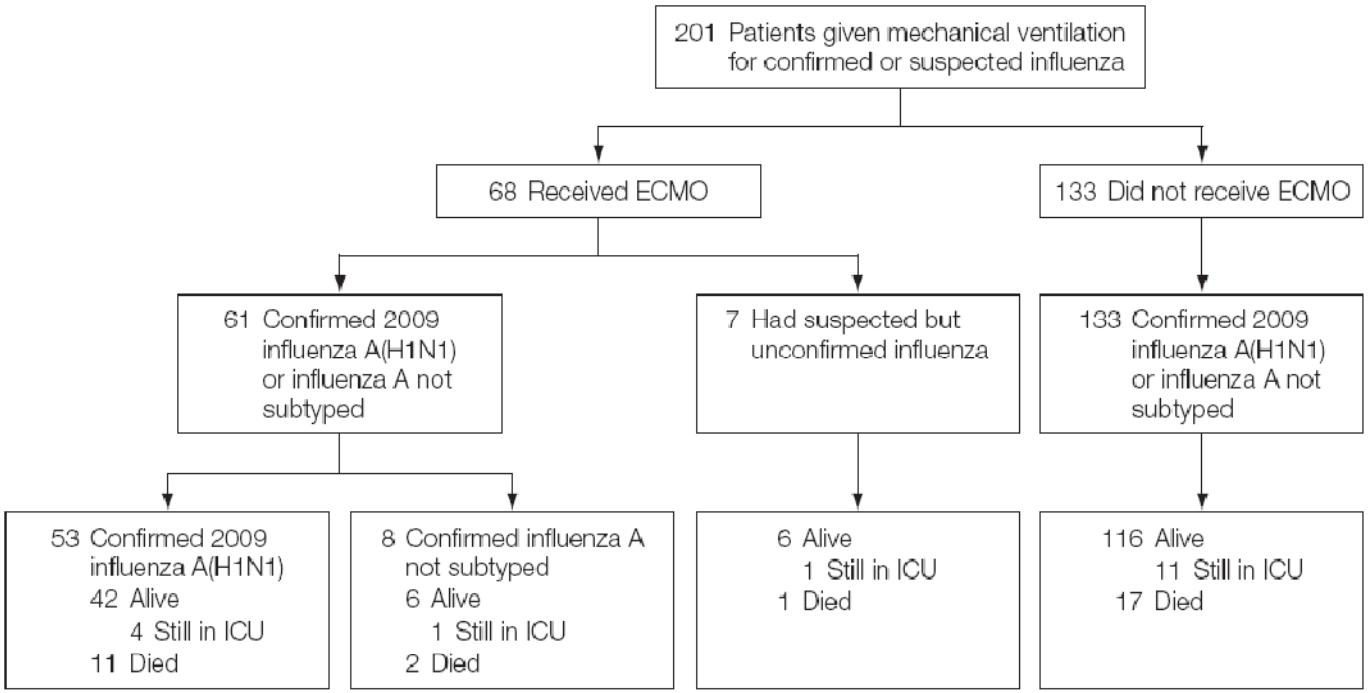


Table 1. Comparison of Patients With Influenza A Who Received ECMO and Those Who Received Mechanical Ventilation But Without ECMO at ECMO Centers[a]

Parameter	ECMO (n = 61)	Mechanical Ventilation But Without ECMO (n = 133)	*P* Value
Age, median (IQR), y	36 (27-45)	44 (31-54)	.02
Male sex	29 (48)	63 (47)	.54
BMI, median (IQR)	29 (23-36)	29 (24-37)	.92
Chronic lung disease	18 (30)	35 (26)	.64
APACHE III comorbidity[b]	5 (8)	30 (23)	.02
Pregnancy or postpartum	10 (16)	12 (9)	.21
Diabetes mellitus	9 (15)	23 (17)	.64
H1N1 positive	56 (92)	107 (80)	.05
At ICU admission			
Mechanical ventilation	53 (87)	117 (88)	.80
Vasopressor	35 (57)	46 (34)	.02
Renal replacement therapy	5 (8)	9 (7)	.95
Duration or length of stay, median (IQR), d			
Mechanical ventilation	18 (9-27)	8 (4-14)	.001
ICU	22 (13-32)	12 (7-18)	.001
Hospital	28 (15-43)	20 (13-31)	.07
Mortality			
in ICU	14 (23)	12 (9)	.01
in hospital	14 (23)	17 (13)	.06

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators* *JAMA. 2009;302(17)*

Table 2. Severity of ARDS Before Commencement of ECMO

Characteristics	2009 Influenza A(H1N1) Confirmed Infection (n = 53)	2009 Influenza A(H1N1) Suspected Infection (n = 15)	All Infections (N = 68)
Ventilation parameters, median (IQR)			
Lowest PaO_2/FIO_2 ratio	55 (48-65)	57 (45-62)	56 (48-63)
Highest FIO_2	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Highest PEEP, cm H_2O	18 (15-20)	15 (14-18)	18 (15-20)
Highest peak airway pressure, cm H_2O	36 (34-40)	34 (29-36)	36 (33-38)
Lowest pH	7.2 (7.1-7.3)	7.2 (7.1-7.3)	7.2 (7.1-7.3)
Highest $PaCO_2$, mm Hg	69 (54-86)	67 (61-73)	69 (54-83)
Highest tidal volume, mL/kg	5.6 (4.8-6.6)	5.7 (4.4-6.7)	5.6 (4.6-6.7)
Quadrants of radiograph infiltrate, No.	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)
Acute lung injury score[a]	3.8 (3.3-4.0)	3.5 (3.3-3.8)	3.8 (3.5-4.0)
Pneumothorax pre-ECMO, No. (%)	9 (17)	1 (7)	10 (15)
Rescue ARDS therapies used, No. (%)			
Recruitment maneuver	30 (66)	8 (66)	38 (67)
Prone positioning	11 (22)	1 (8)	12 (20)
High-frequency oscillation	3 (6)	0	3 (5)
Nitric oxide	19 (38)	1 (8)	20 (32)
Prostacyclin	12 (23)	2 (15)	14 (22)

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators* *JAMA. 2009;302(17)*

Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study

	ECMO (n = 9)	Without ECMO (n = 9)
Age, median (IQR), years	49 (26–57)	54 (43–60)
Male sex	3 (33)	4 (44)
BMI, median (IQR), kg/m^2	30 (25–30)	30 (24–35)
Time from onset of flu symptoms to ICU admission, median (IQR), days	4 (2–6)	3 (1–5)
SAPS II at ICU admission, median (IQR)	47 (30–52)	37 (33–48)
Lactate[a], median (IQR), mmol/l	4.9 (1.9–12.6)	1.7 (1.5–2.4)*
Pregnancy or postpartum	1 (11)	0
Diabetes mellitus	1 (11)	2 (22)
COPD	0	2 (22)
Congestive heart failure	1 (11)	0
Immunosuppressant medications	1 (11)	0
Cancer	2 (22)	2 (22)
At ICU admission		
Mechanical ventilation	7 (78)	3 (33)
Vasopressor	6 (67)	2 (22)
Renal replacement therapy	3 (33)	1 (11)

	Cas confirmés H1N1 (N=557)	Décès (N=114)
Age	47 ±16	53±17
Grossesse	26 (4.7%)	2 (1.8%)
IMC >30	162 (28.1%)	34 (30.6%)
Pas de facteur de risque	157 (28.2%)	20 (18%)
Asthme/BPCO	170 (30.8%)	25 (22.5%)
Diabète	68 (12%)	16 (14%)
Ins Cardiaque	57 (10.2%)	14 (12.6%)
Immunodépression	131 (23.5%)	49 (44.1%)
Symptômes avant hosp. (j)	4 [2-7]	4
SDRA	331 (59.4%)	97 (87.4%)
Co-infection bactérienne	151 (27%)	36 (32.4%)
ECMO	63 (11.3%)	24 (21.6%)

	VM (n=149)	ECMO (n=31)
Age	49 ± 14	39 ± 14
SAPS 3	56 ± 16	65 ± 17
PaO2/FiO2	131 ± 46	112 ± 48
Immunodéprimé	28%	23%
Obésité (BMI>30 kg/m²)	32%	39%
Grossesse	3%	13%
Durée de VM	19 ± 15	28 ± 22
Mortalité	29.5%	38.5%

Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study

	ECMO ($n = 9$)	Without ECMO ($n = 9$)
Duration or length of stay, median (IQR), days		
Mechanical ventilation	27 (20–31)	12 (8–38)
ICU	28 (21–33)	13 (8–48)
Hospital	28 (21–40)	28 (8–50)
Mortality		
ICU	5 (56)	5 (56)
Hospital	5 (56)	5 (56)
Corticosteroids for ARDS	5 (56)	3 (33)
Cause of death		
Intractable respiratory failure	2 (22)	1 (11)
Multiorgan failure	3 (33)	4 (44)

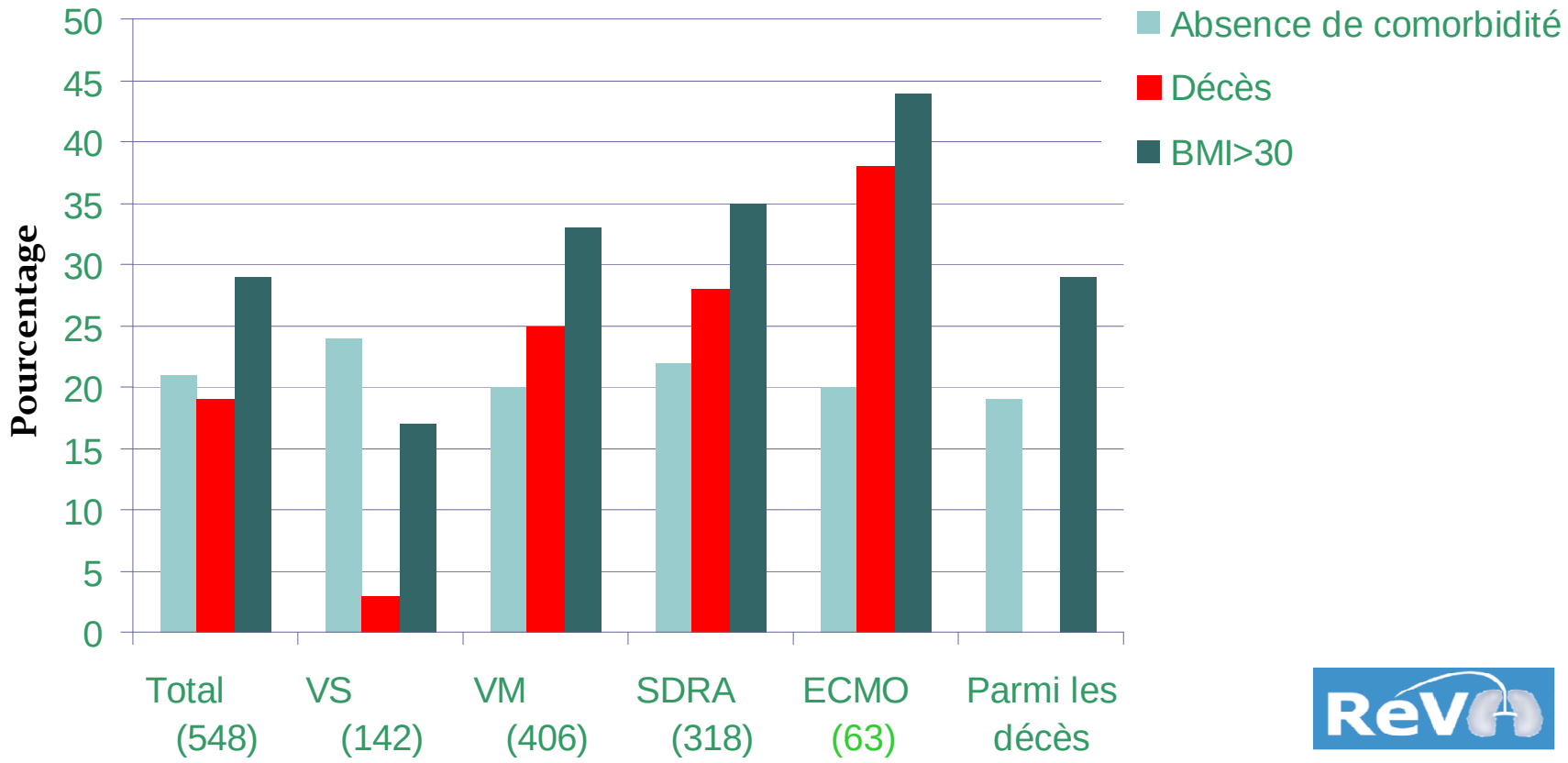
Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators*
JAMA. 2009;302(17)

Table 3. Patient Outcomes[a]

Outcome Measure	2009 Influenza A(H1N1) Confirmed Infection (n = 53)	2009 Influenza A(H1N1) Suspected Infection (n = 15)	All Infections (N = 68)
Length of stay, median (IQR), d			
ICU	26 (16-35)	31 (15-38)	27 (16-37)
Hospital	35 (24-45)	40 (27-54)	39 (23-47)
Duration, median (IQR), d			
Mechanical ventilation	24 (13-31)	28 (13-34)	25 (13-34)
ECMO support	10 (7-14)	11 (10-16)	10 (7-15)
Survival at ICU discharge	38 (72)	10 (67)	48 (71)
Still in ICU	4 (8)	2 (13)	6 (9)
Survival at hospital discharge	22 (42)	10 (67)	32 (47)
Still in hospital[b]	14 (26)	2 (13)	16 (24)
Ambulant at hospital discharge[c]	21 (95)	10 (100)	31 (97)
Sa_{O_2} on room air at hospital discharge, median (IQR), %[c]	97 (95-98)	97 (95-98)	97 (95-98)
Discharge destination			
Died	11 (21)	3 (20)	14 (21)
Home	18 (34)	4 (27)	22 (32)
Other hospital	0	1 (7)	1 (1)
Rehabilitation facility	4 (8)	5 (33)	9 (13)
Cause of death[d]			
Hemorrhage	3 (27)	1 (33)	4 (29)
Intracranial hemorrhage	4 (36)	2 (66)	6 (43)
Infection	1 (9)	0	1 (7)
Intractable respiratory failure	3 (27)	1 (33)	4 (29)

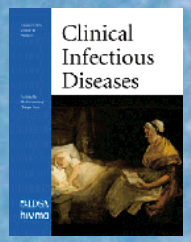
Facteurs de risque et décès en fonction du type de présentation



ReVA

Intravenous Zanamivir for Patients with Pneumonitis due to Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Virus

We report on 2 critically ill patients with pneumonitis and acute respiratory distress syndrome due to pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus who were treated with intravenous zanamivir and had favorable clinical outcomes. Zanamivir given intravenously may be a therapeutic option in patients with critical illness and mechanical ventilation.



- Oseltamivir double dose
  - 150 mg x 2/j
  - Pendant 10 jours
- Intérêt du zanamivir IV dans les formes les plus graves?
  - Trouble de l'absorption
- Bithérapie?

Hospitalized adult patients with 2009 influenza A (H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality

Xiuming Xi[1], Yuan Xu[2], Li Jiang[1], Ang Li[3], Jie Duan[4], Bin Du[5*],
the Chinese Critical Care Clinical Trial Group (CCCCTG)

BMC Infectious Diseases

155 patients
52 (34%) ont reçus des corticoïdes

Table 3 Hospitalized adult patients with 2009 Influenza A (H1N1) in Beijing: risk factor for hospital mortality by logistic regression analysis

	OR	95%CI	P
Model 1			
Diabetes	8.830	2.041 - 38.201	0.004
LDH on admission, per 100 U/L increase	1.240	1.025 - 1.500	0.027
Corticosteroids treatment	3.668	0.987 - 13.640	0.052
Model 2			
Septic shock	143.039	10.355 - 1975.8	< 0.001
Altered mental status	8.482	1.760 - 40.887	0.008
Acute respiratory failure	9.982	0.947 - 105.240	0.056

Xi *et al. BMC Infectious Diseases* 2010, **10**:256

- 557 malades, 327 SDRA
- 167 sans CT préalable
- 71 (43%) ont reçus une corticothérapie pour ARDS ou choc septique
- Dose médiane 360 mg, durée 13 jours
- Mortalité 31% vs. 13.5% (p=0.007)

Facteurs associés à la mortalité

	OR (IC 95%)
Age	1.04
SAPS 3	1.03
Immunodépression	3.0
NO inhalé	2.9
ECMO	4.4
Corticothérapie	3.5

- Les patients avec un SDRA du à la grippe A (H1N1) v2009 avaient plus fréquemment
  - Facteurs de risque spécifiques (Physiopathologie?)
  - Co-infection bactérienne
- Patients décédés / forme les plus graves avaient
  - Comorbidités sévères
  - Défaillance multiviscérale
  - Co-infection bactérienne / infection nosocomiale

- Corticothérapie plutôt délétère
- La prise en charge des malades ayant une hypoxémie réfractaire a fait remettre à la mode une thérapeutique d'exception

  …. avec des résultats plutôt bons dans l'ensemble

  ➡ mortalité 30-40% (vs. 100%?)
- Séquelles à long terme ?