

# Grippe grave en réanimation

Pr Charles-Edouard LUYT

Médecine Intensive Réanimation

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

APHP, Paris

# Conflits d'intérêts

- **Personnels**

- Bayer Healthcare, MSD, Faron, Carmat, ThermoFischer  
Brahms, Biomérieux

- **Institutionnels**

- Maquet, Bayer Healthcare

# Mme P, 42 ans

- **Aucun antécédent**
- **Fièvre et douleurs digestives depuis le 20/02/2018: mis sous paracétamol + phloroglucinol**
- **Absence d'amélioration 48 h plus tard: mis sous prednisone + cefixime**
- **Consulte le 24/02/2018 pour dyspnée + persistance de la fièvre**
- **A l'arrivée aux urgences, la patiente est fébrile à 39° C, en détresse respiratoire aiguë avec une FR à 26/min, une SpO2 en air ambiant à 80%, remontant à 89% sous O2, avec une insuffisance circulatoire aiguë (FC 130/min, PA 80/40, marbrures des membres inférieurs, troubles de la vigilance)**

# Mme P, 42 ans

- Evolution rapidement défavorable nécessitant le transfert en réanimation, l'intubation et la mise sous VM ainsi que sous noradrénaline
- Tableau évoquant une grippe grave
- Quels spécificités?



# Recommandations

- **Traitement antiviral recommandé dès que possible en cas de grippe confirmée et suspectée**
  - Hospitalisation
  - Maladie sévère, compliquée ou rapidement progressive
  - À risque de développer des complications
- **Oseltamivir à la dose de 75 mg x 2/j pendant 5 jours, pouvant être augmentée et/ou prolongée en cas de forme grave**

# Traitement par IN: résumé

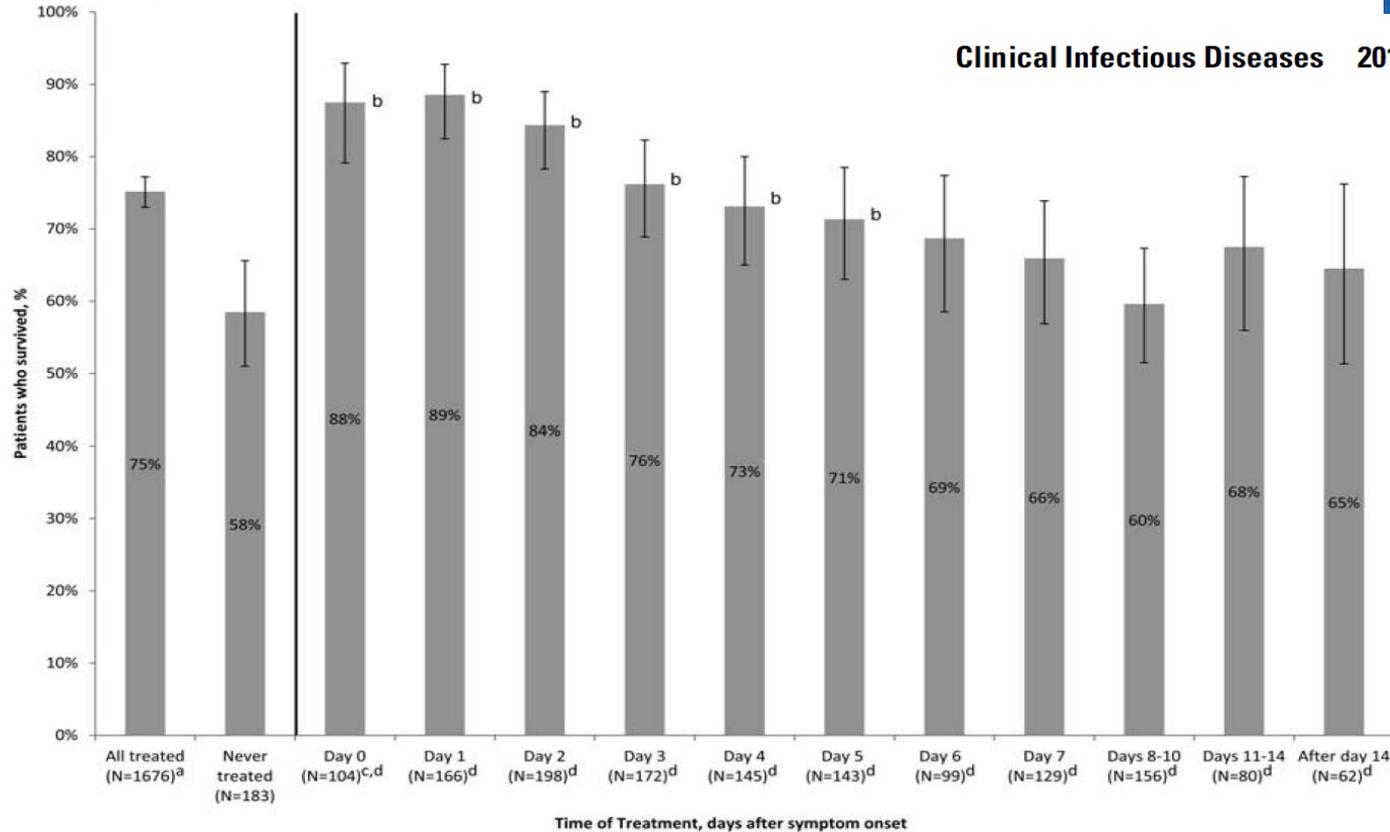
- **Traitement précoce (<48 h)**
  - réduit la durée des symptômes
  - réduit l'évolution vers les formes sévères
  - réduit les admissions en réanimation
  - pourrait réduire la mortalité
- **Traitement tardif (>48h)?**

# Treatment With Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Patients With Influenza A (H1N1) pdm09



Janice K. Louie,<sup>1</sup> Samuel Yang,<sup>1</sup> Meileen Acosta,<sup>1</sup> Cynthia Yen,<sup>1</sup> Michael C. Samuel,<sup>1</sup> Robert Schechter,<sup>1</sup> Hugo Guevara,<sup>1</sup> and Timothy M. Uyeki<sup>2</sup>

Clinical Infectious Diseases 2012;55(9):1198–204



# High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients



Intensive Care Med (2015) 41:1365–1366

**Table 1** Outcomes of intensive care unit patients treated with high-dose of standard dose oseltamivir

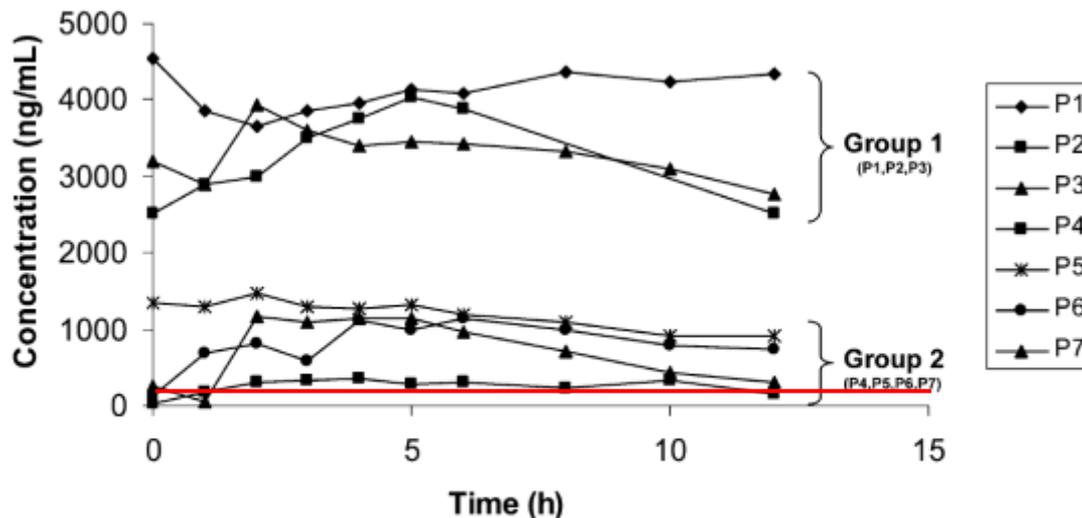
Variable	Standard dose oseltamivir ( <i>n</i> = 46)	High-dose oseltamivir ( <i>n</i> = 77)	<i>p</i> value
Intensive care unit-free (days)	16.5 (1.5–25.0)	2 (0–21.5)	0.015
Ventilator-free (days)	22 (7.5–28.0)	10 (0–25.0)	<0.01
Delta SOFA <sub>0–48h</sub> <sup>a</sup>	1 (–1–2)	1 (–1–2)	0.43
28-Day mortality	7 (15.2)	30 (39.0)	<0.01
	Standard dose ( <i>n</i> = 39) <sup>b</sup>	High-dose ( <i>n</i> = 47) <sup>b</sup>	
Hospital length of stay (days)	20 ± 15	20 ± 18	0.88
Time back to pre-morbid O <sub>2</sub> requirements (days)	15 ± 14	18 ± 19	0.49

Double dose non associée à mortalité à J28 en analyse multivariable (OR 2,63, IC95% 0,93-7,55)

# Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Venovenous Hemodiafiltration on the Pharmacokinetics of Oseltamivir Carboxylate in Critically Ill Patients With Pandemic (H1N1) Influenza

Florian Lemaitre, PharmD,\*† Charles-Edouard Luyt, MD,‡§ François Rouillet-Renoleau,\*

## Pharmacokinetics of Oseltamivir carboxylate (OC)



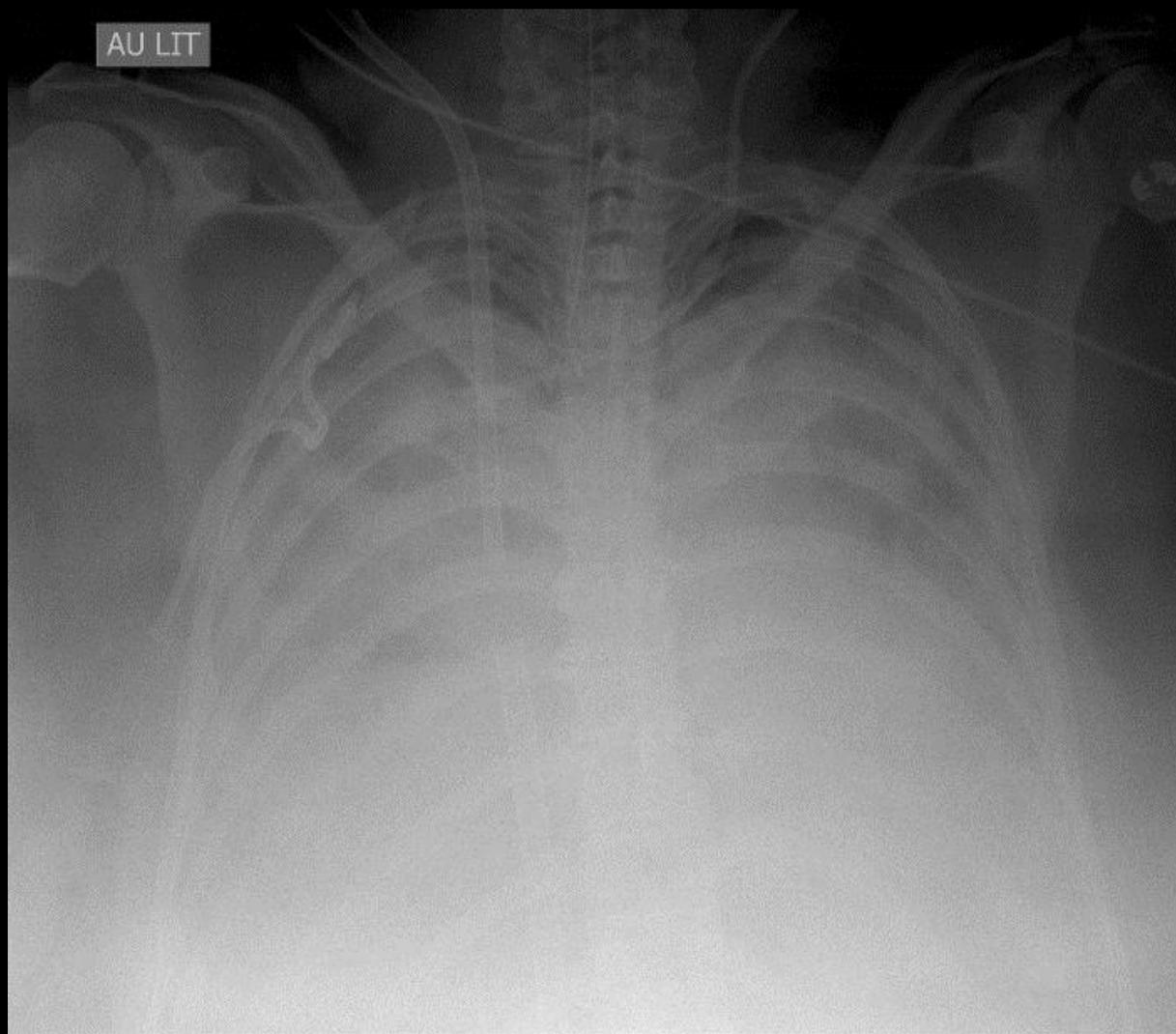
**FIGURE 1.** OC plasma concentrations versus time profile in 7 intensive care unit patients (P1–P7; group 1: patients with ECMO + CVVHDF; group 2: patients with ECMO alone).

# Donc

- **Traitement par oseltamivir en cas de grippe grave suspectée ou avérée**
  - Simple dose (75 mg x 2/j)
  - Quel que soit le délai par rapport au début des symptômes

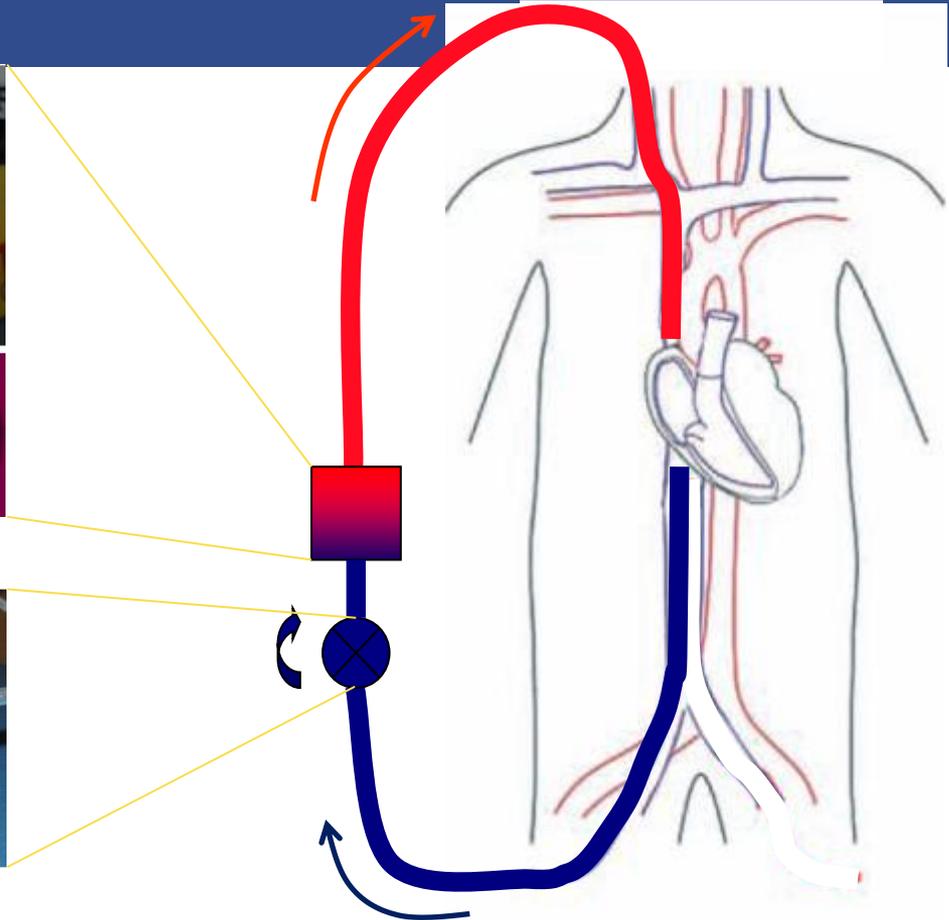
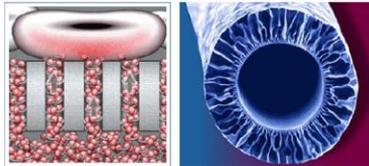
- **Evolution défavorable sur le plan respiratoire**
- **Hypoxémie réfractaire malgré ventilation mécanique**
- **GDS FiO<sub>2</sub> 100%**
  - pH 7,27
  - PaCO<sub>2</sub> 55 mmHg
  - PaO<sub>2</sub> 65 mmHg
  - SaO<sub>2</sub> 88%

AU LIT



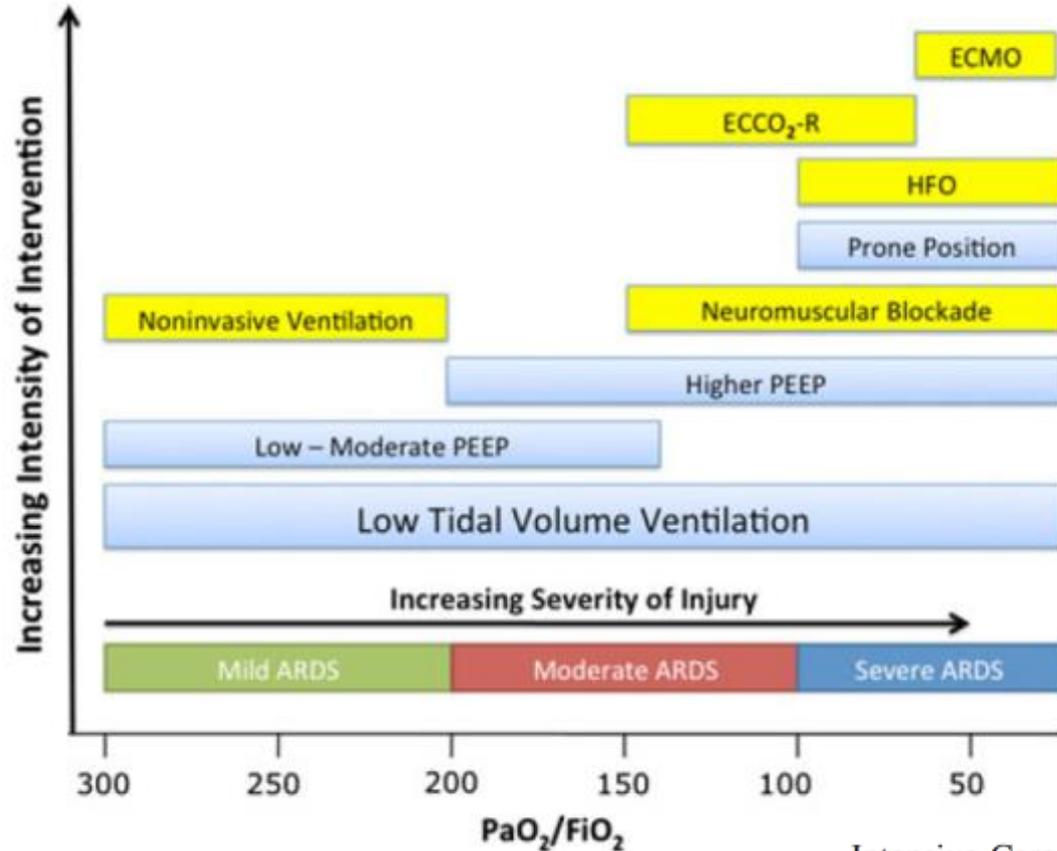
# ECMO

Extracorporeal  
membrane  
oxygenation



# The Berlin definition of ARDS

Niall D. Ferguson  
Eddy Fan  
Luigi Camporota  
Massimo Antonelli  
Antonio Anzueto  
Richard Beale  
Laurent Brochard  
Roy Brower  
Andrés Esteban  
Luciano Gattinoni  
Andrew Rhodes  
Arthur S. Slutsky  
Jean-Louis Vincent  
Gordon D. Rubenfeld  
B. Taylor Thompson  
V. Marco Ranieri



# Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO

Alberto Zangrillo<sup>1</sup>, Giuseppe Biondi-Zoccai<sup>2</sup>, Giovanni Landoni<sup>1,3\*</sup>, Giacomo Frati<sup>2,4</sup>, Nicolò Patroniti<sup>5</sup>, Antonio Pesenti<sup>5</sup> and Federico Pappalardo<sup>1</sup>

Critical Care 2013, 17:R30

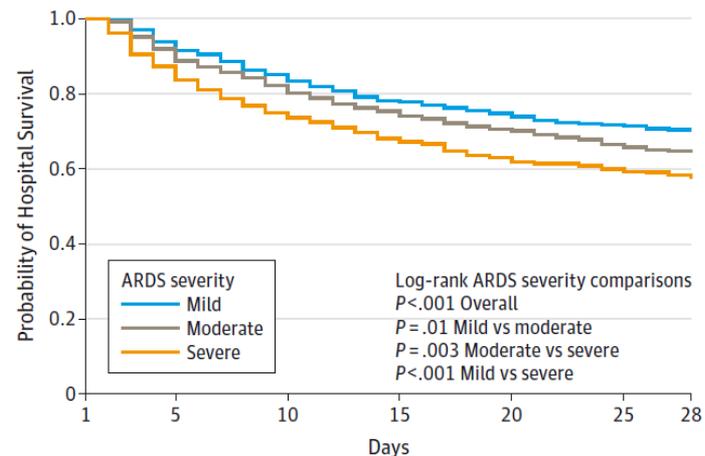
Study	ECMO duration (days)	Mortality in ECMO patients
Beutel <i>et al.</i> (2011)	10	48%
Chenaitia <i>et al.</i> (2011)	NA	65%
Dubar <i>et al.</i> (2011)	8	18%
Forrest <i>et al.</i> (2011)	10	19%
Higgins <i>et al.</i> (2011)	12	23%
Holzgraefe <i>et al.</i> (2010)	16	8%
Noah <i>et al.</i> (2011)	9	29%
Patroniti <i>et al.</i> (2011)	10	32%
	<b>10</b>	<b>27.6 %</b>

## Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries

Giacomo Bellani, MD, PhD; John G. Laffey, MD, MA; Tai Pham, MD; Eddy Fan, MD, PhD; Laurent Brochard, MD, HDR; Andres Esteban, MD, PhD; Luciano Gattinoni, MD, FRCP; Frank van Haren, MD, PhD; Anders Larsson, MD, PhD; Daniel F. McAuley, MD, PhD; Marco Ranieri, MD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; B. Taylor Thompson, MD, PhD; Hermann Wrigge, MD, PhD; Arthur S. Slutsky, MD, MASC; Antonio Pesenti, MD; for the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group

JAMA. 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291

**B** Probability of hospital survival by ARDS severity



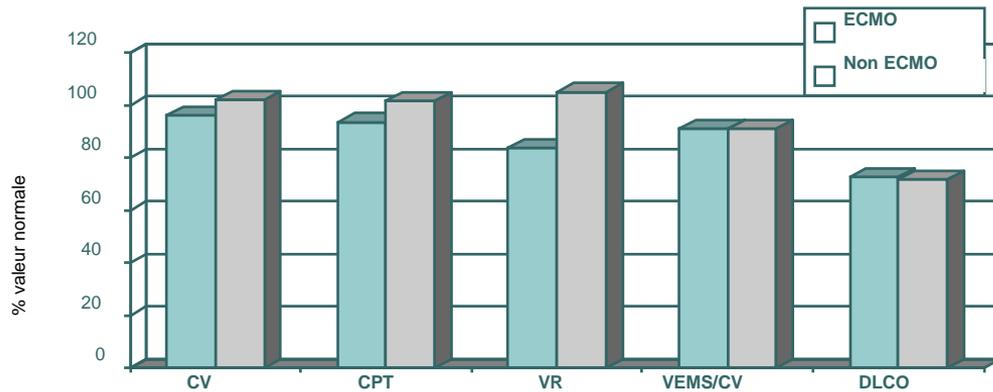
No. at risk, ARDS severity	1	5	10	15	20	25	28
Mild	708	662	599	548	522	501	489
Moderate	1101	1008	892	807	752	708	688
Severe	553	479	401	360	325	304	296

# Long-term Outcomes of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1)-Associated Severe ARDS

CHEST 2012; 142(3):583-592



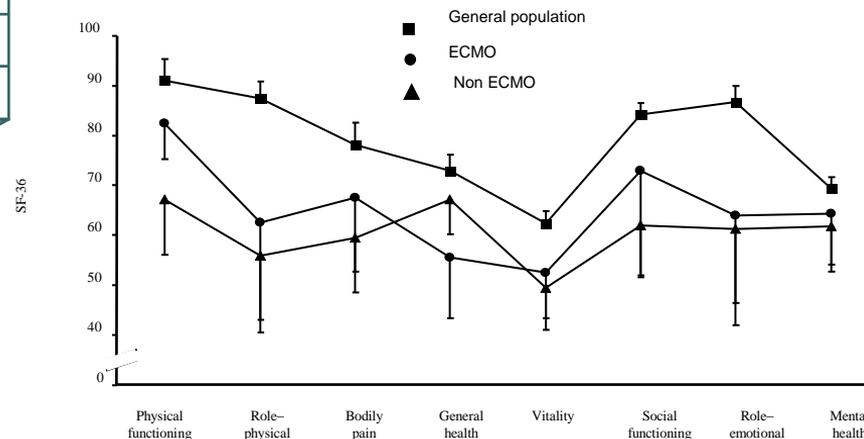
Charles-Edouard Luyt, MD, PhD; Alain Combes, MD, PhD; Marie-Hélène Becquemin, MD; Catherine Beigelman-Aubry, MD; Stéphane Hatem, MD, PhD; Anne-Laure Brun, MD; Nizar Zraik, MD; Fabrice Carrat, MD, PhD; Philippe A. Grenier, MD; Jean-Christophe M. Richard, MD; Alain Mercat, MD; Laurent Brochard, MD; Christian Brun-Buisson, MD; and Jean Chastre, MD; for the REVA Study Group



Patients ECMO et non-ECMO ont  
Symptômes d'anxiété: respectivement 50 et 56%  
Symptômes de dépression: 28% dans chaque groupe

A risque de SSPT : 41% ECMO et 44% non-ECMO

Peu de symptômes à 1 an  
Retour au travail: 26/29 (90%), délai médian de 5 mois



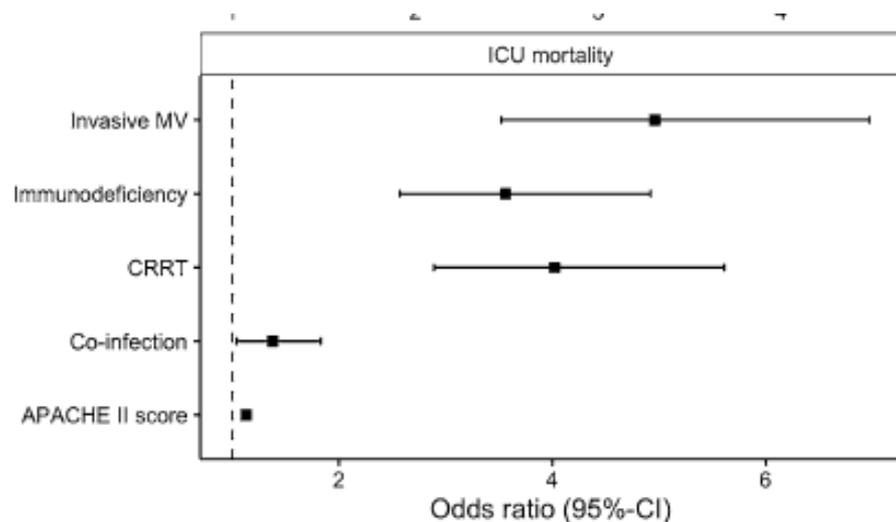
# Revenons à Mme P

- Réalisation d'un LBA
- Positif pour grippe A H1/N1
- Antibiothérapie ?

# Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza



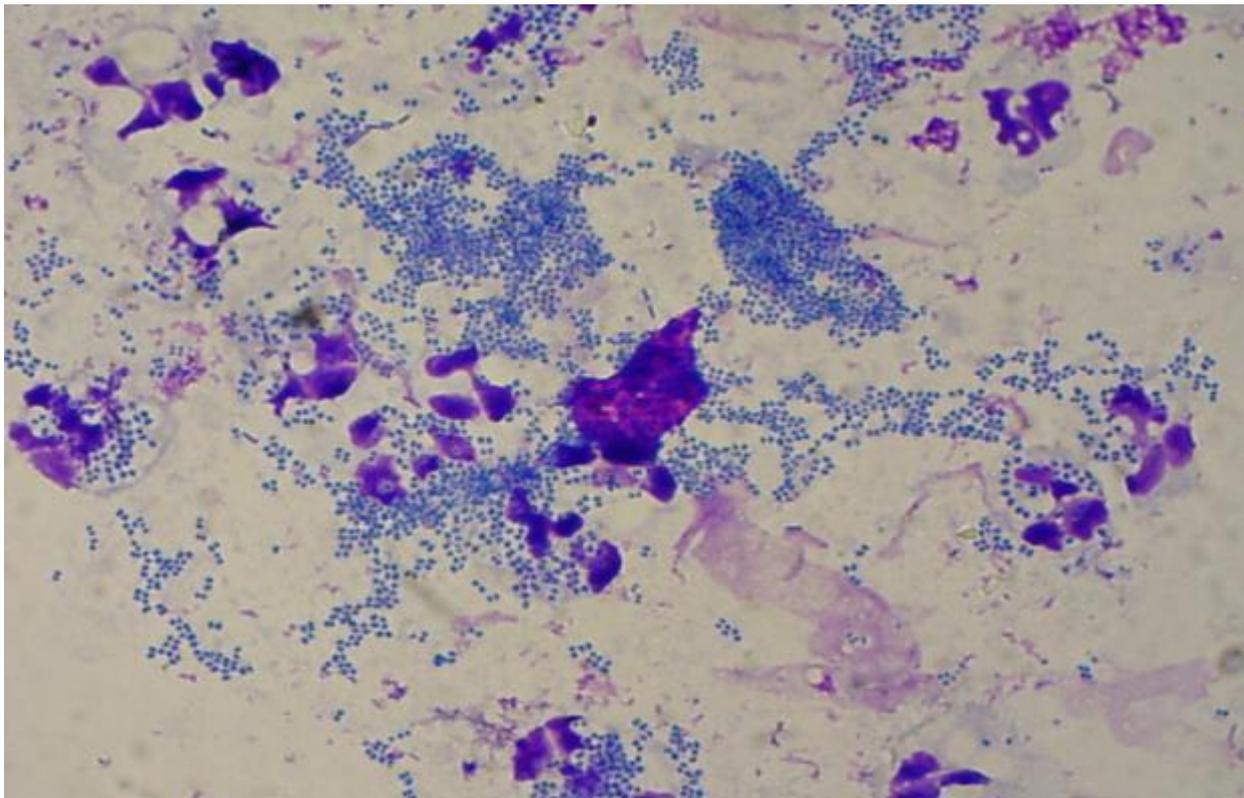
*Intensive Care Med* (2017) 43:48–58



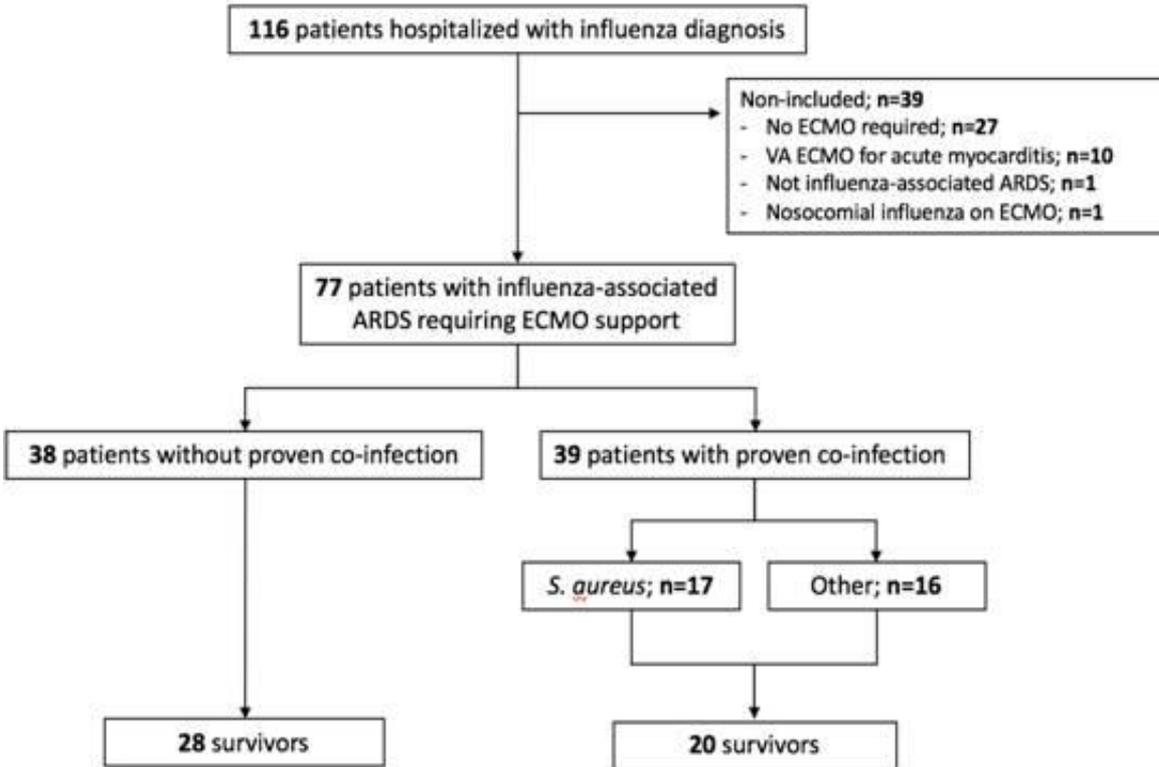
**Table 2 Numbers and proportions of the pathogens isolated in critically ill patients with bacterial co-infection (N = 482)**

Pathogen	N	% <sup>+</sup>	Definitive	Probable	Possible
<i>S. pneumoniae</i>	246	51.04	17	229	0
<i>P. aeruginosa</i>	55	11.4	2	53	0
MSSA	42	8.7	2	40	0
<i>Aspergillus</i> spp.	35	7.2	2*	25**	8
<i>H. influenza</i>	17	3.5	0	17	0
<i>A. baumannii</i>	14	2.9	0	14	0
MRSA	12	2.4	3	9	0
<i>K. pneumoniae</i>	12	2.4	1	11	0
<i>E. coli</i>	11	2.2	1	10	0

# Examen direct du LBA



# Co-infection with influenza-associated acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation



Pathogens	
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (42)
MSSA	14
MRSA	4
Panton-Valentin Leukocidin	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (12)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3 (7)
<i>Escherichia coli</i>	3 (7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)

# Et les corticoïdes?

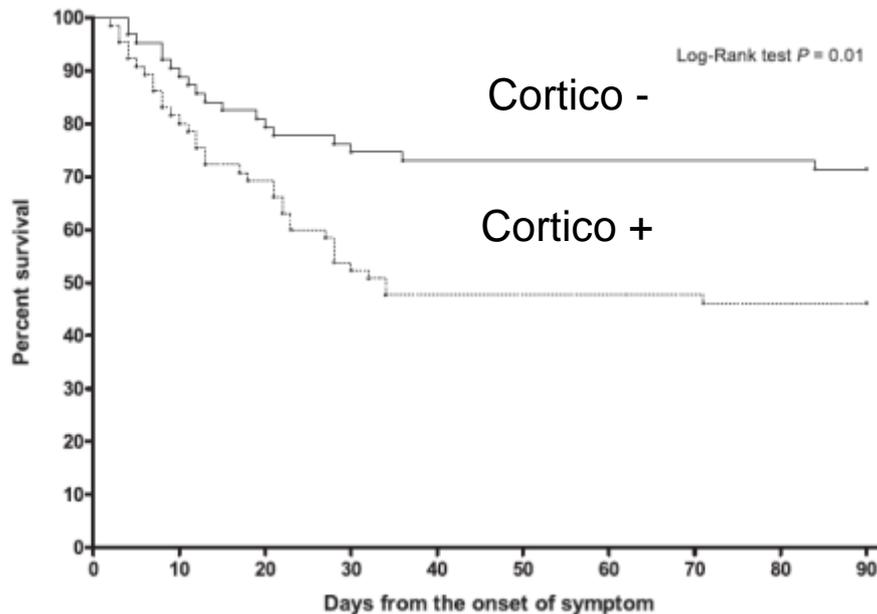
- **Leur utilisation associée à une évolution défavorable dans les infections sévères à H1N1**

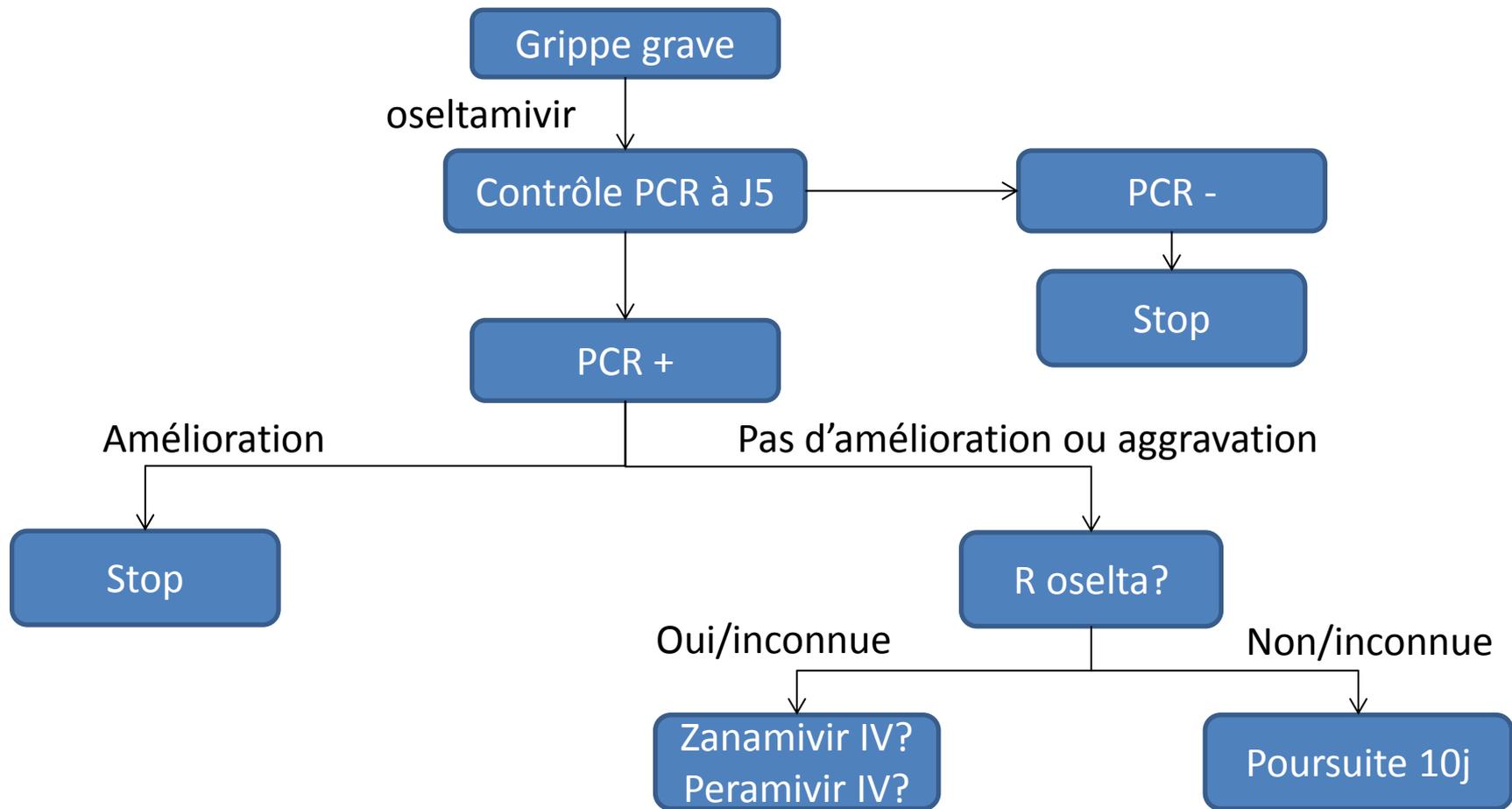
Brun-Buisson et al, AJRCCM 2011

Kim et al, AJRCCM 2011

Martin-Loesch, ICM 2011

- **Prolongent le portage viral en cas de grippe saisonnière**
- **Favorisent la surinfection à *Aspergillus*?**





# Conclusion (1)

- **Du fait du bénéfice d'un traitement précoce par inhibiteur de la neuraminidase en cas de grippe, le traitement probabiliste par oseltamivir est justifié devant toute pneumonie grave en période hivernale**

# Conclusion (2)

- **Outre la prise en charge symptomatique, le traitement d'une grippe grave repose sur**
  - Oseltamivir PO simple dose pendant 5 jours quel que soit le délai par rapport au début de la symptomatologie
  - Arrêt, poursuite ou changement en fonction de l'évolution clinique et de la persistance ou non d'une charge virale (avis d'expert)

# Conclusion (3)

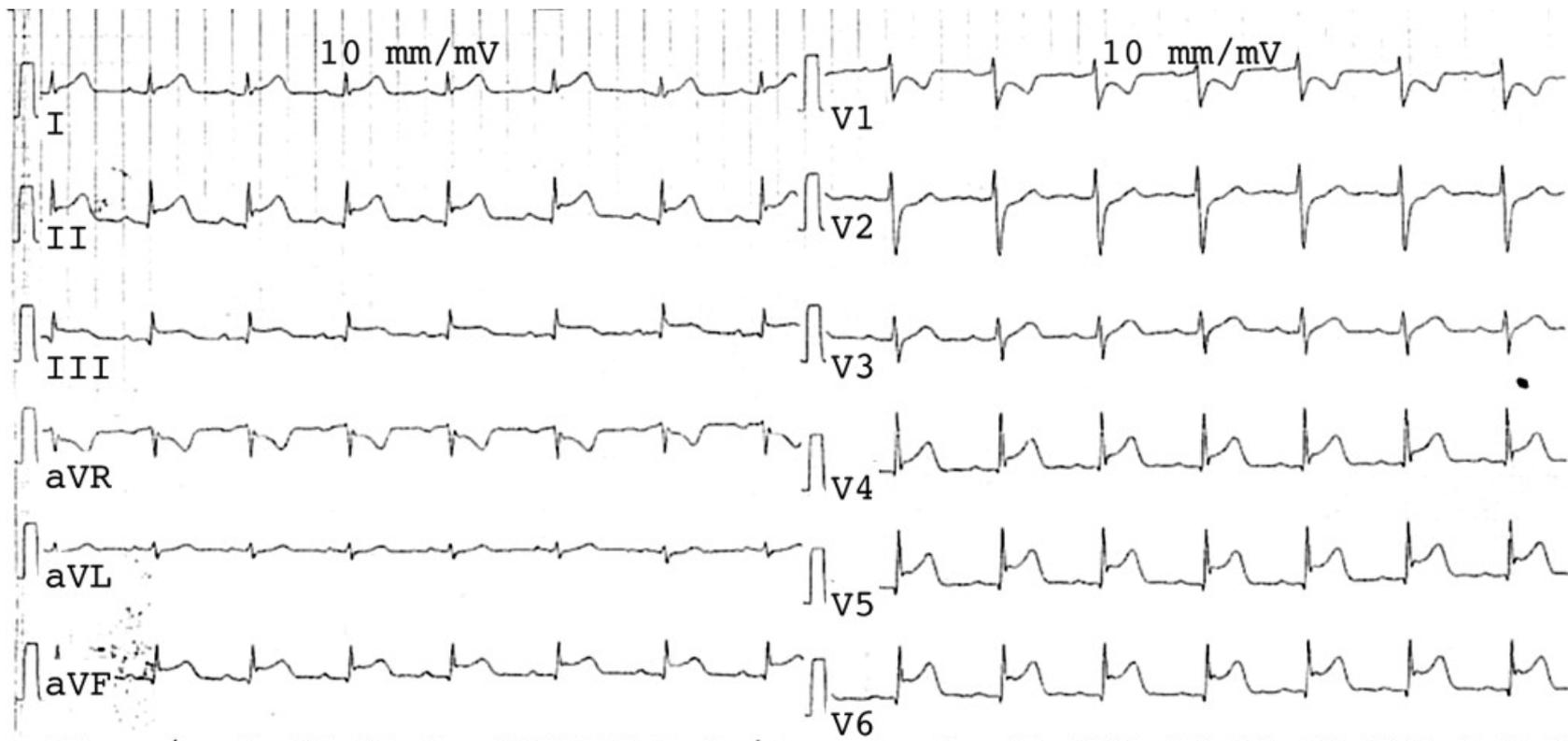
- **Antibiothérapie empirique**
  - Type pneumonie communautaire (C3G-macrolides)
  - ATB « antitoxinique » si CG+ à l'examen direct ou si culture + *S aureus*
- **A adapter aux résultats microbiologiques**
- **Eviter les corticoïdes**
- **Pathogènes émergents?**
  - *P. aeruginosa*
  - *A. fumigatus*

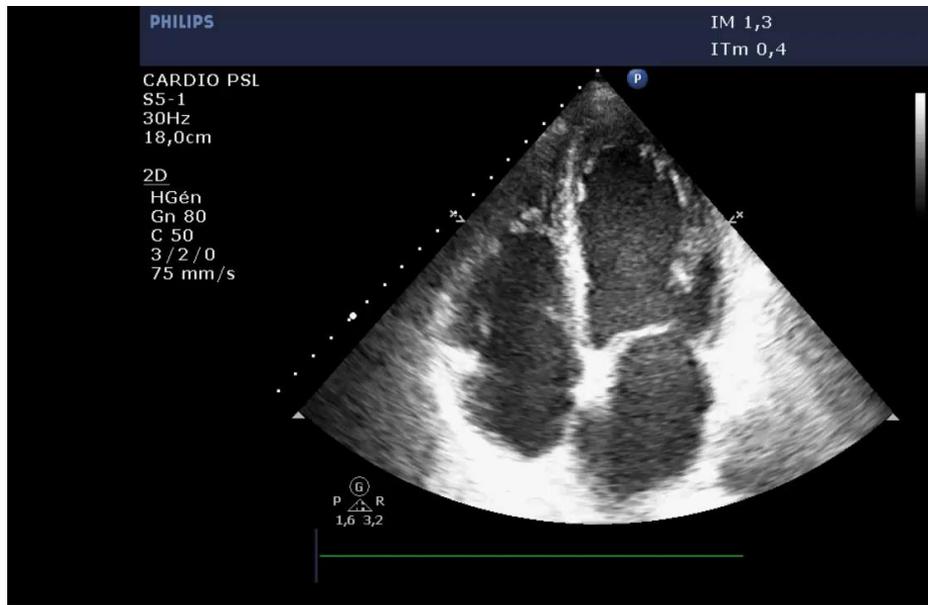


# Mme M, 23 ans

- **Syndrome « grippal » (fièvre, douleurs musculaires) depuis 3 jours**
- **Apparition de douleurs thoraciques motivant l'hospitalisation**
- **Tachycarde, fébrile, hypoTA**
- **Élévation modérée de la troponine**

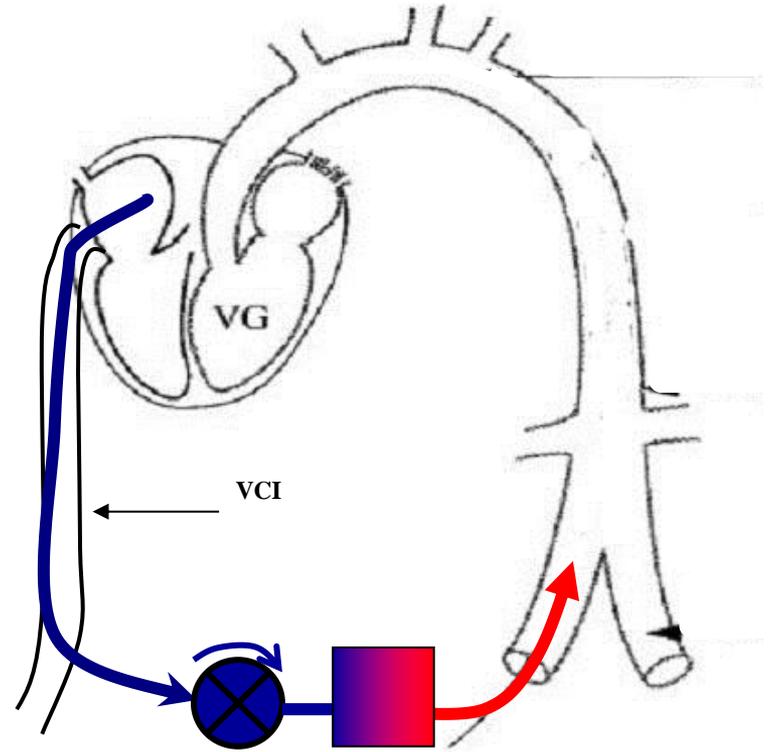
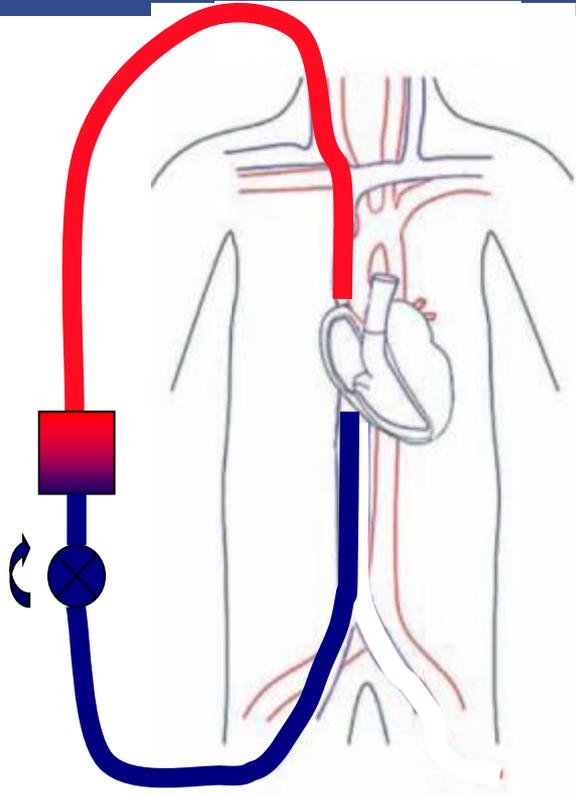






# Evolution

- **Aggravation hémodynamique rapide avec état de choc réfractaire**
- **Mise en place d'une ECMO veino-artérielle périphérique**
- **Bilan étiologique: lavage broncho-alvéolaire + influenza B. Pas d'autre étiologie trouvée**



# Evolution

- Amélioration rapide des signes d'hypoperfusion périphérique
- Amélioration de la fonction VG permettant l'ablation de l'ECMO au bout de 5 jours
- Récupération ad integrum de la fonction myocardique
- ETT 6 mois normale

# Grippe et myocardite (1947-2017)

- 0.4 – 13 % des cas de gripes hospitalisés
- 184 cas rapportés (165 depuis 2009)
- Age  $33 \pm 17$  ans, 51% femmes
  - Mortalité 35%
- Assistance circulatoire 48 patients (ECMO n =21; CPIA n =11; Impella n=3, LVAD n=6, NR n=14)
  - Mortalité 38%

