

Guide de pratique clinique pour la prise en charge du syndrome grippal dans le contexte de la pandémie de grippe H1N1 dans les unités de soins intensifs pour adultes

Introduction

Le présent guide de pratique clinique a été élaboré à l'intention des cliniciens qui traitent des patients adultes atteints d'une infection grippale grave nécessitant une admission à l'unité de soins intensifs (USI) dans le contexte de la grippe H1N1 pandémique (pH1N1) de 2009.

Les 2 et 3 septembre 2009, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), en collaboration avec Santé Manitoba, l'Université du Manitoba et la Société canadienne de soins intensifs, a été l'hôte d'une conférence qui a réuni plus de 175 experts canadiens et étrangers en soins intensifs, en santé publique et en soins primaires pour discuter des soins cliniques et de la prise en charge de l'infection sévère à H1N1 et pour se préparer à la vague pandémique prévue à l'automne. Cette conférence a révélé la nécessité de concevoir un guide de pratique clinique pour la prise en charge du syndrome grippal dans le contexte de la pandémie de grippe H1N1 dans les unités de soins intensifs pour adultes.

Le présent document a été élaboré par un groupe national représentatif d'experts en soins intensifs, maladies infectieuses et santé publique en collaboration avec l'ASPC.

Comme le Guide a dû être conçu dans un court délai après l'apparition du virus pH1N1, les essais cliniques qui auraient étayé ses recommandations sont toujours en cours. Par conséquent, les recommandations qu'il renferme sont fondées sur les données disponibles au moment de la rédaction. Au fur et à mesure que de nouvelles données seront disponibles, des modifications pourront être apportées au Guide. Un bon nombre de ses recommandations sont fondées sur des preuves de classe III (opinion de chercheurs et de médecins experts). Lorsque de nouvelles connaissances seront acquises au sujet de ce nouveau virus, les recommandations seront mises à jour en conséquence.

Infection à virus pH1N1 sévère justifiant l'admission à l'USI

L'admission à l'USI et les soins intensifs peuvent être indiqués pour les patients qui présentent une maladie respiratoire sévère (MRS) ou d'autres complications associées à l'infection à virus pH1N1.

Le tableau clinique de l'infection à virus pH1N1 sévère peut comprendre :

- 1) une pneumopathie diffuse à évolution rapide associée à une hypoxémie réfractaire sévère, souvent chez des adolescents ou des adultes relativement en bonne santé et chez des patients immunodéprimés;
- 2) l'exacerbation aiguë ou prolongée d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et de l'asthme chez des patients atteints d'une maladie préexistante;
- 3) la décompensation d'une maladie chronique sous-jacente chez des patients atteints d'une coaffection sérieuse, dont l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale chronique, une hépatopathie terminale, un diabète mal équilibré, etc.;
- 4) une pneumonie bactérienne (souvent à pathogène Gram positif, dont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou streptocoque du groupe A) dans un contexte d'infection à virus pH1N1 bénigne à grave;
- 5) la bronchiolite et le croup chez des nourrissons et de jeunes enfants pouvant nécessiter une hospitalisation, mais, dans la plupart des cas, ne justifiant pas l'admission à l'USI.

D'après les expériences cliniques à ce jour, le **syndrome clinique** qui évoque la nécessité des soins intensifs dans tous les groupes d'âge est une pneumopathie bilatérale diffuse touchant les quatre quadrants et qui peut évoluer rapidement en l'absence de traitement antiviral. De tels patients pourraient avoir besoin de modalités ventilatoires/d'oxygénation exceptionnelles (oscillation haute fréquence [OHF], administration de monoxyde d'azote par inhalation et/ou oxygénation extracorporelle [ECMO])(1). Ce syndrome est associée à une mortalité accrue, bien qu'elle soit plus faible au Canada (17,3 %) que lors de l'écllosion initiale au Mexique au printemps de 2009 (41,0 %)(1;2). La grossesse, le sexe féminin, l'origine autochtone,

l'obésité et l'immunodépression chronique peuvent constituer des facteurs de risque importants de maladie grave.

Considérations diagnostiques

- L'essoufflement est un signe clinique cardinal qui évoque la possibilité d'une maladie sévère et justifie une évaluation plus poussée, dont l'oxymétrie ou la mesure des gaz sanguins, et la radiographie pulmonaire.
- Tous les patients qui présentent une pneumopathie diffuse doivent être surveillés étroitement, car le risque de détérioration rapide est élevé.
- Chez les patients intubés, le test de détection initial de l'infection à virus pH1N1 est l'analyse par RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) d'échantillons appariés d'aspirations nasopharyngées et trachéales. Chez les patients à risque élevé sur le plan clinique ou épidémiologique, les tests devraient être répétés dans les 48 à 72 heures si les premiers tests ont donné un résultat négatif.
- Le traitement antiviral est recommandé chez les patients atteints d'une infection évolutive ou sévère, et ce même si le résultat du premier test de détection du virus H1N1 est négatif (à moins qu'un autre pathogène ne soit isolé).

Le diagnostic initial, qui déclenche le traitement antiviral, pourrait devoir être présomptif.

Tableau clinique du syndrome grippal

- Habituel : toux et fièvre d'apparition brutale.
- Courant : mal de gorge, coryza, fatigue, malaise, prostration, myalgie, arthralgie, céphalées, diminution de l'appétit.
- Parfois : vomissements, diarrhée, nausées.

L'essoufflement n'est pas typique de l'infection grippale non compliquée et évoque une maladie sévère. Tous les patients dont les signes cliniques sont compatibles avec une infection grippale (énumérés ci-dessus) et qui présentent un essoufflement récent devraient être évalués rapidement et en profondeur et recevoir sans délai un traitement antiviral. Si possible, l'oxygénation du sang devrait être évaluée par oxymétrie, et la mesure de la PO₂ artérielle pourrait être envisagée. Les signes cliniques d'hypoxémie importante devraient susciter une évaluation plus poussée par un médecin et des tests comprenant une radiographie pulmonaire, si possible. La radiographie pulmonaire révèle fréquemment la présence d'infiltrations alvéolaires et interstitielles mixtes bilatérales, et même dans les quatre quadrants, qui peuvent évoluer rapidement et nécessiter une intubation urgente.

Parmi les autres signes cliniques observés chez les patients atteints d'une maladie grave, mentionnons l'hémoptysie, des expectorations mousseuses rosâtres et des expectorations purulentes accompagnées de crépitations pulmonaires diffuses, le dysfonctionnement d'origine encéphalopathique du système nerveux central (dont des convulsions et une diminution du degré de conscience), la déshydratation sévère, l'insuffisance rénale, la défaillance polyviscérale, l'état de choc, la rhabdomyolyse grave et la myocardite. La complication de l'infection peut se manifester par l'exacerbation d'une maladie sous-jacente dont l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive, une hépatopathie chronique, l'insuffisance rénale, le diabète, la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque congestive ainsi que d'autres affections. Les résultats de laboratoire obtenus habituellement avec un tableau de maladie grave comprennent une numération leucocytaire normale ou abaissée (en l'absence de surinfection bactérienne) et des signes de rhabdomyolyse avec élévation de la créatine kinase(1;2).

Le diagnostic précoce en laboratoire de l'infection à virus pH1N1 se fait actuellement par la RT-PCR. En plus des tests courants sur des écouvillons de sécrétions nasopharyngées, on recommande l'analyse par RT-PCR d'aspirations trachéales chez les patients intubés pour améliorer la détection du virus. Un résultat négatif chez un patient gravement malade justifie la répétition du test dans les 48 à 72 heures. Le respect rigoureux des protocoles d'obtention des échantillons est recommandé même chez les patients les plus malades.

Les nouvelles données de surveillance laissent croire que la survenue et la gravité des infections à virus pH1N1 menaçant le pronostic vital pourraient être atténuées par un traitement antiviral amorcé idéalement dans les 48 premières heures. Les décisions thérapeutiques initiales devraient être fondées sur le tableau clinique et les données épidémiologiques et ne devraient pas être retardées en attendant la confirmation du laboratoire.

Traitement antiviral

- L'oseltamivir est l'antiviral de première intention recommandé lorsque le virus est sensible à la neuraminidase. Idéalement, son administration devrait débuter dans les 48 premières heures.
- Le traitement antiviral est recommandé pour tous les patients gravement malades, même ceux qui se présentent tard (> 48 h) après le début des symptômes.
- Un traitement antiviral de 10 jours devrait être envisagé chez les cas d'infection à virus pH1N1 grave nécessitant l'intubation.
- Une dose d'oseltamivir de 75 mg b.i.d. est appropriée; des doses plus fortes peuvent être envisagées, mais ne sont pas expressément recommandées.
- Le zanamivir est recommandé comme traitement antiviral de deuxième intention chez les cas graves étant donné qu'il n'est pas administré par voie générale.

Chez les patients à risque élevé d'infection évolutive, compliquée ou grave et chez ceux qui présentent une telle infection, le traitement antiviral doit être amorcé rapidement. Le virus pH1N1 est résistant aux amantadanes, mais est généralement sensible aux inhibiteurs de la neuraminidase, dont l'oseltamivir et le zanamivir.

Les praticiens qui possèdent l'expérience du traitement de l'infection à virus pH1N1 sévère ont constaté que, en l'absence de traitement antiviral précoce, les patients atteints d'une pneumopathie diffuse voient leur état évoluer rapidement après la consultation et doivent être intubés dans les 24 heures. Il a été établi que le traitement antiviral réduit l'évolution de la maladie, même s'il est amorcé plus de 48 heures après le début des symptômes(3;4). L'expérience clinique à ce jour montre aussi qu'un traitement de plus de cinq jours pourrait être requis. Un traitement antiviral de 10 jours devrait être envisagé chez les patients dont l'état est critique à moins que les données cliniques ou virologiques ne le justifient pas.

La capacité d'absorption intestinale de l'oseltamivir chez les patients dont l'état est critique constitue une préoccupation majeure, ces patients présentant souvent une perturbation importante de la fonction intestinale, y compris l'occlusion intestinale. Toutefois, les études publiées(5) et des résultats de recherche non publiés (gracieuseté de A. Kumar) montrent que l'absorption intestinale est adéquate, les concentrations sanguines du médicament étant comparables à celles observées chez des patients ambulatoires ayant reçu la même dose.

Le zanamivir s'administre par inhalation et ne peut pas être donné aux patients incapables d'utiliser le dispositif d'inhalation fourni. Il n'est pas recommandé aux personnes dont la maladie s'accompagne d'une irritation des voies respiratoires. Les monographies de produit renferment d'autres renseignements sur la prescription. Le zanamivir n'est pas destiné à être utilisé dans un nébuliseur ou un respirateur mécanique, car cet usage a été associé à la défaillance de respirateurs et peut entraîner le décès. (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/relenza_nth-aah-fra.php)

Traitement de soutien

- On ne peut formuler de recommandations standard concernant la ventilation assistée. Le traitement doit être extrêmement personnalisé, pour un patient donné, à des moments précis de l'évolution de la maladie.
- Comme traitement initial, il est recommandé d'adopter des stratégies standard de protection pulmonaire, faisant appel à la ventilation à pression et volume limités.
- L'expérience clinique laisse croire que les patients gravement malades qui ne répondent pas à la ventilation en relaxation de volume classique pourraient

répondre à la ventilation en relaxation de pression et à l'oscillation haute fréquence (OHF).

- Certains centres ont constaté que l'ECMO pouvait être bénéfique, mais on ne dispose pas encore de preuves convaincantes pour étayer son utilisation.
- Le recours à des stratégies exceptionnelles telles que l'OHF et l'ECMO ne devrait être envisagé que par les cliniciens ou les centres qui possèdent une bonne expérience de ces modalités.
- Un traitement conservateur ou une restriction liquidienne pourrait être bénéfique dans le traitement des lésions pulmonaires aiguës.

Chez les patients atteints d'une infection sévère par le virus pH1N1, la plupart des composantes des soins de soutien sont semblables à celles destinées à tout patient dans un état critique admis à l'USI. Presque tous les patients admis à l'USI présentant une infection sévère par le virus pH1N1 présenteront un déficit en oxygénation et en ventilation et, chez ces patients, la durée de la ventilation requise peut être prolongée (durée médiane de deux à trois semaines)(1;2). Un sous-groupe de patients pourrait aussi présenter un état de choc et une insuffisance rénale, qui peuvent survenir en partie en raison des efforts déployés pour optimiser l'oxygénation et la ventilation mécanique efficace(1;2). À la lumière de l'expérience antérieure liée à des cas d'infection grippale sévère (en plus des rapports actuels sur l'infection par le virus pH1N1), parmi les autres manifestations cliniques importantes, quoique moins fréquentes, souvent observées initialement figurent les suivantes : encéphalite (avec ou sans diminution du degré de conscience ou activité convulsive)(6-10), lésion cardiaque (myocardite, péricardite, troubles conductifs)(11;11-14) et rhabdomyolyse(15-18).

Parmi les techniques de ventilation, la ventilation contrôlée pourrait s'avérer moins utile dans les cas sévères. Les cliniciens expérimentés ont observé l'utilité de la ventilation en relaxation de pression, y compris l'aide inspiratoire à très haute pression (25-35 cm d'eau), la ventilation à pression contrôlée et à ratio inversé (PC-IRV), la ventilation avec relâchement de pression (APRV) et l'OHF. Il est toutefois impossible de prévoir, pour l'instant, l'utilité de l'un ou l'autre de ces modes de ventilation à un moment précis, et ils ne devraient être envisagés que par les cliniciens et les centres qui possèdent une bonne expérience de leur utilisation.

Une autre observation notable a trait au fait que les patients présentant une hypoxémie sévère peuvent avoir besoin de recevoir des doses extrêmement élevées de sédatifs pendant des périodes prolongées(19). L'expérience clinique indique que ce besoin très important de sédation peut persister pendant des semaines chez les patients sous ventilation mécanique. Étant donné l'épuisement rapide des réserves d'agents d'action brève, il pourrait être utile d'avoir recours aux benzodiazépines, aux narcotiques et aux principaux tranquillisants à longue durée d'action, afin de réduire la consommation d'agents d'action brève.

En outre, même si les agents paralysants peuvent permettre une ventilation plus efficace, l'expérience acquise dans plusieurs établissements indique que l'utilisation prolongée de ces agents est associée à des effets indésirables importants, notamment une faiblesse musculaire prolongée nécessitant une ventilation mécanique et une réadaptation de longue durée. C'est pourquoi il n'est généralement pas recommandé d'administrer des agents paralysants; s'il faut utiliser ces agents, il convient d'en limiter l'usage à de courtes périodes.

Une stratégie conservatrice de gestion liquidienne s'est avérée bénéfique dans le traitement des lésions pulmonaires aiguës(20). Par ailleurs, des cliniciens expérimentés d'un centre canadien ont constaté qu'un traitement diurétique provoquant une faible hypovolémie pouvait être utile dans le traitement de l'hypoxémie réfractaire à un stade précoce d'une pneumopathie diffuse sévère(21).

L'ECMO est un mode de ventilation dont l'utilisation clinique est très répandue. Un article récent a révélé que le recours à l'ECMO est associé à une augmentation de la survie chez les cas sévères de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)(22). À la lumière de leur expérience récente, des cliniciens australiens ont recommandé l'usage « agressif » de l'ECMO chez les patients infectés par le virus H1N1(23). Au Canada, l'expérience de ce mode de ventilation est insuffisante, et les résultats de la recherche évoluent constamment(24). Le

recours à l'ECMO n'est pas recommandé aux cliniciens et aux centres qui ne possèdent pas une bonne expérience de son utilisation.

Pneumonie bactérienne secondaire :

- Chez les cas soupçonnés de pneumonie/pneumopathie due au virus pH1N1, le traitement antibactérien empirique initial devrait comprendre l'oseltamivir et une antibiothérapie contre la pneumonie d'origine communautaire (POC).
- L'arrêt de l'antibiothérapie peut être envisagé si aucun pathogène bactérien n'est isolé dans un délai de trois jours.

S'agissant de l'infection progressive ou sévère par le virus pH1N1, on dispose de peu de données concernant la coinfection bactérienne comme cause de morbidité et de mortalité. Des rapports récents ont indiqué que la pneumonie bactérienne due à *Streptococcus pneumoniae*, à *Staphylococcus aureus* et au streptocoque du groupe A figurait parmi les causes importantes de décès dans deux vastes séries de prélèvements d'autopsie examinés(25;26). Une minorité appréciable de l'ensemble des isolats de *Staphylococcus aureus* mentionnés dans les deux rapports étaient résistants à la méthicilline. Ces rapports ne contenaient pas de données relatives au moment de survenue de la pneumonie bactérienne secondaire.

Dans une vaste série canadienne de cas d'infection progressive ou sévère par le virus pH1N1 nécessitant une admission à l'USI, une pneumonie bactérienne secondaire a été observée dans 24,4 % des cas; les pathogènes le plus souvent en cause étaient *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, le streptocoque du groupe A et *Escherichia coli*(1). L'examen d'un sous-ensemble de données du Manitoba contenant des renseignements plus détaillés a révélé que *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* étaient également courants à tout moment pendant le séjour à l'USI. Toutefois, le streptocoque du groupe A était habituellement présent à l'admission, tandis que les bactéries Gram négatif, y compris *Escherichia coli*, étaient habituellement observées après plusieurs semaines de séjour à l'USI. La majorité des infections bactériennes secondaires est survenue après plusieurs semaines de ventilation mécanique.

Lutte contre l'infection dans les USI

- Les lignes directrices générales relatives à la prévention et au contrôle des infections chez les travailleurs de la santé figurent dans le document intitulé **Lignes directrices : Mesures de prévention et de contrôle des infections à l'intention des travailleurs de la santé dans les établissements de soins actifs** http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/hp-ps/ig_acf-ld_esa-fra.php. Il convient d'utiliser ces lignes directrices parallèlement aux lignes directrices existantes en matière de prévention des infections élaborées pour une USI ou propres à chaque USI.

Il a été établi que l'excrétion du virus – déterminée au moyen d'un écouvillonnage du rhinopharynx chez des cas antérieurement confirmés de grippe pH1N1, effectué sept jours après l'apparition de la maladie, et de tests d'identification du virus grippal par RT-PCR – était prolongée chez les patients hospitalisés atteints de la grippe saisonnière(27) et de la grippe pH1N1(28;29). Dans une étude, environ le tiers des patients continuaient d'excréter le virus vivant au moins une semaine après l'apparition des symptômes(29). Dans une autre étude, 47 % des patients ont continué d'excréter le virus pendant 7 jours ou plus, et 8 %, pendant > 10 jours après l'apparition des symptômes, et cela malgré un traitement par l'oseltamivir(28).

Il convient de réviser les lignes directrices existantes propres aux établissements en matière de prévention des infections et de les adapter au besoin, de façon qu'elles reflètent le contexte clinique dans les milieux de soins intensifs (p. ex. service des urgences, USI). Il existe des différences considérables entre les respirateurs, aussi les travailleurs de la santé doivent-ils savoir que certains dispositifs du système d'évacuation de l'air, comme les filtres, ne sont pas toujours présents. Le port de l'équipement de protection individuelle approprié et l'utilisation d'un appareil de protection respiratoire N95 sont essentiels lors de tous les actes médicaux produisant des aérosols.

Le personnel responsable de la prévention et du contrôle des infections peut envisager de mettre fin aux mesures d'isolement chez les patients non immunodéprimés dont les résultats à la PCR et à la culture virale sont négatifs et dont l'état clinique s'est amélioré.

Autres ressources sur les soins intensifs

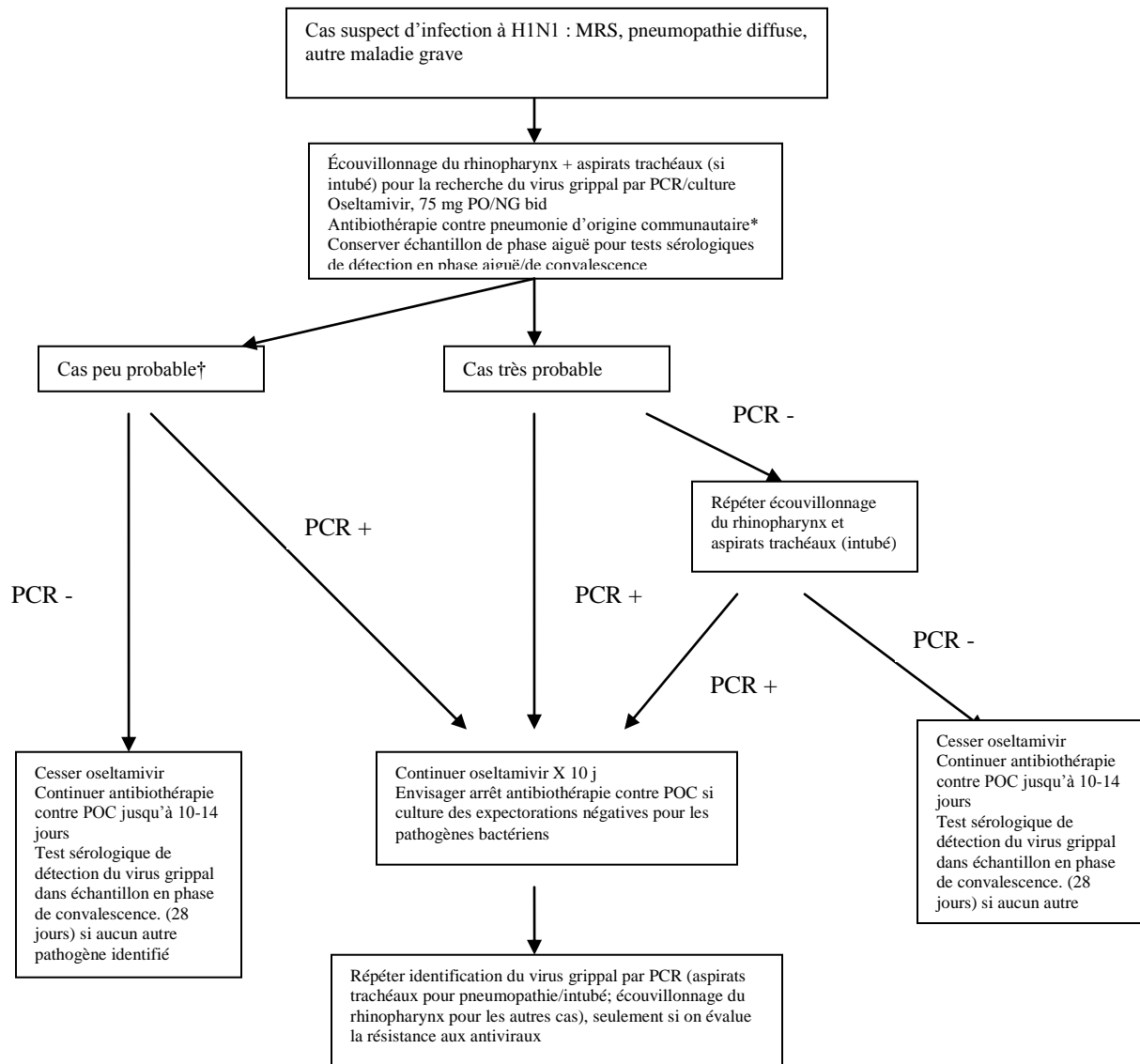
http://canadiancriticalcare.org/h1n1_index.htm

<http://www.icu-pandemic.org>

<http://www.thoracic.org/sections/clinical-information/critical-care/salvage-therapies-h1n1/index.html>

http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf

Figure 1 : Recommandations relatives à la prise en charge clinique à l'intention des USI



* L'antibiothérapie recommandée contre la pneumonie d'origine communautaire (POC) devrait avoir un niveau d'activité modéré ou élevé contre *Staphylococcus aureus*. Le choix des antibiotiques pour lutter contre *Staphylococcus* résistant à la méthicilline devrait être fondé sur la prévalence de ce microorganisme dans la collectivité.

† Cas peu probable selon les données épidémiologiques ou le tableau clinique.

‡ Cas très probable selon les données épidémiologiques ou le tableau clinique.

Références

- (1) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook D, Marshall J, Lacroix J et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. Sous presse.
- (2) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Espinosa-Perez L, Pinto R, Macias AE, de la Torre A et al. Critically ill patients with influenza A (novel H1N1) in Mexico. *JAMA*. Sous presse.
- (3) Toovey S. First results from an Avian Influenza Registry. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy V533. 2009.
Type de référence : résumé.
- (4) Zarychanski R, Stuart TL, Doucette S, Elliot L, Kumar A, Kettner J et al. Treatment delay, First Nation ethnicity and comorbidities are correlates of severe disease in patients infected with pandemic influenza A (H1N1). *CMAJ*. Sous presse.
- (5) Taylor WR, Think BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS ONE* 3(10):e3410 2008.
- (6) Horner FA. Neurologic disorders after Asian influenza. *New England Journal of Medicine* 258(20):983-5, 1958.
- (7) Mellman WJ. Influenza encephalitis. *Journal of Pediatrics* 53(3):292-7, 1958.
- (8) Blattner RJ. Neurologic complications of Asian influenza. *Journal of Pediatrics* 53(6):751-3, 1958.
- (9) Neurological complications of Asian influenza. *Lancet* 2(7036):32, 1958.
- (10) Thiruvengadam KV. Disseminated encephalomyelitis after influenza. *British Medical Journal* 2(5161):1233-4, 1959.
- (11) Rowan T, Coleman FC. Myocarditis and adrenal failure in influenza. Report of a fatal case. *Journal* 49:632-6, 1959.
- (12) Clough PW. Cardiac disturbances during the pandemic of influenza of 1918 to 1920. *Annals of Internal Medicine* 49(5):1267-72, 1958.
- (13) Coltman CA, Jr. Influenza myocarditis. Report of a case with observations on serum glutamic oxaloacetic transaminase. *JAMA* 180:204-8, 1962.

- (14) Hilderbrandt HM, Maassab HF, Willis PW, III. Influenza virus pericarditis. Report of a case with isolation of Asian influenza virus from the pericardial fluid. *American Journal of Diseases of Children* 104:579-82, 1962.
- (15) Middleton PJ, Alexander RM, Szymanski MT. Severe myositis during recovery from influenza. *Lancet* 2(7672):533-5, 1970.
- (16) Morton SE, Mathai M, Byrd RP, Jr., Fields CL, Roy TM. Influenza A pneumonia with rhabdomyolysis. [Review] [38 refs]. *Southern Medical Journal* 94(1):67-9, 2001.
- (17) Simon NM, Rovner RN, Berlin BS. Acute myoglobinuria associated with type A2 (Hong Kong) influenza. *JAMA* 212(10):1704-5, 1970.
- (18) Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. [Review] [87 refs]. *American Journal of Medicine* 121(4):258-64, 2008.
- (19) Gin A, Kumar A, Zarychanski R, Honcharik N. Increased sedative and antibiotic use in H1N1 ICU Patients. *Canadian Medical Association Journal* . 2009.
- Type de référence : citation électronique.
- (20) Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, DeBoisblanc B et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24):2564-2575.
- (21) Funk DJ, Siddiqui F, Wiebe K, Miller RR, Bautista E, Jimenez E et al. Practical lessons from the first outbreaks: Clinical problems, obstacles and management strategies for severe pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Crit Care Med*. Sous presse.
- (22) Peek M, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. Sous presse.
- (23) Webb S. ECMO in ICU for H1N1. *JAMA*. Sous presse.
- (24) Freed DH, Henzler D, White CW, Fowler R, Zarychanski R, Arora RC et al. Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada. *Can J Anesthesia*. Sous presse.
- (25) anonymous. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection---United States, April--August 2009. *MMWR* 2009; 58((34)):941-947.

- (26) anonymous. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A(H1N1)--United States, May--August 2009. *MMWR* 2009; 58:1-4.
- (27) Lee N, Chan PKS, Hui DSC, Rainer TH, Wong W, Choi KW et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *JID* 2009; 200:492-500.
- (28) Lye D, Chow A, Tan A, et al. Oseltamivir therapy and viral shedding in pandemic (H1N1) 2009. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy V1269c. 2009.

Type de référence : résumé.

- (29) De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, et al. Shedding of novel 2009 pandemic H1N1 (nH1N1) virus at one week post illness onset. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy K1918a. 2009.

Type de référence : résumé.