

À propos d'un cas de pneumopathie communautaire grippale chez un sujet âgé en réanimation

L. Andréoletti^{1,2}

J. Cousson³

J. Carquin¹

V. Brodard^{1,2}

A. Léon³

C. De Champs¹

¹ Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière, Centre hospitalier universitaire de Reims

² Université Champagne-Ardenne, EA 3798, Faculté de médecine de Reims
<landreoletti@chu-reims.fr>

³ Unité de réanimation polyvalente, Département d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Robert Debré, Centre Hospitalier Universitaire de Reims

Résumé. La grippe est une infection respiratoire virale très contagieuse associée à des taux de morbi-mortalité importants en raison de la fréquence des cas de pneumonie et d'exacerbation de pathologies cardiorespiratoires chroniques. Les taux de mortalité sont plus élevés chez les personnes âgées et chez les sujets immunodéprimés, et sont significativement augmentés par des facteurs de comorbidité comme les pathologies cardiopulmonaires chroniques et le diabète. Nous rapportons ici le cas d'un sujet adulte diabétique âgé de 70 ans, hospitalisé dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Reims pour une pneumopathie bilatérale hypoxémiante traitée depuis 48 heures par une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline (1g 3 fois/jour *per os*). Dès son admission, l'état clinique du patient nécessite la mise en place d'une ventilation mécanique. Les examens radiologiques pulmonaires vont révéler un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral associé à des épanchements pleuraux liquidiens de faible abondance. Devant la détérioration des fonctions respiratoires et l'absence d'une vaccination prophylactique antigrippale, un test immunochromatographique pour la recherche des antigènes nucléocapsidiques des Influenzavirus A & B (Test BinaxNow Flu A & B, Binax, Portland, États-Unis) est effectué cinq jours après le début des signes cliniques, et ceci à partir d'un écouvillonnage nasal. Il va se révéler positif démontrant ainsi la présence d'un Influenzavirus A au niveau des voies aériennes supérieures du patient. Cette infection pulmonaire sera confirmée en *post mortem* par un isolement classique de la souche virale (A, H3N2) sur culture cellulaire à partir des prélèvements de tissus pulmonaires. L'utilisation de tests de diagnostic rapide pour la détection des Influenzavirus de type A et B dans les sécrétions de l'arbre respiratoire supérieur, permet actuellement de confirmer ou d'infirmer une pneumopathie grippale en moins de 20 minutes. Ce type de diagnostic virologique rapide autorise l'utilisation de nouvelles molécules antivirales spécifiques (anti-neuraminidases) qui sont efficaces dans les 30 heures après le début des signes cliniques de la grippe, et il permet de prévenir les infections nosocomiales par les Influenzavirus qui sont très contagieux.

Mots clés : pneumopathie grippale, test immunochromatographique, diagnostic virologique rapide, influenzae virus, anti-neuraminidases, syndrome de détresse respiratoire aiguë

Abstract. Influenza pneumonia and influenza-associated severe exacerbation of pre-existing heart and lung disease are responsible for major complications that may require intensive care unit admission. Here, we report the case of a diabetic 70 year-old man hospitalised in the intensive care unit (ICU) of the University Medical Center of Reims (France) for a severe bilateral and alveolar pneumonia requiring mechanical ventilation. This patient had received a classical antibiotic treatment by amoxicillin (3g /24 hours *per os*); 48 hours later, he was admitted in ICU for a respiratory failure that evolved rapidly towards an acute respiratory distress syndrome. Because of the context of a winter

Article reçu le 20 juin 2005,
accepté le 26 août 2005

influenza outbreak, a nasal swabbing sample was tested for the presence of Influenzavirus nucleocapsid-antigens (Immunochromatographic test; Binax-Now Flu A & B, Binax, Portland, USA). This rapid assay revealed the presence of an Influenzavirus A respiratory infection five days after the beginning of the respiratory syndrome. This rapid viral diagnosis will be further confirmed *post mortem* by the positive Influenza strain isolation onto lung tissues by classical cell culture techniques (Influenzavirus A strain, H3N2). Influenza pneumonia is a significant cause of morbidity and mortality, especially during influenza epidemics. The use of commercially available rapid diagnostic tests for influenza associated pneumonia, allows the potential use of new specific anti-neuraminidase drugs, which can be efficient during the 30 hours after the beginning of the clinical influenza syndrome.

Key words: *Influenza-associated pneumonia, rapid influenza diagnostic test, anti-neuraminidases, viral pneumonia, intensive care unit*

La grippe est une pathologie infectieuse provoquée par les Influenzavirus (types A, B, C) qui sont des agents viraux à tropisme respiratoire [1]. Les souches virales de type A sont plus pathogènes et épidémiogènes que les souches de type B, alors que les virus de type C sont généralement responsables de cas sporadiques de rhinite et de trachéo-bronchite sans fièvre [1, 2]. La grippe est une infection respiratoire virale très contagieuse à l'origine d'épidémies annuelles d'intensité variable entre la mi-septembre et la mi-avril dans les zones tempérées de l'hémisphère nord [1]. Les périodes épidémiques de la maladie sont associées à des taux de morbi-mortalité importants en raison de la fréquence des cas de pneumonie et d'exacerbation de pathologies cardio-respiratoires chroniques [1]. Les taux de mortalité sont plus élevés chez les personnes âgées et chez les sujets immunodéprimés, et sont significativement augmentés par des facteurs de comorbidité comme les pathologies cardiopulmonaires chroniques et le diabète [1-4]. Dans les cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë chez des patients infectés par un Influenzavirus, les taux de mortalité en réanimation sont élevés, avec une moyenne de 29 % [4], en raison de complications majeures : risques de décompensation respiratoire et/ou de défaillances multiviscérales [4]. Bien que les symptômes classiques de la grippe (toux et fièvre) permettent un diagnostic clinique fiable chez 77 à 87 % des patients en période épidémique, de nombreux autres agents viraux peuvent être responsables d'une symptomatologie clinique identique [4]. L'absence de diagnostic clinique initial d'une infection pulmonaire par les Influenzavirus, empêche la mise en route d'un traitement antiviral efficace (anti-neuraminidases) dans les premières 24 heures après le début de la phase d'état, et augmente les risques d'épidémies communautaires et nosocomiales [3]. Actuellement, le développement de tests immunoenzymatiques

pour la détection des antigènes des Influenzavirus de type A et de type B, permet de réaliser un diagnostic virologique rapide et fiable en moins de 20 minutes, autorisant une meilleure prise en charge des patients infectés par ces virus.

Nous rapportons ici le cas d'un sujet adulte hospitalisé dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Reims pour une pneumopathie bilatérale hypoxémiante à Influenzavirus de type A, diagnostiquée cinq jours après le début des signes cliniques par des tests immunochromatographiques rapides. Cette infection pulmonaire sera confirmée *post mortem* par un isolement classique de la souche virale (A, H3N2) sur culture cellulaire à partir des prélèvements de tissus pulmonaires.

L'observation

Un homme âgé de 70 ans consulte son médecin traitant pour une toux persistante, associée à une fièvre à 38,5 °C évoluant depuis trois jours, sans expectorations purulentes et sans râles bronchiques ni anomalies notables à l'auscultation pulmonaire. On note dans ses antécédents médicaux la présence d'une hypertension artérielle, et d'un diabète de type II équilibré mais associé à une angiopathie responsable d'artérite de stade II. Une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline (3 g/24 h *per os*) est débutée le 5 décembre. Le 7 décembre, le patient va présenter une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant son admission aux urgences du CHU de Reims où un traitement par amoxicilline et acide clavulanique (1 g 3 fois/jour *per os*) est débuté. Quelques heures plus tard il est adressé en réanimation devant plusieurs critères de gravité (hypoxémie majeure, état de choc, tachypnée avec une fréquence respiratoire > 30). Dès son admission en réanimation, l'état clinique du patient nécessite la mise en place d'une

ventilation mécanique. La radio de thorax réalisée au lit du malade, va montrer un syndrome interstitiel bilatéral prédominant à droite. Biologiquement, on observe une hyperleucocytose (10,6 Giga/L), associée à un syndrome inflammatoire (CRP : 15 mg/mL). Les différentes séries d'hémocultures ainsi que le lavage bronchoalvéolaire montrent l'absence de bactéries classiques cultivables. Les antigénuries à *Streptococcus pneumoniae* et à *Legionella pneumophila* sont négatives 24 heures après son admission en réanimation. L'évolution pulmonaire est rapidement défavorable, avec une hypoxémie majeure. La réalisation d'une tomodensitométrie thoracique pulmonaire confirmera la présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral associé à des épanchements pleuraux liquidiens de faible abondance (figure 1). Suite à ces résultats radiologiques, un nouveau lavage bronchoalvéolaire est réalisé le 10 décembre et montrera l'absence de germes cultivables par les techniques bactériologiques classiques. Par contre, un test rapide immunochromatographique (Test BinaxNow Flu A & B, Binax, Portland, États-Unis) réalisé à partir d'un écouvillonnage nasal, va se révéler positif démontrant ainsi la présence d'antigènes nucléocapsidiques de l'Influenzavirus A au niveau des voies aériennes supérieures du patient. La présence du virus grippal sera confirmée par un isolement et un typage de la souche virale sur culture cellulaire (Influenzavirus A, H3N2) à partir du prélèvement nasal, alors que les liquides de lavages bronchoalvéolaires (droit et gauche) se révéleront négatifs par les mêmes techniques. Le patient décédera 48 heures plus tard d'une défaillance multiviscérale consécutive à un état de choc septique. L'autopsie réalisée avec l'accord de la famille, permettra de confirmer la présence d'une pneumopathie alvéolaire bilatérale et diffuse associée à la détection de l'Influenzavirus A (H3N2) isolé par culture cellulaire à partir du tissu pulmonaire du poumon droit.

Le point de vue du virologue

Il n'existe aucun signe pathognomonique d'une infection respiratoire par les Influenzavirus et le diagnostic clinique de la grippe reste difficile en dehors de tout contexte épidémique [2, 4]. Devant toute présentation clinique atypique mais évocatrice d'un syndrome grippal ou bien en dehors des périodes épidémiques, le diagnostic de l'infection à Influenzavirus repose sur le diagnostic virologique direct, qui est basé sur l'isolement de la souche virale ou sur la détection de l'un des constituants du virus (protéine nucléocapsidique, ou structure génétique virale) par des techniques immunologiques ou de biologie moléculaire [4]. Il est toujours préférable de réaliser un diagnostic virologique direct par rapport à un diagnostic sérologique (détection sérique des anticorps par Elisa ou RFC) car les anticorps n'apparaissent qu'une à deux semaines après le début de l'infection par les Influenzavirus [4]. Les prélèvements de type écouvillonnage nasal, aspiration nasopharyngée ou lavage nasopharyngé, permettent de recueillir des cellules épithéliales ciliées qui sont les cellules cibles infectées par les Influenzavirus. Ces prélèvements devront être réalisés dans les deux à trois jours au maximum après le début des signes cliniques de la maladie (pic d'excrétion virale dans les sécrétions respiratoires), et conservés dans un milieu de transport permettant ainsi de préserver l'intégrité des structures virales [4]. Il existe actuellement des systèmes combinant un écouvillon avec le milieu de transport (système Virocult, Medical Wire and Equipment, Corsham, Royaume-Uni) qui permettent de conserver le prélèvement jusqu'à 8 jours à température ambiante (< 20 °C). En cas d'hospitalisation d'un patient en réanimation, il est facile de recueillir des sécrétions respiratoires par aspiration trachéale au cours de la fibroscopie bronchique [5]. Un prélèvement par brossage

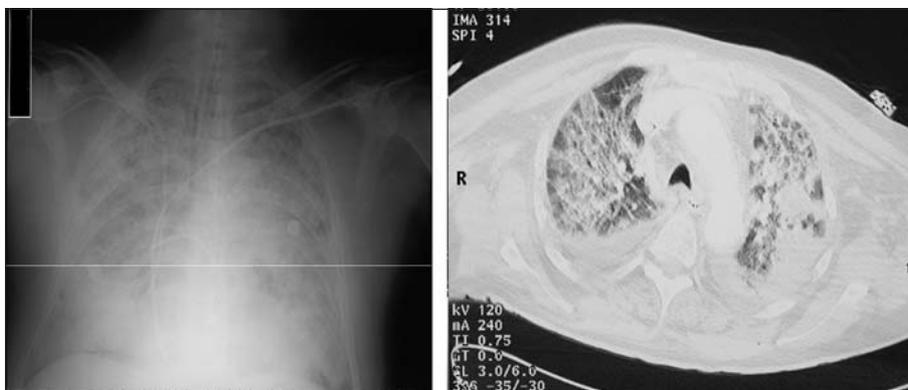


Figure 1. Images obtenues par radiographie pulmonaire et tomodensitométrie thoracique 5 jours après le début des signes cliniques. Ces examens radiologiques montrent la présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral associé à des épanchements pleuraux liquidiens de faible abondance.

bronchique protégé au cours de la fibroscopie permettra de recueillir des cellules épithéliales alvéolaires infectées, alors qu'un simple lavage bronchoalvéolaire (LBA) peut ne recueillir que des cellules inflammatoires non infectées par le virus. Ceci peut expliquer pourquoi dans le cadre de notre observation clinique, l'Influenzavirus détecté dans le nez et les poumons du patient n'a pas été retrouvé dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire réalisés au site de l'infection virale.

L'isolement et la production des particules infectieuses sur des lignées cellulaires permissives (MDCK) suivi d'un typage par inhibition de l'hémagglutination est considérée comme la technique de référence [4]. Il existe actuellement des tests de culture rapide, permettant une détection des particules virales intracellulaires en 24 à 72 heures après l'inoculation des cultures cellulaires (MDCK) et ceci grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les Influenzavirus de type A & de type B. Plus récemment, des tests de diagnostic rapide par immunochromatographie, reposant sur la détection de structures nucléoprotéiques du virus par Elisa ont été commercialisés. Ces tests de diagnostic rapide peuvent se réaliser en urgence ou en diagnostic de routine à partir de prélèvements respiratoires (écouvillonnage nasal ou pharyngé, lavage rhino-pharyngé, expectoration induite, aspiration trachéale), chez l'adulte ou l'enfant. Leur évaluation par rapport aux tests classiques de culture cellulaire, a montré des seuils de sensibilité de 65 à 96 % et de spécificité compris entre 90 et 99 % ; ces résultats étaient équivalents voire supérieurs à ceux obtenus par les tests classiques de culture cellulaire au cours de différentes études cliniques [3, 6]. Ces tests rapides ont l'avantage de pouvoir être réalisés par tous les laboratoires de biologie médicale, et ceci à partir de prélèvements de l'arbre respiratoire supérieur en moins de 10 à 20 minutes et avec un coût unitaire compris entre 9 et 15 euros [3]. Cette stratégie de diagnostic rapide d'une infection par l'Influenzavirus, permet ainsi un diagnostic étiologique rapide en pédiatrie ou réanimation médicale adulte, autorisant une meilleure prise en charge thérapeutique curative (utilisation d'anti-neuraminidases) ou symptomatique, ainsi que l'application de mesures permettant de prévenir les infections virales nosocomiales dans les services de pédiatrie, de maladies infectieuses ou des services de long séjour [7]. L'utilisation des tests de diagnostic rapide en pratique quotidienne n'exclut pas la réalisation des techniques d'isolement des souches virales, qui permettent d'obtenir des informations épidémiologiques et phénotypiques des souches circulantes. Les résultats phénotypiques obtenus à partir des virus isolés permettront de sélectionner des souches vaccinales, mais également de préciser la transmissibilité et la pathogénicité des Influenzavirus qui sont des

agents viraux à forte variabilité génétique [4]. Ainsi, dans le cas clinique que nous venons de décrire, le virus isolé est un virus de type A (H3N2) correspondant à la souche épidémique et pathogène circulante au cours de la saison épidémique 2002-2003 (données de l'Institut Pasteur de Paris ; Laboratoire de surveillance de la grippe, France-Nord).

Le point de vue du clinicien

Le syndrome grippal à Influenzavirus est responsable de cas de pneumonies alvéolaires bilatérales qui peuvent évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, nécessitant une assistance respiratoire dans un service de réanimation [3]. Les taux de mortalité des patients atteints d'une pneumonie à Influenzavirus et nécessitant une assistance respiratoire sont élevés (> 29 %) et concernent dans plus de 50 % des cas, des sujets présentant un ou plusieurs facteurs de comorbidité pour l'infection grippale [3]. Dans le cas du patient présenté ici, on retrouve à la fois un facteur de comorbidité majeur qui est le diabète et l'absence de protection vaccinale par le vaccin antigrippal alors qu'il fait partie du groupe de personnes âgées de plus de 65 ans [1, 3]. La décompensation respiratoire qu'il a présentée ayant nécessité une ventilation mécanique, ne semble pas en rapport avec des surinfections bactériennes à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Staphylococcus aureus*, comme cela a été décrit chez 40 à 50 % des patients admis en réanimation pour une pneumopathie à Influenzavirus [3].

La prise en charge et le traitement des complications associées à une infection respiratoire à *Influenzavirus* peut actuellement se résumer en trois phases :

- 1) surveillance et maintien des fonctions d'hématose avec une assistance ventilatoire mécanique si nécessaire ;
- 2) traitement curatif ou préventif des surinfections bactériennes pulmonaires par une antibiothérapie probabiliste ; celle-ci sera ensuite ajustée en fonction des résultats des examens bactériologiques du lavage bronchoalvéolaire et des hémocultures ;
- 3) discussion à propos de l'indication d'un traitement antiviral de type anti-neuraminidases [3]. Actuellement, l'efficacité et les modalités d'utilisation des anti-neuraminidases (Oseltamivir voie orale 75 mg, 2 fois /jour) chez des patients hospitalisés en réanimation, restent à définir car les données de biodisponibilité de ces molécules et leur taux de pénétration au niveau du tissu pulmonaire ne sont pas connus. Le bénéfice de l'utilisation des molécules de type anti-neuraminidases dans des infections grippales sévères chez des sujets appartenant à des groupes à risques apparaît comme évident, mais limité par le délai entre le début des symptômes et la mise en route du traitement antiviral qui ne doit pas dépasser 30 heures [8, 9]. Dans ce contexte, seule l'utilisation en pratique quoti-

dienne des tests de diagnostic rapide, capables de réaliser un diagnostic virologique en urgence permettront une prise en charge médicale et thérapeutique rationnelle et optimale des patients atteints de pneumopathie à Influenzavirus. Dans notre cas clinique, le diagnostic étiologique a été réalisé tardivement, 60 heures après le début des symptômes.

Conclusion

La pneumopathie à Influenzavirus est actuellement une des causes majeures de morbidité et de mortalité au cours d'épidémies annuelles de la grippe. L'utilisation de tests de diagnostic rapide pour la détection de ces virus dans les sécrétions de l'arbre respiratoire supérieur, permet actuellement de confirmer ou d'infirmer une pneumopathie grippe en moins de 20 minutes. Ce type de diagnostic virologique rapide permet d'envisager l'utilisation de nouvelles molécules antivirales spécifiques (anti-neuraminidases) qui sont efficaces dans les 30 heures après le début des signes cliniques de la grippe. Il peut aussi participer à la prévention des infections virales nosocomiales par ces virus à transmission respiratoire qui sont très contagieux.

Références

1. Manuguerra J-C, Mosnier A. Epidémiologie de la grippe et réseaux de surveillance. Infections virales respiratoires. Tome 1. Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures. In : Freymuth F, ed. *Guides Medi-Bio*. Paris : Elsevier, 2001 : 75-87.
2. Bricaire F, Zeller V. La clinique de la grippe et son diagnostic. Infections virales respiratoires. Tome 1. Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures. In : Freymuth F, ed. *Guides Medi-Bio*. Paris : Elsevier, 2001 : 43-8.
3. Oliveira EC, Lee B, Colice GL. Influenza in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003 ; 18 : 80-91.
4. Aymard M. Physiopathologie de la grippe et diagnostic virologique. Infections virales respiratoires. Tome 1. Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures. In : Freymuth F, ed. *Guides Medi-Bio*. Paris : Elsevier, 2001 : 61-73.
5. Freymuth F, Vabret A, Gouarin S. Diagnostic virologique des pneumopathies infectieuses en réanimation chez l'adulte. In : *Actualités en réanimation et urgences*. Paris : Elsevier, 2004 : 52-65.
6. Williams KM, Jackson MA, Hamilton M. Rapid diagnostic testing for URIs in children : impact on physician decision making and cost. *Infect Med* 2002 ; 19 : 109-11.
7. Aymard M, Lina B. Entérovirus. In : Pozzetto B, ed. *Les virus de la grippe*. Paris : John Libbey Eurotext, 2001 : 205-13.
8. McKimm-Breschkin JL. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors : detection, incidence, and implications of drug resistance. *Treat Respir Med* 2005 ; 4 : 107-16.
9. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza : a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1309-16.