

Atelier N° = 4

Pneumopathie Grippale compliquée

MAYAUD C, VOIRIOT G, FARTOUKH M
(Avec un grand merci à P-A ALLAIN)

Antécédents

- AVC ischémique sylvien gauche en 2006 sur un foramen ovale perméable
- Hypertension artérielle
- Polykystose hépatorénale depuis 30ans
- Insuffisance rénale terminale dialysée depuis 2010

Histoire de la maladie

*Transplantation rénale le 04/02/2013

- Donneur : CMV (+) EBV (+)
Receveur : CMV (+) EBV (-)
- Sérum antilymphocytaire + Solumédrol
- Suites opératoires simples. Retour à domicile au 8^{ème} jour

*Traitement à domicile

- Immunosuppresseurs = Advagraf (Tacrolimus); Cortancyl (20mg/j) et Myfortic (Acide Mycophénolique)
- Prophylaxie par Bactrim et Rovalcyte

Episode actuel

* Au domicile

- Dyspnée, toux grasse, non productive
- Altération de l'état général, avec frissons, sans fièvre
- Diarrhée

* Hospitalisation à jo (21/02/2013), à 18 jours de la greffe, en néphrologie puis en réanimation médico-chirurgicale après LBA effectué le 22/02/2013

Examen clinique

- TA: 137/67 mmHg T°:37.8°C SpO2: 90% en AA
- Polypnée à 22/min, toux sans expectoration
- Crépitant bilatéraux à l'auscultation

Biologie

- NFS : Hb: 11.6g/dl, GB: 2800 (PNN: 2560)
Plqt: 239.000/mm³
- Iono: Na: 137mM, K: 3.8mM, Cl: 114mM, Créat: 194μM
- BHC: ASAT/ALAT: 40/22, δ GT/PAL: 173/139, Bili: 15
- LDH: 529
- CRP: 114mg/L, PCT: 0.36
- BNP: 345
- GDS: pH: 7.40, pCO₂: 21mmHg, pO₂: 64mmHg (2L)
- Lactate: 1.1mM, CO₂ total: 13

RP



Scanner thoracique (21/02/2013)





Quelles sont vos hypothèses et stratégie diagnostiques?

Hypothèses diagnostiques

- * Origine infectieuse communautaire ? Virus respiratoire ? Bactérie atypique ? Bactérie usuelle ?
- * Origine infectieuse opportuniste ? CMV ?
Pneumocystis J ? Aspergillus spp ?
- * Origine médicamenteuse ? Tacrolimus, Myfortic ?
- * Participation cardiogénique, surcharge, hémorragie
- * Origine aspécifique ? Pneumonie organisée ?

LBA (22/02/2013)

- Cytologie 150 000 cellules/mL, 48% de macrophages (dont 70% de sidérophages), 38% de lymphocytes (72% CD4+), 13% de PNN, 0.5% d' éosinophiles
- Virologie: Grippe A positive
- Culture bactérienne négative
- Recherches de Pneumocystis, de CMV et d' Aspergillus négatives

- Détresse respiratoire aigue post LBA
- Transfert en réanimation:
- $T^{\circ} = 38,5^{\circ}\text{C}$ - F.C. = 100/min - P.A. = 187/103 mmHg
SpO₂ = 87% (optiflow FiO₂: 100%)
- Crépitants bilatéraux diffus, hémodynamique stable,
Souffle systolique d' IM 3/6

ETT

- FEVG conservée
- VG hyperkinétique, aspect de CMH à prédominance septale avec gradient intra VG sous aortique de 40 mmHg.
- Insuffisance mitrale significative sur soulèvement antérieur de la valve mitral

Thérapeutique

- Oseltamivir per os 30mg x2/j pendant 5 jours (du 22/02 au 26/02/2013) (84Kg, créatininémie = 197)
- Doripénème, amiklin, vancomycine et rovamycine puis relais par Augmentin + Rovamycine (devant la négativité des prélèvements) pendant 7 jours puis poursuite de la seule Rovamycine pendant 8 jours

Aggravation à J5

- Respiratoire
 - Optiflow FiO₂ à 100%
 - Persistance des opacités alvéolo-interstitielles
- Rénale

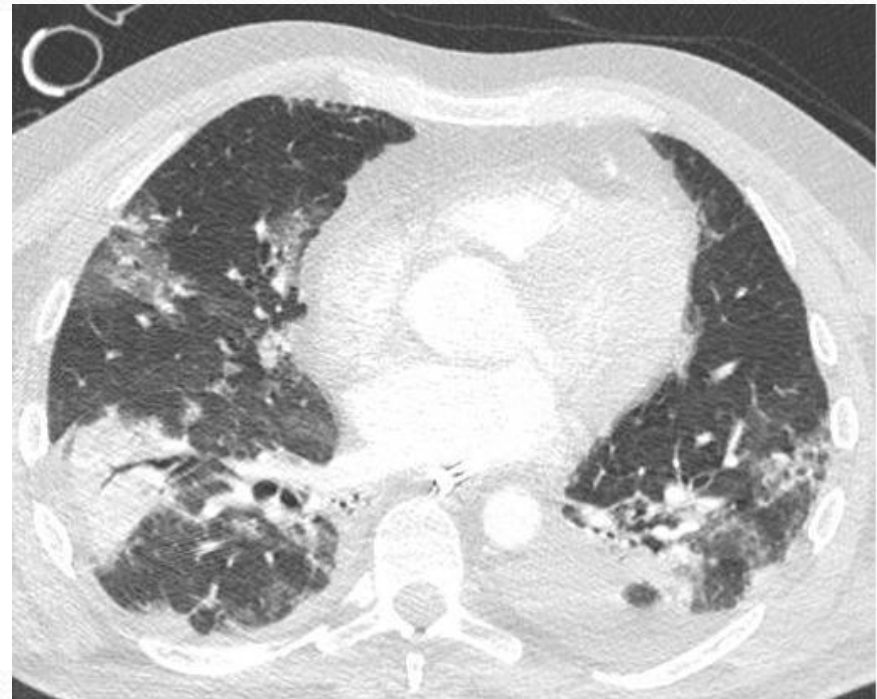
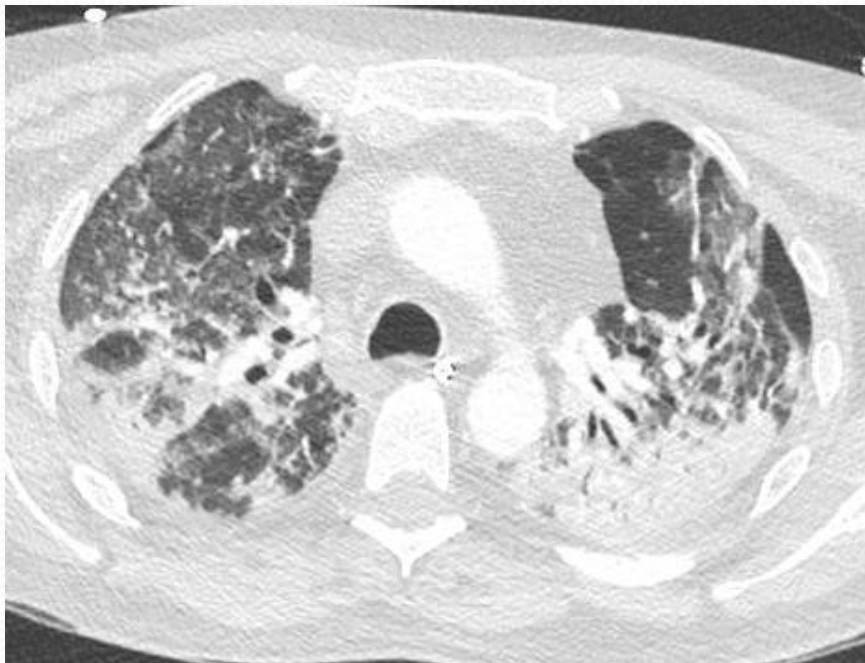
LBA (01/03/2013)

- 150000 → 280 000 cellules/mL :
 - 48% → 58% de macrophages (dont 24% de sidérophages)
 - 38% → 7% de lymphocytes
 - 13 → 35% de PNN
- Virologie: Grippe A persistante, CMV & HSV négatifs
- Cultures bactériennes négatives
- Pneumocystis et Aspergillus négatifs

Evolution (03/03/2013)

- SDRA sévère IOT/ VM/ Curarisation/ Décubitus ventral
- Mise sous noradrénaline
- Mise en dialyse intermittente

Scanner thoracique (04/03/2013)



- 
- Quelles sont vos hypothèses diagnostiques et votre stratégie thérapeutique?

Hypothèses diagnostiques

- Pneumopathie grippale persistante ?
- Pneumopathie grippale surinfectée d' emblée
(Streptococcus A, Staphylococcus A) ou secondairement
(bactérie nosocomiale, Aspergillus)
- Pneumopathie grippale associée d' emblée à une infection
opportuniste ou à une pneumopathie médicamenteuse ?
- Pneumopathie grippale évoluant vers une pneumonie organisée
et/ou une fibrose pulmonaire ?
- Pneumopathie grippale compliquée secondairement d' œdème
et/ou d' hémorragie intra alvéolaire ?

Thérapeutique

- Corticothérapie de sauvetage à 2mg/kg le 02/03/2013 devant l'aspect de pneumonie organisée, de pneumopathie médicamenteuse, voire d'évolution fibrosante d'une pneumopathie virale
- Pas de nouveau traitement antiviral
- Adjonction de Doripeneme et Amiklin puis de Piperacilline devant la présence d'un Pseudomonas Aeruginosa Pipera-sensible dans un prélèvement local

J19 (11/03/2013) = SDRA toujours menaçant

- LBA :
 - 540 000 cellules/ml, 72.5% de macrophages (dont 43% de sidérophages), 1% de lymphocytes, 26.5% de neutrophiles.
 - Microbiologie = grippe A persistante

- 
- Quelle est votre stratégie diagnostique et thérapeutique ?

- Remise sous Oseltamivir (30mgx2/j) pour une durée de 10 jours
- Suivi du poids et de la fonction cardiaque
- Poursuite des recherches d'infection associée
- Etudes rétroactives des prélèvements viraux des 22/2, 1/03 et 13/03/13 pour :
 - * Evolution de la charge virale
 - * Evolution de la sensibilité à l'Oseltamivir
- Dégression progressive de la corticothérapie débutée 10 jours plus tôt

Evolution

- Aspirations bronchiques :
 - *Pseudomonas aeruginosa* (17/03/2013)
 - *Aspergillus fumigatus* (13, 15 et 17/03/2013)
 - Persistance de la grippe A
- β Dglucane: 651pg/ml (19/03/2013)

J24 de réanimation (23/03/2013)

- Dégradation brutale de l'hémodynamique
- ECG: Trouble de la conduction à type de BSA complet avec échappement jonctionnel à 30 bpm

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

Surdosage en Oseltamivir

- Dosage de l' Oseltamivir
199mg/mL de composé actif à 48h de la dernière prise, (normale < 157 à 12h de la prise)
- Arrêt de l' Oseltamivir après 5j de traitement
- Absence de récurrence du trouble conductif

Scanner thoracique (19/03/2013)





Quelle est votre prise en charge thérapeutique?

Thérapeutique

- Nouveau traitement antiviral (ATU) par Zanamivir IV 5 jours
- Antibiothérapie par Doripénème-Amiklin + Colimycine en aérosol
- Traitement antifongique par Voriconazole
- Déplétion par hémodialyse continue puis intermittente (+ 30 kg sur 1 mois)

Epilogue (1)

- Arrêt de la curarisation le 13/03/2013
- Arrêt de la noradrenaline le 16/03/2013
- Extubation le 01/04/2013
- Scanner thoracique de contrôle le 08/04/2013
- Sortie de réanimation le 09/04/2013
(avec 15mg/j de corticoïde)

Scanner thoracique (08/04/2013)



Epilogue (2)

- L'aspiration bronchique de contrôle montre une négativation de la grippe A après 5 jours de traitement par Zanamivir
- Les études rétroactives ont montré que la souche de grippe A du 01/03/2013 était résistante au tamiflu

Epilogue (3)

* Scanner thoracique (19/07/2013) = épaissement des septa des 2 lobes supérieurs avec fibrose débutante des 2 lobes inférieurs et des bronchectasies par traction.

Persistance d'une atteinte interstitielle fibrosante.

* EFR (03/07/2013) = CPT = 57%, CVF = 72%,
Tiffeneau = 82%, VEMS = 73%, débits sur les petites bronches = 100%

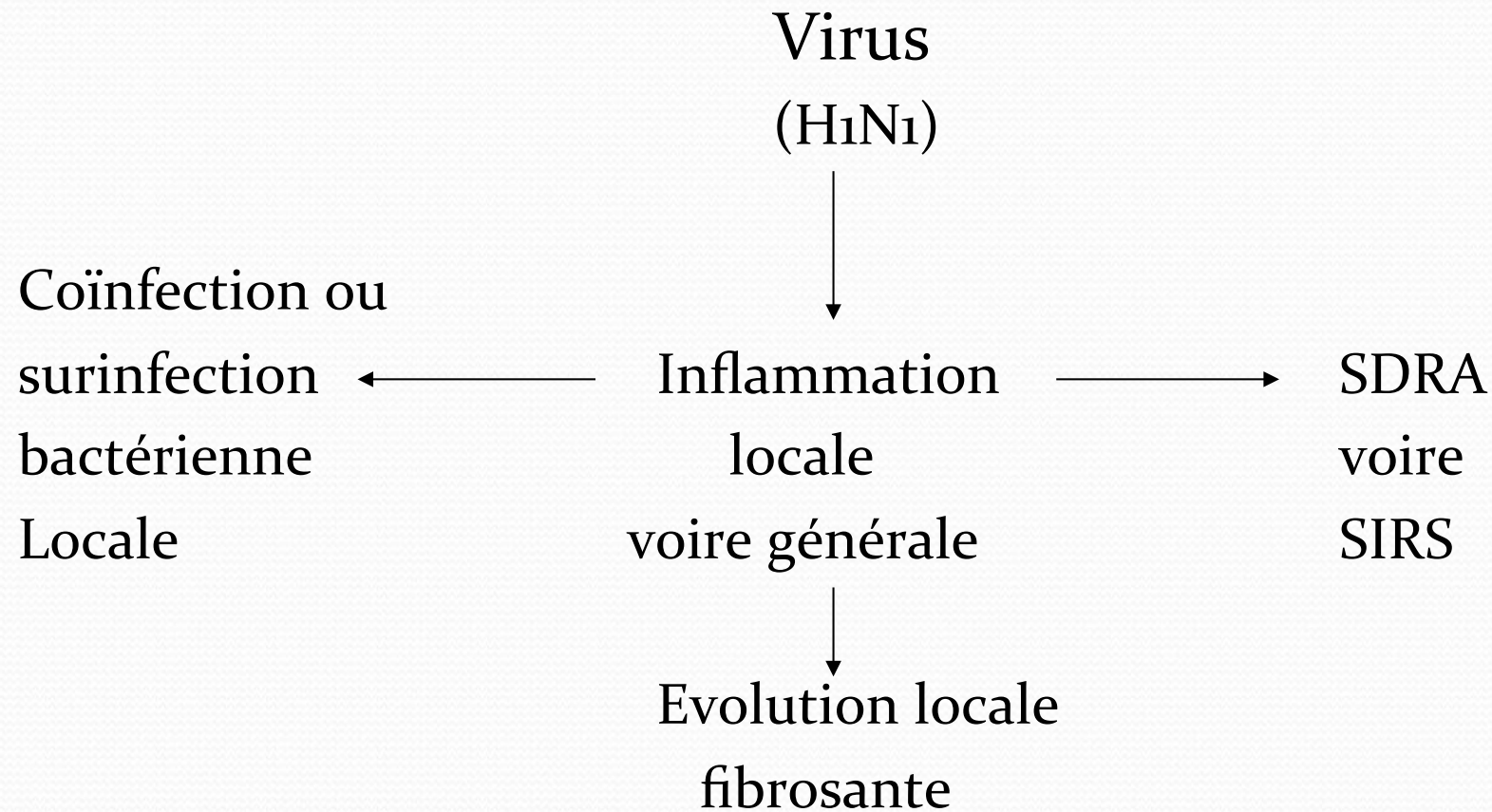
* Test de marche = parcours de 484m en 6' avec désaturation de 97% à 90%

Questions posées

1. Quelles sont les causes théoriques d'échec d'un traitement par Oseltamivir d'une grippe grave ?
2. En cas d'échec, quelle stratégie diagnostique proposer ?
3. En cas d'échec, quelle stratégie thérapeutique proposer ?
4. Quelle place pour les corticoïdes systémiques au cours des gripes graves
5. Comment expliquer l'émergence de virus résistants à l'Oseltamivir ?

Les thérapeutiques curatives de la grippe A (H1N1)

Cibles théoriques



Grippes A (H1N1) sévères

Propositions d'algorithmes de suivi

Suivi	Jo au début du Tt	J5 (J3-J7) si échec	J10 si échec
Clinique	Fièvre	Fièvre	Fièvre
	Pao ₂ /Fio ₂	Pao ₂ /Fio ₂	Pao ₂ /Fio ₂
	C. Vitales	C. Vitales	C. Vitales
	LDH sériques	LDH sériques	LDH sériques
Virologique	C. Virale nasale	C. Virale nasale	C. Virale nasale
		Sensib à Oseltamivir	Sensib à Oseltamivir
		Dosage antiviral	Dosage antiviral
Inflammatoire	CRP	CRP	CRP
	Biothèque	LBA	LBA
		Biothèque	Biothèque
Bactériologique	Procalcitonine	Procalcitonine	Procalcitonine
	Hémocultures	Hémocultures	Hémocultures
	Antigénurie	Antigénurie	Antigénurie
	Endoscopie (PDP)	Endoscopie (PDP)	Endoscopie PDP)
	AC anti PVL	AC anti PVL	AC anti PVL

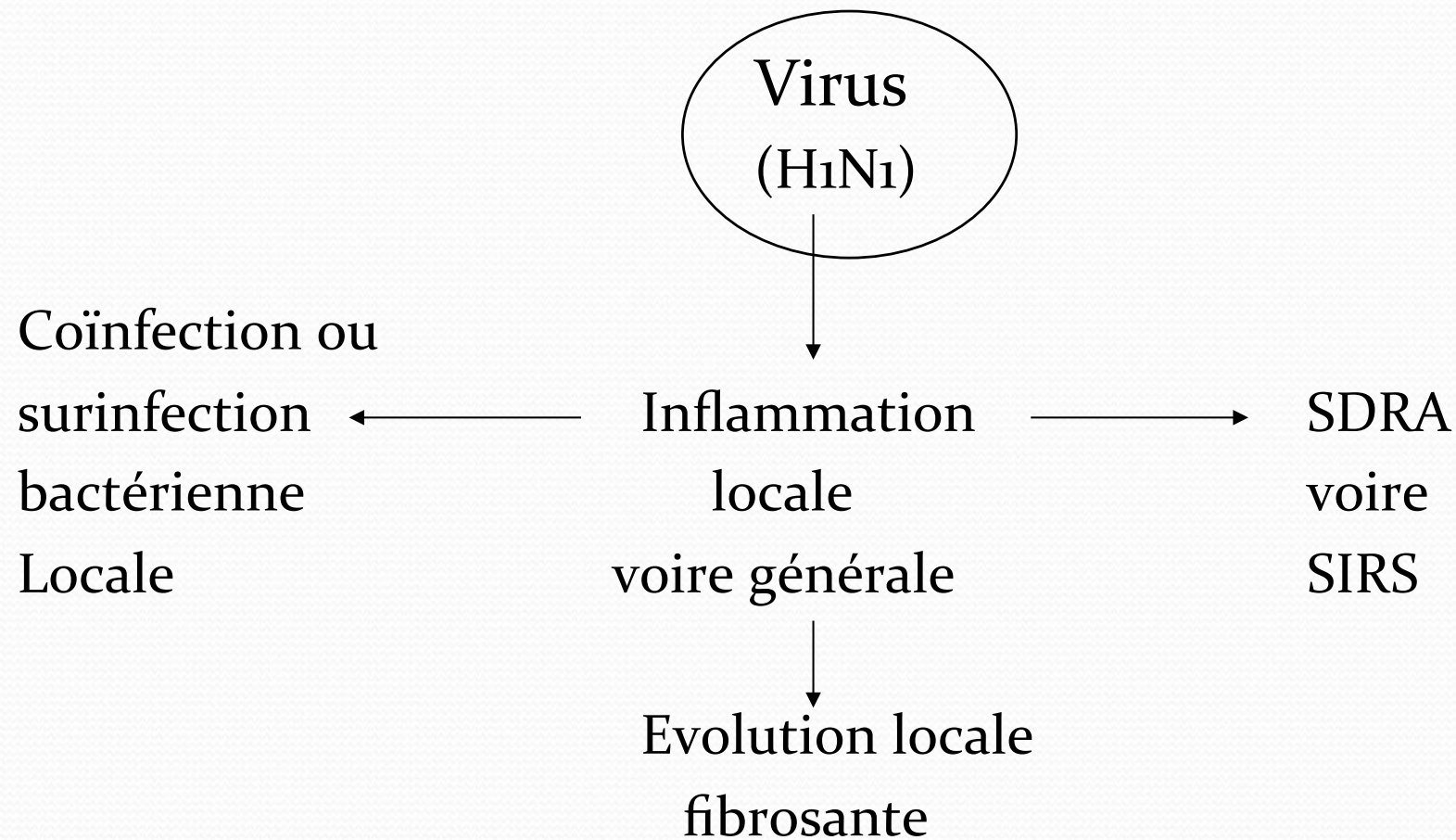
Grippes A (H1N1) sévères

Algorithmes thérapeutiques proposés

PHASE DE TRAITEMENT	TRAITEMENT ANTI VIRAL	TRAITEMENT ANTI INFLAMMATOIRE	TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE
1^{ère} phase de J1 à J5	OSELTAMIVIR : 150mgx2/j	- Abstention - Inclusion dans CORTI-FLU	Cefotaxime
A J 5 (J3 à J7) EN CAS D'AGGRAVATION RESPIRATOIRE (OAP, EP, exclues)			
2^{ème} phase à partir de J5	Dans les cas d'échec présumé d'origine virale ZANAMIVIR par voie veineuse (ATU)	Dans les cas d'échec présumé d'origine inflammatoire - abstention - ou inclusion dans CORTICO FLU - ou Prednisone : 8omg	En cas de surinfection bactérienne ou suspectée documentée - antibiothérapie de P nosocomiale

Les thérapeutiques curatives de la grippe A (H1N1)

Cibles théoriques



Formes graves de la grippe A (H1N1) 2009

Quelle expérience compassionnelle du Zanamivir IV ? (N=34)

1. Critères d'inclusion

* Persistance de la positivité de la PCR sur prélèvement nasopharyngé ou LBA sous un autre traitement antiviral

* Absence de réponse clinique ou impossibilité de traitement par voie entérale

2. Traitement

* Zanamivir IV (600mg toutes les 12h avec adaptation selon la fonction rénale)

Formes graves de la grippe A (H1N1) 2009

Quelle expérience compassionnelle du Zanamivir IV ? (N=34)

1. Facteur de risque ?

- Insuffisance respiratoire chronique (n=16)
- Obésité (n = 14) immunodépression (n =11)

2. Sévérité ?

- Ventilation mécanique (n = 32)
- ECMO (n = 13) EER (n = 4)

3. Traitement antérieur ?

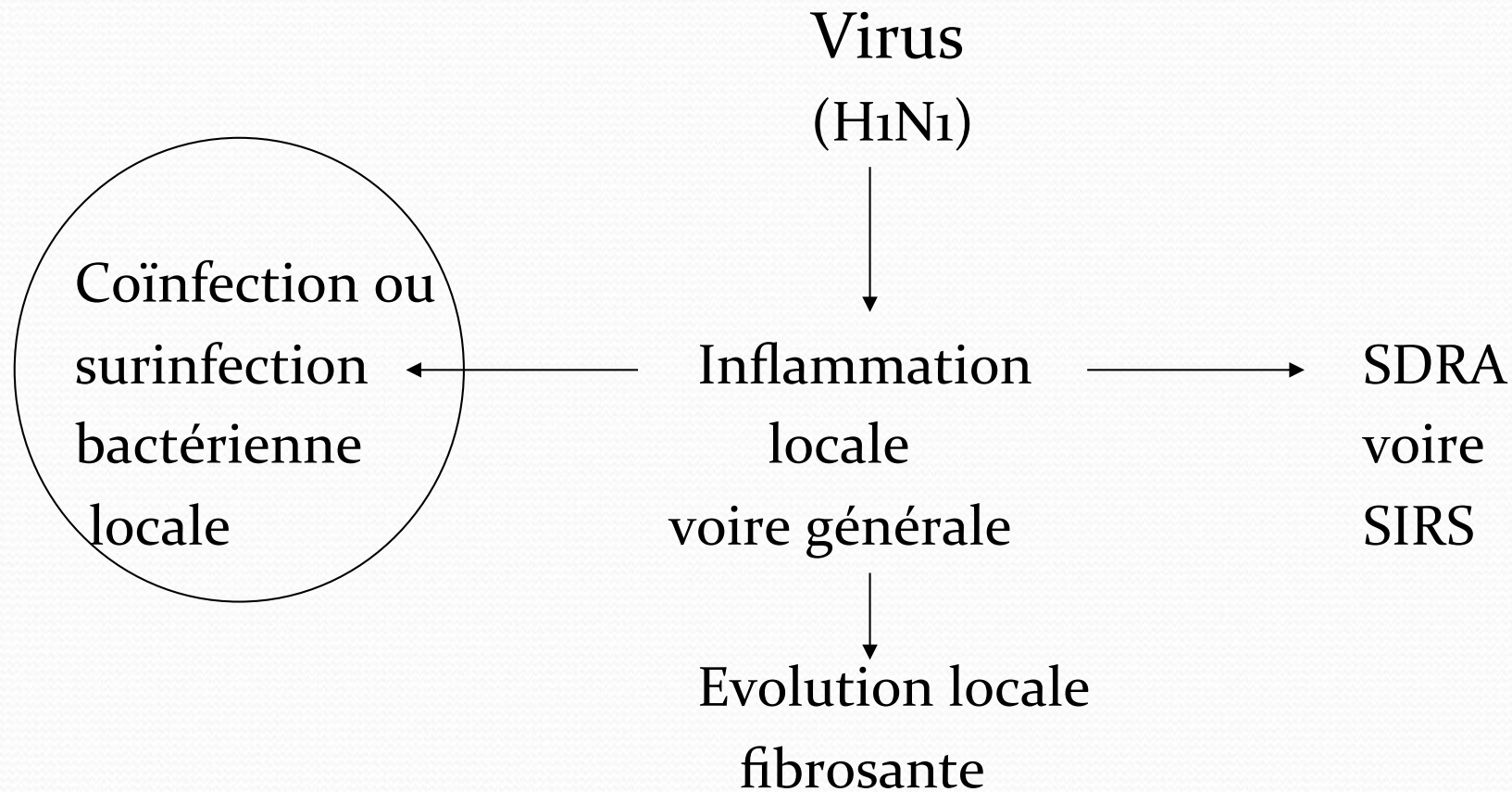
- Oseltamivir (voie entérale) $9 \pm 5j$

4. Mortalité hospitalière ? 35%

5. Négativisation PCR ? 19/23

Les thérapeutiques curatives de la grippe A (H1N1)

Cibles théoriques



Formes graves de la grippe A (H1N1) 2009

Peut on s'abstenir d'antibiothérapie associée ?

1. Etude[°] de la procalcitonine (PCT) et de la CRP au cours de pneumonies virales isolées et de pneumonies mixtes, virales et bactériennes, chez les patients de réanimation sans antibiothérapie préalable :

$PCT < 0.8 \mu\text{g/l} = \text{PAC mixte peu probable}$

2. Etude* de la procalcitonine (PCT) au cours de pneumonies virales hypoxémiantes :

$PCT < 0.5 \mu\text{g/l} = \text{PAC mixte peu probable}$

[°] CUQUEMELLE E. (N=108)

* GUERVILLY C (N=38)

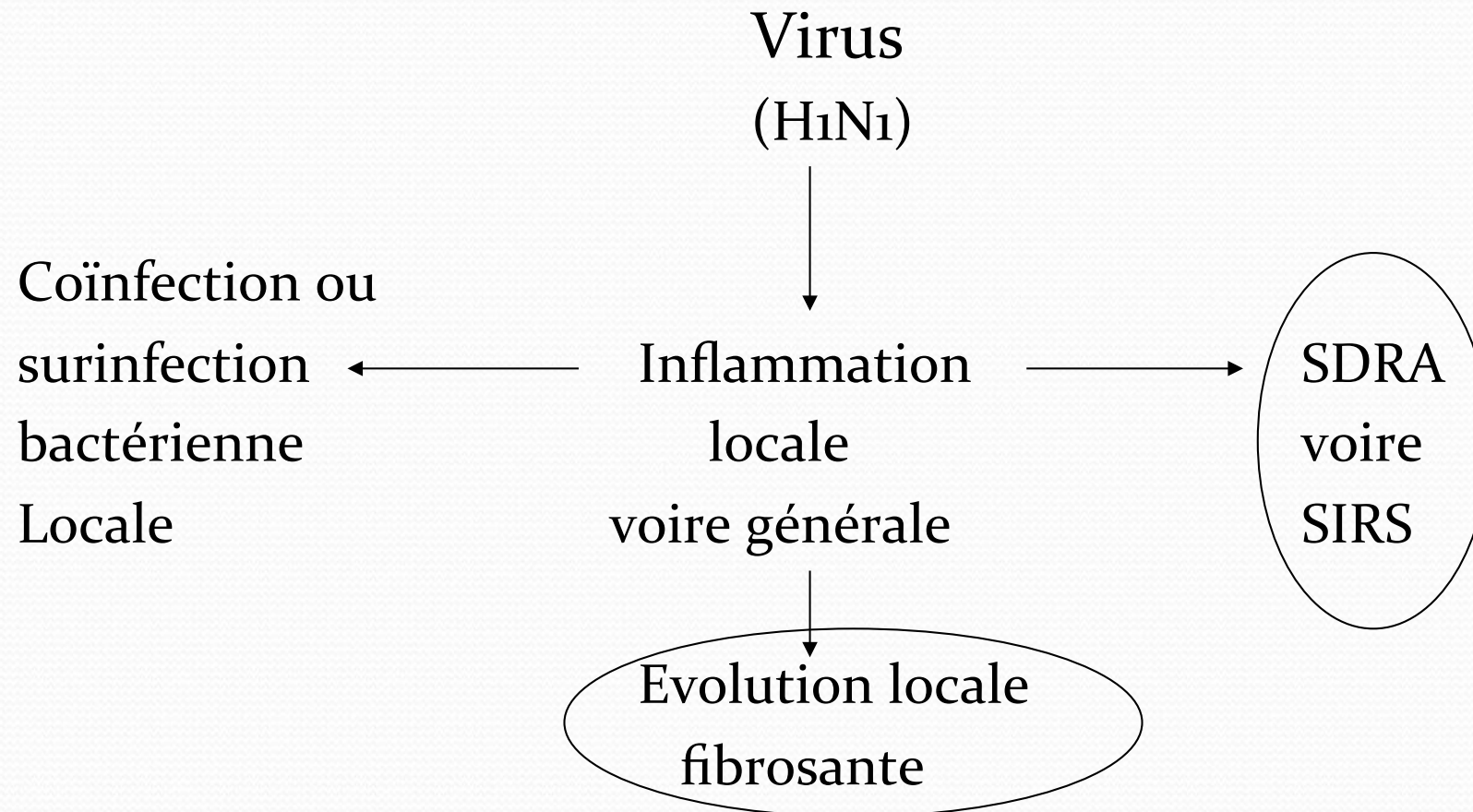
Pathogènes responsables de coïnfection bactérienne

	Californie* (N=42)	Canada° (N=41)	Espagne• (N=1)
S. Pneumoniae	n = 7	n = 5	n = 1
S. Aureus	n = 8	n = 18	
Streptococcus A	n = 5		
Bacille Gram (-)	n = 9		n = 3

*LOUIE J JAMA 2009 ° KUMAR A (ICU) JAMA 2009 • RELLO J (ICU) JAMA 2009

Les thérapeutiques curatives de la grippe A (H1N1)

Cibles théoriques



Arguments théoriques pour un effet néfaste des corticoïdes

1. Ralentissement de la clairance A (H_3N_2) chez les patients asthmatiques – BPCO en exacerbation traitée par stéroïdes
(LEE N. J. Infect. Dis 2009)
2. Retard de la réponse immune spécifique dans les formes létales ?
(GUIHOT A PARROT A SRLF 2011 S0039)

Arguments théoriques pour un effet bénéfique des corticoïdes

3. Suggestion d' une réponse inflammatoire locale disproportionnée sur les données anatomopathologiques des malades autopsiés (MAUAD T AJRCCM 2010)
4. Fréquence élevée (56%) des insuffisances surrénaliennes dans 25 pneumonies A (H1N1) 2009 sévères, dont 14 SDRA (MERHABENE T ANNANE D SRLF 2011 SPF 006)

Formes graves de la grippe A (H1N1) 2009

Quelle expérience de la corticothérapie au cours des formes sévères de pneumonie ? (N = 208)

1. Pneumonie virale prouvée (H1N1) 2009 + nécessité de VI ou VNI
2. Hydrocortisone sur 21j (200mg/100mg/50mg)
3. Patients randomisés (n = 26) ou éligibles (n = 182)
4. Mortalité brute = 7% (HC) vs 15.7% (non HC)
5. Après ajustements la corticothérapie reste associée à la survie à j28

tous patients : OR=0.37 [0.14-0.96]

patients en VI : OR=0.31 [0.10-0.93]