



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Décès brutal et infection à virus *Influenza A* chez un enfant de deux ans : étude d'un cas autopsique

P. Marcorelles<sup>1\*</sup>, F. Freymuth<sup>2</sup>, C. Rambaud<sup>3</sup>, C. Gardach<sup>4</sup>, M.C. Legrand-Quillien<sup>5</sup>, N. Lagarde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'anatomie pathologique, centre hospitalier universitaire, 29609 Brest cedex, France ; <sup>2</sup>laboratoire de virologie humaine et moléculaire, centre hospitalier universitaire, 14033 Caen cedex, France ; <sup>3</sup>service d'anatomie pathologique et département de médecine légale, Université Paris V-hôpital Antoine-Béclère, 92141 Clamart cedex, France ; <sup>4</sup>département de pédiatrie, centre hospitalier universitaire, 29609 Brest cedex, France ; <sup>5</sup>département de bactériovirologie, centre hospitalier universitaire, 29609 Brest cedex, France

(Reçu le 29 mars 2001 ; accepté le 28 septembre 2001)

### Résumé

La grippe de l'enfant est fréquente mais passe souvent inaperçue. Les formes gravissimes ou létales sont en revanche exceptionnelles.

**Observation.** – Nous rapportons une observation de décès brutal d'un enfant de 23 mois chez lequel le virus *Influenza A* a été isolé postmortem par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le poumon et dont les lésions anatomopathologiques étaient celles décrites dans la grippe maligne.

**Conclusion.** – Devant un tableau de décès non expliqué voire une mort subite du nourrisson ou du jeune enfant, les causes infectieuses en particulier virales doivent être cherchées soigneusement avec recherche virale par PCR recommandée, les autres techniques pouvant rester négatives. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

mort subite / *Myxovirus influenzae A* / enfant

**Summary – Sudden death of a two-year-old boy with virus *Influenza A* infection: study of an autopsied case.**

*Influenza A virus infections are common in childhood and infancy and are often underdiagnosed while serious or lethal forms are rare.*

**Case-report.** – We describe a case of sudden death in a two-year-old boy. Pathologic findings at autopsy were consistent with *Myxovirus influenzae A virus* infection and the virus was isolated by post mortem PCR.

**Conclusion.** – In the case of sudden death in infants, especially if pathologic findings are compatible with a viral infection, PCR may allow identification of the causative virus. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

death, sudden / child / *influenza A virus*

La grippe de l'enfant passe souvent inaperçue. Cependant, il existe des formes rares et gravissimes,

létales en dehors de tout contexte favorisant [1], touchant particulièrement les deux extrémités de la vie.

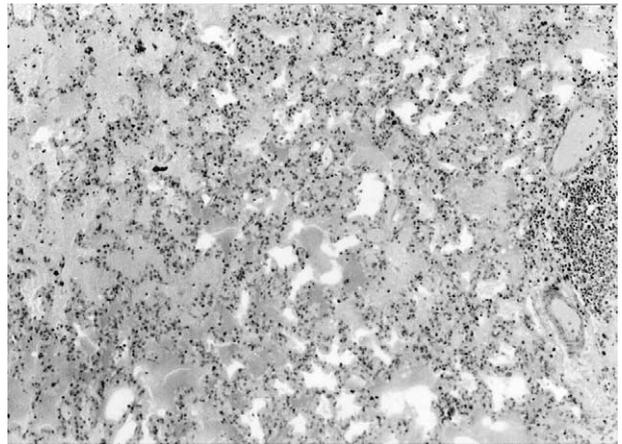
### OBSERVATION

Un enfant de 23 mois, premier enfant de la fratrie, sans antécédents particuliers, est né à terme, de déve

\*Correspondance et tirés à part.  
Adresse e-mail : nicole.lagarde@univ-brest.fr (P. Marcorelles).

loppement normal, sans maladie pulmonaire chronique. En janvier 2000 pendant l'épidémie de grippe, il a présenté durant plusieurs jours une rhinopharyngite avec fébricule. Le troisième jour, il a eu un épisode de vomissements et de diarrhée. Il était alors apyrétique. Son comportement était habituel, il avait joué et ne s'était pas plaint. Le lendemain, il apparaissait abattu et il est devenu rapidement obnubilé. Les parents ont appelé le médecin traitant qui a constaté une hypothermie à 36,5 °C et une tachycardie. Il n'y avait pas de difficulté respiratoire ni de raideur méningée. Son état était jugé suffisamment sérieux et inhabituel pour demander un transfert vers l'hôpital le plus proche. Brusquement, vers 11 heures, l'enfant a présenté un arrêt cardiorespiratoire brutal durant le transport. La réanimation réalisée a été inefficace. L'autopsie a été réalisée 48 heures plus tard. Les seules anomalies macroscopiques étaient des poumons congestifs très lourds (320 g) et une splénomégalie (60 g, sans débord). En microscopie il existait des lésions diffuses de tout l'arbre respiratoire. La plus remarquable, et qui expliquait le décès, était l'alvéolite hémorragique majeure diffuse aux deux champs pulmonaires réalisant une inondation alvéolaire (*figure 1*). Il n'y avait pas de membrane hyaline ni d'inflammation alvéolaire. Un infiltrat mononucléé peu abondant était présent dans le tissu interstitiel péribronchique. Il existait un infiltrat inflammatoire majeur de tout le tractus laryngotrachéal (*figure 2*) avec polynucléaires neutrophiles, congestion, suffusions hémorragiques et érosions muqueuses. Le tissu myocardique était le siège d'un infiltrat lymphocytaire. L'examen neuropathologique montrait des lésions discrètes et localisées associant un infiltrat mononucléé des méninges de la base et une encéphalite caractérisée par un infiltrat mononucléé dans quelques espaces de Virchow de la protubérance et de l'hippocampe (*figure 3*). Il existait en outre un œdème important et des altérations neuronales de caractère hypoxique aigu. Il n'y avait pas de réaction gliale. Ce tableau anatomopathologique était très en faveur d'une maladie infectieuse aiguë vraisemblablement virale.

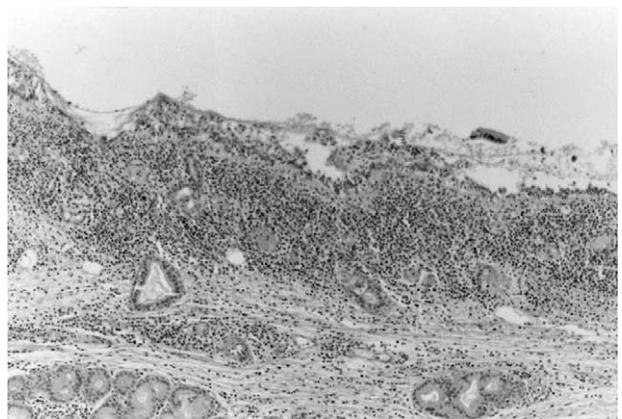
Les prélèvements à visée bactériologique des fosses nasales, de la gorge, du larynx et du poumon, ainsi que l'examen du liquide céphalorachidien étaient négatifs. Les recherches virales sur les prélèvements ORL et pulmonaires étaient négatives par les techniques d'immunofluorescence et de culture



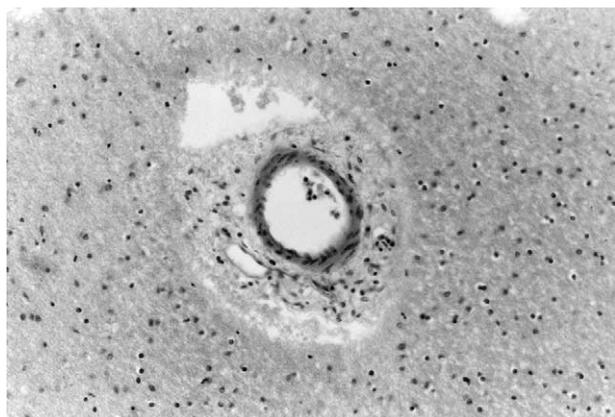
**Figure 1.** Héorragie alvéolaire massive et infiltrat inflammatoire péribronchique. HES grossissement  $\times 40$ .

cellulaire (*Myxovirus influenzae A et B*, *Myxovirus parainfluenzae* 1, 2, 3, virus respiratoire syncytial, adénovirus, virus de la rougeole, virus des oreillons, coronavirus 229E).

Une recherche par *polymerase chain reaction* (PCR) a été réalisée selon une procédure précédemment décrite, pour les virus *influenza A et B*, *parainfluenza 3*, virus respiratoire syncytial et adénovirus sur des prélèvements de poumon et de foie congelés lors de l'autopsie [2]. La PCR était positive pour le virus *influenza A* sur le prélèvement de poumon. En revanche, elle était négative sur le foie. Ceci faisait rattacher à une infection à virus *influenza A* les constatations anatomopathologiques d'alvéo



**Figure 2.** Infiltrat inflammatoire polymorphe de la paroi trachéale. HES grossissement  $\times 100$ .



**Figure 3.** Minime infiltrat à lymphocytes dans un espace de Virchow de la protubérance. HES grossissement  $\times 100$ .

lite hémorragique massive responsable du décès et les lésions d'encéphalite discrètes expliquant l'obnubilation.

### COMMENTAIRES

La grippe de l'enfant comporte des signes généraux classiques [1-3] : fièvre, rhinopharyngite et toux. Des vomissements, parfois incoercibles, et une diarrhée peuvent exister chez l'enfant de moins de cinq ans et le nourrisson. Des complications dues au virus lui-même sont fréquentes : otite moyenne aiguë, laryngite, bronchiolite, pneumonie. Les complications graves sont principalement respiratoires du fait du virus, d'une surinfection en particulier à *Haemophilus influenzae* ou par l'existence d'une maladie préexistante : asthme, cardiopathie congénitale, immunodépression, mucoviscidose [3]. Dans l'étude de Richard et al. [4] qui regroupait dix enfants de 15 jours à sept ans (âge moyen : 34 mois) ayant nécessité une hospitalisation en réanimation, le tableau était une insuffisance respiratoire, avec syndrome de détresse respiratoire aiguë qui avait abouti dans deux cas au décès. Des convulsions fébriles ont été rapportées, voire des syndromes méningés sans réelle méningite [1]. La fréquence des signes neurologiques se situait entre 15 et 20 % [5]. Cette symptomatologie est essentiellement celle de la grippe A qui est la plus pathogène et donne les épidémies étendues. Brouard et al. [5] ont montré que l'âge moyen d'infection par le virus *Influenza A* chez l'enfant était de 20,9 mois. L'incubation est courte et la grippe est très contagieuse. Le virus se fixe sur les cellules épithéliales

du tractus respiratoire entraînant une réaction inflammatoire de la muqueuse, une destruction de l'épithélium et une hypersécrétion de mucus.

Dans une étude épidémiologique, Nelson et al. [6] ont montré une association entre mort subite du nourrisson et infection par virus *Influenza A*.

Les études de Drescher et al. et de Zink ont repris des cas autopsiques de grippe à partir d'une série de morts brutales non expliquées de l'adulte et de l'enfant [7, 8] : le virus grippal a été mis en évidence dans 20 % des cas même en période interépidémique. Les lésions autopsiques ont été comparées à celles décrites depuis la pandémie de 1918 [7, 9, 10] : ces lésions morphologiques sont peu connues et essentiellement respiratoires. L'examen macroscopique trouve un tractus respiratoire rouge et des poumons lourds avec des pétéchies. Les lésions microscopiques prédominent au niveau pulmonaire et comportent une alvéolite hémorragique dans 98 % des cas, très souvent associée à un infiltrat mononucléé interstitiel et à une congestion ; mais il existe rarement un infiltrat à polynucléaires en dehors des surinfections. Des membranes hyalines, du fait du caractère lésionnel de l'œdème, responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, peuvent s'y ajouter. Au niveau du larynx et de la trachée, il existe une réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles dans 93 % des cas, des érosions de la muqueuse et des suffusions hémorragiques de la paroi. D'autres lésions ont été signalées : des lésions discrètes de péricardite ou de myocardite, un œdème et un infiltrat mononucléé méningé.

Un large spectre d'atteinte du système nerveux central a été rapporté avec les virus *Influenza A* [11, 12]. Les signes principaux comprennent la somnolence, un syndrome parkinsonien transitoire et des encéphalites de deux types : aiguës virales ou postvirales apparaissant à distance. Le virus *Influenza A* a un tropisme cérébral très sélectif pour certains groupes de neurones. Les lésions cérébrales sont morphologiquement discrètes. Dans l'observation de Takahashi et al. [12] où les prélèvements ont été faits rapidement postmortem, le virus a été mis en évidence par PCR dans le cerveau, le poumon et le foie fournissant des arguments pour une propagation virale hémotogène. Il n'y avait pas de méningite à l'analyse du LCR.

Dans le diagnostic de la grippe, l'utilisation de la PCR a permis d'augmenter d'environ un tiers les

résultats positifs par rapport aux techniques conventionnelles d'immunofluorescence et de culture [13]. Ceci est d'autant plus vrai en période postmortem, car le taux de détection virale par ces techniques conventionnelles est très diminué. Cet outil semble intéressant à utiliser pour rechercher les virus *Influenza* dans le LCR lorsque surviennent des manifestations encéphalitiques, car la culture virale peut être négative [14, 15].

Il apparaît donc important de réaliser des recherches virales dans toute mort subite en apparence expliquée et surtout des virus *Influenza* quand il existe une alvéolite hémorragique diffuse. Si cette atteinte pulmonaire explique le décès, son origine virale doit être mise en évidence car ceci permet de rassembler des observations qui restent exceptionnelles et d'insister sur les mesures de prévention chez le jeune enfant.

## RÉFÉRENCES

- 1 Valette M, Aymard M. Variabilité de la symptomatologie de la grippe. Arch Pédiatr 2000 ; 7 (suppl 3) : 479-82.
- 2 Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in exacerbation of asthma in children. J Clin Virol 1999 ; 13 : 131-9.
- 3 Aymard M. Le virus de la grippe et ses variations/physiopathologie de la grippe. Arch Pédiatr 2000 ; 7 (Suppl 3) : 469-71.
- 4 Richard N, Hahme C, Stamm D, Floret D. Formes respiratoires graves de la grippe chez l'enfant. Arch Pédiatr 2000 ; 7 (Suppl 3) : 486-8.
- 5 Brouard J, Riber V, Petitjean J, Freymuth F, Duhamel JF. Infection à virus *Influenza A* chez l'enfant. Arch Pédiatr 1992 ; 49 : 693-7.
- 6 Nelson K, Greenberg M, Mufson M, Moses V. The sudden infant death syndrome and epidemic viral disease. Am J Epidemiol 1975 ; 101 : 423-30.
- 7 Drescher J, Zink P, Verhagen X, Flick J, Milbradt H. Recent *Influenza* virus A infections in forensic cases of sudden unexplained death. Arch Virol 1987 ; 92 : 63-76.
- 8 Zink P. Pathological findings in cases of sudden death of uncertain cause in infants (SIDS) and adults and *Influenza-A*-infection. Z Rechtsmed 1986 ; 97 : 165-84.
- 9 Tautenberger JK, Reid AH, Fanning TG. The 1918 *Influenza* virus : a killer comes into view. Virology 2000 ; 274 : 241.
- 10 Parker F, Joliffe LS, Barnes MW, Finland M. Pathologic findings in lungs of 5 cases from which *Influenza* virus was isolated. Am J Pathol 1946 ; 22 : 797-819.
- 11 Hayase Y, Tobita K. *Influenza* virus and neurological diseases. Psychiatry Clin Neurosci 1997 ; 51 : 181-4.
- 12 Takahashi M, Yamada T, Nakashita Y, Saikusa H, Deguchi M, Kida H, et al. *Influenza* virus-induced encephalopathy : clinicopathologic study of an autopsied case. Pediatr Int 2000 ; 42 : 204-10.
- 13 Vabret A, Sapin G, Lezin B, Mosnier A, Cohen JM, Burnouf L, et al. Comparison of three non-nested RT-PCR for the detection of *Influenza A* viruses. J Clin Virol 2000 ; 17 : 167-75.
- 14 Hayase Y, Tobita K. Probable post-*Influenza* cerebellitis. Intern Med 1997 ; 36 : 747-9.
- 15 Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, Iwasa M, Ando T, Katoh T, et al. PCR on cerebrospinal fluid to show *Influenza*-associated acute encephalopathy or encephalitis. Lancet 1998 ; 352 : 873-5.