

## La grippe

## La grippe

### Généralités

**La grippe est une infection due à des virus respiratoires, les virus *Influenza*.** Ces virus sont enveloppés ; à leur membrane, existent deux protéines de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) : HA permet au virus d'entrer dans la cellule de l'hôte ; NA permet au virus de sortir de la cellule ; en outre, ces protéines sont à l'origine de la classification des virus de type A. Une autre protéine, la protéine M2, membranaire, présente uniquement chez les virus de type A, est la cible des premiers antiviraux développés : l'amantadine et la rimantadine. Le patrimoine génétique est un ARN simple brin, constitué de huit segments de gène, chacun étant responsable de la synthèse d'une ou deux protéines.

Une des caractéristiques principales des virus de la grippe est leur propension à pouvoir muter.

### Plusieurs types de virus *Influenza*

Trois types de virus de la grippe peuvent infecter l'homme : A, B et C. Les virus de type C ne donnent pas d'épidémie, rarement des infections sporadiques et il s'agit le plus souvent de rhinite plutôt que de grippe. Les virus A et B sont à l'origine d'épidémies chaque hiver dans les pays tempérés. Au sein des virus A sont individualisés des sous-types viraux : les deux sous-types circulant actuellement chez l'homme sont H1N1 et H3N2 (virus introduits à partir d'un réservoir aviaire). Exceptionnellement, certaines personnes ont été infectées par le virus H5N1 (en Egypte et en Indonésie).

### La grippe : une infection virale à transmission respiratoire

Le virus se propage par le biais des gouttelettes de salive et des petites particules en suspension dans l'air, projetées par la toux ou les éternuements. Le virus pénètre dans l'organisme via le nez, la bouche et les yeux. Huit heures après qu'un virus grippal soit entré dans une cellule, 1000 à 3000 nouveaux virus en sortent. La transmission est très efficace : une

personne non-immunisée présente plus d'une heure dans un rayon de 2 m autour d'une personne infectée sera contaminée.

### La variabilité antigénique des virus de la grippe

En dépit d'une réponse immunitaire efficace (humorale+++ et cellulaire), des épidémies de gripes surviennent tous les hivers. Ceci est dû à la variabilité antigénique des virus qui est une modification des protéines de surface leur conférant la capacité d'échapper aux anticorps pré-existants. Chaque hiver, surviennent des changements d'épitopes viraux (glissement ou dérive antigénique). Un autre mécanisme peut se produire : le saut antigénique, à l'origine de l'émergence d'un virus pandémique.

### Clinique de la grippe

La grippe est une infection des voies aériennes supérieures et parfois inférieures (elle peut être à l'origine de pneumonies). D'une manière générale, les signes sont non spécifiques, c'est pourquoi le diagnostic de grippe nécessite d'intégrer la saison et la notion d'épidémie. Plus de 75 % des patients ayant une grippe présentent la triade : apparition brutale, toux sèche, fièvre. Le virus de type A/H3N2 donne des symptômes plus sévères que H1N1, lui-même plus sévère que le virus de type B ; le type C étant exceptionnel.

**La forme de grippe « classique »** est, de loin, la plus fréquente. Chez les adultes, la fièvre est d'apparition brutale et classiquement en deux temps (V grippal) : après une première montée de fièvre (39-39,5 °C), la température baisse à 38 °C le 2<sup>ème</sup> jour puis remonte avant de disparaître au 5<sup>ème</sup> jour. Elle est accompagnée de signes respiratoires (toux, éternuements, rhinorrhée claire...), de signes généraux parfois très marqués, conduisant souvent à l'alitement (céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales), durant au total 5 à 7 jours (fatigue et myalgies peuvent persister plus longtemps). Chez les enfants de plus de 5 ans, la clinique est similaire à celle de

l'adulte, parfois plus explosive. Chez les enfants de moins de 5 ans, surviennent des formes frustes ou inattendues (pas de fièvre, possible hypothermie). Plus d'1/3 des enfants de moins de 1 an infectés par le virus sont totalement asymptomatiques.

**NB :** les sujets sont contagieux 24 à 48 h avant qu'apparaissent les signes cliniques et surtout le 1er jour des symptômes. Une épidémie de grippe dure en moyenne 10 semaines. Des groupes à risque de mortalité élevé ont été identifiés : personnes de plus de 65 ans, sujets atteints d'insuffisance cardiaque ou pulmonaire, d'asthme, immunodéprimés, sujets traités au long cours par l'aspirine ou hospitalisés en Institution. Ces personnes devraient être vaccinées. L'indication de la vaccination a été élargie en 2007 aux patients ayant une bronchite chronique.

**Les formes compliquées de grippe** sont surtout observées chez les femmes enceintes et les nourrissons. Elles sont généralement liées à l'apparition d'une surinfection bactérienne à *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pneumoniae*. Exceptionnellement, surviennent des formes particulières : myocardites (notamment chez la femme enceinte, pouvant entraîner la mort), glomérulonéphrites (purement virales ou liées à une surinfection), syndrome de Guillain Barré.

**La forme grave de grippe ou "grippe maligne"** est très rare. Elle débute normalement, puis survient une défaillance respiratoire aiguë au 2<sup>ème</sup> jour avec dyspnée, polypnée, cyanose, hypoxie, hypercapnie, œdème aigu du poumon, défaillance cardiaque droite, cytolysé hépatique et insuffisance rénale. Elle est uniquement liée aux conséquences de l'infection et à la réponse inflammatoire (mortalité 60 %) et touche plutôt des adultes jeunes (15 à 25 ans). Cinq à six cas surviennent chaque hiver en France.

## Diagnostic biologique

L'objectif du diagnostic biologique de grippe est la surveillance épidémiologique, la mise à jour de la composition des vaccins (il faut pour cela isoler des virus circulants et donc mettre en culture un certain nombre de prélèvements) et la mise en oeuvre d'un traitement curatif ou prophylactique. Le traitement curatif (anti-neuraminidases) est efficace s'il est donné dans les 24 premières heures suivant l'apparition des symptômes (inefficace au-delà de 48 h) ; il diminue alors la durée des symptômes d'un jour. S'il est administré dans les 6 premières heures, il réduit la symptomatologie de 4 jours.

**NB :** donner un traitement anti-grippal à une personne qui n'a pas la grippe n'a pas de conséquence (il n'y a pas de sélection de mutant résistant).

## Diagnostic direct

Les prélèvements sont respiratoires : écouvillonnage nasal (une seule narine suffit : introduire l'écouvillon parallèlement au plancher du palais, tourner d'un quart de tour), aspiration ou lavage naso-pharyngé. Les prélèvements doivent être réalisés le plus tôt possible et en tout cas, dans les 3 jours après le début des signes cliniques. Chez l'enfant, un lavage naso-pharyngé est préférable car il permet également le diagnostic rapide d'infection à VRS (virus respiratoire syncytial). Chez l'adulte, un écouvillonnage suffit. Il convient d'utiliser un kit de prélèvement dédié aux virus (écouvillons comportant un milieu de conservation, qui permet une conservation pendant 48 h). Le lavage naso-pharyngé doit être acheminé au laboratoire et analysé dans les 4 heures. Au contraire d'une antibiothérapie, la mise en route d'un traitement antiviral n'obère pas les chances de retrouver le virus.

Le virus peut être détecté par une technique immunologique rapide (Test de Diagnostic Rapide ou TDR) : test unitaire au lit du patient ou test unitaire au laboratoire. D'autres techniques peuvent être utilisées au laboratoire : immunofluorescence (IF), ELISA ou immunochromatographie. L'IF est très sensible, mais demande une expertise de lecture ; de fait, presque tous les laboratoires utilisent aujourd'hui des TDR, simples, économiques, sensibles (sensibilité voisine de 80 %), spécifiques (95-96 %) et rapides (résultats en 3 heures).

Les autres méthodes de diagnostic direct sont la détection du génome viral par RT-PCR (développement de tests de PCR en temps réel en laboratoires hospitaliers : réponse en 1 heure et meilleure sensibilité que les TDR) et l'isolement et l'identification du virus en culture cellulaire (quelques laboratoires spécialisés) : après inoculation sur cellules, la multiplication du virus est révélée par l'apparition d'un effet cytopathogène. Le virus est identifié par inhibition de l'hémadsorption ou de l'héماغglutination. L'intérêt de l'isolement réside essentiellement dans l'étude antigénique des souches virales.

## Diagnostic indirect

Il se fait sur deux sérums, le premier prélevé à la phase aiguë (pendant les 5 premiers jours de l'infection), le second à la phase de convalescence (10 à 14 jours après le premier). Les deux sérums doivent être analysés dans la même réaction sérologique. Les techniques les plus utilisées sont la réaction de fixation du complément et la réaction d'inhibition de l'héماغglutination.

La sérologie n'a aucun intérêt diagnostique. Son intérêt est épidémiologique ou post-vaccinal.

Carole Emile, d'après une communication du Pr Bruno Lina, Laboratoire de Virologie Est des HCL, CNR des virus Influenza, FRE 3011 CNRS Université de Lyon.

