Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

MALADIES INFECTIEUSES

La grippe

I-7-82

Dr Tatiana GALPERINE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

La grippe

Objectifs :

– Diagnostiquer une grippe.
– Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

ETIOLOGIE

- Infection respiratoire aiguë et saisonnière, très contagieuse, la grippe est due à *Myxovirus influenzae*.
- Il s'agit d'un virus à ARN mono caténaire.
- Il existe trois types de virus grippaux A (le plus virulent), B et C :
  – Ils sont totalement distincts.
  – Il n'existe pas ainsi d'immunité croisée.
- L'homme est le principal hôte naturel des virus grippaux de type B et C alors que le type A se retrouve chez des animaux notamment les oiseaux.
- Ces virus sont enveloppés, ce qui les rend sensibles aux détergents et aux solvants des lipides.
- Leur enveloppe comporte à la surface deux glycoprotéines antigéniques virales très variables :
  – **l'hémagglutinine** (H), qui fixe le virus sur les récepteurs cellulaires (possède la propriété d'agglutiner les hématies de certaines espèces animales).
  – **la neuraminidase** (N), enzyme membranaire dont le rôle est de détacher les nouveaux virions après réplication virale.

EPIDEMIOLOGIE

A - Contagiosité extrême

- La transmission est directe et inter humaine.
- Elle se fait par voie aérienne ++ par l'intermédiaire de micro gouttelettes respiratoires lors de la toux ou par les éternuements.
- La contagion peut se produire dès la veille des signes apparents de la maladie et durant quatre jours. La transmission indirecte par les mains et les objets inertes est possible.
- La grippe est responsable d'une mortalité et d'une morbidité importantes. Il s'agit d'une maladie grave, notamment pour les sujets fragilisés.
- En France, le virus de la grippe circule d'octobre à mars. La date de début des épidémies est irrégulière, donc difficilement prévisible. Les plus précoces surviennent à la mi-novembre, les plus tardives en mars.
- Elle peut survenir selon trois modes :

– Epidémique (elle circule alors en général 6 à 8 semaines).
– Sporadique (surtout régions intertropicales).
– Pandémique.

B - Mécanismes de variations des virus grippaux

- Il existe une grande labilité génétique par modification notamment des gènes codant pour les protéines de surface.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

1. Variation de sous-type : " cassures "

- Correspond au changement complet d'une molécule de surface telle que l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase.
- Ne concerne que les virus de type A.
- Phénomène rare (environ tous les 30 ans).
- Nouveau virus responsable d'épidémies majeures au niveau mondial ou pandémie. Celle-ci naît dans une région donnée, généralement en Asie du sud-est, et s'étend à l'ensemble de la planète.
- Aucune immunité n'existe dans la population.
- La mortalité et la morbidité sont élevées notamment chez les sujets jeunes.

2. Variation intra-sous-type : " glissements "

- Phénomène commun à tous les types de virus grippaux.
- Phénomène permanent lié notamment à des erreurs de la polymérase virale. La conséquence est l'existence d'un nouvel antigène viral.
- Ce glissement persiste de façon endémique dans la population. C'est lui qui est surveillé et pris en compte chaque année pour l'établissement de la nouvelle composition des vaccins.
- Généralement, les virus de type A sont plus pathogènes et épidémiques que les virus de type B.

C - Réseaux de surveillance

- L'OMS a établi un système de surveillance permettant de centraliser les informations et les études de chaque pays.
- Deux réseaux existent en France, le réseau sentinelle de l'INSERM et les GROG (groupes régionaux d'observation de la grippe). Ces réseaux sont fondés sur la participation des médecins généralistes ou pédiatres volontaires.
- Le but de cette surveillance est de :
  - détecter le plus précocement le début de l'épidémie ou de la pandémie.
  - caractériser les virus circulants notamment pour l'élaboration des vaccins.
  - évaluer l'impact de la grippe.

PHYSIOPATHOLOGIE

- Après pénétration par voie aérienne le virus grippal se fixe, pénètre puis se multiplie dans les cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire ; la couche basale est respectée.
- La grippe induit des lésions bronchiques dont une desquamation épithéliale (nécrose), une réaction inflammatoire endo luminale et pariétale et une altération de la ciliation.
- La virémie est inconstante et transitoire.

DIAGNOSTIC

- Le diagnostic est essentiellement clinique, surtout en période d'épidémie.

A - Diagnostic clinique

1. Grippe commune

- L'incubation est courte, de 1 à 3 jours (48 heures en moyenne).
- Le début est brutal et associe :
  - Un syndrome infectieux sévère :
    * Fièvre d'emblée élevée à 40°C accompagnée de frissons.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Asthénie importante, anorexie, abattement.
- un syndrome douloureux diffus :
  * Céphalées frontales et rétro-orbitaires.
  * Myalgies.
  * Arthralgies, lombalgies.
- Un catarrhe des voies aériennes supérieures (infection conjonctivale, rhinorrhée) et parfois une toux traduisant l'atteinte bronchique.

- Les signes cliniques sont pauvres et contrastent avec l'intensité des signes généraux et fonctionnels.
- L'évolution se fait vers la guérison spontanée en 4 à 7 jours. La fièvre s'amende en 48 à 72 heures. La toux et surtout l'asthénie peuvent persister plus longtemps.

2. Complications

- Les complications touchent surtout les groupes à risque :
  - Personnes âgées (>65-75 ans).
  - Patients vivant en institution.
  - Nourrissons.
  - Grossesse.
  - Pathologie associée : BPCO, diabète, immuno dépression, insuffisance rénale chronique, antécédents cardio-vasculaires et neurologiques, néoplasie, hépatopathie.

a) Surinfections respiratoires

- Elles sont dues le plus souvent à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et, en particulier chez le vieillard, à Staphylococcus aureus.
- Il peut s'agir d'une pneumopathie systématisée, de bronchite et rarement de pleurésie purulente.
- Elles imposent le recours à une antibiothérapie à visée curatrice.
- Leur fréquence et leur gravité potentielle justifient une antibiothérapie préventive chez les sujets à risque.

b) Complications ORL

- Elles sont surtout observées chez l'enfant.
- Otites ++.
- Sinusites.
- Laryngites.

c) Complications extra respiratoires

- Myocardite, péricardite.
- Méningite lymphocytaire avec ou sans signe encéphalitique.
- Rhabdo myolyse surtout chez l'enfant.
- Avortement chez la femme enceinte. En revanche, la tératogénicité n'est pas établie.
- Rénale (glomérulonéphrites).
- Digestives (ulcérations, hépatites, diarrhée).
- Hémolytiques : CIVD.
- Oculaires : iridocyclites.

3. Grippe maligne

- Rare, cette forme due au virus lui-même reste souvent mortelle. Elle peut survenir chez des sujets jeunes immunocompétents.
- **Cliniquement :** il s'agit d'une insuffisance respiratoire aiguë due à un oedème lésionnel s'installant rapidement après un début de grippe banale.
- Il existe une polypnée avec cyanose des extrémités, des râles crépitants bilatéraux. Il peut s'y ajouter des signes de défaillance cardiaque droite et des troubles de la conscience.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- La radiographie thoracique montre des opacités disséminées dans les deux champs pulmonaires, parfois confluentes, témoins de l'oedème lésionnel.
- La gazométrie artérielle révèle une hypoxémie majeure et une acidose métabolique.
- D'autres manifestations sont souvent associées témoignant de la défaillance poly viscérale :
  - Cardiaque : myocardite, péricardite.
  - Insuffisance rénale.
  - Insuffisance hépatique.
- L'évolution est souvent rapidement mortelle par hypoxémie réfractaire. En cas de survie, les séquelles respiratoires sévères par fibrose septale aiguë diffuse sont la règle.

B - Diagnostic paraclinique

- En période d'épidémie grippale, **le diagnostic doit rester un diagnostic clinique,** le recours à ces examens n'est justifié qu'en cas de suspicion de complication, en cas de doute diagnostique et dans un but épidémiologique et/ou thérapeutique.

1. Eléments d'orientation

a) Hémogramme

- Leucopénie inconstante.

b) Radiographie thoracique

- Le plus souvent normale, elle peut montrer quelques opacités hilifuges aspécifiques.

2. Diagnostic de certitude

- Il repose sur le diagnostic virologique.
- Les indications ne sont pas parfaitement codifiées.
- Il est le plus souvent réalisé devant :
  - Une forme grave nécessitant une hospitalisation.
  - Une manifestation grippale chez un sujet vacciné.
  - La décision d'un traitement antiviral notamment en dehors d'une période épidémique.

a) Isolement du virus

- Le prélèvement doit être effectué dans les 3 jours suivant le début des signes.
- L'isolement est réalisée par culture cellulaire sur les prélèvements des voies aériennes supérieures mais également à partir du sang et du LCR.
- Le virus est détecté après 3 à 11 jours de culture. Son intérêt, outre le diagnostic, est épidémiologique et thérapeutique avec la recherche de la sensibilité aux antiviraux et l'élaboration d'une politique vaccinale.

b) La réaction d'immunofluorescence indirecte sur prélèvement nasal

- Ce test permet la mise en évidence des antigènes viraux dans les cellules desquamées.
- Le prélèvement doit être réalisé dans les 3 premiers jours de la maladie.
- Ce test de bonne sensibilité donne une réponse entre 1 à 4 heures.
- Il est le plus utilisé par les laboratoires de virologie. Il est très utile chez le nourrisson.

c) La sérologie

- Le diagnostic sérologique par réaction de fixation du complément (FC) (non adapté pour les enfants < 2ans) ou par réaction d'inhibition de l'hémaglutination (IHA), nécessite la réalisation de deux prélèvements à 15 jours d'intervalle.
- Elle a peu de place en pratique clinique car elle donne un diagnostic tardif.
- Son intérêt repose sur :
  * Le contrôle de l'efficacité vaccinale pour la sérologie par FC.
  * les enquête épidémiologique.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Dans les 2 cas, il est nécessaire de pratiquer deux prélèvements à deux semaines d'intervalle pour prouver la montée du taux des anticorps (titre x 4).
– La sérologie par fixation du complément ne détecte pas les Ac secondaires à la vaccination, à l'inverse de la sérologie par réaction d'inhibition de l'IHA.

C - Diagnostics différentiels

- De nombreux autres virus peuvent être responsables du même tableau : myxovirus, adénovirus, VRS, echovirus... sans conséquence pratique.
- De même, certains micro-organismes tel les mycoplasmes et les chlamydiae peuvent réaliser un tableau clinique pseudo-grippal.

TRAITEMENT

A - Criteres d'hospitalisation

1. Chez l'adulte

- Grippe maligne.
- Signes de gravité cliniques :
– Trouble de la vigilance, confusion.
– Fréquence respiratoire supérieure à 30 / minute.
– Pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg.
– Température < 35°C ou > 40°C.
– Fréquence cardiaque > 120 / minute.
- L'appartenance à un groupe à risque de complication ne justifie pas toujours l'hospitalisation mais la surveillance doit être renforcée si le maintien à domicile est décidé.
- Une précarité familiale et/ou sociale peut également parfois justifier l'hospitalisation.

2. Chez l'enfant

- Signes de gravité :
– Trouble de la vigilance, apnée.
– Détresse respiratoire.
- Difficultés alimentaires.
- Tolérance médiocre de la fièvre malgré les mesures adaptées.
- Signes de déshydratation.
- Age < 3 mois.
- Antécédent de prématurité ou situation à risque.
- Précarité familiale.

3. Mesures associées en cas d'hospitalisation

- Information du praticien en hygiène hospitalière.
- Chambre seule.
- Isolement respiratoire (masque)
- Lavage des mains.
- Limitation des visites.
- Soins par personnel vacciné.

B - Prise en charge de la grippe non compliquée chez l'adulte sain (hors pandémie)

- Traitement à domicile.
- **Traitement symptomatique :**

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Repos, boissons abondantes.
– Antalgiques, traitement de la fièvre par antipyrétiques (paracétamol, éviter si possible AINS et les salicylés) et mesures physiques (découvrir, vessie de glace..)
- Pas d'antibiothérapie systématique.
- **Traitement curatif :**
– Discussion d'un traitement curatif (selon AMM) par oseltamivir ou zanamivir (non remboursé).
– Surveillance clinique de l'efficacité et de la tolérance du traitement (cf. modalité du traitement).
- Surveillance clinique avec recherche des complications.
- Prévention de la transmission++, limitation des visites, confinement à domicile, discussion d'un traitement prophylactique chez les sujets non vaccinés.

C - Prise en charge de la grippe non compliquée chez l'enfant sain (hors pandémie).

- **Traitement symptomatique :**
– Même recommandation que chez l'adulte (repos, boisson..) en insistant sur les mesures physiques (bain, déshabillage…).
– Traitement médicamenteux par paracétamol systématique pendant les 3 premiers jours de la maladie chez les enfants de moins de 4 ans.
- Antibiothérapie probabiliste ambulatoire **réservée aux surinfections bactériennes** (otite++) dont amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G (ceftriaxone réservée à otite moyenne aiguë), si allergie bêta-lactamine Pédiazole " (érythromycine +sulfafurazole).
- **Traitement curatif par oseltamivir :** à discuter chez l'enfant > 1 an.
- Surveillance clinique avec recherche des complications.
- **Prévention de la transmission ++ :** limitation des visites, confinement à domicile, discussion d'un traitement prophylactique chez les sujets non vaccinés.

D - Traitement antiviral curatif

- **Il existe deux classes d'antiviraux :**
– **L'amantadine (Mantadix) actif contre le type A** empêche la libération du génome de son enveloppe (décapsidation). L'émergence de résistance et une mauvaise tolérance limite son utilisation.
– **Le zanamivir (Relenza®) et l'oseltamivir (Tamiflu®) actifs contre le type A et B** sont des inhibiteurs de la neuraminidase. Le risque de résistance est faible.
- **Indication :** adulte et enfant (> 1 an) présentant des symptômes typiques en période épidémique.
- **Administration :** doit débuter moins de 48h après le début des symptômes.
  * Oseltamivir gel ou suspension buvable (Tamiflu) adulte : 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours, posologie chez l'enfant selon le poids.
  * Zanamivir inhalation orale : adulte et adolescent 12-13 ans (pas chez l'enfant) 2 inhalations de 5 mg 2 fois/j pendant 5 jours.
- **Objectif du traitement curatif :** réduction de l'intensité et de la durée des symptômes de la grippe, à ce jour ne prévient pas les complications chez les sujets à risque.

E – Antibiotherapie

- L'abstention de toute prescription antibiotique doit être la règle chez le sujet sain.
- Les grippes survenant sur un terrain à risque peuvent justifier d'une antibiothérapie en l'absence de toute surinfection patente.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Une complication bactérienne la rend bien sûr indispensable.
- Elle doit être dirigée en particulier contre les germes les plus fréquemment retrouvés (pneumocoque, H. influenzae, Staphylococcus aureus). L'association acide clavulanique-Amoxicilline, certaines C2G, et C3G sont notamment recommandés (à valider régulièrement).

F - Grippe maligne

- Hospitalisation en réanimation.
- Chambre seule.
- Limitation des visites.
- Isolement respiratoire (masque haute filtration).
- Lavage des mains.
- Soins par personnel vacciné.
- Oxygénothérapie, ventilation assistée.
- Monitoring cardio respiratoire.
- Rééquilibration hydro-électrolytique.
- Antibiothérapie systématique.
- Information du praticien en hygiène hospitalière

PROPHYLAXIE

A - Le vaccin antigrippal

- La vaccination constitue la stratégie de référence de prise en charge de la grippe.
- L'efficacité de cette vaccination est établie mais non absolue.
- Si le vaccin correspond à la souche circulante, la protection est environ de 70 à 90 % chez les sujets en bonne santé et âgés de moins de 65 ans (dans les autres cas et s'il ne s'agit pas d'un variant majeur, elle n'est plus que d'environ 30 à 50 %.).
- Le vaccin ne peut pas donner la grippe car il s'agit d'un vaccin réalisé avec un virus tué ou inactivé.
- Composition fixée chaque année par l'OMS.
- En France on dispose des spécialités suivantes:
  - Mutagrip (Pasteur).
  - Vaxigrip (Mérieux).
  - Vaccin grippal VGR (Ronchèse).
- La dose est de 0,5 ml chez l'adulte, à administrer en sous-cutané profond ou en intra-musculaire (enfant) en automne.
- L'immunité apparaît après 7 à 10 jours (en général, 15 jours sont nécessaires pour protéger le malade) et dure 9 à 12 mois (selon l'âge).
- La vaccination : elle est réalisée au mieux en septembre et octobre ; cependant elle conserve son intérêt même pratiquée durant les mois d'hiver.
- Quinze jours sont nécessaires après l'injection afin que le vaccin protège efficacement contre la maladie.

1. Tolérance

- Le vaccin est en général très bien toléré. Les effets secondaires sont rares :
  - Douleurs au point d'injection.
  - Erythème local.
  - Courbatures fébriles le cinquième jour.
  - Angéites allergiques exceptionnelles.
  - Réaction allergique (allergie authentique à l'ovalbumine).
- Le vaccin antigrippal peut être associé au vaccin antitétanique : **vaccin tétagrip.**

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Indication et contre-indication

a) Qui vacciner ?

– Il faut vacciner les sujets à risque :
  * Age supérieur à 65 ans.
  * Affection broncho-pulmonaire chronique (ex. : asthme, mucoviscidose, dysplasie broncho-pulmonaires..)
  * Cardiopathie (valvulopathie, insuffisance cardiaque grave..)
  * Néphropathie grave, syndromes néphrotique pur et primitif.
  * Diabète traité (DNID, DID).
  * Drépanocytose, thalassémie.
  * Déficits immunitaires cellulaires (VIH à discuter)
  * AVC invalidant.
  * Personne séjournant en moyen et long séjour quelque soit l'âge.
  * Enfant et adolescent traité de façon prolongée par acétylsalicylique (ex Syndrome de Kawasaki..)
– Recommandations particulières :
  * Personnel de santé ou profession en contact avec sujet à risque.
  * Grossesse : les femmes enceintes appartenant à des populations à risque peuvent être vaccinées à partir du 2ème trimestre de leur grossesse. Lors de l'allaitement, la vaccination est sans risque pour la mère comme pour l'enfant.
  * Voyageurs.

b) Contre-indication

– Seule l'allergie à l'œuf dûment prouvée reste une contre-indication à la vaccination.
– En cas d'hyperthermie ou de maladie infectieuse évolutive, on différera la vaccination.

B – Traitement antiviral prophylactique

- Il n'est pas une alternative à la vaccination.
- Seul l'oseltamivir est utilisé en prophylaxie en période épidémique chez les sujets non vaccinés (hors contexte d'inadéquation vaccinale).
- **Indication, administration et posologie :**
  – Prévention post exposition (diagnostic prouvé) chez l'adulte et l'adolescent de plus 13ans (pas d'AMM chez l'enfant) à évaluer au cas par cas, notamment chez les sujets à risque de complications (patients > 65 ans, vaccins < 15 jours, contre indication à la vaccination, situation de non adéquation entre souche virale vaccinale et circulante, patient avec co morbidité).
  – A débuter, dans les 2 jours suivant le contact 1/j (75mg) pendant 7 jours. La protection dure uniquement le temps de la prise du traitement. La vaccination doit être parallèlement recommandée.
  – Prophylaxie saisonnière dans les situations particulières (ex : inadéquation vaccinale), 1/j pendant la durée de circulation locale du virus (jusqu'à 6 semaines)
  – Peut être proposé pour le contrôle d'une épidémie dans un milieu institutionnalisé.
- **Effets secondaires :** nausées, vomissements, adaptation si insuffisance rénale.
- **Contre indication :** femme enceinte.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

POINTS FORTS

- La grippe est une infection respiratoire aiguë due à Myxovirus influenzae.
- Il existe 3 types de virus grippaux A, B et C.
- La transmission est directe, inter humaine et se fait par voie aérienne.
- La contagiosité est extrême.
- Le changement complet d'une molécule de surface de type A s'appelle une cassure.
- Ce phénomène rare est responsable d'une pandémie avec une mortalité et une morbidité majeures.
- Les glissements sont en revanche un phénomène permanent, commun à tous les types de virus grippaux et rendent compte de l'évolution continue et progressive des antigènes de surface des virus.
- Le diagnostic est avant tout clinique.
- Les surinfections bactériennes broncho pulmonaires sont fréquentes chez le sujet âgé et l'insuffisant respiratoire chronique.
- La grippe maligne réalise quant à elle une insuffisance respiratoire aiguë due à un oedème lésionnel.
- Le traitement est essentiellement symptomatique.
- L'antibiothérapie sera réservée aux formes survenant sur un terrain à risque et aux formes compliquées de surinfection bactérienne.
- Le traitement antiviral curatif ou en prophylaxie doit être discuté au cas par cas.
- La vaccination reste l'élément clé de la prophylaxie

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier