



HAL
open science

La grippe : mise au point pour les cliniciens

M. Blot, Pascal Chavanet, L. Piroth

► **To cite this version:**

M. Blot, Pascal Chavanet, L. Piroth. La grippe : mise au point pour les cliniciens. La Revue de Médecine Interne, A paraître, 10.1016/j.revmed.2018.12.010 . hal-01983335

HAL Id: hal-01983335

<https://u-bourgogne.hal.science/hal-01983335>

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

La grippe : mise au point pour les cliniciens

Influenza infection: An update for clinicians

M. Blot ^{a,b}, P. Chavanet ^a, L. Piroth ^a

^a Département de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU François Mitterrand, 21000
Dijon, France

^b INSERM UMR 1231, Lipides/Nutrition/Cancer, Université Bourgogne-Franche Comté,
21000 Dijon, France.

Correspondance :

Dr Mathieu Blot

Département de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU François Mitterrand

14, rue Paul Gaffarel

21079 Dijon Cedex

Mél : mathieu.blot@chu-dijon.fr

Résumé

Les infections respiratoires basses demeurent dans le monde, la principale cause de mortalité d'origine infectieuse. La grippe y est particulièrement impliquée, que ce soit intrinsèquement ou plus encore, en faisant le lit des infections et super-infections bactériennes. Elle est aussi responsable de la décompensation de nombreuses comorbidités, et favoriserait l'apparition de certains infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Plus que les thérapies antivirales dont l'impact reste limité, les mesures préventives chez les patients à risque, et tout particulièrement la vaccination, demeurent un enjeu majeur de santé publique. La grippe reste donc toujours un défi de tous les instants et à tous les niveaux, de la prévention vaccinale, à la reconnaissance des formes atypiques, en passant par la prise en charge précoce des complications bactériennes.

Mots clés : grippe, épidémies, pandémies, infections bactériennes, mortalité.

Abstract

Lower respiratory infections remain the deadliest communicable disease in the world. Influenza infections are particularly involved, whether intrinsically, or more frequently, by promoting bacterial infections and superinfections. The flu is also responsible for the decompensation of many comorbidities and could lead to some myocardial infarction and stroke. The effect of antiviral therapies is limited but preventives measures, such as vaccination, remain a major public health issue. The flu is a major challenge at all levels and all times, from vaccine prevention, to the recognition of atypical forms, and the early management of bacterial complications.

Keywords: influenza, epidemics, pandemics, bacterial infections, mortality.

Abréviations :

HA : Hémagglutinine

INA : Inhibiteurs de la Neuraminidase

NA : Neuraminidase

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

1. Introduction

La grippe est une infection respiratoire aiguë fébrile contagieuse, connue depuis le 16^e siècle [1]. Elle se manifeste soit par des épidémies (saisonniers ou interpandémiques) liées aux virus A et B, soit par des pandémies sporadiques liées au virus A. Souvent banalisée à la survenue de simples symptômes respiratoires hauts, la grippe saisonnière serait responsable d'environ 3 à 5 millions de cas de maladie grave et de 290 000 à 650 000 décès chaque année dans le monde [1,2]. En France, 13 000 décès ont été attribués à la grippe durant la saison 2017-2018 [3]. Malgré les leçons tirées du passé au cours des pandémies meurtrières, la politique de surveillance épidémiologique et l'utilisation de stratégies pharmaceutiques ou non pharmaceutiques, les virus *influenza* continuent de circuler dans le monde, grâce notamment à leur capacité d'adaptation au système immunitaire et aux stratégies vaccinales.

2. Bases virologiques

Les virus de la grippe sont des virus à ARN enveloppés, de la famille des *Orthomyxoviridae* dont il existe 4 types, A, B, C et D [4]. Le virus A est à l'origine des pandémies et responsable d'une forte mortalité, mais aussi d'épidémies saisonnières, au même titre que les virus B. Le virus C est responsable d'infections respiratoires hautes peu symptomatiques chez les enfants. Le virus D touche principalement les bovins, mais plusieurs études de séroprévalence soulèvent la possibilité d'infections humaines [5].

Les pandémies sont imprévisibles et surviennent tous les 10 à 50 ans. Elles dérivent de l'introduction d'une nouvelle souche virale A, à partir du réservoir animal, par réassortiment génétique (saut ou cassure antigénique) entre un virus aviaire (qui confère la virulence responsable de la morbi-mortalité), et un virus humain (qui confère une plus grande transmissibilité humaine, responsable de la pandémie). Ainsi est apparu le virus H5N1, responsable d'une mortalité estimée à 50%, mais peu transmissible [6]. Ces différences de virulence et de transmissibilité sont liées à la variabilité d'expression des glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (HA, 18 sous-types) et la Neuraminidase (NA, 11 sous-types), qui sont aussi la cible des anticorps neutralisants.

Le virus évolue aussi par glissements antigéniques, à l'origine de modifications mineures des deux glycoprotéines de surface (H et N). Ces glissements expliquent la mauvaise reconnaissance par le système immunitaire des populations, et la nécessité d'adaptation du vaccin chaque année.

Une immunité ancienne à un virus A confère une protection contre un nouveau virus A proche phylogénétiquement. Deux groupes de virus sont distingués, le type 1 (H1 et H5) et le type 2 (H3 et H7). Ainsi, les personnes nées avant 1968 (exposées au virus H1N1 dominant entre 1918 et 1957) ont d'avantage une protection contre les virus H5N1 que celles nées après 1968, qui ont plus développé une protection contre les virus H7N9 car elles ont été exposées au virus H3N2 qui a émergé lors de la pandémie de Hongkong en 1968 et qui a circulé par la suite [7]. Ainsi, le nouveau virus A (H1N1) apparu en 2009, qui a remplacé le virus H1N1 qui circulait avant cette date [8,9], a été proportionnellement plus grave chez les jeunes [10].

Au final, trois facteurs conditionnent donc le pouvoir pandémique potentiel d'un virus *influenza* : 1) sa virulence, 2) sa transmissibilité interhumaine et 3) l'immunité de la population face à ce virus.

3. Physiopathologie

3.1. Transmission

Les enfants jouent un rôle majeur dans la transmission interhumaine et le déclenchement des épidémies et pandémies. Les épidémies saisonnières sont souvent précédées une semaine avant, d'une augmentation des rhinopharyngites chez les enfants. Lors de la pandémie en 2009, une corrélation étroite a été mise en évidence entre l'augmentation des consultations pour syndrome grippal et l'ouverture des écoles [11].

La transmission des virus influenza se fait par 3 mécanismes : les gouttelettes (particules de $>10\ \mu\text{m}$ capables d'atteindre les voies respiratoires haute mais trop larges pour atteindre les poumons), l'aérosol (gouttelettes $<5\ \mu\text{m}$ capables d'atteindre les voies respiratoires basses), et le contact à partir d'objets ou de personnes contaminés par des sécrétions [12]. Le virus peut rester contagieux très peu de temps sur les mains, mais peut l'être plus de 48 heures sur une surface inerte. Ses capacités de viabilité et d'infectivité dans les conditions environnementales, sont favorisées par de faibles niveaux de température, d'humidité et de radiation UV, comme lors de la période hivernale [13].

3.2. Invasion et réplication

Ces étapes clés sont contrôlées par les 2 glycoprotéines de surface, l'HA et la NA. L'HA permet l'attachement du virus influenza sur les acides sialiques, leurs récepteurs à la surface des cellules de l'épithélium cilié respiratoire. Cette fixation est suivie de la pénétration intra-cellulaire du virus par endocytose, puis de sa réplication. La NA permet ensuite la libération des nouveaux virions à la surface cellulaire, avant la mort cellulaire [14].

L'évolution génétique des virus influenza explique les modifications, parfois brutales, de transmissibilité interhumaine et de virulence lors des pandémies (tableau 1). Une modification de l'HA va altérer ou au contraire augmenter son affinité pour les acides sialiques des cellules cibles de l'épithélium respiratoire humain, en particulier l'acide sialique alpha (2-6). Ces différences d'affinité expliquent pourquoi les virus aviaires (qui expriment des HA peu affines pour les acides sialiques (2-6) humains) sont peu contagieux et peu transmissibles, à la différence des virus saisonniers humains. Néanmoins, l'immense réservoir aviaire représente un danger pour l'homme, par la capacité d'adaptation rapide des virus pour l'espèce humaine. Cette évolution demeure malheureusement imprévisible.

On peut observer un gradient de distribution des acides sialiques le long de l'appareil respiratoire, les alpha (2-6) plus préférentiellement en partie haute, et les alpha (2-3) en partie basse. Les virus aviaires, comme le virus A (H5N1), ont une forte affinité pour les alpha (2-3) et une faible affinité pour les alpha (2-6), ce qui explique leur faible transmissibilité humaine pour le tractus respiratoire haut, et leur propension à entraîner des infections pulmonaires profondes en cas d'exposition à un fort inoculum [8,9,14].

3.3. Réponse immunitaire anti-influenza

Une réponse immunitaire innée se met en place rapidement par la reconnaissance de l'ARN viral par les récepteurs RIG1 et Toll like 3, 7 et 8 au niveau des cellules épithéliales et des macrophages alvéolaires. La production de cytokines pro-inflammatoires, dont les interférons de type I ($\text{INF-}\alpha/\beta$) et III ($\text{INF-}\lambda$), va permettre le recrutement et l'activation des cellules effectrices : 1) les macrophages alvéolaires activés phagocytent les particules virales et les cellules infectées apoptotiques pour limiter la prolifération virale ; 2) les cellules NK agissent comme des cellules T cytotoxiques et lysent les cellules infectées en se liant à l'HA ou aux anticorps

neutralisants ; 3) les cellules dendritiques font faire le lien entre cette réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative en permettant l'activation de cellules T CD8 cytotoxiques mais aussi des cellules T CD4 auxiliaires, stimulant la prolifération et la maturation des cellules B qui vont produire à leur tour les anticorps neutralisants. Ces derniers, principalement de type IgG et IgA muqueux, reconnaissent l'HA. Le vaccin permet la production de ces anticorps neutralisants, mais de petits changements introduits dans l'HA par la dérive antigénique peuvent suffire pour que le virus échappe à leur reconnaissance [15,16].

3.4. Des conséquences immunitaires de l'infection virale aux surinfections

L'infection par les virus influenza entraîne des altérations des différentes barrières immunitaires, qui expliquent la survenue des infections secondaires, en particulier par les bactéries colonisant la sphère oropharyngée. La première barrière touchée est épithéliale : destruction de l'épithélium cilié, réduction de l'activité ciliaire, destruction des pneumocytes de type II à l'origine d'un défaut de production du surfactant. La libération de matériel fibreux et de mucus entraîne une obstruction des voies aériennes distales altérant l'hématose, et une diminution de la clairance bactérienne [17]. Le retentissement respiratoire de ces altérations est plus intense en cas de bronchopathie sous-jacente (BPCO, asthme, etc.). Ces dommages épithéliaux exposent des sites d'attachement pour différentes protéines bactériennes, facilitant leur adhésion et l'invasion. La neuraminidase virale, en clivant les acides sialiques, expose aussi certains récepteurs de *Streptococcus pneumoniae* [18]. Parallèlement, l'infection virale altère la réponse immunitaire antibactérienne. La production d'interféron de type I, permettant la réponse antivirale, altère secondairement les fonctions phagocytaires des macrophages alvéolaires et des neutrophiles, limitant la clairance bactérienne [17].

3.5. Facteurs de risque de complication

Les facteurs associés à la gravité, les complications ou la surmortalité au cours de la grippe sont globalement similaires que le virus soit saisonnier ou pandémique : âge >65 ans, grossesse, immunodépression, comorbidités neuromusculaires, pulmonaires, cardio-vasculaires, rénales, hépatiques, diabète, obésité, consommation d'alcool. Une revue systématique de la littérature montre que ces facteurs sont significativement associés à une ou plusieurs de ces complications : survenue d'une pneumopathie, nécessité d'une hospitalisation, d'une admission en soins intensifs, recours à l'assistance ventilatoire, survenue d'un décès, ce même si le niveau de preuve reste faible [19]. Dans le cas précis des maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques, l'immunodépression fréquente de ces patients justifie de les considérer comme une population à risque de complication [19,20]. Les infections respiratoires représentent, une cause majeure de morbi-mortalité au cours de ces pathologies, comme au cours du lupus [21], et impose de renforcer les mesures de prévention contre la grippe chez ces patients.

4. Epidémiologie

La majeure partie des infections grippales est liée aux épidémies saisonnières par les virus influenza A (H1N1 et H3N2) et B.

4.1. Grippe Saisonnière

En France, l'épidémie débute le plus souvent à la fin du mois de décembre et finit en mars. Le réseau Sentinelles estime que durant les 10 dernières années, entre 825 000 et 3,5 millions de personnes consultent

chaque année pour syndrome grippal, soit un taux d'incidence de 1 284 à 5 531 pour 100 000 habitants [22]. La majorité (25 à 50%) concerne des jeunes de moins de 15 ans. Mais les complications surviennent plus volontiers chez les personnes âgées ou présentant des comorbidités [19]. Durant la saison 2017-2018, ont été enregistrés 75 500 passages aux urgences pour grippe et 2 922 cas graves de grippe admis en service de réanimation [3]. Au total, 13 000 décès ont été attribués à la grippe durant cette dernière saison [3].

Au niveau mondial, ces épidémies annuelles seraient responsables d'environ 3 à 5 millions de cas de maladie grave avec 290 000 à 650 000 décès chaque année, avec une mortalité plus élevée chez les plus de 75 ans [1,2].

4.2. Pandémies

Depuis 1510, 14 pandémies se sont succédées, dont la grippe espagnole de 1918, considérée comme la plus grave car responsable d'environ 50 millions de décès dans le monde [4]. Les études autopsiques menées lors de cette pandémie ont montré que plus de 95% des décès étaient liés à des pneumopathies bactériennes secondaires, essentiellement à pneumocoque [23], en rappelant que la pénicilline n'a été découverte par Flemming que 10 ans plus tard. Le taux de mortalité lors de la pandémie liée au virus A (H1N1) de 2009 était en revanche similaire à celui lié aux virus épidémiques récents [24]. La plupart des cas graves sont cependant survenus chez des sujets jeunes ayant au moins une comorbidité [25]. De nouveaux facteurs de risque de complication ont aussi été identifiés, comme la grossesse et l'obésité [26,27].

4.3. Gripes aviaires

Les cas humains de grippe aviaire, liés en particulier aux virus influenza sous-type A (H5N1, H7N9, H9N2), sont associés à des contacts rapprochés avec des animaux infectés ou des environnements contaminés, mais sans pour autant permettre une dissémination interhumaine. Entre 2003 et 2018, l'OMS a recensé 860 cas humains de grippe A (H5N1) [28]. Même s'il existe probablement une surestimation de la sévérité de ces infections, par biais de déclaration, la mortalité est estimée à 50% [28]. En raison de l'important réservoir silencieux représenté par les oiseaux aquatiques, et l'éradication impossible de ce réservoir, une surveillance des populations animales et des cas humains est assurée pour prévenir la dissémination de ces infections.

5. Présentation clinique

5.1. Grippe simple

Les formes cliniques sont diverses. La grippe est facilement évoquée devant un syndrome grippal complet associant un syndrome infectieux à début brutal, 1 à 2 jours après un contage (fièvre, frissons, malaise), puis suivi de signes respiratoires (rhinorrhée, éternuement, douleur pharyngée, toux) et d'un syndrome algique (céphalées, myalgies, arthralgies) [8,29]. Le catarrhe dure classiquement 3 jours mais peut se prolonger jusqu'à 8 jours. La toux peut durer plus de deux semaines alors que les signes généraux ont régressés [8,29]. Des symptômes oculaires (photophobie, conjonctivite, douleur à la mobilisation oculaire) et digestifs sont fréquemment associés. L'examen physique est souvent pauvre, il peut retrouver une inflammation pharyngée, des râles bronchiques à l'auscultation.

La grippe est en revanche moins souvent évoquée devant une simple rhinite, une douleur pharyngée, ou une toux sèche en l'absence de signes généraux alors que les formes paucisymptomatiques sont fréquentes et à

l'origine de transmission interhumaine [30]. Ceci est particulièrement important chez les patients immunodéprimés qui présentent des gripes moins symptomatiques, alors que les complications sont fréquentes [20].

5.2. Grippe compliquée

L'incidence des différentes complications de la grippe est plus élevée lors des pandémies que lors des épidémies. S'il existe essentiellement des complications respiratoires, les complications extra-respiratoires sont nombreuses, certaines méconnues et probablement sous-diagnostiquées. Il en existe 4 types non exclusifs : 1) les complications immédiates induites par le virus influenza ou la réponse inflammatoire antivirale ; 2) les complications secondaires post-infectieuses/auto-immunes ; 3) les surinfections bactériennes ; et 4) les décompensations d'organes (tableau 1) [31]. Enfin, si la question a longtemps été soulevée, les infections à virus influenza post-pandémiques (en particulier H1N1) ne sont pas associées à des présentations cliniques plus graves que celles liées aux virus saisonniers B [32,33].

5.2.1. Complications respiratoires

5.2.1.1. Pneumopathies

Que l'origine soit virale primaire ou bactérienne secondaire, elles sont parmi les complications les plus graves [34].

5.2.1.1.1. Pneumopathies bactériennes secondaires

Alors même que le virus influenza n'avait pas encore été identifié, les organismes retrouvés dans les poumons de patients décédés lors de la pandémie de 1918 étaient le bacille de Pfeiffer (*Haemophilus influenzae*), mais aussi *Streptococcus pneumoniae*, conduisant le Dr Louis Cruevilhier de l'institut Pasteur à affirmer en 1919 : « Si la grippe condamne, les infections secondaires exécutent ». Qu'il s'agisse des pandémies ou des épidémies, la plupart des décès observés est attribuable aux pneumopathies bactériennes secondaires. Ces pneumopathies bactériennes secondaires à la grippe, encore appelées « super-infections bactériennes », se manifestent par une maladie biphasique marquée par un syndrome grippal, qui lors de sa résolution, laisse place, souvent de façon assez brutale 4 à 14 jours après, aux symptômes de la pneumopathie bactérienne (récidive de la fièvre, dyspnée, toux productive, condensation alvéolaire radiographique) [8,29]. Actuellement, la principale bactérie isolée lors de ces co-infections demeure *Streptococcus pneumoniae*, devant *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, les autres streptocoques de type hémolytique (notamment du groupe A) et des bactéries à Gram négatif [8,29].

5.2.1.1.2. Pneumopathies virales primaires

La pneumopathie virale primaire, ou « grippe maligne », se présente par un tableau de SDRA survenant précocement, 2 à 3 jours après le début des symptômes de grippe, et rapidement évolutif. Cette forme est rare (environ 10% des cas fatals lors de la pandémie de 1918), plus volontiers observée pendant les pandémies chez de jeunes patients sans immunité préalable pour ce nouveau virus, avec des tableaux de défaillance multiviscérale, et fréquemment associées à des embolies pulmonaires [29,34].

5.2.1.1.3. Pneumopathies secondaires à des pathogènes plus atypiques

D'autres co-infections bactériennes ont été décrites (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) mais de façon plus anecdotique [34]. A la suite de la pandémie H1N1 de 2009, de véritables aspergilloses pulmonaires ou trachéo-bronchiques invasives compliquant des infections sévères à virus influenza A et B, ont été décrites [35]. Une corticothérapie a souvent été retrouvée comme facteur favorisant. Cependant, certains cas sont survenus chez des patients immunocompétents [35], faisant suspecter le rôle propre de l'immunosuppression induite par l'infection virale. La survenue d'une dégradation de l'état respiratoire au cours d'un SDRA lié à une grippe et l'apparition de lésions nodulaires pulmonaires doit ainsi faire considérer une possible aspergillose invasive post-grippale.

5.2.1.2. Autres complications respiratoires

L'atteinte virale des voies respiratoires hautes, constitue le motif de consultation le plus fréquent en période de circulation des virus grippaux. Les virus influenza, comme les autres virus respiratoires, sont responsables de tableaux d'otite moyenne aiguë, de sinusite, de trachéite, de bronchite [36]. L'ensemble du tractus respiratoire peut être touché, et les différentes atteintes sont souvent concomitantes.

5.2.1.3. Complications extra-respiratoires

La grippe peut se manifester par des manifestations extra-respiratoires très diverses et parfois sévères, alors même que les signes respiratoires sont peu marqués voire absents. Ces formes peuvent être à l'origine d'une errance diagnostique [31].

5.2.1.3.1. Complications cardiaques

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un lien de causalité entre la grippe et la survenue de complications cardiaques [37]. Ces complications sont listées dans le tableau 1 [31]. Les myocardites post-influenza semblent plus fréquentes lors des pandémies grippales avec des formes fulminantes associées à une mortalité élevée [38], même s'il existe probablement un biais de publication. Le risque de survenue d'un premier infarctus du myocarde est plus élevé durant les 3 à 7 premiers jours d'une infection respiratoire aiguë, en particulier liée à un virus influenza [37,39].

5.2.1.3.2. Complications neurologiques

Le spectre des complications neurologiques est varié, avec pour chaque entité, des atteintes paucisymptomatiques à très sévères, entraînant de lourdes séquelles neurologiques (tableau 1). La physiopathologie exacte de chacune de ces atteintes reste controversée. Les atteintes peuvent être directement liées au virus influenza ou à une réponse immunitaire exacerbée (survenue des signes neurologiques parallèlement au syndrome grippal). Certaines atteintes neurologiques post-grippales surviennent entre 3 et 30 jours après la résolution du syndrome grippal [40]. Une origine auto-immune est parfois suspectée comme au cours de l'ADEM (acute disseminated encephalomyelitis). Le lien entre syndrome de Guillain Barré (SGB) et grippe a été mis en évidence par plusieurs études épidémiologiques, le pic survenant en hiver [31,41]. Si des cas de SGB ont été décrits après une vaccination antigrippale, l'incidence des SGB après vaccination antigrippale (1,03 cas/million de vaccination) est inférieure à celle observée après une grippe (17,2 cas/million d'admission à l'hôpital avec une grippe) [42].

5.2.1.3.3. Autres complications

La grippe peut se compliquer d'atteintes musculaires, oculaires, rénales, hépatiques, hématologiques ou de décompensations d'endocrinopathies, comme le diabète (tableau 1) [31].

6. Diagnostic de la grippe

6.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic de syndrome grippal est clinique, mais il est impossible de confirmer une grippe cliniquement, puisque les autres virus respiratoires sont eux-mêmes responsables de syndromes grippaux [43]. De plus, aucun signe clinique ou association de signes cliniques n'a de performances suffisantes pour le diagnostic de grippe [44]. Les formes paucisymptomatiques sont pour autant, tout aussi contagieuses. Il est donc nécessaire de les reconnaître pour mettre en place les mesures adaptées (préventives et thérapeutiques), en particulier en milieu hospitalier.

6.2. Diagnostic biologique

Les prélèvements respiratoires (écouvillon nasopharyngé, lavage nasal) sont à privilégier, l'écouvillonnage de gorge étant moins informatif. Il peut aussi s'agir d'un prélèvement profond. Il est impératif d'utiliser des écouvillons spécifiques aux analyses virologiques. Ils sont à réaliser idéalement dans les 3 premiers jours de la maladie, la sensibilité des tests étant corrélée à la taille de l'inoculum viral.

La technique de référence est la RT-qPCR, relativement rapide (quelques heures), très sensible et spécifique (proche de 100%) mais ses performances restent conditionnées par la qualité du prélèvement initial [45]. Elle peut être incorporée dans des tests multiplex avec la recherche des autres virus respiratoires et permet la distinction des virus A et B. Son coût limite encore son utilisation dans certains hôpitaux.

Les tests antigéniques sont rapides (1 à 4 heures), peu coûteux, mais moins sensibles (50-70%), et ne permettent pas la distinction des virus A et B.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), sont des tests de détection antigéniques très rapides (moins de 30 minutes), faciles d'utilisation (au lit du patient), mais moins sensibles (59-93%) [8]. Ils ont une excellente valeur prédictive positive mais ont en revanche une très mauvaise valeur prédictive négative. Ils peuvent aider à réduire l'incertitude clinique et permettre d'orienter au mieux la prise en charge rapide, au cabinet de médecine générale ou dans les institutions de personnes âgées, en période épidémique.

La sérologie n'a pas d'intérêt en pratique clinique.

7. Prise en charge thérapeutique

7.1. Traitements antiviraux

7.1.1. Traitements disponibles

Seules 2 classes d'antiviraux sont actuellement commercialisés en Europe et aux Etats Unis : les dérivés de l'adamantane (amantadine et rimantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (INA). Les premiers ne sont pas recommandés car inactifs sur les virus B, avec une résistance croissante des virus A. Parmi les INA, l'oseltamivir (Tamiflu®) est disponible sous forme orale et le zanamivir sous forme intraveineuse (en

Autorisation Temporaire d'Utilisation). La forme inhalée du zanamivir (Relenza®) n'est plus commercialisée en France depuis 2009.

D'autres INA existent mais n'ont pas d'AMM en France, comme le peramivir, le leninamivir et le favipiravir [46]. Un nouvel antiviral, le baloxavir marboxil, qui inhibe l'endonucléase essentielle à la réplication virale, semble plus efficace que l'oseltamivir et le placebo sur les critères « symptômes » et « charge virale » à J1 d'une grippe non compliquée dans un essai récemment publié. Cependant l'acquisition de résistance à cette molécule semble rapide [47].

Des virus A (H1N1) naturellement résistants à l'oseltamivir ont été mis en évidence pour la première fois en 2007-2008. Par la suite, des virus résistants ont été identifiés chez des patients immunodéprimés mais aussi les enfants. Plusieurs mutations ont été mises en évidence sur le gène codant la neuraminidase, en particulier H275Y qui confère une résistance à l'oseltamivir, sans résistance croisée au zanamivir, sauf s'il existe aussi la mutation I223R [48]. La prévalence de cette résistance est considérée comme très faible. Une large étude prospective pendant 5 ans n'observait aucune résistance à l'oseltamivir au 1^{er} jour chez 3 230 patients avec une grippe prouvée par RTq-PCR. Parmi ceux traités par oseltamivir, une émergence de résistance n'était détectée que chez 3,56% d'entre eux, sans impact sur l'évolution clinique [49].

7.1.2. Recommandations françaises

Le haut conseil de santé publique (HCSP) a émis des recommandations pour leur utilisation en usage curatif, préemptif et prophylactique (tableau 2) [46].

7.1.3. Efficacité et tolérance des INA

L'efficacité de l'oseltamivir n'a pas été démontrée par des essais randomisés dans les populations à risque de grippe compliquée. Son effet est essentiellement symptomatique (réduction de la durée des symptômes de 16,8 heures) [50], et ce lorsque le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Enfin, une revue Cochrane de 2014 considérant aussi les essais négatifs non publiés (20 essais au total, 9 623 patients) ne retrouvait pas de réduction du risque d'hospitalisation liée à l'administration d'oseltamivir, et émettait des réserves quant à la réduction du risque d'infections respiratoires basses (différence de risque de 1%, non retrouvé dans les essais avec une définition consensuelle de pneumopathie) [50]. Cette même revue Cochrane retrouvait un effet modeste de l'oseltamivir en prophylaxie [50].

Les données rapportant une réduction de risque des pneumopathies, des hospitalisations et de la mortalité chez les patients hospitalisés sont observationnelles. Une méta-analyse des données individuelles, montre que l'utilisation d'oseltamivir est associée à une réduction de la mortalité, avec un bénéfice plus marqué lorsque le traitement est administré précocement. Si certains facteurs confondants ont pu être pris en compte dans l'analyse, d'autres, comme la sévérité de la maladie et les autres traitements associés, n'ont pas pu l'être [51].

L'OMS a récemment retiré l'oseltamivir des médicaments les plus efficaces vers la liste complémentaire en limitant l'utilisation aux maladies graves chez les patients hospitalisés. Le HCSP rappelle aussi qu'il n'y a pas lieu de prescrire un traitement antiviral chez les personnes sans facteur de risque [46]. Il est

possible que les recommandations changent dans les prochaines années, en l'absence de nouvelles preuves sur l'efficacité des INA.

La tolérance des INA est globalement bonne. La méta-analyse de Jefferson et al. [50], chez des patients adultes, retrouvait un surrisque de nausées de 3,66% et de vomissements de 4,56% sous oseltamivir par rapport au placebo.

7.2. Prise en charge des complications

Dans un contexte d'infection grippale, toute suspicion de surinfection bactérienne, ou tout tableau de pneumopathie grave, nécessitent une antibiothérapie. En l'absence de gravité, l'antibiothérapie de choix est l'amoxicilline/clavulanate couvrant aussi *Staphylococcus aureus* et certains *Haemophilus influenzae* producteurs de pénicillinase [52]. Cependant, devant des signes d'orientation en faveur de *Streptococcus pneumoniae*, l'amoxicilline pourrait être privilégiée. En cas de pneumopathie post-grippale grave, nécessitant une hospitalisation en réanimation (expectoration hémoptoïques, état de choc, pneumonie nécrosante), *Staphylococcus aureus* sécréteur de la toxine de Panton Valentine (PVL), et résistante à la méticilline (SARM), doit être suspecté et une antibiothérapie inhibitrice de la production de toxine doit être associée (clindamycine, rifampicine ou linézolide) [52].

7.3. Traitements anti-inflammatoires

La corticothérapie est fréquemment utilisée, aussi bien en médecine ambulatoire, qu'au cours des SDRA. S'il n'existe pas d'essai randomisé évaluant son effet au cours de la grippe, une méta-analyse des études observationnelles a retrouvé un surrisque de mortalité associée à sa co-prescription [53]. Par ailleurs, la prévalence élevée de prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens chez des patients présentant des complications à type d'abcès, dans les suites d'une infection ORL, impose à la prudence [54].

8. Mesures de prévention (hors vaccination, qui sera traitée dans une autre revue)

Dans les milieux de soin, les mesures préventives pourraient permettre de limiter les cas de grippe nosocomiales, survenant chez des patients à risque. Une étude prospective, conduite pendant 6 ans dans différents hôpitaux canadiens, observait que 17,3% des cas de grippe étaient associés aux soins. Parmi ceux-ci 60,5% survenaient chez des personnes âgées dans des services de long séjour, et 39,5% dans des services de courte durée d'hospitalisation chez des patients fréquemment immunodéprimés [55].

Les masques « chirurgicaux » sont aussi efficaces que les masques de type « FFP2 » pour prévenir la transmissions par gouttelettes, et doivent être préférés [56]. Le lavage à l'eau et au savon ou les solutions hydroalcooliques sont les interventions les plus efficaces, même si la première semble plus efficace, pour prévenir la transmission manuportée [57]. Par ailleurs, les symptômes respiratoires hauts, mêmes paucisymptomatiques, survenant chez les personnels de soin, devraient être considérés comme une potentielle grippe afin de limiter la transmission aux patients.

A l'échelle de la communauté, les enfants restent les principaux vecteurs de la grippe. Les contacts rapprochés avec des personnes à risque de grippe compliquée (en particulier les immunodéprimés), doivent être limités en présence de signes respiratoires hauts en période d'épidémie.

9. Conclusion

A l'origine d'une forte morbi-mortalité dans le monde, la grippe demeure un véritable fléau. Des progrès substantiels ont été réalisés pour prévenir sa transmission, reconnaître ses manifestations protéiformes, permettre sa confirmation biologique et prendre en charge ses complications. Elle reste néanmoins à l'origine d'une forte morbi-mortalité. De nouvelles stratégies doivent être développées, pour mieux prévenir sa transmission dans les populations à risque et améliorer l'efficacité des thérapies antivirales.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391(10127):1285-300.
2. OMS. Grippe Saisonnière. [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accès au site le 31 octobre 2018.
3. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/34/2018_34_1.html. Accès au site le 20 octobre 2018.
4. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe* 2010;7(6):440-51.
5. Su S, Fu X, Li G, Kerlin F, Veit M. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence* 2017;8(8):1580-91.
6. Lai S, Qin Y, Cowling BJ, Ren X, Wardrop NA, Gilbert M, et al. Global epidemiology of avian influenza A H5N1 virus infection in humans, 1997-2015: a systematic review of individual case data. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):e108-18.
7. Gostic KM, Ambrose M, Worobey M, Lloyd-Smith JO. Potent protection against H5N1 and H7N9 influenza via childhood hemagglutinin imprinting. *Science* 2016;354(6313):722-6.
8. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390(10095):697-708.
9. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(1):47-60.
10. Wei C-J, Boyington JC, Dai K, Houser KV, Pearce MB, Kong W-P, et al. Cross-neutralization of 1918 and 2009 influenza viruses: role of glycans in viral evolution and vaccine design. *Sci Transl Med* 2010;2(24):24ra21.
11. Chao DL, Halloran ME, Longini IM. School opening dates predict pandemic influenza A(H1N1) outbreaks in the United States. *J Infect Dis* 2010;202(6):877-80.
12. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7 Suppl 2:42-51.
13. Weber TP, Stilianakis NI. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J Infect* 2008;57(5):361-73.
14. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4(1):3.

15. Chen X, Liu S, Goraya MU, Maarouf M, Huang S, Chen J-L. Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol* 2018;9:320.
16. Bahadoran A, Lee SH, Wang SM, Manikam R, Rajarajeswaran J, Raju CS, et al. Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors. *Front Microbiol* 2016;7:1841.
17. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(4):252-62.
18. McCullers JA, Bartmess KC. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2003;187(6):1000-9.
19. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5061.
20. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):214-24.
21. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17.
22. Réseau Sentinelles (Syndrome grippaux). <https://www.sentiweb.fr/?page=epidemies>. Accès au site le 20 octobre 2018.
23. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008;198(7):962-70.
24. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(9):687-95.
25. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361(20):1935-44.
26. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374(9688):451-8.
27. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis* 2011;52(3):301-12.

28. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003 - 2018. https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2018_09_21_tableH5N1.pdf?ua=1. Accès au site le 20 octobre 2018
29. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7(1):26-37.
30. Leung NHL, Xu C, Ip DKM, Cowling BJ. Review Article: The fraction of influenza virus infections that are asymptomatic: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass* 2015;26(6):862-72.
31. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11(5):372-93.
32. Su S, Chaves SS, Perez A, D'Mello T, Kirley PD, Yousey-Hindes K, et al. Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):252-5.
33. Caini S, Kroneman M, Wieggers T, El Guerche-Séblain C, Paget J. Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype and lineage: a systematic literature review. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12:780-792
34. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl):e91-97.
35. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PPA, Hodiamont CJ, Rijnders BJA, van Paassen J, et al. Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:524-527.
36. Blot M, Bonniaud-Blot P, Favrolt N, Bonniaud P, Chavanet P, Piroth L. Update on childhood and adult infectious tracheitis. *Med Mal Infect* 2017;47(7):443-52.
37. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: Time-series analysis of English data for 2004-2015. *Clin Infect Dis* 2018;67(1):8-17.
38. Ukimura A, Ooi Y, Kanzaki Y, Inomata T, Izumi T. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and postpandemic season in Japan. *J Infect Chemother* 2013;19(3):426-31.
39. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345-53.
40. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Gödl I, Djamshidian S, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):567-74.

41. Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Rozenberg F, Caudie C, Sharshar T, Lebon P, et al. Guillain-Barré syndrome, greater Paris area. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):990-3.
42. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2013;13(9):769-76.
43. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001;358(9291):1410-6.
44. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005;293(8):987-97.
45. Loeffelholz MJ, Pong DL, Pyles RB, Xiong Y, Miller AL, Bufton KK, et al. Comparison of the FilmArray Respiratory Panel and Prodesse real-time PCR assays for detection of respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4083-8.
46. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la prescription des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière. 16 Mars 2018. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>. Accès au site le 30 octobre 2018.
47. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018;379(10):913-23.
48. Whitley RJ, Boucher CA, Lina B, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus A, Schutten M, et al. Global assessment of resistance to neuraminidase inhibitors, 2008-2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1197-205.
49. Lina B, Boucher C, Osterhaus A, Monto AS, Schutten M, Whitley RJ, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12(2):267-78.
50. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD008965.
51. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSA, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2(5):395-404.
52. Chidiac C, Société de pathologie infectieuse de langue française, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [Systemic antibiotherapy for the treatment of lower respiratory tract infections.

Community acquired pneumonia, acute exacerbation of obstructive chronic bronchitis]. *Med Mal Infect* 2011;41(5):221-8.

53. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
54. Feasson T, Debeaupre M, Bidet C, Ader F, Disant F, Ferry T, et al. Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):432.
55. Taylor G, Mitchell R, McGeer A, Frenette C, Suh KN, Wong A, et al. Healthcare-associated influenza in Canadian hospitals from 2006 to 2012. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(2):169-75.
56. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(17):1865-71.
57. Grayson ML, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PDR, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):285-91.

Tableau 1. Manifestations et complications associées à la grippe [31].

	Virale/inflammatoire précoce	Secondaires			
		Auto-immune/post-infectieuse	Décompensation d'une comorbidité	Surinfection bactérienne	Autres
Complications respiratoires	Otite séreuse Rhinosinusite Laryngotrachéite Bronchite/bronchiolite Pneumopathie (virale nécrosante, organisée)		Décompensation d'une bronchopathie sous-jacente (asthme, BPCO, mucoviscidose...)	Otite moyenne aiguë Sinusite Trachéite Bronchite Pneumopathie	Aspergillose pulmonaire ou trachéobronchique invasive
Complications cardiaques	Myocardite Péricardite, tamponnade		Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque		Arythmie
Complications neurologiques	Encéphalite/encéphalopathies précoces ANE (acute necrotizing encephalopathy) AESD (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion) MERS (mild encephalitis with reversible splenial lesion) PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) AHLE (acute hemorrhagic leukoencephalopathy) Méningite à liquide clair	Encéphalopathie post-influenza Troubles de conscience, épilepsie, mouvements involontaires ADEM (acute disseminated encephalomyelitis) Syndrome de Guillain-Barré Myélite transverse	Accidents vasculaires cérébraux		Syndrome de Reye Encéphalite léthargique, narcolepsie, syndrome parkinsonien ?
Complications oculaires	Conjonctivite Rétinopathie Uvéite Névríte optique			Conjonctivite bactérienne	
Complications hématologiques	Maladie thromboembolique Syndrome d'hémophagocytose (cas sévères) Purpura thrombotique-thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique				
Autres	Myosite, rhabdomyolyse Insuffisance rénale, glomérulonéphrite, néphrite tubulo-interstitielle, Cytolyse hépatique, nécrose hépatique (cas sévères, rare)		Décompensation de diabète		

Tableau 2. Traitements antiviraux recommandés en France (avis du haut conseil de santé publique du 16 mars 2018) [46].

	Traitement curatif	Traitement préemptif	Traitement préventif	Précautions d'emploi
Généralités	Dans les 2 jours qui suivent le début des symptômes	En post-exposition (hors AMM)	En post-exposition	
Populations concernées	Personnes à risque de complications* Personnes présentant une grippe grave d'emblée Etat justifiant d'une hospitalisation	Personnes à très haut risque de complications (comorbidité grave ou instable, immunodéprimés) ayant eu un contact très étroit avec un cas confirmé ou typique de grippe.	Personnes à risque de complication*	
Oseltamivir (Tamiflu®), voie orale	Doses curatives : 75 mg, 2 fois par jour, 5 jours Double dose non recommandée en case de forme grave	Doses curatives : 75 mg, 2 fois par jour 7 à 10 jours	Doses préventives : 75 mg 1 fois par jour 7 à 10 jours	Adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale Peut être administré en cas de grossesse ou d'allaitement Effets secondaires fréquents : nausées, vomissements Effets secondaires plus rares : cutanés, neuropsychiatriques
Zanamivir, voie intraveineuse	600 mg, 2 fois par jour ATU nominative Uniquement si forme grave	NA	NA	Adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale

* Personnes éligibles à la vaccination antigrippale y compris les femmes enceintes. Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, cette recommandation est à pondérer en fonction de la présence ou non de facteurs de comorbidités.

Tableau 2 : Traitements antiviraux recommandés en France (avis du haut conseil de santé publique du 16 mars 2018) [46].