

QUELQUES PARTICULARITÉS CLINIQUES ET SÉROLOGIQUES DE LA GRIPPE EN 1957/58 CHEZ DES ENFANTS

PROFESSEUR V. M. JDANOV

Directeur du Centre de la Grippe

D^r V. V. RITOVA

*Chef du Laboratoire de Prophylaxie spécifique de la Grippe
Institut de Virologie, Moscou, URSS*

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié 132 souches de virus A/Asia/57 isolées au cours de la récente pandémie de grippe. Ils ont noté entre elles des différences d'avidité. Ces souches présentaient un faible pouvoir hémagglutinant, mais suscitaient en revanche la production, à un titre élevé, d'anticorps neutralisants et fixateurs du complément.

L'évolution de la maladie a été suivie chez des enfants. Elle s'est développée en deux phases. Le virus a été trouvé chez certains sujets jusqu'au 7^e ou 10^e jour. La première phase correspond à la multiplication du virus dans les voies respiratoires supérieures, la seconde à la propagation du virus vers le poumon, probablement par voie hématogène. La neutralisation du virus dans le sang par des anticorps provenant de précédentes infections, par d'autres virus A, expliquerait pourquoi la seconde phase ne s'observe que rarement chez les adultes et pourquoi le traitement des enfants par le sérum hyperimmun a amélioré le pronostic et souvent conduit à la guérison.

La récente épidémie de grippe a attiré l'attention non seulement par la forte morbidité qu'elle a causée (Baroyan, 1958), mais aussi par les particularités biologiques qui distinguaient le virus A/Asia/57 de ceux qui avaient provoqué les épidémies précédentes (Meyer et al. 1957, Zhdanov et al. 1957). On sait que la primo-infection grippale détermine chez les enfants d'âge préscolaire des manifestations cliniques, pathogéniques et immunologiques particulières (Ritova 1956). Il nous a paru intéressant d'étudier ces manifestations au cours de la pandémie 1957/58.

Matériel et méthodes

Au cours de l'année 1957, quelques épidémies de grippe, survenues dans des crèches (enfants de 0-3 ans) et dans des jardins d'enfants (4-7 ans)

ont été étudiées. Le virus a été isolé de lavages naso-pharyngiens des malades et du tissu pulmonaire, dans les cas mortels, par passage sur membrane amniotique d'embryon de poulet, d'après la méthode décrite par Ritova (1954).

Pour l'étude sérologique des virus, on a utilisé la réaction d'inhibition de l'hémagglutination et la réaction de fixation du complément (RFC), d'après la méthode couramment en usage dans notre laboratoire, en employant l'immunsérum de rat (Soloviev 1948).

Les mêmes réactions ont été utilisées pour déceler les anticorps dans les sérums de malades. Dans les deux cas, les sérums ont été traités par le gaz carbonique et non par les filtrats de *V. cholerae* (Stakhanova 1957).

Les expériences de neutralisation ont été faites sur embryons de poulet, selon la méthode courante décrite par Tamm (Choubladze 1954).

Résultats

De mars à novembre 1957, nous avons isolé 143 souches de virus grippaux, dont 132 souches de virus A2^a, 5 souches de virus A1^b, une souche de virus B et 5 souches de virus D^c. Les virus A1 et D ont été isolés en mars-avril, le virus B et une souche de virus D en novembre. Pendant les autres mois nous n'avons isolé que des souches A2. Les 18 souches isolées de cas mortels étaient des souches A2.

Le tableau 1 indique les caractères antigéniques des virus A2 d'après la réaction d'inhibition de l'hémagglutination, comparés à ceux d'autres virus, isolés par nous-mêmes ou par d'autres auteurs. Les chiffres représentent les titres maximums des sérums inhibant l'hémagglutination.

Ce tableau montre que les virus isolés en 1957 peuvent être classés en deux groupes. Les uns (dénommés conventionnellement « avides ») réagissent non seulement avec les sérums homologues, mais avec tous les sérums du groupe A. Les autres (non avides) ne réagissent qu'avec les sérums A2, à l'exclusion des autres sérums du groupe A. La question de l'origine de ces différences reste ouverte. Elles peuvent être dues aussi bien à des anticorps de groupes qu'à des inhibiteurs non spécifiques.

Les relations antigéniques, établies d'après la réaction de fixation du complément indiquent que les virus des deux groupes sont identiques (voir tableau 2).

Chez les enfants malades, nous avons prélevé, outre les lavages de gorge, du sérum pendant les premiers jours et 2-3 semaines plus tard.

L'augmentation du titre des anticorps antihémagglutinants pour le virus A2, à 2-4 fois sa valeur initiale ou plus encore, ne s'est manifestée que dans 35 % des 582 paires de sérums examinés. 65 % des sérums n'ont

^a A2 = A/Asia/57

^b A1 = A(FM1)

^c D = Virus Sendai, appelé quelquefois virus hémagglutinant du Japon (HVJ)

TABEAU 1. RELATION ANTIGÉNIQUE ENTRE LES SOUCHES DE VIRUS A, ET D'AUTRES SOUCHES DE VIRUS A DÉTERMINÉE PAR LA RÉACTION D'INHIBITION DE L'HÉMAGGLUTINATION *

Sérums	Souches																				
	Anciennes						A/Asiat/57														
	A-Chk (A/WS 1933)	A-PR8 1934	A-1956 (FM1 1/56)	B-Kri	C-Mos	D-Mos	Sing.	Ber.	Chat.	Lich.	Bar.	Mout.	Ikcha	Tchel1	Pir.4	Kr1	Kr3	Der.	Ryb.	Tr.2	
A-Chklaver	320	20	20	20	0	0	40	20	80	0	40	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A-PR8	40	1280	10	0	0	0	40	20	40	0	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A1-1956	20	0	160	0	0	0	80	40	80	40	40	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-Kri	0	0	0	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C-Moscou	0	0	0	0	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D-Moscou	0	0	0	0	0	640	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A2-Singapore	40	20	40	0	0	0	320	160	160	80	160	160	160	80	40	40	40	40	40	80	80
A2-Ber	0	0	0	0	0	0	160	160	160	160	320	160	80	80	80	40	40	40	40	160	160
A2-Chat	20	20	40	0	0	0	160	160	160	160	160	160	80	80	80	80	80	80	40	80	80
A2-Ikcha	0	0	0	0	0	0	160	320	320	80	320	160	160	160	160	80	80	160	160	80	80
A2-Tchel 1	0	0	0	0	0	0	80	160	160	160	60	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
A2-Pir 4	0	0	0	0	0	0	160	160	160	320	160	160	160	160	160	160	80	160	320	160	160

* Les chiffres indiquent le titre des sérums.

TABLEAU 2. RELATION ANTIGÉNIQUE ENTRE DES VIRUS A2 ET D'AUTRES VIRUS GRIPPAUX D'APRÈS LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT *

Sérums	Souches									
	A ₂		A		A ₁			B	C	D
	Sing.	Ikcha	WS	PR8	FM1	Pan	Rostok	Lev.	Mos.	Mos.
Souches avides										
Singapour	1	1	1/4	1/8	1/2	1/2	1/2	0	0	0
Ber	1	1	1/2	1/8	1/2	1/4	1/2	0	0	0
Chat	1	1	1/4	1/8	1/4	1/4	1/2	0	0	0
Souches non avides										
Ikcha	1	1	1/2	1/4	1/2	1/2	1/2	0	0	0
Tchel 1	1	1	1/8	1/8	1/4	1/4	1/2	0	0	0
Pir 4	1	1	1/4	1/8	1/2	1/2	1/2	0	0	0

* Les fractions représentent le degré d'intensité de la réaction: 1 représente le titre complet du sérum.

pas présenté d'augmentation du titre, bien qu'ils aient été testés par les souches de virus isolées des mêmes malades ou de malades des mêmes foyers. On a constaté qu'une partie des enfants avaient des anticorps correspondant aux souches avides, mais non aux souches non avides. L'absence d'augmentation du titre des anticorps antihémagglutinants chez une forte proportion des malades nous a incités à étudier les sérums d'après la réaction de fixation du complément et le test de neutralisation.

Pour la RFC, on a choisi les sérums des enfants à partir desquels on avait isolé les souches de virus A2. Le tableau 3 indique les résultats de ces titrages, et le tableau 4 ceux d'expériences de neutralisation.

TABLEAU 3. AUGMENTATION DU TITRE DES ANTICORPS HÉMAGGLUTINANTS ET FIXATEURS DU COMPLÉMENT CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE GRIPPE À VIRUS A2

Nombre de malades	Augmentation du titre							
	Antihémagglutination				Fixation du complément			
	0	2×	4×	8×	2×	4×	8×	16×
15	15	0	0	0	0	12	3	0
20		20	0	0	0	3	15	2
12			12	0	0	2	4	6
5				5	0	0	4	1
52	15	20	12	5	0	17	26	9

TABLEAU 4. NEUTRALISATION DU VIRUS A2 SUR EMBRYON DE POULET PAR LE SÉRUM DE MALADES À DIVERSES DILUTIONS *

Sérums (dil. 1/10)	Dilutions						
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Cas S-v.							
sérum des premiers jours	4/4	4/4	3/4	4/4	4/4	4/4	0/4
sérum de la convalescence	1/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Cas K-v							
sérums des premiers jours	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	0/4
sérums de la convalescence	2/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Témoin (sans sérum)	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	1/4

* Le dénominateur indique le nombre d'œufs inoculés, le numérateur le nombre d'œufs infectés

La compilation des données figurant dans ces tableaux montre que le virus A2 est caractérisé par une faible production d'antihémagglutinines dans l'organisme du malade. On observe, parallèlement, une production régulière d'anticorps fixateurs du complément et neutralisants.

Lors de précédentes poussées de grippe, nous n'avions isolé le virus de l'organisme du malade aux stades avancés de la maladie (5^e-6^e jour) que dans des cas exceptionnels. Au cours de la récente pandémie, en revanche, nous avons constaté la présence du virus assez tardivement chez une série d'enfants. On trouve résumés au tableau 5 les cas d'enfants d'âges différents, chez lesquels on a pu isoler le virus les trois premiers jours de la maladie, puis encore du 7^e au 10^e jour. Dans ces cas de longue durée, une rémission succédait à 2-4 jours de forte température; elle était suivie d'une nouvelle élévation de la température. L'examen virologique a montré que, dans ces cas, la seconde vague correspondait à la multiplication du virus dans l'organisme du malade. Dans deux cas, mortels, le virus a été isolé du poumon du cadavre le 6^e ou 7^e jour. Tous les virus auxquels se rapporte le tableau 5 sont des virus A2.

Discussions et conclusions

Les données qui viennent d'être présentées aident à comprendre quelques-unes des particularités de la pandémie de grippe 1957/58.

Les virus A2 qui ont causé cette pandémie étaient antigéniquement si différents des virus précédents que la plus grande partie de la population était sans défense immunologique, et de ce fait facilement contaminée. On ignore les causes de l'existence de souches avides et non avides ainsi que du faible pouvoir hémagglutinant des virus A2. Ce serait cependant

TABLEAU 5. PERMANENCE DU VIRUS A2 CHEZ DES ENFANTS MALADES

Nom du malade	Age	Jour du 1er isolement (à partir du début de la maladie)	Durée de la rémission (jours)	Jour du 2e isolement du virus	Type de virus
K-v	15 ans	2	2	8	avide
A-in	14 ans	1	3	7	»
B-cv	8 ans	2	4	6	»
G-ov	7 ans	1	2	5	non avide
B-ya	3 ans	3	3	7	»
K-ov	6 mois	1	4	7	»
N-na	6 mois	2	2	10	»
G-ir	2 mois	1	3	10	»
S-ov	2 mois	3	3	7	»
M-va	1 mois	2	3	10	»
S-in	3 sem.	1	4	12	»
S-n	3 sem.	2	2	8	»
B-0	2 ans	2	mort le 6e jour		»
I-v	8 mois	1	mort le 7e jour		»

une erreur de conclure que ces virus ne provoquent qu'une faible immunité chez les convalescents. Les titres élevés des anticorps fixateurs du complément et neutralisants le prouvent. Il s'ensuit que la détermination du taux des antihémagglutinines n'a peut-être pas la valeur que l'on pensait comme indice de l'immunité d'une population contre la grippe à virus A2.

Ces données permettent aussi de préciser nos connaissances sur la pathogénie de la grippe chez les enfants et expliquent quelques particularités de son évolution clinique au cours de la dernière pandémie.

D'après nos observations, le tableau clinique de la grippe à virus A2 chez les enfants est caractérisé par une intoxication du système nerveux, qui se traduit par une forte atteinte de l'état général, une température élevée, des vomissements, des selles liquides et fréquentes. Dans quelques cas, on a noté un syndrome encéphalitique, qui s'accompagnait de crampes cloniques et toniques, de délire et même de perte de connaissance. Le symptôme catarrhal des voies respiratoires n'apparaissait souvent que le 3^e ou 4^e jour de la maladie. Assez fréquemment, l'atteinte des vaisseaux se manifestait par une abondante hémorragie nasale.

La maladie s'est développée, de façon caractéristique, en deux vagues successives. La seconde était en général exempte de complications bactériennes, ce que confirmaient les recherches cliniques et virologiques. Au

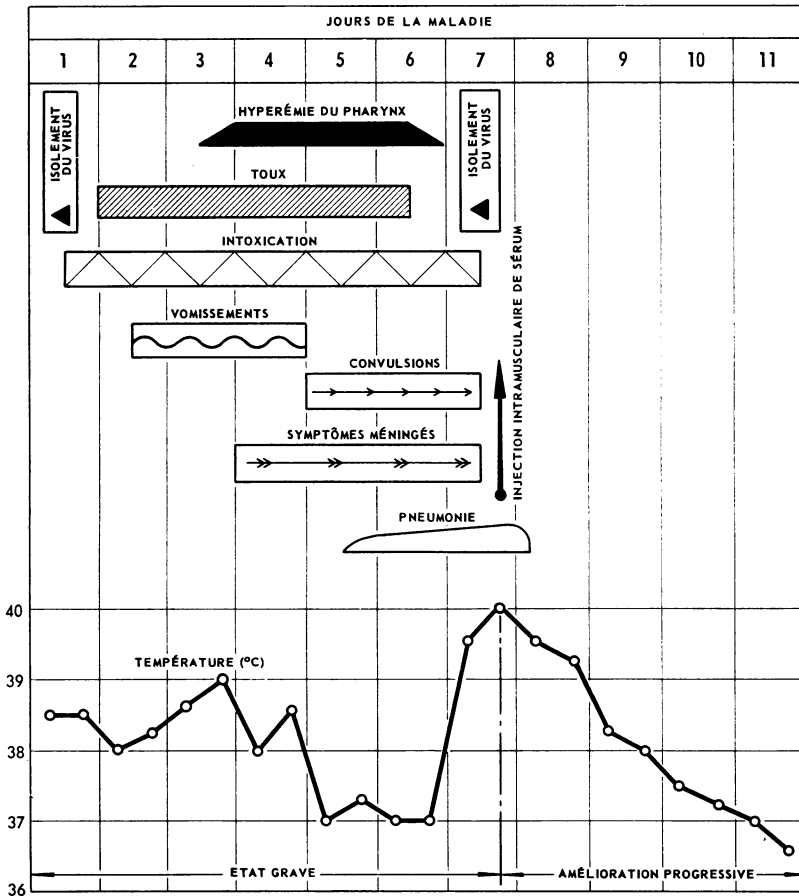
cours des complications bactériennes, la thérapie par les antibiotiques a eu généralement de bons résultats. Mais elle n'a pas empêché l'apparition de la seconde vague.

Les recherches virologiques confirment ces constatations cliniques. 13% des souches de virus A2 ont été isolées pendant la seconde période fébrile, vers le 5^e-7^e jour. Le virus était de même type que celui isolé au cours de la première phase de la maladie. La durée du séjour du virus dans l'organisme est prouvée également par des observations sur les enfants malades, dont voici quelques exemples:

Malade B. (2 ans): le virus a été isolé le 2^e, 5^e, 6^e et 7^e jour de la maladie.

Malade K. (6 mois): le virus a été isolé le 1^{er}, 3^e, 6^e et 7^e jour.

ÉVOLUTION ET SIGNES CLINIQUES DE LA GRIPPE CHEZ UN ENFANT DE 8 MOIS *



WHO 8437

* Diagnostic confirmé par isolement du virus le 1er et le 7e jour

Nous pensons pouvoir interpréter ces données de la façon suivante: Le premier stade de l'infection correspond à la multiplication du virus dans les voies respiratoires supérieures, le second à la progression ultérieure du virus vers le poumon. On pourrait supposer que le virus pénètre dans le poumon par voie de continuité. Cependant, on peut envisager, avec autant de probabilité, la pénétration hémotogène du virus dans le poumon. Voilà comment pourrait s'expliquer que l'on ait observé que rarement les deux vagues de la maladie chez les adultes. Ceux-ci bénéficient probablement d'une immunité partielle au virus A2, acquise à la suite de maladies antérieures, dues à d'autres virus A. Le virus ayant pénétré dans le sang est neutralisé par des anticorps, puisque, ainsi qu'on l'a souligné, les virus A, A1 et A2 donnent des réactions croisées au test de fixation du complément (tableau 2). On comprend aussi, de cette façon, l'effet positif du sérum hyperimmun administré en injections intramusculaires.

Il faut mentionner ici nos observations sur 10 enfants, qui avaient eu la grippe avec syndrome hémorragique. Chez 6 d'entre eux, nous avons constaté des vomissements réitérés, couleur marc de café, pendant 24 heures le collapse cardiaque, la perte de conscience, une forte adynamie. Quatre enfants ont présenté une hémorragie nasale abondante et du sang dans les selles. Tous ces enfants avaient eu un mauvais pronostic. Un traitement combiné par les antibiotiques et le sérum hyperimmun les a sortis de cet état grave et mis sur la voie de la guérison.

La figure illustre les observations faites sur un enfant de 8 mois. La maladie a commencé de façon aiguë: intoxication nette dès le 1^{er} jour; les jours suivants, vomissements, crampes, phénomènes méningés, pneumonie. La température s'est maintenue à 38,5-39,0°C pendant quatre jours, puis elle est tombée à un niveau subfébrile, pour augmenter à nouveau, en une seconde vague, atteignant 40°C, avec hémorragie nasale. L'état de l'enfant était grave. Le virus a été isolé le 1^{er} et le 7^e jour de la maladie. Du sérum hyperimmun spécifique a été injecté à l'enfant par voie intramusculaire. L'état s'est amélioré graduellement et l'enfant a guéri.

Nous croyons utile de citer ces observations cliniques, non pour les méthodes de traitement appliquées, mais comme illustration des considérations qui précèdent sur la pathogénie de la grippe chez certains enfants au cours de la récente pandémie.

SUMMARY

The authors have studied the characteristics of 132 influenza virus isolations (A/Asia/57) from children made during the recent pandemic and note differences in avidity among these isolations, the most avid reacting with all virus A sera and the least avid with homologous sera only. These two types could not be distinguished by the complement-fixation test, and the origin of the differences in avidity remains uncertain.

While A/Asia/57 virus produces few anti-haemagglutinins in the sera of patients, it does give rise to a high level of neutralizing antibody and to high complement-fixation titres. These results suggest that haemagglutination inhibition may not be a sufficient index of the level of immunity of a population.

In previous epidemics, the authors had rarely been able to isolate the virus at a late stage in the disease (at the 5th or 6th day, for instance), whereas in the latest pandemic virus was found in several children as late as the 7th or 10th day; 13% of the isolations were made between the 5th and 7th day.

In many children the disease was diphasic. In the first stage, the clinical picture was characterized by intoxication of the nervous system, with considerable weakening of the general physical condition, high fever, vomiting and frequent liquid stools. In some cases there was an encephalitic syndrome with clonic and tonic cramp, delirium and loss of consciousness. Inflammation of the respiratory tract often appeared on the 3rd or 4th day. The second stage was generally free from bacterial complications.

The first stage is one of virus multiplication in the upper respiratory tract, and the second that of the progression of the virus into the lung, possibly through the blood. In adults the second stage was seldom seen. Most adults probably having partial immunity to virus A through earlier illnesses involving it, the virus is neutralized on entering the blood by the antibodies present. This would explain why intramuscular injection of hyperimmune serum brought about the cure of children with a bad prognosis.

Antibiotics gave good results in the treatment of bacterial complications in the first stage; they did not prevent the development of the second stage.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Baroyan, O. V. (1958) *J. Microbiol. Epidem. Immunobiol.*, **6**, 89
 Choubladze, A. K. & Gaïdamovitch, S. Y. (1954) *Kratky Kours prakticheskoi virusologii*, Moskva
 Meyer, H. M., Hilleman, M. R., Miesse, M. L., Crawford, I. P. & Bankhead, A. S. (1957) *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, **95**, 609
 Ritova, V. V. (1954) *Vop. med. Virusol.*, **4**, 45
 Ritova, V. V. (1956) *Gripp ou detei*, Dissertatsiya, Moskva
 Soloviev, V. D. (1948) *Raspoznavanie i Klinika Grippe*, Moskva
 Stakhanova, V. M. (1957) *Vop. Virusol.*, **6**, 367
 Zhdanov, V., Ritova, V. V., Orlova, A. V., Sokolova, N. N. & Golygina, L. A. (1957) *Lancet*, **273**, 735