



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 190

## GRIPPE ET GROSSESSE

### THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Khaoula ESSABBAR**

*Née le 24 Juin 1994 à Tétouan*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés** : Femme enceinte; Grippe; Immunité; Oseltamivir ;  
Prélèvement pharyngé ; Vaccination

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

---

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et  
estudiantines Professeur Brahim LEKEHAL**

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la  
Coopération Professeur Taoufiq DAKKA**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la  
Pharmacie Professeur Younes RAHALI**

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET  
PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne - <b>Clinique Royale</b> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | Pathologie Chirurgicale                   |

**Décembre 1989**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne - <b>Doyen de la FMPR</b> |
| Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie                                 |

**Janvier et Novembre 1990**

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| Pr. KHARBACH Aïcha  | Gynécologie -Obstétrique |
| Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation   |

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Pr. AZZOUZI Abderrahim   | Anesthésie Réanimation                                 |
| Pr. BAYAHIA Rabéa        | Néphrologie  |
| Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale                                     |
| Pr. BENSOUDA Yahia       | Pharmacie galénique                                    |
| Pr. BERRAHO Amina        | Ophtalmologie  |
| Pr. BEZAD Rachid         | Gynécologie Obstétrique <b>Méd. Chef Maternité des</b> |

**Orangers**

|                        |  |
|------------------------|--|
| Pr. CHERRAH Yahia      | Pharmacologie  |
| Pr. CHOKAIRI Omar      | Histologie Embryologie                                 |
| Pr. KHATTAB Mohamed    | Pédiatrie  |
| Pr. SOULAYMANI Rachida | Pharmacologie- <b>Dir. du Centre National PV Rabat</b> |
| Pr. TAOUFIK Jamal      | Chimie thérapeutique                                   |

**Décembre 1992**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Pr. AHALLAT Mohamed         | Chirurgie Générale <b>Doyen de FMPT</b> |
| Pr. BENSOUDA Adil           | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. CHRAIBI Chafiq          | Gynécologie Obstétrique                 |
| Pr. EL OUAHABI Abdessamad   | Neurochirurgie                          |
| Pr. FELLAT Rokaya           | Cardiologie                             |
| Pr. JIDDANE Mohamed         | Anatomie                                |
| Pr. ZOUHDI Mimoun           | Microbiologie                           |

**Mars 1994**

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie |
| Pr. BEN RAIS Nozha       | Biophysique   |
| Pr. CAOUI Malika         | Biophysique   |

Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
**FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

\*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie  
Pr. TOUFIQ Jallal Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**  
Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale  
Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale  
Pr. BENKIRANE Majid\* Hématologie

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\* Pneumo-phtisiologie  
Pr. AIT OUAMAR Hassan Pédiatrie  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd Pédiatrie  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale  
Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\* Neurochirurgie  
Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia Neurologie  
Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie  
Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale  
Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation  
Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**  
Pr. EL KHADER Khalid Urologie  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

**Décembre 2001**

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie  
Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie  
Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie  
Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie  
Pr. BENNANI Rajae Cardiologie  
Pr. BENOACHANE Thami Pédiatrie  
Pr. BEZZA Ahmed\* Rhumatologie  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Pr. BOUMDIN El Hassane*              | Radiologie  |
| Pr. CHAT Latifa                      | Radiologie  |
| Pr. EL HIJRI Ahmed                   | Anesthésie-Réanimation                                  |
| Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid         | Neuro-Chirurgie   |
| Pr. EL MADHI Tarik                   | Chirurgie-Pédiatrique <b>Directeur Hôp. Des Enfants</b> |
| <b>Rabat</b>                         |   |
| Pr. EL OUNANI Mohamed                | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. ETTAIR Said                      | Pédiatrie - <b>Directeur Hôp. Univ. International</b>   |
| <b>(Cheikh Khalifa)</b>              |   |
| Pr. GAZZAZ Miloudi*                  | Neuro-Chirurgie   |
| Pr. HRORA Abdelmalek                 | Chirurgie Générale <b>Directeur Hôpital Ibn Sina</b>    |
| Pr. KABIRI EL Hassane*               | Chirurgie Thoracique                                    |
| Pr. LAMRANI Moulay Omar              | Traumatologie Orthopédie                                |
| Pr. LEKEHAL Brahim                   | Chirurgie Vasculaire Périphérique <b>V-D chargé Aff</b> |
| <b>Acad. Est.</b>                    |   |
| Pr. MEDARHRI Jalil                   | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. MIKDAME Mohammed*                | Hématologie Clinique                                    |
| Pr. MOHSINE Raouf                    | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. NOUINI Yassine                   | Urologie  |
| Pr. SABBABH Farid                    | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. SEFIANI Yasser                   | Chirurgie Vasculaire Périphérique                       |
| Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia       | Pédiatrie   |
| <b>Décembre 2002</b>                 |   |
| Pr. AMEUR Ahmed*                     | Urologie  |
| Pr. AMRI Rachida                     | Cardiologie   |
| Pr. AOURARH Aziz*                    | Gastro-Entérologie                                      |
| Pr. BAMOU Youssef*                   | Biochimie-Chimie  |
| Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*             | Endocrinologie et Maladies Métaboliques                 |
| Pr. BENZEKRI Laila                   | Dermatologie  |
| Pr. BENZZOUBEIR Nadia                | Gastro-Entérologie                                      |
| Pr. BERNOUSSI Zakiya                 | Anatomie Pathologique                                   |
| Pr. CHOHO Abdelkrim*                 | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. CHKIRATE Bouchra                 | Pédiatrie   |
| Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique                                   |
| Pr. FILALI ADIB Abdelhai             | Gynécologie Obstétrique                                 |
| Pr. HAJJI Zakia                      | Ophthalmologie  |
| Pr. KRIOUILE Yamina                  | Pédiatrie   |
| Pr. OUJILAL Abdelilah                | Oto-Rhino-Laryngologie                                  |
| Pr. RAISS Mohamed                    | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. SIAH Samir*                      | Anesthésie Réanimation                                  |
| Pr. THIMOU Amal                      | Pédiatrie   |
| Pr. ZENTAR Aziz*                     | Chirurgie Générale                                      |

**Janvier 2004**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Pr. ABDELLAH El Hassan      | Ophthalmologie                            |
| Pr. AMRANI Mariam           | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| Pr. BENKIRANE Ahmed*        | Gastro-Entérologie                        |
| Pr. BOULAADAS Malik         | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |

\*Enseignant militaire

|                           |                             |
|---------------------------|-----------------------------|
| Pr. BOURAZZA Ahmed*       | Neurologie                  |
| Pr. CHAGAR Belkacem*      | Traumatologie Orthopédie    |
| Pr. CHERRADI Nadia        | Anatomie Pathologique       |
| Pr. EL FENNI Jamal*       | Radiologie                  |
| Pr. EL HANCHI ZAKI        | Gynécologie Obstétrique     |
| Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie                   |
| Pr. HACHI Hafid           | Chirurgie Générale          |
| Pr. JABOUIRIK Fatima      | Pédiatrie                   |
| Pr. KHARMAZ Mohamed       | Traumatologie Orthopédie    |
| Pr. MOUGHIL Said          | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. OUBAAZ Abdelbarre*    | Ophthalmologie              |
| Pr. TARIB Abdelilah*      | Pharmacie Clinique          |
| Pr. TIJAMI Fouad          | Chirurgie Générale          |
| Pr. ZARZUR Jamila         | Cardiologie                 |

**Janvier 2005**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Pr. ABBASSI Abdellah      | Chirurgie Réparatrice et Plastique                |
| Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale                                |
| Pr. ALLALI Fadoua         | Rhumatologie                                      |
| Pr. AMAZOUZI Abdellah     | Ophthalmologie                                    |
| Pr. BAHIRI Rachid         | Rhumatologie <b>Directeur Hôp. Al Ayachi Salé</b> |
| Pr. BARKAT Amina          | Pédiatrie   |
| Pr. BENYASS Aatif*        | Cardiologie                                       |
| Pr. DOUDOUH Abderrahim*   | Biophysique                                       |
| Pr. HAJJI Leila           | Cardiologie (mise en disponibilité)               |
| Pr. HESSISSEN Leila       | Pédiatrie   |
| Pr. JIDAL Mohamed*        | Radiologie  |
| Pr. LAAROSSI Mohamed      | Chirurgie Cardio-vasculaire                       |
| Pr. LYAGOUBI Mohammed     | Parasitologie                                     |
| Pr. SBIHI Souad           | Histo-Embryologie Cytogénétique                   |
| Pr. ZERAIDI Najia         | Gynécologie Obstétrique                           |

**AVRIL 2006**

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| Pr. ACHEMLAL Lahsen*     | Rhumatologie |
| Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie  |
| Pr. BENCHEIKH Razika     | O.R.L        |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique  |
| Pr. BOULAHYA Abdellatif*     | Chirurgie Cardio - Vasculaire. <b>Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.</b> |
| Pr. CHENGUETI ANSARI Anas    | Gynécologie Obstétrique  |
| Pr. DOGHMI Nawal             | Cardiologie  |
| Pr. FELLAT Ibtissam          | Cardiologie  |
| Pr. FAROUDY Mamoun           | Anesthésie Réanimation   |
| Pr. HARMOUCHE Hicham         | Médecine Interne   |
| Pr. IDRIS LAHLOU Amine*      | Microbiologie  |
| Pr. JROUNDI Laila            | Radiologie   |
| Pr. KARMOUNI Tariq           | Urologie   |
| Pr. KILI Amina               | Pédiatrie  |
| Pr. KISRA Hassan             | Psychiatrie  |
| Pr. KISRA Mounir             | Chirurgie - Pédiatrique  |
| Pr. LAATIRIS Abdelkader*     | Pharmacie Galénique  |
| Pr. LMIMOUNI Badreddine*     | Parasitologie  |
| Pr. MANSOURI Hamid*          | Radiothérapie  |
| Pr. OUANASS Abderrazzak      | Psychiatrie  |
| Pr. SAFI Soumaya*            | Endocrinologie   |
| Pr. SOUALHI Mouna            | Pneumo - Phtisiologie  |
| Pr. TELLAL Saida*            | Biochimie  |
| *Enseignant militaire        |  |

|                         |                                    |
|-------------------------|------------------------------------|
| Pr. ZAHRAOUI Rachida    | Pneumo - Phtisiologie              |
| <b>Octobre 2007</b>     |                                    |
| Pr. ABIDI Khalid        | Réanimation médicale               |
| Pr. ACHACHI Leila       | Pneumo phtisiologie                |
| Pr. AMHAJJI Larbi*      | Traumatologie orthopédie           |
| Pr. AOUMI Sarra         | Parasitologie                      |
| Pr. BAITE Abdelouahed*  | Anesthésie réanimation             |
| Pr. BALOUCH Lhousaine*  | Biochimie-chimie                   |
| Pr. BENZIANE Hamid*     | Pharmacie clinique                 |
| Pr. BOUTIMZINE Nourdine | Ophtalmologie                      |
| Pr. CHERKAOUI Naoual*   | Pharmacie galénique                |
| Pr. EL BEKKALI Youssef* | Chirurgie cardio-vasculaire        |
| Pr. EL ABSI Mohamed     | Chirurgie générale                 |
| Pr. EL MOUSSAOUI Rachid | Anesthésie réanimation             |
| Pr. EL OMARI Fatima     | Psychiatrie                        |
| Pr. GHARIB Noureddine   | Chirurgie plastique et réparatrice |
| Pr. HADADI Khalid*      | Radiothérapie                      |
| Pr. ICHOU Mohamed*      | Oncologie médicale                 |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Pr. ISMAILI Nadia           | Dermatologie   |
| Pr. KEBDANI Tayeb           | Radiothérapie  |
| Pr. LOUZI Lhoussain*        | Microbiologie  |
| Pr. MADANI Naoufel          | Réanimation médicale                                 |
| Pr. MARC Karima             | Pneumo phtisiologie                                  |
| Pr. MASRAR Azlarab          | Hématologie biologique                               |
| Pr. OUZZIF Ez zohra*        | Biochimie-chimie                                     |
| Pr. SEFFAR Myriame          | Microbiologie  |
| Pr. SEKHSOKH Yessine*       | Microbiologie  |
| Pr. SIFAT Hassan*           | Radiothérapie  |
| Pr. TACHFOUTI Samira        | Ophtalmologie  |
| Pr. TAJDINE Mohammed Tariq* | Chirurgie générale                                   |
| Pr. TANANE Mansour*         | Traumatologie-orthopédie                             |
| Pr. TLOGUI Houssain         | Parasitologie  |
| Pr. TOUATI Zakia            | Cardiologie  |
| <b>Mars 2009</b>            |  |
| Pr. ABOUZAHIR Ali*          | Médecine interne                                     |
| Pr. AGADR Aomar*            | Pédiatrie  |
| Pr. AIT ALI Abdelmounaim*   | Chirurgie Générale                                   |
| Pr. AKHADDAR Ali*           | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. ALLALI Nazik            | Radiologie   |
| Pr. AMINE Bouchra           | Rhumatologie   |
| Pr. ARKHA Yassir            | Neuro-chirurgie <b>Directeur Hôp.des Spécialités</b> |
| Pr. BELYAMANI Lahcen*       | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. BJIJOU Younes           | Anatomie   |
| Pr. BOUHSAIN Sanae*         | Biochimie-chimie                                     |
| Pr. BOUI Mohammed*          | Dermatologie   |
| Pr. BOUNAIM Ahmed*          | Chirurgie Générale                                   |
| Pr. BOUSSOUGA Mostapha*     | Traumatologie-orthopédie                             |
| Pr. CHTATA Hassan Toufik*   | Chirurgie Vasculaire Périphérique                    |
| Pr. DOGHMI Kamal*           | Hématologie clinique                                 |
| Pr. EL MALKI Hadj Omar      | Chirurgie Générale                                   |
| Pr. EL OUENNASS Mostapha*   | Microbiologie  |
| Pr. ENNIBI Khalid*          | Médecine interne                                     |
| Pr. FATHI Khalid            | Gynécologie obstétrique                              |
| Pr. HASSIKOU Hasna*         | Rhumatologie   |
| *Enseignant militaire       |  |
| Pr. KABBAJ Nawal            | Gastro-entérologie                                   |
| Pr. KABIRI Meryem           | Pédiatrie  |
| Pr. KARBOUBI Lamya          | Pédiatrie  |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. LAMSAOURI Jamal*            | Chimie Thérapeutique                    |
| Pr. MARMADÉ Lahcen              | Chirurgie Cardio-vasculaire             |
| Pr. MESKINI Toufik              | Pédiatrie                               |
| Pr. MESSAOUDI Nezha*            | Hématologie biologique                  |
| Pr. MSSROURI Rahal              | Chirurgie Générale                      |
| Pr. NASSAR Ittimade             | Radiologie                              |
| Pr. OUKERRAJ Latifa             | Cardiologie                             |
| Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani* | Pneumo-Phthisiologie                    |
| <b>Octobre 2010</b>             |   |
| Pr. ALILOU Mustapha             | Anesthésie réanimation                  |
| Pr. AMEZIANE Taoufiq*           | Médecine Interne <b>Directeur ERSSM</b> |
| Pr. BELAGUID Abdelaziz          | Physiologie                             |
| Pr. CHADLI Mariama*             | Microbiologie                           |
| Pr. CHEMSI Mohamed*             | Médecine Aéronautique                   |
| Pr. DAMI Abdellah*              | Biochimie- Chimie                       |
| Pr. DARBI Abdellatif*           | Radiologie                              |
| Pr. DENDANE Mohammed Anouar     | Chirurgie Pédiatrique                   |
| Pr. EL HAFIDI Naima             | Pédiatrie                               |
| Pr. EL KHARRAS Abdennasser*     | Radiologie                              |
| Pr. EL MAZOUZ Samir             | Chirurgie Plastique et Réparatrice      |
| Pr. EL SAYEGH Hachem            | Urologie                                |
| Pr. ERRABIH Ikram               | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. LAMALMI Najat               | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. MOSADIK Ahlam               | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. MOUJAHID Mountassir*        | Chirurgie Générale                      |
| Pr. ZOUAIDIA Fouad              | Anatomie Pathologique                   |
| <b>Decembre 2010</b>            |   |
| Pr. ZNATI Kaoutar               | Anatomie Pathologique                   |
| <b>Mai 2012</b>                 |   |
| Pr. AMRANI Abdelouahed          | Chirurgie pédiatrique                   |
| Pr. ABOUELALAA Khalil*          | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. BENCHEBBA Driss*            | Traumatologie-orthopédie                |
| Pr. DRISSI Mohamed*             | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna      | Chirurgie Générale                      |
| Pr. EL OUAZZANI Hanane*         | Pneumophtisiologie                      |
| Pr. ER-RAJI Mounir              | Chirurgie Pédiatrique                   |
| Pr. JAHID Ahmed                 | Anatomie Pathologique                   |
| <b>Février 2013</b>             |   |
| Pr. AHID Samir                  | Pharmacologie                           |
| Pr. AIT EL CADI Mina            | Toxicologie                             |
| Pr. AMRANI HANCHI Laila         | Gastro-Entérologie                      |

|                                |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Pr. AMOR Mourad                | Anesthésie-Réanimation            |
| Pr. AWAB Almahdi               | Anesthésie-Réanimation            |
| Pr. BELAYACHI Jihane           | Réanimation Médicale              |
| Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain | Anesthésie-Réanimation            |
| Pr. BENCHEKROUN Laila          | Biochimie-Chimie                  |
| Pr. BENKIRANE Souad            | Hématologie                       |
| Pr. BENSghIR Mustapha*         | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. BENYAHIA Mohammed*         | Néphrologie                       |
| Pr. BOUATIA Mustapha           | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim*       | Traumatologie orthopédie          |

\*Enseignant militaire

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba              | Anatomie                                |
| Pr. CHAIB Ali*                        | Cardiologie                             |
| Pr. DENDANE Tarek                     | Réanimation Médicale                    |
| Pr. DINI Nouzha*                      | Pédiatrie                               |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa       | Radiologie                              |
| Pr. ELFATEMI NIZARE                   | Neuro-chirurgie                         |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae                | Médecine Nucléaire                      |
| Pr. EL HARTI Jaouad                   | Chimie Thérapeutique                    |
| Pr. EL JAOUDI Rachid*                 | Toxicologie                             |
| Pr. EL KABABRI Maria                  | Pédiatrie                               |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma               | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. EL KHLOUFI Samir                  | Anatomie                                |
| Pr. EL KORAICHI Alae                  | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. EN-NOUALI Hassane*                | Radiologie                              |
| Pr. ERRGUIG Laila                     | Physiologie                             |
| Pr. FIKRI Meryem                      | Radiologie                              |
| Pr. GHFIR Imade                       | Médecine Nucléaire                      |
| Pr. IMANE Zineb                       | Pédiatrie                               |
| Pr. IRAQI Hind                        | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima                     | Microbiologie                           |
| Pr. KADIRI Mohamed*                   | Psychiatrie                             |
| Pr. LATIB Rachida                     | Radiologie                              |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra         | Médecine Interne                        |
| Pr. MEDDAH Bouchra                    | Pharmacologie                           |
| Pr. MELHAOUI Adyl                     | Neuro-chirurgie                         |
| Pr. MRABTI Hind                       | Oncologie Médicale                      |
| Pr. NEJJARI Rachid                    | Pharmacognosie                          |
| Pr. OUBEJJA Houda                     | Chirurgie Pédiatrique                   |

Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
\*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. DERRAJI Soufiane*           | Pharmacie Clinique                          |
| Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali    | Anatomie                                    |
| Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL MARJANY Mohammed*        | Radiothérapie                               |
| Pr. FEJJAL Nawfal               | Chirurgie Réparatrice et Plastique          |
| Pr. JAHIDI Mohamed*             | O.R.L                                       |
| Pr. LAKHAL Zouhair*             | Cardiologie                                 |
| Pr. OUDGHIRI NEZHA              | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. RAMI Mohamed                | Chirurgie Pédiatrique                       |
| Pr. SABIR Maria                 | Psychiatrie                                 |
| Pr. SBAI IDRISSE Karim*         | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| <b>AOUT 2015</b>                |   |
| Pr. MEZIANE Meryem              | Dermatologie                                |
| Pr. TAHIRI Latifa               | Rhumatologie                                |
| <b>PROFESSEURS AGREGES :</b>    |   |
| <b>JANVIER 2016</b>             |   |
| Pr. BENKABBOU Amine             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL ASRI Fouad*              | Ophthalmologie                              |
| Pr. ERRAMI Noureddine*          | O.R.L                                       |
| Pr. NITASSI Sophia              | O.R.L                                       |
| <b>JUIN 2017</b>                |   |
| Pr. ABI Rachid*                 | Microbiologie                               |
| Pr. ASFALOU Ilyasse*            | Cardiologie                                 |
| Pr. BOUAITI El Arbi*            | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. BOUTAYEB Saber              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. EL GHISSASSI Ibrahim        | Oncologie Médicale                          |
| Pr. HAFIDI Jawad                | Anatomie                                    |
| Pr. MAJBAR Mohammed Anas        | Chirurgie Générale                          |
| Pr. OURAINI Saloua*             | O.R.L                                       |
| Pr. RAZINE Rachid               | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. SOUADKA Amine               | Chirurgie Générale                          |
| Pr. ZRARA Abdelhamid*           | Immunologie                                 |
| <b>MAI 2018</b>                 |   |
| Pr. AMMOURI Wafa                | Médecine interne                            |
| Pr. BENTALHA Aziza              | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL AHMADI Brahim            | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL HARRECH Youness*         | Urologie                                    |
| Pr. EL KACEMI Hanan             | Radiothérapie                               |
| Pr. EL MAJJAOUI Sanaa           | Radiothérapie                               |
| *Enseignant militaire           |   |

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*

Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES* | Chirurgie Cardio-Vasculaire                 |
| Pr. MOUZARI YASSINE*      | Ophthalmologie                              |
| Pr. NAOUI HAFIDA*         | Parasitologie-Mycologie                     |
| Pr. OBTEL MAJDOULINE      | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI ABDELHAKIM*    | Pédiatrie                                   |
| Pr. SAOUAB RACHIDA*       | Radiologie                                  |
| Pr. SBITTI YASSIR*        | Oncologie Médicale                          |
| Pr. ZADDOUG OMAR*         | Traumatologie-Orthopédie                    |
| Pr. ZIDOUH SAAD*          | Anesthésie-Réanimation                      |

\*Enseignant militaire

**2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia                 | Physiologie   |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima              | Biochimie-chimie  |
| Pr. ALAOUI KATIM                    | Pharmacologie   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma      | Histologie-Embryologie  |
| Pr. ANSAR M'hammed                  | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika                 | Histologie-Embryologie  |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed                 | Génétique Humaine   |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz             | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq                   | Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas          | Pharmacologie   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine               | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed | Chimie Organique  |
| Pr. RIDHA Ahlam                     | Chimie  |
| Pr. TOUATI Driss                    | Pharmacognosie  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                    | Pharmacologie   |

**PROFESSEURS HABILITES :**

|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr. BENZEID Hanane              | Chimie                    |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie          |
| Pr. DOUKKALI Anass              | Chimie Analytique         |
| Pr. EL JASTIMI Jamila           | Chimie                    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Histologie-Embryologie    |
| Pr. LYAHYAI Jaber               | Génétique                 |
| Pr. OUADGHIRI Mouna             | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef               | Chimie                    |
| Pr. SERRAGUI Samira             | Pharmacologie             |
| Pr. TAZI Ahnini                 | Génétique                 |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Eau, Environnement        |

Mise à jour le 05/03/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR

\*Enseignant militaire



---

# *Dédicace*

---



***A ma très chère mère***

*Que des dans ces pareils moments quels mots traduisent  
ton affection et ton amour infinies seraient toutes les expressions  
à te rendre hommage et à te remercier. Que ce travail humble  
qu'il soit le fruit de ton endurance, une récompense pour toutes  
ces nuits blanches à mes côtés pour me soutenir et m'encourager,  
que Dieu te comble de sa bénédiction et te protège  
et t'accorde santé et longue vie.*

***A mon très cher père***

*Je sais que le chemin a été long, semé d'embauches mais ta générosité,  
ton grand cœur et ton soutien ont été pour moi une lumière  
qui dissipait ces moments difficiles. Merci pour tes encouragements  
et ta sensibilité à m'accepter belle que je suis et si aujourd'hui  
je m'approche de mon but, je te le dois  
que Dieu te bénisse et te protège.*

***A la mémoire de ma très chère tante***

*Je te dédie ce très modeste travail en regrettant  
que tu ne puisses être à mes côtés dans cette étape importante de ma vie.*

*Malheureusement tu nous as quitté trop tôt,  
mais c'est le destin qui en a décidé ainsi.*

*Tu m'as fait vivre une heureuse période de ma vie,  
et je ne t'en serais jamais assez reconnaissante.*

*Même si tu n'es plus avec nous, saches que t'aimons  
et que tu seras toujours vivante dans nos cœurs.*

*A mon mari Youssef*

*Je ne saurais jamais exprimer ma profonde reconnaissance  
pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve,  
tes encouragements m'ont incité à élaborer le rêve tant attendu*

*Un grand merci*



*A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail*

*A tous les membres de ma grande famille*

*A tous mes amis et camarades de promotion*



---

# *Remerciements*

---



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur M.ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*CHU Ibn Sina Rabat*

*Votre intérêt, votre perspicacité et attention à juger  
mon travail et à nous orienter, sont un réel succès pour nous.*

*Nous vous en sommes immensément reconnaissants.*

*Veillez Cher Maître Président, accepter notre humble  
gratitude et nos remerciements.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur Y. SEKHSOKH*

*Professeur de Microbiologie*

*Hôpital militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat*

*Le dévouement et la générosité de vos conseils à caractère aussi bien humain  
que professionnel ont abouti à l'élaboration de notre travail.*

*Notre estime à votre égard et sans bornes*

*Veillez Cher Maître agréer notre profonde admiration  
et nos respects*

*A notre maître juge de thèse*

*Madame S.TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*Hôpital militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat*

*Notre éminente collaboration et assistance  
est un grand honneur et fierté que nous accompagnent  
pour toujours*

*Veillez Cher Maître accepter nos sincères  
considération et estime*

***A notre maître juge de thèse***

***Monsieur A.GAOUZI***

***Professeur de Pédiatrie***

***Hôpital d'enfants CHU – Rabat***

*Nos remerciements les plus intenses à votre éminente personne,  
sont très appréciables au grand égard que vous nous faites  
en admettant de siéger dans notre jury.*

*Veillez accepter maître, notre estime et notre considération  
la plus respectueuse.*



---

## *Liste des figures*

---



## LISTE DES ABREVIATIONS

|              |   |
|--------------|---|
| <b>BPCO</b>  | BronchPneumopathie Chronique Obstructive    |
| <b>CNR</b>   | Centre National de Référence                |
| <b>ECBU</b>  | Examen Cytobactériologique des Urines       |
| <b>GSK</b>   | GlaxoSmithKline                             |
| <b>HA</b>    | Hémmagglutinine                             |
| <b>IMC</b>   | Indice de Masse Corporelle                  |
| <b>IRA</b>   | Insuffisance Respiratoire Aiguë             |
| <b>NA</b>    | Neuraminidase                               |
| <b>OMS</b>   | Organisation Mondiale de la Santé           |
| <b>PRAMS</b> | Pregnancy Risk Assessment Monitoring System |
| <b>RNPv</b>  | RiboNucléoProtéine virale                   |
| <b>SA</b>    | Semaine d' Aménorrhée                       |
| <b>SDRA</b>  | Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë     |
| <b>SpF</b>   | Santé Publique France                       |
| <b>VAERS</b> | Vaccine Adverse Event Reporting System      |
| <b>VAS</b>   | Voies Aériennes Supérieures                 |
| <b>VAI</b>   | Voies Aériennes Inférieures                 |

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> : Structure schématique d'un virus influenza de type A[1] .....   | 7  |
| <b>Figure 2.</b> Schéma du cycle réplicatif des virus influenza de type A[1].....   | 9  |
| <b>Figure 3.</b> Mécanisme de réassortiment après co-infection d'une cellule par deux virus de sous-types différents[5].....  | 11 |
| <b>Figure 4.</b> Réassortiment de segments génomiques : mécanisme hypothétique chez l'homme de l'apparition des sous-types A(H2N2) puis A(H3N2) comme épisode fondamental des pandémies de grippe asiatique (1957) et de grippe de Hong Kong (1968)[5]..... | 14 |
| <b>Figure 5.</b> Épidémies de grippe en France nord des saisons 2009-2010 à 2018-2019[1].....   | 20 |
| <b>Figure 6:</b> Situations nécessitant une hospitalisation initiale[43]. .....   | 47 |
| <b>Figure 7: Situations nécessitant une évaluation immédiate par un réanimateur[43].</b> .....  | 47 |

# LISTE DES TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1.</b> Efficacité de la vaccination antigrippale[39]..... | 63 |
|--|----|

# SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| <b>I-INTRODUCTION</b> .....  | 2  |
| <b>II-GENERALITES</b> .....  | 5  |
| 1. Classification Et Nomenclature .....                                  | 5  |
| 2. Structure des virus influenza.....                                    | 6  |
| 3. Multiplication virale.....  | 8  |
| 4. Mécanismes de variations des virus grippaux.....                      | 10 |
| 4.1. Glissements antigéniques.....                                       | 10 |
| 4.2. Cassures antigéniques.....  | 12 |
| 5. Epidémiologie .....   | 15 |
| 5.1. Les espèces infectées .....   | 15 |
| 5.1.1 Oiseaux .....  | 15 |
| 5.1.2 Grippe porcine .....   | 16 |
| 5.1.3 Grippe équine.....   | 18 |
| 5.2. Transmission.....   | 18 |
| 5.3. Épidémies saisonnières .....  | 19 |
| 5.4. Pandémies .....   | 21 |
| 5.5. Les données épidémiologiques concernant la grippe et grossesse..... | 22 |
| 6. Réseaux de surveillance .....   | 24 |
| 6.1. Surveillance épidémiologique.....                                   | 24 |
| 6.2 Surveillance virologique.....  | 25 |
| 7. La clinique.....  | 28 |
| 7.1 Grippe typique .....   | 28 |
| 7.2. Grippe maligne .....  | 29 |
| 8. La biologie .....   | 30 |
| 8.1. Diagnostic biologique de la grippe .....                            | 30 |
| 8.2. Outils du diagnostic .....  | 31 |

|  |           |
|--|-----------|
| 9. Évolutions et complications .....   | 33        |
| 10. Facteurs de risque.....  | 34        |
| 11. Traitements prescrits .....  | 35        |
| 12. Prévention .....   | 37        |
| 12.1 Composition du vaccin .....   | 37        |
| 12.2 Indications.....  | 38        |
| 12.3. Contre-indications.....  | 39        |
| 12.4. Effets indésirables .....  | 40        |
| 12.5. Efficacité vaccinale.....  | 41        |
| <b>III-GRIPPE ET GROSSESSE .....</b>   | <b>44</b> |
| 1. Physiopathologie de l'infection grippale chez la femme enceinte et passage transplacentaire.....      | 44        |
| 2. Signes cliniques évocateurs de grippe, en période d'épidémie uniquement.....                          | 45        |
| 3. Grippe en péripartum .....  | 48        |
| 4. Grippe saisonnière : plus grave et plus fréquente .....   | 48        |
| 4.1. Plus fréquente.....   | 48        |
| 4.2. Plus grave.....   | 48        |
| 5. Grippe pandémique : plus grave .....  | 50        |
| 6. Conséquences maternelles d'une infection grippale en cours de grossesse.....                          | 52        |
| 7. Conséquences obstétricales, fœtales et néonatales d'une infection grippale en cours de grossesse..... | 54        |
| 8. Conduite à tenir en cas d'infection grippale chez la femme enceinte.....                              | 56        |
| 9. Prévention vaccinale et grossesse .....   | 58        |
| 9.1. Vaccination contre la grippe saisonnière .....  | 58        |
| 9.1.1 Immunogénicité de la vaccination anti grippale administrée au cours de la grossesse.....           | 58        |
| 9.1.2. Innocuité du vaccin chez la femme enceinte .....  | 60        |
| 9.1.3. Efficacité du vaccin grippal chez la femme enceinte .....   | 61        |
| 10. Vaccination contre la grippe pandémique A/H1N1v.....   | 64        |

|  |    |
|--|----|
| 11. Grippe Et Grossesse : Recommandations Vaccinales Actuelles ..... | 68 |
| <b>III.CONCLUSION</b> .....  | 71 |
| <b>RÉSUMÉS</b> .....   | 72 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....   | 76 |



---

# ***Introduction***

---



## I-INTRODUCTION

La grippe est une maladie infectieuse virale causée par les virus influenza A, B et C (*Orthomyxovirus*), virus à ARN infection fréquente hivernale et contagieuse, touchant préférentiellement les voies respiratoires de nombreuses espèces dans l'Homme. Elle peut être responsable de complications très sévères dans certaines populations. Parmi elles, les femmes enceintes représentent un groupe vulnérable identifié de langue date.

La grippe n'est pas tératogène, mais en raison des modifications immunitaires liées à la grossesse, la femme enceinte présente en cas d'infection un risque plus élevé de développer une forme grave ou compliquée pouvant engager le pronostic vital.

La gravité de la grippe augmente avec le terme de la grossesse aussi bien pour la future mère que pour le fœtus avec un risque accru d'accouchement prématuré dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée.

Pour prévenir la survenue des formes graves, les recommandations internationales ont été de vacciner contre la grippe de façon prioritaires les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse.

Le but de notre travail consiste à étudier l'impact de la grippe sur les femmes enceintes et éventuellement proposer des améliorations à la prise en charge en cas où une telle complication apparue.

A travers cette étude, la première partie aura pour but de présenter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, évolutives et préventives de la grippe.

Dans la deuxième partie, nous aborderons spécifiquement la physiopathologie de l'infection chez la femme enceinte, les conséquences maternelles, obstétricales, fœtales, et néonatales. Nous ferons aussi le point sur la conduite à tenir et la prévention vaccinale.



---

# *Généralités*

---



## II-GENERALITES.

Les virus grippaux sont à base d'ARN classés en 3 familles antigéniques A, B et C, sans immunité croisée. Les virus qui infectent l'homme et plusieurs animaux sont le type C. Les catégories concernées sont les espèces aviaires et les mammifères marins et terrestres qui sont principalement le réserve de la variété génétique virale. Les virus de types B infectent quasi exclusivement l'homme. Ils sont l'appui des épidémies passagères, bien que les virus de type C engendrent une maladie d'habitude bénigne.

### 1. Classification Et Nomenclature

**Les virus de type A** sont classés en sous-types en état de leurs glycoprotéines de surface, la neuraminidase (NA) et l'hémagglutinine (HA). Il persiste dix-huit HA (H1-H18) et onze NA (N1-N11) avec un chiffre d'assemblage élevé HxNx. Chez l'homme, seuls quelques sous-types de virus type A se propagent. Il est question de :

- Grippe saisonnière pour les virus responsables des épidémies annuelles (H1N1, H3N2) ;
- Grippe zoonotique (aviaire ou porcine) pour les virus d'origine animale qui franchissent la barrière d'espèce (H5N1, H7N9, H5N6, H1N2v...) et peuvent donner des cas sporadiques d'infection chez l'homme sans transmission interhumaine établie.

Pour les virus influenza de type A la nomenclature consiste l'hôte d'ascendance, l'endroit spatial où le virus a été retiré, le chiffre d'assimilation et l'année de localisation. Pour les souches humaines, l'hôte n'est pas édifié, par exemple, elles se surnomment A/Bretagne/253/2018 ou A/Chicken/Hong Kong/43/2018[1].

Les virus de type B sont réponsant à des épidémies saisonnières de grippe. Il ne persiste pas de sous-type, mais la présence de 2 lignages : B-Victoria et B-Yamagata.

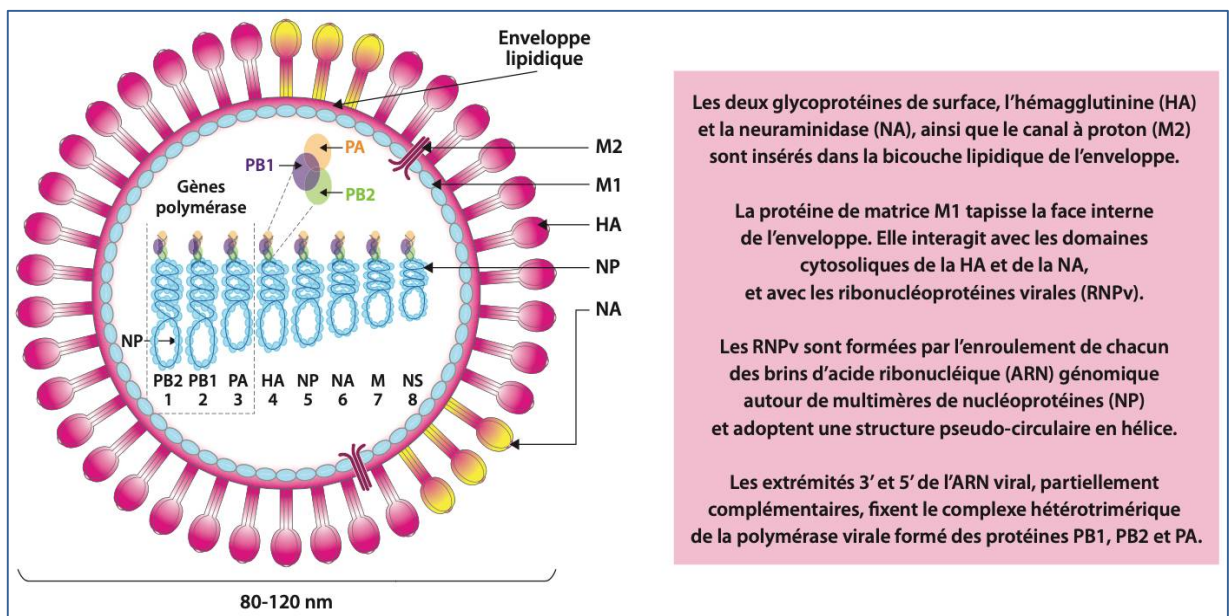
Vu que ces virus contaminent spécifiquement l'homme, l'hôte n'est pas signalé.

## 2. Structure des virus influenza

**Les virus à ARN sont des virus influenza de charge négative**, enveloppés, d'architecture circulaire ou filamenteuse. L'ARN est vivant sous forme segmentée : huit segments pour les virus de types A et B (figure 1)[2] et sept segments pour les types C et D. Le génome code pour dix protéines virales primordiales et diverses protéines accessoires.

L'enveloppe virale issue des deux glycoprotéines virales capitales en allure de spicules : la HA trimérique et la NA tétramérique. La HA est divisée en deux sous-unités HA1 et HA2 liées de façon covalente. La HA1 conforme la tête globulaire de la HA et issue le lieu d'attachement du virus à son récepteur qui est l'acide sialique fait sur les glycoprotéines ou les glycolipides de la membrane plasmique. HA1 contrôlent les essentiels épitopes antigéniques visées par les anticorps post-infectieux ou post-vaccinaux. La sous-unité HA2 conforme le côté de la tige de la HA. Elle comporte une séquence hydrophobe à son pôle N-terminale et s'intègre dans le déroulement de fusion lors de l'accès virale. La NA maîtrise une action enzymatique qui accorde le clivage des récepteurs acide sialique et provoque aussi l'affranchissement des molécules virales récemment formées et leur distribution à l'intérieur du mucus. La protéine M2 tétramérique, qui a une activité de canal à protons, est pareillement affichée dans l'enveloppe virale, dont la face interne est enrobée par la protéine de matrice M1.

Au sein du virion, chaque des huit segments d'ARN génomique a l'allure d'une double hélice encapsidée par la nucléoprotéine et alliée, à son extrémité, au complexe polymérase, institué des protéines PB1, PB2 et PA. Le complexe présente une ribonucléoprotéine virale (RNPv). la protéine d'export nucléaire permet l'export des RNPv néoformées du noyau vers le cytoplasme, ainsi que la protéine NS1 qui est spécifiquement impliquée dans la fuite à la réponse immunitaire innée qui renferme la particule virale [1].



**Figure 1** : Structure schématique d'un virus influenza de type A[1]

### 3. Multiplication virale

**Chez l'individu, les objectifs pour les virus influenza** sont les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et inférieures. Le cycle viral est affiché dans la figure 2[3].

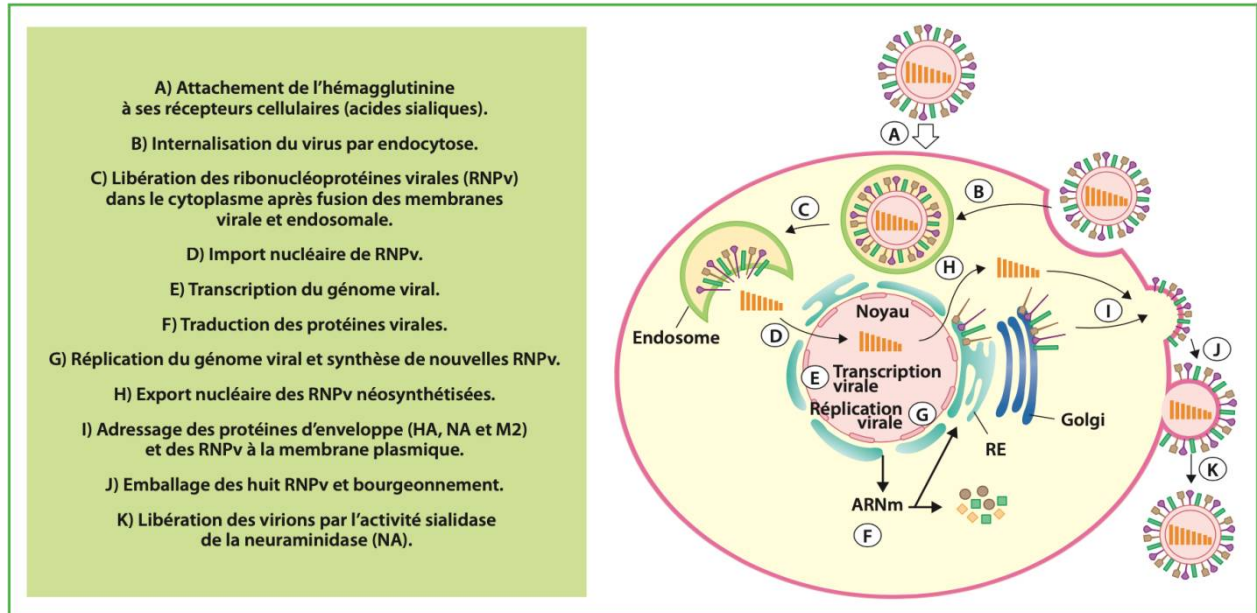
**Dès l'accès du virus dans la cellule,** les corpuscules viraux interfèrent, en faveur de l'activité de la HA, avec leurs récepteurs, les acides sialiques, qui sont attachés aux glycoprotéines et glycolipides membranaires des cellules de l'épithélium respiratoires. La molécule virale est par la suite internalisée par endocytose.

**Dans la section endosomale de la cellule,** il y a l'intégration entre l'enveloppe virale et la membrane endosomale, informée convenablement par le pH légèrement acide de la lumière endosomale. Le déclenchement de la protéine M2, une pompe à protons, acidifie la substance du virion, ce qui conduit à la disjonction des réactions entre la M1 et la NP tout comme à l'évacuation des RNPv dans le cytoplasme de la cellule contaminée.

**Les RNPv sont par la suite exportées vers le noyau** où la polymérase virale garantit la transcription du génome viral. Les protéines B1, PB2, PA et NP, issues de la traduction des ARN messagers viraux, sont transportées dans le noyau où elles instaurent la réplication du génome viral par synthèse d'un ARN complémentaire (ARNc) qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux ARNv et s'associent avec les ARNc et ARNv néosynthétisés.

**Les RNPv résultantes sont transportées vers le cytoplasme,** puis destinées à la membrane plasmique où les protéines d'enveloppe HA, NA et M2 sont incorporées et où l'agrégation et le bourgeonnement des nouveaux virions s'effectuent. L'activité sialidase de la NA permet l'évacuation de ces nouveaux virions et favorise leur dissémination dans les voies respiratoires.

**Différentes classes de molécules antivirales** peuvent inhiber la multiplication virale.



**Figure 2.** Schéma du cycle réplcatif des virus influenza de type A[1].

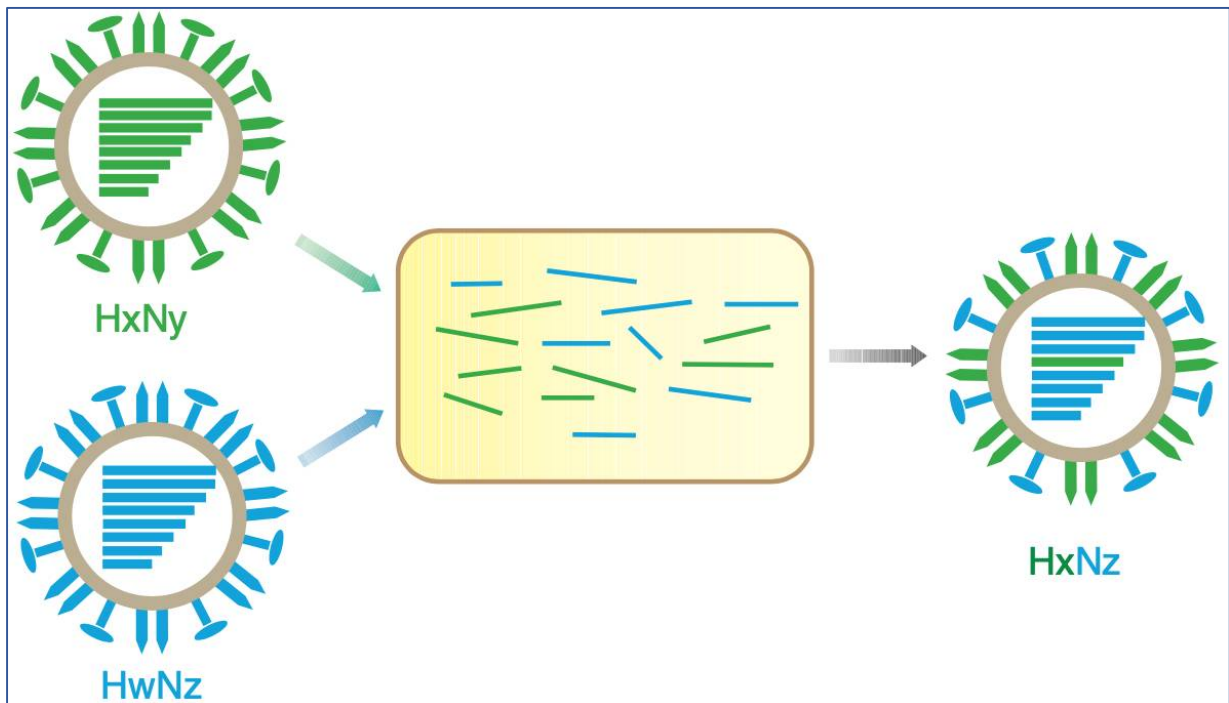
## 4. Mécanismes de variations des virus grippaux

Les deux mécanismes principaux de variations antigéniques des virus grippaux sont étroitement attachés à leur constitution et à l'état de leur ARN polymérase. Le glissement antigénique est le premier et fixe, en deuxième, c'est la cassure antigénique qui est exceptionnel et s'est exposé rarement tous les 10 à 30ans.

### 4.1. Glissements antigéniques

Le premier mécanisme capital consiste dans la manifestation de mutations ponctuelles. L'ARN polymérase virale commet un grand nombre de faute lors de la copie, c'est une enzyme peu fidèle. Au moment de la synthèse n'ayant pas d'activité d'édition et de correction, toutes les fautes commises demeurent. Les mutations peuvent être synonymes ou silencieuses, sans provoquer de transformation de l'acide aminé codé. En revanche, les mutations précisées, si elles affectent par exemple un site structural ou fonctionnel vital. A contrario, si elles mutent un site antigénique, alors elles peuvent être bénéfiques car elles participent à dégagement à l'immunité humorale. On parle de glissement antigénique, lorsqu'une mutation réussit au changement d'un site antigénique. Le taux de mutations des gènes codant l'HA atteint  $10^{-3}$  ( $5,7 \cdot 10^{-3}$  par site et par an pour le domaine HA de l'HA des virus A (H3N2) humains isolés entre 1984 et 1996)[4], ce qui est remarquable. Ce mécanisme précise que, d'une année sur l'autre, la séquence des gènes codant la H3 des virus de grippe A humaine change approximativement de 0,6% : c'est pourquoi, après cinq ans, les séquences distinctes de près de 3%. véritablement, les mutations s'accumulent dans le temps et accomplissent à l'émergence graduel et persiste de nouvelles lignées de virus

de grippe A chez l'homme par pression de sélection positive de type darwinien[4]. Alors, la composition du vaccin contre la grippe est illustré chaque année en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud. Entre 1983 et 2009, les virus A (H3N2) ont assimilé plus de modifications dans leurs sites antigéniques que les virus A (H1N1), ce qui a réclamé souvent une actualisation du vaccin pour ce sous-type. Les dispositifs à l'origine de ces dissemblances sont encore mal déchiffrés.



**Figure 3.** Mécanisme de réassortiment après co-infection d'une cellule par deux virus de sous-types différents[5].

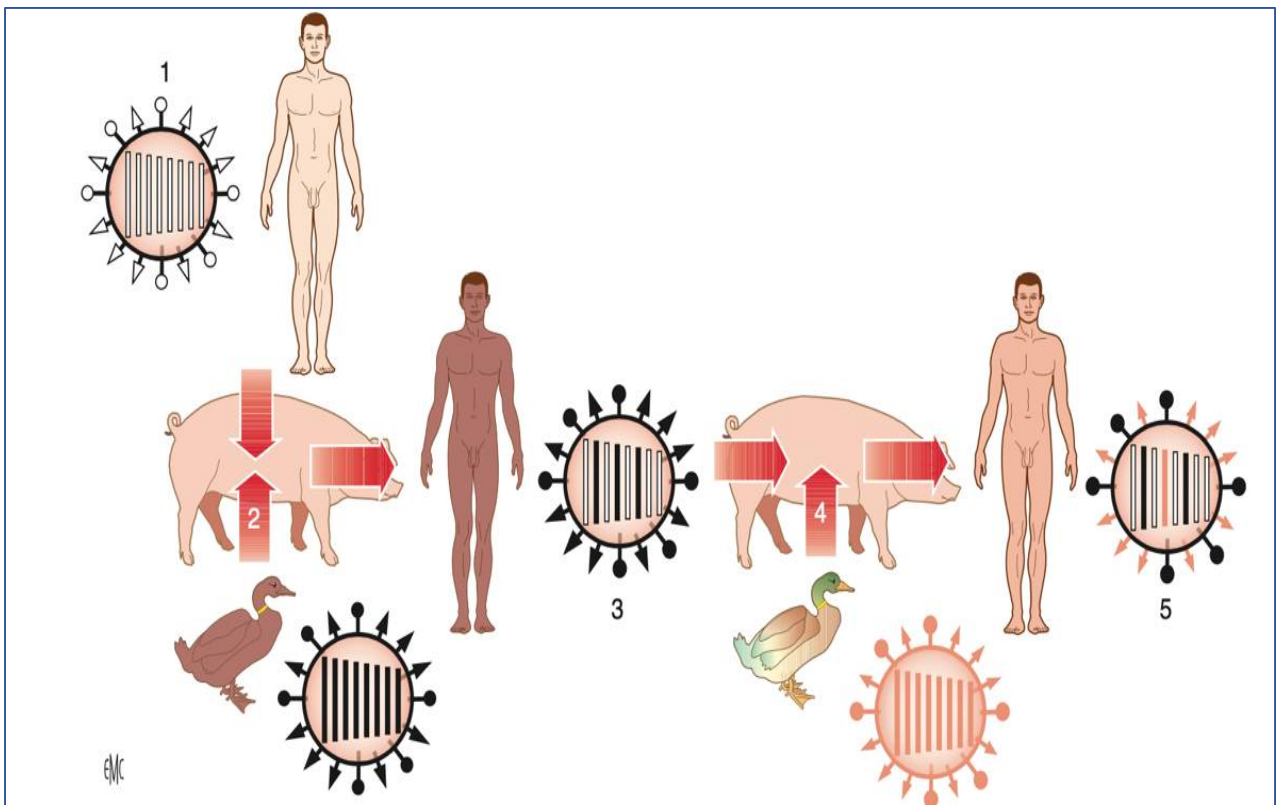
## 4.2. Cassures antigéniques

C'est un mécanisme de variation répond au transition complète d'une molécule de surface telle que l'HA. Il est rendu probable pour tous les virus grippaux par le caractère fragmenté de leur génome. La cassure antigénique *sensu stricto*, par changement de l'HA ou/et de la NA par une HA ou/et une NA d'un type moléculaire étrange, ne se trouve que pour le type A, et aboutit à la production des nouveaux sous-types.

Chez l'homme, les virus d'oiseaux se répliquent souvent peu activement et se propagent très difficilement d'un individu à l'autre. véritablement, le déterminisme d'intégration à l'hôte est multigénique ; donc il ne suffit pas à un virus aviaire d'être enrobé d'antigènes inconnus par les populations humaines, de plus faut-il qu'il soit contribué d'une bonne capacité à s'accroître chez son accidenté hôte tout-puissant. C'est absolument ces deux possessions que possèdent les virus hybrides dérivé d'un réassortiment entre deux virus parentaux, l'un humain et l'autre aviaire, selon la démarche suivante. Au moment d'une co-infection d'un porc par un virus humain et un virus aviaire, autant les brins d'ARN génomiques viraux sont physiquement autonomes les uns des autres, il peut apparaître une particule virale hybride, a l'instant de la fondation de la particule virale (Fig. 3). Il apparait pendant que les combinaisons des huit segments ne consistent pas toutes exécutables et que les assortiments réussis se réalisent en gardant des assortiments de gènes formant ce qui est élu des <<constellations>>. Ce virus hybride, ou virus réassortant, peut copier les gènes <<internes d'adaptation>> à l'homme et les gènes HA et NA de virus aviaires. Chez

l'homme l'avantage de ce virus réassortant c'est la capacité de se multiplier activement sans croiser la défense spécifique contre lui puisque les HA et NA de virus d'oiseaux ne concordent pas aux anticorps préexistants dans les démographies humaines. Donc chez l'homme un nouveau virus capable éventuellement d'engendrer une pandémie. Le protocole fondamental hypothétique ayant été à l'ascendance des deux dernières pandémies du xxe siècle est élucidé sur la figure 4. En ce moment, il apparaît possible que le virus ait été diffusé de l'homme au porc car l'infection chez le porc est survenue au cours de la deuxième vague de la pandémie, pendant l'automne 1918[6]. Depuis peu, une étude phylogénétique évoque que ce virus pourrait être résultant d'un réassortiment entre une souche dérivant d'un hôte animal étrange et d'un précurseur humain[7].

En marge de ces épisodes de réassortiments pouvant avoir des retentissements catastrophiques sur la population humaine, une introspection phylogénétique concrétisée en 2005 aux États-Unis, sur 156 génomes complets de virus A (H3N2), isolés entre 1999 et 2004 à New York, a démontré que de différents lignages de virus A (H3N2) circulaient chez l'homme, et que plusieurs souches de ces virus enduraient des réassortiments multiples à cause de co-infections[8].



**Figure 4.** Réassortiment de segments génomiques : mécanisme hypothétique chez l'homme de l'apparition des sous-types A(H2N2) puis A(H3N2) comme épisode fondamental des pandémies de grippe asiatique (1957) et de grippe de Hong Kong (1968)[5].

## 5. Épidémiologie

### 5.1. Les espèces infectées

#### 5.1.1 Oiseaux

Chez les oiseaux sauvages et les oiseaux domestiques on constate le plus grand chiffre de sous-type de virus portant les H1 à H16 de grippe A qui échangent entre eux. Ainsi que chez l'homme n'ont passé que des virus transportant à leur surface les H1, H2 et H3 (et ponctuellement uniquement, H5, H7 et H9 [9]). Également, les NA des virus aviaires appartiennent aux types N1 à N9 alors que celles des virus humains n'appartiennent qu'aux types N1 et N2. Par conséquent les oiseaux consistent un vrai réservoir de virus grippal type A.

La prédominance chez les oiseaux a été détectée chez les types de canards du genre *Anas*[10] dans l'alignement des Ansériformes (canards et oies), mais aussi dans d'autres classes autant que les Galliformes (poules, dindes, cailles). Ces derniers peuvent se déplacer sur des énormes distances, se déplaçant d'un hémisphère à l'autre. Les Ansériformes sont de bons voiliers et beaucoup des espèces sont migratrices. Après nidification dans leur communauté, les espèces migratrices démarrent leur mouvement. Le croisement de nombreuses espèces d'oiseaux migrants venant des endroits de nidification très diversifiés grâce au passage par des points de repos communs. Dès l'instant du début de la migration, un pourcentage fondamental des oiseaux est composé de jeunes qui migrent pour la première fois. Ces jeunes, présentent une population principalement sensible à l'infection par les virus grippaux

par rapport à leurs parents (immunologiquement plus naïfs). Également, la consommation de points d'eau douce facilite l'existence dans l'eau de plusieurs sous-types différents de virus en fonction des virions rejetés dans les excréta des oiseaux contaminés. Donc malgré la grande diversité d'itinéraires, il persiste des routes majeures de migration des oiseaux, dont multiples passent par l'Europe et par la Chine.

Les épizooties apportées par les virus H5Nx ou H7Ny extrêmement pathogènes peuvent être violentes. À la fin de l'année 2003, la plus grande épizootie à virus A (H5N1) a été observée et qui a atteint un chiffre inédit de pays.

### **5.1.2 Grippe porcine**

La grippe chez le porc est fondamentale pour différentes causes :

- Les porcs sont capables de diffuser des virus grippaux à l'homme, ils peuvent être d'origine porcins ou non, caractérisant donc un risque zoonotique déterminé ;
- Ils peuvent être contaminés par des virus aviaires et la théorie les classant au milieu de l'émergence par réassortiment de sous-types nouveaux de virus de grippe A chez l'homme est présentement encore très admise ;
- Enfin, dans l'industrie porcine, la grippe peut provoquer des pertes économiques remarquables.

Sur le plan virologique l'état de la grippe chez le porc est compliqué car plusieurs génotypes différents au sein de chaque sous-type viral circulent.

**Virus porcins classiques A (H1N1).** Au début du xxe siècle en Amérique du Nord spécifiquement en 1931 le premier virus isolé chez le porc était un virus A (H1N1). Ces virus porcins classiques A (H1N1), ont passé depuis les États-Unis, sous forme principalement enzootique. Dans les années 1970, ces virus ont été enclavés dans les nations porcines à virus A (H1N1) ont débordé en Europe du Nord et se sont dominés sur tout le continent européen. Ces virus étaient anti génétiquement et génétiquement indéterminés des virus A (H1N1) porcins classiques, mais antigéniquement alliés aux virus A (H1N1) aviaires. Par conséquent, deux ascendances basées de virus porcins A (H1N1) ont cocirculé dans le monde : dans le nouveau monde essentiellement les virus A (H1N1) classique et dans le vieux monde les virus porcins dérivés de virus aviaires, dits *avian-like*.

**Virus porcins A (H3N2).** Au cours d'une épidémie de grippe humaine, le sous-type de grippe porcine A (H3N2) a été détecté pour la première fois à Taiwan chez le porc et contrairement au virus A (H1N1), ce virus n'est pas attaché à un violemment morbidité chez le porc et leur prédominance est faible.

**Virus porcins A (H1N2) et autres.** Des virus A (H1N2) ont été détectés au Japon en 1979-1980, en France en 1987 et 1988, ensuite une deuxième fois au Japon en 1989-1990. A cause de leur isolement dans des endroits différents avoir l'aspect d'affirmer que ces virus ont propagé suffisamment dans les populations porcines.

À la fin des années 1990 sont émergés aux États-Unis des virus triples réassortants porcins : les gènes *PB2* et *PA* sont d'origine aviaire, leur *PB1* d'origine humaine et leurs gènes *NP*, *M* et *NS* d'origine porcine classique. Ces virus triples réassortants ont passé depuis en Amérique du Nord, ont aussi affecté l'Asie, mais n'ont jamais été trouvés en Europe[11].

### 5.1.3 Grippe équine

Les chevaux, les ânes et les créatures dérivés de leurs confluent sont nativement sensibles à l'infection par des virus grippaux A (H7N7) et A (H3N8). Cependant, depuis 1980 aucun virus de sous-type A (H7N7) n'a été isolé, mais le sous-type A (H3N8) passe présentement de façon enzootique dans les pays développés

## 5.2. Transmission

**La voie respiratoire est la voie principale de la pénétration des virus grippaux dans l'organisme**, à travers le rhinopharynx. Ils se transmettent naturellement par voie aérosol, à l'aide de microgouttelettes et de fragments excrétés par le patient contaminé lorsqu'il tousse, éternue ou parle. Ils peuvent pareillement être propagé à travers les mains (manu portage), lorsqu'une personne en contact avec une surface contaminée et touche avec sa main aux alentours de son nez, d'où la nécessité des protocoles et des mesures barrière au moment des épidémies (port de masque, lavage des mains).

**Les virus se prolifèrent dans l'épithélium respiratoire**, où de nouveaux variations sont produites. Dans de rares circonstances où il y a la production de la virémie à cause d'une multiplication virale localiser. Cette réplication engendre une nécrose de l'épithélium respiratoire cilié qui s'emmène d'hypersécrétion de mucus bronchique. Les températures froides facilitent leur survie, ce qui démontre en partie pourquoi les épidémies surviennent en hiver sous les climats tempérés.

**La conservation de l'infectiosité des virus grippaux se fait en dehors de l'organisme,** selon les conditions qui peuvent durer quelques heures à quelques jours.

**Lors de l'infection,** la réponse immunitaire innée mène à l'émission de cytokines inflammatoires, responsables de la majorité des signes cliniques de la grippe. La réponse immunitaire adaptative ou spécifique comporte particulièrement en une induction de lymphocytes T cytotoxiques qui écartent les cellules contaminées et de lymphocytes B qui apportent des anticorps parmi lesquels certains neutraliseront le virus. Ces derniers sont notamment orientés contre la HA, alors que les anticorps anti-NA enferment la propagation virale.

### **5.3. Épidémies saisonnières**

Les épidémies de la grippe changent selon une saisonnalité dans des endroits tempérés. Elles se représentent entre novembre et avril dans l'hémisphère Nord et entre avril et octobre dans l'hémisphère Sud, plusieurs causes peuvent éclaircir ce phénomène :

- Dans les températures basses, le virus se conserve mieux.
- La promiscuité et peu d'aération, accorde une forte transmission
- L'infection par le virus grippal est facilitée par la fragilité des voies respiratoires hautes générée par le froid.

En revanche, dans les pays tropicaux la grippe peut être présente au cours de l'année, et qui engendre rarement l'épidémie.

Bien que les épidémies de grippe soient annuelles, elles restent incertaines : on ignore quand l'épidémie va commencer, quel virus va circuler et combien de temps va durer (figure5). Les virus de grippe A de sous-type H1N1 sont responsables de cas sévères spécifiquement chez l'enfant et l'adulte jeune, et il est difficile de présumer l'intensité ou la sévérité d'une épidémie, alors que les virus de grippe A de sous-type H3N2 causent un taux de mortalité très élevés chez le sujet âgé. Donc la surveillance épidémiologique et virologique est fondamentale.

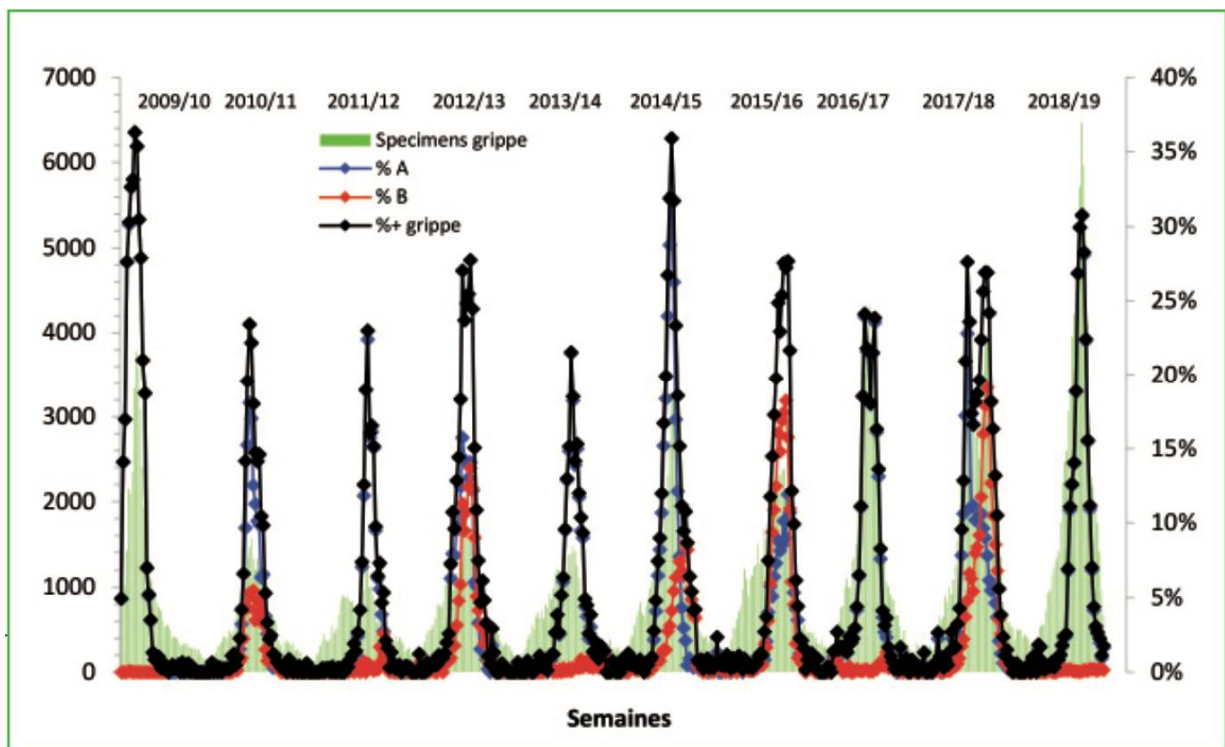


Figure 5. Épidémies de grippe en France nord des saisons 2009-2010 à 2018-2019[1]

## 5.4. Pandémies

Une pandémie est une épidémie non limitée dans l'espace qui se diffuse avec une grande vitesse. Elle est le résultat de l'émergence d'un nouveau sous-type de virus grippal type A (à cause d'une grande altération génétique) pour lequel le plus grand nombre de la démographie est naïve immunologiquement. Une pandémie est considérablement destructrice en termes de morbidité, de mortalité et d'impact socio-économique. Le XX<sup>ème</sup> siècle en a renommé trois :

- La grippe espagnole, la plus grave, due au sous-type H1N1, a touché la population humaine et a été responsable entre 1918 et 1919 de 20 à 50 millions de morts (une surinfection bactérienne était la cause de la majorité des décès)
- La grippe asiatique due au sous-type H2N2 en 1957.
- La "grippe de Hong Kong" due au sous-type H3N2 en 1968[12].

**Lors de la pandémie en 1918 le virus A(H1N1) en cause** a circulé chez l'homme jusqu'en 1957-1958. Cependant il a été renouvelé par le virus A(H2N2), qui a été responsable des gripes saisonnières jusqu'en 1968, l'époque où le virus H3N2, qui se propage constamment aujourd'hui. Lors de la grande épidémie de "grippe russe" en 1977, les virus A(H1N1), qui propageaient dans les années 1950, ont été réintroduits dans la population et ont co-circulé avec les virus H3N2 jusqu'en 2009, année de l'ultime pandémie grippale. Un nouveau variant de sous-type H1N1 est le virus accusé, provenant d'un réapprovisionnement entre un virus humain, un virus aviaire et deux virus porcins. Le virus A(H1N1) pdm09 est responsable depuis 2009, avec les virus A(H3N2) et les virus de type B, des épidémies saisonnières. Certains

sujets se sont communiqués spécifiquement à risque lors de la pandémie de 2009 : femmes enceintes et obèses (indice de masse corporelle supérieur à 40), c'est pourquoi ces démographies ont été additionnées à la liste des personnes à risque pour lesquelles la vaccination est indiquée. Au niveau national, un programme de lutte contre la pandémie a été mis en place.

### **5.5. Les données épidémiologiques concernant la grippe et grossesse**

au cours des épidémies saisonnières ou lors des précédentes pandémies grippales les informations collectés au cours de la grossesse des femmes enceintes présentent un risque élevé de complications de la grippe, spécifiquement lorsqu'elle apparaîtront au cours du deuxième ou troisième trimestre et chez des femmes ayant une des facteurs de risque associée[13][14].

Pendant la durée des pandémies grippales de 1918 et 1957, les femmes enceintes présentaient des taux de mortalités notamment élevés[15]. Une étude effectuée par les sociétés américaines d'obstétrique et les praticiens du Maryland au cours de la pandémie de 1918 chez 1350 femmes enceintes contaminées par la grippe distingue des cadences d'apparition de pneumonie et de décès approximativement de 50 et 27%. Dans une étude, en cas d'infection grippale compliquée de pneumonie[16], il était communiqué un chiffre important d'avortements et de naissances prématurées. Continuellement en 1918, à Chicago 45% des femmes enceintes hospitalisées pour syndrome grippal sont décédées[17]. Une étude réalisée dans l'état du Minnesota au cours de la pandémie de 1957 dévoile qu'approximativement 50% des femmes en âge de procréer décédées de grippe, étaient enceintes. La principale cause de décès est la grippe puisque environ 20% des décès sont associés à la grossesse[18]. En cours de

grossesse l'apparition d'une grippe pandémique, présente un risque majeur de mort foetale et d'accouchement prématuré, spécifiquement en cas de fièvre élevée[16][19][20].

Durant les épisodes inter pandémiques, les femmes enceintes développent un risque élevé de complications de la grippe[21]. Une étude accomplie entre 1974 et 1993 et confrontant 4369 femmes enceintes à 21845 femmes non enceintes a signalé que les femmes enceintes étaient plus souvent hospitalisées que les témoins pour une pathologie cardio-pulmonaire durant la période grippale, avec un risque aller jusqu'à quatre fois plus augmenté pour les femmes au troisième trimestre de grossesse[22]. Une différente étude accomplie au cours de quatre saisons consécutives de grippe (1975, 1976, 1978 et 1979) expose un taux de consultations médicales pour infections respiratoires aiguës plus de deux fois plus augmenté chez les patientes enceintes que les patientes non enceintes[23]. Finalement, les femmes enceintes qui portent un risque élevé de développer une forme grave de grippe ayant toujours des antécédents médicaux spécifiques[24].

## 6. Réseaux de surveillance

Les objectifs à poursuivre pour une surveillance efficace de la grippe sont : détecter le début de l'épidémie et dépister sa gravité, assimiler et préciser les virus circulants, identifier les populations à risque et fixer les mesures de contrôle (vaccination). Elle adhère une surveillance épidémiologique et virologique, sur le plan national qu'international.

### 6.1. Surveillance épidémiologique

**La surveillance de la grippe en démographie globale se base sur le réseau Sentinelles**, en France métropolitaine, un réseau de recherche et de veille en soins de premier recours, assemblé de médecins généralistes (1 334) et de pédiatres (116) volontaires et bénévoles qui collectent des informations sur dix indicateurs de santé (coqueluche, diarrhées, maladie de Lyme...), parmi lesquels les syndromes grippaux. Ce réseau égard, autour d'un représentant de médecins libéraux, le chiffre hebdomadaire de malades visitant pour un syndrome grippal affiché en taux d'incidence (nombre de consultations pour 100 000 habitants) au niveau national et régional. Ses informations sont abordables en ligne et un bulletin épidémiologique est affiché chaque semaine[25]. Dans les services français d'outremer, également une surveillance en médecine ambulatoire est planifiée.

#### **D'autres manœuvres sont mises en place :**

Surveillance des infections respiratoires aiguës (IRA) en communauté qui accorde l'assimilation des foyers d'IRA et la mise en place des mesures de contrôle adaptées ;

Surveillance à l'hôpital à partir du réseau Oscour (organisation de la surveillance coordonnée des urgences) du chiffre de passages et d'hospitalisations à cause du syndrome grippal, pour consulter la dynamique de l'épidémie ;

Surveillance des cas difficiles de grippe accepté en réanimation, avec avertissement aux éléments d'intervention en nation et suivi des patients (Cires) jusqu'à leur départ de réanimation, ce qui accorde d'estimer la sévérité de l'épidémie et de déceler les patients les plus affectés ;

Surveillance par l'association SOS Médecins qui autorise de calculer le chiffre quotidien et hebdomadaire de patients présentant en consultation pour un tableau typique de la grippe.

Tous ces réseaux autorisent de recueillir des informations en temps réel, qui sont par la suite codifiées chaque semaine par la santé publique pour la fondation d'un bulletin hebdomadaire de la semaine 40 à la semaine 15 de l'année suivante[26].

## 6.2 Surveillance virologique

**La surveillance virologique est composée par le Centre national de référence (CNR) des virus des infections respiratoires** (dont la grippe), à l'Institut Pasteur à Paris. Deux laboratoires alliés y collaborent : celui de virologie aux Hospices civils de Lyon et celui de virologie à l'Institut Pasteur de Guyane. Dans les services d'outre-mer, la surveillance est affirmée en coopération avec les Cires Antilles et Guyane par des médecins généralistes et des laboratoires hospitaliers. En métropole, elle réalise dans la démographie globale à partir des prélèvements faites par les médecins du réseau Sentinelles et par le Réseau national des laboratoires hospitaliers (Renal) chez les patients hospitalisés.

**En cycle de surveillance** (semaine 40 à semaine 15 de l'année suivante), un écouvillonnage rhino-pharyngé est réalisé par les médecins préleveurs du réseau Sentinelles – 268 généralistes et 64 pédiatres pour la saison 2018-2019 – du premier patient de la semaine affichant un syndrome grippal d'après une définition caractéristique : fièvre dépassant 39 °C, d'apparition rapide, complétée de myalgies et de symptômes respiratoires, chez un sujet présentant des signes depuis moins de cinq jours quel que soit son âge. Les prélèvements sont adressés aux laboratoires du CNR, à l'Institut Pasteur de Paris pour la France nord, et pour la France sud aux Hospices civils de Lyon, ainsi à Corte au centre de virologie moléculaire de l'université de Corse. Les analyses sont pratiquées sur des échantillons respiratoires par l'amplification génique quantitative en temps réel (qRT-PCR) spécifique pour la dépistage des virus et la caractérisation des types et sous-types de virus grippaux, mais pareillement l'analyse de plusieurs virus respiratoires (virus respiratoire syncytial, rhinovirus, métapneumovirus). Les laboratoires du CNR apportent par la suite, pour un échantillonnage de virus grippaux, leurs caractères antigéniques et génétiques pareil que leur acuité aux antiviraux et explorent leur concordance avec les souches vaccinales.

**A l'échelle hospitalier**, la surveillance des infections respiratoires aiguës est affirmée par les laboratoires du réseau Renal. À partir d'échantillons respiratoires divers (prélèvement rhinopharyngé, expectoration, liquide de lavage broncho-alvéolaire...), les examens comportent de repérer des virus grippaux et plusieurs pathogènes respiratoires viraux ou bactériens. Ces informations virologiques et sérologiques par rapport aux infections respiratoires explorées à l'hôpital sont par la

suite assimilées par chaque laboratoire, tout au cours de l'année de manière hebdomadaire, dans le centre des informations Renog, abordable en ligne à cause d'un accès sécurisé.

**Le CNR accorde également une fonction d'expertise** autour des laboratoires hospitaliers du réseau Renal pour la précision des virus de forme graves de grippe, le sous-typage des virus et leur détermination antigénique et génétique, ainsi que pour l'élaboration de résistance aux antiviraux lors d'une permanence d'excrétion virale chez un malade sous traitement antiviral. Si nécessaire, le CNR apporte pareillement un soutien technique aux laboratoires (achemine de témoins positifs de réaction en chaîne par polymérase, transmission de protocole technique de diagnostic pour les virus grippaux...).

## 7. La clinique

### 7.1 Grippe typique

Cliniquement, il existe tous les intermédiaires entre un rhume simple et un syndrome de détresse respiratoire aiguë qui conduit au décès dans quelques jours. Ensuite simplement une incubation d'un à deux jours, la maladie démarre en premier par une fièvre, des fois intenses, qui peut néanmoins arriver ou dépasser 40 °C, complétée le tableau clinique par des myalgies, arthralgies, céphalées. Brièvement, l'atteinte respiratoire se manifeste souvent sous l'aspect d'une pharyngite. Dans plusieurs cas, celle-ci est accompagnée d'une conjonctivite. Depuis le pharynx, l'infection grippale touche l'appareil respiratoire plus profondément. Par la suite, la fièvre diminue provisoirement vers le quatrième jour pour augmenter entre le cinquième et le sixième jour puis diminue d'une manière définitive. À mesure que l'infection progresse, les signes respiratoires prennent le pas sur les signes généraux. Premier signe de bronchopneumonie, qui se manifeste par une toux sèche, douloureuse et en quintes et elle devient productive en fin de la maladie. À ce stade, il peut pareillement survenir une douleur unilatérale à la base du thorax, nécessitant une radiographie pulmonaire. Les clichés prennent la forme typique des bronchopneumonies. Ils révèlent l'atteinte des bronches et des alvéoles autour, il y a des opacités diffuses, particulièrement les lobes inférieurs qui sont les plus atteints. Une atteinte pleurale peut être détectée. L'intensité des signes cliniques n'est pas forcément liée à celle des signes sur les clichés radiographiques. Dans l'extrême de la plupart des cas, il n'y a pas de séquelles radiographiques quoique les signes radiographiques

s'atténuent plus lentement que les signes cliniques. L'évolution est généralement favorable avec la persistance d'une asthénie qui peut se prolonger plusieurs semaines.

## **7.2. Grippe maligne**

Elle est rare et dépend de la virulence de la souche virale. Elle sévit particulièrement au cours des pandémies. L'infection grippale déclenche un œdème aigu massif généralisé et définitive, et l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë et mortelle en quelques jours. Actuellement, elle apparaît être plus nombreuse chez les sujets qui présentent auparavant une cardiopathie gauche .

## 8. La biologie

### 8.1. Diagnostic biologique de la grippe

**Le diagnostic biologique de la grippe permet l'utilisation des méthodes** qui sont obligatoire pour avoir un diagnostic de certitude, tant positif que négatif. Il accorde de déceler le virus dans un prélèvement réalisé au niveau des VAS, par écouvillonnage du nez ou lavage nasal. Il est pratique d'y associer un prélèvement profond en cas d'infection des VAI, comme l'aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire ou crachat profond induit. Les tests sérologiques leurs unique intérêt est épidémiologique et n'ont aucune utilité pour le diagnostic d'une grippe aiguë et doivent donc être proscrits.

La détection du virus ne peut se faire que pendant sa présence dans les voies aériennes du patient, par ce que la grippe est une infection aiguë de courte durée, et en privilégiant les prélèvements précoces (J1 ou J2 de l'infection). Chez un sujet immunodéprimé, l'excrétion virale peut persister plusieurs semaines.

En cas de grippe affirmée chez un sujet à risque ou exigeant une hospitalisation, la consommation des antiviraux est conseillée par les autorités de santé[27]. Chez les sujets immunodéprimés, il est important de mettre en place un suivi de l'élimination virale et de tester si le traitement est perforant. En cas d'hospitalisation, le diagnostic de certitude permettra de conformer les modalités d'hygiène afin de prévenir toute grippe nosocomiale[28]

## 8.2. Outils du diagnostic

**Les tests rapides d'orientation diagnostique (TroD)** sont des tests unitaires de type immune-chromatographie sur membrane pouvant être pratiqués au lit du malade. La majorité des TroD décelent la nucléoprotéine, une protéine interne virale dont la séquence est très préservée, admettant de déterminer le diagnostic des infections influenza A ou B, mais pas de préciser le sous-type ou le lignage du virus détecté[29]. Ces tests sont spécifiques, rapides (15 à 20 minutes), mais exposent à un défaut de sensibilité. Ainsi, un TroD a une valeur capital prédictive positive, mais une redoutable valeur prédictive négative. autrement, les divers tests n'ont pas des performances analytiques identiques et doivent être réexaminés de façon permanente à cause de changement des virus[29].

**Plusieurs méthodes diagnostiques** peuvent être appliquées par les laboratoires : l'immunofluorescence ou les tests Elisa. Ces méthodes semi rapides (entre 30 et 120 minutes) ont tendances à s'estomper au profit des techniques moléculaires. Véritablement, de nouveaux automates dérivés sur des dépistages par réaction en chaîne par polymérisation (PCR) ou d'autres méthodes d'amplification génique ultrarapide (10 à 20 minutes) approuvent une excellente spécificité et sensibilité pour le diagnostic, spécifiquement de la grippe. Ces instruments déclenchent à faire leur production dans quelques services d'urgence qui désirent avoir un accueil 24heures sur 24 au diagnostic de grippe au cours de la période épidémique.

**Les tests PCR ou PCR en temps réel** sont fiable et rapides car à la fois spécifiques et sensibles. Instituant le gold standard actuel, ils accordent de concrétiser un diagnostic simple qualitatif (détection positive ou négative) ou semi-quantitatif, pour estimer la charge virale dans l'échantillon testé sous forme d'une valeur[30]. La

majorité des laboratoires hospitaliers sont équipés pour pratiquer un diagnostic par PCR en temps réel, avec des instruments automatisés admettant d'assembler le dépistage de la grippe avec celle d'autres virus respiratoires. A la fin, dernièrement des mécanismes moléculaires, ont déclenché à faire leur manifestation, dits de diagnostic syndromique. Ces kits en moins de deux heures permettent l'exploration de plus de vingt pathogènes. En ajustant des explorations de virus et de bactéries. Le temps de réponse moyen d'une réserve transcriptase PCR (RT-PCR) se repère à l'entour de 2 à 3 heures, la tendance étant à la raccourcissement des délais, particulièrement pour les panels syndromiques (1heure à 1heure 30).

**Le pyroséquençage et le séquençage à haut débit** sont d'autres méthodes moléculaires qui permettent de transmettre des données complémentaires à la détection. Notamment, chez un sujet immunodéprimé ou en cas d'infection grave atteignant une personne hospitalisée en service de soin intensif, il est possible de révéler courtement une résistance aux antiviraux ou d'examiner si le virus porte des éléments de virulence connus. Ces techniques appartenant de laboratoires pointus, comme les centres de référence, leur potentiel est très important pour servir une meilleure prise en charge des patients mais restent encore très spécialisées[31].

**La culture des virus** est une méthode inadéquate pour la prise en charge des sujets malades (du fait d'une marge de réponse franchissant quatre à huit jours). Elle n'a d'intérêt que pour la surveillance de la grippe dans des laboratoires spécialisés qui l'utilisent pour confronter l'antigénicité des souches et pour procurer des candidats vaccins à l'OMS. Elle n'est efficace que dans l'encadrement des missions de la santé publique.

## 9. Évolutions et complications

Les formes compliquées de la grippe ne sont pas exceptionnelles. En effet, les surinfections bactériennes sont fréquentes et les germes les plus coupables sont *Hæmophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae* et *staphylococcus aureus*. Ces complications s'affirment par une fièvre constante et le développement d'une expectoration purulente. Elles peuvent remporter le tableau d'une pneumopathie ou d'une altération des voies aériennes supérieures (otite, sinusite, laryngite), spécifiquement chez l'enfant. La grippe peut générer des symptômes extra-respiratoires, particulièrement des troubles digestifs (diarrhée et douleur abdominale). Elle peut pareillement produire des méningites lymphocytaires et des poussées d'encéphalite virale guidées de convulsions et de troubles de la conscience. D'autre part des complications cardiaques peut se retrouver, sous forme d'un tableau de péricardite ou de myocardite. Le terrain du patient est d'une manière majoritaire responsable du tableau clinique puisqu'une décompensation de maladies chroniques peut se manifester : asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), diabète sucré, obésité morbide (indice de masse corporelle [IMC]>40), insuffisance cardiaque et syndrome néphrotique. La population fragile est spécifiquement les sujets âgés. À la fin, la grippe maligne est exceptionnelle—elle est principalement notée au moment des périodes de pandémies—mais elle engendre des mortalités fatales. Elle se définit par un œdème aigu du poumon avec des pathologies cardiaques, neurologiques et virales[32].

## 10. Facteurs de risque

Tous les sujets sont aptes d'être infectées par le virus de la grippe mais celles dont l'immunité est diminuée sont spécifiquement à risque :

- Les sujets âgés de 65 ans voire plus ;
- Présence des maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques ;
- Présence d'affections chroniques (diabète, IMC > 40, néoplasme, insuffisance rénale) ;
- Les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- Les individuels de santé, les employés de collectivité ou en contact direct avec les enfants ;
- Les femmes enceintes ;
- Les nouveau-nés et les nourrissons de moins de six mois ;
- Les malades ayant un déficit d'immunité (traitements immunosuppresseurs, chimiothérapies, patients transplantés...).

## 11. Traitements prescrits

La grippe saisonnière commune exige avant tous du repos et une hydratation régulière.

- **le traitement principalement symptomatique.** Donc pour lutter contre la fièvre et les différentes douleurs, les antalgiques et les antipyrétiques sont utilisés en première intention : la paracétamol, l'aspirine, l'ibuprofène. Les décongestionnants nasaux peuvent être prescrits de la même manière que les antihistaminiques spécifiquement pour arrêter l'écoulement nasal. Des antitussifs sont recommandés en cas de la toux sèche et des traitements fluidifiants en cas de la toux productive. Finalement, pour accélérer le rétablissement, la vitamine C peut aussi être conseillée.

- **Des traitements antiviraux caractéristiques** sont réservés à arrêter la réplication du virus. Ces molécules sont appliquées dans un but curatif, seulement chez les sujets affaiblis ou révélant un bilan clinique difficile. Elles doivent être prescrites rapidement, moins de 48 heures après le début du syndrome grippal, la durée préconiser du traitement antiviral devant être de cinq jours.

Les inhibiteurs de la neuraminidase —zanamivir (Relenza) et oseltamivir (Tamiflu) —visent, pour leur part, la neuraminidase virale des virus de type A et B et bloquent la délivrance de nouveaux virions. Ils abaissent aussi la période d'évolution du syndrome grippe (de 1,5 jour en moyenne), la puissance des symptômes et diminueraient les complications. Le zanamivir est consommé en inhalation à partir de l'âge de 5 ans, pour un but préventif et aussi curatif selon les besoins de chaque patient, deux fois par jour pendant une durée de cinq jours, mais peut être la cause de dyspnées et de bronchospasmes qui obligent l'arrêt de son utilisation.

L'oseltamivir à partir d'un an s'administre par voie orale (gélules et suspension buvable) à raison régulièrement de deux prises par jour au cours de cinq jours en curatif (Chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement il est catégoriquement contre indiqué). Il est pareillement proposé en prévention post-exposition, après une liaison avec une grippe diagnostiquée en période d'épidémie chez l'adulte et l'adolescent de plus de 13ans. L'amantadine (Mantadix) est indiquée en traitement prophylactique de la grippe et des infections respiratoires dues uniquement au virus de type A. bien que ce médicament annonce la capacité d'être partiellement peu avantageux, son application est bornée en cause de l'apparition brutal de souches résistantes et d'une tolérance imparfaite tant au niveau digestif que neuropsychiatrique [32].

- **Une antibiothérapie** peut être fondamental dans le cas d'un syndrome grippal compliquée sur un terrain qui présente des facteurs de risque, même en l'absence de surinfection prouvée.
- **Une hospitalisation** est constamment indispensable en présence de sujets âgées et/ou immunodéprimées.

## 12. Prévention

La prévention repose presque exclusivement sur la vaccination, qui est l'arme la plus répandue et la plus efficace pour prévenir la grippe. La vaccination antigrippale a pour objectif principal la prévention des risques graves, c'est-à-dire de réduire l'incidence de la maladie dans les groupes les plus exposés à une grippe sévère.

### 12.1 Composition du vaccin

Les trois types ou sous-types de virus grippaux humains sont indiquées dans la combinaison vaccinale. Donc le vaccin comporte une souche de virus A (H1N1), une souche de virus A (H3N2) et une souche de type B, et des fois dans quelques pays ou régions géographiques, la présence d'une deuxième souche de type B relevant au second lignage. Pour l'hémisphère Nord le choix des souches vaccinales est revu chaque année et consiste sur l'analyse comparative des souches. Les concurrents au vaccin sont les souches qui révèlent le niveau de changement antigénique le plus élevé et qui ont été aptes de passer à un niveau significatif. Actuellement en France, tous les vaccins sont de sorte inactivée. Les virus composés sont purifiés et inactivés (formaldéhyde par exemple) et ils sont ultérieurement fractionnés avec des solvants de lipides ou des détergents. Les trois souches sont par la suite mélangées. Les familles de vaccins présents sur le marché sont d'efficacité similaire et engendrent les effets secondaires identiques quasiment toujours très bénins.

Le vaccin saisonnier bénéficie chaque année d'un renouvellement d'autorisation de mise sur le marché attribuée à partir des données d'immunogénicité obtenues au cours d'essais réalisés chez des volontaires sains.

## 12.2 Indications

Tous les sujets âgés de 65ans et plus se fassent vacciner contre la grippe selon la recommandation générale. Et des cas particuliers doivent se faire vacciner, y compris les nourrissons à partir de l'âge de 6mois, les enfants, les femmes enceintes, et les sujets atteints des pathologies listées ci-après :

- Les affections broncho-pulmonaires chroniques ;
- Les maladies respiratoires chroniques de longue durée ;
- Les dysplasies broncho-pulmonaires ;
- Mucoviscidose ;
- Les cardiopathies congénitales cyanogènes ;
- Une hypertension artérielle pulmonaire ;
- Les insuffisances cardiaques graves ;
- Les valvulopathies graves ;
- Les troubles du rythme graves ;
- Les maladies des coronaires ;
- Les antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- Les formes dramatiques des affections neurologiques et musculaires ;
- Les paraplégies ;
- Les néphropathies chroniques graves ;
- Les syndromes néphrotiques ;
- Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes ;
- Diabète de type 1 et de type 2 ;

- Le déficit immunitaire primitif ou acquis ;
- Les sujets atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;

Il est régulièrement recommandé de vacciner l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuro musculaire ou d'une affection longue durée, ainsi que les sujets habitants dans une disposition de soins de suite, ainsi que dans une institution médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.

Dans le milieu professionnel, la recommandation s'étend aux professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère.

En plus des recommandations du calendrier vaccinal 2011, le Haut conseil de la santé publique recommande la vaccination des femmes enceintes à partir du second trimestre de grossesse et des sujets obèses.

### **12.3. Contre-indications**

Les contre-indications de la vaccination anti grippale se limitent aux allergies aux résidus et aux constituants indésirables éventuels présents dans les préparations vaccinales, notamment les protéines de l'œuf (principalement l'ovalbumine), mais aussi aux conservateurs par exemple comme le mercurothiolate. Il peut exister des traces indécélables de polymyxine B ou de néomycine seulement dans certains

vaccins, et il faut en tenir compte pour les patients présentant une sensibilité particulière à ces deux antibiotiques.

Attention : le vaccin vivant atténué ne peut pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés. Pourtant, il peut être utilisé chez les enfants séropositifs pour le VIH sans immunodépression sévère.

#### **12.4. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont généralement d'une intensité faible. Dans les deux jours suivant l'injection il s'agit particulièrement de réactions locales au point d'injection, de réactions fébriles et de céphalées précoces. De rares et transitoires thrombocytopénies, et de très rares perturbations neurologiques mal définies, ont été déclarés.

Au cours de la grippe porcine à virus A(H1N1) de l'épisode de Fort-Dix, la vaccination antigrippale a été doutée de pouvoir engendrer un syndrome de Guillain-Barré[33] qui est des fois une altération sévère mais temporaire des nerfs, allée à des douleurs et des paralysies partielles pouvant emmener à une hospitalisation en soins intensifs. Si l'étiologie de cette pathologie est mal identifiée, il paraît qu'elle accompagne le plus souvent une infection y compris grippale. réciproquement, il n'a jamais été prouvé que les vaccins à base de virus inactivés puissent déclencher cette affection, l'obstacle étant le taux de l'apparition de cette maladie qui est cotée aux États-Unis à un à deux par million d'individus par mois d'inspection[34].

## 12.5. Efficacité vaccinale

L'appréciation de l'efficacité vaccinale existe en plusieurs niveaux. Par conséquent, on peut estimer :

- La prévention de l'infection ;
- La prévention des complications graves ;
- La prévention des décès par grippe.

L'appréciation de cette efficacité est trop difficile. D'après les éléments de 20 essais compilés dans une méta-analyse[35], la vaccination anti grippale est assemblée à :

- 56% de diminution des maladies respiratoires ;
- 53% de diminution des cas de pneumonies ;
- 48% de diminution des hospitalisations ;
- 68% de diminution de la mortalité ;

Le paradoxe de Hoskins, qui déclare que la répétition annuelle de la vaccination en affecte son action sur le terme d'efficacité[36], plusieurs publications a été remis en question. C'est pourquoi, l'étude de Keitel et al., publiée en 1997, prouve que la vaccination répétée offre une protection en continu des individus[37]. Dernièrement, une modélisation amenée sur deux périodes grippales et justifiée sur l'hypothèse de la distance antigénique qui permet de caractériser les fluctuations d'efficacité de la vaccination en charge de la distance génétique entre la souche du vaccin de la première saison, celle du vaccin de la deuxième saison et celle des souches

épidémiques au cours des deux saisons successives et d'admettre les bilans des études de Hoskins et Keitel, vraisemblablement incompatibles. La prévention de la maladie est prise en compte par l'efficacité vaccinale. C'est un des conditions d'introspection de l'efficacité vaccinale.

En 1995 en Grande Bretagne, une étude publiée a étudié l'efficacité vaccinale en situation du statut vaccinal sur la prévention du décès au cours de l'épidémie de 1989-1990[38]. L'efficacité vaccinale estimée était de :

- 0% pour les sujets qui n'avaient reçu qu'une seule vaccination entre 1985 et 1988 ;
- 9% pour les sujets qui avaient reçu leur première vaccination en 1989, l'année de l'épidémie ;
- 75% pour les sujets qui avaient été vaccinés en 1989, l'année de l'épidémie et lors d'une saison précédente entre 1985 et 1990.

Cette étude fait transparaître un avantage de la vaccination répétée sur la prévention des décès en rapport avec la grippe.



---

## *Grippe et grossesse*

---



### **III-GRIPPE ET GROSSESSE**

#### **1. Physiopathologie de l'infection grippale chez la femme enceinte et passage transplacentaire**

La grossesse peut être à la base d'une hypersensibilité accrue aux infections virales graves à cause des changements immunologiques. Les deux principales composantes de système immunitaire, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale, doit en effet s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus, plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre pour éviter le rejet du fœtus. Ils font se produire des processus protecteurs aptes et des assimilations de l'immunité innée et adaptative. La tolérance analogue aux antigènes fœtaux, attachée à un profil cytokinique gestationnel caractéristique d'immunotolérance Th2, pourrait causer une charge de suppression de la réponse cellulaire au plan systémique[8]. D'autre part, les Complexes Majeurs d'Histocompatibilité de classes I et II conventionnels ne s'expriment pas sur l'interface materno-fœtale. L'expression corpulente de HLA-G sur le cytotrophoblaste représente une intervention préventive locale de démarrage des cellules NK maternelles. La construction par le virus A/H1N1 d'antigènes « HLA-G like », pourrait déclencher l'apparition de formes critiques de grippe chez la femme enceinte[40].

Au-delà les changements immunologiques, des modifications hémodynamiques et respiratoires persistent au cours de la grossesse qui peuvent éclaircir le risque élevé de l'émergence de grippe grave.

Concernant le passage Trans placentaire du virus grippal, il existe peu de données[41][42]. Des cas étudiés au deuxième trimestre de la grossesse concernant des travaux fœtopathologiques ont été édités : la mise en évidence du virus grippal dans les cellules cytotrophoblastiques et dans les tissus pulmonaires et hépatiques fœtaux[41]. L'analyse histologique placentaire retrouve en conséquence de l'infection placentaire des infiltrats de fibrine et des lésions inflammatoires périvillositaires[41].

D'autres promoteur font l'hypothèse que la passage transplacentaire de cytokines pourrait engendrer une défaillance multi viscérale chez le fœtus[42], cependant cette hypothèse doit être retenue avec réserve et faire le contexte d'investigations supplémentaires.

## **2. Signes cliniques évocateurs de grippe, en période d'épidémie uniquement**

Toute femme enceinte doit bénéficier d'une évaluation médicale devant une température > 38. Face à un tableau modéré se produisant avant le troisième trimestre de la grossesse impose une consultation même en absence de comorbidité connue.

En cas de consultation en service d'obstétrique pour toux fébrile, dès l'entrée dans le secteur, des consignes pour un isolement respiratoire instantané, doivent être mise en place pour éliminer la transmission virale dans cette population à risque.

Les répartitions imposant une hospitalisation initiale sont rappelées dans l'encadré 1.

L'hospitalisation est conseillée préférentiellement en service de maladies infectieuses en l'absence de risque obstétrical ou de menace d'accouchement prématuré.

Une évaluation immédiate par un réanimateur est nécessaire dans les cas rappelés dans l'encadré 2.

En cas de consultation à l'hôpital, un prélèvement par lavage nasopharyngé ou par écouvillonnage nasopharyngé doit être réalisé pour un diagnostic virologique assuré. Le diagnostic de grippe est porté sur la positivité d'un test antigénique par immunofluorescence, immun chromatographie (test rapide) ou d'un test par PCR qui est la technique diagnostique de référence.

Avec une prise en charge ambulatoire ou une prise en charge hospitalière, dans tous les cas, et quel que soit le terme de la grossesse, un traitement antiviral préemptif doit être apporté le plus précocement possible dans les 48 premières heures après le début des symptômes et relativement aux premiers symptômes.

Le diagnostic clinique est retenu en présence des signes suivants : fièvre  $> 37,8 + 1$  des signes suivants : toux, rhinorrhée, dyspnée, obstruction nasale ou douleur pharyngée.

Le traitement consiste sur l'oseltamivir : 75 mg \* 2/j pendant 5 jours. Un traitement symptomatique est proposé pendant la durée des symptômes par paracétamol 1 g \* 3/j.

La patiente reste isolée :

- Pendant 72 h sous traitement à domicile, ou bien jusqu'à la fin des symptômes ;
- 24 h après la fin des symptômes en milieu hospitalier ; on indique de surveiller la négativation de la PCR sur les sécrétions nasopharyngées au moindre 72 h après le début du traitement, pour une suppression plus précoce de l'isolement.

- Pathologie chronique sous-jacente (cardiopathie, asthme, immunodépression, diabète)
- Fièvre élevée > 39 °C
- Gêne respiratoire importante
- Altération majeure de l'état général
- Impossibilité de surveillance au domicile
- Doute sur un diagnostic alternatif nécessitant une prise en charge spécifique

**Figure 6:** Situations nécessitant une hospitalisation initiale[43].

- Détresse respiratoire (dyspnée majeure, cyanose, signes de lutte, saturation artérielle en oxygène < 90 % en air ambiant, fréquence respiratoire > 25/min)
- Sepsis sévère, tachycardie > 100/min
- TA systolique < 90 mmHg ou TA moyenne < 65 mmHg
- Troubles neurologiques (convulsion, trouble de conscience, etc.)

**Figure 7:** Situations nécessitant une évaluation immédiate par un réanimateur[43].

### **3. Grippe en péripartum**

Dans un cas caractéristique d'une grippe en péripartum, le binôme mère/enfant est séparé du reste de la maternité. La mère doit appliquer un masque chirurgical au cours de l'allaitement et les soins au bébé, et reçoit un traitement par oseltamivir pendant 5 jours.

### **4. Grippe saisonnière : plus grave et plus fréquente**

#### **4.1. Plus fréquente**

Dans un grand travail rétrospectif apportant sur plus de 4000 femmes enceintes du Tennessee confrontées à une démographie de même âge d'américaines entre 1974 et 1993, la répercussion de l'apparition d'épisodes respiratoires était de 2/10000 personnes-mois en dehors de la grossesse et de 3,6 et 10/10000 personnes-mois aux premier, deuxième et troisième trimestre de la grossesse, respectivement[22].

Dans ce travail, dans une population de 10000 femmes enceintes sans comorbidité traversant une période d'épidémie grippale de 2,5 mois, il est estimé que 25 en moyenne sont hospitalisées pour des symptômes en lien avec la grippe[22].

#### **4.2. Plus grave**

La grossesse diminue la tolérance des femmes enceintes face à une infection respiratoire quelle qu'on soit son origine à cause des changements physiologiques induites : ascension diaphragmatique, diminution de 20% des volumes de réserve expiratoire, augmentation de la consommation en oxygène de 15-20%, augmentation de 30-40% de la fréquence de ventilation/minute[44].

Au cours des épidémies saisonnières de grippe, le risque d'hospitalisation pour symptôme respiratoire est plus élevé chez les femmes enceintes que chez les femmes en post-partum. Le risque variait selon les semaines de grossesse, avec des risques relatifs de 1,06 (IC95% 0,68—1,67) au cours des semaines 1 à 7, 2,52 (IC95% 1,74—3,65) au cours des semaines 21 à 26, et 4,67 (IC95% 3,42—6,39) au cours des semaines 37 à 42. Dans une autre étude, le risque d'hospitalisation était majoré par 7,9 au troisième trimestre de la grossesse en cas de facteurs de risque associés comme un asthme, une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, un diabète et une anémie avec Hb<10g/dL[45].

finalement, la majorité des pneumopathies virales (définies selon des critères cliniques) est plus de 10fois supérieure chez la femme enceinte que celle de la population générale : 12% versus < 1%[46].

Ce risque de complications est encore élevé chez les femmes enceintes présentant quelques pathologies spécifiques pareillement à risque augmenté de grippe grave : patients présentant une cardiopathie ou une pathologie respiratoire chronique, et patients drépanocytaires.

## 5. Grippe pandémique : plus grave

Au cours de la grippe pandémique H1N1 de 2009, les femmes enceintes étaient quatre fois plus constamment hospitalisées que les autres adultes hors grossesse : 0,32/100 000 femmes enceintes (IC95% 0,13—0,52) vs 0,076/100 000, (IC95% 0,07—0,09)[47].

Y'avaient un risque augmenté par sept de séjour en soins intensif en cas de grippe chez les femmes enceintes ;et ce risque était majoré par 20 après 20 SA[48].

La mortalité attribuable à la grippe pandémique H1N1 était quatre fois plus élevée chez les femmes enceintes que dans le reste de la population générale[49] et les femmes enceintes sont parmi les 3 groupes à risque majeur de décès formaient avec les patients obèses et asthmatiques[50].

La mortalité maternelle était principalement liée à l'apparition d'une pneumopathie grippale, compliquée de SDRA[47].

En 2009, 4,3% des femmes enceintes nord-américaines ayant attrapé une grippe pandémique H1N1 entre avril et juin 2009 sont décédées (30/788). Les femmes enceintes, qui représentent 1% de la population générale, dessinaient 5% des décès rapportés par grippe[51].

Lors de la pandémie antérieure, une gravité typique de la grippe a été déterminée chez les femmes enceintes. Ainsi, lors de la pandémie de 1918, dont le taux d'attaque est estimé autour de 20% et le taux de mortalité globale autour de 2%[52], celui des femmes enceintes était de 25% à 46%[19][16]. Il était de 40% en cas de pneumonie

associée[52]. Le taux de mortalité maternelle était constamment de 20% lors de la pandémie de 1957, où la moitié des femmes jeunes décédées étaient enceintes[18].

Une sévérité unique de la grippe chez la femme enceinte est associée à des facteurs qui sont :

Le terme : le facteur de risque primordial au cours de la grossesse et le troisième trimestre représente un stade de vulnérabilité supplémentaire.

Dans le travail américain amené par Siston sur 788 femmes enceintes (30 décès), 10% de décès sont apparus au premier trimestre, 30% au second trimestre et 60% au troisième trimestre[51].

La rapidité du traitement antiviral : si le traitement était donné plus de 2 jours après le début des symptômes[49], le risque d'hospitalisation en soins intensifs ou de décès était multiplié par 4. Dans d'autres études, en cas de traitement donné plus de 4 jours après le début des symptômes, le risque d'admission en soins intensifs était multiplié par 6[53].

La présence de comorbidités : obésité et asthme révélés chez 55% des femmes enceintes grippées hospitalisées et chez 78% des femmes enceintes décédées[51], chez 58% des femmes hospitalisées et seulement 28% des femmes ambulatoires[54] ;

Dans une seconde mesure les grossesses amenées avant l'âge de 35ans confrontaient régulièrement un risque élevé de grippe grave[54].

## 6. Conséquences maternelles d'une infection grippale en cours de grossesse.

Le taux d'attaque de la grippe dans la population générale est estimé selon les années entre 5% et 10% chez l'adulte[55], et au cours de la grossesse serait de 5% et 22%[56][57]. Au cours des épidémies de grippe saisonnière un excès de consultation pour infection respiratoire aiguë a également été mis en évidence chez les femmes enceintes[23].

Au cours des études réalisés au niveau international, la grossesse est déterminée comme un facteur de risque de grippe de forme grave, même en l'absence de comorbidité. [55][56][45]. Ainsi, au cours de la grippe le risque d'hospitalisation pour complications est plus augmenté chez les femmes pendant la grossesse qu'en dehors de la grossesse[57] avec un risque élevé d'un facteur entre 1,7 et 7,9 dépendant du trimestre de grossesse et des facteurs de risque associés[55][45]. Dans une étude assimilant des femmes enceintes relativement à des femmes dans une période du post-partum, il existait une majoration des risques par rapport à l'âge gestationnel, spécifiquement les complications cardio-respiratoires avec un odds ratio à 2,52 au deuxième trimestre et 4,67 en fin de grossesse[55].

Lors de la pandémie de 2009, des données issues des études amenées ont validé les introspections des pandémies antérieures avec un accroissement du risque de survenue de complications de la grippe chez la femme enceinte. Ainsi, 4 à 13% des décès révélés sont survenus chez des femmes enceintes[58][53][59][51]. Le risque d'hospitalisation en unité de soins intensifs multipliait par 4,3 fois au cours de la grossesse[59]. En France, deux analyses ont été accomplies au cours de la pandémie.

La première a accordé de comparer dans un registre les cas de grippe constatés chez la femme enceinte avec 315 cas dont 40 hospitalisés en réanimation et trois décès[54]. Les cas les plus graves étaient nombreux chez les femmes au troisième trimestre de grossesse (74%) que chez celles au deuxième (17%) ou au premier (9%) trimestre de grossesse.

Une comorbidité alliée (principalement une pathologie respiratoire) était plus souvent rassemblée chez les femmes hospitalisées (58%) que chez celles qui ne l'étaient pas (28%). Dans trois maternités parisiennes en période de pandémie, une étude de cohorte prospective a compris 877 femmes enceintes avec leurs suivies. Pas un cas grave n'a été constaté et l'incidence de la grippe documentée était de 2,6 % (IC 95 % : 1,3—4,6)[60].

Au cours de la saison grippale 2010-2011 en France, 35 femmes enceintes ont été accueillies en réanimation pour grippe dont 33 des patientes admises ne présentent aucun facteur de risque que la grossesse. Les femmes enceintes sans aucun facteur de risque représentaient 4 % de tous les cas graves.

## **7. Conséquences obstétricales, fœtales et néonatales d'une infection grippale en cours de grossesse.**

En cours de grossesse en cas d'apparition d'une grippe, il existe chez la femme enceinte, comme dans toute infection systémique et dans d'autres infections virales[61], un risque majoré de fausse couche spontanée ou de menace d'accouchement prématuré. Lors des épidémies saisonnières et lors de la pandémie de 2009 ces éléments sont récupérées de façon convenante[16]. Des fausses couches liées à la grippe ont été mentionnées lors des précédentes épidémies. Divers observations exactes ont représentés des infections fœtales typiquement des myocardites[62][39][63]. Une étude séro-épidémiologique cas-contrôle, n'a affiché aucun retentissement sur le poids de naissance ou l'apparition d'anomalies congénitales, évaluant le devenir de 182 infections grippales saisonnières survenues sur une cohorte de 1659 grossesses [57]. A contrario, pendant la pandémie de 2009 en Grande-Bretagne une étude comparative cas-témoins accomplie montre un risque élevé de mort fœtale in utero, d'accouchement prématuré, chez les 256 nouveau-nés de mères infectées par la grippe envers 1220 nouveau-nés de mères non infectées par le virus grippal[64].

En France, lors de la pandémie de 2009, au sein de 315 femmes enceintes ou en post-partum du registre édifié, parmi les cas les plus graves et les plus fréquents sont les césariennes et les accouchements prématurés, tout autant les nouveau-nés avec un trop faible poids de naissance[54]. Pourtant que les patientes étaient hospitalisées ou non , il n'a pas été remarqué un excédent de décès chez les nouveau-nés[54].

### ❖ Transmission mère-enfant

Lors de la pandémie H1N1 de 2009, à cause d'une mère infectée, un nourrisson qui est mis en vie par voie haute (césarienne) a développé une toux sèche. 4h après sa naissance une PCR effectuée était positive pour le virus A (N1N1) pdm09, proposant une transmission prénatale du virus grippal.

Dans les cohortes australiennes et californiennes qui ont étudié ce paramètre spécifiquement, zéro cas maternel n'a été déterminée.

Une autre étude de cohorte prospective française, il n'a pas été constaté la conséquence de l'infection grippale H1N1 sur l'issue de grossesse mais le chiffre de cas de grippe était très faible[60].

Donc la virémie est fragile voire nulle, le passage Trans placentaire est envisageable mais très rare sans doute.

## **8. Conduite à tenir en cas d'infection grippale chez la femme enceinte.**

En dehors d'une situation pandémique, à propos de la prise en charge d'une grippe en cours de grossesse il n'existe actuellement pas de recommandation spécifique. Le diagnostic virologique n'est pas indiqué d'allure systématique en situation épidémique en face un syndrome grippal avec une très bonne tolérance clinique, en l'absence de signe de gravité et de comorbidité. Par un enregistrement cardiotocographique et une échographie, une évaluation du bien-être foetal pourra être conseillé à partir de 25 semaines d'aménorrhée (SA). L'examen obstétrical doit autoriser de s'affirmer l'absence de menace d'accouchement prématuré alliée et éradiquer les diagnostics différentiels au moment de la grossesse devant toute fièvre : la fréquence de la pathologie pyélonéphrite et la gravité de l'infection à *Listeria*. En pratique, un bilan comportant une numération formule sanguine, un dosage de la C-reactiveprotein, au moindre une série d'hémocultures sur milieu aérobie et anaérobie, et devant toute fièvre en cours de grossesse un ECBU sera appliqué. Dans l'attente de la négativité des examens bactériologiques, une antibiothérapie probabiliste administré contre la *Listeria* (amoxicilline ou érythromycine en cas d'allergie à la pénicilline) doit être instauré. Une surveillance à domicile de la bonne évolution clinique sera effectuée avec un traitement symptomatique antipyrétique adjoint.

Un prélèvement nasopharyngé sera appliqué, dans le cas de signes respiratoires sévères ou de comorbidité, pour approfondir les recherches sur le virus de la grippe et instaurer, le cas échéant, un traitement spécifique par oseltamivir (Tamiflu 75mg \* 2 par jour per os pendant cinq jours) (avis du Haut conseil de la santé publique du 9

novembre 2012,). Les données utilisables sont en faveur d'une bonne tolérance de l'oseltamivir au moment de la grossesse[65].

Une hospitalisation en service de médecine ou en maternité est nécessaire pour une surveillance avec des mesures d'isolement type << air >>. Et une hospitalisation en unité de soins intensifs est fondamentale dans le cas de dyspnée ou une tolérance clinique mauvaise. À partir de l'âge gestationnel de 25 semaines d'aménorrhées, Un examen du bien-être fœtal et une recherche de menace d'accouchement prématuré associée doit régulièrement être suggéré.

Devant une post-exposition dans les 48 heures suivant un contact étroit avec un sujet présentant une grippe confirmée ou une symptomatologie typique de grippe, la recommandation d'un traitement antiviral prophylactique par oseltamivir (Tamiflu 75mg par jour per os pendant dix jours), (avis du Haut de la santé publique du 9 novembre 2012,).

## **9. Prévention vaccinale et grossesse**

### **9.1. Vaccination contre la grippe saisonnière**

#### **9.1.1 Immunogénicité de la vaccination anti grippale administrée au cours de la grossesse.**

La réponse immunitaire à la vaccination antigrippale adoptée chez les femmes en dehors de la grossesse est analogue à celle observée chez les femmes enceintes [66][67][68]. De plus, la protection des nouveau-nés et des nourrissons qui ne peuvent pas être vaccinés avant l'âge de six mois est affirmé par le passage Trans placentaire des anticorps maternels de type IgG[68][69][70][71]. Or le nourrisson de moins de six mois est notamment à risque de forme grave d'infection grippale, d'hospitalisation et de décès[55][49].

Dans un essai effectué au Bangladesh entre août 2004 et mai 2005, 340 femmes enceintes ont été randomisées pour éprouver, soit un vaccin grippal trivalent, soit un vaccin pneumococcique au troisième trimestre de la grossesse. Les résultats étaient convenables en termes d'immunogénicité chez la mère avec une élévation du titre des anticorps anti-hémagglutinines administrés contre le virus A/H1N1 17,7 fois plus élevée que celle constatée dans le groupe contrôle et un taux de séroconversion de 83,6% chez les mères vaccinées contre 2,1% dans le groupe contrôle. À la naissance, dans le sang de cordon le titre moyen des anticorps dirigés contre le virus A/H1N1 était 22,5 fois supérieur dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné. À dix semaines de vie, 61% des enfants nés de mères vaccinés amenaient encore une immunité protectrice contre le virus A/H1N1[72].

Une étude multicentrique réalisée en France lors de la pandémie de 2009, a inclus 107 femmes enceintes ont reçu une dose de vaccin grippal monovalent sans adjuvant entre 22 et 32 SA plus six jours. Vingt-et-un jour après la vaccination, 98% des patients avaient un titre d'anticorps dirigés contre le virus vaccinal supérieur ou égal au 1/40e (titre associé à la protection). Les mesures réalisées sur sang de cordon retrouvaient un titre d'anticorps supérieur ou égal au 1/40e chez 95% des nouveau-nés avec une bonne similitude entre sang de cordon et sang maternel et des titres d'anticorps plus élevés dans le sang de cordon que dans le sang maternel[73]. Une étude de cohorte appliquée avec le même vaccin pandémique chez 70% des femmes vaccinées avaient à l'accouchement des anticorps à titre protecteur contre uniquement 6,2% des femmes non vaccinées[74].

Chez les nouveau-nés à terme, les taux d'anticorps sont supérieurs à ceux remarqués chez leur mère[72][73]. Le taux d'anticorps déclin après 26 semaines de vie, l'estimation de la demi-vie des anticorps passifs est entre 42 et 50 jours[72].

En revanche, chez les nouveau-nés prématurés, en raison d'un passage transplacentaire moins puissant au deuxième trimestre qu'au troisième on trouve les taux d'anticorps sont moindre par rapport aux nouveau-nés a termes [75].

### 9.1.2. Innocuité du vaccin chez la femme enceinte

L'innocuité du vaccin saisonnier chez la femme enceinte est évidente et son efficacité certaine. La recommandation de la vaccination contre la grippe saisonnière aux États-Unis car des données intéressantes sont disponibles [67][76][77][78][79][80].

Au cours de cinq saisons de grippe saisonnière, Munoz et al dans une étude rétrospective accomplie, ont assimilé 225 femmes vaccinées contre la grippe saisonnière au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse près de 826 femmes enceintes non vaccinées. Pendant les 42 jours suivant la vaccination, pas d'effet secondaire n'était remarqué, et les 2 groupes ne montraient pas de discordance en termes d'accouchement par voie haute (césarienne), de prématurité, ou des pathologies médicaux constatés chez les nourrissons au cours des six premiers mois de vie[76]. Dans une différente étude rétrospective, effectuée chez 3160 enfants nés de mères vaccinées contre la grippe saisonnière au cours de leur grossesse et 37969 enfants nés de mère non vaccinées, en termes de poids de naissance, d'âge gestationnel ou de durée d'hospitalisation après naissance aucun désaccord n'était mis en évidence [77]. Par ailleurs, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), système de déclaration américain qui rassemble tous les effets secondaires liés à la vaccination déclare un taux très faible d'effets indésirables associés à la vaccination saisonnière au cours de la grossesse [81].

Ainsi, la déclaration sur les deux millions de femmes enceintes vaccinées entre 2000 et 2003, seulement 26 effets indésirables de la vaccination antigrippale a été déclaré, neuf cas concernant des réactions légères au niveau du site d'injection, six cas étaient liés à une pénible administration du vaccin, huit cas étaient des effets secondaires symptomatiques systémique sans gravité et dernièrement trois cas il s'agissait d'un avortement [78].

### **9.1.3. Efficacité du vaccin grippal chez la femme enceinte**

Au Bangladesh, un essai randomisé prospectif affirme que la vaccination anti-grippale établie au troisième trimestre de la grossesse accorde une réduction de 63% des grippes alertées chez le nourrisson de moins de six mois et une diminution de 36% des pathologies respiratoires fébriles chez les mères[79]. Dans cette étude ayant compris 340 femmes enceintes, le poids des enfants nés de mères vaccinées contre la grippe saisonnière était clairement plus élevé par rapport au groupe témoin des enfants nés des mères vaccinées par le vaccin contre le pneumocoque[82].

Ces données annoncent que la vaccination antigrippale maternelle est bien supportée et capable de garantir la protection du nouveau-né. Puck en 1980 a suggéré une théorie que la vaccination antigrippale saisonnière des femmes enceintes est favorable à cause du passage transplacentaire des anticorps vaccinaux maternels qui assure une protection contre la grippe au jeune enfant. Donc les données récentes récapitulent la même théorie [83]. Wutzler et al, dans une étude récente concernant la concentration des anticorps vaccinaux résultants par la vaccination de la femme enceinte au dernier trimestre de grossesse. Des anticorps étaient respectivement présents à titre protecteur contre les sous-types A et B, 93,8% chez des mères et 96,7%

chez les bébés relatifs aux anticorps de type A, et 42,1% chez les mères et 78,5% chez des nourrissons pour les anticorps de type B. Des concentrations majorées étaient remarquées chez le nouveau-né suggérant un travail actif au passage transplacentaire des IgG[84].

Au cours d'une période récente, trois études sur le sujet ont été révélées. La première montre que pendant la grossesse, la vaccination contre la grippe diminue le taux de prématurité, donc écarte relativement le risque associé à un poids faible à la naissance, et chez les enfants, spécifiquement les nouveau-nés de moins de six mois diminue les cas d'hospitalisation liée à la grippe[85]. Le Georgia Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) a recueilli des données mener par une autre étude entre juin 2004 et septembre 2006. Dans cette période, uniquement 921 femmes enceintes (15%) avaient été vaccinées contre la grippe saisonnière. Au cours de la saison grippale, le risque de prématurité était atténué de 70% chez les femmes vaccinées, et un nouveau-né avec un petit poids de naissance était affaibli de 60%[82]. Enfin, Vasquez et al. Dans une nouvelle étude cas-témoin déclarent que pendant la grossesse l'administration du vaccin saisonnier est alliée à un abaissement de 89% et 80% des hospitalisations pour grippe des enfants âgés de moins de six mois jusqu'à un an respectivement[86] .

La vaccination antigrippale des femmes enceintes est en faveur des multiples recherches afin d'assurer une protection aux nouveau-nés qui ne pouvant être vaccinés avant l'âge de six mois, et qui sont exposés à des complications graves en cas d'infection grippale, liés principalement à leur jeune âge. Il est indispensable de vacciner la femme enceinte au moins trois semaines avant l'accouchement, de préférence avant 35 semaines d'aménorrhée car seules les IgG franchissent la barrière placentaire.

**Tableau 1.** Efficacité de la vaccination antigrippale[39].

| Étude                  | Période   | Méthodologie  | Efficacité de la vaccination antigrippale effectuée en cours de grossesse  |
|------------------------|-----------|---|--|
| <b>Eick, 2011</b>      | 2002–2005 | Étude de cohorte prospective<br>1169 enfants nés durant la saison grippale et suivis pendant 6 mois (573 nés de mères vaccinées contre la grippe, 587 nés de mères non vaccinées)           | Réduction de 41 % du risque de grippe confirmée virologiquement (RR 0,59 ; IC 95 % : 0,37–0,93)<br>Réduction de 39 % du risque d'hospitalisation pour syndrome grippal (RR : 0,61 ; IC 95 % : 0,45–0,84)   |
| <b>Steinhoff, 2010</b> | 2004–2005 | Essai randomisé réalisé au Bangladesh<br>340 femmes enceintes recevant de façon randomisée le vaccin grippal trivalent ou un vaccin pneumococcique au 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse | Séroconversion chez 83,6 % les femmes enceintes vaccinées contre le virus A/H1N1<br>Immunité protectrice contre le virus A/H1N1 chez 61 % des nouveau-nés des mères vaccinés   |
| <b>Benowitz, 2010</b>  | 2000–2009 | Étude cas-témoins<br>91 nourrissons < 12 mois hospitalisés pour grippe documentée virologiquement<br>156 témoins hospitalisés pour infection respiratoire avec recherche de grippe négative | Réduction de 91,5 % (IC 95 % : 61,7 %–98,1 %, $p = 0,001$ ) du risque d'hospitalisation des enfants de moins de 6 mois<br>Sans effet pour les nourrissons de plus de 6 mois  |
| <b>Zaman, 2008</b>     | 2004–2005 | Essai randomisé réalisé au Bangladesh<br>340 femmes enceintes recevant de façon randomisée le vaccin grippal trivalent ou un vaccin pneumococcique au 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse | Réduction de 36 % (IC 95 % : 4–57 %)<br>Des infections respiratoires chez les femmes enceintes vaccinées<br>Réduction de 28,9 % (IC 95 % : 6,9 %–45,7 %) des infections respiratoires chez les nouveau-nés et nourrissons nés de mères vaccinées<br>Réduction de 62,8 % (IC95 : 5–85,4) des grippes confirmées virologiquement |
| <b>Omer, 2011</b>      | 2004–2006 | 4326 nouveau-nés  | En période épidémique, les nouveau-nés de mères vaccinées ont un risque réduit de prématurité et de RCIU inférieur au 10 <sup>e</sup> percentile   |

## 10. Vaccination contre la grippe pandémique A/H1N1v

Dans le cadre de la grippe aviaire H5N1, les vaccins pandémiques ont été améliorés dans le but d'accroître l'immunogénicité du vaccin pandémique, des adjuvants de nouvelle génération fabriqués à base de squalène ont été quantifiés admettant de diminuer d'un facteur 2 à 4 la quantité indispensable d'antigène, consentant alors de procurer une quantité des doses vaccinales plus importante. Autrement, il a été constitué in vitro et in vivo que ces adjuvants à dérivé de squalène permettaient de développer une protection à des virus grippaux H5N1 de différents sous-types que celui inclus dans le vaccin.

Ces vaccins pandémiques avec adjuvants ont agréé un prototype, autorisant en cas d'assimilation un nouveau virus grippal pandémique, de rénover les antigènes du virus grippal dans le besoin du vaccin pandémique et recevoir prestement un prototype. Par conséquent, cette technique a permis d'attraper les premiers vaccins, quatre mois uniquement après le début d'apparition de la pandémie.

Fin 2009, en France, quatre vaccins pandémiques sont utilisables : deux vaccins créés sur œufs embryonnés de poule et englobant un adjuvant de type squalène (Pandemrix produit par GSK et Focetria par Novartis) et deux autres vaccins sans adjuvant, un vaccin fragmenté fabriqué sur œuf par Sanofi Pasteur (Panenza) et l'autre vaccin par Baxter (Celvapan) à virion entier conçu sur cultures cellulaires. En France, en raison de la faiblesse des éléments concernant la femme enceinte sur l'innocuité des adjuvants, les recommandations sont de servir du vaccin Panenza, à partir du deuxième trimestre de grossesse pour toutes les femmes enceintes ou pour celles ayant des facteurs de risque de grippe grave à partir du premier trimestre[87].

La fabrication du Panenza a profité de la même technologie que celle utilisé pour le vaccin celui évolué contre la grippe saisonnière chaque année[88]. Le vaccin sans adjuvant (Celvapan), qui sa modalité de production est étrange est sauvegardé à la vaccination de la femme enceinte allergique aux protéines de l'œuf.

La vigilance du public et des professionnels de santé devant les vaccins pandémiques et de leur usage vise l'existence d'adjuvant ou de mercure, typiquement la foetotoxicité est parmi les menaces de leur utilisation. Aucune enquête certaine à la retentissement possible du vaccin grippal pandémique sur le développement embryonnaire et foetal n'est disponible. Réciproquement chez l'animal, les informations disponibles sont rassurantes.

Dans une revue dernièrement publiée, Tsai et al. Ont récapitulé diverses études vaccinales, effectuées par le laboratoire Novartis entre 1991 et 2009, et examiné les informations relativement à des femmes enceintes ayant reçu un vaccin grippal avec ou sans adjuvant MF59. Dans l'ensemble, concernant les 103 femmes enceintes qui ont été vaccinées. Il n'a pas été identifié de distinction en termes d'accouchement prématuré (respectivement 70% vs 75%) ou d'avortement (61% vs 68%) chez les femmes ayant reçu le vaccin avec ou sans adjuvant[89].

Le thiomersal, est pratiqué dès les années 1930 comme conservateur dans les médicaments, spécialement dans les vaccins, c'est un composant qui contient du mercure. Il a comme cible d'éliminer la contamination bactérienne des vaccins traités en flacon multi doses comme c'est le cas pour les vaccins grippal pandémiques H1N1 avec ou sans adjuvant. Du coté toxicologique, les vaccins contiennent des posologies minimales de thiomersal, entre 0,003% et 0,01%, c'est une quantité moindre à celles

alliées à la consommation de poisson. À ces doses, tout menace de toxicité est a priori écarté. À la fin des années 1990, particulièrement aux États-Unis, une préoccupation est survenue sur une éventuelle liaison entre l'introduction précoce au thiomersal et manifestation de déficits neuropsychologiques et des pathologies rénales chez les enfants. Cette hypothèse a été étudiée par plusieurs études scientifiques qui n'ont pas démontré l'existence d'une synergie causale en période de préadolescence entre l'exposition anticipée à cette substance et des complications neuropsychologiques ultérieures[90][91][92]. Plusieurs associations ont tous annoncé des rapports déclarant l'absence des indices de la toxicité des vaccins qui contiennent du thiomersal et affirment les avantages de l'application du thiomersal comme conservateur des vaccins pandémiques[93][94][95].

Au cours de la grossesse, les deux paramètres de l'immunogénicité et la tolérance des vaccins pandémiques et pré pandémiques jusqu'à présent n'ont pas été mesurés, vu que aucun vaccin n'était disponible lors des antérieures pandémiques grippales et que les femmes enceintes sont en apparence écartés des études cliniques. Chez les adultes jeunes immunocompétents, les premières données emportent affirment qu'une posologie de vaccin antigrippal monovalent A/H1N1v non adjuvanté est bien acceptée et permet d'acquérir une bonne réaction immunitaire[96].

Concernant le vaccin grippal jusqu'à aujourd'hui, aucune information n'est disponible chez la femme enceinte et aussi les conséquences de cette vaccination sur le fœtus. Deux analyses sont en cours d'étude. L'une aux États-Unis effectuée chez 120 femmes enceintes âgées de 18 à 39 ans, entre la 14<sup>ème</sup> et 34<sup>ème</sup> semaine

d'aménorrhée . actuellement dans l'étude clinique, le vaccin H1N1 exploité est un vaccin sans adjuvant, produit à travers la firme pharmaceutique française Sanofi Pasteur par la filiale américaine. Les premiers résultats évoquent que le vaccin est immunogène : une séroprotection est induite chez 23 des 25 femmes enceintes (92%) ayant reçu une posologie de 15 g du vaccin A/H1N1v et chez 24 des 25 femmes (96%) ayant reçu une posologie de 30 g. ces bilans permettent de déduire que les réactions immunitaires chez des femmes enceintes en bonne santé sont identiques à celles constatées chez l'adulte sain[97].

En France l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est institué un essai vaccinal de phase II multicentrique qui a compris 107 femmes enceintes. Le but de cet essai est d'apprécier l'immunogénicité d'une injection de Panenza, le passage Trans placentaire des anticorps et la continuité de la réponse vaccinale.

Chez les femmes enceintes, les autorités sanitaires internationales s'adaptent pour préconiser la vaccination contre la grippe A/H1N1v, d'un pays à l'autre les recommandations varient dans leur pratique. L'OMS recommande pour la femme enceinte la vaccination généralisée, par le vaccin grippal pandémique avec adjuvant, indépendamment du terme de la grossesse.

Aux États-Unis, les femmes enceintes caractérisent la population à haut risque primordiale pour accueillir le vaccin pandémique fragmenté sans adjuvant dès le premier trimestre de grossesse. En France, les instructions sont de pratiquer le vaccin sans adjuvant, dès le deuxième trimestre de grossesse[98]. La vaccination n'est pas recommandée au cours du premier trimestre mais peut être adaptée en cas de facteur de risque associé.

## 11. Grippe Et Grossesse : Recommandations Vaccinales Actuelles

Chez la femme les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière varient selon les pays. Les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, l'Irlande recommandent quel que soit la période de la grossesse de vacciner les femmes enceintes.

L'Italie, la Suisse et l'Australie préconisent la vaccination des femmes enceintes dès le deuxième trimestre de la grossesse. L'OMS conseille dès le deuxième trimestre de la grossesse de vacciner toutes les femmes enceintes ou les femmes dans la période du post-partum.

Les recommandations en France étaient jusqu'en 2012 de ne vacciner que les femmes enceintes qui présentent des facteurs de risque. Au cours des dernières années les données publiées ont accordé de prouver que la vaccination des femmes enceintes diminuait le risque de l'apparition de la forme grave de la grippe pendant la grossesse et conférait chez le nouveau-né qui ne peut être vacciné avant l'âge de six mois une bonne immunisation. Depuis février 2012 il est recommandé que toutes les femmes enceintes doivent être vacciner quel que soit le terme de la grossesse.

Dans le but de faciliter l'adaptation de ces recommandations et d'en privilégier la diffusion, le vaccin pourra être prescrire par le médecin généraliste, le gynécologue-obstétricien ou la sage-femme qui ont la responsabilité de guider la grossesse.

En Suisse, deux ans après la diffusion de recommandations vaccinales, une étude concrétisée a montré que 42% des femmes enceintes uniquement avaient reçu une déclaration de leur obstétricien ou sage-femme les conseillant à accueillir un vaccin grippal et 18% seulement des femmes enceintes ont été vaccinées[99].

Ces résultats affirment la difficulté d'annoncer les personnels soignants dans l'intention d'encourager le consentement de la vaccination par les femmes et les praticiens de la santé. Pendant le temps de la pandémie, il a été révélé que la vaccination était préférablement assumée par les personnels médicaux que paramédicaux et que la déclaration sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin était faiblement suppléée dans les médias. L'effet d'une recommandation donnée par un soignant paramédical était inférieur à celle donnée par un médecin traitant[100].



---

## *Conclusion*

---



### III.CONCLUSION

Les femmes enceintes sont plus à risque de produire des formes graves de grippe que les femmes non enceintes du même âge. Cette augmentation du risque a été démontrée aussi bien durant les périodes de grippe saisonnière que durant les épisodes pandémiques.

Le vaccin trivalent inactivé dirigé au cours de la grossesse a dévoilé son effet immunologique en faveur du transfert passif d'anticorps maternels par voie transplacentaire chez la femme enceinte et chez le nouveau-né.

L'efficacité clinique a pareillement été prouvée avec une atténuation de l'apparition de syndromes respiratoires fébriles et de grippe affirmée parallèlement chez la mère et chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 6 mois. Le sujet de santé public majeur est l'immunisation maternelle vu à la prophylaxie amenée en même temps à la mère et au nourrisson. Les renseignements disponibles n'affichent aucune majoration de risque d'épisodes graves chez la mère ou chez le fœtus après la vaccination contre la grippe pendant la grossesse.

Après tout, quoique la vaccination antigrippale soit recommandée quel que soit la période de la grossesse par les institutions nationales et internationales, la couverture vaccinale des femmes enceintes est encore basse sans doute en justifications des incertitudes des patients sur l'efficacité et la fiabilité du vaccin de même que la rareté de suggestion du vaccin par les professionnels de santé.



---

## *Résumés*

---



## RESUME

**Titre :** Grippe et grossesse

**Auteur :** ESSABBAR Khaoula

**Rapporteur :** SEKHSOKH Yassine

**Mots-clés :** Femme enceinte, grippe, immunité, oseltamivir, prélèvement

Pharyngé, vaccination.

La femme enceinte a un risque élevé de complications respiratoires et d'hospitalisation à cause de la grippe. La grippe est responsable de contractions utérines caractérisant une menace de fausse couche ou d'accouchement prématuré selon l'âge gestationnel auquel elle survient comme toute infection systémique.

Chez la femme enceinte, Il n'existe pas de recommandation spécifique à propos de la prise en charge d'un syndrome grippal ; cependant, en épisode d'épidémique, et devant de signes généraux ou respiratoires, un prélèvement nasopharyngé éventuellement réalisé pour la recherche du virus grippal et si nécessaire instaurer un traitement spécifique par oseltamivir (Tamiflu). La surveillance en milieu hospitalier et, en présence de signes de gravité, la prise en charge en unité de soins intensifs peut être obligatoire.

Chez la femme enceinte la vaccination contre la grippe engendre une immunité convenable associé à une diminution du risque de complications respiratoires. Le passage Trans placentaire des anticorps maternels préserve une protection aux nouveau-nés et nourrissons chez qui la grippe est critique et la vaccination ne peut être donnée avant l'âge de six mois. Les informations disponibles affichent une bonne tolérance de la vaccination grippale effectuée en cours de grossesse.

Depuis 2012, chez la femme enceinte la vaccination contre la grippe saisonnière est conseillée quel que soit le terme de la grossesse durant la campagne vaccinale.

## ABSTRACT

**Title :** Influenza and pregnancy

**Author :** ESSABBAR Khaoula

**Rapporteur :** SEKHSOKH Yassine

**Keywords :** Pregnant women, Flu, Immunity, Oseltamivir, Pharyngeal swab, Vaccination

Pregnant women have an increased risk of influenza-related respiratory complications and hospitalization. Influenza can cause uterine contractions that pose a threat of miscarriage or premature delivery depending on the gestational age at which it occurs, as can a systemic infection.

There is no specific recommendation for the management of influenza-like illness in pregnant women ; however, in an epidemic period, and if there are general or respiratory signs, a nasopharyngeal swab may be performed to test for influenza virus and, if necessary, institute specific treatment with oseltamivir (Tamiflu). Inpatient surveillance and, if there are signs of severity, intensive care unit management may be required.

Influenza vaccination provides satisfactory immunity in pregnant women and reduces the risk of respiratory complications. The transplacental passage of maternal antibodies provides protection to newborns and infants in whom influenza is more severe and vaccination cannot be administered before the age of six months. Available data show good tolerance of influenza vaccination during pregnancy.

Since 2012, vaccination against seasonal influenza is recommended for pregnant women regardless of the term of the pregnancy at the time of the vaccination campaign.

## ملخص

**العنوان:** الإنفلونزا والحمل

**الكاتبة:** الصبار خولة

**المشرف:** الصخصوخ ياسين

**الكلمات الأساسية:** المرأة الحامل، الزكام، المناعة، أوسيلتاميفير، مسحة بلعمية

تتعرض النساء الحوامل لخطر متزايد من المضاعفات التنفسية والاستشفاء المرتبط بالإنفلونزا، يمكن ان تكون الإنفلونزا مسؤولة عن تقلصات الرحم التي تشكل تهديدا بالإجهاض أو الولادة المبكرة اعتمادا على عمر الحمل الذي تحدث فيه مثل أي عدوى جهازية. لا توجد توصيات محددة لإدارة الأمراض الشبيهة بالإنفلونزا عند النساء الحوامل.

ومع ذلك، في فترة الوباء وفي ظل وجود علامات عامة أو تنفسية، يمكن إجراء مسح بلعومي من أجل التحقق من فيروس الإنفلونزا، وإذا لزم الأمر، إجراء علاج محدد باستخدام أوسيلتاميفير (تاميفلو).

المراقبة في المستشفى، وفي حالة ظهور علامات الخطورة، قد يكون من الضروري التعامل مع وحدة العناية المركزة.

يمنح التطعيم ضد الإنفلونزا مناعة مرضية للحوامل ويقلل من خطر حدوث مضاعفات في الجهاز التنفسي. يوفر المرور عبر المشيمة للأجسام المضادة للأم الحماية للأطفال حديثي الولادة والرضع المصابين بإنفلونزا أكثر حدة ولا يمكن إعطاء التطعيم قبل سن ستة أشهر. تظهر البيانات المتوفرة تحملا جيدا للتطعيم ضد الإنفلونزا الذي يتم إجراؤه أثناء الحمل.

منذ عام 2012، يوصى بالتطعيم ضد الإنفلونزا الموسمية للحوامل بغض النظر عن مدة الحمل وقت حملة التطعيم.



---

# ***Bibliographie***

---



- [1] **S. Behillil, V. Enouf, et S. van der Werf**, « Virus, épidémies et réseaux de surveillance de la grippe », *Actual. Pharm.*, vol. 58, n° 589, p. 20□26, oct. 2019, doi: 10.1016/j.actpha.2019.07.004.
- [2] **F. Krammer et al.**, « Influenza », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 4, n° 1, Art. n° 1, juin 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- [3] **G. Neumann, T. Noda, et Y. Kawaoka**, « Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus », *Nature*, vol. 459, n° 7249, p. 931□939, juin 2009, doi: 10.1038/nature08157.
- [4] **W. M. Fitch, R. M. Bush, C. A. Bender, et N. J. Cox**, « Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, n° 15, p. 7712□7718, juill. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.15.7712.
- [5] « **I. Leclercq, J.-C. Manuguerra**, Grippe, Volume , Issue , /2013, Pages , ISSN 1166-8598, [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598\(13\)53782-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(13)53782-3) ».
- [6] **J. K. TAUBENBERGER**, « The Origin and Virulence of the 1918 “Spanish” Influenza Virus », *Proc. Am. Philos. Soc.*, vol. 150, n° 1, p. 86□112, mars 2006.
- [7] **G. J. D. Smith et al.**, « Dating the emergence of pandemic influenza viruses », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, n° 28, p. 11709□11712, juill. 2009, doi: 10.1073/pnas.0904991106.
- [8] **E. C. Holmes et al.**, « Whole-Genome Analysis of Human Influenza A Virus Reveals Multiple Persistent Lineages and Reassortment among Recent H3N2 Viruses », *PLOS Biol.*, vol. 3, n° 9, p. e300, juill. 2005, doi: 10.1371/journal.pbio.0030300.
- [9] « **John Libbey Eurotext - Virologie - Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux** ». [https://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/ecologie\\_biodiversite\\_et\\_evolution\\_des\\_virus\\_grippaux\\_260191/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/ecologie_biodiversite_et_evolution_des_virus_grippaux_260191/article.phtml) (consulté le nov. 23, 2020).

- [10] **D. "Jouglu**, « Evaluation des pratiques de biosécurité en filière avicole dans le département des Landes dans le contexte des crises d'influenza », p. 111.
- [11] **G. Kuntz-Simon et F. Madec**, « Genetic and antigenic evolution of swine influenza viruses in Europe and evaluation of their zoonotic potential », *Zoonoses Public Health*, vol. 56, n° 6□7, p. 310□325, août 2009, doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01236.x.
- [12] **E. D. Kilbourne**, « Influenza Pandemics of the 20th Century », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 12, n° 1, p. 9□14, janv. 2006, doi: 10.3201/eid1201.051254.
- [13] **T. K. Mak, P. Mangtani, J. Leese, J. M. Watson, et D. Pfeifer**, « Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 8, n° 1, p. 44□52, janv. 2008, doi: 10.1016/S1473-3099(07)70311-0.
- [14] **M. B. Rothberg, S. D. Haessler, et R. B. Brown**, « Complications of viral influenza », *Am. J. Med.*, vol. 121, n° 4, p. 258□264, avr. 2008, doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
- [15] **S. A. Rasmussen, D. J. Jamieson, et J. S. Bresee**, « Pandemic influenza and **pregnant** women », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 14, n° 1, p. 95□100, janv. 2008, doi: 10.3201/eid1401.070667.
- [16] **J. W. Harris**, « INFLUENZA OCCURRING IN PREGNANT WOMEN: A STATISTICAL STUDY OF THIRTEEN HUNDRED AND FIFTY CASES », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 72, n° 14, p. 978□980, avr. 1919, doi: 10.1001/jama.1919.02610140008002.
- [17] **J. W. Nuzum, I. Pilot, F. H. Stangl, et B. E. Bonar**, « PANDEMIC INFLUENZA AND PNEUMONIA IN A LARGE CIVIL HOSPITAL », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 71, n° 19, p. 1562□1565, nov. 1918, doi: 10.1001/jama.1918.26020450009011a.
- [18] **D. W. Freeman et A. Barno**, « Deaths from Asian influenza associated with pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 78, p. 1172□1175, déc. 1959, doi: 10.1016/0002-9378(59)90570-8.

- [19] **J. W. Nuzum, I. Pilot, F. H. Stangl, et B. E. Bonar**, « 1918 pandemic influenza and pneumonia in a large civil hospital », *IMJ Ill. Med. J.*, vol. 150, n° 6, p. 612-616, déc. 1976.
- [20] **J. M. Hardy, E. N. Azarowicz, A. Mannini, D. N. Medearis, et R. E. Cooke**, « The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy, Baltimore, 1957-1958 », *Am. J. Public Health Nations Health*, vol. 51, p. 1182-1188, août 1961, doi: 10.2105/ajph.51.8.1182.
- [21] **A. E. Fiore et al.**, « Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007 », *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.*, vol. 56, n° RR-6, p. 1-54, juill. 2007.
- [22] **K. M. Neuzil, G. W. Reed, E. F. Mitchel, L. Simonsen, et M. R. Griffin**, « Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 148, n° 11, p. 1094-1102, déc. 1998, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009587.
- [23] **J. P. Mullooly, W. H. Barker, et T. F. Nolan**, « Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. », *Public Health Rep.*, vol. 101, n° 2, p. 205-211, 1986.
- [24] **S. Cox, S. F. Posner, M. McPheeters, D. J. Jamieson, A. P. Kourtis, et S. Meikle**, « Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season », *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, n° 6, p. 1315-1322, juin 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000218702.92005.bb.
- [25] « Réseau Sentinelles > France > Accueil ». <https://www.sentiweb.fr/> (consulté le janv. 06, 2021).
- [26] **SPF**, « Bulletin épidémiologique grippe, semaine 15. Saison 2017-2018. » /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/bulletin-epidemiologique-grippe-semaine-15.-saison-2017-2018 (consulté le janv. 06, 2021).

- [27] **HCSP**, « Grippe saisonnière. Recommandation d'utilisation des antiviraux », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, mars 2015. Consulté le: janv. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=482>.
- [28] **V. W. Y. Wong, B. J. Cowling, et A. E. Aiello**, « Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis », *Epidemiol. Infect.*, vol. 142, n° 5, p. 922-932, mai 2014, doi: 10.1017/S095026881400003X.
- [29] **M. Bouscambert, M. Valette, et B. Lina**, « Rapid bedside tests for diagnosis, management, and prevention of nosocomial influenza », *J. Hosp. Infect.*, vol. 89, n° 4, p. 314-318, avr. 2015, doi: 10.1016/j.jhin.2014.12.017.
- [30] **M. B. Duchamp et al.**, « Pandemic A(H1N1)2009 influenza virus detection by real time RT-PCR: is viral quantification useful? », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 16, n° 4, p. 317-321, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03169.x.
- [31] **M. E. Quiñones-Mateu, S. Avila, G. Reyes-Teran, et M. A. Martinez**, « Deep sequencing: becoming a critical tool in clinical virology », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 61, n° 1, p. 9-19, sept. 2014, doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.013.
- [32] « Cespharm - Campagne de vaccination antigrippale : sensibilisez les personnes à risque ». <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Campagne-de-vaccination-antigrippale-sensibilisez-les-personnes-a-risque> (consulté le janv. 07, 2021).
- [33] **A. D. Langmuir**, « Guillain-Barré syndrome: the swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976-77: preliminary communication. », *J. R. Soc. Med.*, vol. 72, n° 9, p. 660-669, sept. 1979.
- [34] **S. Black et al.**, « Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 374, n° 9707, p. 2115-2122, déc. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61877-8.

- [35] **P. A. Gross, A. W. Hermogenes, H. S. Sacks, J. Lau, et R. A. Levandowski**, « The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature », *Ann. Intern. Med.*, vol. 123, n° 7, p. 518-527, oct. 1995, doi: 10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008.
- [« Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8106, p. 33-35, janv. 1979, doi: 10.1016/s0140-6736(79)90468-9.
- [37] **W. A. Keitel, T. R. Cate, R. B. Couch, L. L. Huggins, et K. R. Hess**, « Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period », *Vaccine*, vol. 15, n° 10, p. 1114-1122, juill. 1997, doi: 10.1016/s0264-410x(97)00003-0.
- [38] **A. E. Ahmed, K. G. Nicholson, et J. S. Nguyen-Van-Tam**, « Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 346, n° 8975, p. 591-595, sept. 1995, doi: 10.1016/s0140-6736(95)91434-x.
- [39] **O. Anselem, D. Floret, V. Tsatsaris, F. Goffinet, et O. Launay**, « Grippe au cours de la grossesse », *Presse Médicale*, vol. 42, n° 11, Art. n° 11, 2013, Consulté le: nov. 04, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://cyberleninka.org/article/n/262708>.
- [40] **D. J. Jamieson, R. N. Theiler, et S. A. Rasmussen**, « Emerging infections and pregnancy », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 12, n° 11, p. 1638-1643, nov. 2006, doi: 10.3201/eid1211.060152.
- [41] **R. W. Lieberman, N. Bagdasarian, D. Thomas, et C. Van De Ven**, « Seasonal Influenza A (H1N1) Infection in Early Pregnancy and Second Trimester Fetal Demise », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 17, n° 1, p. 107-109, janv. 2011, doi: 10.3201/eid1701.091895.
- [42] **A. Bal et al.**, « Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009-2010 », *Histopathology*, vol. 60, n° 2, p. 326-335, janv. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04081.x.

- [43] **T. Gabas, M. Leruez-Ville, D. Le Mercier, O. Lortholary, M. Lecuit, et C. Charlier**, « Grippe et grossesse », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 6, p. 639-646, juin 2015, doi: 10.1016/j.lpm.2015.04.012.
- [44] **W. H. Goodnight et D. E. Soper**, « Pneumonia in pregnancy », *Crit. Care Med.*, vol. 33, n° 10 Suppl, p. S390-397, oct. 2005, doi: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66.
- [45] **L. Dodds et al.**, « Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women », *CMAJ Can. Med. Assoc. J.*, vol. 176, n° 4, p. 463-468, févr. 2007, doi: 10.1503/cmaj.061435.
- [46] **V. R. Laibl et J. S. Sheffield**, « Influenza and pneumonia in pregnancy », *Clin. Perinatol.*, vol. 32, n° 3, p. 727-738, sept. 2005, doi: 10.1016/j.clp.2005.04.009.
- [47] **D. J. Jamieson et al.**, « H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 374, n° 9688, p. 451-458, août 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
- [48] **B. M. J. P. Group**, « Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study », *BMJ*, vol. 340, mars 2010, doi: 10.1136/bmj.c1279.
- [49] **J. K. Louie, M. Acosta, D. J. Jamieson, et M. A. Honein**, « Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 1, p. 27-35, janv. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0910444.
- [50] « Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 20, p. 1925-1934, nov. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0908481.
- [51] **A. M. Siston et al.**, « Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States », *JAMA*, vol. 303, n° 15, p. 1517-1525, avr. 2010, doi: 10.1001/jama.2010.479.

- [52] **P. Mortimer**, « Influenza-related Death Rates for Pregnant Women », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 12, p. 1805-1806, déc. 2006, doi: 10.3201/eid1211.061071.
- [53] **L. Yates et al.**, « Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant », *Health Technol. Assess. Winch. Engl.*, vol. 14, n° 34, p. 109-182, juill. 2010, doi: 10.3310/hta14340-02.
- [54] **G. Dubar et al.**, « French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women », *PloS One*, vol. 5, n° 10, oct. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0013112.
- [55] **K. M. Neuzil, M. R. Griffin, et W. Schaffner**, « Influenza vaccine: issues and opportunities », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 15, n° 1, p. 123-141, ix, mars 2001, doi: 10.1016/s0891-5520(05)70271-3.
- [56] **P. D. Griffiths, C. J. Ronalds, et R. B. Heath**, « A prospective study of influenza infections during pregnancy », *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 34, n° 2, p. 124-128, juin 1980, doi: 10.1136/jech.34.2.124.
- [57] **W. L. Irving et al.**, « Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 107, n° 10, p. 1282-1289, oct. 2000, doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11621.x.
- [58] **D. J. Jamieson, S. A. Rasmussen, T. M. Uyeki, et C. Weinbaum**, « Pandemic influenza and pregnancy revisited: lessons learned from 2009 pandemic influenza A (H1N1) », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, n° 6 Suppl 1, p. S1-3, juin 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.010.
- [59] **A. A. Creanga et al.**, « Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women », *Obstet. Gynecol.*, vol. 115, n° 4, p. 717-726, avr. 2010, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d57947.

- [60] **O. Launay et al.**, « Low Rate of Pandemic A/H1N1 2009 Influenza Infection and Lack of Severe Complication of Vaccination in Pregnant Women: A Prospective Cohort Study », *PLOS ONE*, vol. 7, n° 12, p. e52303, déc. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0052303.
- [61] **O. Anselem et al.**, « [Measles and pregnancy] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 40, n° 11, p. 1001-1007, nov. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.002.
- [62] **D. H. Yawn, J. C. Pyette, J. M. Joseph, S. L. Eichler, et R. Garcia-Bunuel**, « Transplacental transfer of influenza virus », *JAMA*, vol. 216, n° 6, p. 1022-1023, mai 1971.
- [63] **J. A. McGregor, J. C. Burns, M. J. Levin, B. Burlington, et G. Meiklejohn**, « Transplacental passage of influenza A/Bangkok (H3N2) mimicking amniotic fluid infection syndrome », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 149, n° 8, p. 856-859, août 1984, doi: 10.1016/0002-9378(84)90604-5.
- [64] « Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study | The BMJ ». <https://www.bmj.com/content/342/bmj.d3214> (consulté le nov. 04, 2020).
- [65] **B. Donner, V. Niranjana, et G. Hoffmann**, « Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data », *Drug Saf.*, vol. 33, n° 8, p. 631-642, août 2010, doi: 10.2165/11536370-000000000-00000.
- [66] **C. V. Sumaya et R. S. Gibbs**, « Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant », *J. Infect. Dis.*, vol. 140, n° 2, p. 141-146, août 1979, doi: 10.1093/infdis/140.2.141.
- [67] **J. A. Englund**, « Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience », *Vaccine*, vol. 21, n° 24, p. 3460-3464, juill. 2003, doi: 10.1016/S0264-410X(03)00351-7.

- [68] « **Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St Geme JW Jr.** Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive anti- body protection in young infants. *J Clin Microbiol* 1979;10(2):184-7. »
- [69] **J. A. Englund, I. N. Mbawuike, H. Hammill, M. Cline Holleman, B. D. Baxter, et W. Paul Glezen,** « Maternal Immunization with Influenza or Tetanus Toxoid Vaccine for Passive Antibody Protection in Young Infants », *J. Infect. Dis.*, vol. 168, n° 3, p. 647-656, 1993.
- [70] **R. Pd, A. Em, et S. Pa,** « Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 6, n° 4, p. 398-403, avr. 1987, doi: 10.1097/00006454-198704000-00011.
- [71] **Y. Honda-Okubo, A. Kolpe, L. Li, et N. Petrovsky,** « A Single Immunization with Inactivated H1N1 Influenza Vaccine Formulated With Delta Inulin Adjuvant (Advax™) Overcomes Pregnancy-Associated Immune Suppression and Enhances Passive Neonatal Protection », *Vaccine*, vol. 32, n° 36, p. 4651-4659, août 2014, doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.057.
- [72] **M. C. Steinhoff et al.,** « Influenza immunization in pregnancy--antibody responses in mothers and infants », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 17, p. 1644-1646, avr. 2010, doi: 10.1056/NEJMc0912599.
- [73] « **Immunogenicity and Clinical Efficacy of Influenza Vaccination in Pregnancy. - Abstract - Europe PMC** ». <https://europepmc.org/article/med/26089824> (consulté le oct. 21, 2020).
- [74] « **PRIME PubMed** | Low rate of pandemic A/H1N1 2009 influenza infection and lack of severe complication of vaccination in pregnant women: a prospective cohort study ». [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/23300637/Low\\_rate\\_of\\_pandemic\\_A/H1N1\\_2009\\_influenza\\_infection\\_and\\_lack\\_of\\_severe\\_complication\\_of\\_vaccination\\_in\\_pregnant\\_women:\\_a\\_prospective\\_cohort\\_study\\_](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/23300637/Low_rate_of_pandemic_A/H1N1_2009_influenza_infection_and_lack_of_severe_complication_of_vaccination_in_pregnant_women:_a_prospective_cohort_study_) (consulté le oct. 21, 2020).

- [75] **J. P. van den Berg, E. a. M. Westerbeek, F. R. M. van der Klis, G. a. M. Berbers, et R. M. van Elburg**, « Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature », *Early Hum. Dev.*, vol. 87, n° 2, p. 67□72, févr. 2011, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.
- [76] **F. M. Munoz et al.**, « Safety of influenza vaccination during pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 192, n° 4, p. 1098□1106, avr. 2005, doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.019.
- [77] **F. Ek et al.**, « Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 160, n° 12, p. 1277□1283, déc. 2006, doi: 10.1001/archpedi.160.12.1277.
- [78] **P. D. Tamma, K. A. Ault, C. del Rio, M. C. Steinhoff, N. A. Halsey, et S. B. Omer**, « Safety of influenza vaccination during pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 201, n° 6, p. 547□552, déc. 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.034.
- [79] **K. Zaman et al.**, « Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants », *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, n° 15, p. 1555□1564, oct. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0708630.
- [80] « Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. - Abstract - Europe PMC ». <https://europepmc.org/article/med/15311370> (consulté le oct. 21, 2020).
- [81] **J. A. Singleton, J. C. Lloyd, G. T. Mootrey, M. E. Salive, et R. T. Chen**, « An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. VAERS Working Group », *Vaccine*, vol. 17, n° 22, p. 2908□2917, juill. 1999, doi: 10.1016/s0264-410x(99)00132-2.
- [82] « **IDSA: Flu Vaccine Benefits Moms and Babies** », oct. 29, 2009. <https://www.medpagetoday.org/meetingcoverage/idsa/16702> (consulté le janv. 08, 2021).

- [83] **J. M. Puck, W. P. Glezen, A. L. Frank, et H. R. Six**, « Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody », *J. Infect. Dis.*, vol. 142, n° 6, p. 844-849, déc. 1980, doi: 10.1093/infdis/142.6.844.
- [84] **P. Wutzler, R. Schmidt-Ott, H. Hoyer, et A. Sauerbrei**, « Prevalence of influenza A and B antibodies in pregnant women and their offspring », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 46, n° 2, p. 161-164, oct. 2009, doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.024.
- [85] « Seasonal Flu Vaccine for Pregnant Mothers Protects Infants », *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/711576> (consulté le avr. 21, 2021).
- [86] **I. Benowitz, D. B. Esposito, K. D. Gracey, E. D. Shapiro, et M. Vázquez**, « Influenza Vaccine Given to Pregnant Women Reduces Hospitalization Due to Influenza in Their Infants », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 51, n° 12, p. 1355-1361, déc. 2010, doi: 10.1086/657309.
- [87] « Haut Conseil Santé Publique. Recommandations sur la vaccination contre le virus A (H1N1)v au 2/10/2009 - Recherche Google ». [https://www.google.com/search?q=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique.+Recommandations+sur+la+vaccination+contre+le+virus+A+%28H1N1%29v+au+2%2F10%2F2009&sxsrf=ALeKk01CnFy\\_etfvF4NZyuppo7xqGDSvtg%3A1619396146436&source=hp&ei=MgaGYKHGYGMeaa8Oor6AB&iflsig=AINFCbYAAAAAYIYUQu\\_FM-a-5LRo7KKWwhzZZKseVwE&oq=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique.+Recommandations+sur+la+vaccination+contre+le+virus+A+%28H1N1%29v+au+2%2F10%2F2009&gs\\_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQ\\_SdY\\_Sdgwy1oAHAAeACAAQCIAQCSAQCYAQ CgAQKgAQGqAQdnd3Mtd2l6&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwihubrg0JrwAhVHzRoKHUPUCxQQ4dUDCAc&uact=5](https://www.google.com/search?q=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique.+Recommandations+sur+la+vaccination+contre+le+virus+A+%28H1N1%29v+au+2%2F10%2F2009&sxsrf=ALeKk01CnFy_etfvF4NZyuppo7xqGDSvtg%3A1619396146436&source=hp&ei=MgaGYKHGYGMeaa8Oor6AB&iflsig=AINFCbYAAAAAYIYUQu_FM-a-5LRo7KKWwhzZZKseVwE&oq=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique.+Recommandations+sur+la+vaccination+contre+le+virus+A+%28H1N1%29v+au+2%2F10%2F2009&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQ_SdY_Sdgwy1oAHAAeACAAQCIAQCSAQCYAQ CgAQKgAQGqAQdnd3Mtd2l6&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwihubrg0JrwAhVHzRoKHUPUCxQQ4dUDCAc&uact=5) (consulté le avr. 26, 2021).









- [88] « Haut Conseil Santé Publique: vaccination contre le virus A (H1N1)v chez les femmes enceintes au 28/10/09. - Recherche Google ». [https://www.google.com/search?q=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique%3A+vaccination+contre+le+virus+A+\(H1N1\)v+chez+les+femmes+enceintes+au+28%2F10%2F09.&rlz=1C5CHFA\\_enMA909MA909&oq=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique%3A+vaccination+contre+le+virus+A+\(H1N1\)v+chez+les+femmes+enceintes+au+28%2F10%2F09.&aqs=chrome.0.69i59.980j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique%3A+vaccination+contre+le+virus+A+(H1N1)v+chez+les+femmes+enceintes+au+28%2F10%2F09.&rlz=1C5CHFA_enMA909MA909&oq=Haut+Conseil+Sant%C3%A9+Publique%3A+vaccination+contre+le+virus+A+(H1N1)v+chez+les+femmes+enceintes+au+28%2F10%2F09.&aqs=chrome.0.69i59.980j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8) (consulté le avr. 26, 2021).
- [89] **T. Tsai, M. H. Kyaw, D. Novicki, P. Nacci, S. Rai, et R. Clemens**, « Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy--a retrospective analysis », *Vaccine*, vol. 28, n° 7, p. 1877-1880, févr. 2010, doi: 10.1016/j.vaccine.2009.11.077.
- [90] **Institute of Medicine (US) Immunization Safety Review Committee**, *Immunization Safety Review: Vaccines and Autism*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2004.
- [91] **S. Parker, J. Todd, B. Schwartz, et L. Pickering**, « Thimerosal-Containing Vaccines and Autistic Spectrum Disorder: A Critical Review of Published Original Data », *Pediatrics*, vol. 115, n° 1, p. 200-200, janv. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-2402.
- [92] **W. W. Thompson et al.**, « Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, n° 13, p. 1281-1292, sept. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071434.
- [93] « **OMS | Thiomersal et vaccins : questions et réponses** », *WHO*. [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/thiomersal/questions/fr/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/questions/fr/) (consulté le janv. 08, 2021).
- [94] **C. for B. E. and Research**, « Thimerosal and Vaccines », *FDA*, mai 2019, Consulté le: janv. 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/thimerosal-and-vaccines>.

- [95] « **THIOMERSAL - ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/THIOMERSAL> (consulté le janv. 08, 2021).
- [96] **M. E. Greenberg et al.**, « Response to a Monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 25, p. 2405-2413, déc. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0907413.
- [97] « Initial Results Show Pregnant Women Mount Strong Immune Response to One Dose of 2009 H1N1 Flu Vaccine », *National Institutes of Health (NIH)*, sept. 28, 2015. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/initial-results-show-pregnant-women-mount-strong-immune-response-one-dose-2009-h1n1-flu-vaccine> (consulté le janv. 08, 2021).
- [98] « Pandemic Influenza | Pandemic Influenza (Flu) | CDC », mai 12, 2020. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/index.htm> (consulté le avr. 26, 2021).
- [99] **K. Goodman, S. B. Mossad, G. B. Taksler, J. Emery, S. Schramm, et M. B. Rothberg**, « Impact of video education on influenza vaccination in pregnancy », *J. Reprod. Med.*, vol. 60, n° 11-12, p. 471-479, 2015.
- [100] **A. Nougairède et al.**, « Point of Care Strategy for Rapid Diagnosis of Novel A/H1N1 Influenza Virus », *PLoS ONE*, vol. 5, n° 2, p. e9215, févr. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0009215.

# Serment d'Hippocrate



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

-  Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
-  Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
-  Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
-  Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
-  Les médecins seront mes frères.*
-  Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
-  Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
-  Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.

وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول.

وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.

وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 190

سنة : 2021

## الإنفلونزا والحمل

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة خولة الصبار

المزودة في 24 يونيو 1994 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : المرأة الحامل؛ الزكام؛ المناعة؛ أوسيلتاميفير؛ مسحة بلعمية؛

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية