

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2012

THESE N° : 58

GRIPPE PANDEMIQUE A(H1N1)2009 :
CARACTERISTIQUES EPIDEMIO-CLINIQUES ET
ROLE DU LABORATOIRE DE BIOSECURITE DE
NIVEAU 3 DE L'HOPITAL MILITAIRE
D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

M^{lle} HIND LARIBIA

Née le 19 juillet 1987 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Grippe A(H1N1)2009 - Pandémie - Clinique - Diagnostic moléculaire

MEMBRES DE JURY

Mme. W. EL MELLOUKI

Professeur de Parasitologie

Mr. I.LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Mr. B.E.LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Mr. M. RABHI

Professeur agrégé de Médecine interne

Mme. M. SEFFAR

Professeur agrégé de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | | |
| 45. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
52.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
53.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
54.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
56.	Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrie
57.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
58.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
59.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
60.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
61.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
62.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
63.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
65.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
67.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
68.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
70.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
71.	Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
72.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
73.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
75.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
76.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
77.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
78.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
79.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
80.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
81.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
82.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
83.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
84.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

85. Décembre 1992

86.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
87.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
88.	Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
89.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
90.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
91.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
93.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 96. Pr. FELLAT Rokaya
 97. Pr. GHAFIR Driss*
 98. Pr. JIDDANE Mohamed
 99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 100. Pr. TAGHY Ahmed
 101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen
 103. Pr. AL BAROUDI Saad
 104. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 105. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 106. Pr. BENJELLOUN Samir
 107. Pr. BEN RAIS Nozha
 108. Pr. CAOUI Malika
 109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Métaboliques
 110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 111. Pr. EL AOUDAD Rajae
 112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 113. Pr. EL HASSANI My Rachid
 114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 116. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 117. Pr. ESSAKALI Malika
 118. Pr. ETTAYEBI Fouad
 119. Pr. HADRI Larbi*
 120. Pr. HASSAM Badredine
 121. Pr. IFRINE Lahssan
 122. Pr. JELTHI Ahmed
 123. Pr. MAHFOUD Mustapha
 124. Pr. MOUDENE Ahmed*
 125. Pr. OULBACHA Said
 126. Pr. RHRAB Brahim
 127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 128. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies

Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed*
 130. Pr. ABDELHAK M'barek
 131. Pr. BELAIDI Halima
 132. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 133. Pr. BENTAHILA Abdelali
 134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 136. Pr. CHAMI Ilham
 137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie

138. Pr. EL ABBADI Najia
 139. Pr. HANINE Ahmed*
 140. Pr. JALIL Abdelouahed
 141. Pr. LAKHDAR Amina
 142. Pr. MOUANE Nezha

Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

143. Pr. ABOUQUAL Redouane
 144. Pr. AMRAOUI Mohamed
 145. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 146. Pr. BARGACH Samir
 147. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
 148. Pr. BENZAOUZ Mustapha
 149. Pr. CHAARI Jilali*
 150. Pr. DIMOU M'barek*
 151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 152. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 154. Pr. FERHATI Driss
 155. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

156. Pr. HDA Abdelhamid*
 157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
 158. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 159. Pr. MANSOURI Aziz
 160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 161. Pr. RZIN Abdelkader*
 162. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

164. Pr. AMIL Touriya*
 165. Pr. BELKACEM Rachid
 166. Pr. BELMAHI Amin
 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 170. Pr. GAOUZI Ahmed
 171. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 174. Pr. MOULINE Soumaya
 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 176. Pr. OUZEDDOUN Naima
 177. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 179. Pr. BEN AMAR Abdesslem

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale

180. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 181. Pr. BIROUK Nazha
 182. Pr. BOULAICH Mohamed
 183. Pr. CHAOUIR Souad*
 184. Pr. DERRAZ Said
 185. Pr. ERREIMI Naima
 186. Pr. FELLAT Nadia
 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 188. Pr. HAIMEUR Charki*
 189. Pr. KANOUNI NAWAL
 190. Pr. KOUTANI Abdellatif
 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 193. Pr. NAZI M'barek*
 194. Pr. OUAHABI Hamid*
 195. Pr. SAFI Lahcen*
 196. Pr. TAOUFIQ Jallal
 197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA
 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 200. Pr. ALOUANE Mohammed*
 201. Pr. BENOMAR ALI
 202. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 203. Pr. ER RIHANI Hassan
 204. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 205. Pr. KABBAJ Najat
 206. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*
 208. Pr. KHATOURI ALI*
 209. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*
 211. Pr. AIT OUMAR Hassan
 212. Pr. BENCHERIF My Zahid
 213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 215. Pr. CHAOUI Zineb
 216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 218. Pr. EL FTOUH Mustapha
 219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 220. Pr. EL OTMANYAzzedine
 221. Pr. GHANNAM Rachid

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

- 222. Pr. HAMMANI Lahcen
- 223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 224. Pr. ISMAILI Hassane*
- 225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 227. Pr. TACHINANTE Rajae
- 228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

- 229. Pr. AIDI Saadia
- 230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 231. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 232. Pr. BENAMR Said
- 233. Pr. BENCHEKROUN Nabih
- 234. Pr. CHERTI Mohammed
- 235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 236. Pr. EL HASSANI Amine
- 237. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 238. Pr. EL KHADER Khalid
- 239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 241. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 242. Pr. LACHKAR Azzouz
- 243. Pr. LAHLOU Abdou
- 244. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 245. Pr. MAHASSINI Najat
- 246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 247. Pr. NASSIH Mohamed*
- 248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-
 Neurologie

Décembre 2001

- 249. Pr. ABABOU Adil
- 250. Pr. AOUAD Aicha
- 251. Pr. BALKHI Hicham*
- 252. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 253. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 254. Pr. BENAMAR Loubna
- 255. Pr. BENAMOR Jouda
- 256. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 257. Pr. BENNANI Rajae
- 258. Pr. BENOACHANE Thami
- 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 260. Pr. BERRADA Rachid
- 261. Pr. BEZZA Ahmed*
- 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 264. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 265. Pr. CHAT Latifa

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie

266. Pr. CHELLAOUI Mounia
 267. Pr. DAALI Mustapha*
 268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 269. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 270. Pr. EL HIJRI Ahmed
 271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 272. Pr. EL MADHI Tarik
 273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 274. Pr. EL OUNANI Mohamed
 275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 276. Pr. ETTAIR Said
 277. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 278. Pr. GOURINDA Hassan
 279. Pr. HRORA Abdelmalek
 280. Pr. KABBAJ Saad
 281. Pr. KABIRI EL Hassane*
 282. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 283. Pr. LEKEHAL Brahim
 284. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 285. Pr. MEDARHRI Jalil
 286. Pr. MIKDAME Mohammed*
 287. Pr. MOHSINE Raouf
 288. Pr. NABIL Samira
 289. Pr. NOUINI Yassine
 290. Pr. OUALIM Zouhir*
 291. Pr. SABBAH Farid
 292. Pr. SEFIANI Yasser
 293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 294. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 296. Pr. AMEUR Ahmed *
 297. Pr. AMRI Rachida
 298. Pr. AOURARH Aziz*
 299. Pr. BAMOU Youssef *
 300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 301. Pr. BENBOUAZZA Karima
 302. Pr. BENZEKRI Laila
 303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 304. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 305. Pr. BICHA Mohamed Zakariya
 306. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 307. Pr. CHKIRATE Bouchra
 308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 310. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 311. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 312. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 315. Pr. HADDOUR Leila
 316. Pr. HAJJI Zakia
 317. Pr. IKEN Ali
 318. Pr. ISMAEL Farid
 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 320. Pr. KRIOULE Yamina
 321. Pr. LAGHMARI Mina
 322. Pr. MABROUK Hfid*
 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 327. Pr. OUJILAL Abdelilah
 328. Pr. RACHID Khalid *
 329. Pr. RAISS Mohamed
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 331. Pr. RHOU Hakima
 332. Pr. SIAH Samir *
 333. Pr. THIMOU Amal
 334. Pr. ZENTAR Aziz*
 335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
 337. Pr. AMRANI Mariam
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 342. Pr. BOULAADAS Malik
 faciale
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 344. Pr. CHAGAR Belkacem*
 345. Pr. CHERRADI Nadia
 346. Pr. EL FENNI Jamal*
 347. Pr. EL HANCHI ZAKI
 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 350. Pr. HACHI Hafid
 351. Pr. JABOUIRIK Fatima
 352. Pr. KARMANE Abdelouahed
 353. Pr. KHABOUZE Samira
 354. Pr. KHARMAZ Mohamed
 355. Pr. LEZREK Mohammed*
 356. Pr. MOUGHIL Said

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

357. Pr. NAOUMI Asmae* Ophtalmologie
 358. Pr. SAADI Nozha Gynécologie Obstétrique
 359. Pr. SASSENOU ISMAIL* Gastro-Entérologie
 360. Pr. TARIB Abdelilah* Pharmacie Clinique
 361. Pr. TIJAMI Fouad Chirurgie Générale
 362. Pr. ZARZUR Jamila Cardiologie

Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah Chirurgie Réparatrice et Plastique
 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* Chirurgie Générale
 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid Microbiologie
 366. Pr. ALLALI Fadoua Rhumatologie
 367. Pr. AMAR Yamama Néphrologie
 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah Ophtalmologie
 369. Pr. AZIZ Noureddine* Radiologie
 370. Pr. BAHIRI Rachid Rhumatologie
 371. Pr. BARKAT Amina Pédiatrie
 372. Pr. BENHALIMA Hanane Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 373. Pr. BENHARBIT Mohamed Ophtalmologie
 374. Pr. BENYASS Aatif Cardiologie
 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani Ophtalmologie
 376. Pr. BOUKLATA Salwa Radiologie
 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed Ophtalmologie
 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim* Biophysique
 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina Microbiologie
 380. Pr. HAJJI Leila Cardiologie
 381. Pr. HESSISSEN Leila Pédiatrie
 382. Pr. JIDAL Mohamed* Radiologie
 383. Pr. KARIM Abdelouahed Ophtalmologie
 384. Pr. KENDOOUSSI Mohamed* Cardiologie
 385. Pr. LAAROUSSI Mohamed Chirurgie Cardio-vasculaire
 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed Parasitologie
 387. Pr. NIAMANE Radouane* Rhumatologie
 388. Pr. RAGALA Abdelhak Gynécologie Obstétrique
 389. Pr. SBIHI Souad Histo-Embryologie Cytogénétique
 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam Ophtalmologie
 391. Pr. ZERAIDI Najja Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* Rhumatologie
 424. Pr. AFIFI Yasser Dermatologie
 425. Pr. AKJOUJ Said* Radiologie
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra Dermatologie
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* Hématologie
 428. Pr. BENCHEIKH Razika O.R.L
 429. Pr. BIYI Abdelhamid* Biophysique
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie - Pédiatrique
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* Chirurgie Cardio - Vasculaire

432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *

- Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

- Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne

478. Pr. MRABET Mustapha *	hygiène	Médecine préventive santé publique et
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *		Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame		Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *		Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *		Virologie
483. Pr. GANA Rachid		Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *		Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira		Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine		Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria		Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *		ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra		Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain		Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *		Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila		Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima		Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *		Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *		Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima		Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *	*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes		Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *		Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *		Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa		Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *		Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen		Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *		Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *		Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar		Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal		Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *		Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *		Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal		Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid		Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *		Hématologie biologique

Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- | | | |
|-----|---------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* ***Enseignants Militaires***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, Le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse... ✍️

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne
sauraient exprimer ma
gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su
m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain
et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté
et ne jamais te décevoir.*

*Que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR AMIRA

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à ma vie
En témoignage de mon amour, et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A MON CHER FRÈRE MOUAD

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai
pour toi mon cher frère.*

*Tu es le frère idéal pour moi, qui m'a accompagné dans chaque
étape de ma vie. Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Merci pour tous, cher frère, merci pour votre soutien sans faille,
j'espère que tu trouves dans ce modeste travail le témoignage de
ma profonde reconnaissance pour tout ce que tu m'apportes et de
tout mon amour.*

*Que Dieu t'accorde une longue vie pleine de santé, de bonheur et
de réussite dans ta vie privée et professionnelle.*



Remerciements

*A Notre Maître et
Président de Thèse
Mme W. EL MELLOUKI
Professeur de Parasitologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider le jury de ce travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre
compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, chère maître, dans ce modeste travail,
l'expression de notre très haute considération et notre profonde
gratitude.*

A Notre Maître et
Rapporteur de Thèse
Mr .I .LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A Notre Maître et
Juge de Thèse
Mr .B.E. LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les
plus respectueux.*

A Notre Maître et

Juge de Thèse

Mr .M.RABHI

Professeur agrégé de Medecine interne

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

A Notre Maître et

Juge de Thèse

Mme .M.SEFFAR

Professeur agrégé de Microbiologie

*Nous sommes très honorés et très touchés, que vous ayez accepté
de siéger parmi les membres du jury de notre thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la
gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre
personne.*

*Veillez trouver chère maître dans ce travail, le témoignage de
nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde
gratitude.*

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Photo prise au cours de la pandémie de grippe espagnole	4
<i>Figure 2</i> : Structure du virus A(H1N1)2009	8
<i>Figure 3</i> : Origine des huit segments génomiques du virus A (H1N1) 2009	10
<i>Figure 4</i> : Comparaison phylogénétique entre l'hémagglutinine H1 de 1918 et 2009	13
<i>Figure 5</i> : Propagation mondiale du virus A(H1N1) 2009.....	15
<i>Figure 6</i> : Pourcentage des spécimens respiratoires positifs pour la grippe par zone de transmission.....	17
<i>Figure 7</i> : Technique de prélèvement nasopharyngé du virus A(H1N1)2009	27
<i>Figure 8</i> : Test de diagnostic rapide par immunochromatographie Sur membrane	34
<i>Figure 9</i> : Distribution des cas d'infection A(H1N1)2009 en fonction de l'âge.....	50
<i>Figure 10</i> : Evolution du nombre des cas d'infection à virus A(H1N1)2009 au cours de l'année 2009 (semaines 34 à 52) et l'année 2010(semaines 1 et 2).....	52
<i>Figure 11</i> : Amplification en one-step RT-PCR en temps réel des gènes cibles M2 et H1 d'un échantillon suspect.....	57
<i>Figure 12</i> : Amplification en one-step RT-PCR en temps réel du contrôle interne (CI : gène cellulaire = myostatine).....	58

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I</i> : Description des décès liés à la grippe A(H1N1)2009 en France métropolitaine, 20 avril 2010.....	19
<i>Tableau II</i> : Populations estimés à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A (H1N1)2009.....	21
<i>Tableau III</i> : Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge et le sexe.....	49
<i>Tableau IV</i> : Données cliniques des patients en fonction des résultats de la RT-PCR (* p < 0.05).....	54
<i>Tableau V</i> : Résultats de la RT-PCR (* p < 0.05).....	56
<i>Tableau VI</i> : Analyse comparative des signes cliniques de plusieurs séries.....	63

TABLE DES ABREVIATIONS

- ARN*** : Acide **R**ibonucléique
- ATU*** : Autorisations **T**emporaires d'**U**tilisation
- CDC***: Centers for **D**isease **C**ontrol and **P**revention
- CNR***: Centre National de **R**éférence
- DASRI*** : Déchets d'Activités de Soins à **R**isques **I**nfectieux
- DPO™***: Dual **P**riming **O**ligonucleotide
- ECMO***: Extracorporeal **M**embrane **O**xygenation
- EUA***: Emergency Use **A**uthorization
- FFP2***: Filtering **F**acepiece **P**articles
- GLY***: **G**lycine
- GROG*** : Groupes **R**égionaux d'**O**bservation de la **G**rippe
- HA*** : Hémagglutinine
- IFN*** : Interféron
- IgM*** : Immunoglobuline **M**
- INVS*** : Institut de **V**eille **S**anitaire
- IL*** : Interleukine
- M***: Matrice
- MDCK***: Madin-Darby **C**anine **K**idney
- NA***: Neuraminidase
- NP*** : Nucléoprotéine
- NS*** : Nucléoprotéine **S**tructural
- OMS*** : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

***PA* : Polymérase Acide**

***PB* : Polymérase Basic**

***RT-PCR* : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction**

***RVP* : Respiratory Viral Panel**

***SDRA* : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë**

***SPSS* : Statistical Package for the Social Sciences**

***TDR* : Test de Détection Rapide**

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Le virus de la grippe pandémique A (H1N1)2009	2
VIRUS DE LA GRIPPE A(H1N1)2009	
1.Perspectives historiques	3
1.1 . Pandémie 1918-1919 : la grippe espagnole A(H1N1)	3
1.2 Pandémie de 1957-58 : la grippe asiatique A(H2N2)	4
1.3 Pandémie de 1968-1970 : la grippe de Hong-Kong A(H3N2)	5
1.4 Réapparition du virus A(H1N1), la grippe russe de 1977	5
1.5 La menace de grippe aviaire	5
1.6 Leçons du passé.....	6
2.Caractéristiques virologiques de la grippe A(H1N1)2009	7
2.1. Structure du génome de la grippe A(H1N1)2009.....	7
2.2. Comparaison phylogénétique entre la grippe A(H1N1)2009 et la grippe de 1918	11
3.Caractéristiques épidémiologiques de la grippe A(H1N1)2009.	13
3.1. Modes de transmission	13
3.2. Historique de la propagation du virus A(H1N1) 2009 : Mars 2009-Août 2010 ..	14
3.3. Situation épidémiologique actuelle du virus A(H1N1)2009.....	16
3.4. Morbidité et mortalité du virus A(H1N1)2009	18
3.5. Age de survenue et répartition par sexe	20
3.6. Les sujets à risque de complications	20
4.Manifestations cliniques de la grippe A(H1N1)2009	21
4.1. Durée d'incubation et de contagion	21

4.2. Formes respiratoires	22
4.3. Formes non respiratoires	22
5.Méthodes du diagnostic virologique	23
5.1. Diagnostic direct	24
5.1.1. Précautions de manipulation	25
5.1.2. Réalisation des prélèvements	28
5.1.3. Acheminement des prélèvements.....	28
5.1.4. Méthodes de diagnostic direct.....	28
5.1.4.1. Diagnostic moléculaire.....	28
5.1.4.2. Diagnostic immunologique	33
1. Tests rapides immunochromatographiques et immunoenzymatiques.....	33
2. Méthodes d'immunofluorescence	35
5.1.4.3. Diagnostic par isolement en culture cellulaire	38
5.2. Diagnostic indirect : diagnostic sérologique.	38
6.Traitement.....	38
6.1.Traitement symptomatique.....	39
6.2. Les antiviraux spécifiques	39
6.3.Indications thérapeutiques.....	40
7.Prévention	41
7.1. Mesures d'hygiène	41
7.2. Traitement prophylactique	41
7.3. Surveillance épidémiologique.....	42
7.4. Vaccination	42
DEUXIEME PARTIE : Enquête rétrospective	43
1. Matériels et méthodes	44
1.1. Type, lieu et période de l'étude	45

1.2. Population d'étude.....	45
1.3. Méthodologie d'étude	45
1.3.1. Recueil des données	45
1.3.2. Diagnostic virologique	46
1.3.2.1. Réalisation des prélèvements	46
1.3.2.2. Acheminement des prélèvements.....	46
1.3.2.3. Méthodes de diagnostic	46
1.3.3. Analyse statistique.....	47
2.Résultats	49
2.1. Données épidémiologiques	49
2.1.1. Distribution des cas d'infection à virus A(H1N1)2009 en fonction de l'âge et le sexe	49
2.1.2. Evolution du nombre des cas d'infection à virus A(H1N1)2009.....	51
2.2. Données cliniques.....	53
2.3. Données du diagnostic virologique	55
3.Discussion	60
CONCLUSION	64
RESUME	
SUMMARY	
ملخص	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

La grippe est une infection respiratoire aiguë très contagieuse, provoquée par des virus appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae* et au genre *Influenzavirus*, qui comporte trois types A, B et C [1]. Seuls les types A et B peuvent être responsables d'épidémies de grippe voire même de pandémie pour le type A, alors que les virus de type C ne sont responsables que de cas de grippe sporadiques [2,3].

La nouvelle grippe pandémique est apparue en avril 2009 au Mexique. Elle est due à un nouveau virus Influenza A(H1N1)2009, totalement inédit, jamais identifié auparavant dans aucune espèce et résulte de réassortiments génétiques complexes [4,5].

Ce nouveau variant s'est avéré particulièrement contagieux et dès le 11 juin 2009, l'OMS annonçait le début de la pandémie grippale du XXI^{ème} siècle.

Au 28 avril 2010, plus de 214 pays avaient rapporté des cas confirmés d'infection par le virus Influenza A(H1N1)2009 dont 18.138 décès [6].

Au 12 juin 2009, le Maroc rapporte le premier cas d'infection par le virus A(H1N1)2009 chez un voyageur en provenance du Canada. Depuis cette date, le nombre de cas confirmés au Maroc n'a cessé d'augmenter pour atteindre 2890 cas avec 64 décès déclarés au 10 mars 2010.

Le Laboratoire de Recherche et de Biosécurité-P3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V(HMIMV) a été rapidement mis à contribution, pour le diagnostic virologique des infections à virus A(H1N1) 2009 aussi bien pour la collectivité civile que militaire.

Ce travail de thèse effectué au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, durant la période pandémique (01.06.2009 au 15.01.2010), a pour objectif de rapporter de façon rétrospective les caractéristiques épidémio-cliniques de la grippe A(H1N1) 2009 ainsi que les données du diagnostic virologique.

Première partie :

Le virus de la grippe pandémique

A(H1N1)2009

LE VIRUS DE LA GRIPPE A(H1N1)2009

1. Perspectives historiques [7,8]

La première référence à une épidémie virale d'une maladie respiratoire aigue, supposé «grippe » date d'il y a plus de 2000 ans. Depuis, de nombreux épisodes d'épidémies et pandémies ont été décrits.

Le virus de la grippe de type A a été isolé chez le porc en 1930 aux Etats-Unis puis chez l'humain en 1933 en Grande Bretagne.

Le XXème siècle a connu de nombreuses épidémies grippales mais a été marqué par trois pandémies liées à des gripes A. L'histoire du virus H1N1 commence en 1918, avec son apparition simultanée chez l'homme et le porc.

1.1. Pandémie 1918-1919 : la grippe espagnole A(H1N1) [9]

En 1918-1919, faisant suite à la première guerre mondiale, la grippe « espagnole » A(H1N1) a été responsable de 40 à 50 millions de morts. Il s'agit de l'épisode le plus meurtrier de l'histoire causé par une maladie infectieuse, avec un taux de mortalité supérieur à 2,5%. Elle doit son nom aux publications espagnoles de l'époque, non soumises à la censure.

Cette pandémie a été exceptionnelle tant sur le plan de son extension mondiale que sur sa contagiosité et son pouvoir pathogène.

Cette pandémie a évolué en trois phases successives débutant au printemps 1918 et sévissant de nouveau à l'automne puis au printemps suivant. La diffusion de la grippe a été très rapide et a touché de nombreux sujets jeunes sans antécédents.

Il est difficile d'expliquer sa particulière gravité en raison du peu de publications de l'époque. Les décès survenaient plutôt tardivement et les surinfections bactériennes ont été incriminées. Néanmoins, des cas de pneumonies virales primaires ont été décrits, caractérisés par une hémorragie pulmonaire massive, responsables de décès précoces.

La figure 1 présente une photo d'un hôpital bondé lors de l'épidémie de grippe espagnole.



Figure 1 : Photo prise au cours de la pandémie de grippe espagnole [10]

Entre 1918 et 1930, les formes de grippe porcine et la forme humaine ont divergé. En 1947, un nouveau virus A(H1N1) est apparu, différent des précédents par des modifications sur le site antigénique de l'hémagglutinine. Le vaccin saisonnier contre la grippe ne conférait alors aucune protection, l'épidémie a été sévère.

1.2. Pandémie de 1957-58 : la grippe asiatique A(H2N2) [8]

En 1957-1958, le sous type A(H1N1) disparut brutalement et laissa place à une pandémie de grippe A(H2N2), dite « grippe asiatique », émergeant dans la province chinoise de la ville de Koueicho, causant environ 2 à 3 millions de décès dans le monde. La majorité des décès a été notée chez les personnes âgées et les très jeunes enfants. Le nouveau variant du virus A, issu du réassortiment entre le sous type H1N1 circulant et un virus d'origine aviaire, possédait une hémagglutinine et une neuraminidase totalement différentes de celles de la souche précédente, sévissant depuis 1947. Cette nouvelle pandémie a atteint le monde entier en 6 mois et s'est caractérisée par la sévérité des formes graves. La notion « d'œdème aigu grippal », véritable «

poumon blanc », responsable de grippe maligne chez des patients dépourvus de cardiopathie gauche a été évoquée et confirmée par l'anatomo-pathologie.

1.3. Pandémie de 1968-1970 : la grippe de Hong-Kong A(H3N2) [9]

En 1968-1970, une pandémie de grippe A, cette fois-ci de sous-type A(H3N2) est survenue avec pour point de départ Hong Kong. Elle a été caractérisée par une lente évolution de l'automne 1968 à janvier 1970. La moindre sévérité de cette pandémie s'expliquait par l'amélioration des conditions de prise en charge des malades. Le nombre le plus important de décès a été observé chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Le nombre de décès a été estimé à environ 1 million. C'est au cours de cette pandémie que les autorités internationales dont l'OMS ont pris conscience de l'importance d'un réseau de surveillance et d'une campagne de vaccination antigrippale. Ces pandémies surviennent régulièrement et font partie du cycle du virus chez l'homme dû à l'apparition de nouveau variant dans une population non immune.

1.4. Réapparition du virus A(H1N1), la grippe russe de 1977[9]

En 1976, le virus A(H1N1) réapparut à Fort Dix dans le New Jersey dans un camp militaire. Puis en 1977, une épidémie de grippe à virus A(H1N1) strictement identique au virus A(H1N1) isolé lors de la pandémie de 1957, s'est déclenchée dans le nord de la Chine. La règle qui voulait qu'un sous type chasse le précédent, par pression de sélection, n'a pas été vérifiée en 1977. Depuis cette date circulent 3 souches virales : la souche A(H3N2), la souche A(H1N1) et des souches de grippe B. Les vaccins antigrippaux sont d'ailleurs trivalents depuis 1977. Depuis 1968, date de l'émergence de la dernière pandémie, il n'a pas été noté de cassure antigénique mais seulement des glissements responsables d'épidémie, jusqu'à l'apparition en 2009 d'une souche A(H1N1)2009 issue d'un réassortiment génétique.

1.5. La menace de grippe aviaire [11]

Le virus grippal A(H5N1) touchant habituellement les oiseaux s'est manifesté pour la première fois chez l'Homme à Hong-Kong en 1997. Cette souche, d'origine strictement aviaire, a la capacité de se transmettre directement des oiseaux à l'Homme et provoque une pneumonie virale primaire dont la mortalité est élevée. En 2003, le virus s'est de nouveau brutalement et massivement manifesté dans la population aviaire en Corée du Sud puis s'est

propagé vers l'Europe et l'Afrique faisant craindre une menace pandémique pour l'Homme. Néanmoins la transmission interhumaine est restée limitée, touchant surtout les personnes en contact étroit avec des volailles. Le niveau d'alerte pandémique est actuellement en phase 3. L'OMS fait état à ce jour de 534 cas et de 316 décès.

1.6. Leçons du passé[8]

Les trois grandes pandémies du XXème siècle ont permis d'en souligner les principales caractéristiques :

- les pandémies sont imprévisibles et présentent de grande variabilité en termes de sévérités des symptômes, de mortalité, de mode d'émergence et de propagation.
- Une des caractéristiques constantes des pandémies est l'augmentation exponentielle du nombre de cas sur une brève période, souvent en quelques semaines.
- Les premières vagues sont généralement moins sévères que les suivantes.
- Le potentiel épidémiologique d'un virus tend à se manifester par vagues successives, les classes d'âges et les zones géographiques initialement non touchées sont plus vulnérables lors de la vague suivante.
- La surveillance virologique est essentielle : elle s'attache à confirmer rapidement le début d'une pandémie, alerte les services de santé afin d'isoler et de caractériser le virus et le rende disponible pour la production de vaccins.
- La plupart des pandémies ont trouvé leur origine en Asie, dans des endroits très peuplés où les gens vivent à proximité des espèces aviaires et porcines. Dans cette partie du monde, la surveillance virologique animale est essentielle et toute recrudescence de maladies respiratoires aiguës chez l'homme doit faire craindre une possible pandémie.
- L'impact de la vaccination semble être important en théorie mais non confirmé dans la pratique. En 1957 et 1968, les vaccins ont été mis trop tard sur le marché et en quantité insuffisante pour avoir une efficacité.

Ainsi, à la lumière du passé, des plans de préparation à la menace pandémique ont été élaborés à partir de la fin des années 1990.

2. Caractéristiques virologiques de la grippe A(H1N1)2009

2.1. Structure du génome de la grippe A(H1N1)2009

La nouvelle grippe pandémique A(H1N1)2009, apparue au mois d'avril 2009 au Mexique est encore appelée grippe porcine ou grippe nord-américaine. D'un point de vue scientifique, l'appellation « grippe A/H1N1 » recouvre l'ensemble des virus du sous-type H1N1 de la grippe A, telle la grippe espagnole de 1918 et une bonne partie des grippes saisonnières. Le virus pandémique de 2009 possède un nom scientifique plus précis, indiquant la date et le lieu de son apparition : A/California/04/2009 "H1N1"[12].

Ce nouveau virus est totalement inédit et résulte de réassortiments génétiques complexes. En effet, sa combinaison génétique n'a jamais été identifiée auparavant dans aucune espèce. Ce virus, différent du virus A(H1N1) responsable de la grippe saisonnière, est un variant contenant des gènes de plusieurs virus connus d'origine porcine, aviaire et humaine (**figure 2**) [12].

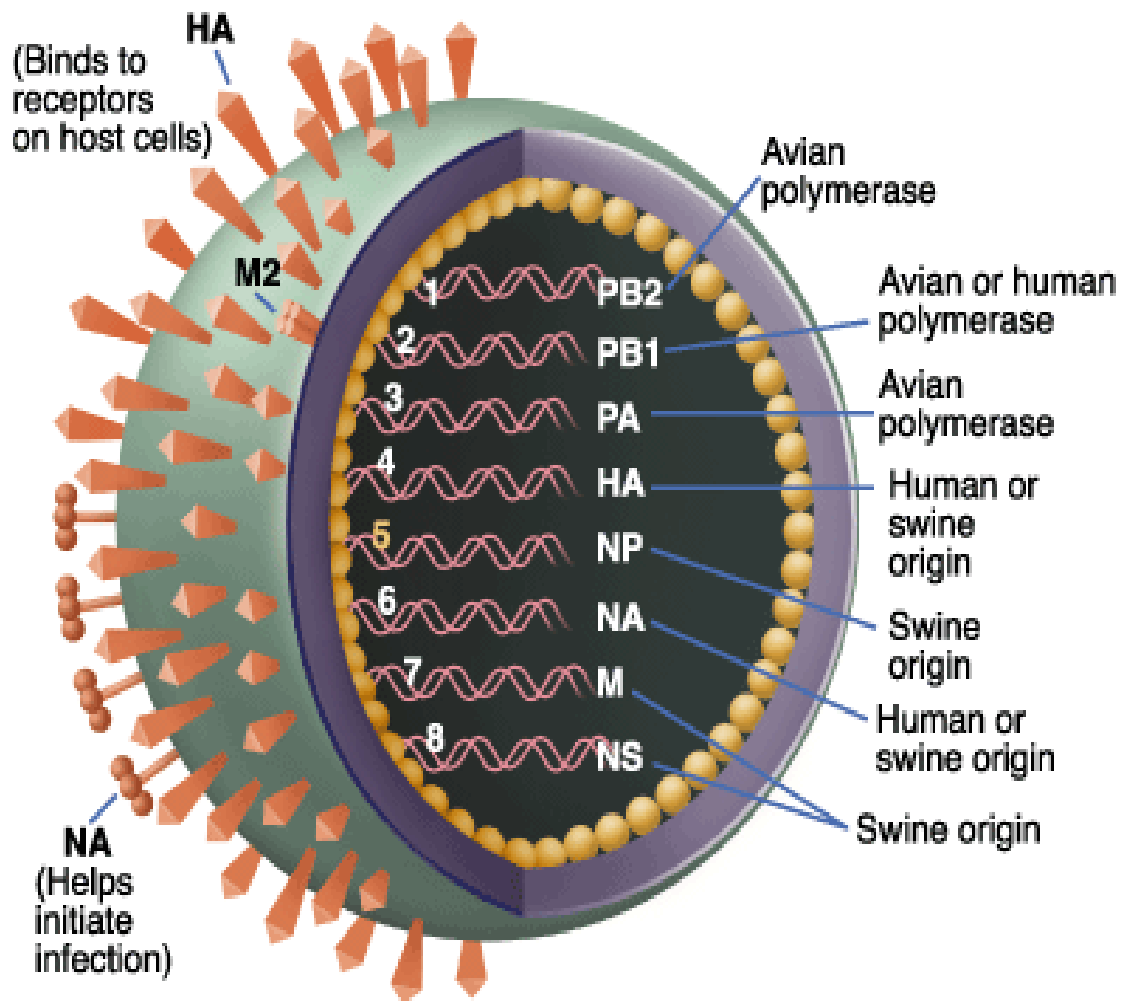


Figure 2 : Structure du virus A(H1N1)2009[13]

Les comparaisons phylogénétiques avec les séquences référencées dans les bases de données internationales montrent qu'il dérive d'un virus porcin déjà triplement réassorti (comportant des gènes issus de souches virales humaine, aviaire et porcine), qui a circulé chez le porc en Amérique du Nord pendant au moins 10 ans [14]. Des cas de transmission de virus porcins A/H1N1 à l'homme ont été rapportés à de multiples reprises. En effet, aux États-Unis, de 2005 à 2009, des virus dits « triple réassortants » ont été responsables de cas humains sporadiques d'infection respiratoire. Ce nouveau virus diffère cependant du virus original du fait que les gènes de la neuraminidase (NA) et de la protéine de matrice (M) ont été remplacés par des gènes de virus dont les souches apparentées les plus proches semblent être des virus porcins isolés en Asie et en Europe.

Au final, la grippe A(H1N1)2009 est née de la recombinaison de trois virus qui circulaient chez le porc mais n'étaient pas pathogènes pour l'homme et le génome du virus pandémique A (H1N1) 2009 est constitué d'une mosaïque de segments d'ARN provenant de trois souches de virus de grippe porcine (**figure 3**) [15] :

- les segments **HA**, **NP** et **NS** proviennent du virus de la grippe porcine « **classique** » (souche H1N1 dite « classical swine » circulant chez le porc aux États-Unis depuis 1918) ;
- les segments **NA** et **M** du virus porcin avianisé qui circule en Europe et en Asie depuis 1979 (souche « eurasian swine » H1N1 circulant sur le continent eurasiatique analogue à un virus aviaire) ;
- les segments **PA**, **PB1** et **PB2** de « **triple réassortant H3N2** » qui circule chez le porc nord-américain depuis 1998 (souche dite « triple réassortant » H3N2 circulant aux États-Unis).

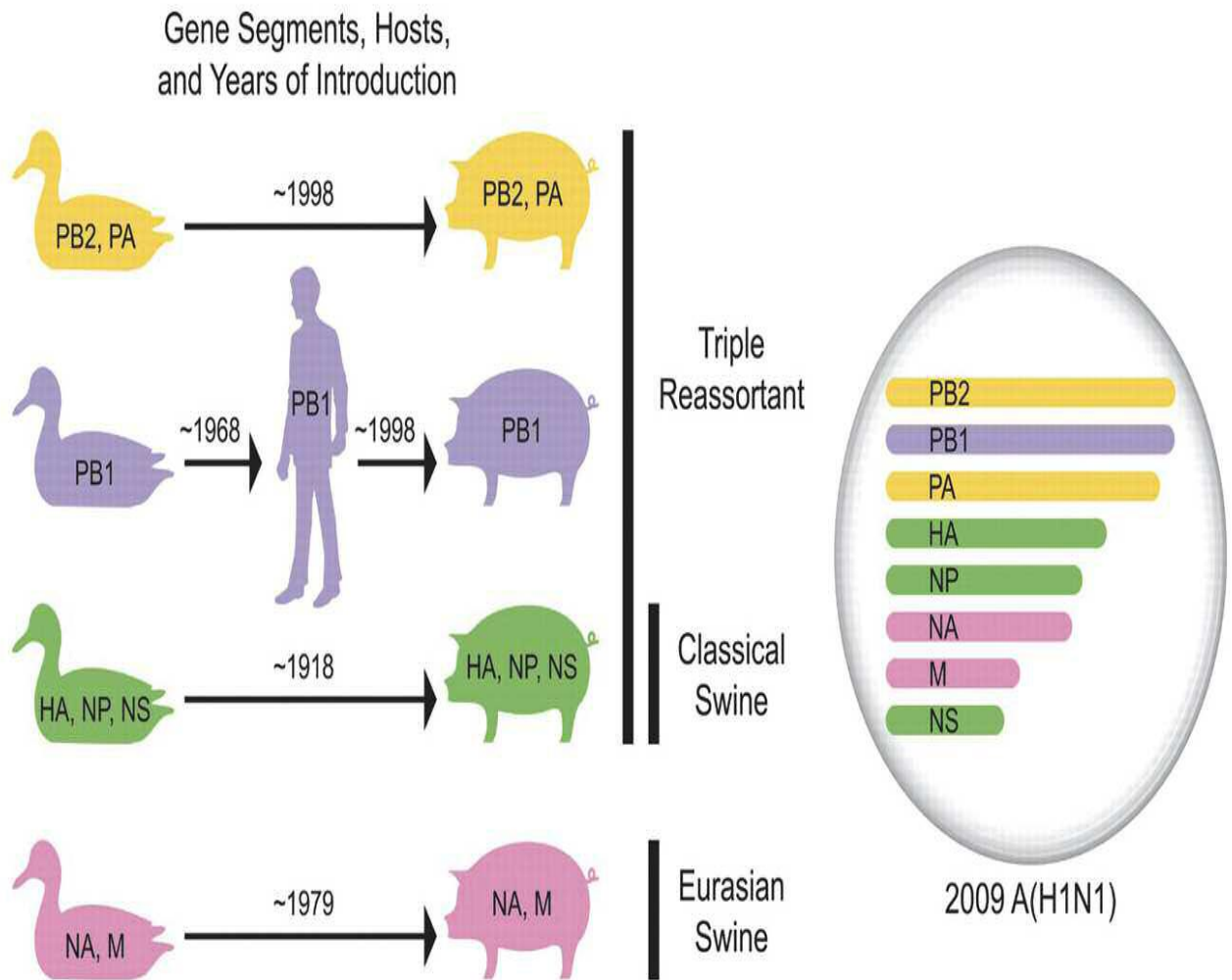


Figure 3 : Origine des huit segments génomiques du virus A (H1N1) 2009 [15]

PB2, polymerase basic 2 ; PB1, polymerase basic 1 ; PA, polymerase acidic ; HA, hemagglutinin ; NP, nucleoprotein ; NA, neuraminidase ; M, matrix gene ; NS, non structural gène.

La nouvelle souche pandémique A(H1N1) 2009 a finalement hérité des gènes PB1, PB2 et PA du virus triple réassortant nord-américain, des gènes HA, NP et NS issus du virus porcin dit classique et des gènes NA et M des virus porcins européens [16]. Les données génétiques actuelles ne permettent pas de déterminer où un tel réassortiment a pu se produire, ce qui reflète un défaut de surveillance de la grippe animale notamment en Asie et dans les pays d'Amérique du Sud. Le séquençage des gènes PB2, PB1 et NS de ce nouveau variant n'a pas montré d'anomalies moléculaires auparavant identifiées comme marqueurs spécifiques de virulence lors de la pandémie grippale de 1918 ou chez les cas de grippe aviaire H5N1. En revanche, comme la plupart des virus dérivés des souches porcines européennes, la protéine M2 possède un marqueur de résistance à l'amantadine. L'analyse des séquences nucléotidiques révèle une identité génétique dépassant 99% pour l'ensemble des virus A(H1N1) 2009 isolés dans le monde. Il n'existe aujourd'hui aucun signe de l'existence de réassortiments du nouveau virus A(H1N1) 2009 avec des virus saisonniers ou des virus de grippe aviaire A/H5N1 [17].

2.2. Comparaison phylogénétique entre la grippe A(H1N1)2009 et la grippe de 1918

Le virus A(H1N1)2009 n'a que peu d'antigénicité en commun avec les souches H1N1 de la grippe saisonnière (72-73 % d'acides aminés en commun dans la fraction HA1 de la molécule d'hémagglutinine). Il est par contre phylogénétiquement apparenté par son hémagglutinine au virus de la « grippe espagnole » de 1918 (**figure 4**) [18].

Une étude récente montre que les acides aminés situés au sommet de la molécule d'hémagglutinine sont remarquablement conservés entre molécules d'hémagglutinine H1 de 1918 et de 2009, qu'ils n'y sont masqués par aucun bouclier de glycanes, contrairement à ce qu'on observe dans les souches de grippe saisonnière et, plus spécifiquement, qu'ils constituent des sites antigéniques reconnaissables par les mêmes anticorps [18,19].

Une autre étude ainsi réalisée par diffraction des rayons X, les cristaux formés par la molécule H1 du virus de 1918, combinée à des immunoglobulines du sérum d'un survivant de la « grippe espagnole » : ce sérum neutralise aussi bien le virus H1N1 de l'époque que le virus H1N1 de 2009 [20], démontrant qu'il existe bien au moins un épitope commun aux deux virus. Bien qu'apparues à 91 ans de distance, les deux molécules H1 de 1918 et de 2009 ont

donc conservé des traits surprenants de parenté, qui permettent d'expliquer la résistance des personnes de plus de 60 ans à la pandémie grippale de 2009 [21].

H1 1918

H1 2009

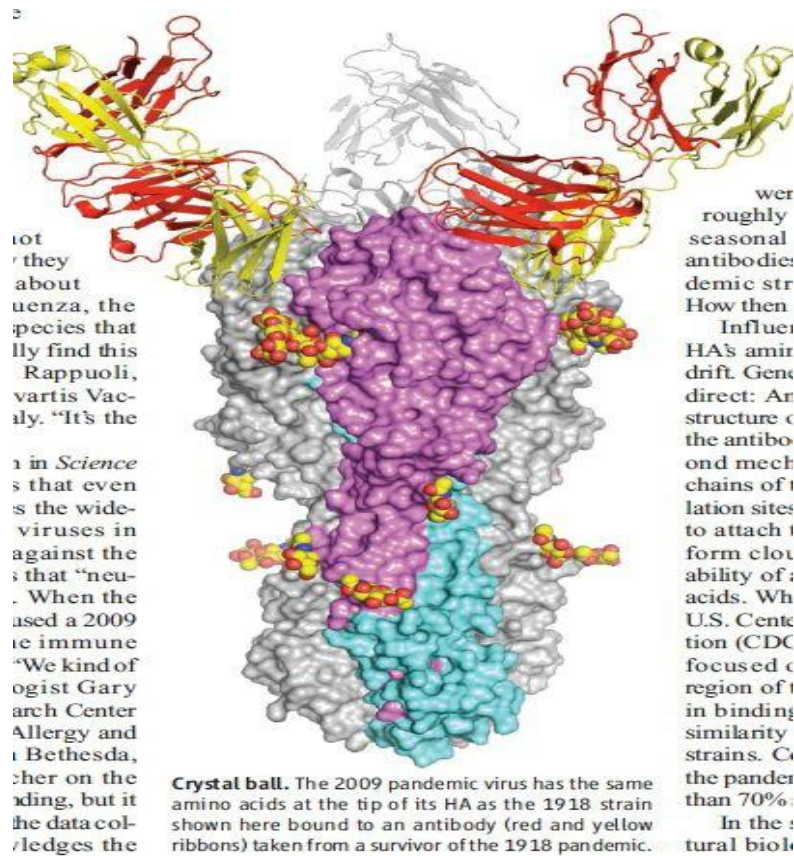


Figure 4 : Comparaison phylogénétique entre l'hémagglutinine H1 de 1918 et 2009 [18]

3. Caractéristiques épidémiologiques de la grippe A(H1N1)2009

3.1. Modes de transmission

Les mécanismes de transmission interhumaine du virus A(H1N1) 2009 sont identiques à ceux de la grippe saisonnière. Ils ont lieu principalement soit: [22, 23]

- **Par voie aérienne** : le virus diffuse par voie aérienne, dans les gouttelettes provoquées par la toux, les éternuements ou les postillons chez une personne infectée, dans un périmètre d'au moins d'un mètre et reste vivant de 8 à 48 heures à l'air libre. Il s'agit soit de grosses particules ($> 5\mu$), soit de microparticules mesurant moins de $10\ \mu$ et qui constituent de véritables aérosols infectieux. C'est une contamination directe.
- **Par contact rapproché** (embrassade, poignée de mains) : cette transmission de personne à personne se fait par contamination manuportée et la personne qui a les mains contaminés s'infecte habituellement en se touchant les yeux, le nez ou la bouche, si elle ne met pas en œuvre les mesures élémentaires d'hygiène des mains.
- **Par contact** avec des objets contaminés par un malade (toilettes, poignée de porte, boutons d'ascenseurs, etc.). Il s'agit d'une contamination indirecte.

La transmission aérienne chez les patients exposés aux aérosols ou lors des techniques instrumentales en réanimation (intubation et ventilation assistée) est possible [24,25]. Au Royaume-Uni et aux États- Unis, les taux de cas secondaires dans les ménages étaient de 7 et 13 %, respectivement, avec un risque accru d'infection chez les enfants [25,26]. La transmission du virus de la grippe A(H1N1)2009 est facile et rendue encore plus efficace dans les lieux clos ou confinés, très fréquentés (les transports communs, les collectivités comme les écoles, casernes...) favorisant l'extension de la pandémie. En effet, de nombreuses épidémies ont eu lieu dans les écoles, les garderies et les hôpitaux de façon superposable à celle de la grippe saisonnière. La diffusion mondiale rapide a été favorisée par le transport aérien [27].

3.2. Historique de la propagation du virus A(H1N1) 2009 : Mars 2009-Août 2010

- En mars-avril 2009, le Mexique a décrit une recrudescence des cas de maladies respiratoires aiguës dont l'agent responsable n'a pas été pas immédiatement identifié [28].
- Devant la multiplication des cas, les autorités mexicaines commençaient les investigations et donnaient l'alerte auprès de l'OMS d'une possible épidémie. Les premiers cas de grippe A(H1N1)2009, confirmés biologiquement par les « Centres for Disease Control and Prevention » (CDC) aux Etats-Unis, ont été notés dans les comités sud de Californie le 15 et 17 avril 2009. Il s'agissait de 2 enfants de 9 et 10 ans, n'ayant pas voyagé, sans lien épidémiologique entre eux et sans notion de contact avec des animaux. Le nouveau virus, jamais isolé ni chez l'homme ni chez le porc, est alors appelé A(H1N1)/Californie/04/2009 [28,29].
- Le 23 avril, ce même virus était détecté sur des prélèvements de patients mexicains atteints d'infections respiratoires aiguës [30].
- Le 24 avril 2009, l'OMS déclarait l'urgence de santé publique concernant un risque pandémique [31].
- Au 11 avril 2010, le nombre de morts de grippe A(H1N1) 2009 officiellement notifiées à l'OMS s'élevait environ à 18.000 [32].
- Malgré les précautions fournis, le virus continuait à se propager. L'épidémie a pris une ampleur importante au Mexique. L'OMS relevait petit à petit le niveau d'alerte pandémique. Le 11 juin 2009, cette dernière déclarait le passage en phase pandémique de niveau 6 [33].

La propagation du virus au niveau mondial a été d'une vitesse sans précédent, représentée sur la **figure 5** :

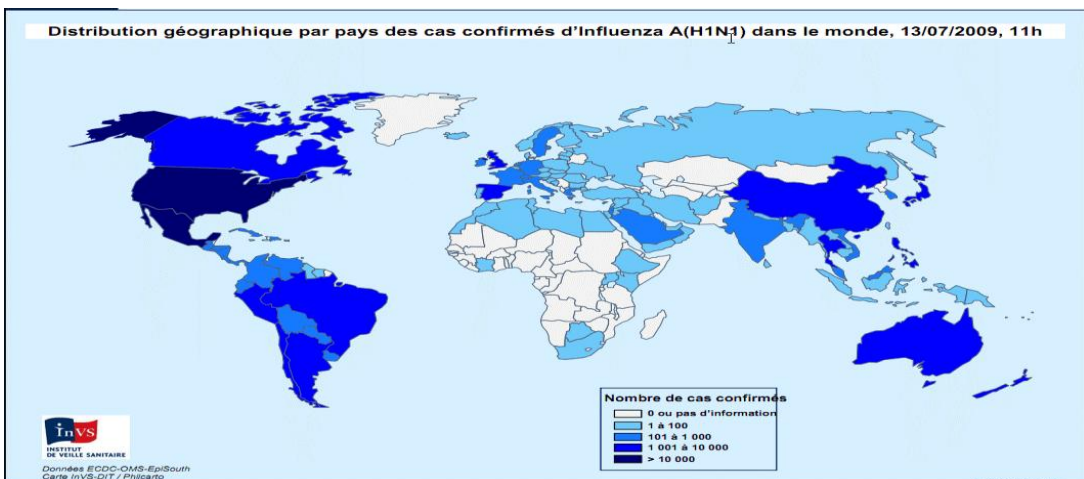
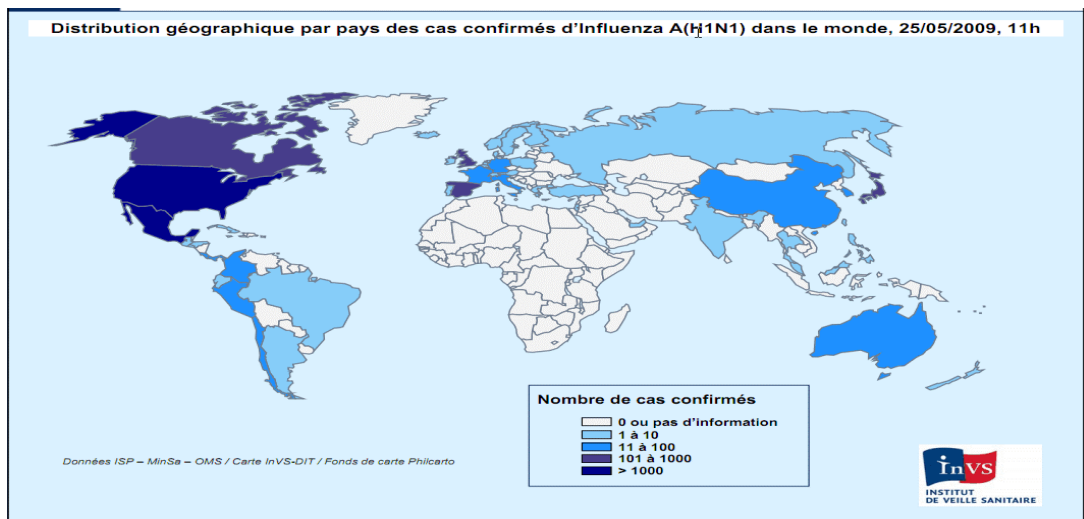
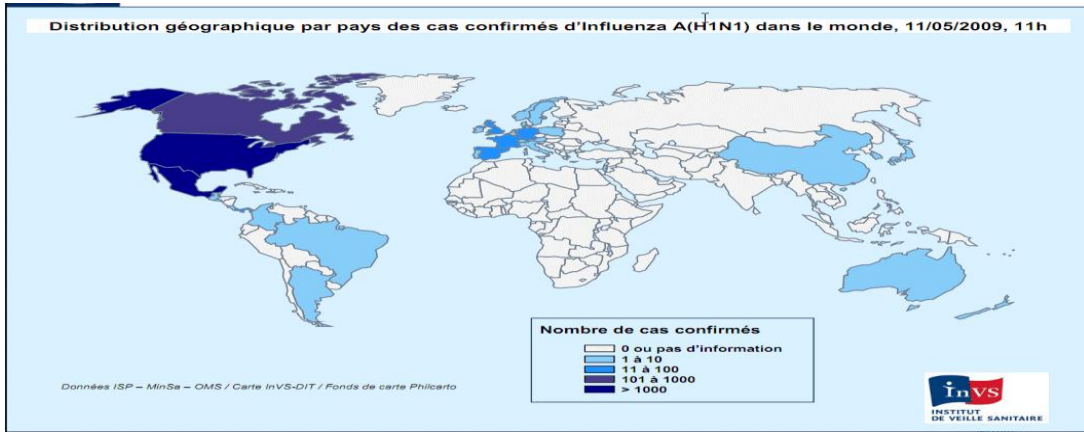


Figure 5 : Propagation mondiale du virus A(H1N1) 2009 [34]

Au Maroc, depuis l'apparition du premier cas le 12 juin 2009, le nombre de cas confirmés n'a cessé d'augmenter pour atteindre 2890 cas avec 64 décès déclarés au 10 mars 2010 [35].

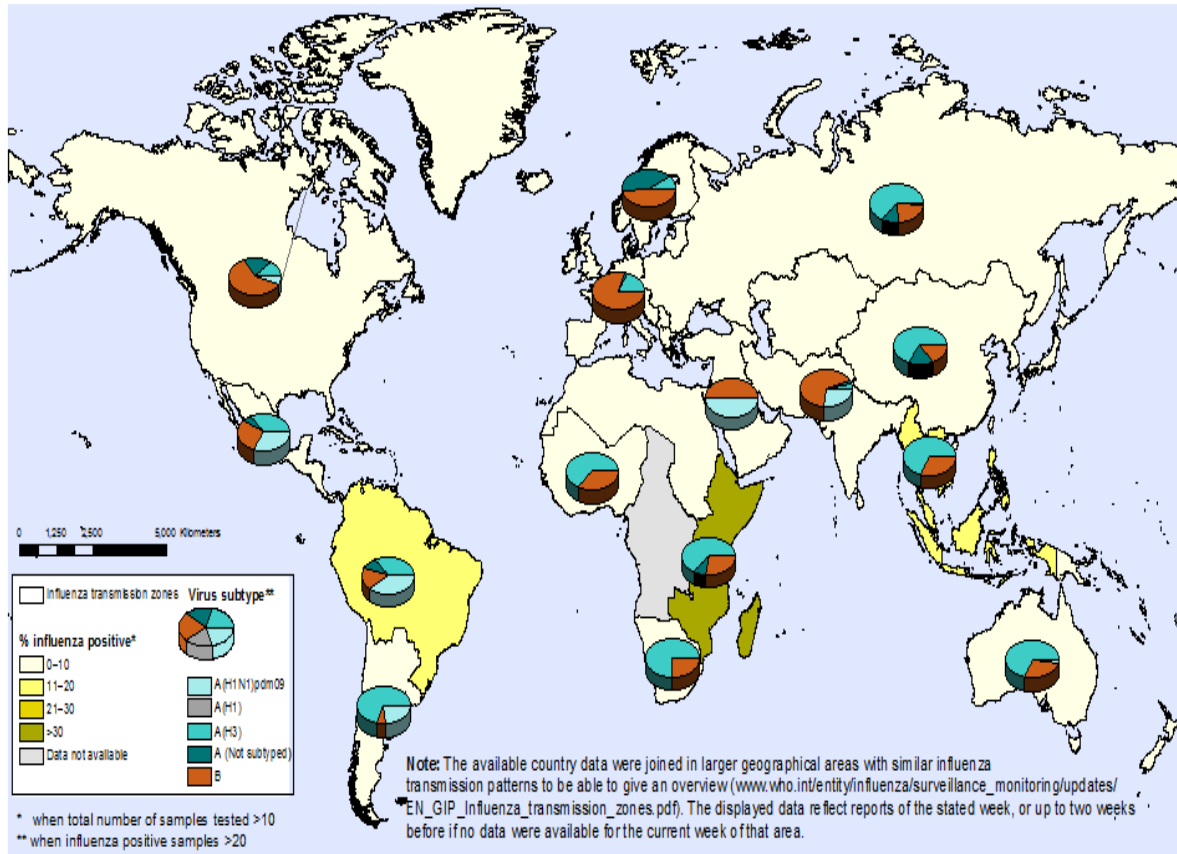
Au 10 août 2010, l'OMS a déclaré que la pandémie de grippe A(H1N1)2009 entrait en période post-pandémique. Cette décision a été fondée sur des données épidémiologiques probantes provenant de partout au monde qui montraient que le virus A(H1N1)2009 circulait plus faiblement et se comportait comme un virus de grippe saisonnière [36].

3.3. Situation épidémiologique actuelle du virus A(H1N1)2009 [37]

Les données épidémiologiques très récentes issues des réseaux de surveillance mondiale des virus *Influenza* ainsi que des données de laboratoires nationaux de 82 pays rapportent les éléments suivants : Au cours des semaines 20 à 21 (13 mai au 26 mai 2012), sur 19.710 spécimens respiratoires testés, 2297 sont positifs pour la grippe dont 1699 (74%) sont des souches *Influenza* de type A et 598 (26%) de type B. Parmi les virus *Influenza* de type A, 157 (10.6%) sont des virus A(H1N1)2009 et 1.325 (89.4%) sont des virus A(H3N2). Parmi les virus B caractérisés, 19 (61.3%) appartiennent à la lignée B Yamagata et 12 (38.7%) à la lignée B–Victoria. Selon ces données, le virus A(H1N1) 2009 continue de co-circuler mais à une prévalence faible, comparativement aux autres sous-types de virus grippaux.

**Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza
By influenza transmission zone**

Status as of week 21
20 – 26 May 2012



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO/HP, data in HQ as of 05 June 2012.
Data used are from FluNet (www.who.int/flu-net), 13:34 UTC snapshot, from WHO regional offices and/or ministry of health websites.



**Figure 6 : Pourcentage des spécimens respiratoires positifs pour la grippe
par zone de transmission [38]**

3.4. Morbidité et mortalité du virus A(H1N1)2009

Au 16 juillet 2010, plus de 214 pays et territoires ont confirmé en laboratoire des cas de grippe pandémique A(H1N1) 2009, 18 337 décès ont été répertoriés, dont au moins 4835 en Europe [39,40]. En France, l'InVS a estimé qu'entre 7,7 et 14,7 millions de personnes auraient été infectés par la grippe A(H1N1) 2009, soit entre 13 et 24 % de la population de France métropolitaine ; 1334 cas graves et 312 décès ont été notifiés depuis le début de l'épidémie (**tableau I**). Le nombre de cas confirmés en laboratoire sous-estime considérablement l'impact réel de la pandémie, des formes asymptomatiques échappant aux systèmes de surveillance épidémiologique. Malgré une propagation géographique étendue, la transmission reste relativement localisée dans la plupart des pays et la grippe peu sévère [41].

Tableau 1 (Réf. InVS—Bulletin hebdomadaire grippe n° 93). Description des décès liés à la grippe A(H1N1) 2009 en France métropolitaine, 20 avril 2010.

Characteristics of A(H1N1) 2009 influenza related deaths in mainland France, April 20, 2010.

	Nombre	%
Nombre de patients décédés	312	100
Sexe		
Hommes	182	59
Femmes	129	41
Inconnu	1	0
Tranche d'âge		
< 1	9	3
1–14 ans	18	6
15–64 ans	205	66
65 ans et plus	80	26
Facteurs de risque autres que l'âge ^a		
Aucun facteur de risque	50	16
Âge : < 1 an	5	2
1–14 ans	4	1
15–64 ans	36	12
65 ans et plus	5	2
Principaux facteurs de risque		
Pathologie respiratoire chronique	77	25
Dont asthme	14	4
Grossesse (ou post-partum)	3	1
Sans autre facteur de risque associé	1	0
Avec au moins un autre facteur de risque associé	2	1
Déficit immunitaire acquis ou iatrogène	37	12
Diabète	40	13
Obésité morbide	15	5
Insuffisance cardiaque	41	13
Décès avec H1N1 confirmé	260	83

^a Un patient peut présenter plusieurs facteurs de risque.

Tableau I : Description des décès liés à la grippe A(H1N1)2009 en France métropolitaine ,20 avril 2010[39]

3.5. Age de survenue et répartition par sexe

La maladie affecte principalement les personnes entre cinq et 50 ans. L'âge médian de survenue est compris entre 20 et 30 ans dans toutes les plus grandes séries rapportées [42,43]. Au Mexique, sur près de 3000 cas documentés, plus de la moitié avaient moins de 20 ans, près des trois quarts avaient moins de 30 ans et seulement 7 % des cas avaient plus de 50 ans [43,44]. L'hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle est que les personnes âgées avaient une mémoire immunitaire vis-à-vis d'un virus antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole. La répartition par sexe est moins stéréotypée. Dans les deux plus grandes séries, mexicaine et américaine, on observe une discrète surreprésentation masculine [44,45].

3.6. Les sujets à risque de complications [39]

La grippe A(H1N1) 2009 diffère de la grippe saisonnière sur différents aspects, comme une morbidité élevée mais une mortalité faible et seulement sur certains terrains, comme les sujets jeunes, les femmes enceintes ou les sujets obèses, les immunodéprimés (cancer, VIH), les malades chroniques (asthme, insuffisance rénale et hépatique) (**tableau II**). Dans les pays en développement, la présence d'autres maladies infectieuses (paludisme, tuberculose, pneumonies bactériennes) peut augmenter l'impact d'une pandémie grippale. Dans certains groupes défavorisés, d'autres facteurs peuvent contribuer à la gravité de l'infection, tels que l'alcoolisme, le tabagisme, la dénutrition et la difficulté d'accès aux soins et au traitement antiviral.

Tableau 2 Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v.
Estimated populations at risk for complications of infection by pandemic influenza virus A(H1N1)v.

Nourissons de moins de 2 ans, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes

- Dysplasie bronchopulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques)
- Cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative
- Prématurés d'âge gestationnel < 32 SA
- Mucoviscidose
- Malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique
- Pathologie neuromusculaire ; anomalies acquises ou congénitales de l'immunité

Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique

Femmes enceintes, en particulier à partir du 2^e trimestre de grossesse

Personnes, y compris femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes

- Affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire et mucoviscidose
- Cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves – immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur – néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs
- Accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose
- Maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une infection aiguë, y compris diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime – immunodépression, y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseurs

Réf. : Bulletin épidémiologique 14–15/22 avril 2010, p. 159.

Tableau 2 : Populations estimés à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A (H1N1)2009 [39]

4. Manifestations cliniques de la grippe A(H1N1)2009

4.1. Durée d'incubation et de contagion [43]

La durée d'incubation moyenne est de 48 heures (deux à sept jours). La durée de contagion est généralement inférieure à six jours après le début des symptômes, surtout chez les patients traités. Le malade est considéré comme contagieux un jour avant le début des symptômes et jusqu'à sept jours après. Néanmoins, cela peut être plus long en cas d'immunodépression.

4.2. Formes respiratoires

Les formes bénignes sont les plus fréquentes, la majorité des patients présentant un syndrome grippal caractéristique, comparable dans ses symptômes et dans son intensité à la grippe saisonnière. Les deux signes cliniques les plus constants sont la fièvre et la toux. Les formes asymptomatiques ne sont pas rares. La grippe A(H1N1) est cependant potentiellement grave [46,47,48,49]. Chez l'adulte jeune, la femme enceinte, le sujet obèse, l'immunodéprimé et en cas de co-morbidités (cf. chapitre « patients à risque »). Le tableau clinique peut être grave d'emblée avec la survenue d'une pneumonie sévère évoluant rapidement vers syndrome de détresse respiratoire. Des signes d'alarmes, tel qu'une chute de la saturation d'oxygène à moins de 92 % chez un sujet sans antécédent respiratoire avec polypnée, sont considérés comme des signes d'alarmes justifiant l'admission en soins intensifs [50]. La co-infection bactérienne est fréquente. Dans une série de 199 cas d'infection A(H1N1) en Argentine, rapportée par Palacios et al, 39 avaient une maladie sévère, 160 avaient une maladie bénigne. L'association entre le virus grippal et un autre pathogène a été retrouvée dans 152 cas. CLs pathogènes en cause étaient essentiellement *Streptococcus pneumoniae* (62 cas), *Haemophilus influenzae* (104), *Staphylococcus aureus* (35), et le virus respiratoire syncytial (11). Le pneumocoque a été présent dans 56,4 % des cas graves (contre 25 % des cas les moins graves). L'association de *S. pneumoniae* à la morbidité et la mortalité est établie dans la pandémie de grippe actuelle et précédente. Cependant, cette étude est la première à démontrer l'importance pronostique du diagnostic anté-mortem non invasif de *S. pneumoniae* et peut fournir des indications sur la gestion clinique [51].

4.3. Formes non respiratoires [52]

Des formes extrapulmonaires, notamment neurologiques et cardiaques, ont été associées à des cas de grippe A(H1N1) 2009. Ainsi, des cas d'encéphalites aiguës ont été rapportés chez des enfants de bas âges, au Japon et aux Etats-Unis .Cependant la pathogénie de cette atteinte n'est pas encore entièrement élucidée ; plusieurs mécanismes peuvent être discutés : invasion virale du système nerveux central, action de cytokines pro-inflammatoires, troubles métaboliques, prédisposition génétique. Chez l'enfant, la présentation clinique est différente de celle de l'adulte. Les enfants infectés par le virus A(H1N1) 2009 sont léthargiques, souvent déshydratés avec parfois un état de choc. Les signes neurologiques (convulsions, encéphalite)

prédominant. La co-infection bactérienne est fréquente. Les formes cliniques à type de bronchiolite, chez le nourrisson et chez les jeunes enfants, peuvent nécessiter une hospitalisation. Il faut rappeler la possibilité du syndrome de Reye (prescription d'aspirine à proscrire) chez l'enfant, voire chez l'adulte jeune.

5. Diagnostic virologique de la grippe A(H1N1)2009

Les signes cliniques ne permettent pas de distinguer la grippe A(H1N1)2009 de la grippe saisonnière ni des autres viroses respiratoires. Les manifestations biologiques observées n'ont rien de spécifique, que ce soit dans les formes bénignes ou dans les formes graves. Il s'agit d'anomalies biologiques classiques au cours des syndromes grippaux : leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, élévation des transaminases sériques, des lactates déshydrogénases, de la créatine kinase et créatinine, et une acidose métabolique.

Le diagnostic est souvent probabiliste en cas de contexte épidémiologique compatible ou de contact avec un cas confirmé.

Deux critères cliniques sont cependant nécessaires et suffisants pour suspecter une grippe :

- Un syndrome respiratoire aigu à début brutal : toux, dyspnée ou mal de gorge ;
- Des signes généraux : fièvre au-dessus de 38,8 °C ou courbatures ou asthénie.

De façon générale, le diagnostic d'une infection virale repose sur le diagnostic direct qui permet de mettre en évidence le virus (microscopie électronique, culture cellulaire) ou un de ses constituants (antigènes viraux, ARN viral) et le diagnostic sérologique réalisé sur une paire de sérums prélevés à deux semaines d'intervalle. Ce dernier permet d'objectiver, dans le cadre d'une infection actuelle, la présence d'IgM spécifiques ou une ascension significative du titre des anticorps [35].

Dans le cadre de la grippe A(H1N1)2009, la confirmation virologique d'un cas d'infection est définie chez un individu par la positivité des tests de laboratoire suivants [35] :

- ✓ RT-PCR et /ou
- ✓ Culture virale et /ou
- ✓ quadruplement du taux d'anticorps sur deux sérums prélevés à 15 j d'intervalle.

Dans l'immense majorité des cas, le diagnostic de la grippe est clinique. Les circonstances où le diagnostic virologique de certitude a un intérêt médical ou de santé publique sont les suivantes [53] :

- Patients présentant un syndrome grippal et examinés en consultation hospitalière
- Patients présentant un syndrome grippal vus en consultation par certains médecins du secteur libéral participant à la surveillance virologique
- Patients présentant des signes de gravité
- Patients traités et présentant une aggravation clinique
- Femmes enceintes
- Nourrissons de moins de 1 an

Plusieurs méthodes de diagnostic sont disponibles avec des sensibilités, des spécificités variables et des conditions de réalisation plus au moins pratique.

5.1. Diagnostic direct

5.1.1. Précautions de manipulation

En matière de sécurité microbiologique, les virus grippaux sont classés parmi les pathogènes du groupe 2. Cependant, s'agissant d'un virus grippal d'un nouveau sous-type ou de l'émergence d'une souche inédite et dont le niveau de virulence est inconnue au moment de son apparition comme le virus A(H1N1)2009, le principe de précaution a conduit à manipuler les prélèvements suspects dans les centres nationaux de référence (CNR) et laboratoires hospitalo-universitaires dotés d'une zone de confinement de niveau 3 (laboratoire P3) conforme à l'arrêté français du 16 juillet 2007 [54]. Ce type de laboratoire est en dépression par rapport au milieu ambiant et garantit la protection de l'opérateur et de l'environnement. Toutefois, concernant la grippe pandémique A(H1N1)2009, cette exigence réglementaire est relative puisque les structures hospitalières ou les instituts de santé publique ne disposant pas de laboratoire de niveau 3 peuvent réaliser ce diagnostic au sein de laboratoires de niveau 2 mais avec des pratiques de biosécurité de niveau 3 [35].

5.1.2. Réalisation des prélèvements [35]

Le diagnostic biologique de la grippe A(H1N1)2009 se fait sur des prélèvements effectués à dans les 3-4 premiers jours de la maladie, période où l'excrétion virale est la plus abondante, par écouvillonnage nasal, écouvillonnage nasopharyngé ou aspiration bronchique (et non par prélèvement de gorge qui n'est pas tapissée par l'épithélium respiratoire cilié). Le prélèvement nasal est le plus recommandé en situation épidémique.

L'objectif est de récupérer le maximum de cellules infectées possibles sur l'écouvillon, étape capitale pour la qualité du résultat. Plusieurs types d'écouvillons adaptés (tige synthétique en polyester ou Dacron®) avec milieu de transport pour virus (milieu contenant des protéines, antibiotiques, antifongiques, solution tampon) sont disponibles dans le commerce (Elitech®, Copan®). Les écouvillons en coton ou en alginate ne sont pas recommandés. Il ne faut surtout pas expédier d'écouvillons secs. Les virus sont fragiles d'où l'importance du milieu de transport fourni dans le kit de prélèvement.

En effet, il existe un kit de prélèvement viral destiné aux professionnels de santé réalisant des prélèvements chez des patients classés "possibles" d'une grippe due à un virus grippal émergent. La composition du kit est la suivante:

- Equipement de protection du soignant : une tenue de protection de type Tyvek®, un masque de protection respiratoire individuelle jetable répondant à la norme EN149 de type FFP2, une paire de lunettes de protection, une paire de gants jetables non stériles.
- Un kit de prélèvement viral avec mode d'emploi pour le prélèvement nasopharyngé, qui est ensuite placé dans un triple emballage normalisé type 6.2 de l'OMS.
- Cinq masques chirurgicaux à laisser au malade pour que celui-ci les porte dès qu'il est en contact avec un tiers et ce, jusqu'aux résultats du prélèvement.
- Un sac pour le recueil des déchets de type DASRI (masque, gants usagés et autres...).

La technique de prélèvement consiste à positionner le patient confortablement, en position assise, la tête légèrement penchée en arrière. L'écouvillon est introduit horizontalement dans le conduit nasal jusqu'à atteindre le nasopharynx (à environ 7cm de l'arcade dentaire chez l'adulte), puis faire deux rotations, retirer l'écouvillon et le placer directement dans le tube où il restera pour son transport (**figure 7**) [55].



Figure 7 : Technique de prélèvement nasopharyngé du virus A(H1N1)2009 [55]

5.1.3. Acheminement des prélèvements [35]

Les prélèvements sont ensuite acheminés sous triple emballage, vers le laboratoire P3 le plus proche de la zone géographique concernée et celui-ci devra être prévenu de cette réception. Le transport se fait à +4°C dans les meilleurs délais, la conservation à +4°C ne doit pas excéder 48 h ; au-delà de ce délai, il est nécessaire de stocker le prélèvement à -80°C.

Ces prélèvements sont impérativement accompagnés par une fiche d'information du patient suspect d'être infecté par la grippe A(H1N1)2009 pour mieux aider à l'interprétation biologique des résultats .

Cette fiche signalétique doit comporter les renseignements cliniques (date du début de la maladie, frissons, fièvre, myalgies, rhinites, sueur, toux, adénopathies, angine, céphalées, expectoration..) et épidémiologiques du patient (notion de séjour dans un pays où le virus circule de façon active, durée du séjour, contact avec des personnes classées comme cas possibles, probables ou confirmées).

5.1.4. Méthodes de diagnostic direct

5.1.4.1. Diagnostic moléculaire

Les méthodes de biologie moléculaire par PCR en temps réel sont actuellement des outils de choix pour le diagnostic d'urgence lié à agent biologique émergent et en particulier, pour le diagnostic de l'infection grippale par le virus A(H1N1)2009 en raison de leur rapidité (résultats obtenus après 4-6h), sensibilité et spécificité [35].

La PCR en temps réel utilise le principe de base de la PCR classique (amplification cyclique d'un fragment d'ADN, basée sur une réaction enzymatique) avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction, donc en temps réel.

Tous les systèmes de PCR en temps réel reposent donc sur la détection et/ou la quantification d'un émetteur fluorescent pendant le processus d'amplification et l'augmentation du signal d'émission fluorescente est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits durant la réaction. En effet, la fluorescence est utilisée pour mesurer l'accumulation des produits de la réaction de PCR après chacun de ses cycles. Les mesures de fluorescence permettent d'extrapoler la quantité d'ARN cible présent dans l'échantillon avant l'amplification. La détection et la quantification sont ainsi obtenues dans un même test.

Il existe deux principes généraux pour la détection ou la quantification des amplicons : les agents se liant à l'ADN double brin (ex. SYBR® Green I) et les sondes spécifiques fluorescentes. Pour cette dernière catégorie, il existe quatre technologies principales : hydrolyse de sondes (Taqman assay), hybridation de 2 sondes (HybProbes), balises moléculaires (Molecular Beacons) et amorces scorpion (Scorpion primers).

Concernant le virus grippal A(H1N1) 2009, Les techniques de référence ou commerciales par RT-PCR en temps réel ont recours essentiellement à la chimie de détection avec sondes d'hydrolyse et l'amplification se réalise en fonction des trousse sur divers thermocycleurs en temps réel disponibles sur le marché : LightCycler® 1.5/2.0/480 Roche, Rotor-Gene® Q Qiagen, 7500/7900 Applied® Biosystems, iCycler™ IQ (Bio-Rad), Smart Cycler® (Cepheid),...). Ces appareils utilisent généralement des systèmes en tubes fermés et il n'y a aucune manipulation post-amplification. A l'opposé, dans la PCR conventionnelle les amplicons ne sont détectés qu'à la fin du processus après migration sur gel d'électrophorèse ou l'hybridation avec une sonde spécifique. Cette étape post-amplification augmente le risque de faux positifs dus à la contamination des échantillons à étudier par des produits de PCR d'une manipulation précédente (phénomène de «carry-over»), ainsi que la durée de la technique [35].

Ces techniques de PCR en temps réel sont utilisées et validées sur des échantillons respiratoires (écouvillon naso-pharyngé, liquide broncho-alvéolaire) après une étape d'extraction des ARN viraux [35].

Il existe des kits d'extraction manuelle des acides nucléiques sur colonnes, validés sur les prélèvements respiratoires (QIAamp viral RNA Mini Kit, Qiagen® ; High Pure Viral RNA Kit, Roche®...). A l'heure actuelle, l'automatisation de l'extraction permet un rendu de résultat très rapide et en fonction de la taille de la série, divers systèmes sont disponibles dans le marché (MagNaPure LC, Roche® ; BioRobot EZ1 Qiagen® ; QIASymphony, Qiagen® ; NucliSENS easyMAG, Biomérieux®...) [35].

L'identification spécifique du virus A(H1N1)2009 requiert l'amplification des gènes cibles suivants : Le gène de la matrice M, spécifique au type grippal A et le gène de l'hémagglutine HA, spécifique au sous-type H1N1 d'origine porcine. Divers protocoles de référence sont disponibles dont le principal, est le protocole du CDC (Centers for Disease

Control) d'Atlanta. Ce protocole par RT-PCR en temps réel permet la détection et la caractérisation du virus pandémique A(H1N1)2009 d'origine porcine. Il permet l'amplification de quatre gènes : le gène M universel des virus *Influenza*, le gène M des virus *Influenza* porcins, le gène spécifique de l'hémagglutinine porcine H1 ainsi que le gène cellulaire humain RNase P qui sert de contrôle interne et permet de valider la bonne réalisation du prélèvement et l'absence d'inhibiteurs de la PCR [56].

Des troussees standardisées de RT-PCR en temps réel, commercialisées permettent la détection du gène M2 des virus *Influenza* de type A et du gène H1 spécifique du virus A(H1N1)2009 (RealTime ready Influenza A/H1N1 Detection Set, Roche® ; artus® Infl/H1 LC/ RG RT-PCR kit, Qiagen®) [35].

Par ailleurs, l'intégration d'un contrôle interne dans ces deux troussees permet de valider la réaction. Ces kits de diagnostic ont été évalués et ont montré une très bonne corrélation avec le protocole de référence des centres nationaux de référence de la grippe en France [57].

Quelques publications récentes montrent l'intérêt des techniques « in house » utilisant le Sybergreen, un agent intercalant, comme moyen de détection de la fluorescence et par conséquent, de la présence dans un prélèvement suspect du virus pandémique A(H1N1)2009[58].

D'autres troussees commercialisées permettent le diagnostic différentiel entre une infection grippale par un virus saisonnier Influenza A et le nouveau virus Influenza A(H1N1)2009 émergent (Anyplex® FluA/New H1N1 Kit, Seegene, Seoul, South Korea)[59].

Des systèmes de RT-PCR multiplex classique existent également et sont basés sur les technologies brevetées DPO™ (Dual Priming Oligonucleotide) où les extrémités 5' et 3' des amorces sont séparées par un linker polydeoxyionisine sensible à la température (Seeplex® FluA ACE Subtyping). Ils sont dotés d'une grande spécificité et permettent le screening différentiel, des sous-types H1 et H3 saisonniers, H5 aviaire et H1 du nouveau virus pandémique A(H1N1)2009[60].

Des techniques de RT-PCR multiplex récemment introduites sur le marché, rapides, sensibles et spécifiques, permettent la détection de pathogènes respiratoires dans un seul tube réactionnel et ont l'avantage de diagnostiquer des cas de co-infections :

- RespiFinder® SMART 22 : RT-PCR multiplex de pathogènes respiratoires (16 virus à ARN, 2 virus à ADN et 4 bactéries) avec détection des cibles spécifiques au moyen de l'analyse de courbes de fusion existent également sur des automates comme le Light Cycler 480 de Roche ou le Rotorgene Q/3000/6000 de Qiagen / Corbet [61].
- RespiFinder® 22 : RT-PCR multiplex de pathogènes respiratoires (16 virus à ARN, 2 virus à ADN et 4 bactéries) avec détection des amplicons spécifiques par analyse de fragments après électrophorèse capillaire sur des séquenceurs ABI3500, ABI3130, ABI3100 (Applied Biosystems) [62].
- ResPlex® II Plus Panel RUO : RT-PCR multiplex de pathogènes respiratoires permettant de faire un screening des viroses respiratoires avec intégration dans leur panel du virus influenza A (H1N1)2009. Cette trousse validée en recherche nécessite néanmoins une amplification spécifique sur le GeneAmp PCR System 9700 suivi d'une hybridation à l'aide de billes complémentaires aux cibles virales recherchées sur la station de travail LiquiChip 200 utilisant le logiciel QIAplex MDDSoftware [63].

Des systèmes très récents et innovants permettent l'automatisation intégrale de l'analyse moléculaire (GeneXpert® System, Cepheid). Ces tests se réalisent dans une cartouche test comprenant des réactifs lyophilisés sous forme de billes (amorces, sondes, enzymes...), une colonne d'extraction des acides nucléiques, des contrôles de qualité intégrés (contrôle d'extraction et d'amplification) et un tube dédié pour la PCR en temps réel. Ces systèmes sont d'utilisation simple (cinq minutes pour la préparation de l'échantillon) et permettent une réponse rapide (au bout de 30 mn) avec des résultats précis en raison de leur très bonne sensibilité, spécificité et sans contamination des échantillons. Un test de RT-PCR multiplex permettant la détection simultanée et différenciée des virus grippaux A/H1N1 et A/H3N2 saisonniers, du virus pandémique A(H1N1)v et des virus grippaux de type B a été développée dans le cadre de la grippe pandémique actuelle (Xpert® Flu) avec des modules variables, analysant un seul prélèvement (GX1) jusqu'à des modules multiples allant de l'analyse de 2 à

16 échantillons (GX2, GX4, GX16). Ce type de système est parfaitement adapté à l'urgence et ne nécessite ni une expertise en biologie moléculaire ni l'organisation habituelle des locaux, nécessaire pour la pratique du diagnostic moléculaire [64].

Des systèmes utilisant la technologie Luminex® (Respiratory Viral Panel (RVP) luminex® xTAG®), permettent aussi la détection d'un panel de 12 virus respiratoires (Influenza A sous-types saisonniers H1 et H3, Influenza B, Influenza A non sous-typable, parainfluenza 1, 2, 3, virus respiratoire syncytial A et B, adénovirus, rhinovirus, métagneumovirus). Le principe est le suivant : après une étape de PCR multiplex, l'ADN amplifié est mélangé à de courtes séquences nucléotidiques (amorces TAG) spécifiques de chaque cible virale. Si celle-ci est présente, ces amorces vont se fixer et un processus d'extension se met en place au cours du « Target Specific Primer Extension ». Des billes de couleurs différentes marquées par des séquences spécifiques anti-TAG sont enfin rajoutées et une lecture par des faisceaux lasers permet l'identification précise du virus en cause. Cette technologie est performante dans la détection spécifique de sous-types de virus grippaux A non saisonniers. En effet, les résultats d'une très récente étude ont montré 100% de corrélation avec la RT-PCR et les résultats du séquençage. Un test positif pour les virus Influenza A non sous-typable mais négatif pour les sous- types saisonniers H1 et H3, dans le contexte actuel de la grippe pandémique, est classé comme évocateur d'une infection par le nouveau virus A(H1N1)2009 d'origine porcine dans le spécimen naso-pharyngé analysé [65].

Des technologies ayant recours aux DNA chips ont vu le jour depuis quelques années et permettent la détection d'un panel de pathogènes respiratoires (20 virus et bactéries) y compris le variant de la grippe A(H1N1) 2009. Ces systèmes contiennent tous les réactifs nécessaires pour la préparation de l'échantillon (2 mn), la RT-PCR la détection, le tout dans un format lyophilisé et individualisé, avec des résultats en moins d'une heure (FilmArray® Respiratory Panel, Idaho Technology) [66].

Des systèmes performants associant la technologie de PCR à la spectrométrie de masse permettent l'identification et la caractérisation des pathogènes viraux émergents directement à partir de prélèvements respiratoires. Concernant les virus grippaux, ils autorisent la détection des types A, B et C, incluant le variant A(H1N1)2009 mais aussi les souches pandémiques résistantes à l'oseltamivir (PLEX-ID Flu Detection Assay). Cette dernière technologie permet

par ailleurs, une approche syndromique pour la détection des bactéries et des champignons impliqués en pathologie respiratoire [67].

5.1.4.2. Diagnostic immunologique

1. Tests rapides immunochromatographiques et immunoenzymatiques

Des tests de diagnostic rapides (TDR) des virus *Influenza*, facilement réalisables, permettent de détecter après un délai de 30 mn, la présence des virus saisonniers de type A et B dans des échantillons respiratoires et théoriquement, le virus A(H1N1)2009 en raison du caractère très conservé des antigènes de la nucléoprotéine des virus *Influenza* de type A. Ils reposent sur 2 méthodes : les méthodes d'immunochromatographie sur membrane (Binax NOW® Influenza A et B) et bandelette (QuickVue® Influenza A+B ; Ivatect® InfluenzaA+B) ou les méthodes immunoenzymatiques sur membrane de cellulose (BD Directigen® FLU A+B). Le principe est le suivant : l'échantillon testé est déposé à l'une des extrémités du dispositif. Si l'antigène recherché est présent, il se lie avec des anticorps spécifiques marqués à l'or colloïdal. Sous l'effet d'un tampon de lyse migration, les complexes antigène-anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par des anticorps de capture fixés sur la membrane. L'excès de conjugué va continuer à migrer et va être immobilisé par un anticorps (anti-lapin ou anti souris), l'accumulation des complexes colorés entraînant l'apparition d'une seconde ligne colorée, qui contrôle et valide le bon fonctionnement de la réaction. Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une ligne colorée, avec la présence de la ligne du contrôle interne qui permet de valider le test. En cas de réaction négative, seule la ligne de contrôle doit être colorée (**figure 8**). Les performances de ces tests pour la grippe saisonnière sont globalement satisfaisantes surtout en terme de spécificité (82,6 à 95%), comparable à la culture cellulaire ou la PCR. En revanche leur sensibilité constatée varie de 39 à 76% selon les études [68, 69]. En effet, ces tests ont fréquemment donné des faux négatifs dans les échantillons où le virus n'était pas fortement présent, leur sensibilité étant faible, voire très faible lorsque le titre viral est bas. Par ailleurs, la fiabilité de ces tests n'est pas non plus très élevée pour les échantillons fortement contaminés par le virus. En effet, sur 9 échantillons très riches en virus, deux des trois tests ont échoué à l'identifier dans un cas [70, 71,72]. A l'heure actuelle, l'impossibilité

d'interpréter un résultat négatif du fait de la mauvaise valeur prédictive négative de ces tests rend difficile leur utilisation généralisée. En cas de résultat négatif et si une confirmation virologique du diagnostic est nécessaire, une recherche du virus A(H1N1)2009 par RT-PCR devra impérativement être réalisée. En effet, ces tests sont souvent peu performants lorsqu'il existe une faible circulation virale dans la communauté (début d'épidémie). En revanche, lorsque la circulation du virus dans la communauté est active, leur valeur prédictive positive augmente et autorise chez les patients qui ont un TDR positif, le traitement de façon empirique avec des antiviraux si cela est cliniquement indiqué sans recours à des tests complémentaires [73].

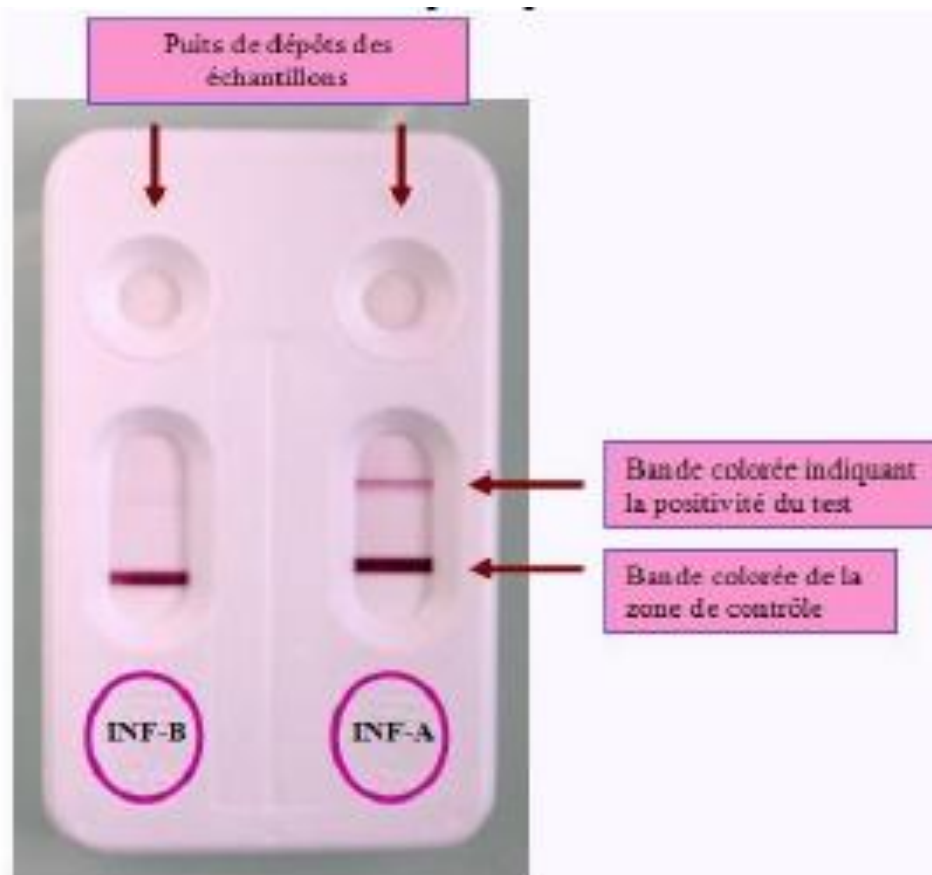


Figure 8 : Test de diagnostic rapide par immunochromatographie sur membrane [35]

2. Méthodes d'immunofluorescence

Ces méthodes sont largement utilisées par les laboratoires de virologie pour le diagnostic des viroses respiratoires. Par ailleurs, elles présentent l'avantage d'apprécier la qualité du prélèvement effectué et permettent d'obtenir un résultat rapidement (1 à 2 h). D'autre part, cette technique est conditionnée par la qualité du prélèvement (qui doit être riche en cellules) et l'expérience de l'opérateur pour une bonne interprétation de la lecture. Ces méthodes peuvent différencier les virus *Influenza* A et B en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques. Dans le contexte de la pandémie grippale, un patient avec un test d'immunofluorescence direct positif avec le type A est un cas suspect mais il est impossible de distinguer une grippe due au virus émergent A(H1N1)2009 d'une grippe A saisonnière [35].

Cette méthode ne possède pas à l'heure actuelle, de sensibilité et de spécificité connues pour la détection du nouveau virus pandémique, même si théoriquement elles devraient être similaires à celles des gripes saisonnières. Alors qu'il existe un kit OMS contenant un pool d'anticorps monoclonaux dirigés contre les types A et B, les sous-types saisonniers A/H1 et A/H3 et le sous-type type A/H5, il n'existe pas encore de réactif spécifique de typage et sous-typage validé par l'OMS pour poser un diagnostic d'infection liée à la nouvelle grippe pandémique A(H1N)2009 .

Les méthodes d'immunofluorescence sont connues, en dépit de leur bonne spécificité, pour posséder une sensibilité plus faible que la RT-PCR pour la détection des virus grippaux saisonniers ou émergents [74].

5.1.4.3. Diagnostic par isolement en culture cellulaire

L'isolement viral est le gold standard et la technique la plus sensible pour le diagnostic de laboratoire [75,76].

La culture cellulaire demeure indispensable car elle permet un suivi épidémiologique et une caractérisation antigénique des souches grâce à l'isolement, l'identification des types, sous-types et variants. Elle autorise aussi l'étude de la sensibilité aux antiviraux ou antivirogramme, ce qui permet de surveiller l'apparition de souches résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase. La majorité des virus grippaux A de sous-type H1 détectés dans le monde sont des virus de la grippe pandémique, une proportion décroissante d'entre eux étant

constituée de virus grippaux saisonniers, distincts des virus de la grippe pandémique A(H1N1)2009. Les virus peuvent être isolés sur œufs de poule embryonnés de 9 à 11 jours après inoculation intra-allantoïque seule ou combinée à une inoculation intra-amniotique. Après une incubation de 2 à 4 jours, les liquides allantoïque et amniotique sont mis en contact d'hématies de cobaye ou de poulet afin de détecter la présence d'une hémagglutinine virale par phénomène d'hémagglutination. Actuellement, ce système est délaissé au profit des cultures cellulaires sur cellules canines MDCK (*Madin-Darby canine kidney*).

En effet, l'inoculation aux cellules MDCK est devenue la méthode de référence et la plus sensible pour l'isolement des virus grippaux. Cette lignée continue de rein de chien présente l'avantage de cultiver facilement et donne de très bons rendements en virus et permet des isolements faciles de virus grippaux en deux à dix jours. Cela est possible sous des conditions de culture optimales, bien définies : milieu sans sérum, présence de trypsine, inoculation par centrifugation du prélèvement, incubation entre 33 et 34°C. Pour des raisons de biosécurité, l'isolement des souches hautement pathogènes doit être réalisé en laboratoire de confinement de niveau trois ou plus. Les cultures positives peuvent montrer ou non des effets cytopathiques, c'est-à-dire des modifications morphologiques des cellules infectées, par exemple une rétraction des cellules qui apparaissent réfringentes et de tailles inégales et la détection d'une multiplication des virus grippaux peut se faire par hémagglutination des surnageants de culture cellulaire ou par hémadsorption (fixation des globules rouges sur la couche cellulaire). L'identification du type de virus grippal (A, B ou C) à partir des cultures est déterminée par la réaction d'immunocapture-Elisa ou par immunofluorescence indirecte sur les cellules infectées à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques de la nucléoprotéine NP. Cependant, La caractérisation antigénique des sous-types et variants fait appel à la réaction d'inhibition de l'hémagglutination du surnageant de culture cellulaire à l'aide de sérums de référence polyclonaux hyperimmuns de furet ou grâce à un panel d'anticorps monoclonaux de spécificité connue. Par ailleurs, l'identification du type et sous-type peut se faire sur les surnageants de culture cellulaire par RT-PCR en temps réel. Les analyses antigéniques par tests d'inhibition de l'hémagglutination à l'aide de sérums de furet post-infectieux indiquent que les virus pandémiques A(H1N1)2009 sont antigéniquement très

proches et l'analyse de leurs séquences a montré qu'ils étaient génétiquement homogènes. Ils ne réagissent pas avec des sérums post-infectieux dirigés contre les virus A/H1N1 saisonniers [77].

La sensibilité des virus grippaux A(H1N1) 2009 aux antiviraux ou antivirogramme a montré les données suivantes : la grande majorité des virus grippaux A (H1N1) 2009 actuellement en circulation ont été sensibles à l'Oseltamivir. Un petit nombre de ces mêmes virus résistants à l'Oseltamivir ont été dépistés. Au 5 octobre 2011, 605 cas d'infections à virus grippaux A(H1N1) 2009 résistants à l'Oseltamivir ont été notifiés, ils se sont produits dans 32 pays répartis dans 5 régions de l'OMS. Ces virus résistants sont porteurs de la substitution H275Y dans la glycoprotéine de la neuraminidase, connue pour conférer la résistance à l'Oseltamivir [78].

Aucun virus résistant au Zanamivir n'a été signalé [79]. Cependant, un variant avec la substitution I223R sur la neuraminidase a été remarqué chez un patient immunodéprimé et a montré des niveaux réduits de sensibilité à l'Oseltamivir et au Zanamivir. D'autres rapports indiquent qu'un variant est apparu avec une mutation S247N de la neuraminidase, retrouvée dans plus de 10% des prélèvements communautaires à Singapour et plus de 30% des échantillons provenant du nord de l'Australie. Cette mutation a entraîné une légère diminution de la sensibilité à l'oseltamivir et au zanamivir [80].

Par ailleurs, la majorité des virus de la grippe pandémique A (H1N1)2009 ont été résistants à l'amantadine et la rimantadine, des inhibiteurs de la protéine M2, cette résistance à ces antiviraux est restée principalement associée à une substitution de la sérine par l'asparagine au niveau du résidu 31 (S31N) de la protéine M2 servant de canal ionique [81].

Suite à cette évaluation du risque, l'OMS poursuit le contrôle de la résistance des virus grippaux aux antiviraux et n'a pas modifié ses lignes directrices pour le traitement car les médicaments antiviraux restent un élément essentiel de l'action de la santé publique [35].

5.2. Diagnostic indirect : diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique de l'infection liée au nouveau virus *Influenza* A(H1N1)2009 consiste à mettre en évidence des anticorps spécifiques du sous-type H1 Swine *Influenza*. Il a peu d'indication en pratique clinique car c'est un diagnostic tardif par rapport aux signes cliniques mais peut contribuer à conforter le diagnostic d'une infection récente par la détection d'une augmentation supérieure ou égale à quatre du titre des anticorps spécifiques anti-H1 Swine *Influenza*, sur une paire de sérums prélevés à 2 semaines d'intervalle. Les principales techniques utilisées sont la réaction d'inhibition de l'hémagglutination mais aussi la technique de microneutralisation qui sont les techniques recommandées pour la mesure des anticorps spécifiques anti-H1. Une étude menée aux États-Unis a montré que 6 à 9% des adultes de 18 à 64 ans et 33% des personnes de plus de 60 ans présentent des anticorps neutralisant le nouveau virus A(H1N1)2009 alors qu'aucun enfant de moins de 18 ans ne présente de réactivité croisée [82]. La présence d'anticorps capables de neutraliser le virus A(H1N1) 2009 chez les personnes de plus de 60 ans pourrait refléter l'existence d'une mémoire immunitaire vis-à-vis des virus A/H1N1 ayant circulé dans les années 1950, antigéniquement proches des virus du lignage porcine classique. Le diagnostic sérologique est revanche utile à titre rétrospectif pour des études épidémiologiques de séroprévalence et le contrôle de l'efficacité vaccinale [35].

6. Traitement

6.1. Traitement symptomatique

➤ Le paracétamol[83]

Les traitements symptomatiques varient en fonction des symptômes qui peuvent se combiner. Néanmoins, le traitement par le paracétamol est le plus largement prescrit pour la fièvre et les céphalées qui sont les deux symptômes les plus constamment observés. Sa prescription chez l'enfant, à la place des salicylates, a eu un impact considérable sur l'incidence du syndrome de Reye qui est de moins en moins observé. La mise en route d'un traitement antibiotique associé au traitement antiviral se discute, en particulier en cas de terrains à risque de formes graves du fait de la fréquence des co-infections bactériennes. Les germes retrouvés sont le plus souvent des pneumocoques ou des staphylocoques dorés. Une antibiothérapie (pénicilline

A ou céphalosporine) est envisageable en cas de fièvre d'emblée élevée, si le traitement antiviral à été mis au-delà des 48 premières heures après le début des symptômes et si les symptômes ne régressent pas dans les six jours suivant le début de la grippe.

➤ **Les corticostéroïdes [84,85]**

Les corticostéroïdes, comme la méthylprednisolone et l'hydrocortisone, sont parfois utilisées comme une thérapeutique d'appoint pour le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en cas de grippe sévère en raison de leurs propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Leurs mécanismes d'action et leurs conséquences sur l'infection par le virus de la grippe A(H1N1) 2009 ne sont toutefois pas encore bien élucidés. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les modalités d'utilisation des corticoïdes dans le cas de grippe pandémique.

➤ **La ventilation assistée [86]**

Les formes graves sont prises en charge en unité de soins intensifs avec les procédés habituels de réanimation. En cas d'échec, l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) doit être proposée en cas d'échec des traitements conventionnels, si nécessaire après transfert au sein de structures équipées et formées avec une activité suffisante garantissant la meilleure prévention des complications.

6.2. Les antiviraux spécifiques

➤ **Oseltamivir**

Les premières recommandations pour les indications, la dose et la durée du traitement par l'oseltamivir (Tamiflu) en cas de pandémie A(H1N1) 2009 ont été fondées sur les données issues de la grippe saisonnière mais les similitudes, comme les différences entre les deux types de grippe, doivent être considérées [87, 88,90]. L'administration d'oseltamivir par voie orale, à la posologie de 75 mg deux fois par jour, pendant cinq jours, réduit la durée de la maladie de 1,5 jours et la gravité de la maladie d'un maximum de 38 % par rapport au placebo lorsqu'il était prescrit dans les 36 heures suivant l'apparition des symptômes [91,92]. Le traitement précoce par l'oseltamivir a été associé à la survie de patients hospitalisés avec des formes graves de grippe A(H1N1) 2009. L'oseltamivir s'est révélé bien toléré dans les essais

cliniques. Les nausées et vomissements sont les événements les plus fréquemment rapportés et sont moins fréquents lorsque l'oseltamivir est pris avec des aliments.

➤ **Zanamivir[93]**

Le zanamivir (Relenza) est un médicament par inhalation et doit être administré uniquement en utilisant le dispositif Diskhaler fourni avec le produit. Le zanamivir inhalé est contre-indiqué en cas de pathologies pulmonaires chroniques, en particulier les pneumopathies obstructives, et n'est pas approuvé pour le traitement de la grippe chez les enfants de moins de sept ans. Des réactions allergiques (éruption cutanée, oedème du visage ou de la langue) ont été signalées. Chez les patients atteints de grippe pandémique confirmée et ne pouvant recevoir l'oseltamivir, l'utilisation de zanamivir i.v. (600 mg x 2/j) peut être envisagée d'emblée par le biais d'une demande d'ATU nominative.

➤ **Peramivir [94,95]**

Le peramivir est un inhibiteur de la NA en cours d'évaluation clinique. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans des conditions spéciales (Emergency Use Authorization [EUA]) en raison de l'extension de l'épidémie grippale .Le peramivir est potentiellement indiqué chez les patients admis à l'hôpital et chez lesquels le traitement par voie intraveineuse est indiqué. La dose habituelle prescrite chez l'adulte est de 600 mg administrée par voie intraveineuse une fois par jour pendant cinq à dix jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques sont les diarrhées, les nausées, les vomissements et la neutropénie.

6.3. Indications thérapeutiques

Le traitement antiviral doit être instauré dès que possible pour les patients appartenant à un groupe à risque de complications, sans attendre la confirmation du laboratoire. En cas de résultat négatif du test initial, les patients atteints de maladie rapidement progressive ou grave devraient continuer de recevoir ce traitement en attendant le résultat d'un deuxième prélèvement virologique [96]. Chez la femme enceinte, l'oseltamivir a un passage placentaire faible et demeure le traitement de premier choix. En cas de symptômes grippaux, un traitement par oseltamivir 75 mg (une gélule matin et soir) doit être instauré dans les premières 8 heures après le début des symptômes pour une durée de cinq jours, sans attendre les résultats de la RT-PCR sur le prélèvement nasopharyngé. Il pourra être arrêté

secondairement en cas de négativité pour le virus A(H1N1) 2009 et l'évolution favorable. En cas de forme grave ou prolongée au-delà de six jours, une bithérapie antivirale par adjonction de zanamivir 5 mg deux inhalations par jour peut être mise en place. Chez les patients atteints de pneumonie sévère, une double dose (150 mg deux fois par jour chez les adultes pendant dix jours au lieu de cinq jours) peut se justifier sur la base d'une dynamique d'évolution jugée péjorative du patient. Chez les patients intubés, peut oseltamivir être administré par sonde nasogastrique ou orogastrique [97].

7. Prévention

La prévention est basée sur l'association de mesures prophylactiques individuelles et collectives.

7.1. Mesures d'hygiène [98]

Pour les patients à domicile, il est primordial que le mode de transmission du virus soit connu pour faciliter l'adhésion aux mesures d'hygiène simples et efficaces (lavages fréquents des mains au savon ou solutions hydro-alcooliques, notamment près tout contact physique direct avec une personne potentiellement infectée ou avec des surfaces potentiellement contaminées par le virus). Pour le patient hospitalisé, la prophylaxie combine plusieurs mesures : isolement respiratoire en chambre individuelle (au mieux renouvellement de six à 12 volumes air/heure), porte fermée, masque chirurgical, hygiène des mains (lavage fréquent). Pour le personnel soignant, les mesures associent hygiène des mains et masque de protection respiratoire (FFP2). L'information de la population et du personnel soignant améliore l'efficacité de l'ensemble de ces mesures.

7.2. Traitement prophylactique [91]

Un traitement prophylactique antiviral est envisageable en post-exposition chez les sujets contacts à haut risque chez lesquels la vaccination est non indiquée ou inefficace. Il doit être prescrit dans les 48 heures qui suivent le contage. L'oseltamivir est prescrit en premier choix à la posologie de 75 mg par jour pendant dix jours, en adaptant la dose à la fonction rénale chez le sujet âgé et au poids chez l'enfant. Le zanamivir en inhalation (2x5 mg par jour) est prescrit pendant dix jours

7.3. Surveillance épidémiologique [98]

La grippe fait l'objet d'une surveillance au niveau national et international (CNR, réseaux sentinelles, GROG), européen et international (OMS). En effet, les autorités de santé publique du Royaume du Maroc ont rapidement réagi à la pandémie en élaborant un guide officiel de préparation et de riposte à la grippe humaine A(H1N1)2009. Cette surveillance permet de détecter précocement la dynamique de la circulation des nouveaux virus et des virus saisonniers, de déterminer les seuils d'alerte épidémique, de surveiller les caractéristiques antigéniques et l'adéquation de la composition des vaccins.

7.4. Vaccination [99]

La vaccination est considérée comme l'une des mesures les plus efficaces en termes de santé publique parce qu'elle diminue la transmission interhumaine du virus dans les communautés et réduit la morbidité et la mortalité en protégeant les plus vulnérables. En situation de pandémie, le vaccin pourrait garder un intérêt chez les sujets ayant échappé à la maladie (en perspective d'une vague ultérieure) et surtout chez les sujets à risque de grippe sévère.

➤ Vaccin de la grippe saisonnière

L'efficacité possible du vaccin de la grippe saisonnière dans l'acquisition d'une certaine immunité partielle contre la grippe A(H1N1) 2009 est rapportée dans plusieurs publications [99]. Dans une étude mexicaine cas-témoins portant sur 60 patients, dont 59 ont été hospitalisés et 26 (43 %) mis sous ventilation mécanique, le vaccin trivalent contre la grippe saisonnière a semblé conférer une protection partielle contre les formes graves du fait qu'aucun des huit patients vaccinés n'est décédé [100]. Toutefois, dans la plupart des études, le degré de protection est jugé insuffisant.

➤ Vaccins pandémiques

Les vaccins contre la grippe A(H1N1) 2009 ont été développés dans les mois qui ont suivi l'émergence du virus à partir de la souche principale isolée en avril 2009 au Mexique et en Californie « A/Californie/07/2009/(H1N1) ». Ces vaccins ont été rapidement mis sur le marché à large échelle auprès de nombreux pays dans le cadre de campagnes de vaccination massives [101].

Seconde partie :
Enquête rétrospective

Matériels et méthodes

1. Matériels et méthodes

1.1. Type, période et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée au laboratoire de recherche et biosécurité de niveau 3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat durant une période de huit mois (01.06.2009 au 15.01.2010).

1.2. Population d'étude

L'étude réalisée a intéressé 639 patients consultant pour un syndrome grippal et classés « cas suspects » de grippe A(H1N1)2009. La majorité des patients étaient des civils et militaires consultant à titre externe (99%).

1.3. Méthodologie de l'étude

1.3.1. Recueil et nature des données :

Une fiche de renseignements comportant des informations cliniques, démographiques et épidémiologiques était remplie pour chaque patient inclus dans l'étude, susceptible d'être « cas suspect » de grippe A(H1N1) 2009. Ces renseignements, indispensables pour une interprétation des résultats, étaient fournis en collaboration avec la cellule médicale de crise mise en place au cours de l'épidémie.

- **Données démographiques** : nom, prénom, âge, sexe.
- **Données épidémiologiques** : notion de séjour dans un pays où le virus circule d'une manière active, contact d'un cas index, membres de la famille ou de l'entourage présentant les mêmes signes cliniques.
- **Signes cliniques** : fièvre, toux, myalgies, céphalées, rhinorrhée, dyspnée, nausées et vomissements.
- **Nature de prélèvement** : écouvillonnage nasal, aspiration naso-pharyngée, prélèvement de gorge.
- **Antécédents personnels médicaux** : asthme, diabète, obésité, insuffisance cardiaque.

1 .3.2. Diagnostic virologique :

1.3.2.1. Réalisation des prélèvements

Le diagnostic biologique de la grippe A(H1N1)2009 a été effectuée à partir des sécrétions nasales prélevées dans les 2-3 premiers jours de la maladie, période où l'excrétion virale est la plus abondante, par écouvillonnage de la paroi de la cavité nasale ou par aspiration naso-pharyngée.

1.3.2.2. Acheminement des prélèvements

S'agissant d'un virus émergent et de virulence inconnue à l'époque de l'étude, tous les prélèvements suspects étaient reçus dans un triple emballage de sécurité et traités au laboratoire de recherche et biosécurité de niveau 3 de l'HMIMV afin de garantir la protection de l'opérateur et l'environnement . Le transport se faisait à +4°C dans les meilleurs délais et la conservation à +4°C n'excédait pas 48 h.

Les prélèvements naso-pharyngés étaient impérativement accompagnés par la fiche de renseignements clinico-épidémiologiques.

1.3.2.3. Méthodes de diagnostic

Les techniques de diagnostic utilisées ont comporté les méthodes de biologie moléculaire par PCR en temps réel, en raison de leur rapidité (résultat obtenus après 4-6h), sensibilité et spécificité.

❖ Le diagnostic virologique comportait :

- Une étape d'extraction sur colonne de l'ARN viral (**QIAamp Viral RNA Mini Kit, QIAGEN®**).
- Une étape en one-step RT-PCR en temps réel comportant une amplification (**Real Time Ready RNA Virus Master, Roche®**) et une révélation (**Real Time Ready Swine Inf A/H1N1 Detection Set, Roche®**, version Août 2009) sur l'instrument **Light Cycler® 2.0**.

1.3.3. Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des paramètres étudiés a été effectuée à l'aide des logiciels Excel 2007 et SPSS version 10.0 pour Windows et une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

Résultats

2. Résultats

2.1. Données épidémiologiques

2.1.1. Distribution des cas d'infection à virus A(H1N1)2009 en fonction de l'âge et le sexe.

Notre population d'étude était composée de 639 patients, avec un âge moyen de 28 an (+/- 16). 371(58%) patients étaient de sexe masculin et 268 (42%) étaient de sexe féminin (**tableau III**).

La distribution des cas d'infection à virus A(H1N1)2009 en fonction de l'âge était comme suit : 19% de patients d'étude avaient un âge de moins de 9ans, 25% avaient un âge de 10 à 19 ans, 22% avaient un âge entre 20 et 29 ans, 19% des malades avaient un âge compris entre 30 et 39 ans, 12% entre 40 et 49 ans et 4% pour un âge compris entre 50 et 59 ans (**figure 9**).

		<i>Caractéristiques des patients</i>
<i>Nombre</i>		639
<i>Sexe</i>	<i>Masculin</i>	371 (58 %)
	<i>Féminin</i>	268 (42%)
<i>Age moyen</i>		28 ± 16

Tableau III : Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge et le sexe

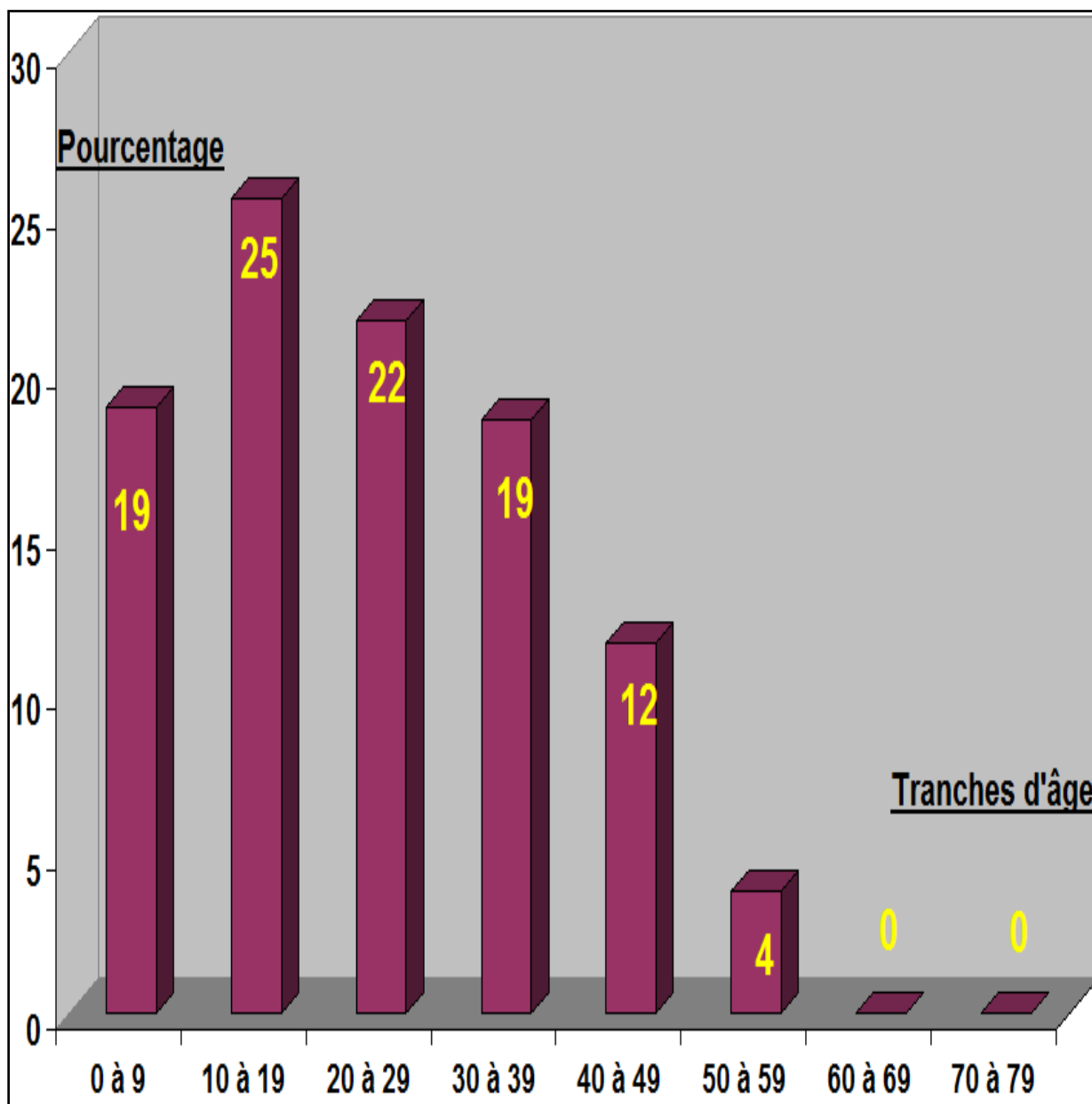


Figure 9 : Distribution des cas d'infection A(H1N1)2009 en fonction de l'âge

2.1.2. Evolution du nombre des cas d'infection à virus A(H1N1)2009

Le nombre des cas d'infection à virus A(H1N1)2009 a connu l'évolution suivante (**figure 10**) :

- Phase d'importation correspondant au retour des ressortissants marocains en provenance d'une zone épidémique (premiers cas).
- Phase d'installation de la pandémie au Maroc : 172 cas (66%) ont été diagnostiqués pendant les 47, 48 et 49^{ème} semaines de l'année 2009.
- Phase de déclin de la pandémie.

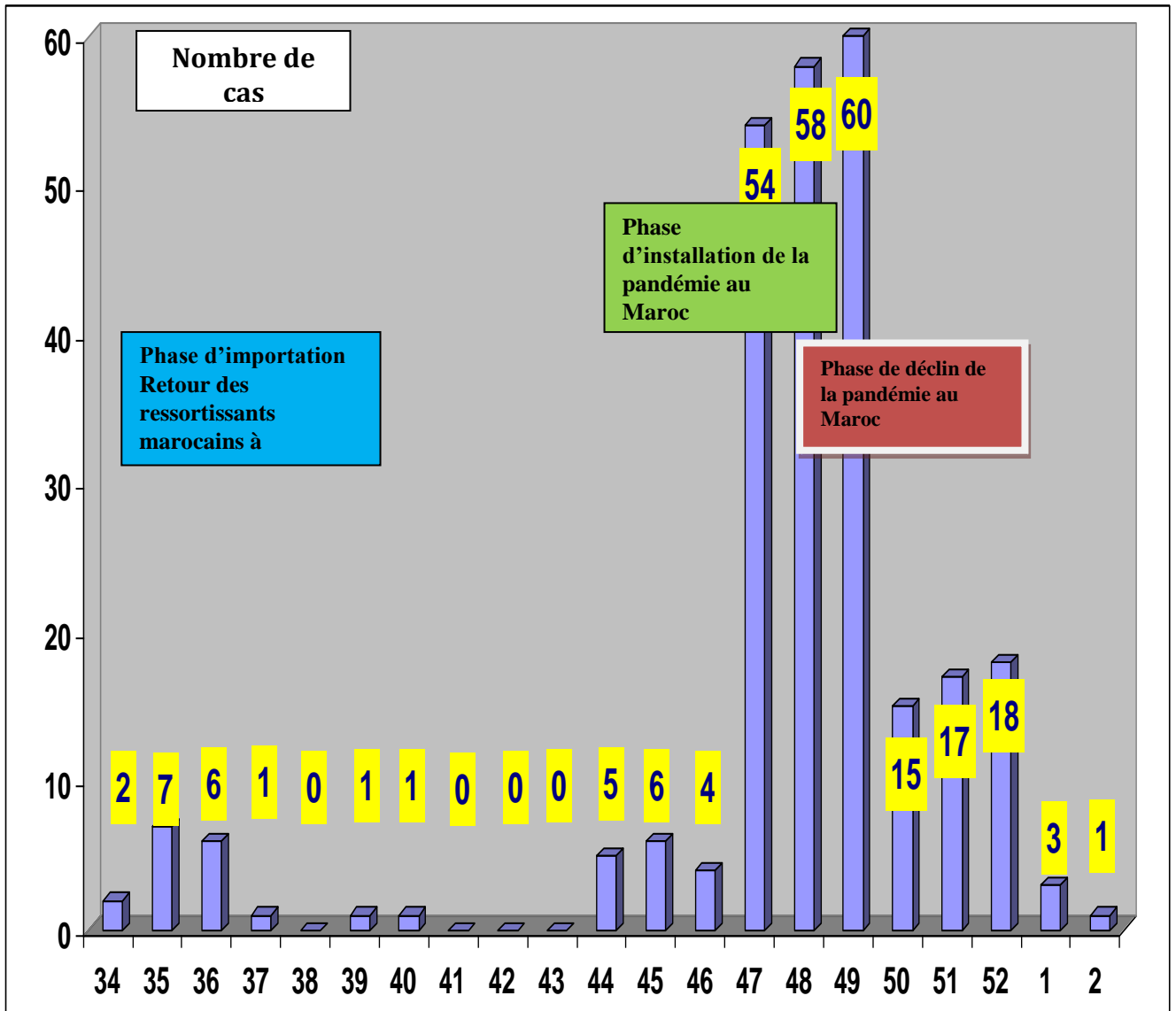


Figure 10 : Evolution du nombre des cas d'infection à virus A(H1N1)2009 au cours de l'année 2009 (semaines 34 à 52) et l'année 2010 (semaines 1 et 2).

2. 2. Données cliniques

De façon globale, les principaux symptômes rapportés par les patients étaient la toux (72%), la fièvre (65%), les myalgies (47 %), les céphalées (25%), les rhinorrhées (35%), la dyspnée (3%), les symptômes digestifs (diarrhées et vomissements) ne représentant que 5%.

Les signes cliniques des patients ayant une RT-PCR positive pour la grippe A(H1N1)2009 étaient dominés par la toux (82%), la fièvre (80%) et les myalgies (52%) et étaient statistiquement significatifs par rapport aux patients dont la RT-PCR était négative ($p < 0.05$) (**tableau IV**).

Signes cliniques		Résultats de la RT-PCR	
		A(H1N1)2009 négative	A(H1N1)2009 positive
<i>Nombre de patients</i>	639	60%	40%
Toux	72%	65%	82%*
Fièvre	65%	54%	80%*
Myalgie	47%	45%	52%*
Céphalées	25%	22%	20%
Rhinorrhée	35%	34%	32%
Dyspnée	3%	3%	2%
Diarrhée, vomissements	5%	5%	5%

Tableau IV : Données cliniques des patients en fonction des résultats de la RT-

PCR (* p < 0.05)

2.3. Données du diagnostic virologique

Le diagnostic de grippe pandémique A(H1N1)2009 a été confirmé par PCR en temps réel chez 259 patients (40%). L'âge des patients infectés était significativement moins élevé (23+/-13 ans) ($p < 0.05$) que les patients consultant pour syndrome grippal mais avec une RT-PCR négative pour le virus A(H1N1)2009 (**tableau V**).

La **figure 11** montre des exemples de positivité d'échantillons suspects pour les gènes cibles M2 et H1 (lecture réalisée à 530 nm). La validation de l'expérience est apportée par la négativité des témoins négatifs d'extraction et des témoins négatifs de la RT-PCR ainsi que par la positivité des contrôles M2 et H1.

La **figure 12** montre l'amplification en one-step RT-PCR en temps réel du contrôle interne (CI : gène cellulaire=myostatine). Ce dernier valide la qualité du prélèvement effectué, l'étape d'extraction, l'absence d'inhibiteurs de la RT-PCR (lecture réalisée à 560 nm).

		Syndrome grippal	Résultats de la RT-PCR	
			A(H1N1)2009 négative	A(H1N1)2009 positive
Nombre de patients		639	60%	40%
Sexe	Masculin	58%	33%	25%
	Féminin	42%	27%	15%
Age		28 ± 16	31 ± 17	23 ± 13*

Tableau V : Résultats de la RT-PCR (* p < 0.05)

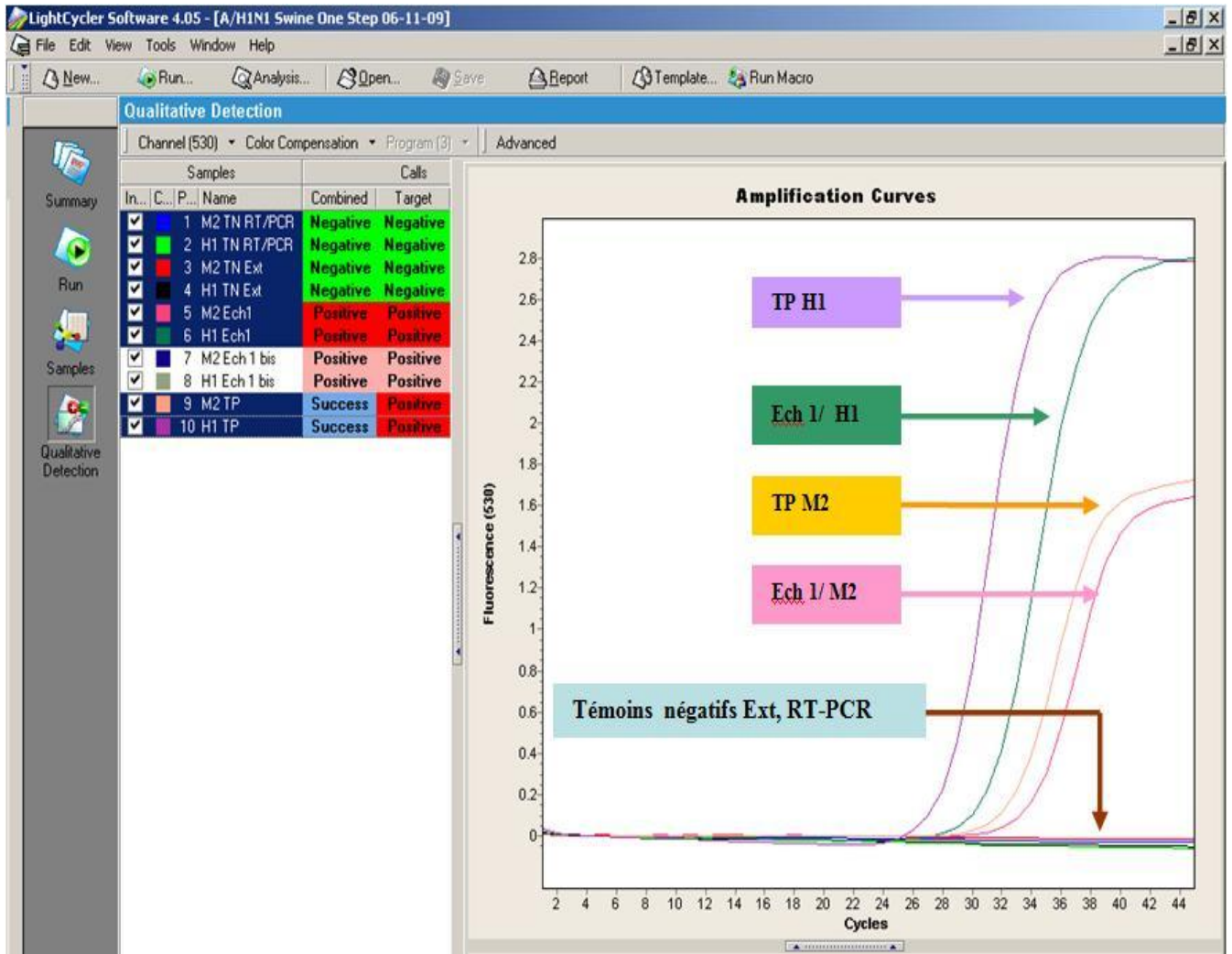


Figure 11 : Amplification en one-step RT-PCR en temps réel des gènes cibles M2 et H1 d'un échantillon suspect

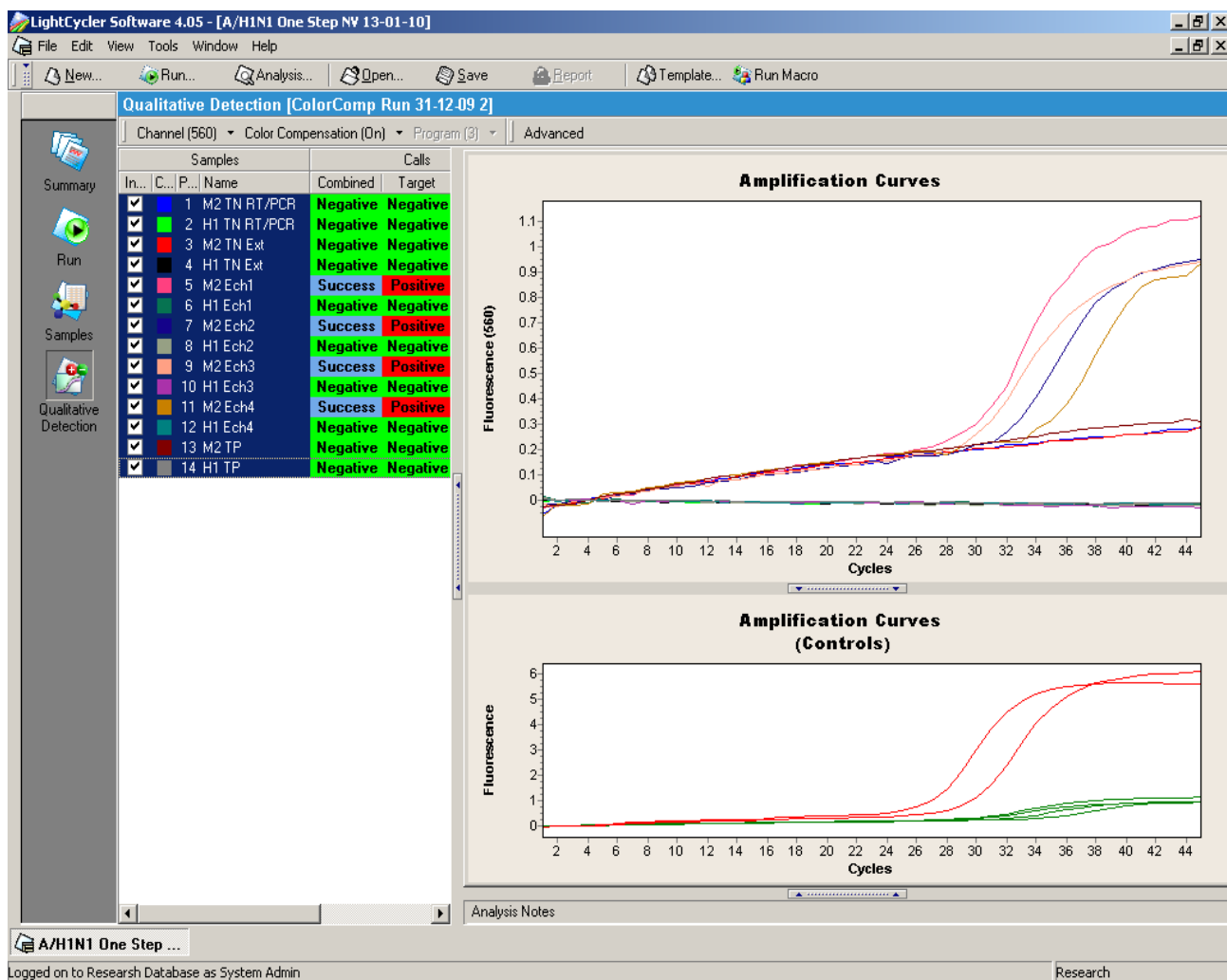


Figure 12 : Amplification en one-step RT-PCR en temps réel du contrôle interne (CI : gène cellulaire=myostatine)

DISCUSSION

3. Discussion

Le Maroc a été le premier pays de l'Afrique du Nord à rapporter un cas d'infection par le virus A(H1N1)2009, le rôle de l'importance du trafic aérien avec l'Europe et l'Amérique du Nord ayant facilité son importation.

La courbe épidémique obtenue lors de l'étude était semblable à celle de la pandémie propagée au Maroc [102]. La période pré-épidémique au Maroc a débuté au cours de la semaine 34 de l'année 2009, les premiers cas positifs observés dans cette étude étaient importés comme tous les cas rapportés chaque semaine jusqu'à la semaine 40. Ceci est en accord avec ce qui a été généralement observé au Maroc où les premiers cas d'infection de virus A(H1N1) 2009 ont été détectés parmi les marocains de retour d'un pays où le virus était en circulation active mais aussi les marocains résidant à l'étranger visitant leur pays.

Parmi les premiers cas, nous avons observé des cas importés d'Europe, reflétant ainsi l'impact du flux de population entre l'Europe et le Maroc : près de 3,5 millions de travailleurs marocains et leurs familles vivent en Europe et retournent chaque été au Maroc pour les vacances. De plus, environ huit millions de touristes provenant de l'Europe, l'Asie et l'Amérique de nord visitent le Maroc chaque année [103].

Au cours des semaines 41-43, aucun cas confirmé n'a été signalé. Cela peut être expliqué par le fait que vers la fin des vacances d'été il y avait une baisse d'arrivée des touristes et des marocains résidant à l'étranger.

La prise en charge des premiers cas importés (confinement des patients, traitement curatif ...) pourrait expliquer le retard de l'apparition des cas secondaires jusqu'à la semaine 44, marquant le passage de l'importation à des cas locaux. A partir des semaines 47-49, l'épidémie a atteint son pic avec une diminution du nombre de cas confirmés dès la semaine 50.

En Europe, la pandémie a commencé au cours des semaines 30-32 de l'année 2009, le pic épidémique atteint au cours des semaines 48 et 49 suivi d'un déclin lors des semaines 5-6 de l'année 2010 [104,105].

Dans cette étude, l'âge des patients positifs pour la grippe A(H1N1)2009 variait de 1 à 56 ans (moyenne de 23±13 ans) sans différence significative selon le sexe (**figure 9**).

En effet, le risque d'infection était plus élevé chez les jeunes patients de moins de 21 ans (*Odds ratio* = 2,50 ; IC 95%: 1,72-3,62 ; p <0,001), comme cela a été décrit par la plupart des auteurs [4,6]. Cette observation est due à l'importance des contaminations survenant en milieu scolaire et à l'immunité partielle des sujets de plus de 50 ans. Les symptômes observés sont identiques aux manifestations cliniques décrites lors de la grippe saisonnière : la toux (82 %) et la fièvre (80 %) étaient les symptômes les plus fréquents avec des *Odds ratio* respectifs de 4,2 (IC 95%: 2,51-7,04 ; p<0,001) et 5,58 (IC 95%: 3,43-9,09 ; p<0,001) (**tableau IV**).

Les troubles digestifs varient en fonction des études, allant de 5% dans notre série à 19,8% et 25% de cas de diarrhée, respectivement pour une série japonaise et américaine (**tableau VI**) [4,106].

Dans notre série, aucun des cas confirmés n'a développé de complications et aucun décès n'est survenu au cours de notre étude. L'immunité préexistante d'une partie non négligeable de la population, la remarquable stabilité du virus, la détermination précoce des caractéristiques antigéniques du virus et la mise à disposition rapide de vaccins adaptés, l'efficacité des antiviraux et des systèmes de soins ont permis de contrôler la morbidité et la mortalité de la première vague pandémique [107].

La confirmation virologique des premiers cas d'infection à virus A(H1N1)2009 au cours de la phase pré-pandémique a permis aux autorités sanitaires marocaines d'entreprendre les premières mesures préventives et curatives (isolement des patients, traitement des sujets atteints, chimioprophylaxie des cas contacts, etc.) avant de voir apparaître les premiers cas secondaires puis l'installation de foyers épidémiques et enfin la circulation à grande échelle du virus dans tout le pays (**figure 10**).

Le diagnostic virologique a été réalisé à l'aide d'une trousse standardisée, utilisant des amorces et des sondes d'hydrolyse spécifiques des deux gènes d'intérêt M2 et H1 et d'un gène cellulaire (contrôle interne) (**figures 11, 12**).

Le recours à cette trousse s'est révélé particulièrement utile au dépistage de masse et l'évaluation de sa performance a montré une très bonne corrélation avec le protocole des centres nationaux de référence de la grippe en France. Les tests de diagnostic rapide commercialisés pour la détection des virus grippaux saisonniers A et B n'ont pas été utilisés dans notre série en raison de leur manque de sensibilité estimée selon les études de 22% à 52% [**53, 71**].

A l'heure actuelle, le virus de la grippe A(H1N1)2009 fait partie du pool des virus grippaux saisonniers circulant. Même si sa prévalence globale reste faible et le degré de préoccupation désormais moins élevé, il est important pour les autorités nationales de santé publique de faire preuve de vigilance et continuer la surveillance de l'évolution de ce virus car il continue de circuler majoritairement dans certaines régions du Monde (Mexique...) [**108**]. L'humanité reste cependant exposée à une nouvelle émergence grippale : en effet, le CDC (Center for Disease Control and Prevention) des États-Unis a répertorié 12 cas d'infection humaine par un virus A(H3N2) v d'origine porcine (Juillet 2011). Selon le CDC, la plupart de ces infections ont provoqué des troubles respiratoires légers résolutifs. Seuls 03 patients souffrant de problèmes de santé sous-jacents ont été hospitalisés mais se sont rétablis par la suite. Les premiers cas d'infection par le virus A(H3N2) v étaient associés à un contact avec des porcs mais les cas les plus récents ne l'étaient pas, ce qui suggère que le virus A(H3N2)v se transmet, de façon limitée, de personne à personne. Aucun cas de grippe A(H3N2) v n'a été observé en dehors des États-Unis. Cependant, comme pour tous les nouveaux variants de souches de virus grippal, la surveillance du virus A(H3N2) v au niveau mondial doit être renforcée [**109**]. A l'heure actuelle, la véritable menace est liée au risque d'une pandémie liée au virus de la grippe aviaire A(H5N1) dont la mortalité chez l'homme avoisine 60%, comme le rappellent les récentes flambées épidémiques en Egypte et dans le Sud -Est Asiatique [**110**].

Série	USA¹	USA⁴	Japon⁵	Notre etude
Type de population	Population générale	Armée, San Diego	Milieu scolaire	Population Générale
Nombre de cas	592	97	105	259
Pharyngite	66%	51%	65,4%	-
Toux	92	96%	82,7%	82%
Fièvre	94%	100%	89,5%	80%
Myalgie	-	57%	19,8 %	52%
Céphalées	-	49%	57%	20%
Rhinorrhée	-	44%	-	32%
Nausées	-	25%	-	-
Vomissement	-	19%	5,3%	5%
Diarrhée	25%	7%	19,8%	

Tableau VI : Analyse comparative des signes cliniques de plusieurs séries

CONCLUSION

Cette première pandémie grippale du XXI^{ème} siècle n'est probablement pas la dernière. Même si aujourd'hui les nombreuses études ont révélé une sévérité modérée de la grippe A(H1N1)2009, une surveillance épidémiologique demeure nécessaire.

Dans le contexte de la grippe pandémique A(H1N1)2009, le diagnostic virologique doit être exécuté dans les meilleurs délais pour l'instauration rapide du traitement des sujets infectés et de la chimioprophylaxie des cas contacts. Les outils du diagnostic à privilégier en première intention sont les méthodes de biologie moléculaire, par RT-PCR en temps réel en raison de leur rapidité (résultats après 4-6h), sensibilité et spécificité.

La participation du Service de Santé Militaire des Forces Armées Royales marocaines au plan de riposte national face à cette grippe pandémique A(H1N1)2009 a démontré sa capacité opérationnelle et sa réactivité pour la gestion des risques infectieux émergents.

RESUME

Titre : Grippe pandémique A(H1N1)2009 : Caractéristiques épidémiocliniques et rôle du laboratoire de biosécurité de niveau 3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Auteur : Hind Laribia

Mots clés : Grippe A(H1N1)2009, Pandémie, Clinique, Diagnostic moléculaire.

Objectif : L'objectif de cette étude rétrospective, réalisée au cours de la période pandémique (01.06.2009 au 15.01.2010) à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, est de rapporter les caractéristiques épidémiocliniques de la grippe A(H1N1)2009 ainsi que les données du diagnostic virologique.

Matériels et méthodes : Cette étude a concerné 639 patients consultant à titre externe, pour un syndrome grippal non compliqué, évocateur d'une infection par le virus A(H1N1)2009. Les prélèvements naso-pharyngés ont été effectués au moyen d'écouvillons adaptés et le diagnostic virologique de confirmation est réalisé par RT-PCR en temps réel. L'analyse statistique des paramètres étudiés a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 10.0 et une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats : 259 prélèvements (40%) étaient positifs pour le virus A(H1N1)2009. L'âge des patients positifs pour la grippe variait de 1 à 56 ans (moyenne de 23 ± 13 ans) sans différence significative entre les moyennes d'âge des cas selon le sexe ($p=0,57$). Le risque d'infection était plus élevé chez les jeunes patients de moins de 21 ans (Odds ratio= 2,50 ; IC 95%: 1,72-3,62 ; $p < 0,001$). La toux (82 %) et la fièvre (80 %) étaient les symptômes les plus fréquents avec des Odds ratio de 4,2 (IC 95%: 2,51-7,04 ; $p < 0,001$) et 5,58 (IC95%: 3,43-9,09 ; $p < 0,001$) respectivement.

Conclusion : Dans le contexte de la grippe pandémique A(H1N1)2009, le diagnostic virologique moléculaire doit être exécuté dans les meilleurs délais pour l'instauration rapide du traitement des sujets infectés et de la chimio-prophylaxie des cas contacts.

SUMMARY

Title: Pandemic influenza A (H1N1)2009: Epidemiological and clinical characteristics and role of the biosafety level 3 laboratory of the Mohammed V Military Teaching Hospital, Rabat

Author: Hind Laribia

Keywords: Influenza A (H1N1) 2009 – Pandemic –clinical – molecular diagnosis.

Objective: The aim of this retrospective study, performed during the pandemic period (01.06.2009 to 15.01.2010) in the Mohammed V Military Teaching Hospital is to investigate the epidemiological and clinical characteristics of the cases of influenza A (H1N1) 2009 and to report the laboratory diagnosis data.

Materials and methods: This study included 639 outpatients consulting for uncomplicated influenza-like illness, suggestive of infection with influenza A (H1N1) 2009. The nasopharyngeal samples were performed using appropriate swabs and virological diagnosis confirmation performed by real time RT-PCR. Statistical analysis of the studied parameters was carried out using SPSS version 10.0 and a p-value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: 259 samples (40%) were laboratory confirmed as cases of influenza A (H1N1)2009 virus infection. The ages of confirmed cases ranged between 1 to 56 years (mean 23 ± 13 years) with no significant difference between the mean ages of cases by sex ($p = 0.57$). The risk of infection was higher in patients under 21 years with an odds ratio of 2.50 (95% CI: 1.72 to 3.62, $p < 0.001$). Cough (82%) and fever (80%) were the most common symptoms with odds ratio of 4.2 (95% CI: 2.51 to 7.04, $p < 0.001$) and 5.58 (95% CI: 3.43 to 9.09, $p < 0.001$) respectively.

Conclusion: In the context of pandemic influenza A (H1N1) in 2009, the molecular diagnosis should be done as soon as possible for the rapid institution of treatment of infected patients and chemoprophylaxis of case contacts.

ملخص

العنوان : الأنفلونزا الوبائية A(H1N1)2009 : الخصائص السريرية والوبائية ودور مختبر السلامة البيولوجية من المستوى 3 للمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط .

إعداد: هند العربية

الكلمات الرئيسية : الأنفلونزا A(H1N1)2009 -الوباء سريري - التشخيص الجزيئي .

الهدف : الهدف من هذه الدراسة الاستيعادية، التي أجريت خلال الفترة الوبائية (01/06/2009 إلى 15/01/2010) في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس ، هو تقدير الخصائص الوبائية و السريرية للأنفلونزا A(H1N1)2009 فضلا عن بيانات التشخيص الفيروسي .

المواد والطرق : شملت هذه الدراسة 639 مريضا استشاروا عن أعراض الأنفلونزا ، الموحية بالإصابة بفيروس الأنفلونزا A(H1N1)2009 . قد تم أخذ عينات من البلعوم الأنفي باستخدام مسحات مناسبة للفيروسات. يتم تنفيذ التشخيص الفيروسي المؤكد بواسطة RT-PCR في الوقت الحقيقي.أجريت الدراسة الإحصائية للمعلومات باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS الإصدار 10 واعتبرت قيمة $p < 0,05$ ذات دلالة .

النتائج : عينة (40%) كانت إيجابية للأنفلونزا A(H1N1)2009 . تراوح عمر المصابين ما بين 1-56 سنة (حيث أن المتوسط هو 23 ± 13 عاما) مع عدم وجود فرق كبير في متوسط العمر لهؤلاء حسب الجنس ($p=0,5$) . قد كانت الفئة الأصغر سنا (اقل من 21 سنة) الأكثر عرضة للإصابة (نسبة الأرجحية 2.50 ، بفاصلة الثقة 95% : -1,72-3,62، $p < 0,001$) . كان السعال (82%) والحمى (80%) الأعراض الأكثر شيوعا مع نسبة الأرجحية 4.2 (بفاصلة الثقة 95% : 2,51-7,04، $p < 0,001$) و5,58 (بفاصلة الثقة 95% : 3,43-9,09، $p < 0,001$) على التوالي.

الخلاصة : في سياق هذه الأنفلونزا الوبائية A(H1N1)2009 ، ينبغي أن يتم التشخيص الجزيئي الفيروسي في أسرع وقت ممكن لتوفير العلاج للمصابين والوقاية الكيميائية في حالة الاحتكاك بهم.

Références bibliographiques

- [1] **Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H.** Traité de Virologie médicale. Edition Estem 2003. Chapitre 29: Orthomyxoviridae. N.Naffak, S.van der Werf; p.459-480.
- [2] **Bricaire F, Zeller V** –Grippe .Epidémiologie, diagnostic, traitement, prévention, Rev Prat 2001 ; 51(1) :107-12.
- [3] Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, E. PILLY 2004, 19^{ème} édition, pp. 436-440.
- [4] Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. N Engl J Med, 2009, Vol 360, N°25, p2605-15.
- [5] <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>. Consulté le 25/11/2011.
- [6] **Shimada T, Gu Y, Kamiya H, Komiya N, Odaira F, Sunagawa T, Takahashi H et al.** Epidemiology of influenza A (H1N1) v virus infection in Japan, May-June 2009. Euro Surveil. 2009 ; 14 : pii=19244.
- [7] **Gachot B, Vachon F.** La grippe maligne vue à la lumière du passé. Médecine et maladies infectieuses 2010 (40), pp. 55–59.
- [8] **Hannoun C.** Historique des pandémies grippales au XXème siècle, les enseignements des épidémies du passé. 22ème rencontre du Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe (GREIG) sa prévention. 27 novembre 2009. Disponible sur : http://www.grippe-geig.com/images/rencontres/22rencontres/HANNOUN_GEIG.pdf
- [9] **Zimmer Shanta M., Burke Donald S.,** Historical perspective – Emergence of Influenza (H1N1) Viruses, New England Journal of Medicine 2009, 361, pp.279-285.

[10] **Vouzellaud P, V.Battaglia M.** La grippe espagnole 1918/1919 [ressource électronique].

3 décembre 2005. [en ligne] :

http://www.dinosoria.com/grippe_espagnole.htm. Consulté le 22 /12/2011.

[11] OMS. Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie [ressource électronique].

Janvier 2005. [en ligne] :

<http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-4new.pdf>. Consulté le 18/05/2012.

[12] La grippe A (H1N1) v [en ligne] :

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/La-Grippe-A-H1N1-v/offset/0>. Consulté le 09/11/2011.

[13] La grippe A(H1N1)2009 [en ligne] :

<http://www.infos-grippe.com/2009/grippe-h1n1-avenir-vaccin/>. Consulté le 17/11/2011.

[14] Relevé épidémiologique hebdomadaire, 15 mai 2009, N° 20, 2009, 84ème année, p173–184.

[15] **Garten RJ et al.** 2009. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science* 235: 197-201.

[16] **Malik Peiris JS, Poon LLM, Guan Y.** Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) nH1N1 virus in humans. *Journal of Clinical Virology* 2009 (45), pp. 169-173.

[17] **D’Ortenzio E, Renault P, Jaffar-Bandjee M.C, Gaüzère B.A,** A review of the dynamics ad severity of the pandemic A(H1N1) influenza virus on Reunion Island, 2009. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010 Apr; 16(4):309-16.

- [18] **Cohen, J.** 2010. Swine flu pandemic. What's old is new: 1918 virus matches 2009 H1N1 strain. *Science* 327; 1563–1564.
- [19] **Wei, C.J., Boyington, J.-C., Dai, K., Houser, K.V., Pearce, M.B., Kong, W.P., Yang, Z.Y., Tumpey, T.M., Nabel, G.J.** 2010. Cross-neutralization of 1918 and 2009 influenza viruses: role of glycans in viral evolution and vaccine design. *Sci Transl Med*; 2 (24): 24ra21.
- [20] **Xu, R., Ekiert, D.C., Krause, J.-C., Hai, R., Crowe, J.E. Jr, Wilson, I.A.** 2010. Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* 328 (5976): 357–360.
- [21] **Manicassamy, B., Medina, R.A., Hai, R., Tsibane, T., Stertz, S., Nistal-Villàn, E., Palese, P., Basler, C.F., García-Sastre, A.** 2010. Protection of mice against lethal challenge with 2009 H1N1 influenza A virus by 1918-like and classical swine H1N1 based vaccines. *PLoS Pathogens* 2010; 6 (1): e1000745.
- [22] **O. Picone, O. Ami, C. Vauloup-Fellous, V. Martinez, M. Guillet, C. Dupont-Bernabé, A.-C. Donnadiou, C. Trichot, M.-V. Senat, H. Fernandez, R. Frydman.** Pandémie de grippe A H1N1 2009 et grossesse : épidémiologie, diagnostic et prise en charge. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 38, numéro 8 pages 615-628.
- [23] Organisation Panaméricaine de la Santé «Grippe Pandémique A (H1N1) 2009 » Washington, D.C. : OPS, © 2010 ISBN : 978-92-75-23091-6.
- [24] **Gallaher WR.** Towards a sane and rational approach to management of influenza H1N1 2009. *Virology* 2009; 6:50.
- [25] **Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al.** Hospitalized patients with 2009nH1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009 Nov 12; 361(20): pp. 1935-1944.

[26] Pandemic (H1N1) 2009 -update 94. Geneva: World Health Organization, April 1, 2010.
[en ligne] :

[http:// www.who.int/csr/don/2010_04_01/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2010_04_01/en/index.html). Consulté le 18/06/2012.

[27] **Epelboin L, Macey J.** Maladies infectieuses et Transmissibles. Editions Elsevier Masson. 2009. pp. 92-p93.

[28] **Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al.** Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009. 361: pp. 680-9.

[29] **M Ginsberg et al.** Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009; 58 (15): pp.400- 402.

[30] **Neumann G, Noda T, Kawaoka Y.** Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Review. *Nature*. 2009 June. 18 ; 459 (7249) : pp. 931-939.

[31] **Philippe Quénel, Raymond Césaire, André Cabié, Martine Ledrans.** La nouvelle grippe A et le risque pandémique. *Bulletin de veille sanitaire* _N°4 /Mai 2009.

[32] **Marc P Girad.** Du porc à l'homme : La pandémie de grippe A(H1N1). *Bull. Acad. Vét. France* -2010 - Tome 163 - N°1.

[33] **Lahlou Amine I, Bajjou T, El Rhaffouli H, Laraqui A, Hilali F, Menouar K, Ennibi K, Boudlal M, Bouaiti EA, Sbai K, Rbai M, Hachim M, Zouhair S.** Pandemic influenza A (H1N1)2009 in Morocco: experience of the Mohammed V Military Teaching Hospital, Rabat, 12 June to 24 December 2009. *Euro Surveill*. 2011 ; 16(23) : pii=19885. *Euro Surveill*. 2011 ; 16(23) : pii=19887. Available online : [http://www.eurosurveillance.org/ View Article.aspx? ArticleId= 19887](http://www.eurosurveillance.org/View Article.aspx? ArticleId= 19887).

[34] Distribution géographique par pays des cas confirmés d'Influenza A(H1N1) dans le monde [en ligne] :

http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/points_h1n1/grippeA_h1n19/index.htm. Consulté le 11/12/2012.

[35] **Lahlou Amine I, Zouhair S.** Rôle du laboratoire dans le diagnostic virologique de la grippe pandémique A(H1N1) v [ressource électronique]. Les technologies de laboratoire, numéro 17. Novembre-Décembre 2009. [en ligne] :

<http://www.technolabo.ma/TL17-3.pdf>. Consulté le 01/12/2012.

[36] Qu'est ce que la période post-pandémique ? [en ligne] :

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/post_pandemic/fr/. Consulté le 18/12/2011.

[37] Influenza virus activity in the world, 8 June 2012, Source: Laboratory confirmed data from the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en/index.html.

[38] Pourcentage of respiratory specimens that tested positive for influenza by influenza transmission zone. [en ligne] :

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_influenzapositive_FluTransmissionZones_week21_2012.p. Consulté le 02/03/2012.

[39] **F. Mahassin, S. Jauréguiberry, G. Monsel, E. Caumes, F. Bricaire.** Grippe A (H1N1) 2009. Revue générale. Antibiotiques (2010) 12, 235-242.

[40] WHO/Pandemic H1N1 2009 Update 109.

[41] **Vaux S, Brouard C, Fuhrman C, et al.** Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1) 2009 en France métropolitaine, 2009-2010. BEH 2010; 24(25):258.

- [42] **Lee N.** Pathogenesis of pandemic H1N1 in humans. Presented at the XII International Symposium on Respiratory Viral Infections, Taipei, Taiwan, March 11—14, 2010. *Lancet* 2009 ; 373(9681) : 2108-9 [Abstract].
- [43] **De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, et al.** Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(5):783-8.
- [44] Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infection -Mexico, March-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(21):585-9.
- [45] **Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, et al.** Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:72-9.
- [46] **Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al.** Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361(7):674-9.
- [47] **Mullory JP, Barker WH, Nolan TF.** Risque acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep* 1986 ; 101(2) :205-11.
- [48] **Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al.** H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451-8.
- [49] **Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al.** Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362:27-35.
- [50] **Dubar G, Launay O. et al.** Grossesse et grippe pandémique A (H1N1)2009. Actualités pour les anesthésistes réanimateurs. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2010, 29. pp. 126-134.
- [51] **Palacios G, Hornig M, Cisterna D, et al.** Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009;4(12):e8540.

- [52] Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 ; 2009/58(28) :773-778.
- [53] **GÉRALDINE JACOB**. Diagnostic biologique de la grippe. OptionBio. Lundi 25 Janvier 2010 .n ° 429.
- [54] Journal officiel de la république française. Décrets, arrêtés, circulaires. Textes généraux. Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité. Texte 22 sur 141, 4 Août 2007.
- [55] **Lindsey R. Baden, M.D., Jeffrey M. Drazen, M.D., Patricia A. Kritek, M.D., Gregory D. Curfman, M.D., Stephen Morrissey, Ph.D., and Edward W. Campion, M.D.** H1N1 Influenza A Disease- Information for Health Professionals. N Engl J Med 2009; 360:2666-2667.
- [56] World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1), 28 April 2009 revision 1 (30 April 2009).
- [57] Actualités générales. Revue francophone des laboratoires, Nov 2009, N°416, page 15.
- [58] **Susanna K. P. Lau, Kwok-Hung Chan, Cyril C. Y. Yip Tak-Keung Ng and al.** Confirmation of the First Hong Kong Case of Human Infection by Novel Swine Origin Influenza A (H1N1) Virus Diagnosed Using Ultrarapid, Real-Time Reverse Transcriptase PCR. Journal of Clinical Microbiology, July 2009, Vol. 47, N°7, p. 2344-2346.
- [59] <http://www.eurobio.fr/images/Image/File/seegene/anyplex>. Consulté le 15/05/2012
- [60] http://www.seegene.com/en/see/FluA_020.php .Consulté le 15/05/2012.
- [61] <http://www.pathofinder.com/sites/pathofinder.com/files/Respi/Finder/SMARTfinal2011.pdf> . Consulté le 15/05/2012.
- [62] <http://www.pathofinder.com/search-by-pathogen?tid=81>. Consulté le 16/05/2012

- [63] <http://www.blackwellpublishing.com/eccmid/abstract.=85307>. Consulté le 16/05/2012.
- [64] <http://www.cepheid.com/tests-and-reagents/clinical-ivd-test/xpert-flu>. Consulté le 5/05/2012.
- [65] **Christine C. Ginocchio, Kisten St.George.** Likelihood that an unsubtypeable Influenza A virus result obtained with the Luminex xTAG respiratory virus panel is indicative of infection with novel A/H1N1 (swine like) influenza virus. *Journal of Clinical Microbiology*, July 2009, Vol 47, N°7, p 2347-8.
- [66] <http://www.idahotech.com/pdfs/FilmArray/InfoSheet,FilmArrayRespiratoryPanel-0229.pdf>. Consulté le 16/05/2012.
- [67] http://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2011/2011_APHL_Annual_Meeting/034McDermott.pdf. Consulté le 18/06/2012.
- [68] **Weinberg A, Walker ML.** Evaluation of three immunoassay kits for rapid detection of influenza virus A and B. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*, 2005, 12, p 367-370.
- [69] **Lavigne JP, Jeandrot A, Sotto A.** Les tests rapides de diagnostic des infections virales et parasitaires. *Spectra Biologie* 2006, N° 151, p33-41.
- [70] Evaluation of Rapid Influenza Diagnostic Tests for Detection of Novel Influenza A (H1N1) Virus. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) United States*, August 7, 2009, 58(30) p826-829.
- [71] **Hurt AC, Baas C, Deng YM and al.** Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A (H1N1) influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2009, 3: p171-6.
- [72] **Chan KH, Lai ST, Poon LL and al.** Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol*, 2009, 45: p205-7.

[73] Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts. [en ligne] :

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Consulté le 02/04/2012.

[74] WHO information for laboratory diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 virus in humans. [en ligne] :

[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO Diagnostic Recommendations H1N1 20090521.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_Diagnostic_Recommendations_H1N1_20090521.pdf). Consulté le 02/04/2012

[75] **Aymard M.** Physiopathologie de la grippe et diagnostic virologique. In : Nicolas JC, Freymuth F, editors. Infections virales respiratoires-Tome 1 : Grippe et infections virales des voies aériennes supérieures. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, 2001, p.61-74.

[76] **Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G.** La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. Médecine et maladies infectieuses, 2003, Vol 33, N°3, p134–142.

[77] **Vincent Enouf, Maude Bouscambert- Duchamp, Martine Valette and al.** Le point sur le virus de la nouvelle grippe A(H1N1) v. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 29 juin 2009, N°1.

[78] Relevé épidémiologique hebdomadaire ,4 novembre 2011, N° 45, 86 ème année, p497-508.

[79] Relevé épidémiologique hebdomadaire, 5 mars 2010, N° 45, 85 ème année, p85–92.

[80] **Van Der Vries E, Stelma FF, Boucher CAB.** Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. New England Journal of Medicine, 2010, 363:1381-1382. [en ligne]:

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1003749>. Consulté le 26/11/2011.

- [81] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 2009, 58:433-435.
- [82] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009, 58(19), p521-4.
- [83] **Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al.** Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA 2009; 302(17):1872-9.
- [84] **Oba Y, Lee N, Sung J.** The use of corticosteroids in SARS. N Engl J Med 2003;348:2034.
- [85] **Hussell T, Wissinger E, Goulding J.** Bacterial complications during pandemic influenza infection. Future Microbiol 2009 ; 4:269-72.
- [86] **Davies A, Jones D, Bailey M, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA 2009; 302:1888-95.
- [87] **Butler D.** Swine flu goes global. Nature 2009; 458(7242): 1082-3.
- [88] **Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al.** Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009; 361:1935-44.
- [89] **McClellan K, Perry CM.** Oseltamivir: a review of its use in influenza. Drugs 2001; 61(2):263-83.
- [90] **Cheng PK, Leung TW, Ho EC, et al.** Oseltamivir and amantadine resistant influenza viruses A(H1N1). Emerg Infect Dis 2009; 15(6):966-8.
- [91] WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses. Revised February 2010 (part II Review of evidence).

[92] Update on oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: January 2010. Wkly Epidemiol Rec 2009; 85: 37-40.

[93] **Gaur AH, Bagga B, Barman S, et al.** Intravenous zanamivir for oseltamivir resistant 2009 H1N1 influenza. N Engl J Med 2010; 362:88-9.

[94] Emergency use authorization of peramivir IV: fact sheet for healthcare providers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2009. [en ligne] :

http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/Final_HCP/Factsheet_Peramivir_IV_CDC.pdf. Consulté le 14/06/2012.

[95] **Birnkrantz D, Cox, editors.** The emergency use authorization of peramivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. N Engl J Med 2009;361:23 .

[96] **Ling LM, Chow AL, Lye DC, et al.** Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. Clin Infect Dis 2010; 50:963-9.

[97] **Garcia Garcia L, Valdespino-Gomez JL, Lazcano-Pons CE, et al.** Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: cases control studies in Mexico City. BMJ 2009; 339:b3928.

[98] http://srvweb.sante.gov.ma/Documents/Manuelde_procedures/A-H1N1.pdf. Consulté le 18/03/2012.

[99] **Dominguez CG, Lapinsky SE, Macias AE, et al.** Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009 ; 302:1880-7.

[100] **Bricaire F.** Vaccination anti-grippe A H1N1 : analyse rétrospective 2009. Antibiotiques 2010; 12(4):243-8.

[101] **Tristan WM, Pareek C, Hoschler K.** Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. N Engl J Med 2009; 361:2424-35.

[102] Moroccan Ministry of Health. Surveillance de la grippe Clinique Maroc, Saison 2009 – 2010 [Surveillance of clinical influenza, Morocco, season 2009-2010]. [en ligne] :

<http://srvweb.sante.gov.ma/PublishingImages/GrippSem9-2010.pdf>. Consulté 28/12/2011.

[103] Moroccan ministry of tourism [en ligne]:

<http://www.tourisme.gov.ma/francais/5-Tourismechiffres/ArriveeTouristes.htm>. consulté le 2/01/2012.

[104] Institut de veille sanitaire (InVS). Grippe : Bulletin hebdomadaire de surveillance de la grippe saisonnière - Saison 2010 – 2011 [Influenza : Weekly bulletin monitoring seasonal influenza - 2010 – 2011 saeson]. InVS. [en ligne] :

http://www.invs.sante.fr/display/doc=surveillance/grippedossier/points_actu_2010_11.htm. Consulté le 12/01/2012.

[105] **Devaux I, Kreidl P, Penttinen P, Salminen M, Zucs P, Ammon A.** Initial surveillance of 2009 influenza A(H1N1) pandemic in the European Union and European Economic Area, April– September 2009. *Euro Surveill.* 2010 ; 15(49) : pii=19740. [en ligne] : <http://www.eurosurveillance.org/>. Consulté le 24/12/2011.

[106] **Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Matsui T, Yasui Y, Okabe N.** Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(29).

[107] **Carcione D, Giele C, Dowse GK, Mak DB, Goggin L, Kwan K et al.** Comparison of pandemic (H1N1) 2009 and seasonal influenza, Western Australia, 2009. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16:1388–95. doi:10.3201/eid1609.100076 PMID : 20735922.

[108] Relevé épidémiologique hebdomadaire ,18 février 2011, N° 8, 86 ème année, p61–72.

[109] Standardization of terminology for the variant A (H3N2) virus recently infecting humans [en ligne]:

http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah3n2v/en/index.html. Consulté le 22/04/2012.

[110] La grippe aviaire [en ligne] :

<http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/mise-a-jour-sur-linfluenzaaviaire/2012/>. Consulté le 10/03/2012.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أحسن بالثمن والخطير

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 58

سنة : 2012

الأنفلونزا الوبائية 2009 A(H1N1) :

الخصائص السريرية والوبائية ودور مختبر السلامة البيولوجية من المستوى 3 للمستشفى
العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : هند العربية

المزودة في: 19 يوليوز 1987 بفاس

لذيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأنفلونزا 2009 A(H1N1) - اللوباء - سريري - التشخيص الجزيئي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: وفاء الملوكي
مشرف	أستاذة في علم الطفيليات السيد: إدريس لحو أمين
أعضاء	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد: بدر الدين الميموني
	أستاذ في علم الطفيليات السيد: منصف رابحي
	أستاذ مبرز في الطب الباطني السيدة : مريم الصفار
	أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة