



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



Année: 2020

Thèse N°: 372

ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA GRIPPE HUMAINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Soukaina BELLAFQIH

Née le 03 Septembre 1992 à Salé

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

Mots Clés: Grippe; Mortalité; Pandémie; Vaccination; Virus

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ① الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ②
مَلِكِ يَوْمِ الدِّينِ ③ إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ ④
اهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ ⑤ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ
عَلَيْهِمْ ⑥ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ ⑦



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUAZZANI Taibi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des</i>

Orangers

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

Décembre 1992

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

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

* *Enseignants Militaires*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie ***Directeur Hôp.Ar-razi Salé***
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie ***Directeur Hôp. My Youssef***
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - ***Directeur Hôp.Cheikh Zaid***
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
* Enseignants Militaires
Pr. JAAFAR Abdelouhab
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. L'AGGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. ***Directeur Hôpital Ibn Sina***

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHICHOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp. des Spécialités***
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamyia

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADÉ Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezhia *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation

Médecine Interne **Directeur ERSSM**

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012 *Enseignants Militaires*

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *

Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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

Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*

Microbiologie

Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI EI Arbi*
Pr. BOUSAYEB SAÏD*
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale

Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUZAIAH Yassine *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

1. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces



Je dédie cette thèse ...

A mon Dieu le tout puissant

Le très miséricordieux, Qui m'a créé et qui m'a toujours soutenue dans mon parcours scolaire et d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme. C'est à Allah que je dois cette réussite aujourd'hui, à lui soit la gloire.

A mes chers parents

SAID RAMADAN et RAQUIA

Il est impossible de vous remercier convenablement pour tout ce que vous avez fait, de m'aimer sans condition à m'élever dans un foyer stable, où vous avez inculqué des valeurs traditionnelles et appris à vos enfants à célébrer et à embrasser la vie. Merci à vous deux de m'avoir donné la force d'atteindre les étoiles et de poursuivre mes rêves. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

Je n'aurais pas pu demander de meilleurs parents.

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

Je vous aime ♥

A mes chers frères

Amine et Youssef

Je suis reconnaissante à ma mère et à mon père de m'avoir donné mes plus précieux cadeaux "Mes frères".

Ma vie ne serait pas la même sans eux. Je m'imagine ma vie sans "mes frères" et mon enfance me semble sombre, pas de plaisir, pas de joie.

Qu'Allah vous garde et vous protège ♥

A mes défunts chats

Houssam et Bouqal

Je n'oublierai jamais votre soutien muet et félin durant les périodes dures de préparation.

A la mémoire de

Mes deux grands-pères, et ma grand-mère maternelle

Et L'haj Boulaajoul

A toute ma famille

*A Mmi Fatna, mes oncles et tantes et leur conjoints et conjointes, à mes chers
cousins et cousines.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du respect et de l'amour que j'ai pour
vous. Puisse Dieu vous récompense.*

A mes ami(e)s et collègues

*Aflatona Khouyi, Tétine Eddabaha, Hajar Massiyin, Sara Eddabaha, Ettaifi
Meryem, Hajiba El Khadri,*

*Zakia Kamari Asmae Baaziz, Rime Najimi, Firdaous Belkadi, Houda Bella,
Fati Bouhma, Christian, Med Amine*

*Merci pour votre soutien, vos conseils, encouragements et je vous souhaite une
vie pleine de succès.*

*Et à tous ceux qui me sont chers et j'ai involontairement omis de citer ... Qu'ils
me pardonnent.*

*A tous les patients qui font de moi le médecin que je suis, j'espère ne jamais vous
décevoir, ni trahir votre confiance*

A ma très chère Pr. Fourtassi Maryam

Je n'oublierai jamais que vous avez fait tout le possible pour m'aider à dépasser les difficultés. Votre guidance et bienveillance m'ont été très précieuses.

Votre gentillesse et votre conscience professionnelle font de vous une praticienne exemplaire.

Permettez-moi, de vous adresser ici mes sincères remerciements.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Pr. ZOUHDI Mimoun

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse. Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A notre maître et rapporteur de thèse

Pr. SEKHSOKH Yassine

Professeur de Microbiologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance.

Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et vos qualités de pédagogue, nous avons été très impressionnés par votre grande disponibilité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A notre maître et juge de thèse

Pr. GAOUZI Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Pr. TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur.

Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse.

Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.



***Liste des abréviations
et illustrations***



LISTE DES ABREVIATIONS

A(H1N1) pdm09	: A(H1N1) Pandémique 2009
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
CDC	: Centres de Contrôle et de Prévention des Maladies
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	: Federal Drug Administration
HCSP	: le Haut Conseil de santé publique
HA	: Hémagglutinine
IgG	: Immunoglobulines G
INA	: Inhibiteur de la Neuraminidase
IRA	: Insuffisance Respiratoire Aigue
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
M1	: Matrice 1
NA	: Neuraminidase
NP	: Nucléoprotéine
NSP1	: La Protéine Non Structurale 1
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PA	: Protéine Acide
PB1	: Protéine Basique 1

PB2	: Protéine Basique 2
RNP_v	: RiboNucléoProtéine Virale
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
RTqPCR	: RT-quantitative PCR classique
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SCE	: SPILF-COREB Emergences
SDRA	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
TROD	: Test Rapide d'Orientation Diagnostique
VTI	: Vaccin Trivalent Inactivé
VVA	: Vaccin Vivant Atténué

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau comparant les trois pandémies grippales du XXème siècle, d’après Pollack C.V	11
Tableau II : Variabilités antigéniques, mécanismes et conséquences	19
Tableau III : Patients atteints de grippe saisonnière en 2018-2019 et leurs caractéristiques..	23
Tableau IV : Principaux signes cliniques du syndrome grippal et leurs fréquences	35
Tableau V : Principaux traitements antiviraux recommandés en France (Avis du HCSP du 16 mars 2018)	53
Tableau VI : Vaccins disponibles en officine.....	66

LISTE DES FIGURES ET ENCADRÉS

Figure 1 : Principaux nouveaux sous-types grippaux chez l'homme au cours entre le XXème et XXIème siècles.....	8
Figure 2 : Schéma simplifiant la structure du virus influenza	13
Figure 3 : Schéma montrant les différentes structures du virus de la grippe ainsi que les protéines de surface HA et NA	13
Figure 4 : Arbre phylogénétique montrant la répartition des différents virus de la famille Orthomyxoviridae , d'après Cardenas et al.,2014.	15
Figure 5 : Cycle de réplication virale du virus de la grippe.....	17
Figure 6 : Schéma résumant les mécanismes de glissement et de cassure antigénique	18
Figure 7 : Influenza virus et leur répartition en fonction des espèces	20
Figure 8 : Image montrant une personne qui tousse avec projections de gouttelettes de Pflügler	21
Figure 9 : Illustration montrant la transmission interespèces des virus influenza A.....	22
Figure 10 : Graphique montrant la mortalité de la grippe saisonnière par âge aux États-Unis.	24
Figure 11 : Mortalité pédiatrique	26
Figure 12 : Répartition des différents types du virus de la grippe en Europe.....	27
Figure 13 : Dynamique mondiale des virus de la grippe saisonnière.....	28
Figure 14 : Schéma montrant le cycle viral du virus Influenza	31
Figure 15 : Courbes montrant l'excrétion des virus influenza dans les trois groupes d'âge...	34
Figure 16 : Technique de prélèvement nasopharyngé.....	37
Figure 17 : Illustration simplifiant le test rapide d'immuno-chromatographie.....	40
Figure 18 : Exemple d'un test rapide d'orientation diagnostique.....	40
Figure 19 : Test de diagnostic rapide par immuno- chromatographie sur membrane.....	41
Figure 20 : Résultat positif.....	41
Figure 21 : Résultat négatif.....	41
Figure 22 : Résultat non valide	41
Figure 23 : Images microscopiques montrant l'isolement des virus grippaux.	46

Figure 24 : Illustration montrant le mécanisme d'action des adamantanes	54
Figure 25 : Structure chimique des INA.....	56
Figure 26 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la neuraminidase	57
Figure 27 : Hygiène des mains.....	61
Figure 28 : Masque de type FFP2 et masque chirurgical	61
Figure 29 : Ensemble des étapes industrielles pour la fabrication de vaccin antigrippaux.	64
Figure 30 : Procédé de fabrication des vaccins sur œufs.....	64

Encadrés

Encadré 1 : Calendrier des vaccinations et recommandations de vaccination antigrippale 2019....	67
--	----



Sommaire



Introduction	1
Historique de la grippe	5
Epidémiologie de la grippe	9
1. Agent pathogène.....	10
1.1. Classification et nomenclature	10
1.2. Structure du virus de la grippe	12
1.3. Génome viral.....	14
1.3.1 Variabilités antigéniques.....	14
2. Réservoir.....	20
3. Mode de transmission.....	21
4. Facteurs de risque.....	22
4.1. Personne âgée.....	24
4.2. Enfants	25
5. Répartition géographique.....	27
Physiopathologie	29
Etude clinique	32
Diagnostic biologique	36
1. Diagnostic direct du virus de la grippe.....	37
1.1. Recherche des antigènes viraux	38
1.1.1. Les tests rapides d'orientation diagnostique « TROD »	38
1.1.2. Tests d'immunofluorescence direct ou les tests ELISA.....	42
1.2. Tests PCR ou PCR en temps réel.....	43
1.3. Pyroséquençage et le séquençage à haut débit.....	45
1.4. Isolement viral en culture cellulaire	46
Evolution et complications	48
1. Complications pulmonaires	49
2. Complications extra pulmonaires.....	50
2.1. Atteintes musculaires.....	50

2.2. Atteintes rénales	50
2.3. Atteintes cardiaques.....	50
2.4. Atteintes neurologiques	50
Traitement	51
1. Traitement symptomatique	52
2. Traitement antiviral curatif	52
2.1. Les inhibiteurs de la pompe à protons	53
2.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA).....	55
3. Traitements anti-inflammatoires	57
4. Traitement antibiotique.....	58
Prévention	59
1. Mesures non spécifiques.....	60
2. Mesures spécifiques : vaccination.....	62
2.1. Nature et composition du vaccin.....	65
2.2. Principales indications	67
2.3. Efficacité vaccinale.....	68
2.4. Contre-indications et effets secondaires du vaccin	69
Conclusion	70
Résumés	72
Références bibliographiques et webographie	76



Introduction



La grippe est une maladie infectieuse à tropisme respiratoire due aux virus à ARN : Myxovirus influenza A, B et C, de la famille des Orthomyxoviridae, connue depuis le XVI -ème siècle [1].

C'est est une maladie qui apparait comme courante, souvent banalisée à la survenue de simples symptômes respiratoires hauts.

Le taux de reproduction (schéma et vitesse de propagation d'une maladie) et la taille critique de la communauté (nombre de populations sensibles) déterminent la prévalence (nombre d'individus dans une population affectée) et l'incidence (apparition d'une maladie dans une population sur une période donnée) [2]. L'incidence de la grippe saisonnière change chaque année, ce qui signifie qu'il n'y a pas de protection supplémentaire contre les vaccinations précédentes [3].

Il s'agit d'une affection aiguë évoluant sur un mode épidémique voire pandémique.

Elle est responsable d'épidémies saisonnières, bénigne la plupart du temps, elle peut parfois entraîner des complications graves, notamment chez les personnes souffrant de pathologies sous-jacentes, les nourrissons et les jeunes enfants [4]

En retour, dans les âges extrêmes de la vie avec ou sans maladies sous-jacentes, la grippe peut évoluer vers des formes alarmantes obligeant l'hospitalisation en service de Réanimation ou de Soins intensifs.

Il s'agit du premier motif de consultation en période épidémique ; elle est d'une contagiosité importante notamment dans les collectivités scolaires ou institutionnelles.

Habituellement, elle commence à émerger vers la fin du mois de Décembre (l'hiver) pour arriver à son pic épidémique aux alentours des semaines 8 à 10 de l'année en cours et puis entreprendre une décroissance rapide pour quasiment disparaître début Mai

Malgré son apparence bénigne, la grippe saisonnière serait responsable d'environ 3 à 5 millions de cas de maladie grave et de 290 000 à 650 000 décès chaque année dans le monde [1,5]

La vaccination annuelle contre la grippe, est recommandée par L'Organisation mondiale de la santé (OMS) [10,11], elle peut réduire la propagation de la grippe et ses complications [6,7]. Elle est la prophylaxie la plus rentable pour combattre la maladie et elle est particulièrement importante pour les personnes à haut risque de complications de la grippe - les femmes enceintes, les personnes très jeunes et très âgées, les personnes immunodéprimées et les personnes souffrant de maladies chroniques- et pour les personnes qui vivent avec les personnes à haut risque ou qui s'en occupent [8,9].

Cette thèse aura comme charnière : « Actualités diagnostiques et thérapeutiques de la grippe humaine ».

Nous verrons dans cette étude, un aperçu des aspects généraux de la grippe saisonnière en détaillant l'épidémiologie du virus, sa physiopathologie, ses manifestations cliniques ainsi que des réponses aux questions suivantes :

- Est-ce-que la clinique est suffisante pour poser le diagnostic ? Ou on aura besoin d'autres techniques ?
- Existe-t-il des traitements spécifiques disponibles ?
- Quels sont les moyens préventifs contre la grippe saisonnière ?

- Quel est le mécanisme d'action du vaccin antigrippal ?
- Quand se faire vacciner contre le virus influenza ?
- Quels sont les risques, les contre-indications et les effets indésirables du vaccin antigrippal ?
- Quelle est l'efficacité du vaccin antigrippal ?



Historique de la grippe



La grippe serait apparue pour la 1ere fois chez les populations volatiles (oiseaux ...) il y a 6000 ans mais la grippe humaine est plutôt décrite vers -2500 en Chine après la domestication des oiseaux.

Hippocrate, il y a 2400 ans détaillait déjà les symptômes grippaux. Néanmoins, le 1er foyer de grippe connu dans l'histoire remonterait au règne d'Akhenaton, Pharaon de l'Égypte ancienne, mort en 1320 av. JC.

Le terme grippe ou « influenza » ; sur le plan terminologique ; a été employé pour la première fois en 1743 pour l'épidémie de cette année-là en Angleterre. Ce mot semblerait venir de l'expression italienne « influenza di freddo » signifiant (sous l'influence du froid) rappelant le caractère saisonnier de la maladie.

Le mot français « Grippe » viendrait d'Allemagne, Grippen cela veut dire « saisir brusquement ». Au fil des siècles, les récurrences grippales ont décimé des millions d'individus et de nombreuses populations ont été touché à travers le monde [12].

Le virus grippal touche d'autres mammifères que l'homme, terrestres et marins. Mais c'est chez l'oiseau qu'elle est la plus fréquente et est anciennement appelée chez l'animal par "grippe aviaire / grippe du poulet"

Trois pandémies grippales se sont effectivement produites au XXe siècle :

- En 1918–1919, une pandémie de grippe A (H1N1) la « grippe espagnole » a tué entre 50 et 100 millions d'individus dans le monde avec un taux de létalité de 1 à 3 %. Survenue au décours immédiat de la fin de la première guerre mondiale, elle a touché les populations affaiblies par des années de conflit. Elle s'est répandue très rapidement dans le monde entier, à la faveur du retour chez

eux des combattants venus lutter en Europe, de toutes les parties du globe terrestre. Sa mortalité très élevée est en grande partie liée à cette irruption du virus dans les populations souvent très denses, d'Asie ou d'Afrique.

- En 1957–1958 survint une grippe pandémique « grippe asiatique » très sévère due à un virus A(H2N2). On estimerait, selon les données actuelles, que le nombre de décès directement attribuable à ce virus de type A (H2N2) est de 500 000 à 2 millions pour un index de sévérité de 2. Peu d'articles lui ont été consacrées et sur un nombre réduit de cas, chez des sujets porteurs de cardiopathie gauche ou non [13,14], y compris chez l'enfant [15].

- En 1968–1969, « la grippe de Hong Kong » une pandémie due à un virus A(H3N2) survint, avec une gravité certaine mais qualifiée globalement de modérée. Elle a été responsable du décès de plus d'un million de personnes à travers le monde. Les cas les plus graves, plus fréquents en Europe lors de la saison suivante, c'est-à-dire en 1969–1970, bénéficièrent alors des progrès médicaux de réanimation intensive effectuée en 15 ans, suscitant de nombreuses publications [16,17]

L'avant dernière pandémie grippale grave est toute récente. Il s'agit de celle de 2009 due au virus A(H1N1) comme celle de 1918 toutes deux furent graves mais les causes des mortalités et leur nombre ne sont, sans commune mesure, comparables.

Et la toute dernière pandémie de 2019-2020, est celle qu'on confronte actuellement, la pandémie de Covid-19 causée par le coronavirus SARS-CoV-2, la maladie Covid-19 a déjà touché ; jusqu'à présent ; plus de 46 000 000 patients dans le monde et a causé plus de 1 200 000 morts et le nombre ne cesse pas d'augmenter.

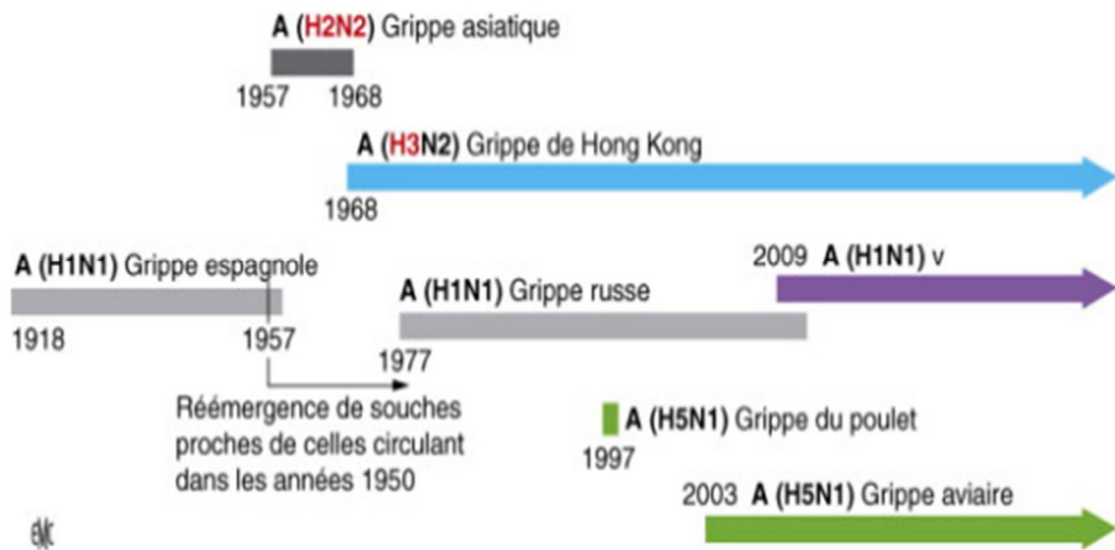


Figure 1 : Principaux nouveaux sous-types grippaux chez l’homme au cours entre le XXème et XXIème siècles. [18]



Epidémiologie de la grippe



1. Agent pathogène

Les virus de la grippe, ou bien virus influenza, sont des virus enveloppés à génome acide ribonucléique (ARN), appartenant à la famille des Orthomyxoviridae. Trois types de virus influenza touchant l'homme : A, B et C et un 4ème type, D, a récemment été découvert chez l'animal (bovins, porcins).

Le virus grippal A est à l'origine d'épidémies saisonnières et de pandémies et le virus B entraîne d'épidémies saisonnières, tandis que le virus C entraîne des gripes saisonnières sporadiques. [19,20]

1.1. Classification et nomenclature

Les virus de type A sont divisés en sous-types en fonction de la variété et des combinaisons de protéines présentes à la surface du virus : la protéine hémagglutinine (HA) et la protéine neuraminidase (NA) [21] Il existe 18 sous-types HA différents et 11 sous-types NA différents (H1-H18 et N1-N11) [22] avec un nombre de combinaisons important HxNx.

Seuls certains sous-types de virus influenza A circulent chez l'homme. Il est question de :

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

La nomenclature pour les virus influenza de type A comprend l'hôte d'origine, le lieu géographique où le virus a été isolé, le numéro d'identification et l'année de détection. Pour les souches humaines, l'hôte n'est pas renseigné, elles se nomment A/Bretagne/253/2018 ou A/Chicken/Hong Kong/43/2018 par exemple.

Les virus de type B sont responsables des épidémies saisonnières de grippe. Il n'existe pas de sous type, mais deux lignages : B-Victoria et B-Yamagata. L'hôte n'est pas mentionné puisque ces virus infectent essentiellement l'homme (B/Colorado/06/2017).

La grippe C provoque généralement une maladie respiratoire légère, est associée à des cas sporadiques et à des épidémies mineures localisées, n'affecte que l'homme, ne semble pas causer d'épidémies [21] et n'est généralement pas incluse dans le vaccin contre la grippe saisonnière [10].

Tableau I : Tableau comparant les trois pandémies grippales du XXème siècle, d'après Pollack C.V [23]

Date et nom de la pandémie	Région d'émergence	Sous-type du virus influenza pandémique	Taux de reproduction estimé	Taux de mortalité estimé	Sur-mortalité estimée dans le monde	Groupe d'âge principalement touché
1918-1919 « Grippe Espagnole »	Indéterminée	A(H1N1)	1,5 – 1,8	2 – 3%	20 – 50 millions	< 40 ans
1957-1958 « Grippe Asiatique »	Asie du sud	A(H2N2)	1,5	< 0,2%	1-4 millions	Enfants
1968-1969 « Grippe de Hong Kong »	Asie du sud	A(H3N2)	1,5	< 0,2%	1-4 millions	Tous les groupes d'âge

1.2. Structure du virus de la grippe

Le virus de la grippe est un virus enveloppé d'une double couche lipidique, dans laquelle sont ancrées deux glycoprotéines de surface pour les virus A et B : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) (figure 1), et pour le virus C, seulement une glycoprotéine qui combine les fonctions assurées par l'HA et la NA : l'hémagglutinine-esterase-facteur de fusion [24,25]

Les virus de la grippe A peuvent également supporter des changements caractéristiques dans les glycoprotéines HA et NA : les changements antigéniques (changements majeurs, d'une manière soudaine, associés aux épidémies et aux pandémies) et les dérives antigéniques, sont courants (changements mineurs qui se produisent occasionnellement et sont associés à des flambées locales) [26,27].

Les variations nouvelles du virus Influenza semblent liées aux changements qui se produisent pendant la réplication virale et qui entraînent un déplacement antigénique [28]. Les anticorps anti-HA et anti-NA diminuent la probabilité qu'un individu développe une infection [28].

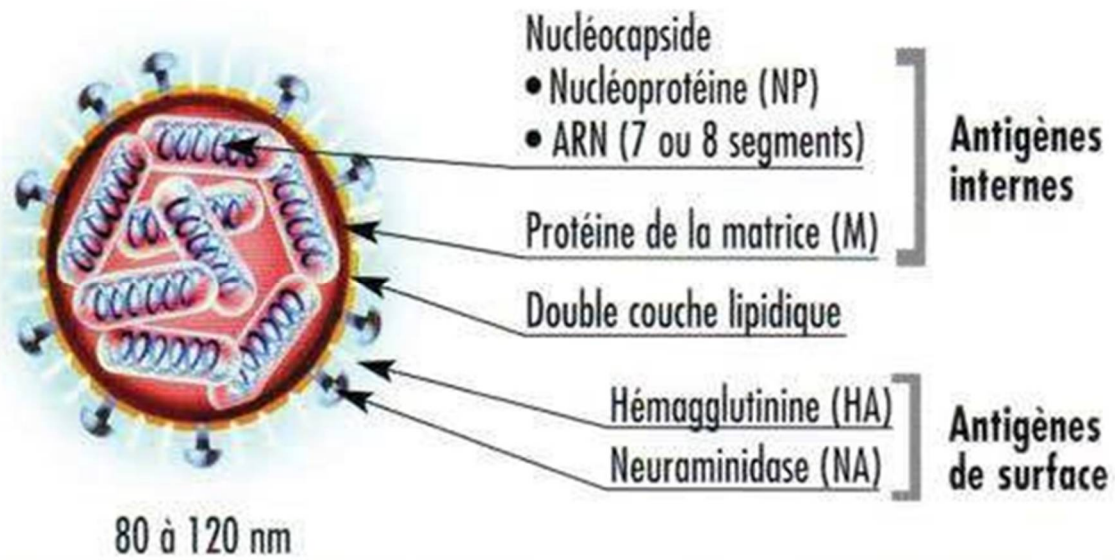


Figure 2 : Schéma simplifiant la structure du virus influenza [29]

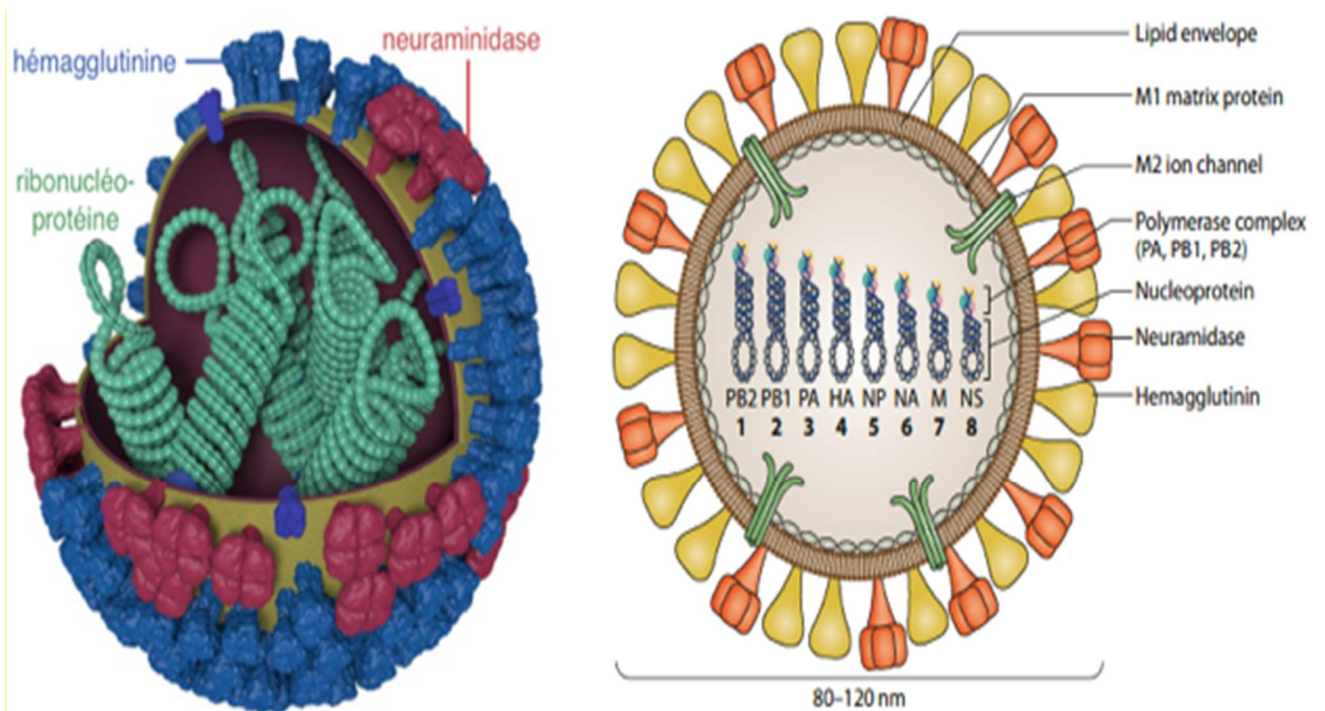


Figure 3 : Schéma montrant les différentes structures du virus de la grippe ainsi que les protéines de surface HA et NA [30]

1.3. Génome viral

Dans les particules virales de type A, le génome viral est constitué de 8 segments d'ARN simple brin de polarité négative. Il est préservé par des nucléoprotéines (NP), et chaque segment est allié à une polymérase virale.

Au cœur du virion, chacun des huit segments d'ARN génomique a l'aspect d'une double hélice encapsidée par la nucléoprotéine (NP) et associée, à sa terminaison, au complexe polymérase, constitué des protéines PB1, PB2 et PA. L'ensemble forme une ribonucléoprotéine virale (RNPv). La particule virale renferme également la protéine d'export nucléaire, qui permet l'export des RNPv néoformées du noyau vers le cytoplasme, ainsi que la protéine non structurale 1 (NSP1) qui est notamment impliquée dans l'échappement à la réponse immunitaire innée

L'enveloppe virale, ainsi que les protéines de matrice 1 (M1) sous-jacentes, constituent la particule virale contenant le génome. Enfin, les structures les plus externes : les glycoprotéines HA et NA ainsi que le canal à ions M2 sont enchâssés dans l'enveloppe virale.

1.3.1 Variabilités antigéniques [31]

Les virus grippaux sont variables, ce qui entraîne l'apparition de nouvelles souches de virus et l'absence d'immunité durable.

Depuis 1980, les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) ont travaillé avec d'autres laboratoires de santé publique au découpage des gènes du virus de la grippe. Le séquençage du génome démontre la séquence des nucléotides du gène.

La comparaison de la disposition des nucléotides d'un gène de virus avec la

disposition des nucléotides d'un autre gène de virus peut révéler des variations. Les modifications génétiques sont importantes parce qu'elles affectent la structure des protéines de surface du virus de la grippe, composées de séquences d'acides aminés. La substitution d'un acide aminé par un autre peut influencer la capacité de transmission d'un virus entre les personnes et la sensibilité du virus aux médicaments antiviraux ou aux vaccins actuels.

Chaque séquence d'un virus de la grippe spécifique a sa propre branche sur l'arbre phylogénétique. Le degré de différence génétique (nombre de différences nucléotidiques) entre les virus est représenté par la longueur des lignes horizontales (branches) de l'arbre. Les virus sont génétiquement différents les uns des autres, s'ils sont éloignés les uns des autres, sur l'axe horizontal d'un arbre phylogénétique

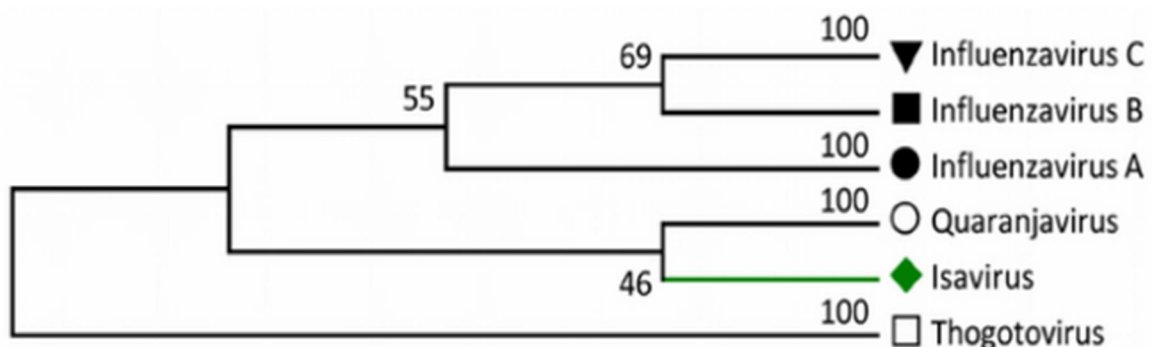


Figure 4 : Arbre phylogénétique montrant la répartition des différents virus de la famille **Orthomyxoviridae**, d'après Cardenas et al.,2014. [32]

Le triangle noir = **Influenzavirus C**. Le carré noir = **Influenzavirus B**. Le cercle noir = **Influenzavirus A**. Le losange vert = **Isavirus**. Le carré blanc = **Thogotovirus**. Le cercle blanc = **Quaranjavirus**

Il y'a deux mécanismes qui sont responsables de cette évolution [33] :

➤ Le glissement antigénique ou la dérive : liée à l'accumulation de mutations ponctuelles dans le génome à l'origine de nouveaux variants génétiques est l'apparition progressive et continue de nouvelles lignées de virus moins reconnaissables par le système immunitaire. Ce processus est responsable d'épidémies grippales saisonnières et explique la nécessité d'accommoder le vaccin antigrippal chaque année.

➤ La cassure antigénique : Particularité des virus à génome segmenté, qui correspond à un échange de segments génomiques par réassortiment lors de co-infections, provoquant l'apparition chez l'homme d'un virus grippal renouvelé, très différent de celui à partir duquel il est issu et envers lequel la population ne possède pas d'immunité. Cela est dû soit à un assemblage de virus grippaux d'oiseau et d'homme au cœur d'une espèce pouvant abriter les deux comme le porc, soit au passage d'un virus aviaire à l'homme avec le franchissement de la barrière d'espèce. Le nouveau virus peut apparaître brutalement. Ce mécanisme est rare et ne concerne que le virus de type A, et peut être responsable de pandémies grippales.

Un vaccin fabriqué à partir de souches grippales précédentes ne serait pas efficace.

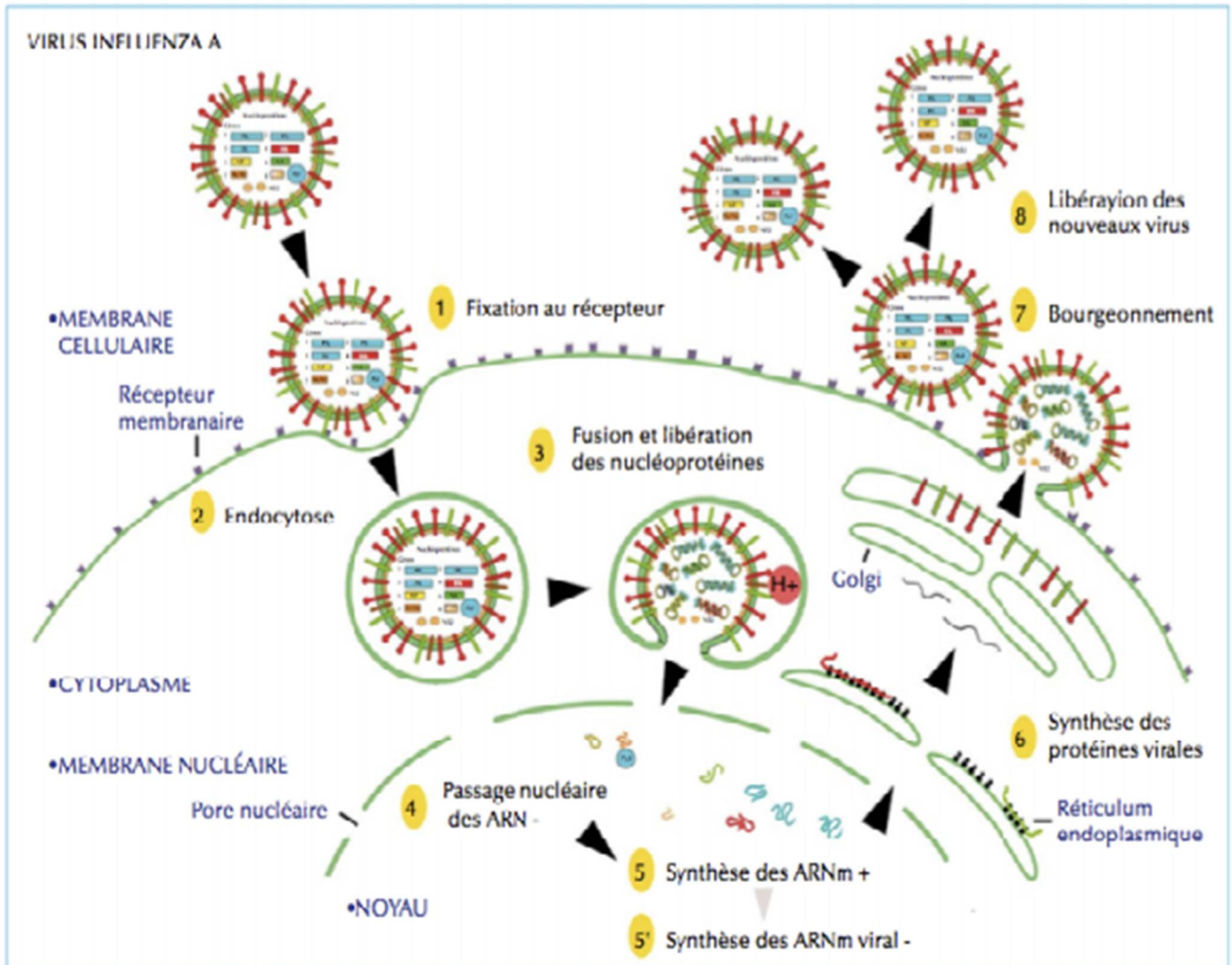


Figure 5 : Cycle de réplication virale du virus de la grippe [34].

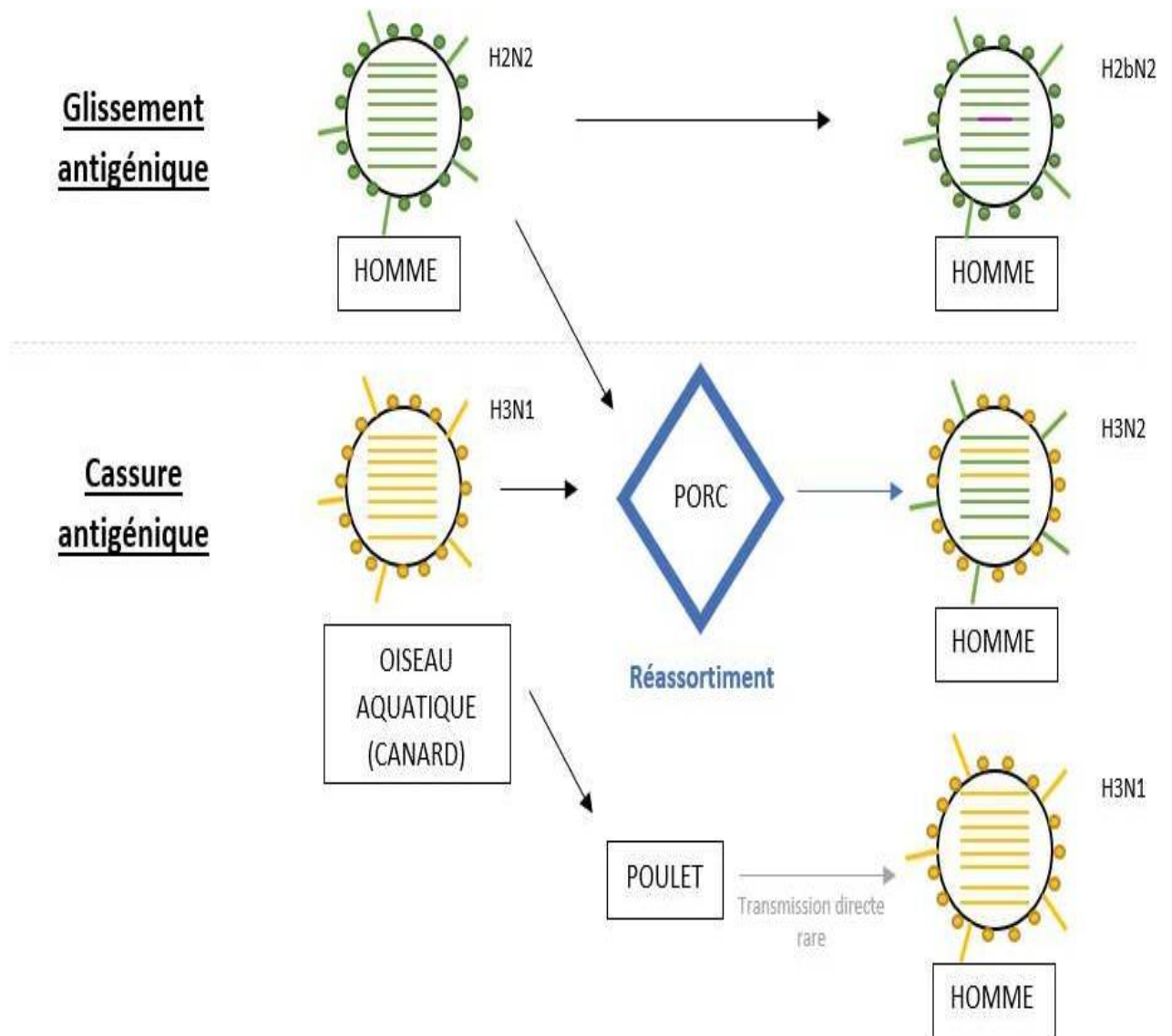


Figure 6 : Schéma résumant les mécanismes de glissement et de cassure antigénique [33]

Tableau II : Variabilités antigéniques, mécanismes et conséquences [35]

	Cassures	Glissements
Types	Virus A	Virus A ++ et B
Mécanismes	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements <u>complet</u> des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles de l'HA et la NA. Modification d'un site de l'Ag. Elle sont <u>progressives</u>
Modifications antigéniques	<i>Majeures</i>	<i>Mineures</i>
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas ou peu d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée entre deux variants consécutifs
Épidémiologiques	<i>Pandémies</i>	<i>Épidémies annuelles</i>

3. Mode de transmission

Sa transmission est directe interhumaine et se fait par voie aérienne, après exposition à des gouttelettes inhalées contenant l'agent contaminant. Et plus rarement, indirectement par manuportage d'objets souillés de sécrétions oropharyngées infectées.

La promiscuité comme dans les écoles ou les maisons de retraite favorisent sa transmission.

Sa durée de vie, varie selon la nature des surfaces, il persiste 5 minutes sur la peau, 8 à 12 heures sur les vêtements ou mouchoirs et demeure plusieurs jours sur les surfaces inertes comme les poignées de porte [38].

La période de contagiosité d'une personne s'étend de la veille de l'apparition des symptômes jusqu'à six jours après, et est prolongée chez les enfants et les personnes immunodéprimées [38,39].



Figure 8 : Image montrant une personne qui tousse avec projections de gouttelettes de Pflügge [40]

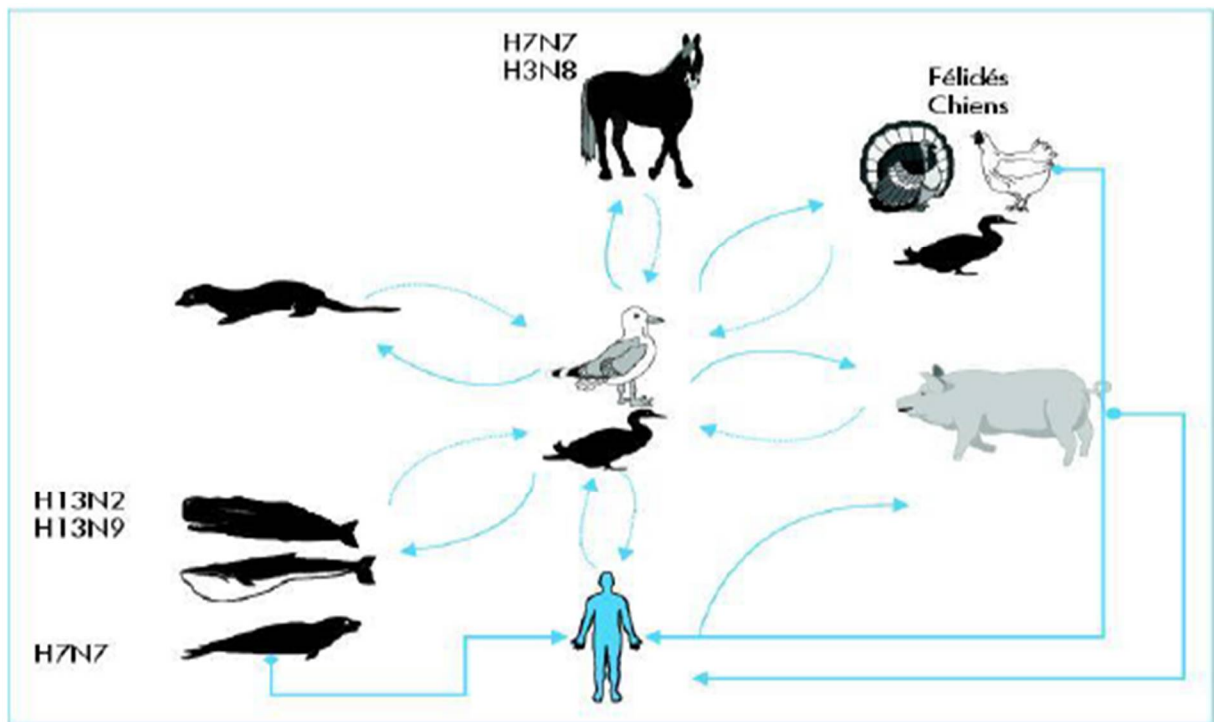


Figure 9 : Illustration montrant la transmission interspèces des virus influenza A [41]

4. Facteurs de risque

Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un individu qui augmente la probabilité de développer une maladie [42].

L'impact des facteurs de risque augmente au cours de la vie.

Actuellement, les CDC accordent la priorité à plusieurs groupes à haut risque pour la vaccination contre la grippe, notamment les personnes de plus de 65 ans, les jeunes enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées, les patients souffrant de maladies chroniques telles que : l'asthme, le diabète et les maladies cardiaques, les patients atteints du sida et du cancer dont le statut immunitaire est compromis, et les enfants souffrant de troubles neurologiques [43]

Ces groupes démographiques sont traditionnellement les plus sensibles aux maladies grippales graves, notamment les maladies respiratoires aiguës accompagnées de fièvre, et les IRA nécessitant une hospitalisation. [44]

Tableau III : Patients atteints de grippe saisonnière en 2018-2019 et leurs caractéristiques

[45]

Caractéristiques	Effectif	%
Classes d'âge		
0-4 ans	77	4
5-14 ans	45	2
15-64 ans	775	41
65 ans et plus	980	53
Facteurs de risque de complication		
Aucun	255	14
Âge 65 ans et plus sans comorbidité	189	10
Âge 65 ans et plus avec comorbidité	791	42
Comorbidités seules	547	29
Autres cibles de la vaccination	41	2
Non renseigné	54	3
Statut vaccinal des personnes à risque		
Non vacciné	748	48
Vacciné	424	27
Non renseigné ou ne sait pas	395	25
Éléments de gravité		
Pas de SDRA*	1 023	54
SDRA mineur	144	8
SDRA modéré	258	14
SDRA sévère	421	22
Ventilation	1 611	86
Décès parmi les cas admis en réanimation	289	15

* SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë

4.1. Personne âgée

L'âge avancé est l'un des facteurs de risque les plus importants pour le développement d'une maladie grippale grave. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent ~90% des décès liés à la grippe et sont quatre fois plus susceptibles de souffrir de complications de la maladie [46,47].

Une grande partie de ce risque est due à la "sénescence immunitaire", c'est la dégradation ascendante du système immunitaire, qui se produit au cours du vieillissement et qui entraîne une sensibilité accrue aux infections virales et bactériennes et des réponses vaccinales atténuées [48]. La sénescence immunitaire affecte à la fois des réponses innées et adaptatives [49,50].

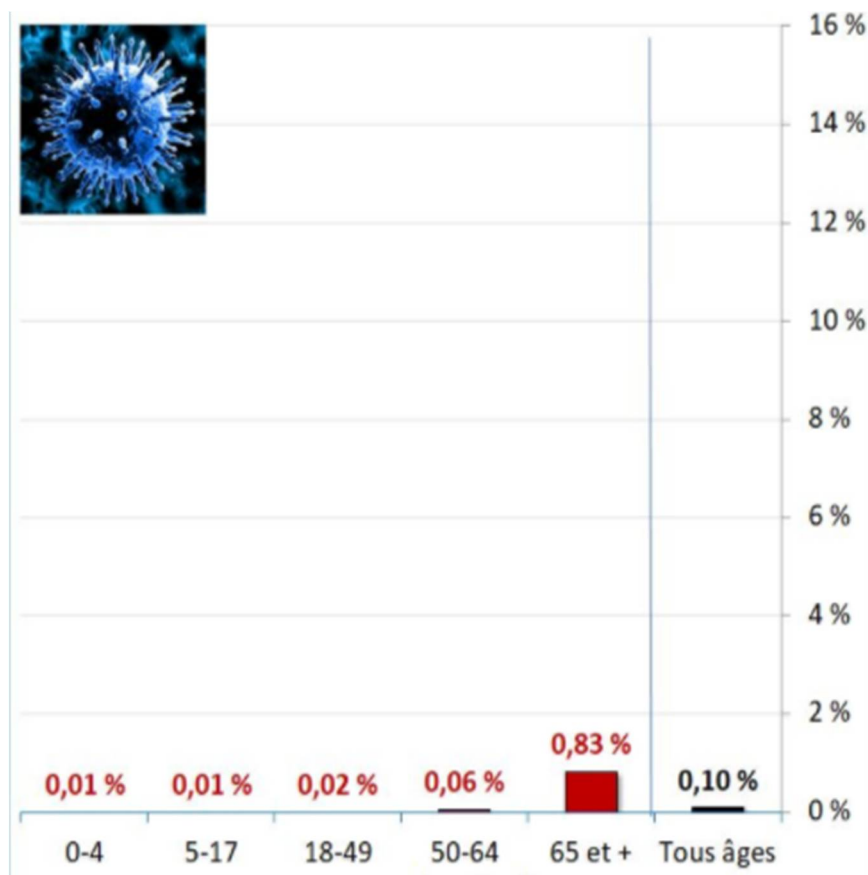


Figure 10 : Graphique montrant la mortalité de la grippe saisonnière par âge aux États-Unis.

[51]

4.2. Enfants

Généralement, les taux d'attaque lors des épidémies annuelles de grippe sont les plus élevés chez les enfants, avec une moyenne de 20 à 30 % de la population pédiatrique touchée. Des taux d'attaque encore plus élevés, allant jusqu'à 50 %, ont été signalés dans certaines populations, comme les enfants fréquentant les garderies [52,54]. Les enfants rencontrent généralement les virus de la grippe pour la première fois bien avant d'atteindre l'âge scolaire.

Des études de séroprévalence chez les enfants ont montré que la proportion de sujets présentant des anticorps détectables contre les virus de la grippe augmente progressivement jusqu'à l'âge de 6 ans. À cet âge, la plupart des enfants ont été infectés par au moins un virus de la grippe [55,56].

En général, les infections par le virus de la grippe B sont contractées un peu plus tard dans la vie que la grippe A [56,57].

Dans l'ensemble, les estimations des taux de mortalité des enfants causés par la grippe saisonnière sont de <1 pour 100 000 années-personnes [58,59]. Les enfants sont fréquemment hospitalisés à la suite d'une infection grippale.

La plupart des hospitalisations concernent les très jeunes enfants : pour les individus âgés de moins d'un an, les taux annuels d'hospitalisation vont de 10 à plus de 100 hospitalisations pour 10 000 enfants, selon la saison de la grippe et la région géographique [57,59,62,64].

Chez les enfants d'âge préscolaire, les taux d'hospitalisation sont proches ou égaux à ceux observée chez les personnes âgées [53,58,62]. Avec l'âge, le risque d'hospitalisation diminue rapidement, passant d'environ 5 par 10 000 chez les enfants de plus de 5 ans à presque aucun chez les jeunes adultes [53,57,58,60,61,63].

Les enfants souffrant de maladies neurologiques et cardio-respiratoires préexistantes courent le plus grand risque de développer une grippe grave, et ils affichent également les taux de mortalité les plus élevés. La raison la plus fréquente d'hospitalisation chez les enfants atteints de maladies cardio-pulmonaires est l'exacerbation de l'asthme [53,65-68].

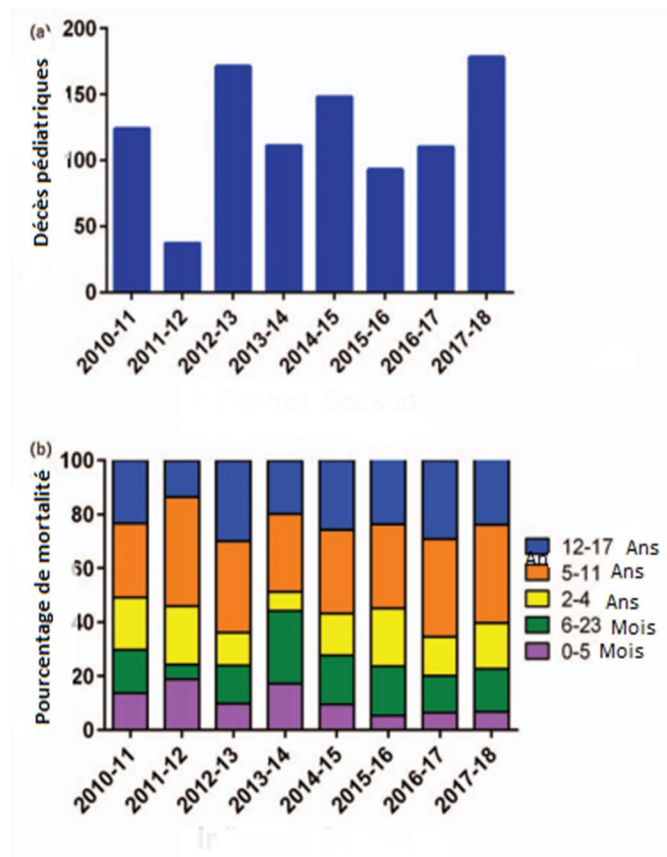


Figure 11 : Mortalité pédiatrique [69]

5. Répartition géographique

La grippe est une maladie cosmopolite n'épargnant aucune partie du monde. Les souches virales sont facilement et vite « exportées » d'un continent à l'autre, grâce à l'évolution des transports et au nombre important de voyageurs. Il n'est donc pas certain qu'une nouvelle souche pandémique mette six mois avant de se répandre mondialement comme cela a pourtant été le cas lors des pandémies de 1957 et 1968 [70].

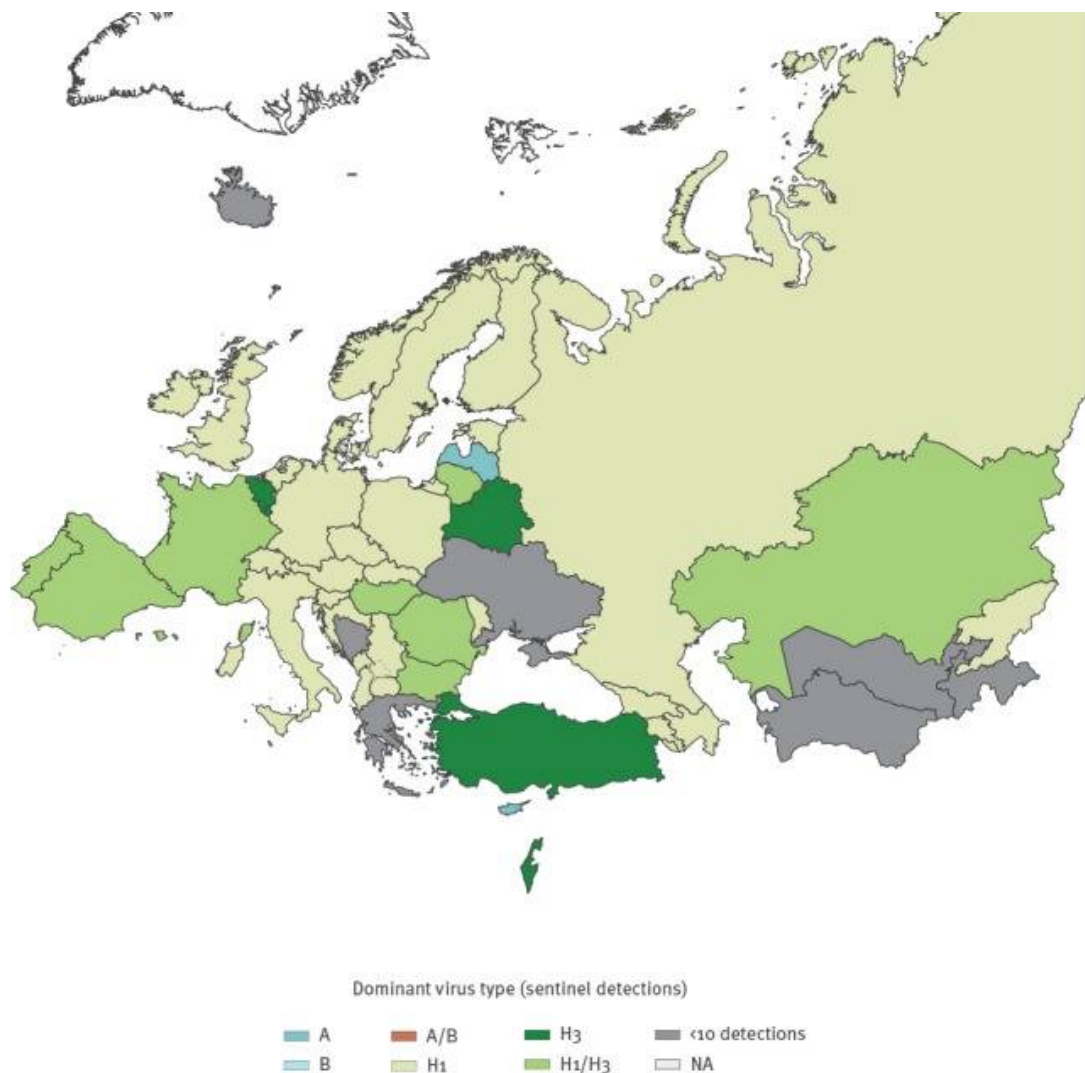


Figure 12 : Répartition des différents types du virus de la grippe en Europe [71]

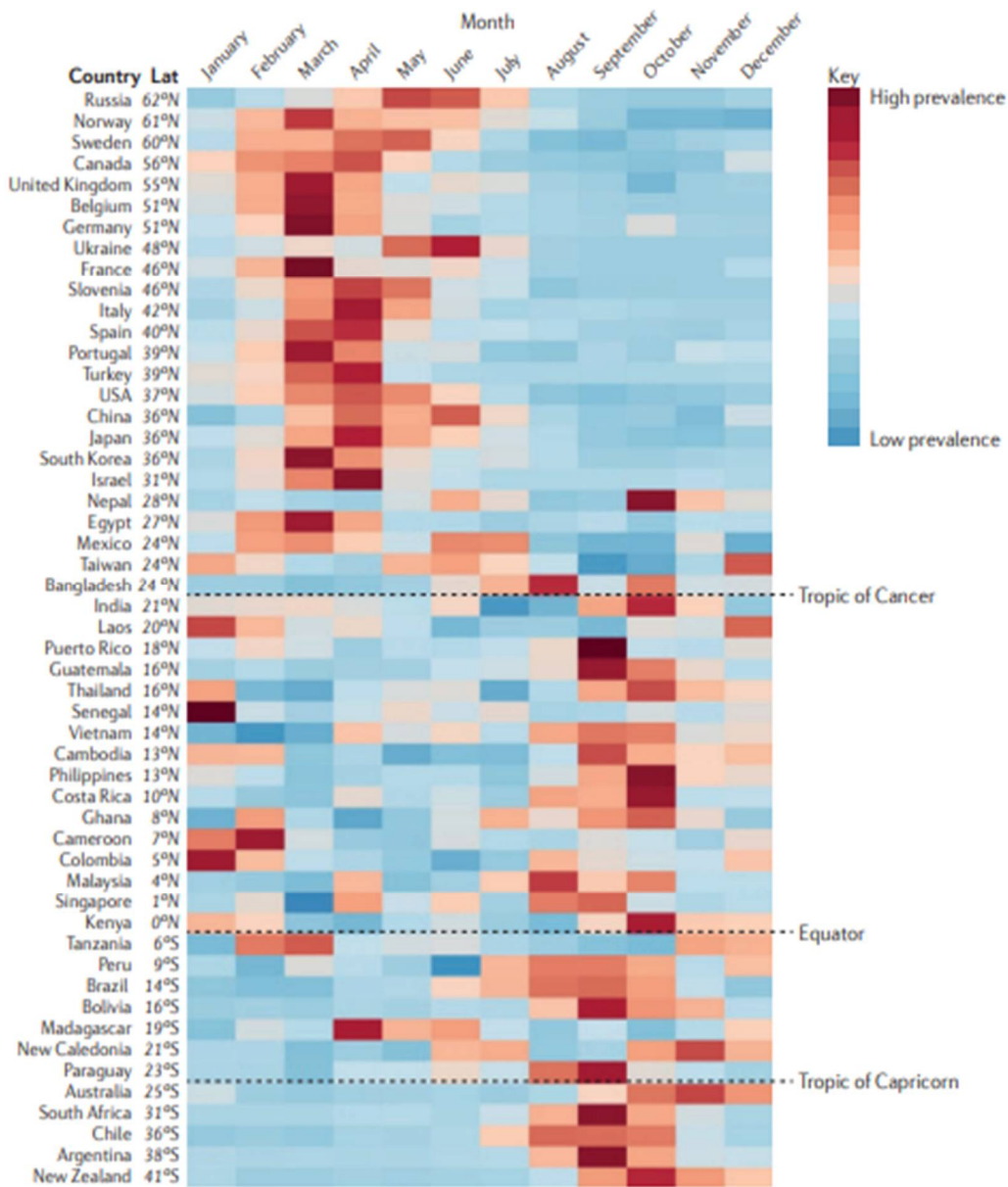
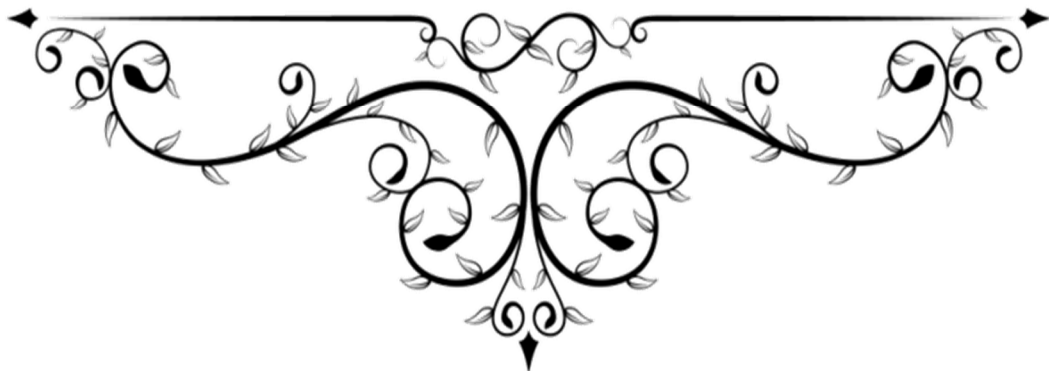


Figure 13 : Dynamique mondiale des virus de la grippe saisonnière [72].



Physiopathologie



L'entrée du virus, dans la cellule se fait par l'intermédiaire des hémagglutinines (HA) de surface. L'acide sialique présent à la surface des cellules hôtes se fixe sur la protéine de surface HA du virus, puis elle est divisée par une protéase cellulaire. Cela entraîne l'exposition du peptide de fusion. On assiste alors, à l'assemblage de la cellule épithéliale avec le virus.

Dans l'endosome, le virus libère le génome viral dans le cytoplasme, grâce au pH faible induit par la protéine sous membranaire M2. Cet ARN viral gagne le noyau de la cellule. A partir de là, s'effectue la synthèse de l'ARN messager viral puis sa traduction en protéines.

Dans le cytoplasme, les nouveaux virions sont assemblés et grâce à l'hémagglutinine HA, leurs bourgeonnements s'effectuent à la surface de la cellule, qui se fixe à nouveau sur l'acide sialique. Puis l'acide sialique est dégradé par la neuraminidase NA et enfin la libération des virions dans l'organisme.

Lors de l'assemblage et le bourgeonnement des nouveaux virions, la protéine M2 joue un rôle essentiel. Sa partie intracytoplasmique permet le transport du génome lors de la synthèse des nouveaux virions, ainsi que son activité sélective de canal à protons est responsable de la diminution du pH dans l'endosome. Cette détérioration, entraîne la destruction des interactions entre les lipides et les protéines du virus et donc le virus perd sa capsid (coque protéique) dans la cellule.

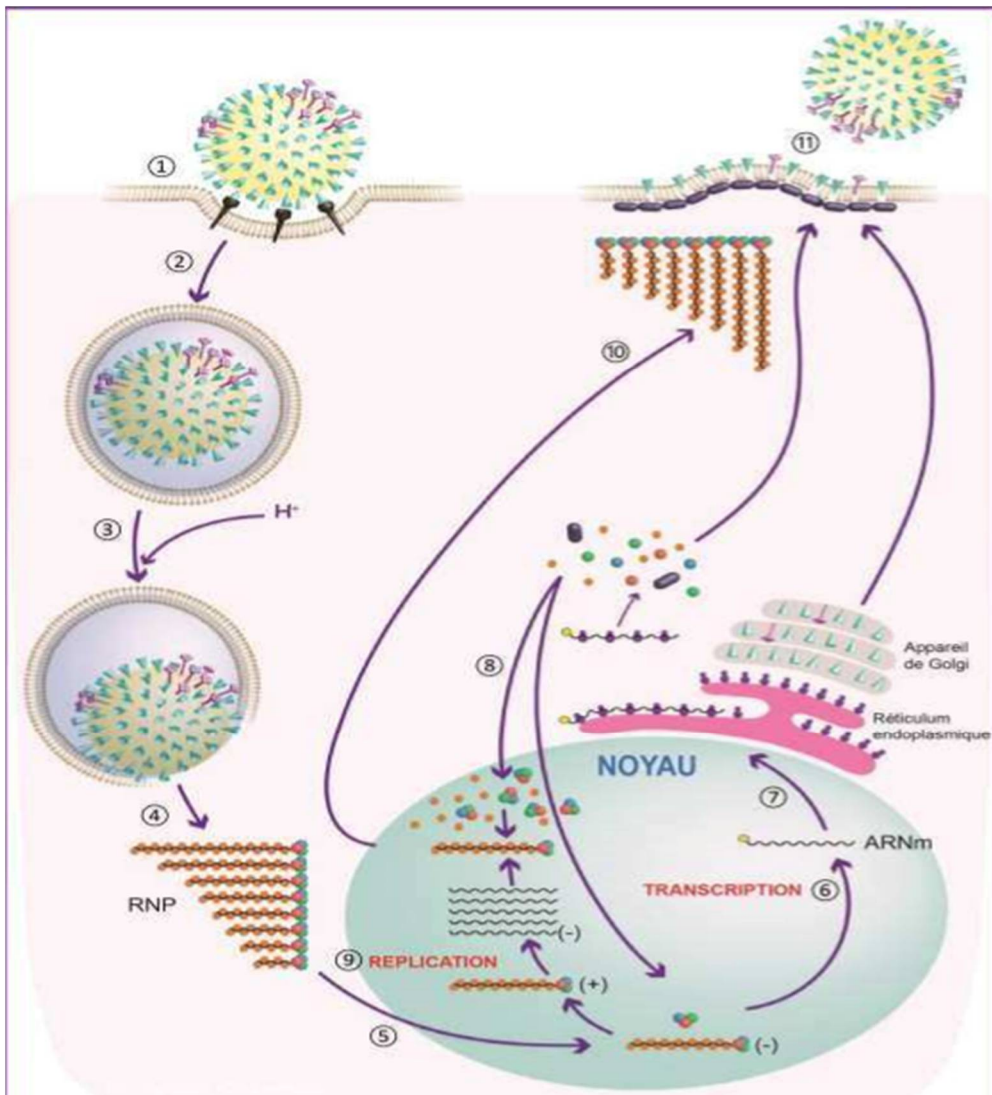


Figure 14 : Schéma montrant le cycle viral du virus Influenza [73]

1. Liaison de la particule virale à la cellule, médiée par la reconnaissance des acides sialiques par HA, conduit à l'internalisation d'endosome 2. L'acidification de l'endosome 3. Provoque la fusion des membranes virales et endosomales, ce qui permet le relargage des RNP dans le cytosol 4. Les RNP sont transportées jusqu'au noyau 5. Ou ont lieu la transcription 6. Et la réplication 9. Les ARNm sont exportés dans le cytoplasme pour être traduits en protéine par la machinerie cellulaire 7. L'ARN-polymérase et la NP sont importées au noyau pour former de nouvelles RNP 8. Les RNP néosynthétisés sont exportés jusqu'à la membrane plasmique 10. Ou ont lieu l'assemblage et le bourgeonnement 11.



Etude clinique



La présentation de la grippe saisonnière va d'une infection asymptomatique à une maladie fulminante, en fonction des caractéristiques de l'hôte et du virus [74,76,85,87].

La grippe se caractérise par l'apparition soudaine de fièvre, de myalgie, de maux de tête, de malaises, de toux sèche, de maux de gorge et de congestion nasale [78,80]. La fièvre lorsqu'elle est présente, est le signe physique le plus important et les températures peuvent atteindre 41°C dans les premières 24 heures de la maladie.

L'examen physique peut révéler un aspect toxique avec une rougeur importante du visage et des muqueuses hyperémiques [87]. Un écoulement nasal clair peut être présent.

De petits ganglions lymphatiques cervicaux peuvent être palpables et sensibles. Environ 25 % des cas présentent des râles diffus à l'auscultation des poumons.

Les symptômes oculaires peuvent également être présents et comprennent la photophobie, la conjonctivite, le larmolement et la douleur lors des mouvements des yeux [87].

Les symptômes gastro-intestinaux, notamment les nausées, les vomissements et la diarrhée, sont également courants [81].

La période d'incubation de la grippe (temps écoulé entre l'infection et l'apparition des symptômes) est de 1 à 4 jours [82].

L'excrétion virale, lorsque le virus est infectieux, se produit généralement entre un jour avant l'apparition des symptômes et 5 à 7 jours après [83,84]. La grippe peut provoquer une maladie grave ou la mort, en particulier dans les populations à haut risque [86].

Les enfants et les patients immunodéprimés excrètent le virus plus longtemps que les adultes en bonne santé [79,88].

La présentation de la grippe chez les enfants peut être différente de celle des adultes [85,87]. Les enfants ont une température maximale plus élevée que les adultes, et les nourrissons peuvent présenter une fièvre indifférenciée ou des convulsions fébriles.

Les enfants signalent des myalgies graves dans les muscles du mollet, et la myosite est une complication plus fréquente que chez les adultes [74,85,87].

La mortalité est plus élevée chez les personnes atteintes d'une grippe compliquée (maladie nécessitant une hospitalisation ou une exacerbation d'une maladie chronique sous-jacente) dans tous les groupes d'âge, mais elle est plus élevée chez les nourrissons de 6 mois ou moins [75].

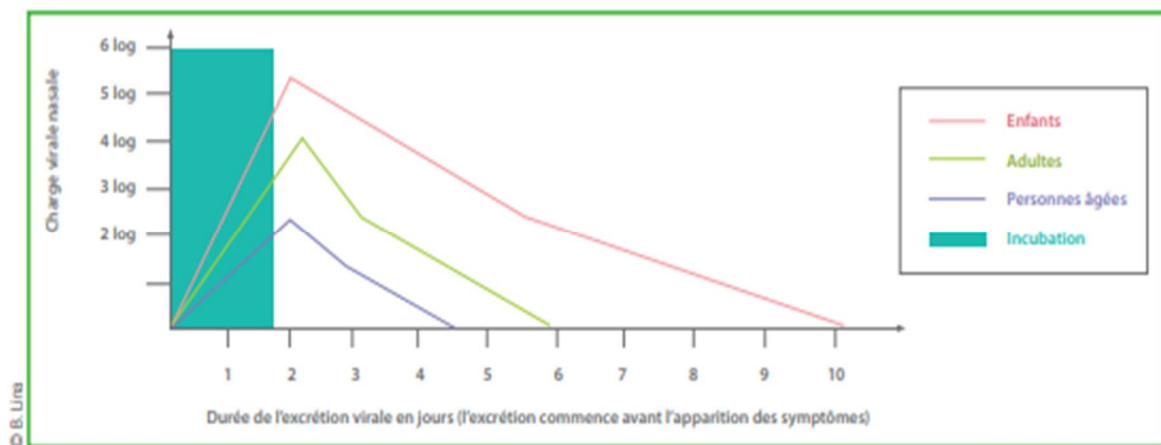


Figure 15 : Courbes montrant l'excrétion des virus influenza dans les trois groupes d'âge.

[89]

Tableau IV : Principaux signes cliniques du syndrome grippal et leurs fréquences [90]

Signes cliniques	Pourcentage
Début brutal	70
Asthénie	85
Fièvre	85
Frissons	70
Céphalées	65
Myalgies	60
Toux	80
Rhinorrhée	60
Expectoration	45
Mal de gorge	55
Vomissements	10
Douleurs abdominales	5
Diarrhée	5



Diagnostic biologique



1. Diagnostic direct du virus de la grippe

Les tests de dépistage de la grippe doivent être effectués au début de la maladie, lorsque l'excrétion virale est à son maximum [94,96].

Les écouvillons nasopharyngés, les lavages et les aspirations nasopharyngées sont les préférés. Alors que les échantillons des voies respiratoires inférieures, tels que les aspirations endotrachéales et les lavages bronchoalvéolaires, peuvent aussi être utilisés et pourraient être plus sensibles chez les personnes qui souffrent de pneumonie associée à la grippe [98].



Figure 16 : Technique de prélèvement nasopharyngé [91]

Les méthodes de détection peuvent être divisées en deux types : traditionnelles et nouvelles. Les méthodes classiques sont connues depuis de nombreuses années et peuvent être réalisées dans des conditions de laboratoire standard.

La base des études traditionnelles est l'analyse génétique avec deux principaux tests : RT-PCR et ELISA. À l'heure actuelle, les tests de diagnostic rapide pour la grippe dominent le marché. En général, ils comprennent la sérologie, la culture virale, les tests rapides d'antigènes, les tests d'immunofluorescence et d'autres tests.

La spécificité et la sensibilité varient selon le type de test, le laboratoire d'exécution, le type d'échantillon et autres. On pense que les écouvillons nasopharyngés ont un rendement plus élevé que les écouvillons nasaux ou de la gorge dans la détection rapide du virus influenza [99]. Un nombre considérable de spécialistes veillent encore à ce que, pendant la saison de la grippe, les échantillons respiratoires soient testés par toutes les méthodes : culture virale, test moléculaire et test rapide pour la détection de la maladie et le contrôle des nouvelles souches mutantes qui pourraient être incluses dans le prochain type de vaccin.

Les méthodes de diagnostic recommandées comprennent la culture virale, la détection des antigènes et les tests d'acide nucléique [92,93,95,97].

Il n'est pas recommandé de procéder à des tests sérologiques pour la grippe afin d'aider à la prise de décision clinique, mais ces tests peuvent être utiles dans le cadre d'études cliniques et enquêtes sur les foyers [93,94].

1.1. Recherche des antigènes viraux

1.1.1. Les tests rapides d'orientation diagnostique « TROD »

Les tests rapides d'orientation diagnostique montrant des résultats en 15 min environ. Les TROD permettent d'identifier les antigènes des nucléoprotéines virales influenza dans les échantillons respiratoires.

Les anticorps monoclonaux ciblent les nucléoprotéines virales en utilisant des techniques immunochromatographiques ou des tests immunologiques. Les résultats observés sont des changements de couleur ou d'autres signaux optiques [100].

Le principal avantage est la possibilité de pratiquer le test dans un cabinet médical facilement et sans effort, avec une sensibilité approximativement modérée (50-80%) [101] et une spécificité élevée (90%), mais uniquement de manière qualitative (positive/négative). Il convient donc d'envisager des résultats faussement positifs et faussement négatifs, en particulier pendant la saison de forte activité grippale [100]. Les faux négatifs sont plus nombreux que les faux positifs. Des résultats négatifs ne peuvent pas exclure une infection virale [102].

Certains utilisent un boîtier lecteur. La plupart des TROD identifient la nucléoprotéine, une protéine virale interne dont la séquence est très conservée, permettant de diagnostiquer les infections influenza A ou B, mais pas de déterminer le sous-type ou le lignage du virus détecté [103]

Il est indéniable que ce type de tests contribue à réduire la durée du diagnostic de l'infection, en particulier lorsque l'algorithme de détection de la grippe est long et que les procédures et exigences de laboratoire sont élevées [104,105]. Les performances des tests rapides sont meilleures chez les enfants que chez les adultes (environ 13 % de plus) en raison d'une excrétion virale plus longue et d'une charge virale plus élevée [106].

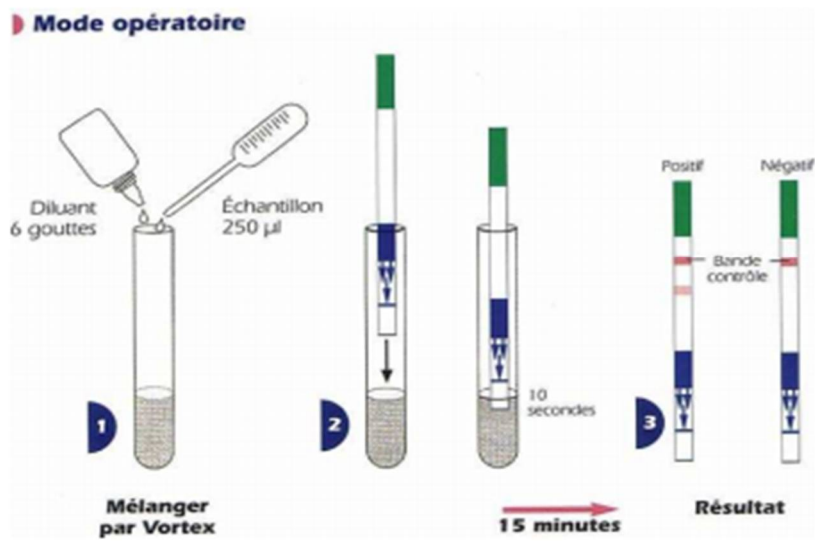


Figure 17 : Illustration simplifiant le test rapide d'immuno-chromatographie [107].

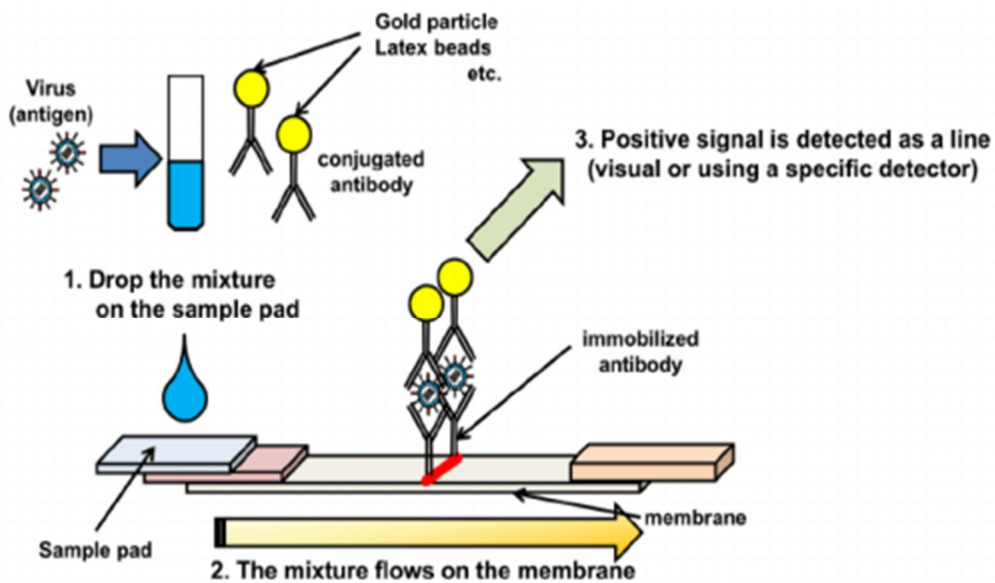


Figure 18 : Exemple d'un test rapide d'orientation diagnostique [108]

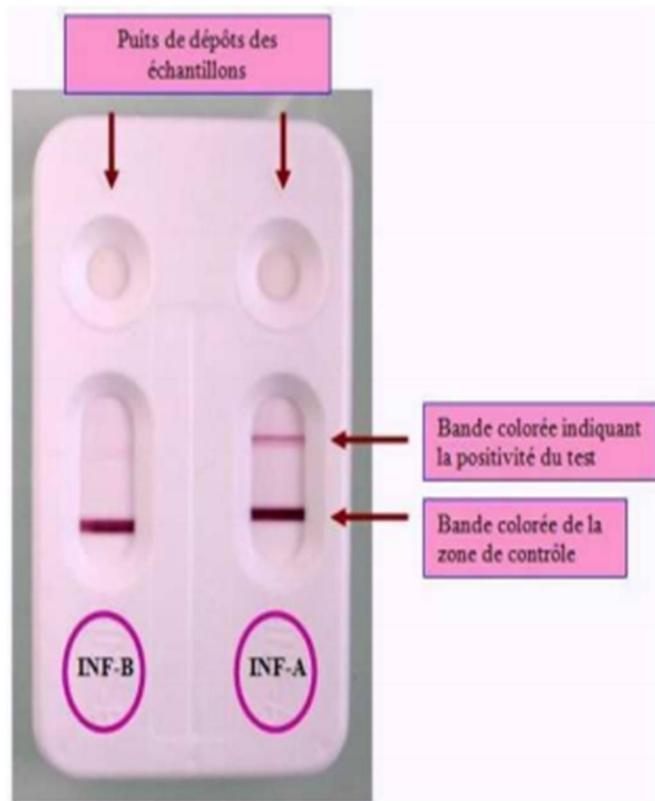


Figure 19 : Test de diagnostic rapide par immuno- chromatographie sur membrane.[109]

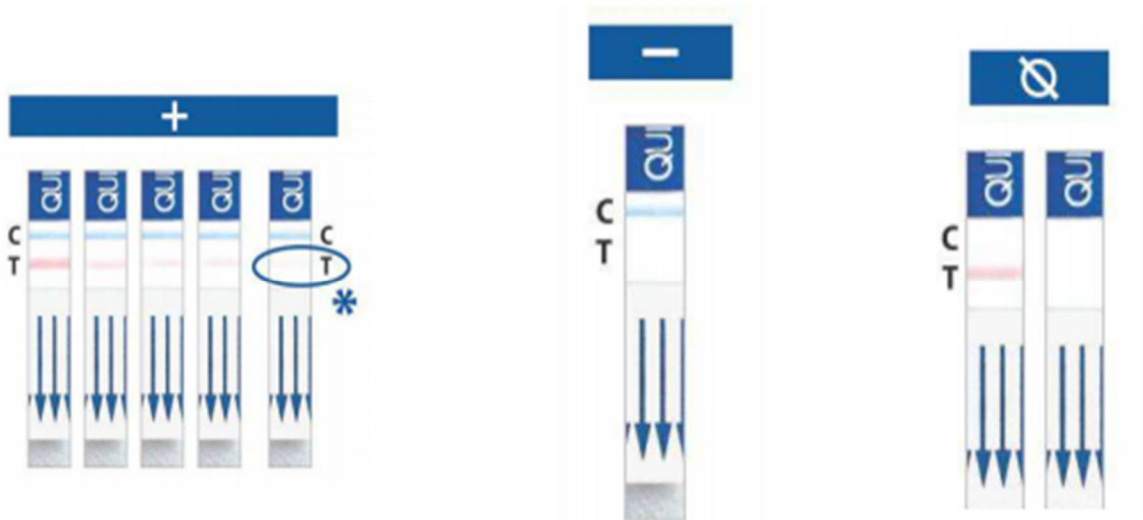


Figure 20 : Résultat positif [110] **Figure 21 :** Résultat négatif [110] **Figure 22 :** Résultat non valide [110]

➤ Interprétation des résultats :

- Echantillon positif au virus Influenza A : Apparition d'une ligne de contrôle C + ligne test A (figure 20).
- Echantillon positif au virus Influenza B : Apparition d'une ligne de contrôle C + ligne test B (figure 20).
- Echantillon positif au virus Influenza A et B : Apparition d'une ligne de contrôle C + ligne test A + ligne test B (figure 20).
- Echantillon négatif : Apparition d'une ligne de contrôle C isolée (figure 21).
- Résultat non valide : lorsqu'aucune ligne n'apparaît à hauteur de la zone de contrôle « C ». Cela peut être dû à une mauvaise manipulation ou au volume de l'échantillon qui est insuffisant, ou lorsque les tests sont périmés. (Figure 22)

1.1.2. Tests d'immunofluorescence direct ou les tests ELISA

Cette technique consiste à détecter dans les prélèvements à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques liés à la fluorescéine la présence des antigènes viraux. Dans cette méthode, après centrifugation du prélèvement, les cellules respiratoires récupérées sont déposées dans les différentes cupules d'une lame, puis les anticorps monoclonaux spécifiques des virus respiratoires recherchés sont déposés sur ces cupules. Lors de la lecture des lames au microscope à fluorescence des inclusions vertes sont retrouvées dans les cellules infectées. [111,112].

Ces techniques semi-rapides (résultats reçus entre 30min et 2h) ont tendance à cesser d'être utile au profit des techniques moléculaires. En effet, d'autres techniques ultrarapide (entre 10 et 20min) permettent d'avoir une excellente spécificité et sensibilité pour le diagnostic de la grippe, comme les

détections par réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou d'autres systèmes d'amplification génique. Ces méthodes commencent à faire leur apparition ; surtout pendant la période épidémique ; dans certains services d'urgence qui souhaitent avoir un accès 24h/24 au diagnostic de grippe.

Les tests ELISA [113] sont réalisés depuis les années 1990 avec une sensibilité et une spécificité élevée. Ils sont disponibles sous deux formes : bandes de papier et plaques pour microtitration. Malgré la grande popularité du test, l'inconvénient majeur reste la sensibilité moindre par rapport aux tests basés sur les techniques d'acide nucléique.

Dans un test classique, le virus de la grippe est détecté par une interaction spécifique antigène-anticorps et immuno---enzymatique, entraînant un changement de couleur [114].

Certains groupes de recherche travaillent sur l'amélioration de la sensibilité de ces tests en utilisant des nanoparticules d'or et d'euprasiol dont les résultats sont positifs.

Le test immunologique à base de nanoparticules d'euprasiol détecte environ 29 souches du virus de la grippe A et certains sous-types du virus B avec une sensibilité 16 fois supérieure à celle du test ELISA [115].

1.2. Tests PCR ou PCR en temps réel

Ce sont des tests fiables et rapides car à la fois spécifiques et sensibles. Constituant le gold standard actuel, ils permettent d'effectuer un diagnostic qualitatif simple (détection négative ou positive) ou semi-quantitatif, apportant une valeur qui permette d'estimer la charge virale dans l'échantillon examiné [116].

La RT-PCR permet d'identifier l'ARN du virus de la grippe dans les échantillons respiratoires. Elle utilise des amorces imbriquées pour détecter et sous-typé les virus de la grippe [117]. Les résultats de l'analyse offrent une très grande spécificité et la sensibilité est considérée comme la plus élevée de toutes les méthodes de détection conventionnelles [118].

La procédure du test comprend l'extraction de l'ARN viral à partir d'un échantillon, la transcription inverse de l'ARN en ADN complémentaire simple brin par l'enzyme transcriptase inverse et l'amplification du produit avec détection fluorescente.

Certains tests moléculaires utilisant la technique de la RT-PCR permettent à la fois de distinguer les types A et B de virus de la grippe et d'identifier des sous-types spécifiques de la grippe saisonnière A, comme le H1N1 ou le H3N2 [120].

Le temps moyen de réponse d'une reverse transcriptase PCR (RT-PCR) est entre 2 à 3 heures. Il est possible d'imaginer qu'à court terme, ces PCR s'effectueront en moins d'une heure.

La majorité des laboratoires hospitaliers sont équipés afin de réaliser un diagnostic par PCR en temps réel, avec parfois des appareils automatisés permettant d'associer la détection de la grippe avec celle d'autres virus respiratoires.

Dernièrement, des outils moléculaires commencent à faire leur apparition. Ces kits permettent la détection de plus de 20 pathogènes en moins de 2h, en associant des détections de virus et de bactéries.

La méthode RT-PCR comparée à la culture cellulaire et à l'ELISA montre une sensibilité 103 et 106 fois plus élevée, respectivement. En outre, cette sensibilité ne dépend pas de l'âge des patients.

Cette technologie a plusieurs avantages par rapport à la technique de PCR traditionnelle :

- Elle permet de éviter les contaminations puisque le tube contenant les produits de PCR n'a pas besoin d'être ouvert
- Elle est très facilement automatisable
- Elle est quantitative

Comme toutes les techniques d'analyse, les méthodes moléculaires ont leur faiblesse, le principal inconvénient est le temps de réaction qui dure entre 1 à 8 heures et les coûts de diagnostic, car la RT-PCR est le type de test le plus coûteux [117,119]. À l'exception de la RT-quantitative PCR classique (RTqPCR), les spécialistes s'efforcent d'accélérer l'analyse, comme la RT-PCR à gouttelettes à grande vitesse en une étape, en obtenant des résultats en 14 minutes [121].

1.3. Pyroséquençage et le séquençage à haut débit

Ils font partie des techniques moléculaires qui permettent d'apporter des informations supplémentaires à la détection. Par exemple, en cas d'infection sévère chez un patient hospitalisé en service de réanimation ou chez une personne immunodéprimée, il est possible d'évaluer si le virus révèle des facteurs de virulence connus ou bien de détecter vite une résistance aux antiviraux. Ces techniques restent encore très spécialisées, relevant de laboratoires pointus, comme les centres de référence, mais leur puissance est très importante pour permettre une meilleure prise en charge des malades [122].

1.4. Isolement viral en culture cellulaire

C'est une technique inadaptée pour la prise en charge des patients mais aussi la plus coûteuse et la plus longue (du fait d'un délai de réponse dépassant 4 à 8 jours).

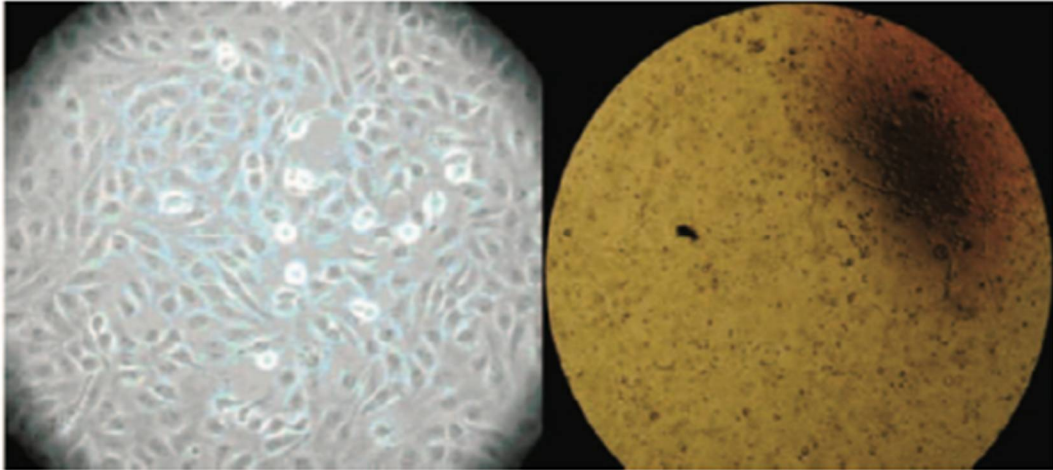


Figure 23 : Images microscopiques montrant l'isolement des virus grippaux.

Tapis cellulaire de cellules MDCK avant (gauche) et après l'apparition d'un effet cytopathique (droite) (Grossissement x40) [123]

La méthode de culture virale a été introduite dans les années 1940 et est considérée comme la plus traditionnelle pour le diagnostic de la grippe.

Les virus de la grippe sont récupérés dans des échantillons cliniques par propagation dans des cellules de mammifères ou des œufs embryonnés.

Le principe est l'inoculation des prélèvements respiratoires sur une nappe cellulaire, la propagation pendant une semaine (jusqu'à 10 jours), et puis l'observation de l'effet cytopathogène lié à la multiplication virale [125] et la vérification de l'infection virale par différentes méthodes : microscopie à immunofluorescence, coloration des anticorps ou hémadsorption des érythrocytes [124].

L'isolement des virus grippaux va se faire grâce à la culture des MDCK (Madin Darby canine kidney) ou cellules canines, qui possèdent des récepteurs spécifiques aux virus influenza et qui les rendent donc sensibles à l'infection par la majorité des virus influenza A, B et C [123,126,127].

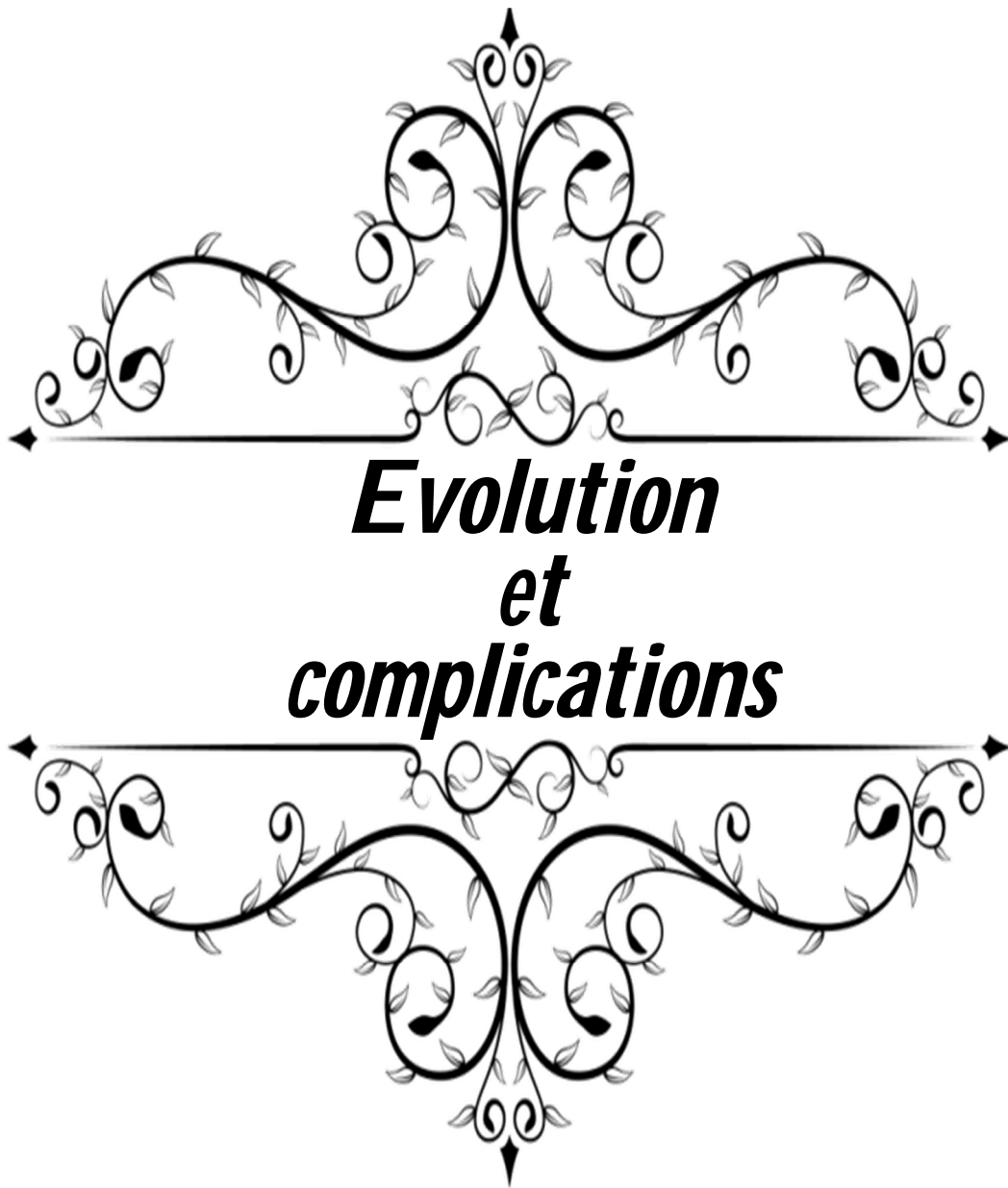
Elle est utilisée que par les laboratoires spécialisés impliqués dans la surveillance de la grippe, qui l'utilisent pour fournir des candidats vaccins à l'OMS et aussi pour comparer l'antigénicité des souches.

Diagnostic indirect : le sérodiagnostic

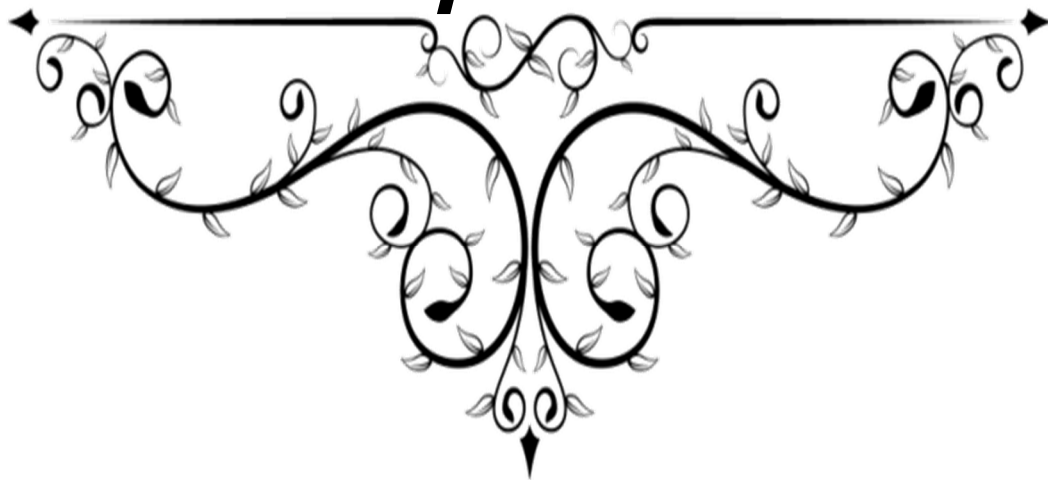
De nos jours, la sérologie grippale n'est plus utile dans le cas de diagnostic de routine. Elle est surtout pour étudier la réponse anticorps lors des essais vaccinaux ou utilisée dans le cadre d'études de séroprévalence.

Elle peut être arborée par différentes techniques telles que la réaction de fixation du complément, l'inhibition de l'hémagglutinine, la réaction de neutralisation ou encore la technique ELISA.

Le résultat de la sérologie obtenu toujours au moment de la convalescence, d'où l'absence d'intérêt pour le patient lui-même [128].



***Evolution
et
complications***



1. Complications pulmonaires

La pneumonie primaire associée à la grippe a été documentée pour la première fois lors de la pandémie de 1957, bien qu'elle ait été suspectée lors de la pandémie de 1918 [129,132,133]. Les patients présentent des symptômes typiques de la grippe, suivis d'une décompensation respiratoire rapide. L'imagerie thoracique révèle des infiltrats bilatéraux diffus, et les cultures d'expectorations sont négatives pour les bactéries. La mortalité est élevée et l'autopsie révèle une bronchite nécrosante, des membranes hyalines, une hémorragie intra-alvéolaire et un œdème, ainsi qu'une inflammation interstitielle.

La pneumonie bactérienne comme complication de l'infection grippale a été documentée pour la première fois pendant la pandémie de 1918 comme une maladie biphasique dans laquelle les symptômes typiques de la grippe apparaissent puis disparaissent, suivie 4 à 14 jours plus tard d'une récurrence de la fièvre associée à une dyspnée, à une toux, et consolidation sur l'imagerie thoracique [132,133].

Les micro-organismes les plus courants isolés à partir d'expectorations sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (y compris *S. aureus* résistant à la méticilline), *Haemophilus influenzae*, d'autres espèces de *Streptococcus*, et d'autres bâtonnets Gram-négatifs [130,132,133].

Une grande partie des décès survenus au cours de la pandémie de 2009 étaient associés à une pneumonie bactérienne [134,135]. Des combinaisons de pneumonie primaire associée à la grippe et de pneumonie bactérienne secondaire peuvent se produire.

L'infection peut entraîner des exacerbations de maladies pulmonaires chroniques sous-jacentes telles que l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques et les bronchites chroniques, ainsi qu'un déclin de la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

2. Complications extra pulmonaires

Outre les complications pulmonaires, plusieurs effets sur d'autres organes peuvent être observés dans la grippe [129-133,136].

2.1. Atteintes musculaires

La myosite et la rhabdomyolyse sont rares, et d'intensité différente.

2.2. Atteintes rénales

L'insuffisance rénale peut se produire et peut persister pendant 4 à 6 semaines.

2.3. Atteintes cardiaques

Les complications cardiaques de la grippe comprennent la myocardite, la péricardite et l'exacerbation d'une maladie cardiaque sous-jacente.

2.4. Atteintes neurologiques

La grippe a également été associée à des manifestations neurologiques, y compris le syndrome de Reye, l'encéphalomyélite, la myélite, syndrome de Guillain-Barré, méningite aseptique, et l'encéphalite. Le syndrome de Reye est marqué par une encéphalopathie aiguë sans preuve d'inflammation sur l'analyse du LCR, associée à une altération de la fonction hépatique et à un taux élevé d'ammoniac sérique.

Ce syndrome se produit principalement chez les enfants recevant de l'aspirine et est désormais un événement rare car l'utilisation de l'aspirine chez les enfants a considérablement diminué.



Traitement



1. Traitement symptomatique

Le plus souvent, la grippe guérit spontanément et son traitement, et dans la plupart des cas, consiste à soulager les symptômes.

Une durée de 5 jours d'arrêt de travail est recommandée par l'Assurance-maladie [137].

Le groupe SCE préconise en premier lieu, le repos, associé à un traitement antalgique antipyrétique en cas de fièvre de type : paracétamol, aspirine, ibuprofène, une hydratation et une désobstruction nasopharyngée au sérum physiologique [138] (Dolirhume®, Actifed®, Humex® jour et nuit) ainsi que des antihistaminiques peuvent être prescrit (HumexLib®, Fervex®...) afin de stopper l'écoulement nasal [139].

Des fluidifiants sont indiqués en cas de toux productive et des antitussifs en cas de toux sèche.

La grippe peut également inclure d'adapter des traitements chroniques de façon temporaire, en particulier chez les personnes âgées.

2. Traitement antiviral curatif

Les médicaments antiviraux sont les plus efficaces lorsqu'ils sont pris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes de la maladie [140,141].

Le traitement de la grippe permet non seulement de réduire la durée de la maladie, mais aussi de limiter l'excrétion nasale du virus [142].

En Europe et aux États-Unis, seulement 2 classes d'antiviraux sont actuellement commercialisées : les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) et les inhibiteurs de la pompe à protons ou anti-M2 ou les dérivés de l'adamantane

(rimantadine et amantadine). Parmi les INA, l'oseltamivir (Tamiflu®) est disponible sous forme orale et lezanamivir sous forme intraveineuse (en autorisation temporaire d'utilisation). Concernant les dérivés de l'adamantane ne sont pas recommandés car inactifs sur les virus B, avec une résistance graduelle des virus A.

Tableau V : Principaux traitements antiviraux recommandés en France (Avis du HCSP du 16 mars 2018) [143].

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

² Personnes éligibles à la vaccination antigrippale y compris les femmes enceintes. Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, cette recommandation est à pondérer en fonction de la présence ou non de facteurs de comorbidités.

2.1. Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs du canal à protons M2 sont représentées par l'Amantadine et la Rimantadine et sont plus anciennes que les INA et aujourd'hui présentent quelques limites.

Ils se fixent dans la lumière du canal ionique et bloquent le passage des protons de façon réversible. Ces molécules entraînent des fusions désordonnées des organites intracellulaires et une maturation incorrecte de la HA mais aussi inhibent la libération des ribonucléoprotéines (RNPv).

Les anti-M2 ne sont efficaces que sur les virus de type A à doses thérapeutiques, mais actuellement 30% de ces souches sont résistantes [144,145]. Ils permettent de réduire la fièvre et d'entraîner une disparition plus rapide des symptômes. De plus, l'excrétion virale diminue et n'excède pas un jour.

Elles peuvent cependant améliorer l'efficacité des INA.

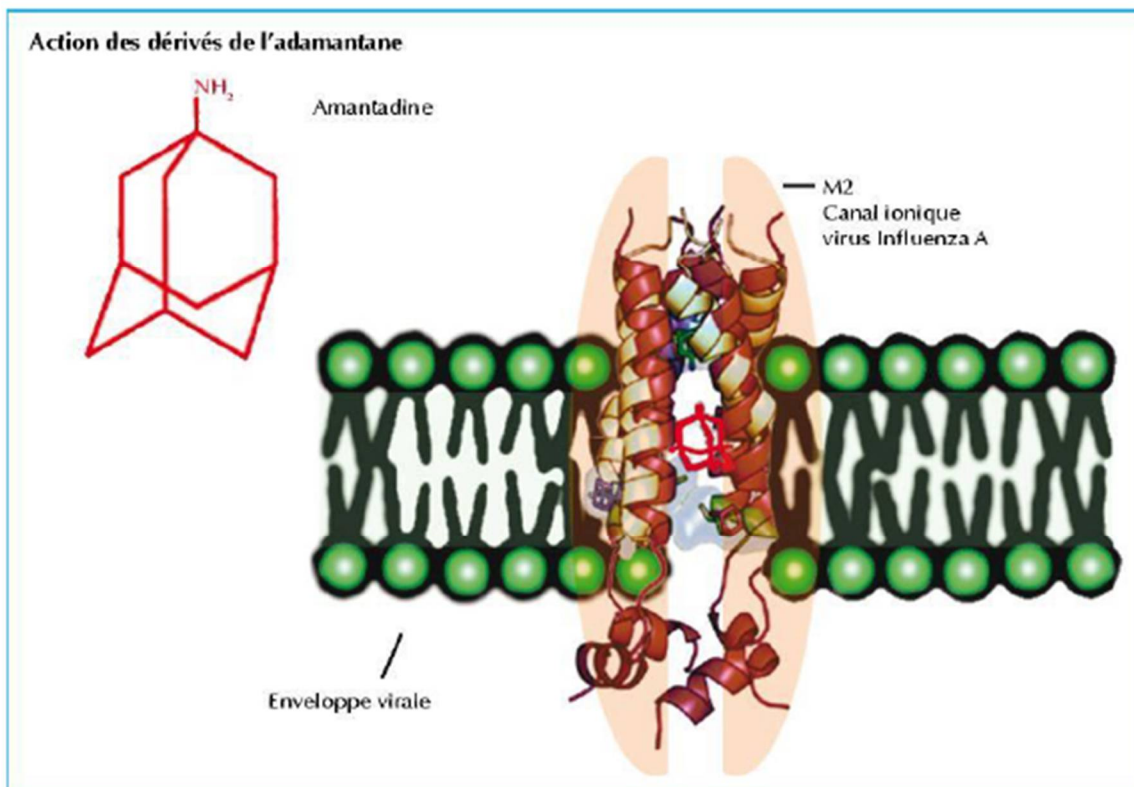


Figure 24 : Illustration montrant le mécanisme d'action des adamantanes [146]

2.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA)

Les inhibiteurs de la neuraminidase bloquent la libération des virions d'une cellule infectée, de sorte que les cellules suivantes ne peuvent pas être infectées [147]. Les deux inhibiteurs de la neuraminidase qui sont approuvés par la Federal Drug Administration (FDA) sont l'Oseltamivir par voie orale et le Zanamivir par inhalation.

La posologie recommandée est de 150mg/j pendant cinq jours chez l'adulte, mais il faut noter que chez l'enfant, des doses plus fortes, adaptées au poids et à l'âge, sont recommandées du fait d'une biodisponibilité plus faible.

Il existe d'autres INA mais n'ont pas d'AMM en France, comme le [143] :

- Lenimamivir
- Peramivir
- Favipiravir : il inhibe l'ARN-polymérase.
- Baloxavir marboxil : inhibe l'endonucléase

Le Peramivir n'est disponible qu'à titre expérimental, tout comme les formulations intraveineuses de l'Oseltamivir et du Zanamivir.

L'Oseltamivir est généralement bien toléré, certains patients présentant de légères nausées [148], et il a un large volume de distribution avec une demi-vie d'environ 6 à 10 heures [149].

Le Zanamivir a une faible biodisponibilité orale et est donc disponible sous forme de poudre pour l'inhalation. Ce médicament est généralement bien toléré, bien qu'un bronchospasme puisse se produire [148]. Il a été démontré que le Zanamivir réduit la durée de la maladie d'un jour lorsqu'il est pris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes [150].

Le Peramivir intraveineux a été approuvé en Corée du Sud et au Japon. Cette formulation diffère des autres inhibiteurs de la neuraminidase en ce qu'elle se lie à plusieurs sites de la molécule de neuraminidase au lieu d'un seul.

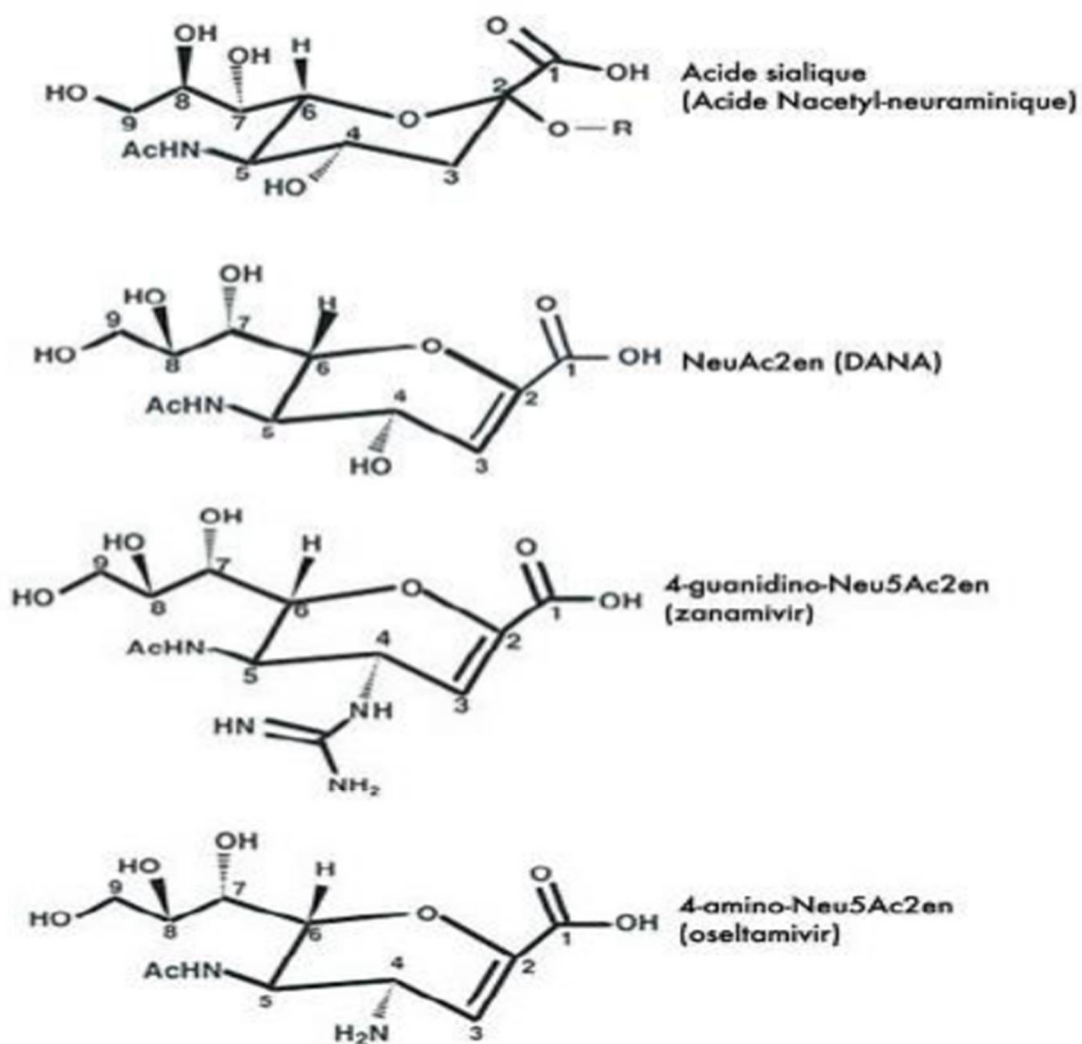


Figure 25 : Structure chimique des INA [151]

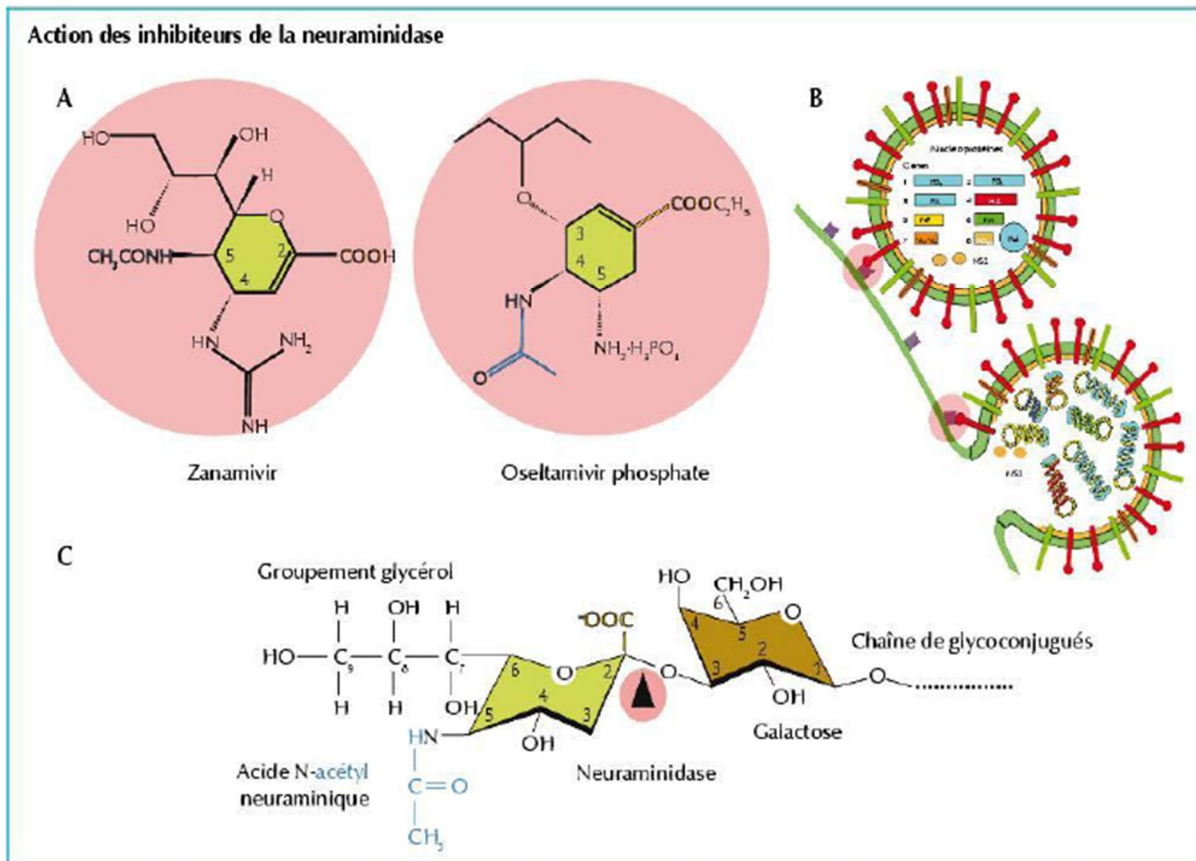


Figure 26 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la neuraminidase [34].

3. Traitements anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont fréquemment utilisés en médecine ambulatoire ainsi qu'au cours des SDRA. Une méta-analyse des études observationnelles, évaluant l'effet de la corticothérapie au cours de la grippe, a retrouvé un surrisque de mortalité associée à sa co-prescription [152]. En outre, la prévalence élevée de prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, impose à la prudence [153] surtout chez des patients présentant des complications à type d'abcès, et dans les suites d'une infection ORL.

4. Traitement antibiotique

La grippe est une infection virale. Le recours aux antibiotiques n'a d'intérêt qu'en cas de grippe compliquée : surinfection bactérienne (pneumonie bactérienne).

Concernant les indications précises de l'antibiothérapie en cas de surinfection bactérienne post-grippale ; seulement peu d'études ont été réalisées. Cette complication survient habituellement entre le 5^e et le 7^e jour après le début de la symptomatologie grippale. Le diagnostic peut être évoqué devant :

- Cliniquement: dyspnée, expectorations purulentes, douleur thoracique, foyer de crépitations ;
- Radiologiquement : pneumopathie franche lobaire aiguë ;
- Biologiquement : un syndrome inflammatoire biologique.

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* sont les principales bactéries pouvant être responsables de cette infection.

Les antibiotiques les plus utilisés et recommandés sont les suivants :
[154,155]

- L'Amoxicilline seule en ambulatoire si le Pneumocoque est documenté ou fortement suspecté ;
- L'association Amoxicilline-Acide clavulanique en ambulatoire ou pour les malades jeunes hospitalisés, ou en cas d'allergie à la pénicilline Pristinamycine ou Télithromycine ;
- L'association Amoxicilline-Acide clavulanique ou une céphalosporine de 3^e génération (Ceftriaxone ou Céfotaxime) pour les patients âgés ou avec comorbidités et hospitalisés, ou en cas d'allergie à la pénicilline ; une fluoroquinolone (Lévofloxacine).



Prévention



1. Mesures non spécifiques

La grippe saisonnière peut se répandre vite et se propage facilement dans les collectivités. La lutte contre la transmission du virus grippal (manuportage et inhalation de gouttelettes) fait appel à des mesures applicables et simples, afin de limiter la transmission. [156,157].

- Prévention de la transmission par contact direct : utilisation répétée et régulière de solution hydroalcoolique, limiter les contacts par les mains.

- Prévention de la transmission par contact indirect : lavage régulier des surfaces et objets avec une solution hydroalcoolique ; Il est nécessaire de se frictionner pendant une durée de 20 à 30 secondes pour avoir un nettoyage efficace ; éviter le passage d'objet des patients atteints aux patients non infectés.

En plus de ces mesures courantes, des mesures-barrières sont prises pour assurer un confinement de la maladie

- Le respect d'une distance d'au moins 2 mètres (prévenir de la transmission aérienne) : par l'utilisation des mouchoirs à usage unique et en cas d'éternuement et de toux mettre la main devant la bouche, utiliser des masques chirurgicaux de type FFP1 ou canard.

Ils permettent d'éviter la projection de salive ou de sécrétions des voies aériennes supérieures (gouttelettes de Pflüge) dans un périmètre d'environ 1,5m autour du malade. Les masques FFP1 doivent être changés toutes les 4 heures et portés dès les premiers symptômes. [158,159].



Si vous n'avez pas d'eau ni de savon, utilisez une solution hydroalcoolique pour adopter les mêmes gestes (étapes 2, 3, 4 et 5). Veillez à vous frotter les mains jusqu'à ce qu'elles soient bien sèches.

Les gestes de chacun font la santé de tous



Figure 27 : Hygiène des mains [160]



Figure 28 : Masque de type FFP2 et masque chirurgical [161,162]

2. Mesures spécifiques : vaccination

La chimioprophylaxie et la vaccination sont les deux méthodes possibles qui viennent en complément des mesures non spécifiques. Cette dernière ne doit pas être utilisée comme substitut à la vaccination, elle est mise en place en période de circulation avant la contamination par le virus ou le cas échéant le plus tôt après la contamination

La chimioprophylaxie n'est recommandée que pour les patients qui se présentent dans les 48 heures suivant l'exposition à une personne infectée, ou ceux qui sont à haut risque de développer des complications de la grippe et qui n'ont pas été vaccinés, ou ceux qui sont sévèrement immunodéprimé et peut ne pas avoir réagi de manière appropriée au vaccin [163].

Les inhibiteurs de la pompe à proton (adamantanes) ciblent que le virus influenza A et sont inutiles prophylaxie et peu efficaces chez les sujets n'ayant aucune immunité préexistante.

En raison de variations individuelles d'absorption notamment en population gériatrique ; l'adaptation posologique reste difficile et la dose d'efficacité est proche de la dose toxique.

Par contre, les INa se révèlent meilleures chez des sujets immunocompétents, vaccinés et chez qui le diagnostic viral de la grippe a été confirmé. Ils permettent une excellente protection et ont une meilleure place dans la prophylaxie saisonnière et assurent une réduction importante des complications et une réduction de l'excrétion virale.

La vaccination reste l'outil de prévention essentiel et majeur dans la grippe, mais le risque pandémique et la possible apparition d'un virus émergent avec des marqueurs antigéniques différents des souches vaccinales, donnent une place de réserve aux INa.

L'objectif de la vaccination est de stimuler l'ensemble de l'immunité contre les antigènes des glycoprotéines de surfaces Ha et Na. Ces derniers sont T dépendants. Les lymphocytes B ont besoin des lymphocytes T à qui les peptides isolés sont présentés et neutralisation du pouvoir infectieux des virus grippaux par les antigènes anti Ha. En se fixant à l'hémagglutinine, les antigènes anti Ha vont empêcher l'entrée du virus dans la cellule et donc neutraliser sa propagation. L'immunité antigrippale est assurée par les immunoglobulines de type G (IgG) du sérum sanguin et les immunoglobulines provenant de l'épithélium bronchique de type A sécrétoires. Elles sont présentes dans le mucus des voies respiratoires [164].

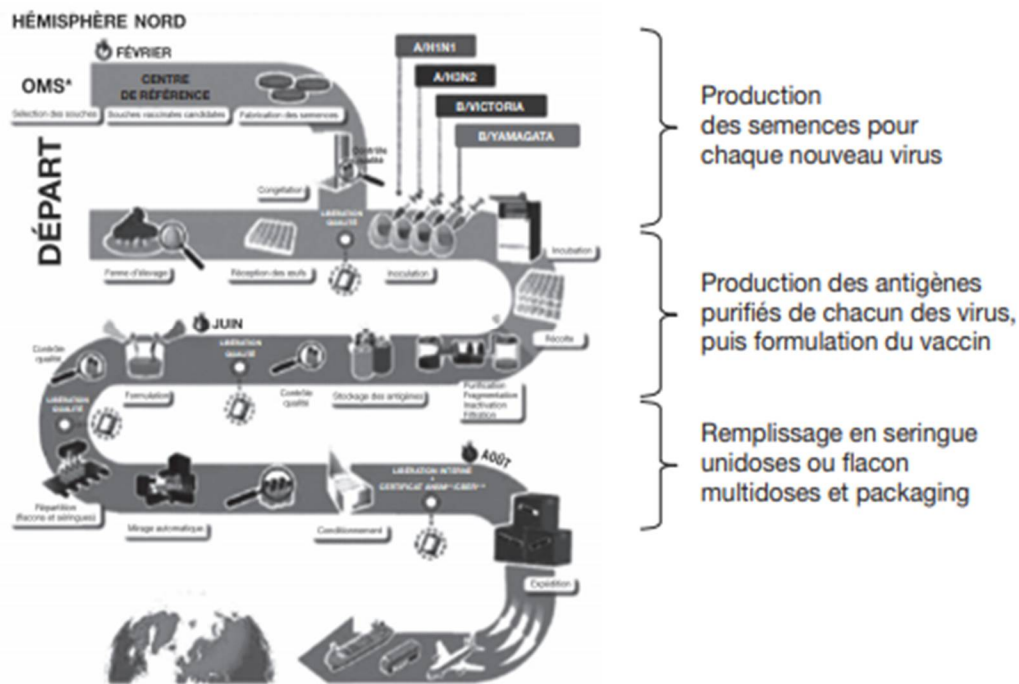


Figure 29 : Ensemble des étapes industrielles pour la fabrication de vaccin antigrippaux.

[165]

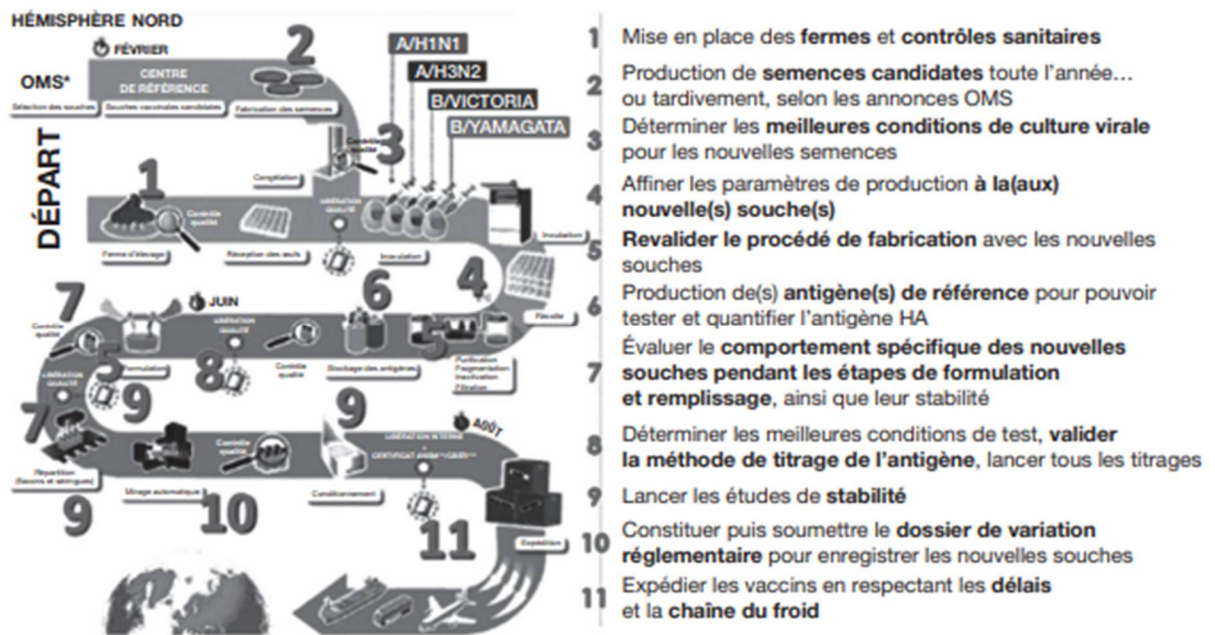


Figure 30 : Procédé de fabrication des vaccins sur œufs. [165]

2.1. Nature et composition du vaccin

Il existe deux types de vaccin antigrippal : le vaccin trivalent inactivé (VTI) (disponible en formulation standard et à forte dose pour l'administration intramusculaire et en formulation standard pour l'administration intradermique) et le vaccin antigrippal vivant atténué (VVA), qui est disponible en spray nasal. Actuellement, les deux vaccins sont trivalents, ce qui signifie qu'ils contiennent les antigènes viraux de la grippe A H1N1, A H3N2 et de la grippe B.

Les premiers vaccins contenaient des virions entiers alors que les vaccins actuels sont constitués d'un mélange d'antigènes. Il existe deux possibilités de fabrication. La première méthode est d'obtenir des vaccins qui possèdent toutes les protéines de structures dont les nucléoprotéines ; après traitement des particules virales par un détergent ; ils sont dits « fractionnés ». La seconde possibilité est d'avoir des vaccins « sous-unitaires ».

La composition du vaccin est revue annuellement, compte tenu des glissements observés par le réseau mondial. Sa fabrication nécessite une bonne coordination de tous les acteurs et se réalise donc au final sur un délai assez court. La décision des souches s'effectue fin août pour l'hémisphère Sud et fin février pour l'hémisphère Nord.

Tableau VI : Vaccins disponibles en officine [166]

Nom du vaccin	Laboratoire	Forme	Type	Virus cible
AGRIPPAL	NOVARTIS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigènes de surface)	Grippe saisonnière
CELVAPAN	BAXTER AG	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion entier) cultivé sur cellules Vero	Grippe H1N1
FLUARIX	GLAXOSMITHKLINE	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière
FOCETRIA	NOVARTIS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigène de surface avec adjuvant)	Grippe H1N1
IMMUGRIP	Pierre FABRE MEDICAMENT	Suspension Injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière
INFLUVAC	ABBOTT PRODUCTS SAS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigènes de surface)	Grippe saisonnière
INTANZA 9 µgrammes/souche	SANOFI PASTEUR MSD SNC	Suspension injectable (Intradermique)	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière
OPTAFLU	NOVARTIS	Suspension injectable	Vaccin inactivé (antigènes de surface issu de cultures cellulaires)	Grippe saisonnière
PANENZA	SANOFI PASTEUR	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe H1N1
VAXIGRIP	SANOFI PASTEUR	Suspension injectable	Vaccin inactivé (virion fragmenté)	Grippe saisonnière

2.2. Principales indications

Concernant la vaccination grippale saisonnière, elle est réalisée une seule fois par an et les recommandations actuelles françaises ciblent les populations à risque de grippe grave ou de complications.

- Les personnes âgées de plus de 65 ans.
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse.
- Les patients atteints des pathologies suivantes : affections bronchopulmonaires chroniques répondant aux critères de l'affection de longue durée (ALD) 14 (asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive) ; insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou de la cage thoracique ; maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ; dysplasies bronchopulmonaires ; mucoviscidose ; cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une hypertension artérielle pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque ; insuffisances cardiaques graves ; valvulopathies graves ; troubles graves du rythme justifiant un traitement au long cours ; maladies des coronaires ; antécédents d'accident vasculaire cérébral ; formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ; paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ; néphropathies chroniques graves ; syndromes néphrotiques ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ; diabètes de type 1 et 2 ; déficits immunitaires primitifs ou acquis, à l'exception des personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur, infections par le virus de l'immunodéficience humaine quels que soient l'âge et le statut immunovirologique) ; maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ; personnes obèses avec un indice de masse corporelle égal ou supérieur à 40, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ; personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médicosocial d'hébergement quel que soit leur âge ; entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave (prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique et neuromusculaire ou d'une affection de longue durée) ; entourage des personnes immunodéprimées.

Encadré 1 : Calendrier des vaccinations et recommandations de vaccination antigrippale 2019 [167].

Pour les professionnels de santé ; Il est par ailleurs recommandé aux de se faire vacciner contre la grippe lorsqu'ils sont en contact prolongé et régulier avec des patients à risque de grippe sévère.

2.3. Efficacité vaccinale

Son efficacité est malgré tout limitée, avec une diminution du risque de grippe estimée entre 40% et 60% dans la population générale lors des saisons où les vaccins sont adaptés aux virus grippaux circulants [168]. Cette efficacité est complexe et multimodale, elle diffère en fonction de la population vaccinée avec une diminution de l'efficacité chez les personnes âgées du fait de l'immunosénescence et en fonction de la concordance entre les souches virales circulantes et les virus de la composition vaccinale. Cependant, 2 000 décès seraient évités chaque année chez les personnes âgées de 65 ans ou plus avec une couverture vaccinale sous-optimale d'environ 50% [169].

Il existe plusieurs échelles d'appréciation de l'efficacité vaccinale. On peut mesurer:

- La prévention de la maladie, et dans ce cas il faut pouvoir distinguer le syndrome grippal et la grippe confirmée au laboratoire et ;
- La prévention des complications graves (hospitalisations) ;
- La prévention de l'infection;
- La prévention des décès par grippe.

2.4. Contre-indications et effets secondaires du vaccin

Les contre-indications sont peu nombreuses et la seule complication majeure est l'antécédent de réaction allergique sévère à une vaccination antérieure ou à l'albumine. Il s'agit de l'allergie à l'un des excipients ou à tout composant pouvant être présents à l'état de traces tels que les protéines de l'œuf (principalement l'ovalbumine).

Les principaux effets indésirables des vaccins antigrippaux sont [170] :

- Des réactions locales au site d'injection : érythème, douleur, induration, œdème ;
- Des effets généraux : fièvre, céphalées, malaise, myalgie.

Les réactions allergiques sont rares. Le risque de syndrome de Guillain Barré a été évalué à environ 1 par million cas supplémentaire de personnes vaccinées (incidence 2,8 cas par an pour 100 000 habitants) [169].



Conclusion



La grippe saisonnière est connue depuis l'antiquité, est une maladie respiratoire aiguë chez les mammifères et les volailles domestiques qui émerge de réservoirs zoonotiques chez les oiseaux aquatiques et les chauves-souris. Elle est considérée souvent comme une maladie bénigne à laquelle on ne peut pas échapper, avec des symptômes allant d'une fatigue générale avec une simple fièvre ou bien elle suscitera des complications (surinfection bactérienne) responsables de nombreux décès.

Le diagnostic précoce de la grippe associé à un traitement adéquat permettent une prise en charge rapide des personnes atteintes et donc réduire l'impact socio-économique de l'épidémie. Bien que les virus de influenza soient parmi les agents pathogènes les plus étudiés, les options de contrôle existantes doivent encore être améliorées.

Cependant, la grippe constitue actuellement un problème profond de santé publique et entraîne chaque année de nombreux décès

Les vaccins contre les virus Influenza doivent être constamment mis à jour à cause des modifications antigéniques sporadiques des glycoprotéines de surface des virus et de la dérive antigénique continue, la cause principale d'apparition de nouvelles souches responsables de pandémies, dont les principales caractéristiques sont :

- Inattendues et présentent une grande variabilité en termes de mode d'émergence, de propagation, de sévérité des symptômes, de mortalité ;
- Souvent en quelques jours à quelques semaines, entraîne une augmentation exponentielle du nombre de cas ;
- Entraîne de nombreux décès.



Résumés



Résumé

Titre : Actualités diagnostiques et thérapeutiques de la grippe humaine.

Auteur : BELLAFQIH Soukaina

Rapporteur : Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots-clés : Influenza, Grippe, Mortalité, Pandémie, Vaccination, Virus.

Il a été démontré, dans le cadre de cette étude, que les virus grippaux persistent un modèle classique d'émergence virale, pouvant être à l'origine de futures pandémies, du fait de la convergence de plusieurs propriétés favorisantes, surtout, un réservoir animal constitué par les mammifères et les oiseaux ainsi qu'un génome à ARN segmenté disposé à la survenue de mutations ponctuelles et de réassortiments génétiques.

Un exemple plus récent la pandémie de Covid-19, due au virus SARS-CoV-2 montre des difficultés à définir la stratégie de contrôle la mieux adaptée.

Le laboratoire joue un rôle fondamental afin d'avoir un diagnostic virologique de cette grippe. La positivité des tests suivants : la culture virale et/ou RT-PCR, confirme un cas d'infection due à ce virus.

A l'heure actuelle la RT-PCR en temps réel représente un outil de choix en raison de spécificité, sensibilité et aussi sa rapidité.

En l'absence d'existence d'un traitement puissant, mondial et rapide, la grippe saisonnière reste une maladie contre laquelle une prophylaxie adéquate reste l'élite stratégie.

Les infections virales sont une inspiration permanente à mieux gérer et mieux comprendre les émergences virales, car, dans un futur proche, peut faire espérer l'optimisation de nouvelles molécules antivirales encore plus efficaces et puissantes avec une modification des préparations vaccinales.

SUMMARY

Title: Diagnostic and therapeutic news on human influenza.

Author: BELLAHQIH Soukaina

Reporter: Professor SEKHSOKH Yassine

Keywords: Influenza, Flu, Mortality, Pandemic, Vaccination, Virus.

In this study, it was demonstrated that influenza viruses persist in a classical model of viral emergence, which may be the cause of future pandemics, due to the convergence of several favorable properties, most notably, an animal reservoir constituted by mammals and birds and a segmented RNA genome disposed to the occurrence of point mutations and genetic reassortments.

A more recent example, the Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, shows difficulties in defining the most suitable control strategy.

The laboratory plays a fundamental role in order to have a virological diagnosis of this flu. The positivity of the following tests: viral culture and/or RT-PCR, confirms a case of infection due to this virus.

Currently, real-time RT-PCR is a tool of choice due to its specificity, sensitivity and also its speed.

In the absence of a powerful, global and rapid treatment, seasonal influenza remains a disease against which adequate prophylaxis remains the elite strategy.

Viral infections are a permanent inspiration to better manage and better understand viral emergences, because in the near future, may give hope for the optimization of new antiviral molecules even more effective and powerful with a modification of vaccine preparations.

ملخص

العنوان: المستجندات التشخيصية والعلاجية للأنفلونزا البشرية.

المؤلف: بلقفيه سكينه

المقرر: الأستاذ سخسوخ ياسين

الكلمات المفتاحية: انفلونزا، وفيات، وباء، تلقيح، فيروس.

في هذه الدراسة، تم إثبات أن فيروسات الأنفلونزا تستمر في النموذج الكلاسيكي للظهور الفيروسي، والذي قد يكون سبباً للأوبئة في المستقبل، بسبب تلاقي العديد من الخصائص المفضلة، وأبرزها خزان حيواني مكون من الثدييات والطيور و جينوم الحمض النووي الريبي المجزأ يتم التخلص منه لحدوث طفرات وإعادة تشكيل جيني.


ومن الأمثلة الحديثة على ذلك، جائحة كوفيد 19، الناجم عن سلالة جديدة، فيروس SARS-CoV-2، حيث وجدت صعوبات في تحديد أنسب استراتيجية للمكافحة.

يلعب المختبر دوراً أساسياً من أجل الحصول على التشخيص الفيروسي لهذه الأنفلونزا. إيجابية الاختبارات التالية: الزرع الفيروسي و/ أو تفاعل البوليميراز المتسلسل اللحظي RT-PCR، تؤكد الإصابة في حالة العدوى بسبب هذا الفيروس.

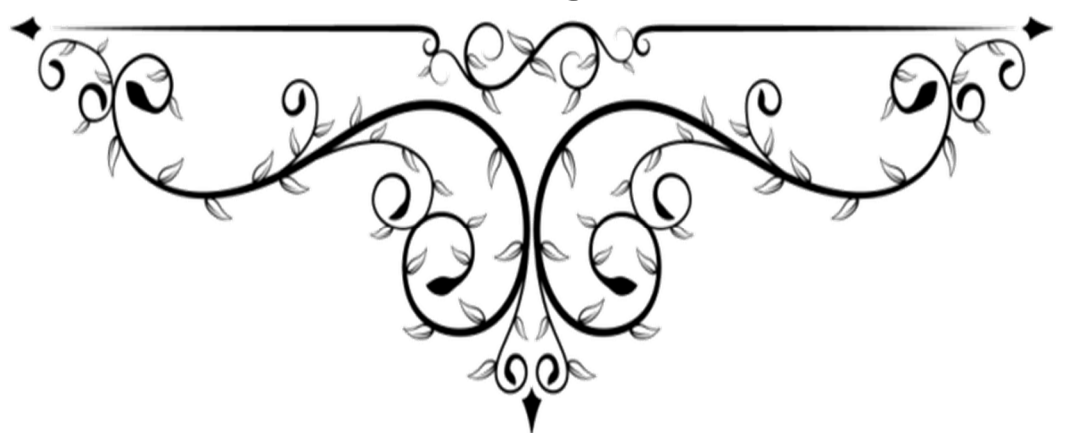
حالياً، يعد تفاعل البوليميراز المتسلسل بالزمن الحقيقي RT-PCR الأداة المفضلة للتشخيص بسبب خصوصيتها وحساسيتها وسرعتها أيضاً.

في غياب علاج قوي، عالمي وسريع، تظل الأنفلونزا الموسمية مرضاً تظل الوقاية الكافية ضده الإستراتيجية المثلى.

تعد العدوى الفيروسية مصدر إلهام دائم، لإدارة وفهم بشكل أفضل حالات جديدة لظهور الفيروس، لأنه في المستقبل القريب، قد يعطي الأمل في تحسين الجزيئات المضادة للفيروسات الجديدة بشكل أكثر فعالية وقوة مع تعديل مستحضرات اللقاح.



***Références bibliographiques
et webographie***



- [1]. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018;391(10127):1285–300.
- [2]. Torrey T. The difference between an epidemic and a pandemic: how the definitions direct the public health response. 2018. Available at: <https://www.verywellhealth.com/difference-between-epidemic-and-pandemic-2615168>.
- [3]. Epocrates. Seasonal influenza infection: epidemiology. 2018. Available at: <https://online.epocrates.com/diseases/623/Seasonal-influenza-infection/Epidemiology>.
- [4]. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E J Infect. 2014 Apr; 68(4):363-71*
- [5]. OMS. Grippe Saisonnière. [http://www.who.int/fr/newsroom/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/fr/newsroom/factsheets/detail/influenza-(seasonal))
- [6]. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, et al. Estimated influenza illnesses, medical visits, hospitalizations, and deaths averted by vaccination in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>.
- [7]. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2017;66(2):1–20.
- [8]. Shahrabani S, Benzion U, Yom Din G. Factors affecting nurses’ decision to get the flu vaccine. *Eur J Health Econ.* 2009;10:227–31.
- [9]. Tsutsuia Y, Benzion U, Shahrabanic S. Economic and behavioral factors in an individual’s decision to take the influenza vaccination in Japan. *J Socio Econ.* 2012;41(5):594–602.
- [10]. WHO. WHO. Influenza. Fact Sheet N. 221. 2003 . <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en/>
- [11]. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2018 Aug;67(3):1–20.

- [12]. Decool C. Les pandémies grippales : passé, présent, future. Sous la direction d'Anne-Elisabeth Perrin. Thèse de doctorat de médecine générale. Université de Strasbourg, 2010, n°11, 2010STRA3011. 148 p.
- [13]. Louriá DB, Bluemenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958: II pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959;38:213–65.
- [14]. Herzog H, Staub H. Gas analytical studies in severe pneumonia observations during the 1957 influenza epidemic. *Lancet* 1959 ;1:593–6.
- [15]. Jeune M, Larbre F, Duc H, Jarlot B. Sur quelques cas de grippe maligne du nourrisson et de l'enfant. *Lyon Med* 1958; 90:643–56
- [16]. Burk RF, Schaffner W, Koenig MG. Severe influenza virus pneumonia in the pandemic of 1968/1969. *Arch Intern Med* 1971;121:1122–8.
- [17]. Vic-Dupont V. Gripes graves et malignes. *Rev Prat* 1973;23:7–18.
- [18]. Maladies infectieuses. Leclercq, I.; Manuguerra, J.-C... Publié August 1, 2013. Volume 10, Issue 3. Pages 1-19. © 2013.
- [19]. Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie en 2005. Texte long. *Médecine et maladies infectieuses*. 2005;(35):24573. [En ligne]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/grippe-long-2005.pdf.
- [20]. Santé publique France. Grippe. [En ligne]. Disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites>.
- [21]. World Health Organization. Influenza virus infections in humans. 2014. Available at: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf.
- [22]. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
- [23]. Pollack C.V . Kam C.W. ,Mak Y.K.,Update :isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humain benig Hong Kong 1997-1998 ann.Emerg.Med.31(1998) 647-649.

- [24]. Torrey T. The difference between an epidemic and a pandemic: how the definitions direct the public health response. 2018. Available at: <https://www.verywellhealth.com/difference-between-epidemic-and-pandemic-2615168>
- [25]. Epocrates. Seasonal influenza infection: epidemiology. 2018. Available at: <https://online.epocrates.com/diseases/623/Seasonal-influenza-infection/Epidemiology>.
- [26]. Dolin R, Hirsch MS, Thorner AR. Epidemiology of influenza 2018. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-influenza>.
- [27]. Centers for Disease Control and Prevention. How the flu virus can change: drift and shift. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>.
- [28]. Centers for Disease Control and Prevention. 2018-19 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Background. 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/20182019/background/background-epidemiology.htm>.
- [29]. Source : Médecine Tropicale. Université de Bordeaux. Grippe Actualités 2017. p.1. [En ligne]. Disponible sur : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/grippe.pdf>.
- [30]. Centers for Disease Control and Prevention. Antigenic characterization. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/laboratory/antigenic.htm>.
- [31]. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza virus genome sequencing and genetic characterization. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/laboratory/genetic-characterization.htm>.
- [32]. Etude sur les mutations génomiques et immunogènes du virus de la grippe porcine sur le territoire de bashi (RDC) - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Arbre-phylogenetique-montrant-les-relations-entre-les-differents-genres-de-la-famille_fig1_335517768 [accessed 4 Nov, 2020]

- [33]. Institut Pasteur. Grippe. [En ligne]. 2015. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>.
- [34]. Lagathu G, Colimon R. Grippe: vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux. *Médecine Thérapeutique*. 2010;16(4):357–73.
- [35]. GRIPPE-H1N1-diaporamaNANCY.ppt [Internet]. Available from: <http://www.infectiologie.com/site/medias/alertes/grippe/GRIPPE-H1N1-diaporamaNANCY.ppt>
- [36]. Yoon, S.-W., Webby, R. J. & Webster, R. G. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. in *Influenza Pathogenesis and Control - Volume I* 359–375 (Springer, Cham, 2014).
- [37]. Lagathu G, Colimon R. Grippe: vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux. *Médecine Thérapeutique*. 2010;16(4):357–73.
- [38]. Santé publique France. Repères pour votre pratique. Prévenir la grippe saisonnière. [En ligne]. 2017. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1684.pdf>.
- [39]. Groupe SPILF-COREB Emergences. Procédure actualisée de prise en charge globale d'un patient suspect de grippe saisonnière. [En ligne]. 2016. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>.
- [40]. Buisson Nicand Saliou. *La Grippe en face*. Xavier Montauban. 2007
- [41]. John Libbey Eurotext : Éditions médicales et scientifiques France : revues, médicales, scientifiques, médecine, santé, livres - Texte intégral de l'article [Internet]. Available from: <http://www.jle.com/edocs/00/04/61/43/article.phtml?fichier=images.htm>
- [42]. World Health Organization. Risk factors. 2018. Available at: http://www.who.int/topics/risk_factors/en/.
- [43]. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. 2019. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2019–20 influenza season. *MMWR Recomm Reports* 68:1–21.

- [44]. WHO. 2013. Global epidemiological surveillance standards for influenza. WHO Press, Geneva
- [45]. Chantal Bertholom. Données épidémiologiques et virologiques de la grippe saison 2018-2019. OptionBio | mars 2020 | n° 611-612
- [46]. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. 2003. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *J Am Med Assoc* 289: 179.
- [47]. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, Fadel SA, Tran D, Fernandez E, Bhatnagar N, et al. 2013. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 347: f5061.
- [48]. McElhaney JE, Effros RB. 2009. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol* 21: 418–424.
- [49]. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. 2013. Age dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13: 875–887.
- [50]. Carr EJ, Dooley J, Garcia-Perez JE, Lagou V, Lee JC, Wouters C, Meyts I, Goris A, Boeckxstaens G, Linterman MA, et al. 2016. The cellular composition of the human immune system is shaped by age and cohabitation. *Nat Immunol* 17: 461–468.
- [51]. Oliver Berruyer. Valable sur:
<https://www.les-crisis.fr/comparaison-de-la-mortalite-par-age-de-la-grippe-et-du-coronavirus-covid-19/>
- [52]. Glezen WP, Decker M, Joseph SW, Mercready Jr RG. Acute respiratory disease associated with influenza epidemics in Houston, 1981–1983. *J Infect Dis* 1987;155(June (6)):1119–26.
- [53]. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342(January (4)):232–9.
- [54]. Heikkinen T, Booy R, Campins M, Finn A, Olcén P, Peltola H, et al. Should healthy children be vaccinated against influenza? A consensus report of the Summits of Independent European Vaccination Experts. *Eur J Pediatr* 2006;165(April (4)):223–8.

- [55]. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR, Ventresca M, Wilks S, Smith DJ, et al. Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(March (3)):469–76.
- [56]. Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Wutzler P. Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents. *Med Microbiol Immunol* 2009;198(May (2)):93–101.
- [57]. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(February (2)):e24–8.
- [58]. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel Jr EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342(January (4)):225–31.
- [59]. Montes M, Vicente D, Perez-Yarza EG, Cilla G, Perez-Trallero E. Influenzarelated hospitalisations among children aged less than 5 years old in the Basque Country, Spain: a 3-year study (July 2001–June 2004). *Vaccine* 2005;23(July (34)):4302–6.
- [60]. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, Mills M, Daly J, Samore M, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006;118(December (6)):2409–17.
- [61]. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Bramley A, Reingold A, Gershman K, et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003–2008. *J Pediatr* 2010;157(November (5)):808–14.
- [62]. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355(July (1)):31–40.
- [63]. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 2002;129(December (3)):525–33.
- [64]. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med* 2002;347(December (26)):2097–103.
- [65]. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36(February (3)):299–305.

- [66]. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Admission diagnoses of children 0–16 years of age hospitalized with influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;(June).
- [67]. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel Jr EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137(December (6)):856–64.
- [68]. Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. *Pediatrics* 2003;112(September (3 Pt 1)):e197–201.
- [69]. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly U.S. influenza surveillance report. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly>.
- [70]. NGUYEN-VAN-TAM 2003, OXFORD 2000) NGUYEN-VAN-TAM J. S. , HAMPSON A. W. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*, 2003, 21, 1762-1768.
- [71]. World Health Organization European Region, week 40 2018–week 5 2019
- [72]. WHO.FluNet. *WHO* http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/ (2017)
- [73]. figure Guilligay D, Tarendeau F, Resa-Infante P, et al. The structural basis for cap binding by influenza virus polymerase subunit PB2. *Nat Struct Mol Biol* 2008;15(5):500-6
- [74]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases, 8th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.
- [75]. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group :a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect* 2014;68:363-71.
- [76]. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277–82.
- [78]. Lam PP, Coleman BL, Green K, et al. Predictors of influenza among older adults in the emergency department . *BMC Infect Dis* 2016;16:615.
- [79]. Greenbaum A, Chaves SS, Perez A, et al. Heavy alcohol use as a risk factor for severe outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2005–2012. *Infection* 2014; 42: 165–70

- [80]. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2006;43:564-8.
- [81]. Minodier L, Charrel RN, Ceccaldi PE, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? *Virology* 2015;12:215.
- [82]. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
- [83]. Department of Health. Routes of transmission of the influenza virus: scientific evidence base review. DoH, 2011.
- [84]. Lau LH, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010;201:1509-16.
- [85]. Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases, 4th edn. China: Elsevier, 2012.
- [86]. Public Health England. Chapter 19: Influenza. In: Immunisation Against Infectious Disease. 2013, updated 2015.
www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf
- [87]. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 26–37.
- [88]. Esposito S, Daleno C, Baldanti F, et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Virology* 2011; 8: 349
- [89]. B. Lina. Clinique et diagnostic de la grippe saisonnière. *Actualités pharmaceutiques*, octobre 2019 n° 589
- [90]. Nicholson K.G.: Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992; 7: pp. 26-37
- [91]. NEJM — H1N1 Influenza A Disease — Information for Health Professionals [Internet]. Available from:
<http://www.nejm.org/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMe0903992&aid=N>
- [92]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases, 8th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.

- [93]. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu). 2016. <http://www.cdc.gov/flu/>
- [94]. Dwyer DE, Smith DW, Catton MG, Barr IG. Laboratory diagnosis of human seasonal and pandemic influenza virus infection. *Med J Aust* 2006; 185 (suppl 10): 48–53.
- [95]. Bouscambert M, Valette M, Lina B. Rapid bedside tests for diagnosis, management, and prevention of nosocomial influenza. *J Hosp Infect* 2015; 89: 314–18
- [96]. Peaper DR, Landry ML. Rapid diagnosis of influenza: state of the art. *Clin Lab Med* 2014; 34: 365–85.
- [97]. Petrozzino JJ, Smith C, Atkinson MJ. Rapid diagnostic testing for seasonal influenza: an evidence-based review and comparison with unaided clinical diagnosis. *J Emerg Med* 2010; 39: 476–90.e1.
- [98]. Ohkura N, Tani M, Nishitsuji M, Nishi K. Primary A (H1N1) pdm09 influenza pneumonia diagnosed on reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) of bronchoalveolar lavage fluid but not rapid tests with nasopharyngeal swabs. *Intern Med* 2015; 54: 1441–45.
- [99]. Influenza Signs and Symptoms and the Role of Laboratory Diagnostics | Seasonal Influenza (Flu) | CDC. Available online: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrolesprocedures.htm>
- [100]. WHO. Use of Influenza Rapid Diagnostic Tests; WHO: Rome, Italy, 2010; ISBN 978-92-4-159928-3.
- [101]. McMullen, A.R.; Anderson, N.W.; Burnham, C.-A.D.; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology Consultation on Influenza Diagnostics. *Am. J.Clin. Pathol.* 2016, 145, 440–448. [CrossRef] [PubMed]
- [102]. Koski, R.R.; Klepser, M.E. A systematic review of rapid diagnostic tests for influenza: Considerations for the community pharmacist. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2017, 57, 13–19. [CrossRef] [PubMed]

- [103]. Bouscambert M, Valette M, Lina B. Rapid bedside tests for diagnosis, management, and prevention of nosocomial influenza. *J Hosp Infect.* 2015;89(4):314-8.
- [104]. González-Del Vecchio, M.; Catalán, P.; de Egea, V.; Rodríguez-Borlado, A.; Martos, C.; Padilla, B.; Rodríguez-Sanchez, B.; Bouza, E. An algorithm to diagnose influenza infection: Evaluating of the clinical importance and impact on hospital costs of screening with rapid antigen detection tests. *Eur. J.Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015, 34, 1081–1085. [CrossRef] [PubMed]
- [105]. WHO | Recommendations and Laboratory Procedures for Detection of Avian Influenza A(H5N1) Virus in Specimens from Suspected Human Cases. Available online: http://www.who.int/influenza/resources/documents/h5n1_laboratory_procedures/en/ (accessed on 6 September 2018).
- [106]. Ryu, S.W.; Suh, I.B.; Ryu, S.-M.; Shin, K.S.; Kim, H.-S.; Kim, J.; Uh, Y.; Yoon, K.J.; Lee, J.-H. Comparison of three rapid influenza diagnostic tests with digital readout systems and one conventional rapid influenza diagnostic test. *J. Clin. Lab. Anal.* 2017. [CrossRef] [PubMed]
- [107]. M. Leruez-Ville / *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 46 (2006) 538–542
- [108]. Akira Sakurai, Futoshi Shibasaki. Updated Values for Molecular Diagnosis for Highly Pathogenic Avian Influenza Virus. *Viruses* 2012, 4, 1235-1257
- [109]. 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.
- [110]. D.Thouvenot, A.Boucher. *Diagnostic virologique de la grippe.* 2000.
- [111]. Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Médecine Mal Infect.* 2003 (3):134–42.
- [112]. D.Thouvenot, A.Boucher. *Diagnostic virologique de la grippe.* 2000;
- [113]. Leirs, K.; Tewari Kumar, P.; Decrop, D.; Pérez-Ruiz, E.; Leblebici, P.; Van Kelst, B.; Compennolle, G.; Meeuws, H.; Van Wesenbeeck, L.; Lagatie, O.; et al. Bioassay Development for Ultrasensitive Detection of Influenza A Nucleoprotein Using Digital ELISA. *Anal. Chem.* 2016, 88, 8450–8458. [CrossRef] [PubMed]

- [114]. Lin, C.; Guo, Y.; Zhao, M.; Sun, M.; Luo, F.; Guo, L.; Qiu, B.; Lin, Z.; Chen, G. Highly sensitive colorimetric immunosensor for influenza virus H5N1 based on enzyme-encapsulated liposome. *Anal. Chim. Acta* 2017, 963, 112–118. [CrossRef] [PubMed]
- [115]. Zhang, P.; Vemula, S.V.; Zhao, J.; Du, B.; Mohan, H.; Liu, J.; El Mubarak, H.S.; Landry, M.L.; Hewlett, I. A highly sensitive europium nanoparticle-based immunoassay for detection of influenza A/B virus antigen in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2014, 52, 4385–4387. [CrossRef] [PubMed]
- [116]. Duchamp MB, Casalegno JS, Gillet Y et al. Pandemic A(H1N1)2009 influenza virus detection by real time RT-PCR: is viral quantification useful? *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(4):317-21
- [117]. Gavin, P.J.; Thomson, R.B. Review of Rapid Diagnostic Tests for Influenza. *Clin. Appl. Immunol. Rev.* 2004, 4, 151–172. [CrossRef]
- [118]. Koski, R.R.; Klepser, M.E. A systematic review of rapid diagnostic tests for influenza: Considerations for the community pharmacist. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2017, 57, 13–19. [CrossRef] [PubMed]
- [119]. Table 1. FDA-cleared RT-PCR Assays and Other Molecular Assays for Influenza Viruses. Available online: <https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/diagnosis/table1-molecular-assays.pdf>
- [120]. Lee, M.S.; Chang, P.C.; Shien, J.H.; Cheng, M.C.; Shieh, H.K. Identification and subtyping of avian influenza viruses by reverse transcription-PCR. *J. Virol. Methods* 2001, 97, 13–22. [CrossRef]
- [121]. Sueki, A.; Matsuda, K.; Yamaguchi, A.; Uehara, M.; Sugano, M.; Uehara, T.; Honda, T. Evaluation of saliva as diagnostic materials for influenza virus infection by PCR-based assays. *Clin. Chim. Acta* 2016, 453, 71–74. [CrossRef] [PubMed]
- [122]. Quiñones-Mateu ME, Avila S, Reyes-Teran G et al. Deep sequencing: becoming a critical tool in clinical virology. *J Clin Virol.* 2014;61(1):9-19.
- [123]. WHO (2011a). World Health Organization (WHO). Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Available on http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf

- [124]. Vemula, S.V.; Zhao, J.; Liu, J.; Wang, X.; Biswas, S.; Hewlett, I. Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans. *Viruses* 2016, 8. [CrossRef] [PubMed].
- [125]. Newton, D. W., Mellen, C. F., Baxter, B. D., Atmar, R. L. & Menegus, M. A. (2002). Practical and sensitive screening strategy for detection of influenza virus. *J Clin Microbiol* 40, 4353-4356.
- [126]. Tobita, K., Sugiura, A., Enomote, C. & Furuyama, M. (1975). Plaque assay and primary isolation of influenza A viruses in an established line of canine kidney cells (MDCK) in the presence of trypsin. *Med Microbiol Immunol* 162, 9-14.
- [127]. Treanor, J. J. (2005). Influenza Virus. Sixth ed. Principles and Practice of infectious Diseases, ed. Mandela GL, Dolin R, Bennett JE. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1823-1849.
- [128]. D.Thouvenot, A.Boucher. Diagnostic virologique de la grippe. 2000;
- [129]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practices of infectious diseases, 8th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015.
- [130]. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354: 1277–82
- [131]. Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases, 4th edn. China: Elsevier, 2012.
- [132]. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 26–37.
- [133]. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121: 258–64
- [134]. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 235–43
- [135]. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177: 166–75
- [136]. Mistry RD, Fischer JB, Prasad PA, Coffin SE, Alpern ER. Severe complications in influenza-like illnesses. *Pediatrics* 2014; 134: e684–90

- [137]. L'ASSURANCE Maladie. Arrêt de travail. Grippe saisonnière. [En ligne]. 2014. Disponible sur :
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5084/document/arrettravail-grippe-saisonniere_assurance-maladie.pdf.
- [138]. Groupe SPILF-COREB Emergences. Procédure actualisée de prise en charge globale d'un patient suspect de grippe saisonnière. [En ligne]. 2016. Disponible sur :
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>
- [139]. Cespharm. Campagne de vaccination antigrippale : sensibilisez les personnes à risque. 29/09/2014. www.cespharm.fr/en/Prevention-sante/News/2014/Campagne-devaccination-antigrippale-sensibilisez-les-personnes-a-risque
- [140]. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(13):874–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302301>
- [141]. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180(2):254–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395837>.
- [142]. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, et al. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(9):1071–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932829>.
- [143]. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la prescription des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière ; 2018, <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>
- [144]. Meunier I, Pillet S, Simonsen JN, von Messling V. Influenza pathogenesis: Lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Crit Care Med* 2009.

- [145]. Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:977–81.
- [146]. Lagathu G, Colimon R. Grippe: vaccination, prophylaxie et traitement par les antiviraux. *Médecine Thérapeutique*. 2010;16(4):357–73.
- [147]. Baz M, Abed Y, Papenburg J, et al. Emergence of oseltamivir-resistant pandemic H1N1 virus during prophylaxis. *N Engl J Med* 2009;361(23):2296–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907034>.
- [148]. Ison MG. Antivirals and resistance: influenza virus. *Curr Opin Virol* 2011;1(6): 563–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440914>.
- [149]. Beigi RH, Han K, Venkataramanan R, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S84–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=53111757&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [150]. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(13):874–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302301>.
- [151]. Buisson Nicand Saliou. *La Grippe en face*. Xavier Montauban. 2007.
- [152]. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD010406.
- [153]. Feasson T, Debeaupre M, Bidet C, Ader F, Disant F, Ferry T, et al. Impact of anti-inflammatory drug consumption in peritonsillar abscesses: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2016;16(1):432.
- [154]. Groupe SPILF-COREB Emergences. Procédure actualisée de prise en charge globale d'un patient suspect de grippe saisonnière. [En ligne]. 2016. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/coreb/grippe/proced-grippe-saison-coreb-site-15fev16-1.pdf>.

- [155]. SPILF - Afssaps – SPLF. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbation de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. [En ligne]. Juillet 2010. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf.
- [156]. Glezen WP. Herd protection against influenza. *J Clin Virol* 2006;37:237–43.
- [157]. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA*. 2009 nov 4;302(17):1865-1871.
- [158]. Haut comité de la santé publique (France) Infections virales aiguës, importées, hautement contagieuses, et leur prise en charge Décembre 2001 ISBN 2-85952-811-3.
- [159]. Sugaya N., Kohno S., Ishibashi T., Wajima T., and Takahashi T.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: pp. 369-377
- [160]. Hygiène des mains simple et efficace - Affiche - [affichette-hygiene-des-mains.pdf](#) [Internet]. Available from: <http://www.inpes.fr/grippeah1n1/pdf/affichette-hygiene-des-mains.pdf>
- [161]. 010331_1_b.jpg (JPEG Image, 900 × 900 pixels) - Scaled (62%) [Internet]. [cited 2014 Jul 10]. Available from: http://www.distrimed.com/images/imagesmulti/010331_1_b.jpg
- [162]. 831181_RB_00_FB.EPS_1000.jpg (JPEG Image, 1000 × 1000 pixels) - Scaled (55%) [Internet]. Available from: http://www.conrad.fr/medias/global/ce/8000_8999/8300/8310/8311/831181_RB_00_FB.EPS_1000.jpg
- [163]. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60(1):1–24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248682>.

- [164]. PII: S0399-077X(05)80862-5 - 1-s2.0-S0399077X05808625-main.pdf [Internet]. Available from:
http://ac.els-cdn.com/bases-doc.univlorraine.fr/S0399077X05808625/1-s2.0-S0399077X05808625-main.pdf?_tid=d7ef18c8-e0f0-11e3-8f4800000aab0f02&acdnat=1400681257_14fb30bd36ef67ebd1662d704eedcb6e
- [165]. S. Bessis, M. Matt. Médecine et maladies infectieuses 49 (2019) S17-S24
- [166]. Fiche_Masques.pdf [Internet]. Available from:
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Masques.pdf
- [167]. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj_17avril2019.pdf
- [168]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information for Health Professionals. [En ligne]. Disponible sur :
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>.
- [169]. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière notamment chez les personnes âgées et à la place de la vaccination des professionnels de santé dans la stratégie de prévention de la grippe. Paris : HCSP ; 28 mars 2014.
- [170]. Vidal 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr>.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جعل صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 372

سنة : 2020

المستجدات التشخيصية والعلاجية للأنفلونزا البشرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة سكيبة بلققيه

المزادة في 03 شتنبر 1992 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : إنفلونزا؛ وفيات؛ وباء؛ تلقيح؛ فيروس

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذ في طب الكيمياء الحيوية