

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

ANNEE: 2014

THESE N°:169

**GRIPPE A(H1N1) A LA MECQUE EN 2009:
PRISE EN CHARGE DES PELERINS MAROCAINS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Ariel Fabrice Basile DIEKOUADIO

Né le 14 Avril 1986 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Grippe AH1N1 – Pandémie – Sérologie – Oseltamivir.

JURY

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. Z. BELKHADIR

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. A. BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. K. ABOULALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

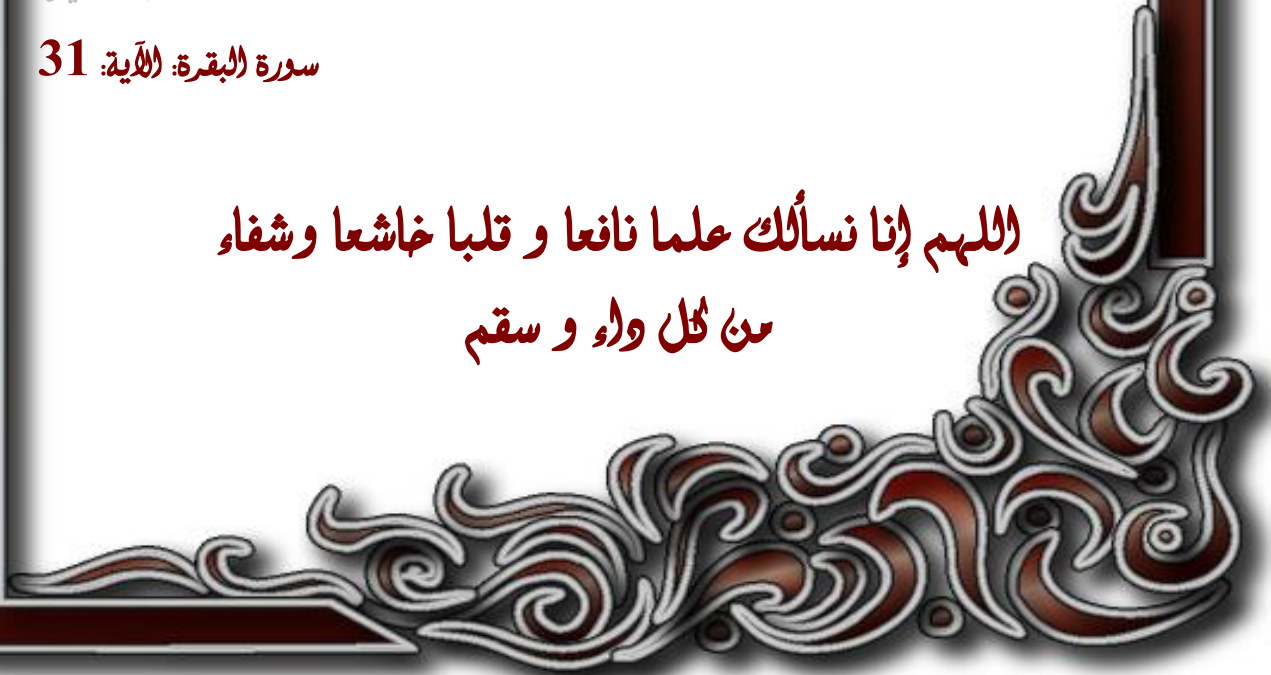
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْحَقِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء
من كل واء و سقم





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

§ HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
 Pr. CHAHED OUZZANI Houria
 Pr. EL YAACOUBI Moradh
 Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 Pr. LACHKAR Hassan
 Pr. YAHYA OUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
 Pr. DAFIRI Rachida
 Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
 Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
 Pr. CHAD Bouziane
 Pr. CHKOFF Rachid
 Pr. HACHIM Mohammed*
 Pr. KHARBACH Aïcha
 Pr. MANSOURI Fatima
 Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 Pr. TAZI Saoud Anas

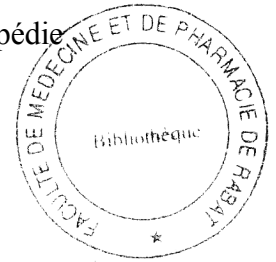
Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 Pr. AZZOUZI Abderrahim
 Pr. BAYAHIA Rabéa
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
 Pr. BENSOU DA Yahia
 Pr. BERRAHO Amina
 Pr. BEZZAD Rachid
 Pr. CHABRAOUI Layachi
 Pr. CHERRAH Yahia
 Pr. CHOKAIRI Omar
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 Pr. KHATTAB Mohamed
 Pr. SOULAYMANI Rachida
 Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
 Pr. BENSOU DA Adil
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Neurologie



Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Médecine-Interne
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie



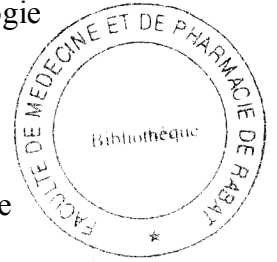
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOURI Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie

Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 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. BICHTA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

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



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

Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 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. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

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



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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

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

Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie
Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 hygiène
 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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

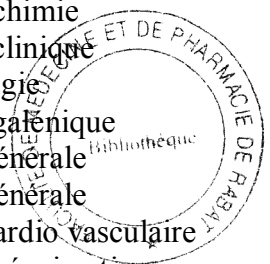
Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Mars 2009

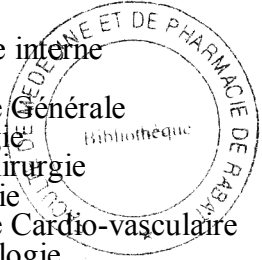
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA 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. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima



Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie

Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia
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 HARTI Jaouad

Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENT2ROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique

Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 métaboliques
 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*
 faciale
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies

Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 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-

Urologie
 Médecine Interne




***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina



Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES

A DIEU,

*Tout Puissant et miséricordieux sans qui rien n'aurait été, n'est et
ne sera possible.*

*Soit glorifié pour toutes les merveilles accomplies dans nos vies et
daigne continuer à nous guider ; que nous puissions comprendre que
ce n'est qu'en cherchant d'abord ton royaume et ta justice que toute
les choses nous seront données en plus. Amen.*

A mon pays la République de Côte d'Ivoire,

Berceau de nos ancêtres, qui nous a donné une identité et nous a offert les bases solides ayant permis de remplir cette mission avec succès, ce pays dont nous sommes fiers et pour lequel nous espérons faire de grandes et belles choses.

Et

Au Royaume du Maroc,

Patrie d'adoption, un exemple à suivre dans de nombreux domaines, dont les conditions de vie et la qualité de la formation académique nous ont agréablement surpris et donné l'envie d'y revenir.

A Feu Sa Majesté Hassan II, Que Dieu l'accueille en sa sainte Miséricorde

A Sa Majesté le Roi Mohamed VI, Chef Suprême et Chef d'Etat Major des Forces Armées Royales. Que Dieu bénisse son règne et le préserve.

A son Excellence Monsieur Alassane Ouattara, Président de la République de Côte d'Ivoire et Chef Suprême Major des Forces Armées de Côte d'Ivoire.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération, que Dieu nous préserve.

A monsieur le médecin Général de Brigade Ahmed MOUDENE

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Inspecteur du Service de Santé des F.A.R.

*En témoignage de notre grand respect et de notre profonde
considération*

A monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed HACHIM

Professeur de Médecine interne

Inspecteur en Second du Service de Santé des F.A.R.

*En témoignage de notre grand respect et de notre profonde
considération*

A monsieur le Médecin Colonel Major Mbarek DIMOU

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Médecin chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V

*En témoignage de notre grand respect et de notre profonde
considération*

A monsieur le Médecin Colonel Major Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie

Directeur de l'ERSSM

*En témoignage de notre grand respect et de notre profonde
considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major Hassan ISMAILI

Professeur de Traumatologie Orthopédie

Médecin- Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*En témoignage de notre grand respect et de notre profonde
considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Médecin- Chef de l'Hôpital Militaire de Meknes

*En témoignage de notre grand respect et de notre profonde
considération*

A monsieur le lieutenant colonel Abdelaziz BOUSNANE

Commandant le groupement Formation et Instruction

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A Son Excellence Monsieur Paul Koffi Koffi , Ministre de la Défense

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.

*A Son Excellence Monsieur TRAORÉ Idrissa, Ambassadeur de la République
de Côte d'Ivoire*

Auprès du Royaume du Maroc,

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

A tout le personnel de l'Ambassade de Cameroun auprès du Royaume du Maroc,

*En témoignage de notre grand respect et notre profonde
considération.*

*A tout le personnel de l'Ambassade du Cameroun auprès du Royaume du Maroc
en particulier le personnel du service de l'Attaché Militaire,*

Merci pour tout.

A tout le personnel de l'ERSSM et de l'HMIMV,

Merci pour tout.

A mon père Mr KANGAH DIEKOUADIO,

*Qui m'a beaucoup conseillé, soutenu et orienté tout au long de mon
parcours,*

A ma mère Mme DIAITH CONSTANCE,

A mes frères et sœurs Stéphane, Franck et Sandrine

A mes cousins

*Christian, Donna, Michaël, Yves Alexandre, Cynthia, Joel,
Bouygues, Roger, Alain*

A ma grand mère Diatou DIOUF,

*A mon oncle Kadjo et son épouse Hortense, A mon oncle Anthony et son épouse
Amélie,*

A ma tante Elisabeth,

A ma tante Martine et son mari Norbert SILVERA,

A Mme WOMBAT et toute sa famille,

A Mme KOKOCHOU Laura toute sa famille,

A Mme Laure DA SILVA et toute sa famille,

Aux familles BLA-TOH, ALLIKO,

*Aux officiers médecins, élèves officiers Ivoiriens et des pays amis en stage au
Maroc*

*Merci pour tous vos conseils et soutien, vous avez été de bons
exemples pour nous.*

A tous mes anciens de l'ERSSM

Toutes nationalités confondues,

A tous mes jeunes de l'ERSSM des pays amis,

A tous les ivoiriens de l'ERSSM

*En reconnaissance de cette nouvelle famille soudée et incroyable à
laquelle je suis lié à vie ; que Dieu vous bénisse et vous accompagne afin
que vous puissiez briller aussi bien dans le domaine médical, militaire
que familial.*

A tous mes promotionnaires pays amis de l'ERSSM :

IBO ISSA Mamane Nasser, OUMAROU Mahamane Mamane Nassirou; EBINI Ebozoa Claude; MFA Sandy KEITH; NDOUDOUMOU Jean-Jacques; ABA'A ABA'A Roger; OUEDRAOGO Cheik Oumar; YO Moustapha Stéphane Louzoum; SOME Blintim, TRAORE Cheikh Ismael Abdel Kader; MAKELE Lesly; NGUIA Nzame Noella Mélodie, MOKANDA Magalie; ODOUNGA Karen Flora; MBOUMBA Ovenga Sergine; NDONG NDOUTOUME Sévère Prince; DOUMBIA ibrahima; ANON ADIKO Nicolas Fabrice; EMANE EYAH Salomon Arsène; EBO'O François Bertin; FEIMONAZOUI Teddy Freddy Cheryl; MAVITSY Ange Claude; NGUEMA Laeticia Dominique; NGOMA SOUAMY Marielle Leida; NDJIBI Bettine; BEFIO SYONDONG Elysée Job.

A tous mes promotionnaires marocains

Merci pour tout. Qu'Allah vous garde et vous guide.

A toute la famille de E.T. et A.E.T. du PMS,

Au Pasteur Philippe et à son épouse,

A tous mes ami(e)s de la Côte d'Ivoire, du Maroc et d'ailleurs

Je vous remercie et vous dédie ce travail. Que Dieu vous bénisse et vous comble de ses bienfaits.

A toute personne qui de près ou de loin m'a donné des conseils, une aide, ou qui m'a tout simplement donné la force et la volonté de continuer à travers un quelconque acte

A tous ceux et celles que j'ai omis de citer

Je vous dis merci et vous confie à Dieu.



Remerciements

A notre Maître, Président de thèse et rapporteur

Monsieur le Professeur S.SIAH,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Vos qualités humaines et professionnelles ont fait de vous un exemple à suivre pour nous tout au long de notre formation. Vos compétences, vos qualités humaines et votre simplicité ont toujours suscité une grande admiration. Ce fut un honneur et un privilège de travailler avec vous. Votre aide et votre disponibilité, dans l'élaboration de ce travail, resteront à jamais gravées dans les mémoires. Veuillez voir à travers ce travail le respect. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude, de notre grand respect et de nos remerciements.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Z. BELKHADIR

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger notre travail. Vos qualités professionnelles ajoutés n'ont fait qu'agrandir l'admiration que nous avons déjà pour vous. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre profond respect. Nous vous remercions également de nous avoir facilité l'accès à certaines données qui ont rapporté un plus à notre travail.

A notre Maître et juge
Monsieur le Professeur A. BAIÏE
Professeur d'Anesthésie-Réanimation.

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que
je porte à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur K. ABOUELALAA

Professeur d'Anesthésie-Réanimation.

Nous vous remercions pour la spontanéité avec vous avez accepté de juger notre travail, pour votre gentillesse et votre compréhension. Votre savoir mis au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur. Veuillez accepter notre haute consiération et notre profond respect.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.

Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession.

Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde admiration.

Liste abrégations

ADN : Acide Désoxy Ribo Nucléique

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AI : Aide inspiratoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APS: Acute Physiology score

ARN : Acide Ribo Nucléique

BMI : Body mass index

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CMB: Conseil musulman du Royaume-Uni

CTV : Comité technique des vaccinations

CSHPF: Conseil supérieur d'hygiène publique de France

EMA : Agence européenne des médicaments

FAR : Forces Armées Royales

FiO₂: fraction inspirée en oxygène

H : Hémagglutinine

IHA : inhibition de l'hémagglutination

IMC : Indice de masse corporelle

INVS : Institut de veille sanitaire

Masques FFP : Filtering Facepiece Particles

MDCK = Madin-Darby Canine Kidney.

N : Neuraminidase

PEP: pression expiratoire positive

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

score APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

score SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë

VRS: virus respiratoire syncytial

VT: volume courant

Liste des tableaux

Tableau 1: score SOFA

Tableau 2 : score APACHE

Tableau 3 : Modifications génétiques et antigéniques des virus influenza. Sont concernées les glycoprotéines d'enveloppe, hémagglutinine (H) et neuraminidase (N)

Tableau 4: symptômes des 320 premiers cas français prouvés virologiquement

Tableau 5 : étiologies du SDRA

Tableau 6 : volumes courants recommandés (6 ml/kg PP) en fonction du sexe et de la taille :

Tableau 7: traitement antiviral H1N1

Tableau 8: Recommandations pour la prophylaxie post-expositionnelle

Tableau 9 : Propositions d'algorithmes de suivi [39]

Tableau 10 : gripes hospitalisées Algorithmes thérapeutiques proposés [39]

Tableau 11 : Groupes de population prioritaires [39]

Tableau 12 : vaccins contre le grippe A (H1N1) 2009 ayant obtenu une AMM ou un avis favorable du CHMP

Liste des figures

Figure 1 : Situation géographique de la Mecque.

Figure 2 : Fiche de déclaration des effets indésirables associés temporellement à l'administration de vaccins

Figures 3 et 4 : questionnaires de recueil des symptômes de la grippe H1N1

Figure 5 : Schéma d'un virus influenza

Figure 5 : Schéma d'un virus influenza

Figure 6: Epidémiologie des virus influenza A selon le schéma classique

Figure 7 : origine des nouveaux sous-types A infectant l'homme

Figure 8: origine biologique du virus AH1N1

Figure9: Cycle du virus H1N1

Figure 10 : Progression du virus H1 N1 dans le monde au 01 /11/2009

Figure 11 : Représentation schématique d'un alvéole et d'un capillaire normal, et de la même structure dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
[29]

Figure 12 : Radiographie thoracique: verre dépoli bilatéral diffus, lame d'épanchement pleural bilatéral.

Figure 13 : SDRA compliquant l'évolution d'une pneumopathie

Figure 14: PCR: graphe d'amplification théorique

Figure 15 : le principe de la RT-PCR

Figures 16 et 17 : Un agent de quarantaine sud-coréen surveille les passagers à l'aide d'un scanner thermique à l'aéroport international d'Incheon, à l'ouest de Séoul, le 28 Avril 2009.



Sommaire

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
1. Type et cadre d'étude :.....	7
2. Période :.....	7
3. Critères d'inclusion :.....	7
4. Recueil de données	7
RESULTATS.....	13
A. Aspects cliniques.....	Erreur ! Signet non défini.
B. Aspects biologiques et imagerie :	15
C. Aspects thérapeutiques	15
DISCUSSION.....	21
GENERALITES SUR LA GRIPPE	22
A. Epidémies et pandémies	22
1. La grippe épidémique ou grippe commune	22
2. Pandémies de grippe	23
3. Histoire: les différentes pandémies.....	24
a. Des premières descriptions à 1889	24
b. La grippe espagnole : H1N1, 1918-1919.....	25
c. La grippe « asiatique » de 1957, A(H2N2).....	26
d. La grippe de Hong Kong, 1968 : A(H3N2)	26
e. La grippe porcine, 1976 : l'origine de la peur du syndrome de Guillain Barré.....	27
f. La grippe russe, 1977	27
B. Physiopathologie	28
1. structure du virus	28

2.	classification	30
3.	Mutations du virus	31
a.	glissement	31
b.	cassure	32
4.	pathogénie.....	35
C.	Clinique	36
D.	DIAGNOSTIC	38
1.	détection du virus.....	38
2.	sérodiagnostic	39
3.	indications.....	40
E.	COMPLICATIONS	40
F.	TRAITEMENT	41
1.	traitement symptomatique.....	41
2.	Rimantadine.....	42
3.	Zanamir et oseltamivir	42
G.	PROPHYLAXIE.....	43
I.	RAPPEL SUR LE VIRUS A H1N1.....	44
A.	Physiopathologie.....	44
1.	Origine biologique du virus AH1N1	44
2.	La multiplication virale: le cycle du virus H1N1	46
B.	Populations à risque	48
Liste des populations à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux	48	
C.	Epidémiologie.....	50
D.	Signes cliniques	53
E.	Signes de gravité	56

1. Critères d'hospitalisation des malades atteints de grippe A(H1N1) en situation de pandémie	56
2. SDRA lié à la grippe A (H1N1) -2009	57
F. Aspects biologiques	68
G. traitement	74
1. Données précliniques	74
2. Isolement et traitement des cas suspects de grippe due au nouveau virus Influenza A (H1N1) Office fédéral de la santé publique, état du 15.06.2009.....	74
3. Propositions d'algorithmes de suivi	80
H. PRÉVENTION	82
1. La vaccination.....	82
Mesures d'hygiène.....	97
2. précautions de voyage.....	98
I. Méthode de détection dans les aéroports	99
J. logistique médico-administrative.....	104
CONCLUSION.....	112
Résumé	114
Bibliographie	119



INTRODUCTION

La grippe est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causée par un virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae (Myxovirus influenzae A, B et C), touchant les oiseaux et certains mammifères dont le porc, le phoque, et l'homme.

Les virus de type A et B sont responsables des épidémies grippales annuelles, mais seuls les virus de type A sont à l'origine des pandémies grippales.

Les virus A et B possèdent deux glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N).

La classification des virus grippaux s'applique aux virus de type A, et s'appuie sur les propriétés antigéniques de l'hémagglutinine (H) et de la neuraminidase (N). Il existe 16 sous-types H, et 9 sous-types N.

Chez l'homme, il existe des virus à H1, H2, H3 et N1 ou N2 responsables de la grippe annuelle.

La nomenclature doit être comprise comme suit : type / animal chez lequel il a été isolé, sauf si c'est l'homme / lieu d'isolement de la souche virale / numéro de la souche / année d'isolement (sous-type).

Les virus grippaux évoluent et mutent selon deux mécanismes: les glissements antigéniques (drift) et les cassures antigéniques (shift).

Les glissements antigéniques ne modifient pas la structure antigénique globale du virus et permettent donc de conserver une immunité partielle à court terme, tandis que les cassures, qui aboutissent au remplacement d'un type d'hémagglutinine par un autre, rendent l'immunité sans effet sur le nouveau virus ; si bien que les grandes pandémies surviennent à la suite de cassures antigéniques.

En 2009, est apparu un nouveau virus de la grippe A de sous-type H1N1. Ce virus est différent de ceux de la grippe saisonnière. le virus A H1N1 a provoqué une épidémie grippale dans les mois qui ont suivi son apparition. Devant l'ampleur de l'épidémie, l'OMS a qualifié la situation de pandémie le 11 juin 2009.

Les symptômes de la maladie, qui peuvent durer jusqu'à une semaine, sont similaires à ceux de la grippe saisonnière et peuvent inclure fièvre, éternuements, mal de gorge, toux, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires. La transmission se fait par l'inhalation de gouttelettes présentes dans l'air (postillons, toux d'une personne infectée) ou sur des objets.

Le pèlerinage annuel à La Mecque en Arabie saoudite (Hadj), représentait alors un terrain propice pour la propagation du virus, du fait de la promiscuité de millions des pèlerins venus du monde entier. Ainsi, en préparation pour le grand pèlerinage de 2009, le Ministère de la santé saoudien avait tenu un conseil d'experts internationaux, dont des experts de l'OMS, des US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sur les mesures préventives contre les maladies infectieuses. Les autorités saoudiennes ont adopté une circulaire selon laquelle il est obligatoire que les pèlerins se fassent vacciner contre la grippe saisonnière et contre le virus h1n1[1-53].

Le Maroc s'est appuyé sur le détachement médical du service de santé des forces armées royales marocaines et du service d'épidémiologie du Ministère de la Santé Publique pour assurer le suivi des pèlerins marocains. L'objectif de notre étude est donc de décrire l'expertise de cette mission médicale au cours du Hadj, à propos de cas d'infection par le virus de la grippe A(H1N1) chez les pèlerins marocains.



MATERIEL ET METHODES

Une attention toute particulière est prêtée cette année (2009) à la situation sanitaire et aux risques liés à d'importants rassemblements de pèlerins venant d'un très grand nombre de pays.

Le pèlerinage à la Mecque : le Hadj est l'un des plus importants pèlerinages annuels (figure1). Chaque année, il rassemble plus de 3 millions de pèlerins venant du monde entier.

Le Hadj est généralement accompli en deuxième partie de vie (la plupart des pèlerins ont plus de 50 ans) [1].

Durant le Hadj, on se retrouve avec une grande concentration humaine de personnes venues de tous les horizons dans un espace réduit et parfois clos comme les mosquées.

Les ingrédients d'une propagation du virus sont dès lors réunis.



Figure 1 : Situation géographique de la Mecque.

1. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, portant sur une série de 06 cas présumés de grippe A H1N1 à l'aéroport de Jeddah, diagnostiqués par la technique de la RT-PCR, et pris en charge par le Service de Santé des Forces Armées Royales.

2. Période :

Cette étude est relative à la période du pèlerinage à la Mecque du 11.11.09 au 02.12.09

3. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude 6 patients :

- pèlerins marocains,
- des deux sexes,
- sans particularité d'âge,
- militaires et civils,
- vaccinés contre la grippe saisonnière soit au Maroc, soit en Arabie Saoudite,
- ayant présenté les symptômes de la grippe AH1N1.

Les prélèvements étaient donc réalisés devant une suspicion clinique, selon les recommandations gouvernementales.

4. Recueil de données

Considérant les conséquences potentielles d'un aussi large rassemblement de population et les enjeux majeurs à échelle internationale, les autorités

Saoudiennes ont adapté les pré-requis à l'obtention d'un visa pour le Hadj 2009 en ajoutant les recommandations suivantes : Les personnes de moins de 12 ans, de plus de 65 ans, souffrant de pathologies chroniques et les femmes enceintes sont encouragées à ne pas effectuer le Hadj ; Vaccination A(H1N1) 2009 (2 semaines avant la demande de visa). Pour les pays disposant du vaccin, des mesures supplémentaires ont été mises en place : Dépistage à l'arrivée (caméras thermiques, etc.), quarantaine (aux différents points d'entrée) ;

Vaccination prioritaire des habitants de La Mecque et Médine, pèlerins Saoudiens et personnels en relation avec le Hadj. [2]

La grippe A(H1N1) a été au centre des préoccupations du détachement médical du service de santé des Forces Armées Royales et de l'équipe médicale du ministère de la santé. Une organisation du détachement médical marocain a été planifiée pour faire face à une épidémie de grippe A (H1N1). Cette délégation médicale est composée de spécialistes en maladies respiratoires et en réanimation, de médecins et personnel soignant ayant une formation sur la grippe A (H1N1). Une logistique médico-administrative (gants, masque FFP2, solution hydroalcoolique, oseltamivir) a été fournie par l'Inspection du Service de Santé des Forces Armées Royales et du Ministère de la Santé Publique pour apporter l'assistance médicale nécessaire pour faire face à une éventuelle épidémie.

Tous les pèlerins ont été vaccinés, soit au Maroc (26 000 pèlerins), soit en Arabie Saoudite (1301 pèlerins). Les carnets de vaccinations faisant foi. Il n'y a pas eu de défiance vis-à-vis du vaccin. Une fiche de recueil des effets indésirables de la vaccination a été étudiée pour les recueillir et les notifier (figure 2).

Une cellule épidémiologique mixte civile et militaire a été constituée. Elle était composée d'une équipe de supervision et d'une équipe mobile. Les fiches de suivi épidémiologique ont été distribuées dans les centres de santé. Le but étant de recueillir les informations à caractère épidémique de grippe A(H1N1) dans les centres de santé des villes de Makkah, Médine et à l'aéroport de Jeddah. Des chambres d'isolement ont été scellées par les autorités sanitaires saoudiennes dans chaque hôtel de pèlerins marocains. Du point de vue clinique, la cellule de régulation médicale composée de médecins pneumologues et réanimateurs a mis en place un questionnaire de recueil des symptômes de la grippe H1N1 (figures 3,4) .Celui-ci a été remis aux médecins du détachement médical du service de santé des Forces Armées Royales et au service d'épidémiologie du Ministère de la Santé Publique.

Les informations et paramètres principaux ont donc été relevés via ce questionnaire. Il a permis de classer les patients en « cas possible » et les cas avec détresse vitale. Les « cas possibles » diagnostiqués positifs ont été traités en ambulatoire, tandis que les les cas avec détresse vitale ont été évacués en urgence par ambulance médicalisée « H1N1 » dans les services spécialisés des hôpitaux saoudiens. (Medina : cf fig 1)

**FICHE DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES ASSOCIES TEMPORELLEMENT
A L'ADMINISTRATION DE VACCINS**

Poste sanitaire : _____

PATIENT :

Nom et prénom:	Age :	Adresse : urbain/__/rural/__/	Tel :	N° de SMI :
	Sexe : /M/ /F/			

VACCINS RECUS : Date de vaccination :

Lieu de vaccination : MAROC /_/ Al Medinnah /_/ Mekkah /_/ Autres /_/

Nom des vaccins administrés	Dose administrée	Numéro de dose	Voie et lieu d'administration	Date de vaccination	Numéro de lot

EVENEMENTS INDESIRABLES :

<p><u>Description de l'effet indésirable :</u></p> <p>.....</p> <p><u>Délai d'apparition:</u> /_/ / Heures /_/ / Jours /_/ / Mois</p> <p><u>Traitement correcteur :</u> /_/ Non /_/ Oui, lequel.....</p> <p><u>Diagnostics différentiels évoqués :</u></p> <p>.....</p> <p><u>Examens complémentaires effectués :</u></p> <p>.....</p> <p><u>Résultats :</u></p> <p>.....</p> <p><u>Antécédents et terrain du patient :</u></p> <p>.....</p> <p>Gravité : Hospitalisation /_/ prolongation d'hospitalisation /_/ Séquelles /_/ Mise en jeu du pronostic vital /_/ Décès /_/</p> <p>Evolution Guérison avec séquelles /_/ Inconnue /_/ Décès /_/ Guérison sans séquelles /_/</p>
--

DÉCLARANT : Médecin /_/ Généraliste /_/ Pédiatre/__/ Infirmier /_/
pharmacien /_/ Industrie /_/ Public/__/

Figure 2 : Fiche de déclaration des effets indésirables associés temporellement à l'administration de vaccins

Questionnaire d'accueil pour suspicion de grippe A/H1N1 clinique

NOM : _____ Poste de santé: _____
PRENOM : _____ Médecin de garde : _____
SEXE : F H Lieu de résidence : _____
AGE : _____ Date de consultation : _____
Heure d'admission : _____ / / / / / / / / / /

Etat vaccinal: VP (date :----/---/2009) VS NV
Antécédents médicaux

Première étape : repérage du patient « cas possible »

1-symptômes d'infection : fièvre d'apparition brutale > 38°C toux mal de gorge

Et autres signes d'appel malaise vomissement/diarrhée myalgies

Et/ou autres symptômes : précisez

ET

2-Exposition

-Type ou nature de l'exposition

-date de l'exposition/ : / / / / / / / / / /

Patient « cas possible » : symptômes (1) et exposition (2)

Oui Non -----> circuit de soins normal

cas bénin

cas grave

2eme étape ; évaluation de la gravité

- Essoufflement, pendant une activité physique ou au repos
- Difficultés respiratoires
- Cyanose
- Expectorations sanglantes ou teintées
- Troubles de la vigilance, désorientation, confusion
- Pression artérielle systolique < 90 mm Hg
- Température $\leq 35^\circ\text{C}$ ou $\geq 40^\circ\text{C}$
- Fréquence respiratoire > 30/min
- Fréquence cardiaque > 120/min
- Douleurs thoraciques
- Persistance de la fièvre pendant plus de trois jours après traitement initial

Nom du médecin : _____

signature : _____

Date : / / / / / / / / / /

Important : Contacter centre de régulation Dar Essalah Mekkah

استمارة إبلاغ عن حالة اشتباه للإصابة بفيروس الأنفلونزا A/H1N1
notification from for a suspected case of influenza virus A/H1N1

.....;(phone No.);mission name اسم الحملة
.....;(mobile No.);Owner's Name اسم صاحب الحملة
.....(mobile No.; doctor's Name اسم طبيب الحملة
.....;(mobile No.) patient's Name اسم المريض

(resident) مقيم (citizen) مواطن (residency) صفة الإقامة

No لا yes نعم vaccinated against? A/H1N1 هل تم التطعيم بلقاح الأنفلونزا A/H1N1
date of vaccination تاريخ التطعيم

No لا yes نعم any medications given for A/H1N1 هل تم إعطاء المريض أدوية للأنفلونزا
What medicines ادكر الأدوية

No لا yes نعم any pre-existing chronic diseases هل يعاني المريض من امراض مزمنة

diabetes مرض السكري respiratory diseases أمراض الجهاز التنفسي

inherited blood diseases أمراض الدم الوراثية cardiac diseases أمراض القلب
please specify فضلًا اذكرها any other chronic diseases أي امراض مزمنة اخرى


الأعراض و العلامات

Sore throat ألم بالحلق temperature ≥ 38°C ارتفاع درجة الحرارة
 cough سعال runny or stuffy nose رشح بالأنف
 vomiting/Diarrhea تقيؤ /إسهال body aches الألم بالجسم headache صداع

علامات الخطورة

dizziness دوران بالرأس difficulty/shortness in breathing صعوبة أو ضيق في التنفس
 pain or pressure in the chest or abdomen ألم في الصدر أو البطن رشح بالأنف
 severe/or persistent vomiting تقيؤ شديد/أو متكرر lethargy or unconsciousness اضطراب في الوعي
flu-like symptoms improve but recur with fever and worsenning cough رجوع أعراض المرض بعد تحسن حالة المريض بارتفاع في درجة الحرارة وزيادة السعال
please specify أي اعراض اخرى any other symptoms فضلًا اذكرها

Figures 3 et 4 : questionnaires de recueil des symptômes de la grippe H1N1



RESULTATS

Pendant la durée de l'étude, six pèlerins marocains suspectés de présenter des symptômes de la grippe pandémique A H1N1 ont été prélevés afin de réaliser une RT-PCR spécifique de la grippe A H1N1 2009.

Les six prélèvements sont revenus positifs pour la grippe A H1N1.

A. Aspects cliniques

-05 patients ont présenté une fièvre à l'arrivée à l'aéroport de Jeddah, détectée par les caméras thermiques [1]. Ces 05 patients ont été pris en charge par les autorités sanitaires de l'aéroport.

-Une patiente de 75 ans a été hospitalisée au centre de santé de Médine.

Les 05 patients ont présenté les symptômes ci-après :

Fièvre brutale, à 38-39 °C,

Asthénie, anorexie,

Douleurs musculaires et/ou articulaires,

Toux sèche,

Congestion et écoulement nasal.

Toutefois, un cas avec détresse vitale a été répertorié au centre de santé de Médine. Il s'agit d'une patiente âgée aux antécédents cardiologiques,

carcinologiques et une sérologie A(H1N1) positive qui a présenté une insuffisance respiratoire grave et qui n'a pu être traitée avec les interventions thérapeutiques traditionnelles. Patiente âgée de 75 ans hypertendue, porteuse d'un carcinome bronchique avec métastases multiples ayant présenté un syndrome fébrile avec polypnée, 6 jours avant son admission en unité de réanimation pour pneumopathie. La patiente était tachycarde Fc = 128/min, TA = 130/80. Température à 38°C. L'examen neurologique ne retrouvait pas de signes méningés. L'examen abdominal était normal. Les scores de gravité APACHE II et SOFA étaient élevés à l'admission (cf annexe)

B. Aspects biologiques et imagerie :

Ces six cas ont été confirmés virologiquement par la technique Reverse Transcription Polymérase Chaine Réactif « RT-PCR »

La patiente en insuffisance respiratoire a présenté une hypoxie avec :

- PaO₂= 55,4 mmHg, SaO₂= 90%.
- Globules blancs =16,7 giga/l.
- Hb=12g/dl.

Un scanner thoracique et un bilan bactériologique et virologique ont été réalisés. La sérologie A (H1N1) est revenue positive. Le scanner thoracique a montré une tumeur hétérogène droite de 7 cm de diamètre avec pleurésie et multiples adénopathies médiastinales et paraortiques.

C. Aspects thérapeutiques

Les cinq pèlerins ont bénéficié des mesures recommandées par les experts du CDC (Centers for Disease) et de l'OMS .Ils ont bénéficié d'un isolement

géographique (chambres d'isolement qui ont été scellées par les autorités sanitaires saoudiennes dans chaque hôtel de pèlerins marocains) et ont reçu un traitement par oseltamivir 75mg (Tamiflu^o) : 1 cp 2x/jour pendant 5 jours.

Ces derniers ont eu une évolution favorable avec un isolement géographique, traitement symptomatique et oseltamivir. Les consignes d'isolement dans la chambre d'hôtel ont été appliquées jusqu'à guérison complète (chute de la fièvre, en une semaine).

La patiente en état d'hypoxie a bénéficié d'une antibiothérapie empirique par bêta-lactamines et quinolones :

- Augmentin 1g/8h
- Ciproxine 200 mg/8h

Une oxygénothérapie par ventilation non invasive a été mise en place de même qu'un traitement antihypertenseur par nicardipine au pousse seringue électrique. Elle est malheureusement décédée d'une hypoxémie réfractaire ne répondant pas aux interventions thérapeutiques traditionnelles, alors que la sérologie A(H1N1) s'était négativée après traitement par oseltamivir (Tamiflu^o).

ANNEXE: SCORES SOFA ET APACHE [3]

Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Il s'agit moins ici de prédire les chances de survie d'un patient que de simplement décrire le degré de dysfonction/défaillance d'organes. Il est basé sur l'évaluation de six systèmes (cf tableau).

L'évolution récente a été marquée par deux principes importants :

Il existe une gradation dans le degré de dysfonction/défaillance d'organes: les scores initiaux de défaillance d'organes avaient l'inconvénient d'être binaires (défaillance d'organes présente ou absente). Par exemple, le nombre de patients souffrant d'insuffisance rénale varie considérablement en fonction de la définition (créatinine à 2 mg/dL versus besoin d'hémodialyse...);

- le degré de dysfonction/défaillance d'organes varie avec le temps. Par exemple, un patient peut être admis à l'USI avec une créatininémie normale, développer une insuffisance rénale transitoire, qui est résolue au moment de la sortie.

Tableau 1: score SOFA

SOFA score	1	2	3	4
Système respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100 avec support respiratoire
Coagulation Plaquettes x 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Foie Bilirubine, mg/dL (μmol/L)	1,2 - 1,9 (20 - 32)	2,0 - 5,9 (33 - 101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	12,0 (> 204)
Système cardiovasculaire Hypotension	MAP < 70 mmHg	dopamine < 5 ou dobutamine (toute dose)*	dopamine > 5 ou adrénaline < 0,1 ou noradrénaline < 0,1	dopamine > 15 ou adrénaline < 0,1 ou noradrénaline < 0,1
Système nerveux central Score de Glasgow	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Système rénal Créatinine, mg/dL (μmol/L) ou débit urinaire	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440) ou < 500 mL/j	5,0 (> 440) ou < 200 mL/j

* Agents adrénérgiques administrés pendant au moins une heure (les doses administrées sont exprimées en mcg/kg. min).

Score APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)

Le score APACHE, développé par William Knaus (USA) en 1981, comprenait initialement 34 mesures, pour lesquelles un score de 0 à 4 était assigné: la valeur de 0 est normale et la valeur de 4 la plus extrême. La somme de toutes ces valeurs était l'APS (acute physiology score). La partie CHE (« chronic health evaluation ») était utilisée à placer le patient dans quatre catégories, de A à D.

La seconde version (APACHE II), développée en 1985, est simplifiée, et introduit l'âge [4]

Le score APACHE II comprend douze paramètres simples : température, pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, degré d'oxygénation, pH artériel, sodium, potassium, créatinine, hémocrite, leucocytose et le score de Glasgow. Pour chaque paramètre, on prend en compte la valeur la plus anormale des 24 premières heures à l'USI.

Le score APACHE III, proposé en 1989, introduit une pondération des différents paramètres. Il comporte jusqu'à 299 points. Pour connaître le risque de mortalité, le type de population doit être introduit. L'extension complexe du système l'a retiré du domaine public, si bien qu'une contribution financière importante est exigée pour pouvoir en bénéficier. Cette évolution empêche également l'évaluation du système par d'autres investigateurs.

Tableau 2 : score APACHE

VARIABLE	+ 4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
TEMPÉRATURE, °C	41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9
PR. ART. MOYENNE – mmHg	160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FRÉQ. CARDIAQUE-BPM	180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FRÉQ. RESPIRATOIRE-PM	50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
OXYGÉNATION FiO ₂ ≥ 50 % A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FiO ₂ < 50 % PaO ₂					PaO ₂ > 70	PaO ₂ 61-70		PaO ₂ 55-60	PaO ₂ < 55
pH ARTÉRIEL	≥ 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
SODIUM SANGUIN, mEq/L	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
POTASSIUM SANGUIN, mEq/L	≥ 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
CRÉATININE SANGUINE, mg/dL	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
HÉMATOCRITE, %	≥ 60		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		< 20
SCORE DE GLASGOW	15 – SCORE ACTUEL								
SCORE DE L'ÂGE	SCORE DE SANTÉ CHRONIQUE								
	CIRRHOSE, INSUFFISANCE CARDIAQUE TERMINALE								
	INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE SÈVÈRE								
	INSUFFISANCE RÉNALE AVEC DIALYSE								
	IMMUNOSUPPRESSION								
	SCORE 5 SI MÉDICAL OU POSTOPÉRATOIRE D'URGENCE								
	SCORE 2 SI POSTOPÉRATOIRE PROGRAMME								
ÂGE	POINTS								
44	0								
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5								
75	6								



DISCUSSION

GENERALITES SUR LA GRIPPE

La grippe est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causée par un virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae (Myxovirus influenzae A, B et C), touchant les oiseaux et certains mammifères dont le porc, le phoque, et l'homme. Généralement bénigne, elle peut être grave chez les sujets ayant une comorbidité (en particulier une maladie cardiaque et/ou respiratoire) et chez les personnes âgées .

A. Epidémies et pandémies

La grippe peut évoluer sous ces deux formes. Pour rappel, nous pouvons dire que :

Une épidémie désigne l'augmentation rapide de l'incidence d'une pathologie en un lieu donné sur un moment donné ; c'est-à-dire qui atteint en même temps et dans le même lieu un grand nombre de personnes.

On parlera de pandémie lorsque cette épidémie va affecter une partie significative des populations sur une région importante du globe, notamment plusieurs continents.

1. La grippe épidémique ou grippe commune

Elle sévit sur un mode épidémique saisonnier essentiellement automno-hivernal. La transmission inter-humaine de la maladie est essentiellement respiratoire, via des gouttelettes riches en virus provenant de la toux et des éternuements des sujets infectés. Le diagnostic de la grippe en période d'épidémie est simple, et une grippe non compliquée relève habituellement d'un traitement symptomatique. Des antiviraux sont disponibles pour le traitement et la prophylaxie de la grippe, parmi lesquels les inhibiteurs de la

neuraminidase tiennent aujourd'hui une place de choix. La prévention de la grippe repose sur une vaccination annuelle, proposée dans la plupart des pays industrialisés aux personnes à risque et administrée aux volailles d'élevage.

la grippe saisonnière est une maladie sérieuse et un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire. Elle est responsable dans le monde d'une morbidité élevée et de 250 000 à 500 000 décès par an [5].

2. Pandémies de grippe

Une pandémie de grippe est une épidémie grippale touchant une part inhabituellement importante de la population et présente sur une large zone géographique. Les pandémies grippales sont susceptibles de survenir plusieurs fois par siècle lors de l'émergence de souches virales nouvelles dues à des réassortiments génétiques, mais aussi hautement contagieuses d'homme à homme.

Il est important pour caractériser une pandémie d'estimer sa transmission. Pour cela, on utilise le taux d'attaque secondaire (household secondary attack rate) [6]. Il s'agit de la probabilité (parfois exprimée en pourcentage) qu'une personne atteinte dans un foyer infecte une autre personne du même foyer durant la période contagieuse, soit le rapport entre le nombre de cas chez les sujets contacts des cas primaires rapporté au nombre de sujets contacts, dans une population non immune et l'absence de toute intervention visant à diminuer la transmission. [7]

3. Histoire: les différentes pandémies

Le terme « influenza » (de l'italien influence) est employé pour la première fois au XIV^{ème} siècle à Florence. Ce terme traduit l'influence des astres et du froid : le caractère saisonnier de l'affection est déjà remarqué.

L'étymologie du mot français grippe vient, selon certains, de l'allemand « grippen » qui signifie saisir brusquement. Pour d'autres, l'origine est francique « croc, accrochage, griffe ».

L'histoire des pandémies fut de mieux en mieux décrite au fil des années.

La première s'est déroulée en 1850, 31 pandémies sont survenues depuis.

a. Des premières descriptions à 1889

En 412 avant JC. Hippocrate décrit pour la première fois le syndrome grippal.

En 404 avant JC, la chute d'Athènes est mise sur le compte d'une épidémie ayant décimé l'armée athénienne en Sicile.

Au XII^{ème} siècle on peut lire : « Au mois de mai, une peste inflammatoire courut à travers l'occident et tous les yeux pleurèrent suite à ce catharre qui éprouva cruellement la population ».

En 1485 la « maladie qui fait transpirer » touche plusieurs centaines de milliers de personnes en Grande Bretagne.

En 1580, une pandémie provenant d'Asie atteindra l'Afrique puis l'Europe en l'espace de six mois, elle fera 8000 morts à Rome.

Durant le XVIII^{ème} siècle, trois pandémies sont brièvement décrites : 1729-1730, 1732-1733 et 1781-1782.

Puis au XIXème siècle, la pandémie de 1889 ou « grippe Russe » naît en Chine puis se répand rapidement vers la Russie, l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon. Elle infecte 40% de la population et on estime à un million le nombre de décès.

b. La grippe espagnole : H1N1, 1918-1919

En 1918, un virus d'origine aviaire apparaît chez l'homme générant la tristement célèbre grippe espagnole [8] dont le bilan est catastrophique avec des estimations allant de 20 à 40 millions de morts dont 2,3 millions en Europe et 165 000 en France, soit un taux de mortalité de 2,5%.

L'appellation « grippe espagnole » n'a aucun rapport avec l'origine de la pandémie ou sa gravité en Espagne, mais l'Espagne est un pays neutre pendant la Première Guerre Mondiale et les médias espagnols furent donc plus enclin à couvrir l'événement mais surtout à ne pas cacher son caractère meurtrier, ne craignant pas de montrer une faiblesse face à l'ennemi. Cette pandémie serait apparue simultanément au printemps 1918, en Europe, aux Etats Unis et en Asie.

Elle est remarquable par son incidence élevée chez les sujets jeunes (15-35 ans) et sans comorbidité. Les moins de 65 ans représentent 99% de la surmortalité due à la grippe.

Aux Etats-Unis, elle est responsable d'une diminution de l'espérance de vie de 15 ans.

Le virus de la grippe ou influenza ne sera isolé qu'en 1931, chez le porc par Richard Shope puis en 1933 par l'équipe du National Institute for Medical Research de Londres chez l'homme.

c. La grippe « asiatique » de 1957, A(H2N2)

En 1957 apparaît un nouveau sous-type H2N2 qui est à l'origine de la pandémie dite « asiatique » et dont le bilan fera état de deux millions de morts. Le taux de mortalité est compris entre 1,3 et 3,5 pour 1000 grippes. Les moins de 65 ans ne représentent que 36% de la surmortalité liée à la grippe et contrairement à la pandémie de 1918, les personnes cibles sont les jeunes enfants et les personnes âgées chez qui on note la majorité des décès.

On assiste alors aux prémices de la surveillance épidémiologique avec la mise en route d'une surveillance accrue et l'identification du sous-type viral entraînant la préparation d'un vaccin spécifique.

Cette surveillance permet à l'OMS de noter la prévalence des déclarations des cas groupés suite à divers rassemblements (conférences, festivals, camps militaires, écoles). Les complications à type d'infections respiratoires basses sont également prises en compte et on découvre l'entité de pneumonie grippale.

d. La grippe de Hong Kong, 1968 : A(H3N2)

Elle naît en Asie du Sud Est (région de Canton). Sa diffusion internationale fut plus longue que celle des pandémies précédentes. Elle est caractérisée par ses taux de mortalité très variables selon les différentes parties du globe. Le virus diffère de celui de la grippe asiatique uniquement par son type d'hémagglutinine [9]. La prise en charge des malades s'est améliorée, ce qui contribue à la réduction de la mortalité.

e. La grippe porcine, 1976 : l'origine de la peur du syndrome de Guillain Barré

Fin janvier 1976, une épidémie atteignant les voies respiratoires basses est détectée dans le New Jersey. Mi-février, le laboratoire du CDC identifie une souche H1N1 d'origine porcine n'ayant pas circulé depuis 50 ans. La crainte d'une pandémie imminente est à l'origine d'une décision de vaccination de masse. La première dose de vaccin est disponible sept mois et demi plus tard et sera administrée à partir d'octobre 1976 à quarante millions de personnes. Dans l'intervalle, aucun cas de grippe due à cette souche n'a été diagnostiqué ! Dès novembre, on assiste à l'apparition de 500 cas de syndrome de Guillain-Barré (dont 25 décès) [10] chez des personnes vaccinées. Le programme de vaccination est abandonné et perd toute crédibilité devant le seul cas mortel de grippe recensé.

f. La grippe russe, 1977

En mai, un virus H1N1 est isolé en Chine du Nord, il se répand rapidement en touchant les enfants et les jeunes adultes. Cette pandémie sera qualifiée de bénigne devant la symptomatologie classique de grippe.

B. Physiopathologie

1. structure du virus

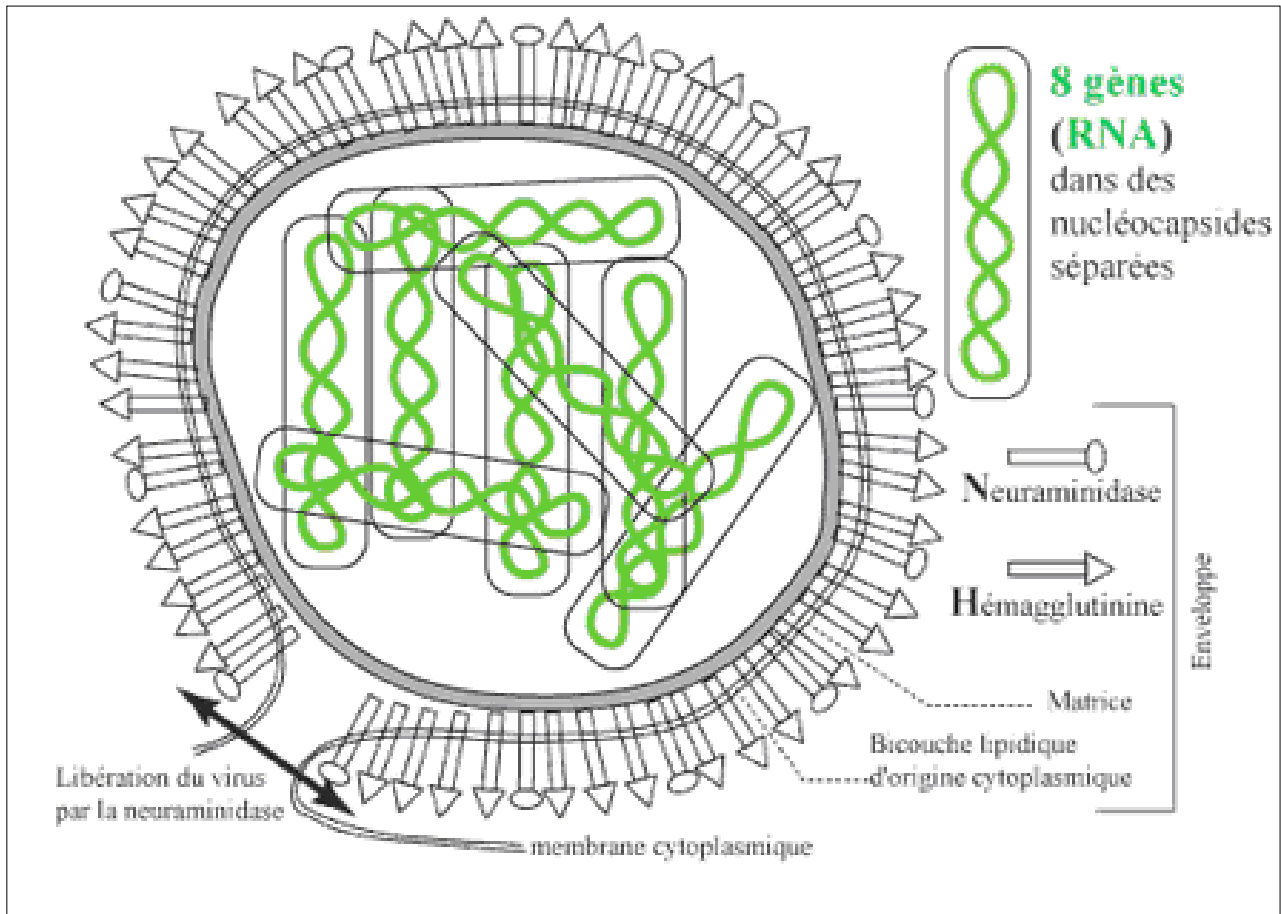


Figure 5 : Schéma d'un virus influenza

Les virus de la grippe sont des virus à ARN. Ils appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et au genre Influenzavirus, dont il existe trois types A, B et C distingués par l'antigénicité de leurs protéines de capsid. Parmi les virus de type A, plusieurs sous-types sur la base de leurs antigènes de surface sont distingués, l'hémagglutinine (H1 à H17) et la neuraminidase (N1 à N9) [11]. Les virus de type A et B sont responsables des épidémies grippales annuelles, mais seuls les virus de type A sont à l'origine des pandémies grippales. Le virus de type C semble lié à des cas sporadiques et donne le plus souvent une grippe d'expression modérée. [12] La particule virale est constituée d'une enveloppe lipidique ou péplos (comme tous les virus humains à capsid tubulaire), péplos dérivé de la membrane cytoplasmique. Donc, ils sont transmis directement, par voie respiratoire, par inhalation en face de sujets infectés.

Il est important d'étudier la structure détaillée de ce péplos. Il porte deux sortes de spicules, qui sont des glycoprotéines virales : les spicules d'hémagglutinine, en abrégé **H**, et des spicules de neuraminidase, en abrégé **N**. Ce sont des antigènes viraux. Ces structures jouent un rôle dans la multiplication virale. L'hémagglutinine intervient pour l'attachement du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules à infecter et pour la fusion du péplos à la membrane cytoplasmique. La neuramidase joue un rôle au moment du détachement des bourgeons lors de la formation des nouveaux virus et d'autre part-elle lyse le mucus bronchique qui a des propriétés antivirales.

L'hémagglutinine est formée par l'association de deux sous unités, HA1 et HA2, reliées par un pont disulfure.

La neuraminidase (ou N-acetyl-neuraminyl-hydrolase), est une sialidase présente à la surface de la particule virale.

En plus des glycoprotéines de surface, l'enveloppe virale est constituée de deux autres protéines virales : la protéine de matrice, M1, qui sous-tend l'ensemble de l'enveloppe virale et la protéine M2 qui joue le rôle de canal ionique pour les virus de type A. Pour les virus de sous-type B, une protéine de surface NB s'insère dans la bicouche lipidique et assurerait des fonctions équivalentes à celles de la protéine M2 des virus de type A. Enfin, une protéine CM2 serait l'homologue pour les virus de type C.

À l'intérieur de la particule virale, le génome viral est présent sous la forme de sept ou huit nucléocapsides de symétrie hélicoïdale qui résultent chacune de l'association d'une molécule d'ARN et de nombreuses molécules de nucléoprotéine, NP. Cette protéine fait partie des antigènes internes du virus : elle détermine le type viral A, B ou C. Trois polymérasés, PA (protéine acide), PB1 et PB2 (protéine basique 1 et 2, respectivement), forment le complexe réplécase/transcriptase et sont associées aux nucléocapsides.

2. classification

La classification des virus grippaux ne s'applique qu'aux virus de type A. Elle s'appuie sur les propriétés antigéniques de l'hémagglutinine (H) et de la neuraminidase (N). Il existe 16 sous-types H, et 9 sous-types N.

Chez l'homme, il existe des virus à H1, H2, H3 et N1 ou N2 responsables de la grippe annuelle [13]. Tous les sous-types existent dans le monde aviaire avec des virus ayant une pathogénicité très variable pour les oiseaux.

3. Mutations du virus [14]

a. glissement

Il s'agit de mutations peu importantes, qui peuvent s'ajouter progressivement les unes aux autres, mais sans changer les caractéristiques antigéniques des protéines Ha ou Na, et permettent donc de conserver une immunité partielle à court terme. Ils surviennent généralement tous les ans ou tous les 2 ans. Ces modifications antigéniques mineures donnent, non pas des pandémies mais, tous les ans ou tous les deux ans, des épidémies limitées touchant une fraction seulement de la population. (Il n'est par conséquent pas indispensable de renommer le sous-type de Ha (exemple H1) ou de Na (exemple N1). Ce type de petites mutations explique les épidémies saisonnières. C'est cela qui rend indispensable un vaccin nouveau chaque année, adapté aux sous-types dominants en circulation précédente. Par glissement, apparaissent à l'intérieur du même sous-type, H3N2 par exemple, toute une série de **variants** qui s'éloignent progressivement de la souche d'origine. Par exemple, la souche de grippe A H3N2 de l'hiver 2005-2006, par exemple, est notablement différente de la souche A H3N2 initiale apparue en 1968. Les glissements antigéniques concernent les virus influenza A et les virus influenza B.

En théorie, pour se protéger d'une épidémie, il faudrait que la souche de virus contenue dans le vaccin soit la souche de l'épidémie, mais cela reste difficile en pratique car on n'a souvent pas le temps au cours de l'hiver d'isoler la souche épidémique, de l'identifier, de préparer le vaccin, de le contrôler et de le diffuser à toute la population susceptible d'être atteinte. Cette course contre la montre est perdue d'avance, car lorsque le vaccin est disponible, l'épidémie est déjà passée. On ne peut donc que prendre la souche de l'épidémie précédente

qui protège partiellement pour l'hiver suivant, à condition qu'il n'y ait pas eu entre-temps de cassure antigénique.

b. cassure

Les cassures antigéniques ou sauts sont des changements radicaux de la structure de l'hémagglutinine. Elles résultent de réassortiments génétiques survenant entre des virus de sous-types différents, c'est à dire des échanges complets de gènes entiers. Ces réassortiments aboutissent notamment au remplacement d'un type d'hémagglutinine par un autre. L'antigène nucléoprotéique NP, lui, est conservé, il s'agit toujours d'un virus de type A. Ces échanges portant sur les gènes de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase se font avec des virus influenza A animaux, des porcs, des chevaux, des oiseaux aquatiques (canards). Les sauts aboutissent à l'apparition de nouveaux sous-types à l'intérieur du type A. Le réservoir des virus influenza A est constitué par les oiseaux aquatiques, domestiques ou sauvages, migrateurs. Le porc, qui a des récepteurs à la fois pour les virus influenza A aviaires et pour les virus influenza A humains, est un hôte intermédiaire, le creuset où se font les réassortiments génétiques. L'immunité préexistante à ce changement est sans effet sur le nouveau virus si bien que les grandes pandémies surviennent à la suite de cassures antigéniques.

Il n'y a pas de virus influenza B animaux (à l'exception potentielle de certains phoques) c'est pourquoi on n'observe pas de cassures pour les virus influenza B humains, lesquels ne font que glisser. Pendant l'année de l'apparition de la cassure, on est en manque de vaccin efficace.

Tableau 3 : Modifications génétiques et antigéniques des virus influenza. Sont concernées les glycoprotéines d'enveloppe, hémagglutinine (H) et neuraminidase (N)

	Cassures/Sauts	Glissements/Dérive
Types concernés	type A	types A et B
Mécanismes	réassortiment (échanges) de gènes avec les v. influenza A animaux (oiseaux aquatiques)	mutations ponctuelles
Modifications antigéniques	majeures	mineures
Conséquences		
taxonomiques	émergence de nouveaux sous-types A	émergence de nouveaux variants
immunitaires	pas d'immunité croisée entre 2 sous-types A	immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs
épidémiologiques	pandémie, tous les 10 à 30 ans	épidémie limitée, tous les ans
vaccinales	péremption du vaccin	vaccin encore valide

Le glissement antigénique détermine l'apparition de nouveaux variants, alors que les sauts donnent de nouveaux sous-types.

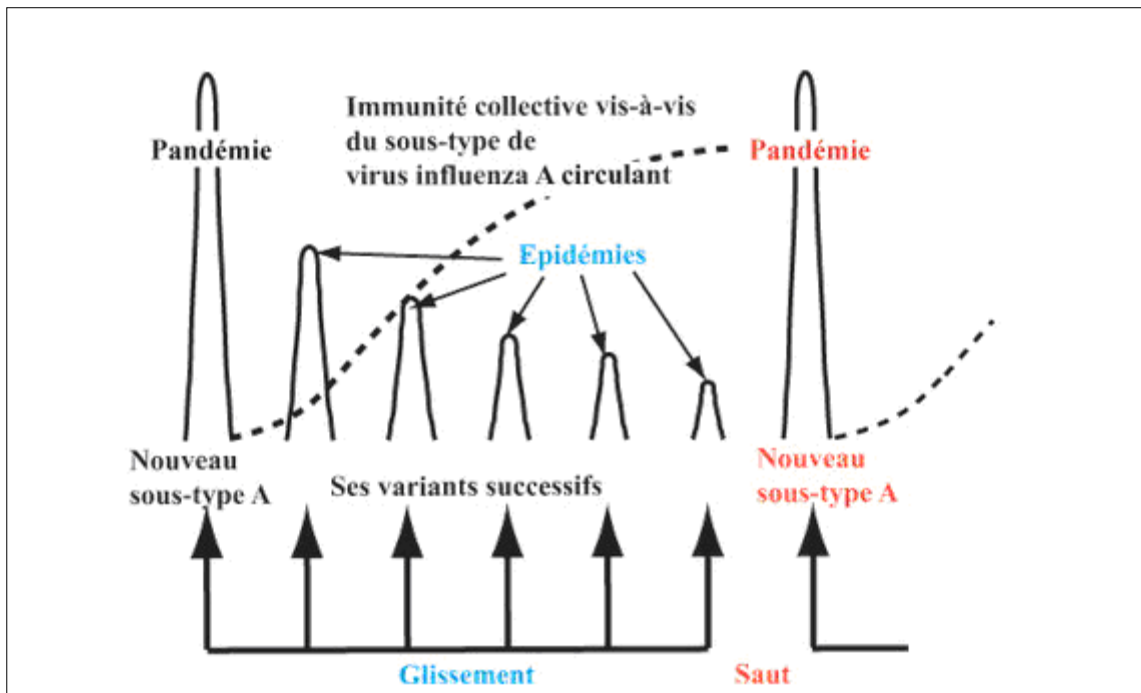


Figure 6: Epidémiologie des virus influenza A selon le schéma classique

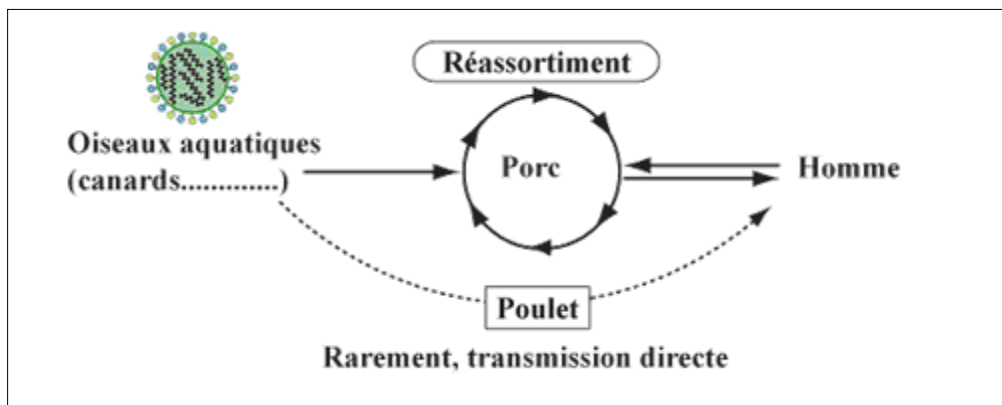


Figure 7 : origine des nouveaux sous-types A infectant l'homme

4. pathogénie

L'HA est responsable de l'attachement du virus sur la cellule, de sa pénétration et de sa réplication. L'hémagglutinine permet la fixation du virus sur l'acide sialique terminal des cellules de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire : elle est très immunogène induisant la production d'anticorps dont certains peuvent être neutralisants. L'hémagglutinine favorise également la fusion des membranes virales et cellulaires au cours de la phase de pénétration du virus. Les nouveaux virions sont libérés après bourgeonnement à la surface de la cellule, par la neuraminidase. (Elle permettrait la libération de virions néoformés en lysant les acides sialiques à la surface de la cellule, ce qui détache l'hémagglutinine et donc la particule virale.) [15]. Ceci aboutit à la nécrose et à la lyse cellulaire. [16]

Le virus se multiplie dans les cellules ciliées et à mucus des voies respiratoires. [17]

Une réaction inflammatoire intense se développe dans la sous-muqueuse. Dans les formes avec atteinte pulmonaire l'inflammation s'étend aux alvéoles avec une desquamation hémorragique des cellules, un œdème interstitiel et alvéolaire. Ces lésions sont réversibles.

L'infection produit des anticorps contre l'hémagglutinine, et des anticorps contre la neuraminidase. Ces anticorps vont s'opposer à la multiplication virale ; ils sont donc neutralisants et cela a des implications épidémiologiques. Ces anticorps sont donc spécifiques de chaque variant de sous-type de virus. La population est donc immunisée à long terme et pour survivre le virus est obligé de s'adapter et donc de muter. [18]

Après une épidémie de grippe, l'hiver suivant, la plupart des sujets ont des anticorps anti-H ou anti-N. Cela crée dans la population humaine une barrière immunitaire vis-à-vis du virus de l'épidémie précédente. C'est alors que les virus influenza utilisent leur faculté d'adaptation, par le biais des glissements et cassures antigéniques.

La grippe est l'exemple même d'une maladie locale, localisée à l'arbre respiratoire, bien qu'on observe des signes généraux très diffus et très intenses. Le virus, qui est un virus à enveloppe, fragile, pénètre dans l'organisme par inhalation des microgouttelettes projetées par les personnes infectées ; il se multiplie aussitôt dans l'arbre respiratoire cilié qui va du nez jusqu'aux bronchioles. L'infection ne va pas au delà, dans les formes habituelles. Le virus ne se multiplie pas dans l'alvéole. En profondeur, il ne dépasse pas la membrane basale. Sauf exception, il n'y a pas de virémie. Donc, la multiplication virale reste localisée à la porte d'entrée du virus dans l'organisme. D'où la brièveté de l'incubation, 1 à 2 jours. Cette multiplication locale donne une nécrose de l'épithélium respiratoire cilié, donc des lésions intenses, mais réversibles. Cette nécrose s'accompagne d'hypersécrétion de mucus bronchique et d'une hypertension modérée dans la petite circulation.

C. Clinique

C'est une maladie qui sévit l'hiver. Chaque année, survient alors une épidémie de grippe, avec, tous les 10 ans environ, une épidémie d'une étendue très inhabituelle qui touche pratiquement toute la population mondiale : on parle alors de pandémie. Il en fut ainsi en 1947, en 1957 et en 1968.

Le CDC (Center for Disease Control) américain définit le syndrome grippal comme la « survenue brutale de signes généraux et respiratoires avec une fièvre

supérieure à 37,8°C, des myalgies, une asthénie, une rhinite, une toux sèche, une angine ».

De fait, après une incubation de 1 à 2 jours, c'est soudainement une fièvre à 40°C, accompagnée de douleurs diffuses, de céphalées, de rachialgies, de myalgies ; le malade a l'impression d'être roué de coups.

Il existe des signes respiratoires, mais ils sont discrets : un écoulement nasal, une toux sèche, parfois des douleurs pharyngées, laryngées, trachéales, ou un saignement de nez (une épistaxis).

Il faut ajouter que chez le jeune enfant on retrouve parfois des signes digestifs à type de diarrhée et de douleurs abdominales. [19]

L'examen physique est habituellement pauvre, contrastant avec l'intensité des signes généraux. L'auscultation pulmonaire est le plus souvent normale. La radiographie pulmonaire également. On ne trouve de foyer pulmonaire que dans 10 % des cas, Il ne faut donc pas compter sur la radiographie pulmonaire pour confirmer un diagnostic de grippe.

Trois à 4 jours plus tard tout est rentré dans l'ordre, la fièvre a disparu, du moins dans les formes simples. La grippe donne donc un syndrome fébrile de durée limitée qui ressemble à la phase d'invasion de bon nombre de maladies infectieuses (syndrome pseudo-grippal).

Le classique V grippal de la courbe thermique (reprise de la fièvre après un intervalle libre) s'observe surtout en cas de complications secondaires, de surinfection bactérienne.

Les risques de complication sont à prendre plus particulièrement en compte chez les sujets d'âges extrêmes (nouveau-nés, nourrissons, enfants de moins de

cinq ans, personnes âgées), les femmes enceintes et ceux présentant des comorbidités (immunodépression, diabète, atteinte cardiaque, atteinte respiratoire, atteinte rénale chronique). La grippe est parfois un facteur de décompensation de pathologies sous-jacentes déjà présentes. Les formes compliquées sont rares mais graves: œdème aigu du poumon dû à une insuffisance cardiaque gauche, myocardite, rhabdomyolyse, méningite lymphocytaire, formes neurologiques. Des complications liées à une surinfection bactérienne sont fréquentes: otite moyenne aiguë, bronchite, pneumonie bactérienne secondaire, sinusite chez l'enfant. Il peut également y avoir de la déshydratation (à cause de la fièvre), des complications thrombo-emboliques de décubitus, l'apparition d'une grippe maligne associée à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

D. DIAGNOSTIC

Le tableau clinique du syndrome grippal peut être induit par d'autres virus (paramyxovirus, adénovirus...). Le diagnostic de certitude est essentiel pour dater le début d'une épidémie.

Le diagnostic se fait par l'analyse de prélèvements respiratoires: écouvillonnage nasal, aspiration naso-pharyngée, parfois lavage bronchoalvéolaire.

1. détection du virus

1. **Inoculation pour isolement.** Elle se fait en culture cellulaire, mais pas sur n'importe quelle culture de cellules, par exemple sur cellules MDCK(Madin-Darby Canine Kidney). Les cellules KB ne conviennent pas. Un autre système cellulaire utilisable est représenté par l'**œuf de poule embryonné**, inoculé dans

la cavité amniotique, c'est-à-dire dans la poche où débouchent les voies respiratoires de l'embryon. La multiplication virale est décelée par l'apparition d'une hémagglutinine dans le liquide de culture, dans le liquide amniotique, et les virus influenza sont typés très facilement en inhibition de l'hémagglutination (IHA).

2. Une autre façon de détecter le virus consiste à détecter des antigènes viraux. Il existe des méthodes d'immunocytodiagnostic rapide, consistant à rechercher dans les cellules desquamées du tractus respiratoire l'existence d'une fluorescence à l'aide d'immunsérums antiviral influenza A ou B conjugués à la fluorescéine. On peut également recourir sur les sécrétions respiratoires à une technique immunoenzymatique, soit classique sur support solide (**ELISA**), soit ultrarapide sur une membrane filtrante (« savonnette »).

3. La détection d'acides nucléiques viraux, par **RT-PCR**, est une méthode très sensible mais encore réservée actuellement à des laboratoires spécialisés.

2. sérodiagnostic

❖ La réaction de neutralisation.

Elle existe toujours en virologie et elle est toujours très sensible et très spécifique (de sous-type et même de variant). Ainsi, elle distingue les anticorps vis-à-vis d'un sous-type donné et même vis-à-vis d'un variant donné. Elle a l'inconvénient d'être fastidieuse

❖ La réaction de fixation du complément

Elle a l'avantage d'être de réalisation commode. Elle est peu sensible (chez l'enfant, il est fréquent qu'elle ne détecte aucune élévation du titre des

anticorps). Sa spécificité est large : spécificité de type, soit A, soit B. Elle ne distingue pas les anticorps vis-à-vis des différents sous-types d'un même type. Elle met en jeu l'antigène de nucléocapside interne ; il est commun à tous les virus influenza d'un même type, par exemple à tous les virus influenza de type A, qu'il s'agisse des sous-types H0 N1, H1 N1 ; H2 N2 ou H3 N2, et, s'il apparaissait demain, d'un nouveau sous-type A (H4 N3 ?). Contrairement aux antigènes du péplos (H et N), cet antigène nucléocapsidique varie peu.

❖ **L'IHA** a les mêmes avantages que la neutralisation : sensibilité, spécificité étroite de sous-type et même de variant, et de plus, sa réalisation est très simple

❖ **La technique ELISA**, très commode, automatisable.

3. indications

Quand faut-il faire un diagnostic virologique exact par examen de laboratoire, au cours de la grippe ? D'abord dans toutes les formes graves [20]. Mais aussi dans les formes banales où il est nécessaire, dans une visée épidémiologique, de procéder sur quelques cas à l'isolement du virus , cela pour actualiser les vaccins. Enfin, quand les cliniciens font une étude particulière à visée cognitive, par exemple, l'étude de l'efficacité d'un vaccin antigrippal ou d'une chimiothérapie antivirale, il faut, pour que les conclusions de telles études soient valables, que le diagnostic de grippe soit confirmé, et seul le laboratoire peut apporter cette confirmation.

E. COMPLICATIONS

La plupart du temps, les personnes touchées par une grippe saisonnière s'en remettent en 7 ou 10 jours ; Mais pour certaines personnes (femmes enceintes,

enfants de moins de deux ans, sujets âgés, sujets atteints d'affections respiratoires chroniques) la grippe peut causer de graves complications, comme :

- une pneumopathie ;
- une bronchite ;
- des otites;
- des sinusites;
- une encéphalite;
- une septicémie ;
- de la déshydratation.

F. TRAITEMENT

1. traitement symptomatique

Le traitement est essentiellement symptomatique. Pas d'antibiothérapie à visée préventive pour éviter la surinfection bactérienne : elle n'a pas prouvé son efficacité. En revanche, une antibiothérapie est prescrite si l'on a des signes objectifs en faveur d'une surinfection bactérienne débutante : persistance de la fièvre au delà des trois jours habituels (a fortiori V grippal), expectoration devenant purulente, apparition de signes de signes de pneumonie ; c'est alors une antibiothérapie a priori active sur *Streptococcus pneumoniae* et sur *Haemophilus influenzae*, comme l'association amoxicilline + acide clavulanique (augmentin). Rappelons que les sujets fragiles bénéficient de la vaccination anti-pneumococcique, en mesure d'éviter certaines surinfections graves.

2. Rimantadine

C'est une substance antivirale qui agit sur la pénétration et la décapsidation des virus, par voie orale. Sa cible est la protéine de matrice M2 qui tapisse intérieurement l'enveloppe virale. Elle est active sur les souches de grippe A mais non de grippe B, et surtout à titre préventif. Ce produit peut donner des syndromes dépressifs et des troubles du sommeil et des troubles de la marche, en particulier chez les personnes âgées, mais au total il n'est pas si mal toléré. Il faudrait l'utiliser en cas de menace de grippe A par nouveau sous-type chez des sujets particulièrement fragiles.

Le traitement se fait par voie orale, tant que dure la vague épidémique.

En traitement curatif la Rimantadine ne donne que des résultats modestes mais significatifs : abrègement de 24 heures de la symptomatologie, ce qui pour une maladie aussi courte que la grippe (3 à 4 jours de manifestations aiguës) n'est pas très spectaculaire.

Les virus de la grippe A, en raison du manque de fidélité de l'ARN polymérase virale, sélectionnent aisément des mutants résistants. Cela joint aux effets secondaires et à des ventes modestes a fait arrêter la commercialisation du produit.

3. Zanamir et oseltamivir

Ces produits nouveaux sont des inhibiteurs de la neuraminidase des virus de la grippe A comme de la grippe B. Le Zanamivir est administré en pulvérisation par voie respiratoire (risque de bronchospasme chez les personnes asthmatiques) et l'Oseltamivir per os (Tamiflu).

Ces inhibiteurs de la neuraminidase ont une activité curative modeste sur la grippe déclarée, en raccourcissant la durée des symptômes. L'activité est plus nette à titre préventif.

G. PROPHYLAXIE

La quarantaine est un moyen efficace, mais difficile à mettre en œuvre. La vaccination anti-grippale est considérée comme la meilleure prophylaxie.

Outre l'hygiène [21], la vaccination dans les pays où elle est accessible semble être la meilleure parade, avec des taux de protection par les vaccins de l'ordre de 60 % (jusqu'à 90 % pour la grippe saisonnière). Elle en diminue significativement le nombre d'hospitalisations ainsi que la mortalité. Une vaccination annuelle est proposée dans la plupart des pays industrialisés aux personnes à risque et administrée aux volailles d'élevage [22].

Le vaccin le plus commun est une suspension de particules virales inactivées et purifiées qui offre une protection contre trois souches virales. Dans la majorité des cas, il comporte des particules de deux sous-types de virus influenza A et d'un sous-type de virus influenza B.

Le vaccin peut être administré de manière sous-cutanée ou intramusculaire.

L'utilisation de l'Oseltamivir® en prophylaxie antivirale est indiquée seulement dans le cas où le sujet est déjà contaminé ou risque fortement de l'être. Elle permet la réduction de 80 % du nombre de cas de grippe chez les sujets contacts traités précocement, dans les premières 48 heures après contagion.

La prophylaxie post-exposition par l'Oseltamivir® est recommandée pour les sujets dont l'âge est supérieur à 13 ans, à risques de complications grippales graves et/ou non protégés par la vaccination, car non vaccinés, ou à cause d'une vaccination dont la souche injectée est inadaptée, ou parce que la vaccination est trop récente, ou à cause d'une immunodépression notable.

I. RAPPEL SUR LE VIRUS A H1N1

A. Physiopathologie

1. Origine biologique du virus AH1N1

Le virus H1N1 est la recombinaison de 4 virus différents : la souche porcine eurasienne, la souche porcine classique (H1N1), la souche humaine (H3N2) et la souche aviaire: La souche porcine classique s'est recombinaisonnée avec la souche humaine et la souche aviaire pour donner la souche nord-américaine (H3N2). Puis cette nouvelle souche s'est recomposée avec la souche porcine classique une seconde fois ce qui donne une nouvelle souche, la nouvelle souche nord-américaine(H1N2). Cette nouvelle souche a fusionné avec la souche porcine eurasienne qui a donné la souche humaine H1N1.(virus de la grippe A)

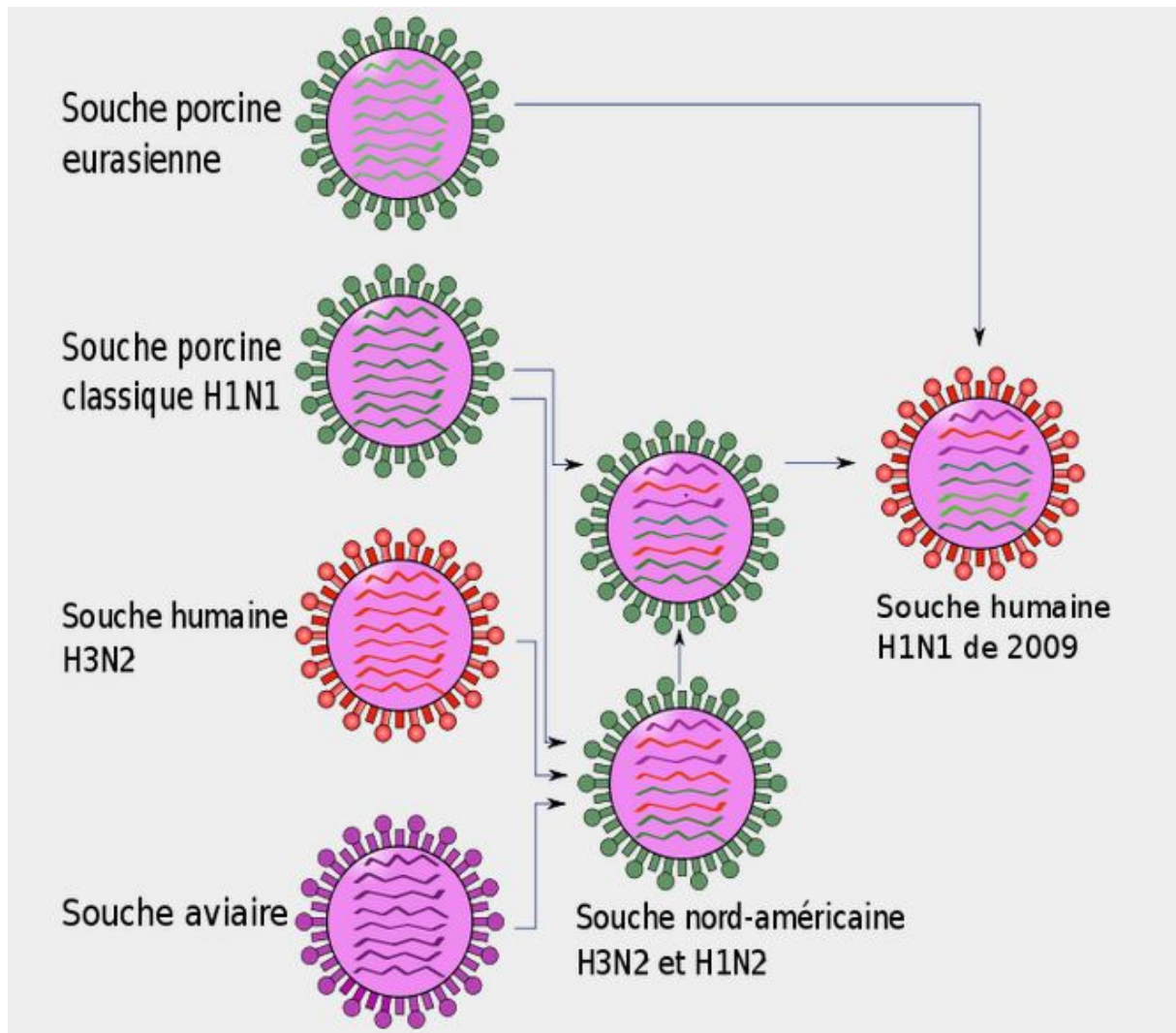


Figure 8: origine biologique du virus AH1N1

2. La multiplication virale: le cycle du virus H1N1

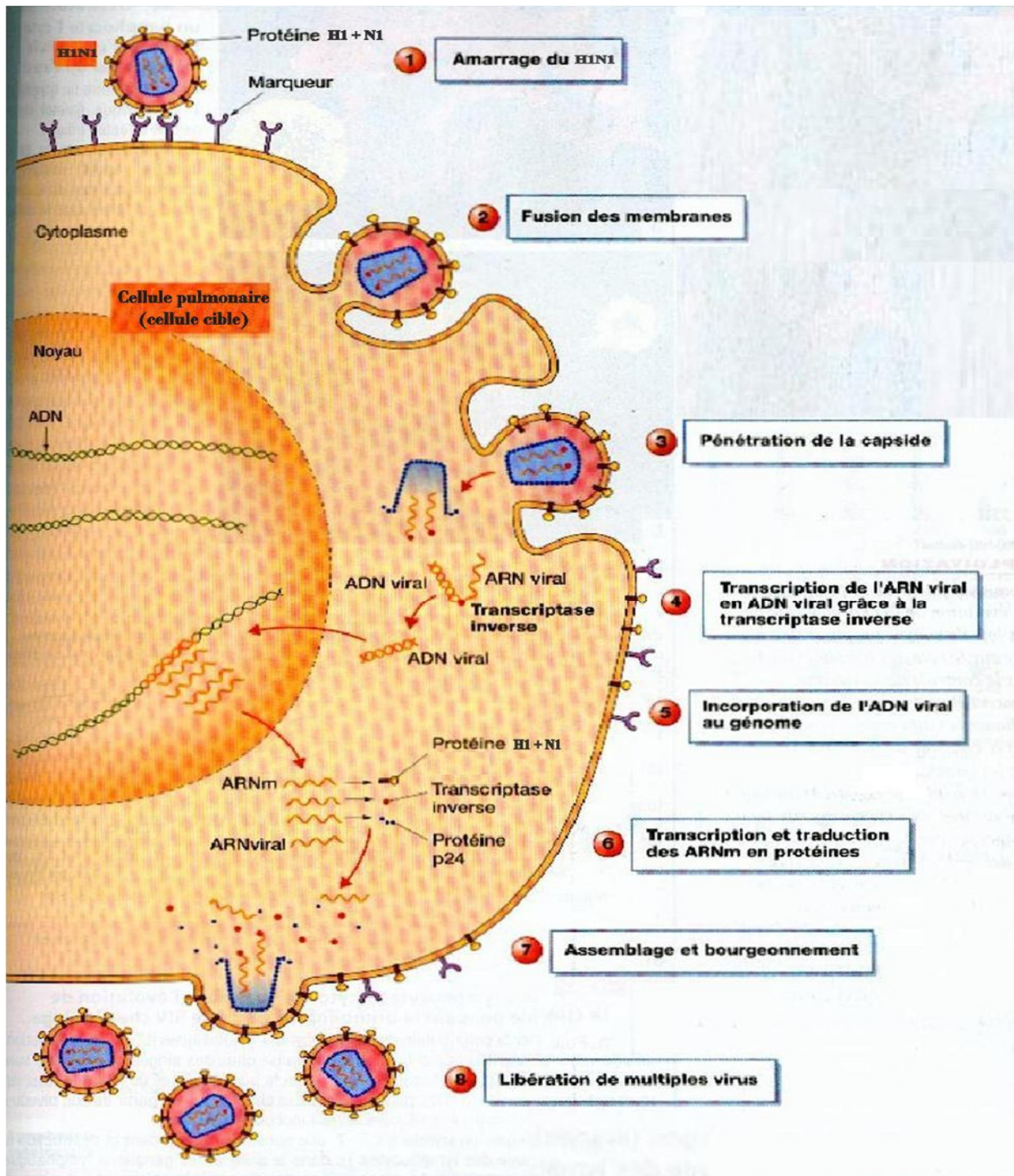


Figure9: Cycle du virus H1N1

1. Le virus H1N1 arrive au bord d'une cellule cible, généralement une cellule pulmonaire. Les protéines H1 et N1 sont reconnues par les marqueurs de la cellule, ce qui a pour résultat une accroche entre le virus et la cellule.

2. Les membranes plasmiques de la cellule cible et du virus fusionnent.

3. La capside, qui est une structure formée de protéines, renfermant l'ARN viral et des enzymes, pénètre dans le cytoplasme et est désintégrée.

4. L'ARN viral est transcrit en ADN viral grâce à une enzyme : la transcriptase inverse.

5. L'ADN viral entre dans le noyau de la cellule cible où il est intégré dans le génome, il s'appelle alors le « provirus ».

6. Ce provirus est transcrit une multitude de fois. Une partie de l'ARN messager est traduit en protéines dont les enzymes.

7. Les éléments (protéine + ARN viral) reforment des capsides. Les capsides bourgeonnent à la surface de la membrane plasmique de la cellule infectée. Les enveloppes des virus sont donc une partie de la membrane plasmique de la cellule infectée.

8. Il y a une très grande libération de nouveaux virus. Les cellules pulmonaires deviennent alors une réserve de nouveaux virus et elles sont éliminées suite à ce bourgeonnement intense.

B. Populations à risque

Liste des populations à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux [23] :

Nourrissons de moins d'un an, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes :

- dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques) ;

- cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative ;

- prématurés d'âge gestationnel < 32 SA ;

- mucoviscidose ;

- malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique ;

- pathologie pulmonaire interstitielle chronique ;

- pathologie neuromusculaire ;

- anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;

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

Femmes enceintes, en particulier au 3ème trimestre [au vu de ce qui a été observé lors des pandémies antérieures et selon les données disponibles à ce jour concernant la grippe A/(H1N1)]

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

Affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;

- cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves;
- néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs;
- accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
- diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
- immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles ;
- obésité morbide [facteur de risque possible à ce jour pour les infections A/(H1N1)];
- alcoolisme avec hépatopathie chronique.

Sujets de 65 ans ou plus selon les données disponibles à ce jour concernant la grippe A/(H1N1),

Les sujets de plus de 65 ans sembleraient relativement moins sensibles à l'infection];

Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.

C. Epidémiologie

- Le CDC estime qu'entre 8870 et 18300 2009 décès liés au H1N1 ont eu lieu entre Avril 2009 et le 10 Avril 2010. [24]
- Il n'y a pas eu de répercussion sociale majeure mais les hôpitaux ont été souvent surchargés.
- Plus de 65 millions de personnes ont été vaccinées

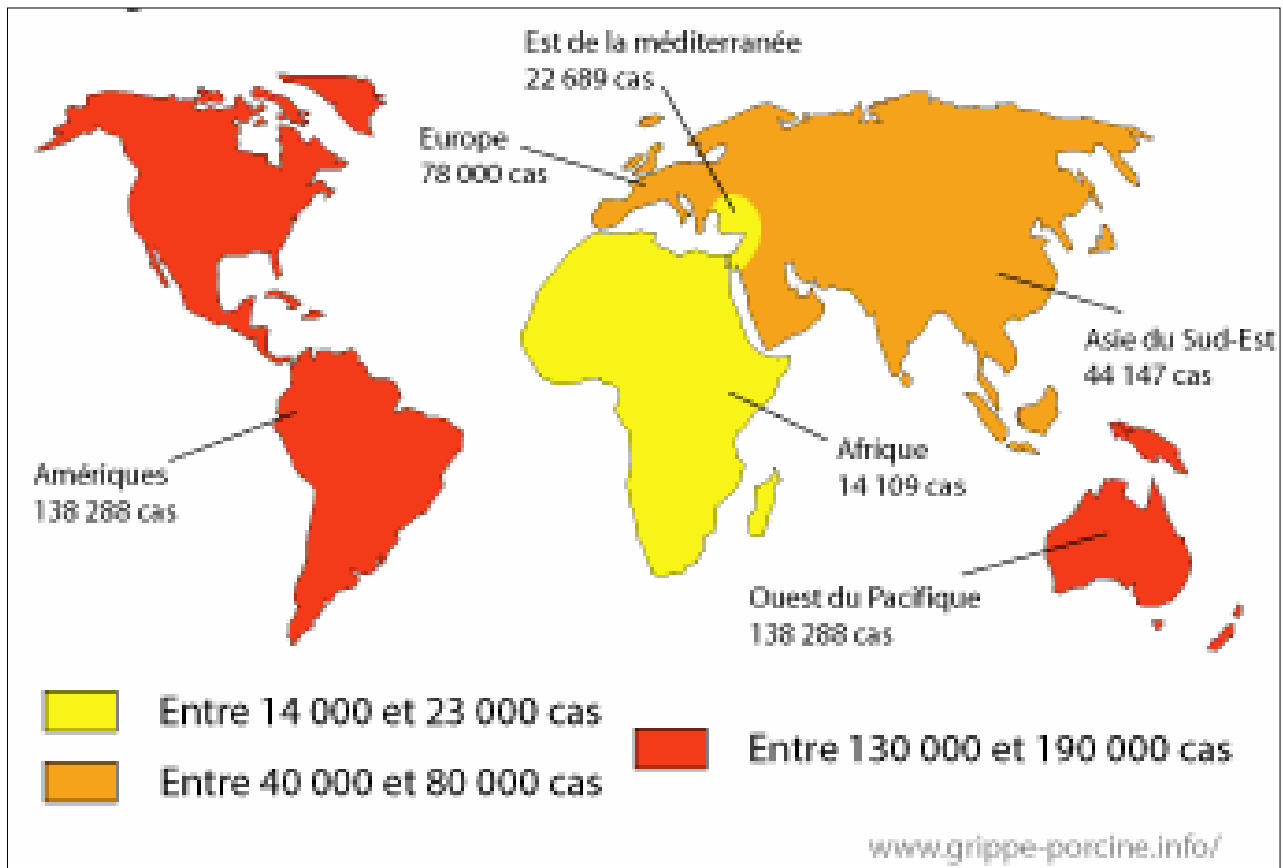


Figure 10 : Progression du virus H1 N1 dans le monde au 01 /11/2009

Depuis le début de l'alerte, l'épidémie de grippe A(H1N1)2009 s'est étendue sur tous les continents en quelques semaines :

- 24 avril 2009 : alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1)2009 confirmés virologiquement avec transmission inter humaine au Mexique et aux Etats-Unis. Le virus isolé est un virus émergent susceptible d'être à l'origine d'une pandémie du fait de l'existence d'une transmission inter humaine identifiée (le premier cas de l'épidémie A(H1N1)2009 a été identifié a posteriori à la date du 17 mars) ;

- 27 avril 2009 : trois premiers cas en Europe.

- L'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de 3 à 4 le 26 avril ; de 4 à 5 le 27 avril.

- 29 avril 2009 ; propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande-Bretagne,

L'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont touchés ;

- En France : passage le 30 avril 2009 en situation 5A du plan pandémique français ;

- 2 mai 2009 : apparition du virus en Asie (Corée du Sud et Hong Kong) ;

- A partir du 8 mai 2009 : le nombre des cas déclarés aux Etats-Unis et au Mexique est devenu plus difficile à suivre car ces pays ont abandonné progressivement la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type grippe saisonnière ;

- 2 juin 2009 : premier cas avéré sur le continent africain (Egypte).

- 11 juin 2009 : l’OMS décide le passage en phase 6. L’état de pandémie est déclaré.

La mise en alerte des systèmes de veille sanitaire dans de nombreux pays a ainsi permis de suivre la diffusion de l’épidémie et d’observer l’évolution rapide du nombre des cas et de pays touchés. Une circulation communautaire du virus est rapportée dans de nombreux pays.

Il est à noter que la grippe à virus A(H1N1), initialement appelée grippe porcine par l’OMS, a également été nommée, par différentes institutions internationales, grippe nord-américaine, grippe mexicaine ou grippe nouvelle avant que l’OMS ne recommande le nom de grippe pandémique A(H1N1)2009.

D. Signes cliniques

La grippe A (H1N1) ne se différencie pas du point de vue symptomatologique de la grippe saisonnière. La transmission inter-humaine de la maladie est essentiellement respiratoire, et rapide [25].

La période d’incubation du virus de la grippe dure de 24 à 72 heures. Après cette période d’incubation, les premières manifestations physiques provoquées par la maladie se font ressentir :

- asthénie
- maux de tête
- frissons
- douleurs musculaires et articulaires
- fièvre (38°C)

Le tout peut être accompagné de congestion nasale, pharyngite, toux. C'est à ce moment là que les complications peuvent survenir car l'épithélium des organes respiratoires est irrité, les cellules affaiblies ou mortes. De ce fait, des agents pathogènes peuvent profiter de la brèche ouverte par le virus de la grippe pour pénétrer notre organisme et s'y développer à leur tour. Dans ce cas seulement des antibiotiques peuvent être indiqués.

**Tableau 4: symptômes des 320 premiers cas français prouvés
virologiquement**

Symptômes	Nb de cas	%
Toux	294	88
Fièvre > 38°C	286	86
Myalgies	158	48
Asthénie	131	40
Céphalées	86	27
Écoulement nasal	83	26
Maux de gorge	72	22
Frissons	57	18
Douleurs articulaires	23	7
Conjonctivite	18	6
Dyspnée	20	6
Vomissements	18	5

Le rétablissement est complet chez la plupart des sujets en une à deux semaines.

Il existe toutefois des formes graves liées à des comorbidités ou au terrain (âges extrêmes) [26]

Un cas est donc défini par un malade présentant un syndrome respiratoire aigu à début brutal associant : (ministère de la santé maj 8 décembre 2009)

- **des signes respiratoires (toux et/ou maux de gorge et/ou rhinite...)**

ET

- **des signes généraux (fièvre supérieure à 38°C et/ou myalgies et/ou asthénie.).**

E. Signes de gravité

1. Critères d'hospitalisation des malades atteints de grippe A(H1N1) en situation de pandémie [23]

Les indications d'hospitalisation doivent être limitées aux cas présentant des signes de gravité. La présence d'un seul des signes suivants doit faire envisager l'hospitalisation :

♣ Chez l'enfant

- Difficultés alimentaires chez un nourrisson de moins de six mois (moins de la moitié des biberons sur 12 h) ;
- Tolérance clinique médiocre de la fièvre, malgré les mesures adaptées ;
- Signes de déshydratation aiguë ;
- Existence de troubles de la vigilance ;

- Signes de détresse respiratoire, apnées ;
- Contexte particulier : très jeune âge (inférieur à 3 mois), ou facteurs de risque de grippe grave ou considérations liées à l'administration du traitement.

♣ **Chez l'adulte**

- Troubles de la vigilance, désorientation, confusion ;
- Pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ;
- Hypothermie (température inférieure à 35°C) ;
- Hyperthermie ne répondant pas aux antipyrétiques ;
- Fréquence respiratoire supérieure à 30/min ;
- Fréquence cardiaque supérieure à 120/mn.

2. SDRA lié à la grippe A (H1N1) -2009 [27]

Le Syndrome de détresse respiratoire aiguë («SDRA»), est une forme très sévère de défaillance pulmonaire aiguë, consécutive à une altération de la perméabilité capillaire.

Bien qu'il puisse être déclenché par une infection des voies respiratoires, telles que la pneumonie, il est plus souvent le résultat d'une septicémie ou d'un traumatisme important.

Il est caractérisé par une inflammation du parenchyme pulmonaire qui mène à des anomalies d'échanges de gaz avec une libération en parallèle de médiateurs inflammatoires du parenchyme pulmonaire qui causent une

inflammation, une hypoxémie ; souvent une défaillance multiviscérale en résulte.

CAUSES

Les facteurs prédisposants de SDRA sont nombreux et variés.

On peut considérer le SDRA comme un œdème pulmonaire lésionnel secondaire à un processus inflammatoire. Ce processus inflammatoire peut avoir une origine pulmonaire ou extra pulmonaire (médiateurs véhiculés par le sang vers les poumons). Plusieurs facteurs peuvent être responsables d'un SDRA d'origine pulmonaire, notamment une infection pulmonaire, une inhalation (eau, toxiques, fumées...), des contusions pulmonaires. Dans notre étude, la patiente de 75 ans hospitalisée à Médine a présenté un SDRA en rapport avec l'infection grippale A (H1N1). Nous noterons aussi que cette dernière présentait des tares, ceci nous permettant de la classer parmi les sujets à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux [23].

Dans un certain nombre de cas, plusieurs mécanismes peuvent être associés.

Tableau 5 : étiologies du SDRA

Agressions pulmonaires directes	Agressions pulmonaires indirectes
<p align="center">Infections pulmonaires:</p> <p>Virales : Grippe maligne, Varicelle maligne, VRS.... Bactérienne : Pneumocoques (4% d'entre elles),.... Fongique Parasitaire : pneumocystose pulmonaire, ...</p>	<p align="center">Infections extrapulmonaires:</p> <p>Septicémie, choc septique ou sepsis Sd satellite d'une infection localisée (par exemple digestive, péritonite)</p>
<p align="center">Inhalation</p> <p>Contenu gastrique (Sd de Mendelson) Fumées Toxiques (NO2, O2 hyperconcentrée) Eau : noyade Aérocontaminants : Alvéolite allergique extrinsèque - Mie du poumon de fermier : due à Mycopolyspora faeni (actinomycète présent ds le foin moisi) - Mie des éleveurs d'oiseaux : due aux ptn contenu ds déjection d'oiseaux</p>	<p align="center">Agression générale :</p> <p>Tous les états de chocs non cardiogéniques (septique, hémorragique, anaphylactique) Pancréatite aiguë nécrotique, acidocétose diabétique, embolie amniotique, Hémopathies Vascularites, collagénoses, patho immune (lupus, Good Pasture) Iatrogénie (CEC, transfusions massives, bléomycine, , Methotrexate, post transplantation cardio-pulmonaire)</p>
<p align="center">Contusions pulmonaires</p> <p align="center">Irradiation pulmonaire</p> <p align="center">Brûlure(directe respiratoire)</p>	<p align="center">Traumatisme extra thoracique:</p> <p align="center">Polytraumatisé</p> <p>Trauma crânien, brûlures étendues, fracture des os longs (embolie graisseuse) , écrasement de membre]</p>
	<p align="center">Eclampsie, toxémie gravidique / HELLP Sd</p> <p align="center">Toxique : œdème lésionnel des overdoses à l'héroïne, methadone, morphine, barbiturique</p> <p align="center">EP</p> <p align="center">Brûlures étendues</p>

Physiopathologie

Le SDRA est caractérisé par un œdème pulmonaire aigu en rapport avec une augmentation de perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire.

Le SDRA est couramment associé à un dommage alvéolaire diffus (DAD).

Le dommage alvéolaire diffus (DAD) comporte 3 stades [28] :

1. Phase aiguë, exsudative : dépôt de membranes de fibrine le long des parois alvéolaires. L'afflux de cellules et de protéines est à l'origine de la détresse respiratoire initiale.
 - infiltrat diffus neutrophilique avec hémorragie, destruction des pneumocytes I
 - œdème lésionnel : riche en protéines, fibrine + surfactant inactivé comblant les alvéoles pulmonaires
 - altération des pneumocytes II, diminution de la synthèse du surfactant pulmonaire
 - cette phase a une durée d'environ une semaine [28]

2. Phase subaiguë, proliférative

La fibrose pulmonaire est à l'origine d'une hypoxémie persistante associée à une diminution de la compliance pulmonaire. Les patients avec une fibrose pulmonaire au cours du SDRA ont des pressions des voies aériennes (P_{max} et $P_{plateau}$) élevées et ont un pronostic vital sombre.

- hyperplasie, métaplasie des pneumocytes II
- début d'organisation fibreuse

- dure de 4 à 10 jours
3. Phase chronique
- réorganisation fibreuse interstitielle
 - L'insufflation d'un même volume chez un patient atteint de SDRA entraîne une augmentation de pression plus importante que chez un sujet sain, car la compliance pulmonaire est abaissée dans le SDRA.

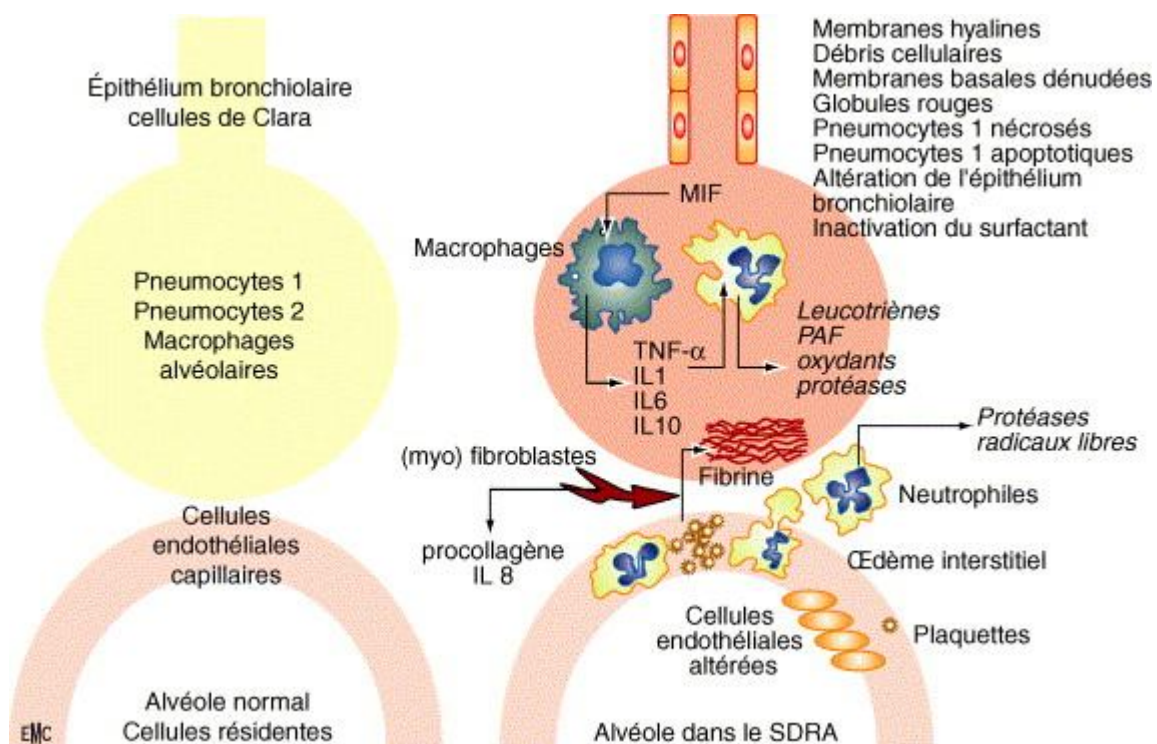


Figure 11 : Représentation schématique d'un alvéole et d'un capillaire normal, et de la même structure dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). [29]

MIF:macrophage migration inhibition factor ; TNF: tumor necrosis factor ; IL: interleukine; PAF: platelet activating factor.

DIAGNOSTIC

La conférence d'experts américano-européenne de 1994 a permis de dégager une définition consensuelle du SDRA [30] :

Le SDRA associe :

- un début aigu et brutal ;
- une insuffisance respiratoire aiguë ;
- des opacités parenchymateuses bilatérales compatibles avec un œdème pulmonaire ;
- l'absence d'évidence clinique d'hypertension auriculaire gauche ou d'une PAPO > 18 mmHg qui reflète une défaillance cardiaque gauche ;
- un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 200$ mmHg quelque soit le niveau de pression expiratoire positive (PEP).

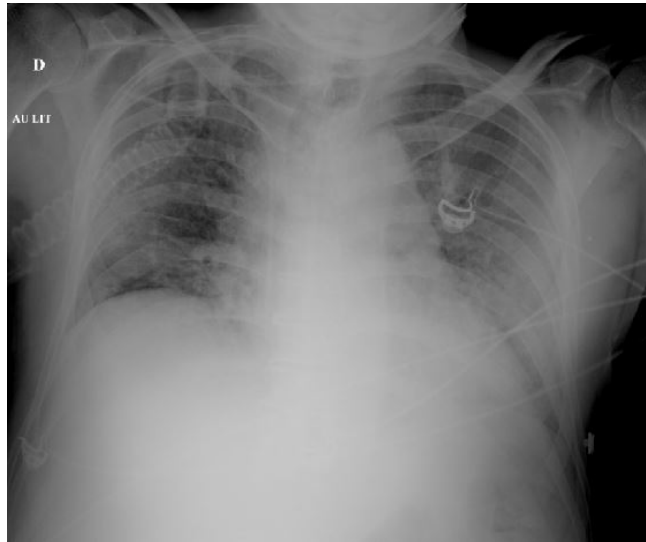


Figure 12 : Radiographie thoracique: verre dépoli bilatéral diffus, lame d'épanchement pleural bilatéral.

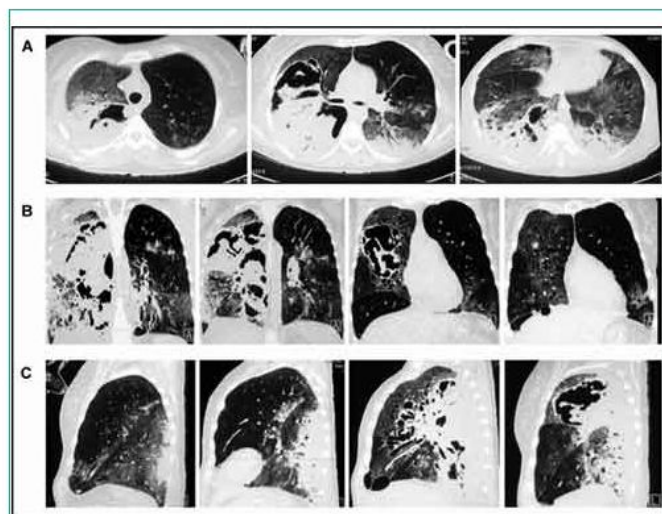


Figure 13 : SDRA compliquant l'évolution d'une pneumopathie nécrosante. TDM thoracique avec analyse tri-dimensionnelle par reconstruction de coupes transversales (A),frontales (B) et sagittales (C)

TRAITEMENT

TRAITEMENT VENTILATOIRE

Les objectifs de l'assistance respiratoire au cours du SDRA lié à la grippe A (H1N1) sont :

- De minimiser le risque baro-volotraumatique
- D'optimiser le recrutement alvéolaire
- De corriger suffisamment les échanges gazeux
- De séparer le plus tôt possible le patient du respirateur

Mode ventilatoire

Aucun mode ventilatoire n'ayant démontré sa supériorité au cours du SDRA, il est souhaitable d'utiliser la ventilation en volume assisté-contrôlé (VAC) en raison de sa simplicité et de sa très large utilisation au sein des services de réanimation [27]. Un débit inspiratoire constant (débit « rectangulaire ») sera réglé entre 50 et 60 L/mn.

VT

La ventilation est assurée par le volume courant (VT) multiplié par la fréquence. Le VT semble être un des déterminants majeurs des lésions induites par la ventilation mécanique, du fait de la surdistension qu'il peut entraîner. Sa réduction est donc un objectif pour éviter cette surdistension [31]. La surdistension doit être évitée car elle peut entraîner une atteinte pulmonaire liée au barotraumatisme ou au volotraumatisme, à cause de la pression positive[32].

La réduction du VT aura donc comme corollaire la réduction de la ventilation alvéolaire et donc une potentielle hypercapnie [33]. La réduction du VC est donc devenue une règle d'utilisation [31].

Il est nécessaire d'utiliser, en première intention, un volume courant de 6 ml/kg de poids prédit. Le poids prédit (PP) est calculé avec la formule suivante :

Poids prédit = X + 0,91 (taille n cm – 152,4) avec X = 45,5 pour les femmes et X = 50 pour les hommes. [27]

Tableau 6 : volumes courants recommandés (6 ml/kg PP) en fonction du sexe et de la taille :

Taille (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Femme											
VT (ml)	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
Homme											
VT (ml)	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560

TRAITEMENTS NON-VENTILATOIRES (ADJUVENT)

-Le **décubitus ventral (DV)** est utilisé depuis de nombreuses années dans le SDRA. [34]. Si l'idée n'est pas nouvelle, la ventilation « sur le ventre » a été réactualisée récemment avec un engouement important du fait de constats spectaculaires sur l'amélioration des indices d'oxygénation, dans une large proportion de patients [35].

Le mécanisme de cette amélioration des échanges gazeux est relativement complexe avec des interactions entre la mécanique thoracique et la répartition de

la perfusion. Ce moyen simple, non pharmacologique, parfois difficile à mettre en œuvre selon le type de patients, doit encore être précisé quant à la façon de le réaliser, ses indications, sa durée et son mécanisme d'action. En effet, concernant la durée des séances par exemple, l'étude de Mancebo et al.[36], qui a obtenu les meilleurs résultats, propose environ 20 heures de DV tandis que d'autres auteurs préconisent de ne pas dépasser 8 heures. Ses avantages sont:

- Amélioration de l'oxygénation pulmonaire :
 - Recrutement alvéolaire dorsal
 - Redistribution de la ventilation vers les zones dorsales qui restent bien perfusées
 - Homogénéisation de la distribution des rapports ventilation-perfusion pulmonaire
 - Diminution de la compression de zones pulmonaires par le cœur
- Réduction des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (VM) chez l'animal
- Amélioration du drainage des sécrétions bronchiques
- Diminution des pneumopathies acquises sous VM
 - La corticothérapie, à raison de 2 mg/kg de prednisone, aurait des effets bénéfiques en favorisant la diminution de la fibrose post-inflammatoire [37] .
 - L'almitrine est un analeptique respiratoire qui majore la vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

Le NO (monoxyde d'azote inhalé) est un vasodilatateur artériel pulmonaire sélectif, qui favorise la vasodilatation artériolaire pulmonaire dans les zones ventilées dans lesquelles il diffuse,

Améliorant le rapport ventilation–perfusion des patients atteints de SDRA.

Les effets du NO sont dose-dépendants, la majorité des études rapportent un effet maximal entre 2 et 10 ppm chez les patients non-septiques et 10 à 20 chez les septiques.

Le NO n'est pas recommandé en routine mais peut être utilisé lorsque l'hypoxémie est menaçante [38]

Les posologies usuelles sont de 2 à 4 mcg/kg/min. Sur un plan physiopathologique, son association avec le NO est fructueuse. Les effets secondaires principaux sont l'insuffisance hépatique aigue et la neuropathie. Une HTAP sévère et/ou une défaillance ventriculaire droite sont des contre-indications.

F. Aspects biologiques

Les échantillons peuvent être obtenus de différentes façons : aspiration naso-pharyngée, lavage ou aspiration nasale, écouvillon pharyngé (le moins sensible), lavage bronchio-alvéolaire ou aspiration trachéale sur patients intubés.

La mise en évidence du virus A(H1N1) se fait grâce à la technique de la RT-PCR (Polymerase chain reaction= réaction de polymérisation en chaîne).

+La réaction PCR

C'est une méthode de Biologie Moléculaire qui a été mise au point en 1985 par Kary Mullis (Polymerase Chain Reaction) ; elle permet d'amplifier in vitro une région spécifique d'un acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier.

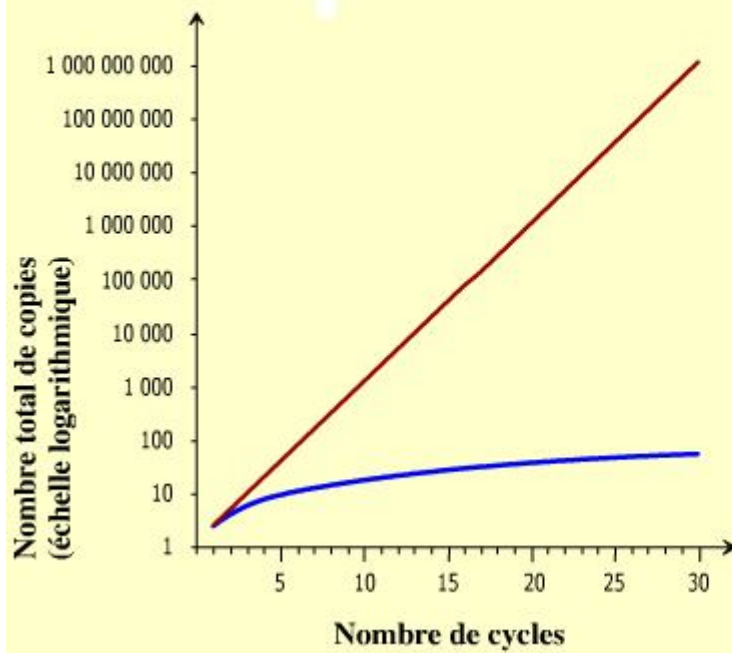
Pour ce faire, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle. Ainsi, au cours de la réaction PCR, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle.

Pour avoir réplication d'un ADN double brin, il faut agir en trois étapes.

- Il faut dénaturer l'ADN pour obtenir des matrices simple brin : dénaturation.
- Borner et amorcer la réplication de la séquence à amplifier à l'aide d'oligonucléotides amorces spécifiques : hybridation.
- Réaliser la réaction de polymérisation du brin complémentaire. A la fin de chaque cycle, les produits sont sous forme d'ADN double brin : polymérisation.

Les trois étapes, constituant un cycle de PCR, sont effectuées à des températures différentes permettant de contrôler l'activité enzymatique. Pour effectuer ces transitions de températures, les microtubes contenant le mélange réactionnel sont placés dans un appareil programmable : un thermocycleur. Cet appareil permet d'exposer les tubes à des températures choisies et pour des durées déterminées par l'expérimentateur. La réaction PCR est extrêmement rapide et ne dure que quelques heures (2 à 3 heures pour une PCR de 30 cycles).

PCR : graphe d'amplification théorique.



Au cours de la réaction PCR, le nombre de copies d'ADN augmente d'un facteur 2^n (n étant le nombre de cycle).

Le nombre de copies "longues" synthétisées augmente d'un facteur $2n$.

Le nombre de copies de l'ADN cible augmente de façon exponentiel, ce facteur est de : $2^n - 2n$ soit $2(2^{n-1} - n)$.

Sur la courbe ne figure que le nombre de copies longues (en bleue) et le nombre total de copies (en rouge).

Figure 14: PCR: graphe d'amplification théorique

+RT-PCR

Le virus A-H1N1 étant un virus à ARN, il a besoin de transcrire son ARN en ADN viral grâce à une enzyme : la transcriptase inverse.

L'ADN viral entre dans le noyau de la cellule cible où il est intégré dans le génome, il s'appelle alors le « provirus ». Ce provirus est transcrit une multitude de fois.

La RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR) est une technique qui associe une transcription inverse (RT) suivie d'une PCR. Elle permet de synthétiser le brin complémentaire d'un ARN avec des désoxyribonucléotides en utilisant une ADN polymérase ARN dépendante (transcriptase inverse). Cet ADNc est généralement destiné à être amplifié par PCR (l'ADNc étant plus stable, il permet plus de liberté que les ARN pour les analyses suivantes).

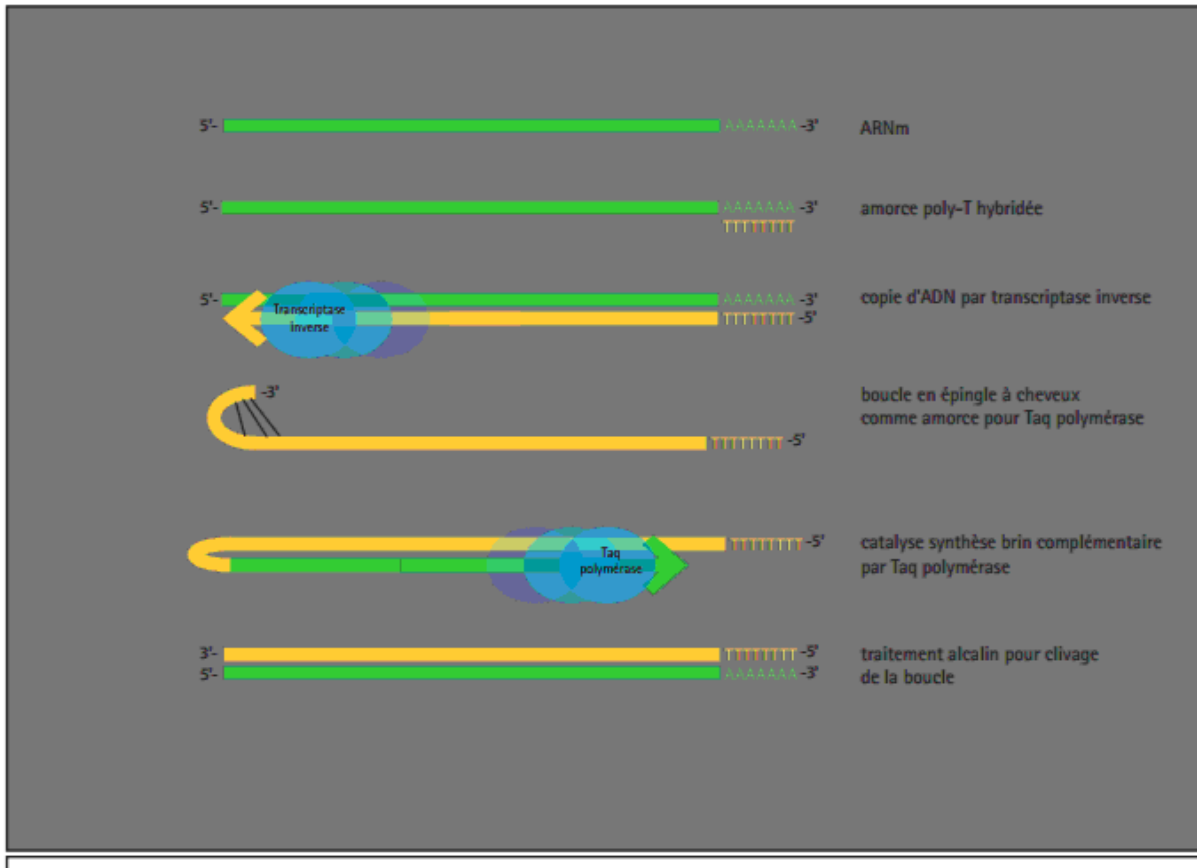


Figure 15 : le principe de la RT-PCR

-L'immunofluorescence directe ou indirecte met en évidence les antigènes viraux grâce à des anticorps spécifiques.

-La méthode ELISA est une technique immuno-enzymatique qui permet la mise en évidence des antigènes viraux, elle permet le typage du virus et lorsqu'elle est développée spécifiquement pour un type particulier, elle eut déterminer le sous type.

G. traitement

1. Données précliniques

- Les antiviraux sont confrontés à une grande variabilité des virus grippaux.
- Il ya aussi une certaine difficulté à prévoir l'évolution sous effet de diverses pressions : antiviraux, immunité induite par vaccin vs maladie, facteurs inconnus...
- Sensibilité aux inhibiteurs nucléosidiques variable selon les types, sous-types, variants.
- Extrapolation des données in vitro à l'animal et à l'homme très incertaine
- Associations possibles à évaluer chez l'homme limitées

2. Isolement et traitement des cas suspects de grippe due au nouveau virus Influenza A (H1N1) Office fédéral de la santé publique, état du 15.06.2009

1 Isolement du cas suspect ou confirmé

L'isolement peut se faire à domicile si l'état clinique le permet et si la personne a bien compris l'importance des mesures. Durée : jusqu'à 7 jours après le début des symptômes ou au minimum

jusqu'à 24h après la fin des symptômes (la durée la plus longue d'isolement prévaut).

L'isolement peut être levé si le résultat des analyses par PCR est négatif.

2. Traitement antiviral :

En cas de traitement ambulatoire, un emballage de Tamiflu doit être

remis au patient par le médecin. Le traitement sera poursuivi pour une durée de 5 jours si résultats confirment une grippe A(H1N1) et sera arrêté dans le cas contraire. **Les dosages pédiatriques doivent être commandés à la Pharmacie de l'hôpital.**

Indication : Un traitement antiviral d'oseltamivir (Tamiflu) est à considérer chez les cas suspects (répond aux critères de cas, prélèvements d'échantillons effectués) et confirmés. Il peut être en tous les cas commencé, même 48 heures après le début des symptômes.

Tableau 7: traitement antiviral H1N1

	Substance	Dose		Durée
	Oseltamivir 75mg (Tamiflu®)	1 cp 2x/jour		5 jours
Enfants	Substance	Dose		Durée
Âge ≥ 1 an	Oseltamivir (Tamiflu®)	<15 kg	30 mg 2x/jour	5 jours
		>15 kg à 23 kg	45 mg 2x/jour	
		>23 kg à 40 kg	60 mg 2x/jour	
		>40 kg	75 mg 2x/jour	
Âge < 1 an¹ (recommandations des CDC, encore en discussion en Suisse)	Oseltamivir (Tamiflu®)	<3 mois	12 mg 2x/jour	5 jours
		3-5 mois	20 mg 2x/jour	
		6-11 mois	25 mg 2x/jour	

Femmes enceintes et allaitement

Recommandation d'utilisation pour le traitement d'une femme enceinte

En l'état actuel des connaissances et face à l'épidémie d'infection par le virus Influenza A(H1N1), la grossesse ne doit pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation d'oseltamivir

(Tamiflu®). En raison de son activité systémique, l'oseltamivir doit être préféré au zanamivir pour le traitement des femmes enceintes.

Recommandations pour l'allaitement

On ignore si l'oseltamivir et le métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez la femme qui allaite. Sur la base d'une extrapolation des données de l'expérimentation animale, il apparaît cependant probable que les substances mentionnées ci-dessus passent dans le lait maternel. Pendant un traitement par oseltamivir (Tamiflu®), il convient de ne pas allaiter.

Recommandations pour la prophylaxie post-expositionnelle

En cas de présence d'une personne à risque de complications par des virus grippaux dans les contacts étroits d'une personne grippée, la mise sous traitement antiviral en post-exposition est recommandée.

Sur la base de l'avis des experts, le traitement post exposition est de type préemptif, c'est-à-dire à doses curatives et pendant cinq jours.

Indication : Une prophylaxie post-expositionnelle d'oseltamivir (Tamiflu) est à considérer pour les contacts étroits* d'un cas suspect ou confirmé, ce à titre de protection individuelle .Elle s'adresse donc en principe aux personnes faisant partie de groupes à risques accrus de complications**. Si le contact a eu lieu

plus de 7 jours avant l'apparition des symptômes chez le cas confirmé, la prophylaxie n'est plus utile.

Tableau 8: Recommandations pour la prophylaxie post-expositionnelle

Adultes	Substance	Dose		Durée
	Oseltamivir 75mg (Tamiflu®)	1 cp 1x/jour		10 jours
Enfants	Substance	Dose		Durée
Âge ≥ 1 an	Oseltamivir (Tamiflu)	≤15 kg	30 mg 1x/jour	10 jours
		>15 kg à 23 kg	45 mg 1x/jour	
		>23 kg à 40 kg	60 mg 1x/jour	
		>40 kg	75 mg 1x/jour	
Âge < 1 an ¹		Prophylaxie post-expositionnelle à discuter au cas par cas avec spécialiste		

Recommandation d'utilisation pour la prophylaxie post-expositionnelle d'une femme enceinte

L'oseltamivir (Tamiflu®) en prophylaxie post-expositionnelle ne doit être utilisé qu'après évaluation du risque lié à l'exposition et en collaboration avec le gynécologue traitant.

*** Définition d'un contact étroit :**

Un contact étroit (asymptomatique) est une personne vivant sous le même toit, ayant donné des soins, ayant embrassé, ou ayant partagé couverts ou vaisselle avec la personne malade au cours de la période s'étendant de

1 jour avant jusqu'à 7 jours après la survenue des symptômes.

**** Groupes à risques de complications :**

les adultes et les enfants (dès l'âge de 1 an¹) avec des maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques, asthme, malformations cardiaques congénitales, mucoviscidose, troubles métaboliques chroniques notamment diabète, insuffisance rénale, hémoglobinopathie ou immunosuppression

Pour les enfants à risque de moins d'un an et les femmes enceintes, la prophylaxie post-expositionnelle est à discuter au cas par cas avec un spécialiste)

3. Propositions d'algorithmes de suivi

Tableau 9 : Propositions d'algorithmes de suivi [39]

Suivi	J0 au début du Tt	J5 si échec	J10 si échec
Clinique	Fièvre PaO2/FiO2 C. Vitales LDH sériques	Fièvre PaO2/FiO2 C. Vitales LDH sériques	Fièvre PaO2/FiO2 C. Vitales LDH sériques
Virologique	C. Virale nasale	C. Virale nasale Dosage antiviral ?	C. Virale nasale Dosage antiviral ?
Inflammatoire	CRP <u>Biothèque</u>	CRP LBA <u>Biothèque</u> Hémocultures	CRP LBA <u>Biothèque</u> Hémocultures
Bactériologique	Hémocultures <u>Antigénurie</u> Endoscopie (PDP) AC <u>anti PVL</u>	<u>Antigénurie</u> Endoscopie (PDP) AC <u>anti PVL</u>	<u>Antigénurie</u> Endoscopie (PDP) AC <u>anti PVL</u> 11

Tableau 10 : gripes hospitalisées
Algorithmes thérapeutiques proposés [39]

PHASE DE TRAITEMENT	TRAITEMENT ANTI VIRAL	TRAITEMENT ANTI INFLAMMATOIRE	TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE
1 ^{ère} phase de J1 à J5	OSELTAMIVIR : 75 ou 150 mg x 2/j	Dans les seuls cas d'insuffisance respiratoire: - Abstention ou - inclusion dans CORTICO-FLU (HSHC 50 mg x 4/j vs placebo)	En cas de suspicion de co-infection bactérienne - antibiothérapie de PAC
A J 15 (J3 à J7) EN CAS D'AGGRAVATION RESPIRATOIRE			
2 ^{ème} phase à partir de J5 (J3 à J7)	Dans les cas d'insuffisance respiratoire présumée d'origine virale : - OSELTAMIVIR double dose - en cas échec*, passage voie IV: ZANAMIVIR (ATU) sinon, INA + RIBAVIRINE aérosol (ATU) ou IV ? ou oseltamivir ou peramivir ?	Dans les cas d'insuffisance respiratoire présumée d'origine inflammatoire - abstention, ou - inclusion dans CORTICO FLU ou PREDNISONE : 80 mg si évolution fibrosante	En cas de sur-infection bactérienne suspectée ou documentée - antibiothérapie de P nosocomiale
* association oseltamivir-zanamivir non recommandée en dehors d'essais cliniques			

Synthèse - Propositions pour la Pandémie

-Patients suspects grippe : traitement précoce (< 48h ?) par l'oseltamivir monothérapie en 1ère ligne

-Pour patients atteints de formes graves :

1) algorithmes de suivi standardisés : validation par les Sociétés savantes, puis à diffuser

3 axes : antiviraux, antibiotiques bactériens, anti-inflammatoires

2) recommandations AFSSAPS (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) : possible double dose d' Oseltamivir ; l'association Oseltamivir+Zanamivir n'est pas recommandé

H. PRÉVENTION

1. La vaccination

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe, en termes d'efficacité et de coût.

Il est rappelé que :

- Les vaccins disponibles en prévention de la grippe saisonnière, sont, en Europe, préparés à partir de virus cultivés sur œufs, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont trivalents (deux souches de virus influenza A et une de virus influenza B, chaque valence comprend 15 g d'hémagglutinine) et leur composition est actualisée à chaque saison. Les vaccins classiques ne contiennent pas d'adjuvants à l'exception d'un qui comporte un adjuvant à base de squalène (émulsion lipidique) mais n'est recommandé que pour les patients de 65 ans et plus. (L'adjuvant permet d'améliorer la réponse immunitaire et

donc par conséquent de produire plus de vaccin avec moins de substance antigénique. Le squalène est l'adjuvant le plus fréquemment utilisé dans les vaccins contre la grippe. Il s'agit d'un lipide présent naturellement dans le foie de nombreuses espèces animales et permet de stimuler la production d'anticorps).

- D'après les données disponibles, le vaccin antigrippal saisonnier utilisé au cours de l'hiver 2008-2009 n'induit pas de protection croisée vis-à-vis du virus émergent.

- Il n'y a pas encore de données disponibles sur la protection croisée avec le vaccin contre la grippe saisonnière 2009-2010.

Vaccins pandémiques prototype ayant déjà obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la souche H5N1

L'enregistrement d'un vaccin pandémique A(H1N1) se fait sous forme d'une modification du dossier des vaccins prototype A(H5N1), pour mettre à jour la composition du vaccin et les aspects liés à sa fabrication selon une procédure d'évaluation accélérée.

Les demandes de modification de trois vaccins pandémiques prototype ont été soumises par novartis, GSK et Baxter à l'EMEA, début juillet 2009. L'évaluation des données de procédé de fabrication et de production par le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) est en cours. Un avis du CHMP est prévu fin septembre. Les données cliniques chez l'adulte et l'enfant seront disponibles fin 2009-début 2010.

Vaccins pandémiques sans AMM actuelle

L'enregistrement se fait sur la base d'un dossier comprenant des données pharmaceutiques et cliniques selon une procédure d'évaluation accélérée.

- Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique avec adjuvant

L'intérêt de développer des vaccins grippaux avec adjuvant a été exacerbé par le développement des vaccins pré-pandémiques et pandémiques H5N1. Les adjuvants nouveaux, de type émulsion lipidique sont apparus comme des innovations majeures en :

- permettant une réponse immune, alors qu'en leur absence la réponse immune ne permettait pas d'envisager un effet protecteur ;
- permettant de réduire sensiblement les quantités d'antigène nécessaires, et par la même, possibilité de produire plus de doses de vaccins ;
- procurant une immunité croisée face à des souches mutées.

Ces adjuvants ont déjà été utilisés en clinique puisqu'un des vaccins saisonniers en contient. Ce vaccin, réservé aux personnes âgées de plus de 65 ans a été utilisé (plus de 27 millions de sujets vaccinés dans le monde) et n'a pas entraîné d'effets adverses [40]. Un adjuvant du même type est contenu dans un des vaccins contre le papillomavirus. Peu utilisé en France, ce vaccin est utilisé en Grande Bretagne sans qu'il existe à ce jour de signal de pharmacovigilance. Par ailleurs, un essai clinique limité (130 enfants) réalisé chez l'enfant de 6 à 35 mois concernant un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF-59 a confirmé la meilleure immunogénicité du vaccin adjuvé, comparé au non adjuvé, associée à

un profil de tolérance comparable, y compris après administration d'une seconde dose 1 an plus tard [41].

Ainsi donc, il n'existe actuellement aucun signal permettant de craindre la survenue d'effets secondaires graves suite à l'utilisation de vaccins grippaux adjuvés. Toutefois, l'expérience reste limitée et notamment il n'existe pas de données suffisantes concernant leur utilisation chez des sujets dont le système immunitaire est immature (jeunes enfants) ou modifié (femmes enceintes, immunodéprimés). Il n'existe pas de données expérimentales sur la manière dont ces adjuvants pourraient influencer les réponses Th1 et Th2 dans ces circonstances.

- Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique sans adjuvant

Il existe de ce fait un consensus scientifique sur l'intérêt de disposer d'un vaccin A(H1N1) v sans adjuvant pour ces populations. Un laboratoire pourra déposer un dossier d'AMM centralisée «duplicata» de son dossier avec adjuvant mais le calendrier d'une telle procédure sera nécessairement consécutif à celui de la procédure actuelle (donc après mi-décembre 2009). Une AMM nationale française pourrait être envisagée en l'absence de souhait des Etats membres et de l'EMEA d'évaluation communautaire des données.

Une mise à disposition selon l'article L3131 ou dans le cadre d'ATU de cohorte pour un vaccin sans adjuvant paraît aussi possible, sous réserve de données cliniques satisfaisantes. Toutefois, il est précisé que la quantité de doses de ce vaccin sans adjuvant sera limitée. 800 000 doses de vaccins contre le virus A(H1N1)v non adjuvé sont prévus mi-octobre. Les autres doses seront délivrées courant décembre.

Par ailleurs, un laboratoire a développé un vaccin sans adjuvant à partir d'un virus entier. Il n'existe pas, à ce jour, de données de tolérance concernant ce type de vaccins, notamment dans le même type de population que supra.

Le Comité technique des vaccinations (CTV) et la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) se sont réunis, respectivement le 28 septembre et le 2 octobre 2009, afin d'actualiser l'avis du 7 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v, après une analyse des nouvelles données épidémiologiques et des décisions de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant les vaccins dirigés contre le virus A(H1N1).

Il est rappelé que l'objectif principal actuel de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)2009 est la réduction du risque de formes graves et de décès. Néanmoins la maîtrise de la dynamique épidémique reste souhaitable.

Toutefois, la balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations fréquentes. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, retrait ou ajout de certaines priorités), y compris jusqu'à la recommandation d'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction des critères épidémiologiques, cliniques et de pharmacovigilance.

La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tient compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves de grippe. Ces recommandations seront actualisées en fonction de l'évolution épidémiologique de la pandémie.

Personnes exposées au risque

Classiquement, les nourrissons, les personnes âgées de 65 ans et plus, les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes ou une immunosuppression sont exposés à un risque accru de décès ou de complications de la grippe saisonnière.

La vulnérabilité d'une population exposée à un virus pandémique dépend en partie du niveau d'immunité préexistant et de la proportion de sujets présentant des états pathologiques ou autres susceptibles d'accroître le risque d'une atteinte grave ou mortelle.

Selon les données disponibles :

- Les tranches d'âge les plus touchées par le virus A(H1N1)v sont celles comprises entre 5 et 50 ans ;

- La très grande majorité des cas graves et des décès sont enregistrés chez les sujets âgés de moins de 60 ans [42]

- La majorité des sujets décédés (entre 50 et 90 %) présentaient des pathologies sous-jacentes. Les facteurs de risques associés à la survenue du décès sont globalement identiques à ceux retrouvés pour la grippe saisonnière, à savoir la présence de maladies chroniques sous-jacentes (pathologie cardiovasculaire, respiratoire, hépatique ou rénale, immunosuppression ou diabète). Il peut cependant exister un biais concernant le recueil de ces données par les cliniciens ne rapportant que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière.

- La grossesse constitue un terrain prédisposant aux complications pour la grippe

A(H1N1)2009, le risque maternel est plus élevé au cours du 3^e trimestre. Aux Etats-Unis, entre le 15 avril et le 18 mai 2009, 32 % des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées. Le taux d'hospitalisation est plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale (0,32/100 000 versus 0,076/100 000). La grossesse semble également apparaître comme un facteur de risque de décès. Entre le 15 avril et le 16 juin 2009, 6 des 45 décès notifiés aux Etats-Unis, par les CDC, étaient des femmes enceintes soit 13 % des décès survenus aux Etats-Unis [43] [44]

- L'obésité (avec une indice de masse corporelle (IMC) >30) ou l'obésité morbide (IMC >40) apparaît également comme un facteur de risque de décès de grippe (H1N1)2009.

Cependant la part de l'obésité et des co-morbidités qui y sont fréquemment associées reste à déterminer.

- La problématique spécifique des enfants reste mal connue, les données disponibles étant peu précises en matière de tranche d'âge. L'exposition au risque doit donc être principalement extrapolée à partir des données connues concernant la grippe saisonnière.

Par rapport à la population générale, les nourrissons âgés de moins de 6 mois se singularisent par un excès de risque de mortalité et ceux âgés de 0 à 2 ans et surtout ceux âgés de 0 à 1 an ont un excès de risque d'hospitalisation [45] [46]. Cependant les données américaines, publiées le 4 septembre 2009, à partir des 477 décès liés au virus A(H1N1) v, notifiées aux CDC à la date du 8 août 2009, ne confirment pas, à ce stade, l'existence d'un sur-risque de décès, par rapport aux autres tranches d'âge, pour les nourrissons de moins de 6 mois sans pathologie associée [47]. Les enfants d'âge scolaire représentent les catégories

de population les premières touchées et les plus touchées ainsi que la source de dissémination de la grippe dans la communauté [48].

Le début de l'épidémie ne remontant qu'à avril 2009, l'ensemble des connaissances acquises reste à compléter et à confirmer au cours des mois à venir, notamment par le suivi des épidémies en cours dans les pays de l'hémisphère Sud.

L'accès au système de soins, aux niveaux pré-hospitalier et hospitalier, et son efficacité modulent l'impact d'une pandémie. Les professionnels de santé et de secours qui y participent en première ligne sont ainsi particulièrement exposés au risque, et notamment le personnel pré et extrahospitalier.

Il est rappelé que, dans un avis en date du 14 mai 2004, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait émis une recommandation relative à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin pandémique. Cette recommandation avait été établie en tenant compte de l'utilité sociale des groupes, de la gravité potentielle de la maladie et selon le terrain et enfin du rôle de ces groupes dans la transmission virale.

Le premier groupe identifié était celui des professionnels de santé nécessaires au maintien de l'organisation des soins. Les justifications de cette recommandation étaient les suivantes :

- rôle pivot de ces personnes dans la mise en œuvre du plan d'intervention ;
- rôle dans la réduction de la mortalité (grippe et autres pathologies) par la prise en charge des malades ;

- limitation du rôle contaminant de ces personnes vis-à-vis des sujets particulièrement à risque.

Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1) v, il faut vacciner en priorité :

- Les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque.

L'objectif est de les protéger, de protéger le système de prise en charge des malades, d'éviter de transmettre le virus à des patients vulnérables et des flambées nosocomiales.

- Ainsi que par ordre de priorité, les groupes de population détaillés dans le tableau suivant [49]:

Tableau 11 : Groupes de population prioritaires [39]

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 ^e Trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères
Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)*	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés
Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque	2	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque**	3	Réduire le risque de formes graves et de décès
Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque	3	Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque***	4	Réduire la transmission
Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque	5	Réduire le risque de formes graves et de décès

*La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur-risque de décès en période d'exposition aux virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus A(H1N1) ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique A(H1N1)2009 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.

**La plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elles, fait qu'à ce jour cette population contribue très faiblement aux décès. Cependant, la co-circulation de plusieurs agents infectieux au moment du pic de la pandémie (pneumocoque, VRS...) pourrait conduire à une mortalité accrue dans cette tranche d'âge entraînant une modification des priorités de vaccination.

***En fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.

Femmes enceintes au premier trimestre de grossesse :

La grossesse constitue un terrain prédisposant aux complications pour la grippe A et notamment pour le (H1N1)2009 ; Les données disponibles ne montrent pas de sur-risque pour les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse par rapport à la population générale.[50]

Le risque maternel est plus élevé à partir du 2ème trimestre. Quelques décès par pneumonie virale ont été observés chez des femmes enceintes. [51]

Concernant le schéma vaccinal à adopter avec le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1) v

Il est rappelé que le schéma vaccinal de base [validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)] comporte actuellement l'administration de deux doses espacées de 21 jours. Cet intervalle de 21 jours est recommandé entre deux injections afin de permettre l'induction de la réponse immunitaire au cours de la 1ère semaine et l'amplification nécessaire

des effecteurs immuns pour atteindre un pic au cours des 2^e et 3^e semaines. En effet un surdosage antigénique pendant ces périodes comporte un risque de régulation négative de la réponse immune. Il n'est donc pas recommandé de raccourcir ce délai entre deux doses d'un vaccin dirigé contre le virus pandémique A(H1N1) v. Par contre, un allongement de ce délai jusqu'à 6 mois ne réduit pas l'efficacité de la vaccination mais retarde la protection.

Le schéma vaccinal proposé pour Pandemrix est le suivant :

- Pour les sujets de 18 à 60 ans : de préférence, deux doses de vaccin à trois semaines d'intervalle. Cependant les données préliminaires d'immunogénicité, évaluée trois semaines après l'administration d'une formulation de Pandemrix (H1N1) à l'étude chez un nombre limité d'adultes sains âgés de 18 à 60 ans, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante dans cette tranche d'âge ;

- Pour les enfants et adolescents de 10 à 17 ans : si la vaccination est jugée nécessaire, la posologie envisagée pourrait être identique à celle recommandée chez l'adulte ;

- Pour les enfants de 3 à 9 ans : l'administration de 0,25 ml de vaccin (c'est-à-dire la moitié de la dose destinée à l'adulte) à une date déterminée puis d'une seconde dose administrée au moins trois semaines plus tard, pourrait suffire ;

- Pour l'enfant de 6 mois à 3 ans : la posologie envisagée peut être identique à celle recommandée chez les enfants âgés de 3 à 9 ans ;

- Pour les plus de 60 ans : deux doses de vaccin à trois semaines

d'intervalle.

Concernant l'intervalle à respecter entre l'administration d'un vaccin saisonnier et d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v pour les populations auxquelles une double vaccination serait proposée.

La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu.

Les principes de co-administration ou d'administration rapprochée (théoriquement envisageables) de deux vaccins inactivés totalement indépendants au plan antigénique ne peuvent s'appliquer à deux vaccins grippaux en l'absence de donnée disponible sur l'immunogénicité et la tolérance. Or aucune donnée permettant d'exclure l'existence d'interférence (en matière d'immunogénicité ou de tolérance) entre le vaccin saisonnier et les vaccins pandémiques A(H1N1)v n'est actuellement disponible. Un intervalle de 21 jours est donc recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus. Les 21 jours correspondent à l'intervalle minimal pour la stabilisation de la réponse immunitaire.

L'absence de réactivité croisée des anticorps anti-hémagglutinine A (HA) des virus H1N1 saisonniers et variant ne permet pas d'exclure une réactivité croisée au niveau des autres déterminants antigéniques des virus H1N1, particulièrement des cibles des réponses cellulaires auxiliaires nécessaires à l'induction et l'amplification de la réponse anticorps anti-hémagglutinine. Ces deux vaccins ne peuvent être considérés comme étant totalement indépendants et une diminution de l'intervalle entre ces deux vaccins pourrait induire des phénomènes de régulation négative de l'induction de la réponse vaccinale anti-H1N1.

Il est à noter que :

- pour le vaccin Focetria : selon le résumé des caractéristiques du produit, les données relatives à la co-administration de vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant et de vaccin H5N1 chez l'adulte n'ont suggéré aucune interférence dans la réponse immunitaire aux antigènes saisonniers ou H5N1. Aucune différence d'effets indésirables graves n'a été constatée entre les groupes et aucun des effets indésirables graves n'était lié au vaccin. Ces données suggèrent que Focetria peut être administré en même temps que des vaccins sans adjuvant contre la grippe saisonnière.

Toutefois il n'est pas certain que ces données soient transposables à la co-administration de deux vaccins A(H1N1).

- pour le vaccin Pandemrix : il n'y a pas de donnée de co-administration de Pandemrix avec les autres vaccins, notamment contre la grippe saisonnière.

- Selon le Haut Conseil de la santé publique (France), il faut administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.

- En cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire.

- Les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies en évitant les co-administrations sans avoir de délai à respecter entre l'administration de ces vaccins.

**Tableau 12 : vaccins contre le grippe A (H1N1) 2009 ayant obtenu une
AMM ou un avis favorable du CHMP**

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Schéma de vaccination		Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant			
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Adultes 18-60 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml - J0-J21 Possibilité une dose unique	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml - J0-J21	
					Enfants/adolescents de 10 à 17 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml - J0-J21 Possibilité une dose unique	
					Enfants de 3 à 9 ans	2 doses de 0,25 ml - J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de 6 mois à 3 ans	2 doses de 0,25 ml - J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

Mesures d'hygiène

L'hygiène est la première forme de prévention de la contagion en période épidémique. L'efficacité des mesures d'hygiène est jugée sur la réduction du taux d'attaque secondaire [52].

Les moyens raisonnablement efficaces pour réduire la transmission de la grippe s'appuient sur de bonnes habitudes de santé et d'hygiène personnelle tels que :

-Se laver les mains soigneusement et plusieurs fois par jour, au savon ou avec une solution hydro-alcoolique désinfectante pour les mains, surtout après tout contact physique direct avec une personne potentiellement infectée ou s'occupant d'un malade, ou avec des surfaces potentiellement contaminées par le virus.[53]

-Se protéger et protéger les autres des projections (buccales ou nasales) ; en toussant ou éternuant dans un mouchoir jetable (à jeter dans une poubelle fermée aussitôt avant de se laver ou se désinfecter les mains) ; ou en toussant ou éternuant dans le creux du bras (plutôt que dans les mains) si l'on ne dispose pas de mouchoirs. Les projections d'un malade peuvent être réduites par le port d'un masque de type chirurgical en présence de tiers. Les masques de type FFP2 (Filtering Facepiece Particles :pièce faciale filtrante contre les particules ; ce sont des appareils de protection respiratoires de haute qualité. Ils sont soumis à certaines normes ainsi qu'à des tests d'efficacité. Ces masques servent essentiellement de protection contre les fines particules ainsi que contre diverses maladies. On évalue leur efficacité en fonction du taux de filtration mais aussi en fonction du taux de fuite vers l'intérieur. La version 2001 de la norme EN149 définit 3 classes d'efficacité pour ces masques : FFP1, FFP2 et FFP3)

protégeront les professionnels de santé de l'inhalation du virus. En pratique, il ne semble pas que l'emploi de systèmes de protection respiratoire autre qu'un simple masque chirurgical aboutisse à une contamination moindre [54]. Toutefois, Bien que les masques peuvent aider prévenir la transmission, il ya des données contradictoires sur les effets bénéfiques de la communauté.[55]

-Rester chez soi si l'on est malade, et éviter tout contact inutile avec des personnes non-malades, éviter toute atmosphère confinée. Aérer régulièrement les pièces. Si un individu sain cohabite avec un autre individu malade, il est fortement conseillé à l'individu sain de désinfecter tout objet ayant pu être contaminé par la personne malade (poignées de porte, ustensiles, etc.) Il est préférable que l'individu sain reste également en quarantaine, si toutefois elle est dans l'obligation d'avoir un contact avec une tierce personne (apport de denrées alimentaires par cette tierce personne par exemple), il est impératif de garder le masque et de penser à se laver rigoureusement les mains avant et après ce contact.

Ces mesures (lavage de mains et masques chirurgicaux) sont surtout efficaces si elles sont prises très tôt dans le cours de la maladie . La protection n'est cependant pas absolue, en partie probablement parce qu'elles sont difficiles à mettre en place de façon rigoureuse dans la durée. .[55]

2. précautions de voyage

Le 7 mai 2009, l'OMS a déclaré que le confinement n'était pas possible et que les pays devraient se concentrer sur l'atténuation de l'effet du virus. Ils ne recommandent pas la fermeture des frontières ou de restreindre le trafic aérien.

Le 26 Avril 2009, le gouvernement chinois a annoncé que les visiteurs rentrant des régions touchées par la grippe qui ont connu des symptômes grippaux dans les deux semaines seraient mis en quarantaine.

Les compagnies aériennes américaines n'avaient pas apporté de changements majeurs au début de Juin 2009, mais ont continué des pratiques qui incluent la recherche de passagers présentant des symptômes de grippe, et l'utilisation de filtres à air pour s'assurer que les aéronefs ont été désinfectés.

Les masques n'étaient généralement pas fournis par les compagnies aériennes et le CDC n'a pas recommandé le port de masques par l'équipages .

Certaines compagnies aériennes non américaines, asiatiques pour la plupart, y compris Singapore Airlines, China Eastern Airlines , China Southern Airlines , Cathay Pacific et Mexicana Airlines , ont pris des mesures telles que le renforcement de nettoyage de la cabine, l'installation de filtres à air.

I. Méthode de détection dans les aéroports

Conformément aux Règlementations sanitaires internationales des événements de portée internationale, chaque pays a l'obligation d'assurer la prévention et le contrôle de gestion de cas épidémiques pour empêcher la propagation de la maladie à travers les frontières internationales.

De toute évidence, un grand besoin existe pour établir des mécanismes, processus,

Procédures et des outils d'aide au diagnostic qui soient efficaces, efficaces et qui ne nuisent pas sérieusement à la circulation dans les aéroports. Des questionnaires de dépistage classiques en matière de santé publique s'appuient

sur une série de questions visant à détecter les signes et les symptômes; toutefois ils pourraient être biaisés par la subjectivité des réponses.

L'idéal serait l'utilisation d'un outil d'évaluation impartial qui peut détecter de possibles symptômes de la grippe A H1N1. [57]

Un tel outil est la thermographie infrarouge, extrêmement utile, car elle permet de surveiller un grand nombre de personnes, en décelant l'existence de la fièvre ($T > 37,8 \text{ ° C}$) dans un court laps de temps, sans entraver la fluidité du trafic dans les lieux publics. L'imagerie thermique peut mesurer la température sans contact et est non invasive.

Les caméras infrarouges détectent le rayonnement infrarouge (au-dessus du rouge spectral) et le convertissent en température à l'aide des paramètres de compensation. la plupart

Les caméras infrarouges utilisées couramment dans le domaine aujourd'hui s'appuient sur des détecteurs microbolométriques. La plage spectrale idéale pour une caméra infrarouge pour de telles applications médicales est la gamme d'ondes infrarouge de 7,5 à 13 microns.

L'image produite par une caméra à imagerie thermique est bidimensionnelle et chaque point de l'image contient les données de température. D'une manière générale, afin de déterminer si la zone cible étudiée a une haute ou basse température, les températures froides sont représentés dans des couleurs sombres et les hautes températures dans des couleurs plus vives(cf image). Selon la norme ISO 13154 , le diagnostic à l'aide de caméras infrarouges peut être affecté par le manque de sensibilité (des individus infectés asymptomatiques ne peuvent pas être identifiés) ou de spécificité (par exemple,

les victimes d'un syndrome grippal peuvent ne pas être infectées par une souche pandémique). La période d'incubation est de deux jours, et les personnes infectées sont contagieuses 24 heures avant l'apparition des symptômes. Les autres maladies pandémiques potentielles ont incubation plus longue. En outre, certains voyageurs asymptomatiques pourraient devenir symptomatiques au cours de leur voyage, par conséquent l'efficacité de l'exploration pourrait être améliorée par l'adoption de mesures d'observation au cours des pré-embarquement, Voyage et processus d'atterrissage. Une politique de mesures de dépistage doit s'appliquer à tous les voyageurs entrants en provenance de zones touchées.

-Facteurs influant sur la mesure de la température

Les caméras infrarouges peuvent recevoir un rayonnement à partir d'un large éventail de sources autres que le visage humain qui est l'objet désiré dans un test de dépistage de la santé: des lampes lumineuses, des fours ou des chaudières à proximité, et des surfaces réfléchissantes. Toutes ces sources de rayonnement infrarouge peuvent affecter la précision de l'évaluation. Idéalement, l'opérateur de la caméra infrarouge a besoin d'une base : la compréhension des principes de thermographie.

Afin d'obtenir la mesure précise de la température du visage, plusieurs paramètres doivent être définis.

La valeur pour le corps humain dans des conditions sèches, de 0,98, et la valeur pour refléter un rayonnement dans le fond à 1,0.

-Détermination de la cible

La thermographie infrarouge est une technique de mesure de surface. Par conséquent, pour mesurer la température corporelle avec précision, nous devons déterminer quels sont les points sur le corps qui seront les plus représentatifs de la température corporelle. La température est habituellement prise dans ces zones:

a. Température rectale

b. température axillaire

c. Au sein du conduit auditif (membrane tympanique): Comme le montre cette figure, est pratiquement dans le corps, et à proximité de plusieurs artères qui se dirigent vers l'hypothalamus, lequel régule la température du corps, ce qui en fait l'un des meilleurs endroits pour mesurer la température. Mais avec une caméra infrarouge, nous ne voyons que l'extérieur du conduit auditif.

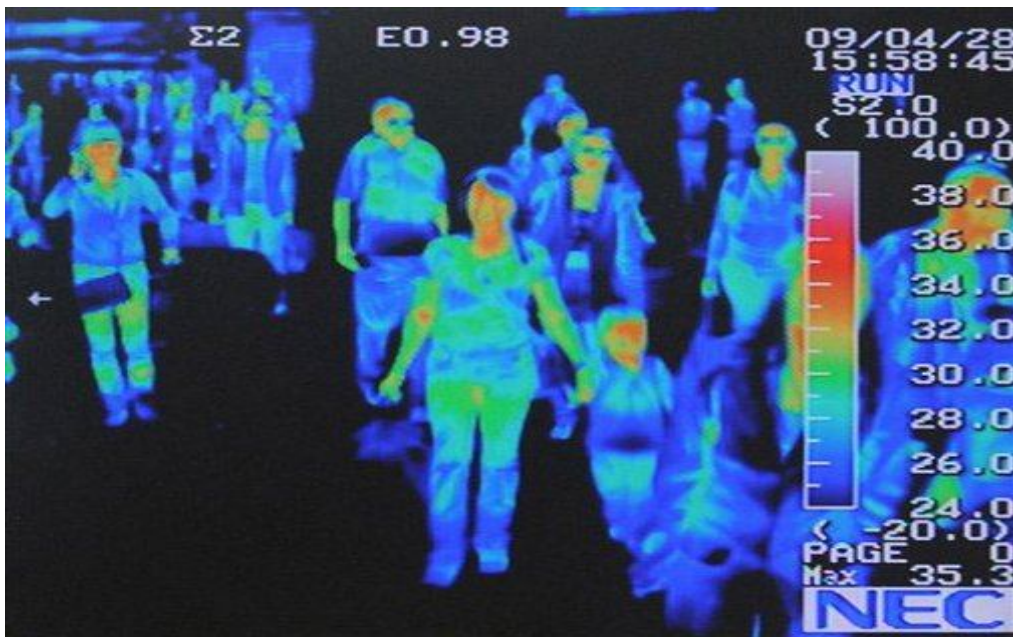
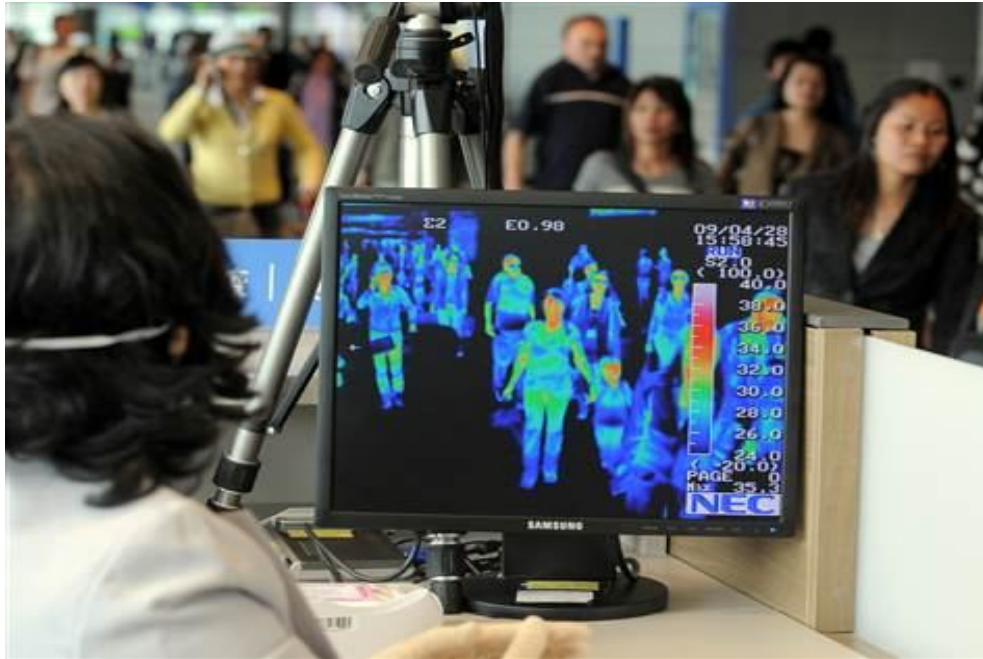
d. Coin de l'oeil: Cette zone est proche à la fois le cerveau et l'hypothalamus, avec un certain nombre d'artères et des vaisseaux sanguins. Elle est constamment irriguée, humide, et est un endroit idéal pour mesurer la température du corps bien que la taille de la cible est à seulement 5-6 mm.

C'est finalement le coin de l'œil qui a été choisi Pour inspecter rapidement les passagers à l'aide des caméras thermiques. [57]

-Vérification et de contrôle

Lorsque la température de l'oreille mesurée à l'aide d'un thermomètre,

la lecture est de 0,9 ° C à 1,0 ° C supérieure à celle de la caméra Infra-Rouge.[58],[57]



Figures 16 et 17 : Un agent de quarantaine sud-coréen surveille les passagers à l'aide d'un scanner thermique à l'aéroport international d'Incheon, à l'ouest de Séoul, le 28 Avril 2009.

J. logistique médico-administrative

Nous décrirons ici l'expertise du détachement médical du service de santé des forces armées royales marocaines au cours du Hajj, à propos de cas d'infection par le virus de la grippe A(H1N1) chez les pèlerins marocains.

Tout d'abord, il faut savoir que :

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a élaboré un plan de préparation à la grippe mondiale, qui définit les étapes d'une pandémie, décrit le rôle de l'OMS et fait des recommandations pour des mesures nationales avant et pendant une pandémie. Dans la révision de 2009 de la description des phases, l'OMS a retenu l'utilisation d'une approche en six étapes pour intégrer facilement de nouvelles recommandations et approches dans les plans de préparation et de riposte existants. [59] Le regroupement et la description des phases de pandémie ont été révisés pour les rendre plus faciles à comprendre, plus précises ; et basés sur des phénomènes observables. Les phases 1-3 en corrélation avec la préparation, y compris le développement des capacités et des activités de planification des interventions, tandis que les phases 4-6 signalent clairement la nécessité d'efforts d'intervention et d'atténuation. En outre, les périodes après la première vague pandémique sont élaborés pour faciliter les activités de relèvement après la pandémie.

Les phases sont définies ci-dessous. [59]

Dans la nature, les virus grippaux circulent continuellement chez les animaux, notamment les oiseaux. Bien que ces virus puissent théoriquement évoluer en des virus pandémiques, en phase 1, aucun virus circulant chez les animaux n'a été signalé à l'origine d'infections chez l'homme.

Dans la phase 2, un virus grippal animal circulant chez des animaux domestiques ou sauvages cause une infection chez l'homme, et est donc considéré comme une menace potentielle de pandémie.

Dans **la phase 3**, un virus animal ou animal-humain grippal réassorti cause des cas sporadiques ou de petits groupes de la maladie dans la population, mais n'entraîne pas de transmission d'humain à humain suffisante pour maintenir les flambées à l'échelon communautaire. Des transmissions d'humain à humain limitées peuvent se produire dans certaines circonstances, par exemple, quand il ya un contact étroit entre une personne infectée et un dispensateur de soins non protégé. Toutefois, une transmission limitée dans ces conditions très précises n'indique pas que le virus est parvenu au degré de transmissibilité entre humains nécessaires pour provoquer une pandémie.

La **Phase 4** se caractérise par une transmission d'humain à humain d'un virus grippal réassorti, capable de provoquer des «flambées à l'échelon communautaire». Tout pays qui soupçonne ou a vérifié un tel événement devrait consulter de toute urgence l'OMS afin que la situation puisse être évaluée conjointement et qu'une décision soit prise par le pays touché si la mise en œuvre d'une opération de confinement de pandémie rapide est garantie. La Phase 4 indique une majoration importante du risque de pandémie mais ne signifie pas nécessairement qu'une pandémie est une fatalité.

Phase 5 est caractérisée par la propagation d'homme à homme du virus dans au moins deux pays d'une Région de l'OMS. Alors que la plupart des pays ne seront pas touchés à ce stade, la déclaration de la phase 5 est un signal fort indiquant qu'une pandémie est imminente et que le temps de finaliser

l'organisation, la communication et la mise en œuvre des mesures d'atténuation prévues est courte.

La **Phase 6** , phase de pandémie, se caractérise par des flambées à l'échelon communautaire dans au moins un pays situé dans une autre région de l'OMS en plus des critères définis à la phase 5. La déclaration de cette phase indiquera qu'une pandémie mondiale est en cours.

Au cours de la **période post-pic** , le niveau de la maladie en cas de pandémie dans la plupart des pays réalisant une surveillance adéquate auront chuté en dessous des niveaux de pointe observé. La période post-pic signifie que l'activité pandémique semble décroître; Cependant, il n'est pas certain que d'autres vagues se produisent et les pays devront se préparer à une deuxième vague.

Le ministère de la santé au Maroc et les services de santé des Forces Armées Royales marocaines, ont assuré par leur détachement médical à la Mecque la prise en charge des pèlerins marocains ; en se concentrant sur les plans de prévention et de contrôle de la grippe pandémique.

En Novembre 2009, le Hadj a rassemblé plus de 3 millions de pèlerins en provenance du monde entier à une période où le virus A(H1N1) 2009 circule déjà intensément dans de nombreux pays. Dans la plupart des pays à majorité musulmane les pèlerins sont considérés comme des groupes prioritaires pour la vaccination A(H1N1)2009.

Le premier cas confirmé A(H1N1) 2009 en Arabie Saoudite a été rapporté en Juin 2009. Au 19 Novembre 2009, les autorités ont rapporté plus de 7 000 cas confirmés avec 81 décès. Les 4 premiers décès confirmés survenus pendant le

Hadj ont été rapportés le 21 novembre 2009 ; il s'agit de Pèlerins, en provenance d'Inde, du Maroc, du Nigeria, et du Soudan, qui n'ont pas été vaccinées [60]. .

Pour l'obtention des visas d'entrée pour la saison du Hadj en 2009, le Ministère de la santé d'Arabie saoudite a publié dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire les dispositions et recommandations suivantes :

Les personnes âgées de moins de 12 ans et de plus de 65 ans, celles souffrant de certaines maladies chroniques (maladies cardiaques, rénales, respiratoires ou neurologiques et diabète sucré), celles avec une immunodéficience acquise ou congénitale, celles ayant une très grande surcharge pondérale et les femmes enceintes sont les plus exposées au risque de contracter une forme sévère de la grippe pandémique A (H1N1) 2009. Il leur est donc recommandé de s'abstenir de faire le pèlerinage à la Mecque cette année (2009).

En ce qui concerne les vaccins contre la grippe saisonnière et contre la grippe pandémique (H1N1) 2009, les ambassades de l'Arabie Saoudite contacteront les autorités sanitaires dans tous les pays afin de connaître la disponibilité des vaccins pour le pèlerinage à La Mecque. Dans les pays où ces vaccins sont disponibles, les autorités compétentes exigeront une attestation de vaccination avant de délivrer les visas. Dans les pays où ils ne sont pas disponibles, les visas seront délivrés sous la responsabilité des autorités sanitaires du pays concerné.

* Ce sont les autorités sanitaires des pays d'origine qui sont chargées d'éduquer les pèlerins et de les conseiller sur les mesures sanitaires de base à prendre pour éviter la propagation des infections respiratoires et notamment celle de la grippe pandémique (H1N1) 2009 ; le respect des règles d'hygiène

personnelle, utilisation des gels antiseptiques pour les mains, port de masques dans les zones de grande affluence et les lieux publics et se laver fréquemment les mains à l'eau et au savon [61].

Les autorités sanitaires saoudiennes ont annoncé le renforcement de mesures visant à prévenir la propagation du nouveau virus dans les villes saintes de La Mecque et de Médine [62]. Ils ont multiplié les mesures de prévention et recommandé aux pèlerins de se faire vacciner contre la grippe A/H1N1. Outre une campagne de vaccination, des caméras thermiques ont été installées dans les aéroports et le port de Jeddah sur la mer Rouge, empruntés par les pèlerins. Quelque 15.000 médecins, agents paramédicaux et techniciens ont été mobilisés pour servir les pèlerins dans les Lieux Saints dotés de sept hôpitaux. En outre, l'Arabie Saoudite a « quatre laboratoires d'analyses pour dépister le virus H1N1 par la technique PCR » et a déployé des unités mobiles pour détecter d'éventuelles maladies contagieuses ou infectieuses.

Les ministres arabes de la santé sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé, se sont entendus sur une série de mesures préventives. Pas d'interdiction générale, mais des mesures ciblées ont été préconisées. Il s'agit d'interdire de pèlerinage les enfants de moins de 12 ans et les personnes âgées de plus de 65 ans, et tous ceux qui souffrent d'une maladie chronique. par exemple, «Quinze pour cent des passagers arrivés à l'aéroport du Caire pour se rendre en Arabie saoudite ont été empêchés de voyager parce qu'ils font partie de la classe d'âge, de moins de 25 ans et de plus de 65, à laquelle il est interdit d'effectuer le hajj.

Le Conseil musulman du Royaume-Uni (CMB) avait jugé utile de rappeler que l'hygiène et le contrôle des infections modernes faisaient «partie intégrante

des enseignements de l'islam». Le CMB a enjoint les personnes comptant se rendre en pèlerinage à La Mecque de «respecter un bon comportement d'hygiène personnelle, y compris une certaine "étiquette" en matière de toux, l'utilisation de gels antiseptiques pour les mains et des lavages fréquents des mains à l'eau et au savon». Le CMB précise que le fait que les musulmans ne consomment pas de porc ne les met pas à l'abri d'un virus responsable d'une grippe encore qualifiée de «porcine» [62].

Au Maroc, la grippe A (H1N1) a été au centre des préoccupations du détachement médical du service de santé des Forces Armées Royales et de l'équipe médicale du ministère de la santé. Une organisation du détachement médical marocain a été planifiée pour faire face à une épidémie de grippe A (H1N1). Cette délégation médicale est composée de spécialistes en maladies respiratoires et en réanimation, de médecins et personnel soignant ayant une formation sur la grippe A (H1N1). Une logistique médico-administrative (gants, masque FFP2, solution hydroalcolique, oseltamivir) a été fournie par l'Inspection du Service de Santé des Forces Armées Royales et du Ministère de la Santé Publique pour apporter l'assistance médicale nécessaire.

Tous les pèlerins ont été vaccinés, soit au Maroc (26 000 pèlerins), soit en Arabie Saoudite (1301 pèlerins). Les carnets de vaccinations faisant foi. Il n'y a pas eu de défiance vis-à-vis du vaccin. Une fiche de recueil des effets indésirables de la vaccination a été étudiée pour les recueillir et les notifier. Le personnel militaire médical et paramédical des villes de Makkah et Médine ont tous été vaccinés hormis 6 personnes pour raisons de santé. Les effets indésirables de ce vaccin chez le personnel ont été mineurs : fièvre, vertiges, frissons réversibles en 48 heures sous paracétamol.

Une cellule épidémiologique mixte civile et militaire a été constituée. Elle était composée d'une équipe de supervision et d'une équipe mobile. Les fiches de suivi épidémiologique ont été distribuées dans les centres de santé. Le but étant de recueillir les informations à caractère épidémique de grippe A(H1N1) dans les centres de santé des villes de Makkah, Médine et à l'aéroport de Jeddah. Des chambres d'isolement ont été scellées par les autorités sanitaires saoudiennes dans chaque hôtel de pèlerins marocains.

Du point de vue clinique, la cellule de régulation médicale composée de médecins pneumologues et réanimateurs a mis en place un questionnaire de recueil des symptômes de la grippe A(H1N1). Celui-ci a été remis aux médecins du détachement médical marocain. Il a permis de classer les patients en « cas possible » et les cas avec détresse vitale qui ont été évacués en urgence par ambulance médicalisée « H1N1 » dans les services spécialisés des hôpitaux saoudiens. Six patients infectés par le virus A (H1N1) ont présenté une fièvre à l'arrivée à l'aéroport de Jeddah. Ces patients ont été pris en charge par les autorités sanitaires de l'aéroport et les cas avec détresse vitale ont été hospitalisés à l'hôpital universitaire de Jeddah.

C'est ainsi que les pèlerins marocains ayant présenté une sérologie positive ont eu un traitement antiviral par oseltamivir et une surveillance médicale et épidémiologique. Leur évolution a été globalement favorable, à l'exception de la patiente âgée de 65 ans porteuse d'un carcinome bronchique avec métastases multiples qui est décédée d'une hypoxémie profonde ne répondant pas aux interventions thérapeutiques traditionnelles, alors que la sérologie H1N1 s'était négativée après traitement par oseltamivir. Nous pouvons en déduire que cette

évolution défavorable est liée aux tares présentées par la patiente, puisque sa sérologie s'est négativée.

La délégation médicale marocaine a donc respecté à la lettre les conditions et les mesures de prévention contre la grippe A (H1N1) exigées par les autorités sanitaires Saoudiennes.



CONCLUSION

La grippe H1N1 est une affection contagieuse des voies respiratoires qui provoque des symptômes semblables à ceux de la grippe saisonnière.

La grippe H1N1 est causée par un virus. Le sous-type, ou souche, le plus commun est le virus de l'influenza H1N1 de type A, lequel a causé une infection parmi la population. Les lettres H et N du nom donné au sous-type du virus correspondent aux protéines à la surface du virus□; elles servent à distinguer les différents sous-types.

L'influenza se propage de personne à personne lorsque le virus entre dans le corps par les yeux, le nez ou la bouche. La toux et les éternuements répandent les germes dans l'air, lesquels peuvent être respirés par les autres personnes.

Suite à l'ampleur que prend cette maladie, dans un communiqué du 11 juin 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a relevé le niveau d'alerte pour la nouvelle grippe A/H1 N1. En effet, le passage en phase 6 confirme la situation de pandémie, caractérisée par une circulation active du virus dans au moins deux régions du monde.

La grippe A(H1N1) a été au centre des préoccupations du détachement médical du service de santé des Forces Armées Royales et de l'équipe médicale du ministère de la santé, en raison du pèlerinage annuel à la Mecque, qui était favorable à la propagation du virus.

Toutefois, Les autorités saoudiennes ont mis en place des mesures préventives qui ont été respectées à la lettre par la délégation marocaine.



Résumé

RESUME

Titre : Grippe A H1N1 à la Mecque en 2009: prise en charge des pèlerins Marocains

Mots clés : grippe AH1N1, pandémie, sérologie, Tamiflu (oseltamivir)

Auteur : DIEKOUADIO ARIEL FABRICE BASILE

Au cours de l'année 2009, l'apparition d'une nouvelle souche de virus grippal AH1N1 A été responsable d'une pandémie. La grippe AH1N1 a alors été au centre des préoccupations, lors du pèlerinage à la Mecque au cours de la même année, du détachement médical du Service de Santé des Force Armées Royales.

Méthodes

Une cellule épidémiologique a été constituée. Elle était composée d'une équipe mobile et d'une équipe de suppression. Tous les pèlerins ont été vaccinés. Ensuite, un questionnaire de recueil des symptômes de la grippe AH1N1 a été mis en place dans les centres de santé.

Cela a permis de classer les « cas possibles » et les « cas avec détresse vitale » qui ont été évacués en urgence par ambulance médicalisée dans les services spécialisés des hôpitaux saoudiens.

Résultats

Nous rapportons les résultats d'une série des cas de six pèlerins marocains qui ont présenté une fièvre à l'aéroport de Jeddah, et qui ont été diagnostiqués porteurs de la grippe AH1N1, par la technique de PCR. Les patients ont répondu favorablement au traitement par le Tamiflu, excepté une patiente âgée de 75 ans, porteuse d'un carcinome bronchique avec métastases multiples, et hypertendue. Bien que sa sérologie AH1N1 s'est négativée après le traitement antiviral, elle est décédée suite à une détresse respiratoire aigue. Les différentes tares (HTA, néoplasie pulmonaire, âge avancé) ont été retenus comme cause du décès.

En conclusion, tous les patients ont bénéficié des mesures recommandés par les experts de l'OMS. Ils ont suivi un traitement antiviral par le Tamiflu (oseltamivir) et ont eu ne surveillance épidémiologique.L'évolution a été favorable. La délégation médicale du service de santé des FAR a donc respecté les conditions de prévention contre la grippe AH1N1

ABSTRACT

Title: Influenza A (H1N1) in Mecca: support of Moroccan pilgrims

Key words: Influenza A (H1N1), epidemic, serology, oseltamivir

Author: DIEKOUADIO ARIEL FABRICE BASILE

During the pilgrimage to Mecca in 2009, the influenza A (H1N1) outbreak was a central concern for the Medical Detachment Unit of the Department of Health of the Royal Moroccan Armed Forces.

An epidemiological cell was established, which consisted of a supervisory team and a mobile team. Epidemiological monitoring forms were distributed to health centers. Patients were classified as having “possible” or “life-threatening” cases of infection. The latter were evacuated by ambulance to specialized emergency departments of Saudi hospitals. The side effects of the vaccine were collected on a data sheet and further analyzed and studied by the epidemiological cell.

All pilgrims were vaccinated in Morocco or in Saudi Arabia. There was no distrust in the vaccine. Five Moroccan pilgrims were virologically confirmed as infected with the virus. One patient, aged 65 and presenting with a bronchial carcinoma with multiple metastases, died of profound hypoxemia. She was unresponsive to traditional therapeutic interventions, and her serology was negative for influenza A (H1N1) infection after treatment with oseltamivir. All other patients had a favorable outcome.

The goal was to gather epidemiological data on influenza A (H1N1) from health centers in the cities of Mecca and Medina and from the airport in Jeddah. The influenza A (H1N1) infection emerged as a major cause of acute respiratory failure, requiring mechanical ventilation.

All patients benefitted from the measures recommended by the World Health Organization (WHO) experts and received treatment with oseltamivir and epidemiologic surveillance. Most patients had a favorable outcome.

ملخص

العنوان: الأنفلونزا (H1N1) A في مكة المكرمة : دعم الحجاج المغاربة
الكلمات الرئيسية: الأنفلونزا (H1N1) A، وباء، الأمصال، الأوسيلتاميفير
الكاتب: اربيل فبريس بازيل ديكواديو

أثناء الحج إلى مكة المكرمة في عام 2009، كان الأنفلونزا (H1N1) A اندلاع الشغل الشاغل لوحدة المفزة الطبية من وزارة الصحة للقوات المسلحة الملكية المغربية تأسست خلية بائية، الذي يتألف من فريق الإشراف وفريق النقل. تم توزيع استمارات المراقبة الوبائية للمراكز الصحية. تم تصنيف المرضى على أنها "ممكنة" أو حالات "مهدة للحياة" العدوى. وتم إجلاء هذا الأخير بواسطة سيارة إسعاف إلى أقسام الطوارئ في المستشفيات المتخصصة السعودية. تم جمع الآثار الجانبية للقاح على ورقة البيانات وزيادة تحليل ودراسة من قبل خلية بائية .

تم تطعيم جميع الحجاج في المغرب أو في المملكة العربية السعودية. لم يكن هناك انعدام الثقة في اللقاح. تم تأكيد خمس الحجاج المغربية فيروسيا أنه مصاب بالفيروس. مريض واحد، تتراوح أعمارهم بين 75 وعرض مع سرطان الشعب الهوائية مع نقائل متعددة، توفي من نقص الأكسجة الشديد. وقالت إنها لا تستجيب للتدخلات العلاجية التقليدية، وكان لها الأمصال السلبي للأنفلونزا (H1N1) A العدوى بعد العلاج مع الأوسيلتاميفير. كان جميع المرضى الآخرين نتيجة إيجابية .

وكان الهدف هو جمع البيانات الوبائية على الأنفلونزا (H1N1) A من المراكز الصحية في مدن مكة المكرمة والمدينة المنورة من وإلى المطار في جدة. ظهرت انفلونزا (H1N1) A عدوى باعتباره سببا رئيسيا للفشل للجهاز التنفسي الحاد، وتتطلب التهوية الميكانيكية .

استفاد جميع المرضى من التدابير الموصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO) الخبراء وتلقى العلاج مع الأوسيلتاميفير والمراقبة الوبائية. وكان معظم المرضى نتيجة إيجابية.



Bibliographie

- [1]. **F. Mahassin, S. Jauréguiberry, G. Monsel, E. Caumes, F. Bricaire.** Grippe A (H1N1) 2009. Revue générale. Antibiotiques (2010) 12, 235-242
- [2]. **INVS | Le Hadj 2009 dans le contexte de la pandémie grippale A(H1N1) 2009.**
Available from:
http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_hadj_et_h1n1_nov_2009.pdf.
- [3]. **Jean- Louis Vincent.** Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence, © Springer Verlag France, Paris, 2005
- [4]. **Lozano, R** (15 December 2012). "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.". *Lancet* 380 (9859): 2095–128.
- [5]. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II : a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 818-29
- [6]. **Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, et al.** Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2009 déc 31;361(27):2619-2627.
- [7]. **Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, et al.** The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science.* 2009 oct 30;326(5953):729-733.
- [8]. **Taubenberger JK, Morens DM.** 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infect. Dis.* 2006 janv;12(1):15-22.

- [9]. OMS | Grippe aviaire: évaluation du risque de pandémie [Internet].
[cité 2011 avr 26]; Available from:
http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/fr/index.html
- [10]. **Brasseur JW.** Pandemic influenza: a brief history and primer. JAAPA. 2007 janv;20(1):24-28.
- [11]. **Fouchier R.A.M., Munster V., Wallensten A. et al.** Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls', (2005). Paru dans J. Virology vol. 79, no 5, p. 2814-22.
- [12]. **Matsuzaki, Y; Sugawara K; Mizuta K; Tsuchiya E; Muraki Y; Hongo S; Suzuki H; Nakamura K.** "Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998".(2002) J Clin Microbiol 40 (2): 422–9.
- [13]. **Lynch JP, Walsh EE.** "Influenza: evolving strategies in treatment and prevention". (2007) Semin Respir Crit Care Med 28 (2): 144–58.
- [14]. **Specter, S. et al.**, Clinical Virology Manual (fourth edition), ASM Press, 2009, pp. 209-210,
- [15]. **Suzuki, Y.** "Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses"(2005), Biol Pharm Bull 28 (3): 399-408.

- [16]. **Bouvier NM, Palese P** , "The biology of influenza viruses" Vaccine, 2008 – Elsevier, 26: D49–D53
- [17]. **Wagner, R; Matrosovich M; Klenk H.** "Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. Rev. Med. Virol. 2002; 12: 159–166.
- [18]. **Hilleman, M.** "Réalités et énigmes de la grippe virale humaine: pathogenèse, l'épidémiologie et de contrôle". (19 Août 2002). vaccins 20 (25-26): 3068-87.
- [19]. **Richards S.** "Flu blues". Nurs Stand 2005, 20(8):26-27.
- [20]. **Pr Enrique Casalino :** Rapport du Comité d'experts du COREB: 14/12/2010
Available on :
http://www.sfm.ufr.fr/formation/mise_au_point/voir/?id=14
- [21]. **Jérôme Chevillotte.** La revue de l'infirmière .Vol 58, N° 156 - décembre 2009, p. 13
- [22]. **P Villegas,** « Viral diseases of the respiratory system », Poult Sci, vol. 77, no 8, 1998, p. 1143–5
- [23]. Recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 12 août 2009
- [24]. **Sundar S. Shrestha, David L. and al.**"Estimating the Burden of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010)". *Clinical Infectious Diseases.* (2011). 52 : S75–S82..

- [25]. **Chen MIC, Lee VJM, Lim W-Y, Barr IG, Lin RTP, Koh GCH, et al.** influenza A(H1N1) séroconversion rates and risk factors among distinct adult cohorts in Singapore. JAMA. 2010 14;303(14):1383-1391.
- [26]. **Rothberg, MB; Haessler, SD** ."Les complications de la grippe saisonnière et pandémique." Critical Care Medicine ; (2010). ;38 (Suppl 4): e91-7.
- [27]. **Mercat, J-C.M. Richard, A. Combes, J. Chastre, J.D. Ricard, D. Dreyfuss, L. Brochard** SDRA lié à la grippe A (H1N1)-2009
Recommandations pour l'assistance respiratoire
Pour le Réseau de Recherche en Ventilation Artificielle (REVA)
- [28]. **Meyrick B.**« Pathology of the adult respiratory distress syndrome » Crit Care Clin. 1986;2(3):405-28.
- [29]. **J.-C. Chevoleta, D. Tassauxa, b, P. Jollieta, J. Pugina.** Acute respiratory distress syndrom. October 2004; Volume 1, Issue 4, Pages 143–186.
- [30]. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al.** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med 1994;149: 818-24.
- [31]. **Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 : 347-54

- [32]. **Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G.** High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis* 1988 ; 137 : 1159-64.
- [33]. **Hickling KG, Henderson S, Jackson R.** Low mortality as-associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990 ; 16 : 372-7.
- [34]. **Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L.** The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 1988 ; 94 : 103-7.
- [35]. **Gattinoni L, Tognoni G, Brazzi L, Latini R.** Ventilation in the prone position. The prone-supine study collaborative group [letter]. *Lancet* 1997; 350 : 815.
- [36]. **Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al.** A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 1233-9
- [37]. **Meduri GU.** Levels of evidence for the pharmacologic effectiveness of prolonged methylprednisolone treatment in unresolving ARDS. *Chest* 1999 ; 116 : 116S-8S.
- [38]. **Adhikari N, Granton JT.** Inhaled nitric oxide for acute lung injury: no place for NO? *JAMA*. 2004;291(13):1629-31.

- [39]. Atelier: « Thérapeutiques antivirales de la grippe A/H1N1 : État des connaissances et questions de recherche »
avec AFSSAPS, Sociétés savantes, CLCG - 5 Novembre 2009
- [40]. **Schultze V et al.** Safety of MF59™ adjuvant. *Vaccine* 2008; 26 : 3209-22.
- [41]. **Vesikari T et al.** Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF 59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28 : 563-71.
- [42]. **Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P** Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 Influenza 2009. *Eurosurveillance* 2009 Aug 20; 14 : 33.
- [43]. **Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al** H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 ;374 :451-8.
- [44]. **Bhat N, Wright JG, Broder KR.** Influenza- associated deaths among children in the United States, 2003- 2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
- [45]. **Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr, Griffin MR.** The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.
- [46]. **Carrat F, Flahault A, Boussard E, Farran N, Dangoumau L, Valleron AJ.** Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/1996 epidemic. *J Epidemiol Comm Health* 1998; 52 Suppl 1: 32S-38S.

- [47]. **Shannon S.; Louie J.; Siniscalchi, A.; Rico E.; Richter D.; Hernandez R.** Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection -United States, April-August 2009. MMWR September 4, 2009 / 58(34);941-947.
- [48]. **Anthony E. Fiore, Timothy M. and al.**
Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); MMWR, August 6, 2010 / 59(RR08);1-62.
- [49]. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v 2 octobre 2009
- [50]. **Skowronski DM, De Serres G.** Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy ? Vaccine (2009) ,27(35):4754-70
- [51]. **Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ et al.** Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. N Engl J Med. 2010 ; 7;362(1):27-35.
- [52]. **Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al.** Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006207.

- [53]. **Grayson ML, Melvani S, Druce J et al.** "Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers". *Clin. Infect.* (February 2009). *Dis.* 48 (3): 285–91..
- [54]. **Loeb M, Dafoe N, Mahony J et Als.** Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: A randomized trial [archive], *JAMA* 2009;302:1865-1871
- [55]. **Cowling BJ, Kwok-Hung Chan, Fang V,** Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households [archive], *Ann Int Med*, 2009;151:437-446
- [56]. **Aledort JE, Lurie N, Wasserman J, Bozzette SA .** "Non-pharmaceutical public health interventions for pandemic influenza: an evaluation of the evidence base". *BMC Public Health* (2007). 7: 208.
- [57]. **Juan C. Hidalgo B.** Detecting A H1N1 in Tocumen International Airport in PanamaIng. , 2009
- [58]. **Cronholm, M.** Geometry effects: hedging your bet on emissivity. *Inframation* 2003.Proceedings vol.4, pp 55-68.
- [59]. **Gangurde H H, Gulecha V S, Borkar V S, Mahajan M S, Khandare R A, Mundada A S.** Swine Influenza A (H1N1 Virus): A pandemic disease. *Syst Rev Pharm* 2011;2:110-24
- [60]. **Memish Z.A., McNabb S.J., Mahoney F., Alrabiah F., Marano N., Ahmed Q.A. et al.** Establishment of public health security in Saudi Arabia for the 2009 Hajj in response to pandemic influenza A H1N1. *Lancet.* 2009; 374:1786-91.

- [61]. Relevé épidémiologique hebdomadaire. OMS. 2009, 84, No. 46, 477–484.
- [62]. **Jean-Yves Nau**. L'ombre portée de l'A (H1N1) sur La Mecque. Rev Med Suisse 2009; 5:1684

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 وشر في جاعلا 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 .

**الأنفلونزا A (H1N1) في مكة المكرمة في 2009:
دعم الحجاج المغاربة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: اربيل فبريس بازيل ديبكواديو

المولد في: 14 أبريل 1986 بأبيدجان (ساحل العاج)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأنفلونزا A (H1N1) – وباء – الأمصال – الأوسيلتاميفير.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: سمير سياح
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: زكرياء بلخدير
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: عبد الواحد بايت
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: خليل أبو العلاء
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: ياسين سخسوخ
أستاذ في الأحياء الدقيقة