



HAL
open science

Grippe : quel impact sur la grossesse ?

Laura Scorletti

► **To cite this version:**

Laura Scorletti. Grippe : quel impact sur la grossesse?. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03012666

HAL Id: dumas-03012666

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012666>

Submitted on 18 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



École de Maïeutique

GRIPPE : QUEL IMPACT SUR LA GROSSESSE ?

Présenté et publiquement soutenu

Le 8 avril 2020

Par

SCORLETTI Laura

Née le 22 février 1996

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme
Année universitaire 2019/2020 (Promotion 2016/2020)

Membres du jury :

- BALZING Marie-Pierre, Sage-femme enseignante (Directrice de mémoire)
- BOISSIER Estelle, Sage-femme enseignante
- PONS Anne-Laure, Sage-femme

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

École de Maïentique

GRIPPE : QUEL IMPACT SUR LA GROSSESSE ?

SCORLETTI Laura

Née le 22 février 1996

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Année universitaire 2019-2020

Validation 1^{ère} session 2020 : oui non

Mention : Félicitations du Jury

Très bien

Bien

Assez bien

Passable

Validation 2^{ème} session 2020 : oui non

Mention :

GRIPPE : QUEL IMPACT SUR LA GROSSESSE ?

Revue de la littérature

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Marie Pierre BALZING enseignante de l'EU3M, pour son aide tout au long de la réalisation de ce travail, ses conseils et son accompagnement au sein de l'EU3M.

Merci à ma famille de m'avoir soutenue et d'avoir été présente pendant toutes ces années.

Je remercie également mes amies d'avoir été là pendant ces 4 années d'études.

SOMMAIRE

- I. Introduction à l'étude pages 1-4
- II. Matériels et méthode pages 5-9
- III. Résultats pages 10-25
- IV. Analyse et discussion pages 26-39
- V. Conclusion pages 40-41
- VI. Bibliographie pages 42-48
- VII. Annexes
- Résumé

I. Introduction à l'étude

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la grippe saisonnière est une infection virale aiguë provoquée par un virus grippal : Influenzae. Il existe 3 types de grippe saisonnière A, B et C. Les virus grippaux de type A se subdivisent en sous-types dont A(H1N1) et A(H3N2) qui circulent actuellement chez l'homme. Ils sont à l'origine de pandémies. Le type B est le plus fréquent, et est responsable d'épidémies. Le type C, provoque seulement des symptômes proches du rhume, et n'est pas source d'épidémies (1)(2).

La période d'incubation est d'environ un à trois jours. La grippe saisonnière se caractérise par l'apparition brutale d'une forte fièvre (température > 37,8°), d'un syndrome grippal (myalgie, arthralgie, malaise), de symptômes ORL (rhinorrhée, obstruction nasale, rhinopharyngite), et de symptômes respiratoires (toux sèche, dyspnée). La plupart des sujets guérissent en une semaine sans avoir besoin de traitements médicaux (3). Cependant, la grippe est très contagieuse, car elle se propage très rapidement par l'intermédiaire de la salive émise dans l'air lorsque les personnes parlent, toussent ou éternuent. Également, la transmission se fait par le biais des mains, et des objets souillés (2).

Dans les climats tempérés, les épidémies saisonnières surviennent principalement au cours de l'hiver, tandis que dans les régions tropicales, la grippe peut apparaître tout au long de l'année, avec des flambées épidémiques plus irrégulières. L'OMS estime qu'elle entraîne entre 3 et 5 millions de cas graves, et 290 000 à 650 000 décès par an dans le monde. Les hospitalisations et les décès surviennent principalement dans les groupes à hauts risques (personnes âgées, malades chroniques, personnes obèses, enfants en bas âge, femmes enceintes). En France, la grippe touche chaque année entre 2 et 8 millions de personnes, selon le Groupe d'expertise et d'information sur la grippe, et provoque entre 10000 et 13000 morts (4). De manière générale, les épidémies peuvent être responsables de désorganisations de la vie économique et sociale du fait du taux d'absentéisme au travail. Selon l'intensité de l'épidémie, le coût en médecine ambulatoire, en France, varie entre 230 et 840 millions d'euros. L'impact médico-économique des épidémies de grippe en France varie en fonction des années et des virus en circulation (5).

La grippe chez la femme enceinte peut être particulièrement grave. Cette sévérité est probablement liée aux modifications physiologiques de la grossesse :

- d'une part à cause de l'adaptation du système immunitaire à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus entraînant une baisse de l'immunité cellulaire,
- d'autre part en raison de modifications au niveau des systèmes cardiovasculaires et respiratoires entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque et de la consommation d'oxygène responsables d'une diminution de la capacité pulmonaire, du fait de l'ascension du diaphragme et de la réduction des volumes de réserve expiratoire (6). Ces modifications majorent le risque d'hypoxémie en cas de pneumopathie grippale. Le nombre de femmes enceintes atteintes par le virus de la grippe au cours de la grossesse est mal connu. Les quelques données disponibles suggèrent une incidence comprise entre 5 et 22 %, contre 5 à 10 % dans la population générale (7).

Il est démontré qu'en cas de grippe, le risque de formes graves et de décès est plus élevé chez les femmes enceintes que dans la population générale. En effet, le risque d'hospitalisation pour symptômes respiratoires au cours des épidémies de grippe saisonnière, est plus élevé chez les femmes enceintes que chez les femmes en post-partum. Elles sont également plus sujettes à partir du deuxième et troisième trimestre de la grossesse à un risque accru de complications cardiovasculaires. Des études qui font suite à la pandémie de 2009, mettent aussi en avant un nombre élevé d'hospitalisations en réanimation pour des complications respiratoires graves nécessitant des thérapeutiques agressives. Également, un excès de prématurité a été noté, avec un taux de 30% par rapport à celui de 13% retrouvé dans la population générale (3)(8).

Pour lutter contre le virus, la protection la plus efficace est la vaccination. Le haut conseil de la santé publique a publié en 2012 un avis relatif à l'actualisation de la vaccination : il recommande que soient vaccinées contre la grippe saisonnière les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse, car elles font partie des patientes fragiles, à risque de complications. Le vaccin est pris en charge par l'assurance maladie. De plus, une vaccination maternelle dans la deuxième partie de la grossesse, procure des taux d'anticorps protecteurs dûs au passage transplacentaire des anticorps spécifiques de la grippe, chez les enfants pendant au moins leurs six premiers mois de vie extra-utérine (6).

La sage-femme joue un rôle majeur dans la vaccination, depuis l'arrêté du 8 janvier 2016 : elle est autorisée à pratiquer la vaccination contre la grippe chez la femme enceinte, son entourage et l'entourage de l'enfant. Elle tient également un rôle majeur dans le suivi prénatal, la prévention et l'information auprès des patientes (9)(10). La vaccination est donc un enjeu de santé publique.

Cependant, l'enquête nationale périnatale de 2017, démontre que la couverture vaccinale de femmes enceintes vaccinées est de 7% seulement (11) (12) (13). Ce taux pourrait s'expliquer par un manque de connaissances, d'informations des professionnels de santé, une méfiance vis-à-vis des autorités de santé, de l'industrie du médicament (scandales médiatisés), la disparition des maladies infectieuses des pays industrialisés, une atteinte aux libertés individuelles avec l'obligation de la vaccination, et la peur des effets indésirables des adjuvants (14).

Un mémoire qualitatif réalisé par Caroline Pemp sur la vaccination antigrippale pendant la grossesse et les freins émis par les sages-femmes de consultations prénatales, montre également un manque de sensibilisation de la part des professionnelles ne réalisant pas l'information sur la grippe et sa protection de façon systématique, et un manque d'informations claires et scientifiques, jugées difficilement accessibles, tant sur cette vaccination antigrippale que sur l'ensemble des vaccinations (15).

Pourtant, des études montrent que la vaccination antigrippale est sûre et efficace. De plus, les vaccins sont inactivés et ne comportent pas d'adjuvants (16). Par exemple, une étude rétrospective (du 1er juillet 1998 au 30 juin 2003) a été effectuée dans une grande clinique multispécialisée de Houston, au Texas (USA). Les taux de vaccinations ont été calculés et les résultats de la grossesse ont été comparés entre une cohorte de femmes en bonne santé qui ont reçu le vaccin antigrippal et un groupe témoin de femmes en bonne santé non vaccinées (les femmes étaient appariées par âge, mois d'accouchement et type d'assurance médicale). Aucun événement indésirable grave n'est survenu dans les 42 jours suivant la vaccination. Également, il n'y avait pas de différence entre les groupes dans l'issue de la grossesse (y compris l'accouchement par césarienne et l'accouchement prématuré) et les conditions médicales du nourrisson de la naissance à 6 mois (17).

Le problème général constaté est que peu de femmes enceintes se font vacciner contre la grippe pendant la grossesse, et de nombreuses études démontrent un taux élevé de morbidités et mortalités associées.

De ce constat, découle la question de recherche suivante : quels sont les pronostics materno-fœtal et obstétrical des patientes enceintes atteintes de grippe saisonnière ?

Pour pouvoir répondre à cette question l'objectif principal sera de décrire les pronostics maternel-fœtal et obstétrical des patientes enceintes atteintes de grippe saisonnière.

Ce travail s'appuie sur une recherche bibliographique, et sera présenté sous la forme IMRAD : introduction à l'étude, matériels et méthodes, résultats, analyse et discussion.

II. Matériels et Méthode :

L'objectif principal de ce travail est de décrire les pronostics maternel-fœtal et obstétrical des patientes enceintes atteintes de grippe saisonnière. Afin de pouvoir y répondre, il a été mené une étude bibliographique.

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été interrogées : Google Scholar et PubMed Embase. Une recherche de proche en proche a également été réalisée, à partir des références bibliographiques sélectionnées, afin d'obtenir une recherche bibliographique la plus exhaustive possible.

Les mots-clés utilisés et également traduits en anglais ont été : grippe*grossesse, pronostic maternel, fœtal et obstétrical, vaccination. De plus, différentes associations entre ces mots-clés ont été utilisées : grippe*grossesse, pronostic et grippe*grossesse, vaccination en français et en anglais.

Les critères d'inclusion ont été :

- articles publiés en français et anglais
- articles traitant du sujet
- articles publiés après 2011

Les critères de non-inclusion ont été :

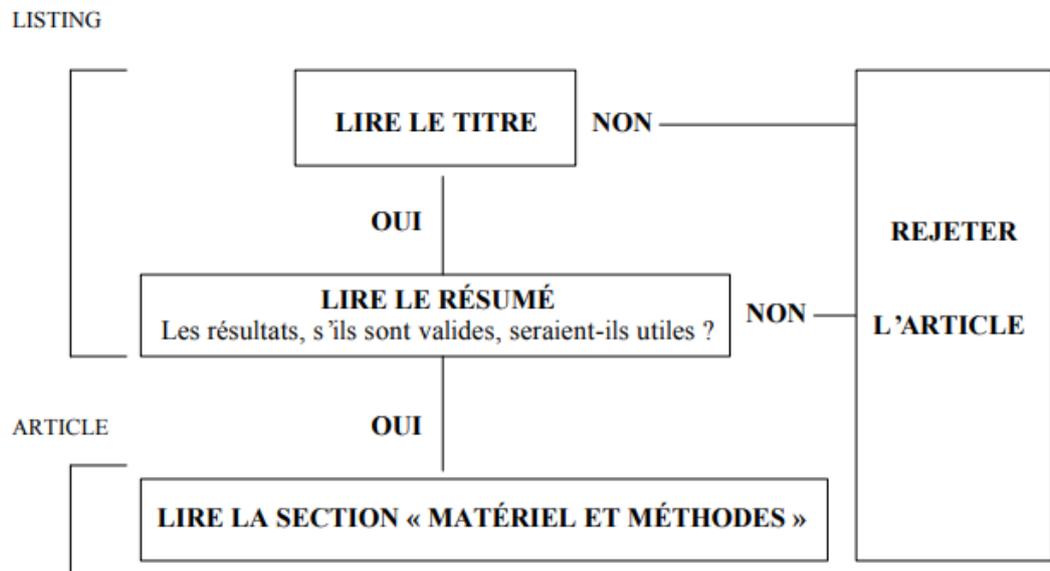
- les articles publiés dans une langue autre que le français ou l'anglais
- les articles antérieurs à l'année 2011.

Les critères d'exclusion ont été :

- les articles ne traitant pas du sujet, et ne comprenant pas les mots clés

La période de recueil et d'analyse des articles retenus s'est étendue d'octobre 2018 à décembre 2019. La période de recherche comprenait des articles de 2011 à 2019. Au début, la période s'étendait de 2013 à 2019, mais ayant trouvé un article intéressant sur l'association entre schizophrénie et grippe chez la femme enceinte, celui-ci a été rajouté au recueil de données.

Les articles ont d'abord été sélectionnés avec la grille de première procédure de lecture, ce qui a permis d'effectuer une première sélection. Une seule réponse négative a fait rejeter l'article.



Les premières étapes de la sélection d'un article scientifique (18).

Afin de garder uniquement l'information valide et utilisable, une deuxième procédure a été utilisée. Il s'agit d'appliquer le principe de « lecture critique », qui a été réalisé à l'aide de la grille d'analyse des articles de la littérature proposée par la HAS (Annexe I).

Après interrogation des deux bases de données par les séries de mots-clés cités précédemment, il a été obtenu un certain nombre de résultats qui, après application des critères d'inclusion, et de non-inclusion, a permis d'obtenir un total de 16 articles retenus.

Les diagrammes de flux suivants présentent les résultats de la recherche bibliographique en fonction de la base de données consultée.

Base de données : Pubmed

Mots clés : Influenza*Pregnancy

Après application des critères d'inclusion, non inclusion et exclusion



846 articles



Après utilisation de la grille rapide de lecture

Retenus : 11 dont 2 proche en proche

Exclus : 30 (4 payants (entre 5 et 20 dollars), pas en relation avec thème)

Base de données : Google Scholar

Mots clés : pronostic grippe*grossesse

Après application des critères d'inclusion, non inclusion et exclusion



786 articles



Après utilisation de la grille rapide de lecture

Retenus : 5 dont 2 proche en proche

Exclus : 34 (6 payants, pas en relation avec thème).

Les 16 articles sélectionnés sont présentés chacun sous forme de tableaux récapitulatifs, donnant une vision synthétique de l'étude et facilitant la compréhension du lecteur.

Pour chaque article analysé, il a été retenu :

- l'année de publication
- le nom de l'auteur
- la référence bibliographique
- le nom de la revue
- le type de l'étude menée
- l'objectif de l'étude
- les caractéristiques de la population
- les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion si présents
- le ou les critères de jugement si présents
- les principaux résultats
- les biais de l'étude
- le niveau de preuve déterminé par le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES (Annexe II).

1. Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
<p>Ida Laake , Gro Tunheim, Anna Hayman Robertson, Olav Hungnes, Kristian Waaen, Siri E. Håberg, Siri Mjaaland and Lill Trogstad</p> <p>2018</p> <p>BMC Infectious Diseases</p>	<p>Etudier la grippe maternelle, le risque de pré-éclampsie, de naissances défavorables chez les femmes enceintes non vaccinées.</p>	<p>Étude de cohorte</p>	<p>Etude NorFlu : 4 hôpitaux.</p> <p>Recrutement pendant les semaines de grossesse 28-40, de février 2010 à septembre 2010.</p> <p>N : 3 201 femmes (60,0%) ont accepté de participer.</p> <p>Majorité des participantes enceintes au premier ou au deuxième trimestre de la pandémie.</p> <p>N : 1291 patientes d'une autre cohorte ont également participé (Norwegian Mother and Child Cohort Étude).</p> <p>Exclusions : N : 2738 patientes Causes : questionnaires non remplis, débuts de grossesses inconnus, grossesses gemellaires, informations manquantes sur le tabagisme, femmes ayant la grippe avant grossesse.</p>	<p>Laboratoire : Test inhibition de hémagglutination (HI) ≥ 10</p>	<p>-37 cas de pré éclampsie, -41 naissances prématurées, - 103 petits poids pour âge gestationnel (PAG).</p> <p>Faible proportion (1,3%) des cas hospitalisés.</p> <p>Aucune association significative entre la grippe et le risque de pré-éclampsie (OR 1.44 IC à 95% 0.64-3.26).</p> <p>-Prématurité (OR 0.77 IC 95% 0.32-1.88) -PAG (OR 1.35 IC 95% 0.80-2.28).</p> <p>Grippe associée à une diminution au 10ème percentile du poids de naissance du nouveau-né ($\beta = - 159$ g IC à 95% - 309, - 9).</p>	<p>Femmes avec un HI ≥ 10 ont un risque plus élevé de SGA que les femmes avec HI = 5, mais résultat non significatif (OR 1.75 IC à 95% 0.77-3.97).</p>	<p>Mauvaise classification des expositions : 1/3 des cas médicalement assistés ont été confirmé en laboratoire. La moitié des cas de grippe fondés sur maladie autodéclarée.</p> <p>Questionnaires remplis avant la naissance -> classification erronée.</p> <p>Taux moyen d'anticorps entre la pandémie et le prélèvement sanguin (6mois) diminue et devient indétectable.</p>	<p>2</p>

2. Epidemiology of seasonal influenza infection in pregnant women and its impact on birth outcomes

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
A. K. Reganh. C. Moore, S. G. Sullivan, N. De Klerk, P. V. Effler 2017 Cambridge University Press	Evaluer l'impact des infections grippales saisonnières sur la périnatalité	Etude de cohorte retrospective	Statut de grossesse déterminé en fonction de Midwives Notification System, une collecte de données périnatales imposée par l'État en Australie. N : 86 779 grossesses Toutes naissances vivantes ou mortes entre le 15 mars 2012 et le 31 décembre 2014	Grippe confirmée en laboratoire par RT-PCR	192 gripes confirmées en laboratoire. Femmes enceintes séropositives souffrant d'asthme sont 2 fois plus susceptibles d'être hospitalisées (RR 2.61 IC à 95% 1.13–6.04) et ont une durée d'hospitalisation significativement plus longue (2,5 et 1,6 jours respectivement, P = 0,03). Aucune différence dans le pourcentage des cas hospitalisés par trimestre d'infection (P : 0.17). Nouveaux nées de femmes infectées par la grippe pendant la grossesse ont un poids à la naissance (moyenne = 3348.8 g), accouchements à terme (médiane : 39 semaines). Différences selon le trimestre de l'infection ont été observés : Femmes infectées au cours du premier trimestre ont une durée de gestation significativement plus faible (médiane : 38 semaines). Nouveaux nées de femmes infectées au deuxième trimestre ont une circonférence céphalique diminuée de 0.9% (IC à 95% 0.1-1.6%) (P = 0.03).	Aucune différence entre les trois trimestres concernant la probabilité d'admission à l'hôpital. Les résultats de cette étude soutiennent l'intérêt de la vaccination contre la grippe saisonnière pour les femmes enceintes.	Patientes enceintes infectées début 2014 : sous représentées. Décès maternels non mesurés, car rare en Australie : seulement 6 décès pendant la période d'étude.	4

3. Influenza A Viral Infection with Septic Shock in Pregnancy

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Principaux résultats	Niveau de preuve
Soe Lwin , Myat San Yi , May Shi Leong, Haris Suharjono and Tin Moe Nwe 2019 Case reports in obstetrics and gynecology	Montrer les risques de la grippe chez la femme enceinte	Case report	<p>Patiente, 26 ans, 35 semaines d'aménorrhées (SA)+ 6 jours, vient pour contractions utérines douloureuses,</p> <p>Pas de prise d'alcool, ni événements antérieurs,</p> <p>Mouvements actifs fœtaux positifs, fièvre, céphalées, douleur à la gorge, toux sèche.</p> <p>Pas de voyage, ni contact avec les volailles vivantes. pas de dysurie.</p> <p>Grossesse évolution normale jusqu'à présent.</p>	<p>Entrée : Alerte, consciente, sans tachypnée, sans signe de déshydratation. Apyrétique , pas de ganglions lymphatiques cervicaux et hypertrophie amygdalienne. Poumons clairs. Tachycardie : 110 /min. Pression artérielle (TA): 105/57 mmHg. Foetus bonne vitalité. Estimation poids fœtal 2 kg. Toucher vaginal fermé.</p> <p>Evolution : Patient hospitalisée, 39 °C, avec tachycardie et hypotension artérielle 80/50mmHg puis évolution -> choc septique. TA maintenue par perfusion intraveineuse de noradrénaline. Bilan septique et mesures de réanimations faites. Bilan sanguin : Globules blancs 15,34 x 10⁹/ L et protéine C réactive : 365 mg / L.</p> <p>Aggravation état : agitée et essoufflée même avec 2L /min d'oxygène. Mise en travail spontanée mais caractéristiques de détresse fœtale au monitoring.</p> <p>Décision de césarienne. Naissance enfant vivant, fille, 2,61 kg avec un score d'Apgar de 5/7/8, pertes sanguines : 700ml. Tamiflu commencé</p> <p>Patiente diagnostiquée avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. Nouveau-né hospitalisé en néonatalogie pour prématurité tardive avec suspicion état septique.</p> <p>Traitement antibiotique administré.</p> <p>Bactériologie-virologie placentaire : stérile</p> <p>Patiente extubée après un jour mais support ventilatoire maintenu avec masque Venturi 50% et 1,5L / min d'oxygène. Puis transférée en soins intensifs.</p> <p>Recommandations : poursuite du Tamiflu pendant une semaine. Disparition des symptômes avec le traitement. Patiente et nouveau-né sortis sans complications.</p>	4

4. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Alan S. Brown 2011 Frontiers in psychiatric	Démontrer le risque de schizophrénie associé à des infections prénatales dont la grippe saisonnière	Étude de cohorte de naissance	Tous les sujets nés de 1959 à 1967 en Californie. Suivi par the Kaiser Permanente Division of Research et la CHDS cohort.		Exposition à la grippe du début à la mi- grossesse liée à un risque trois fois plus élevé de schizophrénie chez l'enfant. Niveaux maternels d'interleukine-8 (IL-8) multipliés par deux dans les grossesses qui ont conduit à la schizophrénie. Exposition à une infection respiratoire maternelle double le risque de développer une schizophrénie chez l'enfant.	L'infection prénatale peut être un facteur de risque de schizophrénie. Mesures de santé publique peuvent entraîner une réduction de l'incidence de la schizophrénie. Elimination complète de la grippe, de la toxoplasmose et des infections vaginales empêcheraient jusqu'à 33% des cas de schizophrénie de la population.	Facteurs environnementaux : modifications génétiques du complexe majeur d'histocompatibilité.	2

5. Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010-2016

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Mazagatos, C. Delgado-Sanz, C. Oliva, J. Gherasim, A. Larrauri, A. Spanish Influenza Surveillance System 2018 PloS one	Montrer que la grossesse est un facteur de risque de grippe sévère. Etudier le rôle potentiel de la vaccination contre la grippe saisonnière dans la prévention des issues graves chez les femmes enceintes infectées.	Etude de cohorte	Population de femmes classée en deux âges : groupes de 15 à 34 ans et de 35 à 49 ans. N : 1 060 femmes âgées de 15 à 49 ans déclarées. Dont, 176 enceintes, 810 non enceintes et 74 avec un statut de grossesse inconnu. La majorité des femmes enceintes étaient âgées de 15 à 34 ans (69,3%) avec un âge médian de 31 ans contre 40 ans pour les femmes non enceintes.	Patientes présentant une pneumonie, un choc septique, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une défaillance multiviscérale ou admission aux soins intensifs.	Moins de complications telles que pneumonie (67.6% vs 80.7%, p <0,001) ou co-infection (15.1% vs 27.0%, p : 0,003). Avoir un ou plusieurs médicaments sous-jacents associés à un risque plus élevé d'admission en unité de soins intensifs (OR 1.84, IC à 95% 1.16–2.90), décès (OR 1.85, IC à 95% 1.16–2.95). Obésité de classe III est associé à un risque plus élevé d'admission en unité de soins intensifs ou de décès (OR 2.43 IC à 95% 1.29–4.58). Décès légèrement augmenté mais résultat non significatif (OR 1.21 IC à 95% 0.38–3.90). RR : 7.8 (IC à 95% 6.5-9.3). D'hospitalisation pour grippe sévère chez les femmes enceintes.	Patientes avec résultats les plus graves étaient plus âgées (âge médian 33 contre 31), et plus susceptibles d'avoir une maladie cardiovasculaire sous-jacente et présentées plus de pneumonies et de syndromes de détresse respiratoire aiguë. Aucune association retrouvée entre la grossesse et le risque d'admission en unité de soins intensifs ou de décès.	Uniquement des cas graves. Facteurs de confusion : informations recueillies uniquement sur les grossesses en cours. Petites populations.	2

6. Severe influenza A(H1N1)pdm09 in pregnant women and neonatal outcomes, State of Sao Paulo, Brazil, 2009

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes (cas)	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Ribeiro, A. F., Pellini, A., Kitagawa, B. Y., Marques, D., Madalosso, G., Fred, J., Albernaz, R., Carvalhanas, T., & Zanetta, D. 2018 PloS one	Analyser les facteurs associés aux décès chez les femmes enceintes atteintes de la grippe A (H1N1) pdm09. Décrire les résultats sur la prématurité.	Etude cas témoin	Femmes enceintes vivants à São Paulo avec infection confirmée de la grippe A (H1N1) pdm09 et hospitalisées. 204 témoins sélectionnés au hasard parmi les 525 femmes enceintes hospitalisées pour une infection confirmée par la grippe A (H1N1) pdm09. Présence d'au moins un facteur de risque pour développer des complications liées à la grippe: asthme, troubles neurologiques, du développement, maladie rénale, du foie, hémoglobinopathie, troubles endocriniens, maladies immunosuppressives. et obésité.	Confirmation en laboratoire de la grippe A (H1N1) pdm09 à partir d'un échantillon de sécrétions respiratoires utilisant la méthode RT- PCR.	51 femmes sont décédées. Proportion plus élevée de patientes admisses en unité de soins intensifs (95.8% contre 16.2%) et ayant subi une ventilation mécanique par rapport aux témoins (100% contre 13%). Taux de complications plus élevés (100% vs 10.3%) : -Syndrome de détresse respiratoire (72.9% contre 4.9%) -Choc (75.0% contre 0.5%) -Septicémie (64.6% contre 3.2%) -Infections (35.4% contre 3.8%) -Altérations rénales (35.4% contre 2.7%). Trois épisodes de pré-éclampsie ont évolué vers la mort. Co-infection avec d'autres agents infectieux dans 20.4% des cas et 1.6% des témoins. Facteur de protection du traitement <48h (OR 0.16 IC à 95% 0.05–0.50), 48 à 72 heures après (OR 0.09 IC à 95% 0.01– 0.87). Fausses couches et naissances prématurées parmi les cas: 82.6% contre 45.8% chez les témoins, respectivement (p : 0.001). 73.9% nouveau-nés avec poids <2 500g parmi les cas.	L'âge gestationnel, le poids à la naissance et le score d'Apgar à la 1ère minute significativement plus faible parmi les cas comparés aux témoins.	Taux d'obésité plus élevé (chez les cas). Sous- déclaration par les professionnels de santé. Qualité des informations issues des dossiers médicaux peut varier entre les hôpitaux. Rôles non établis des autres facteurs : infections secondaires ou les facteurs obstétricaux, qui auraient pu contribuer à la mort.	3

7. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes (cas)	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
J.M. Luteijn, M.J. Brown, and H. Dolk 2013 Human reproduction	Démontrer que l'infection grippale maternelle au premier trimestre augmente le risque d'anomalies congénitales non chromosomiques.	Méta- analyse	N : 29 542 nouveau-nés atteints d'anomalies congénitales. 1112 exposés de cas/contrôles et 1608 grossesses exposées avec 56 nouveau-nés présentant une anomalie congénitale provenant d'études de cohorte ont été inclus dans la méta- analyse. Seules les études rapportant des expositions à la grippe au cours du premier trimestre de la grossesse ont été incluses dans la revue systématique.	L'exposition à la grippe maternelle a été définie comme : -toute grippe, -maladie pseudo- grippale, -fièvre grippale Signalée, avec ou sans sérologie, Et confirmée cliniquement au cours du premier trimestre de la grossesse.	Exposition à la grippe maternelle au premier trimestre associée : -risque accru d'anomalies congénitales (OR 2.00 IC 95% 1.62– 2.48), -anomalies du tube neural (OR 3.33 IC 2.05 –5.40), -hydrocéphalie (OR 5.74 IC 1.10 – 30.00), -malformations cardiaques congénitales (OR 1.56 IC 1.13 –2.14), -atrésie, sténose valvulaire aortique (OR 2.59 IC 1.21 –5.54), -anomalie septale ventriculaire (OR 1.59 IC 1.24 –2.14), -fente labiale (OR 3.12 IC 2.20 –4.42), -système digestif (1.72 IC 1.09– 2.68), -défauts de réduction des membres (OR 2.03 IC 1.27–3.27).	L'exposition à la grippe maternelle au premier trimestre est associée à un risque accru d'un certain nombre d'anomalies congénitales non chromosomiques.	Biais linguistique : uniquement articles en anglais. Entretiens après la naissance fréquemment utilisés par les études cas- témoins. Biais de rappel concernant la non-réponse des participantes prévues.	1

8. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes (cas)	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
DB Fell, DA Savitz, MS Kramer, BD Gessner, MA Katz, M Knight, JM Luteijn, H Marshall, N Bhat, MG Gravett, B Skidmore, and JR Ortiz 2017 BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology	Evaluer le risque de naissance prématurée, de naissance de PAG (petit poids pour l'âge gestationnel), et de mort fœtale chez les femmes atteintes de la grippe.	Méta-analyse	Etudes éligibles si elles utilisaient : plans comparatifs (cohorte, cas-témoins, transversal), des plans descriptifs (écologiques, séries de cas, rapport de cas) ou faisaient l'objet d'examen cliniques systématiques chez les femmes atteintes de la grippe.	Confirmation en laboratoire du virus grippal. Naissance prématurée, poids de naissance inférieur au 10e percentile pour l'âge gestationnel, le sexe, mort fœtale	Augmentation significative des naissances prématurées (RR 2.4 à 4.0) à la suite de la grippe pandémique H1N1 de 2009. Aucune association pour le risque de prématurité et une grippe saisonnière. Etudes ayant des cas graves de grippe maternelle ont signalé des risques d'accouchement prématuré dépassant 20%. PAG (OR 1,24 IC à 95% 0.96–1.59). Risque accru de décès fœtal à la suite de la grippe H1N1 (RR 1.9 pour la grippe légère à modérée et 4,2 pour la grippe grave).	Les études comparatives sont limitées en nombres et en qualités. Des associations entre la grippe et la naissance prématurée et la mort fœtale ont été rapportées par plusieurs études. Pas de conclusions définitives sur l'ampleur des associations car données limitées.	Forte hétérogénéité statistique. Limite dans la mesure et la détection de la grippe. Les définitions des résultats périnataux hétérogènes et mal rapportés. Méthode de détermination de l'âge gestationnel également mal rapportée. Articles publiés en anglais.	1

9. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies.

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. 2017 Vaccine	Montrer que la grippe est un facteur de risque d'effets indésirables pour la grossesse	Méta-analyse	Grippe chez patientes enceintes et non enceintes ayant développées des pneumonies, décès et nécessités hospitalisation, soins intensifs, et aide ventilatoire. 142 études non écologiques et 10 études écologiques incluses.	Grippe détectée en laboratoire: sérologie, culture virale, test d'amplification d'acide nucléique ou détection d'antigène.	Risques plus élevés d'hospitalisations chez les patientes enceintes par rapport aux patientes non enceintes infectées par la grippe (OR 2.44 IC à 95% 1.22-4.87). Risques de mortalités associées aux grossesses (OR 1.79 IC à 95% 0.88–3.61). Aucune différence significative : -Admission soins intensifs femmes enceintes (OR 0.85 IC à 95% 0.62–1.17), -Pneumonie (OR 1.80 IC 95% 0.72–4.49), -Soutien ventilatoire mécanique (OR 1.21 IC à 95% 0.70–2.08). Concernant les 10 études écologiques : 4 sur 7 (57%) ont signalé des taux de mortalités significativement plus élevés chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. 4 études ont rendu compte des taux d'hospitalisations et 2 études ont trouvé un risque plus élevé d'admission en soins intensifs.	La grippe pendant la grossesse entraîne un risque plus élevé d'hospitalisation. Cependant, Le risque de mortalité est similaire entre les femmes enceintes et non enceintes atteintes de grippe.	Hétérogénéité des patientes Etudes écologiques : nombre de femmes enceintes estimé plutôt que connu. Petite taille des populations d'études. Biais de confusion : Certaines patientes ont été hospitalisées alors qu'elles présentaient une grippe non grave.	1

10. Neonatal Outcomes After Antenatal Influenza Immunization During the 2009 H1N1 Influenza Pandemic: Impact on Preterm Birth, Birth Weight, and Small for Gestational Age Birth

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Richards, J. L., Hansen, C., Bredfeldt, C., Bednarczyk, R. A., Steinhoff, M. C., Adjaye-Gbewonyo, D., Ault, K., Gallagher, M., Orenstein, W., Davis, R. L., & Omer, S. B. 2013 Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America	Evaluer les associations entre l'immunisation contre la grippe H1N1 maternelle et la naissance prématurée au troisième trimestre, le faible poids à la naissance <2500g (LBW) et les petits poids pour l'âge gestationnel (PAG) au sein d'une population d'organismes de soins gérés.	Etude de cohorte rétrospective	Naissances vivantes du 26 avril 2009 au 17 avril 2010 dans les états de la Georgie, du centre du littoral de l'Atlantique. Patientes inscrites dans le Kaiser Permanente pour l'ensemble de leurs grossesses avec écarts d'inscriptions autorisés allant jusqu'à 45 jours.	Exposition du vaccin à n'importe quel trimestre.	<p>Parmi les patientes vaccinées contre H1N1 (n = 1125) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -86 (7.6%) naissances prématurées <2500g -68 (6.4%) faible poids de naissance <2500g -99 (9.3%) PAG -poids moyen de naissance : 3308.5 g (IC à 95% 3276.6–3340.4). <p>Parmi les patientes non vaccinées (n = 1581) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -191 (12.1%) nouveau-nés prématurés <2500g -132 (8.8%) faible poids de naissance <2500g -123 (8.2%) PAG -poids moyen à la naissance : 3245.3 g (IC à 95% 3216.5–3274.2). <p>Nouveau-nés de mères vaccinées ont 37% moins de chances de naître prématurés que ceux de mères non vaccinées (OR 0.63 IC à 95% 0.47-0,84).</p> <p>Différence moyenne de poids à la naissance entre les nouveau-nés de mères vaccinées contre le H1N1 et non vaccinées est de 45.1 g (IC à 95% 1.8–88.3).</p>	Les femmes enceintes qui ont reçu le vaccin contre la grippe H1N1 sont moins susceptibles d'accoucher prématurément, et donnent naissance à des nouveau-nés avec un poids plus élevé.	Utilisation de registres de vaccinations, Auto-déclaration du statut de vaccination par la mère non prise en compte. Facteurs de confusion : Patientes mal classées si vaccinées dans d'autres lieux (par exemple, des pharmacies, des lieux de travail).	2

11. Risk of Preterm or Small-for-Gestational-Age Birth After Influenza Vaccination During Pregnancy: Caveats When Conducting Retrospective Observational

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Gabriela Vazquez-Benitez, Elyse O. Kharbanda, Allison L. Naleway, Heather Lipkind, Lakshmi Sukumaran, Natalie L. McCarthy, Saad B. Omer, Lei Qian, Stanley Xu, Michael L. Jackson, Vinutha Vijayadev, Nicola P. Klein, and James D. Nordin 2016 American Journal of Epidemiology	<p>Evaluer les résultats de naissances après la vaccination maternelle.</p> <p>Mettre en évidence les biais potentiels entre les associations vaccination maternelle, prématurités, et naissances de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG).</p>	Etude rétrospective	<p>Femmes entre 14 et 49 ans inscrites dans des sites Vaccine Safety Datalink (VSD) aux USA en fin de grossesse. N : 46 549 grossesses</p> <p>Naissances vivantes du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010.</p> <p>Patientes exclues : -Recevoir le MIV (vaccin) dans les 2 semaines suivant le début de la grossesse ou dans la semaine qui suit la fin de la grossesse. -Grossesses prématurées inférieures à 22 semaines ou un poids à la naissance inférieur à 500 g (décès fœtaux).</p>	Utilisation du fichier VSD pour déterminer si les femmes ont reçu le VIV inactivé, le vaccin antigrippal trivalent (VTI) ou autres vaccins pendant la grossesse.	<p>Taux de prématurités variables : -8,2 pour celles qui n'ont pas reçu le MIV. -4,2 chez celles qui ont été vaccinées au troisième trimestre.</p> <p>Taux PAG pas plus élevés après vaccin MIV réalisé à n'importe quel moment de la grossesse (RR = 0.97 IC à 95% 0.91-1.03 OU RR = 1.0 IC 95% 0.93-1.08).</p> <p>Un effet protecteur faible pour la prématurité observée pour la vaccination au premier trimestre RR = 0.90 IC 95% 0.82-0.99).</p> <p>Sept études ont indiqué un effet protecteur statistiquement fort pour la prématurité, avec un RR de 0.40 à un RR de 0.86.</p> <p>Effet protecteur de la vaccination sur la naissance prématurée a été retrouvé (RR= 0.79 IC à 95% 0.74-0.85) lorsque les biais potentiels non pris en compte et aucun effet lorsqu'ils étaient pris en compte (RR = 0,91 IC à 95% 0.83-1.0).</p>	Effet protecteur de la vaccination sur la naissance prématurée lorsque les biais ne sont pas pris en compte.	<p>Confusion saisonnière : dépend de la saison de conception, exposition en fonction du temps.</p> <p>Facteurs de confusions : le tabagisme, la parité, et antécédents de naissances prématurées.</p> <p>Femmes sans assurances sous-représentées.</p>	4

12. Influenza and Pregnancy: A Review of the Literature from India

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Bhalerao-Gandhi, A., Chhabra, P., Arya, S., & Simmerman, J. M. 2015 Infectious diseases in obstetrics and gynecology	Examiner les études indiennes publiées afin de mieux comprendre le fardeau de la grippe chez les femmes enceintes.	Méta-analyse	8 études indiennes pendant la pandémie de 2009-2010. Population cible : femmes enceintes. Deux études décrivent la prévalence d'autres virus que la grippe saisonnière. Trois études décrivent la prévalence de la grippe chez les patients en ambulatoires et hospitalisés. Cinq autres décrivent les patients gravement malades nécessitant des hospitalisations ou des soins intensifs. Seules deux études ont fourni des informations sur la positivité de la grippe chez les femmes non enceintes.	Grippe et syndrome respiratoire aigu sévère (SARI) confirmés par un test de réaction en chaîne à la transcriptase polymérase inverse (RT-PCR).	Mortalité maternelle plus élevée chez les femmes du troisième trimestre (80%) que chez celles présentant une grossesse précoce (63%). Mortalité est associée à un retard important de présentation à l'hôpital (délai médian: 6 jours pour les personnes décédées et 1,5 jour pour les survivants), de dyspnée, nécessité d'admission en unité de soins intensifs, nécessité de ventilation mécanique, et insuffisance rénale. 40% des patients nécessite une admission en unité de soins intensifs, 20% présente une insuffisance rénale et 5% des convulsions. Mortalité plus élevée 2,9 fois chez les femmes enceintes (OR = 2.90 IC 95% 0.48-17.72). Mortalité fœtale allant de 5,5% à 33% et un taux de prématurité compris entre 20% et 33%. Proportion plus élevée de femmes enceintes atteintes de grippe saisonnière asthmatiques 21.4% contre 3.7%.	Des facteurs de risques supplémentaires tels que le diabète et l'obésité sont non décrits spécifiquement chez les femmes enceintes dans toutes les études. Prévention de la grippe n'est pas encore une priorité de santé publique en Inde. Grippe A associée à une augmentation de la mortalité maternelle (25–75%), à une sévérité de la maladie et à des effets néfastes chez le fœtus.	Surestimation de la grippe saisonnière en classant incorrectement les patientes négatives pour la grippe A sans les tester réellement pour le virus de la grippe A. Courtes périodes de suivi, petites tailles des échantillons. Evaluation inadéquate des issues maternelles et néonatales et description inadéquate des comorbidités ou du traitement. Uniquement les cas graves sont répertoriés.	2, car biais importants.

13. Acute Infectious Morbidity in Multiple Gestation

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Sarah K. Dotters-Katz, Emily Patel, Chad A. Grotegut, R. Phillips Heine 2015 Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology	Déterminer les associations entre grossesses multiples et risques de morbidités dues à une infection.	Etude de cohorte	Données issues du Nationwide Inpatient Sample (NIS) de 2008 à 2010 aux USA. Tous les accouchements identifiés : césarienne, voie basse. Données incluses comprennent grossesses multiples, comorbidités et infections.		Grossesses multiples : 3.3 fois plus de risques d'attraper une pneumonie chez les accouchées voie basses. Probabilité d'attraper une pneumonie plus faible chez les grossesses multiples par rapport aux grossesses singletons (OR 0.66 IC 95% 0.58-0.74) accouchant par césarienne. Pas de différence entre les grossesses multiples qui ont accouché par césarienne à cause de la grippe (OR 0.92 IC 95% 0.69-1.22) par rapport aux accouchées voie basse. Grossesses multiples sont 2,9 fois plus susceptibles d'avoir une septicémie. Les infections pulmonaires telles que la pneumonie et la grippe sont survenues 3,6 et 3,5 fois plus, respectivement, chez les grossesses multiples.	Les grossesses multiples courent des risques accrus d'infections. Cette association a diminué chez les femmes ayant subi une césarienne suggérant que l'issue d'accouchement n'est pas responsable de cette association. Morbidités infectieuses les plus importantes associées aux grossesses multiples sont les infections intestinales, la pyélonéphrite, la grippe et la pneumonie.	Impossible de déterminer l'âge gestationnel à l'accouchement, la survenue de l'infection par rapport à l'accouchement. Pas d'informations : mise en travail et césarienne en urgence ou césarienne programmée ?	2

14. Clinical and economic analysis of the 2009 H1N1 influenza pandemic among pregnant Korean women

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
<p>Won Suk Choi, Min Joo Choi¹, Ji Yoon Noh, Joon Young Song, Woo Joo Kim, Dae Won Park, Jacob Lee, Yu Bin Seo, Ji Hyeon Baek, Sooran Choi, and Hee Jin Cheong</p> <p>2017</p> <p>Infectious diseases</p>	<p>Comparer les cas et témoins concernant les complications de la grippe chez la femme enceinte.</p>	<p>Etude cas témoin</p>	<p>Période de grippe pandémique de mai 2009 à février 2010.</p> <p>Femmes en âge de procréer (âgées de 18 à 44 ans) admises dans neuf hôpitaux universitaires de villes de Corée du Sud.</p> <p>Les témoins sont appariés selon l'âge (âge du cas \pm 5 ans) et se sont rendus dans le même hôpital que le sujet de l'étude pendant la période d'étude.</p>	<p>Laboratoire : test rapide d'antigène ou le test par RT-PCR.</p>	<p>130 femmes enceintes infectées par le H1N1pdm09 identifiées.</p> <p>Mortalité rapportée parmi les cas, donc poids économique plus élevé pour les femmes enceintes.</p> <p>Complications obstétricales observées dans 12 cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - travail prématuré (n = 7), - insuffisance pondérale à la naissance (n = 3), - fausse couche (n = 1), - mortinaissance (n = 1), - fente labiale (n = 1). <p>Taux d'hospitalisations plus élevés chez les femmes enceintes ($p = 0,051$), mais périodes d'hospitalisations plus courtes, avec une durée moyenne de séjour à l'hôpital de 7,3 jours chez les femmes enceintes et 12,8 jours dans le groupe non enceinte.</p> <p>Complications [n = 12], 13% au troisième trimestre, 8,3% au deuxième et 8,5% au premier trimestre.</p> <p>Hospitalisation [n = 13], 17,4% au troisième trimestre, 8,3% au deuxième trimestre et 8,5% au premier trimestre.</p>	<p>Bien que statistiquement non significatif, l'impact de la grippe A H1N1pdm09 sur la grossesse peut être grave en Corée du Sud.</p>	<p>Manque de données : Age gestationnel, poids de naissance, Obésité.</p> <p>Sous-estimation du nombre de femmes enceintes infectées car étude uniquement dans les hôpitaux universitaires.</p>	<p>3</p>

15. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Elizabeth Q. Littaue, E. Stein Esser, Olivia Q. Antao, Elena V. Vassilieva, Richard W. Compans, Ioanna Skountzou 2017 Plos pathogens	Montrer les effets indésirables de la grippe saisonnière du côté maternel, placentaire et fœtal en utilisant les modèles d'animaux	Etude cas témoin	Animaux : souris et chiennes enceintes et non enceintes. Des souris âgées de 8 semaines élevées et hébergées dans un établissement de niveau de biosécurité 1 pour la reproduction. Les infections ont été menées dans un niveau de biosécurité 2 à l'animalerie de l'Université Emory à Whitehead.	Injection du virus H1N1 en laboratoire.	Période de gestation moyenne diminuée de 6,7% à 19,6 jours ($p < 0,001$). Chez les chiennes infectées par le virus, le poids corporel des nouveau-nés : inférieur de 19%, avec une moyenne de 1,18 g ($p < 0,0001$). Poumons infectés fortement infiltrés par polynucléaires neutrophiles montrant une inflammation intense, les charges virales étaient 8 fois plus élevées ($p < 0,05$) chez les animaux gestants, suggérant une clairance du virus entravée pendant la grossesse. Niveaux de progestérone dans les placentas de souris enceintes infectées ont été diminués de 40% par rapport aux souris gravides non infectées ($p = 0,04$). Naissances prématurées corrélées aux changements physiologiques induits par le retrait de la progestérone favorable au maintien de la grossesse.	L'expression accrue de PGF2 α entraîne la mise en travail et la régulation positive des protéinases dégradantes endommage la structure placentaire.	Petites populations d'étude.	3

16. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial

Auteurs Année Nom de la revue	Objectifs de l'étude	Type d'étude	Population à l'étude	Dépistage et critères de jugement	Principaux résultats chez les femmes enceintes	Conclusion	Biais	Niveau de preuve
Steinhoff, M. C., Katz, J., Englund, J. A., Khatry, S. K., Shrestha, L., Kuypers, J., Stewart, L., Mullany, L. C., Chu, H. Y., LeClerq, S. C., Kozuki, N., McNeal, M., Reedy, A. M., & Tielsch, J. M. 2017 The Lancet. Infectious diseases	Evaluer : -immunogénicité, -innocuité des vaccins, -incidence de la grippe maternelle pendant la grossesse , -0-180 jours après l'accouchement, -incidence de l'insuffisance pondérale à la naissance (<2500 g), -incidence de la grippe infantile confirmée en laboratoire de 0 à 180 jours.	Etude randomisée	Femmes mariées, âgées de 15 à 40 ans, de 17 à 34 semaines de grossesses au moment de l'inscription et n'ayant pas reçu de vaccin antigrippal au cours de la saison.	Dépistage en laboratoire par RTPCR	L'immunisation a réduit le syndrome grippal maternel avec une efficacité globale de 19% (IC 95% 1-34). La vaccination maternelle a réduit les taux d'insuffisances pondérales à la naissance de 15% (IC 95% 3-25). Le taux d'enfants nés prématurément n'a pas été modifié par la vaccination. Les nombres d'événements indésirables similaires quel que soit le statut vaccinal. Aucuns événements indésirables graves n'a été associés à la vaccination.	La vaccination contre la grippe maternelle tout au long de l'année a réduit de manière significative le syndrome grippal maternel, la grippe chez les nourrissons et le faible poids à la naissance des nouveau-nés.	Critère de la fièvre: sous-estimation de la population, moins de cas de gripes avérés. Absences d'échographies au premier trimestre, possibles erreurs au niveau de la datation précise des âges gestationnels.	2

IV. Analyse et discussion

1) Limites et biais de l'étude

Les principales difficultés rencontrées pour la rédaction de ce mémoire résident au niveau du biais linguistique. En effet, seuls les articles en anglais ont pu être retenus pour ce travail. La langue choisie pour publier l'étude dépend également de la significativité des résultats : les études présentant des résultats significatifs sont pour la plupart publiées à l'étranger et en anglais. Quant aux études présentant des résultats peu ou pas significatifs, celles-ci sont publiées dans leur pays et langue d'origine. Certains concepts, termes médicaux ou scientifiques ont donc pu être mal interprétés.

Le biais de publication peut aussi être évoqué du fait qu'un certain nombre de travaux ne font pas l'objet de publication, seuls les articles ayant des résultats statistiquement significatifs sont publiés généralement.

L'étude peut être biaisée par la sélection des articles : seulement deux bases de données ont été utilisées, ce qui peut restreindre l'exhaustivité de l'étude. Certains articles étaient payants et n'ont donc pas pu être inclus, de même que l'accès à certains sites.

L'ensemble des résultats trouvés dans le cadre de cette étude bibliographique, a concerné la pandémie de grippe A de 2009 ou des pandémies plus anciennes. Les épidémies de grippe survenues après, n'ont pas fait l'objet d'articles scientifiques publiés retrouvés sur les bases de données consultées. La période d'étude se situe donc de 2011 à 2019. Les principaux biais évoqués dans les articles concernent l'hétérogénéité, le faible nombre de population, et le manque d'informations.

2) Physiopathologie de la grippe chez la femme enceinte

Les modifications immunologiques induites par la grossesse peuvent être à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections virales graves. En effet, le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et humorale, doit en effet s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. Pour éviter le rejet du fœtus, plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre. Ils font intervenir des mécanismes protecteurs propres et des adaptations de l'immunité innée et adaptative. La tolérance locale aux antigènes fœtaux, liée à un profil cytokinique gestationnel particulier d'immunotolérance

Th2, pourrait entraîner un état de suppression de la réponse cellulaire au plan systémique (19). Par ailleurs, l'interface materno-fœtale n'exprime pas les Complexes Majeurs d'Histocompatibilité de classes I et II conventionnels. La forte expression de HLA-G sur le cytotrophoblaste joue un rôle préventif local de l'activation des cellules natural killers maternelles. L'expression par le virus A/H1N1 d'antigènes « HLA-G like », pourrait expliquer la survenue de formes graves de grippe chez la femme enceinte (19).

Outre les modifications immunologiques, il existe lors de la grossesse des modifications hémodynamiques et respiratoires (19). La caractéristique essentielle de l'adaptation cardiovasculaire de la femme enceinte est l'installation d'une vasodilatation artérielle très précoce qui pourrait expliquer l'augmentation du débit cardiaque. L'autre caractéristique est l'hypervolémie qui est l'expression de la rétention hydrosodée due aux œstrogènes et de l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone. Il en résulte une augmentation du volume plasmatique. La volémie diminue progressivement pendant les trois premiers jours du post-partum et le retour à la normale se fait en quatre à six semaines.

Les modifications respiratoires surviennent dès 10 à 12 SA, c'est-à-dire bien avant que l'utérus refoule le diaphragme :

- les côtes inférieures s'évasent,
- l'angle xiphoïdien passe de 70° à 105°,
- le niveau du diaphragme s'élève de 4 cm,
- le diamètre antéro-postérieur du thorax augmente de 2 à 3 cm,
- il existe une hypotonie des abdominaux,
- il y a une congestion de l'arbre respiratoire.

Il y a une augmentation du débit sanguin pulmonaire et une augmentation de la captation de l'oxygène par minute. L'augmentation des besoins en oxygène pour le fœtus et le placenta est de 20 à 30 % (20).

Concernant le passage transplacentaire du virus grippal, il existe peu de données. Des travaux fœtopathologies reposant sur quelques cas étudiés au deuxième trimestre de la grossesse ont été publiés : le virus grippal a été mis en évidence dans les cellules cytotrophoblastiques et dans les tissus pulmonaires et hépatiques fœtaux. L'analyse histologique placentaire retrouve

en conséquence de l'infection placentaire des infiltrats de fibrine et des lésions inflammatoires péri villositaires (21). D'autres auteurs font l'hypothèse que le passage transplacentaire de cytokines pourrait induire une défaillance multiviscérale chez le fœtus. Cependant, cette hypothèse doit être considérée avec réserve et faire l'objet d'investigations supplémentaires (22).

3) Etude du pronostic maternel

Le constat général est que les femmes enceintes atteintes de la grippe ont un risque d'hospitalisation plus élevé que les patientes non enceintes atteintes de la grippe. Une étude réalisée à Singapour, confirme que les femmes se présentant au deuxième trimestre avaient une augmentation de 1,2 fois et les femmes au troisième trimestre avaient une probabilité d'hospitalisation 2,3 fois plus élevée (22).

Celles-ci n'ont pas une plus grande probabilité de décès, d'admissions en soins intensifs ou d'autres issues graves que la population générale ou les femmes non enceintes en âge de procréer.

Ces résultats contrastent avec des études écologiques qui suggèrent qu'en plus de l'augmentation de l'hospitalisation, il existe un risque plus élevé de décès et d'admission aux soins intensifs pendant la grippe associée à la grossesse. La qualité des preuves est jugée modérée pour l'admission à l'hôpital et très faible pour tous les autres résultats. Les écarts importants entre les résultats des études individuelles et écologiques sont dus à un certain nombre de biais, et pour cette raison, elles sont généralement considérées comme inférieures aux études de cohorte. L'utilisation d'un comparateur à l'échelle de la population (par opposition aux seules femmes enceintes), l'estimation des taux de grossesses et le manque de suivi des naissances vivantes/mortes peuvent avoir conduit à une surestimation de la grossesse sur les effets indésirables de la grippe. Il est cependant possible que les études aient détecté un signal manqué par les études au niveau individuel.

Le résultat le plus inattendu est la mortalité maternelle, où l'estimation ponctuelle a révélé un risque qui est pratiquement le même lorsque des patientes enceintes sont comparées à des patientes non enceintes et les intervalles de confiance ne suggèrent pas une grande taille d'effet possible (OR 1,04 IC à 95% 0,81-1,33). Il s'agit peut-être d'une véritable absence d'association ou d'un biais.

Une hypothèse présente dans trois études évoque la probabilité que les personnes se présentant avec la grippe constituent un groupe avec des facteurs de risques, des comorbidités. Par conséquent, les résultats peuvent refléter une grossesse ne conférant pas un risque plus grand que le risque associé à des comorbidités telles que les maladies cardiorespiratoires, l'obésité, l'âge avancé (23,24,25). De plus, une étude en Chine a montré que l'obésité (IMC \geq 30) était un facteur associé à la mortalité des patients atteints d'une maladie grave (26).

Des études faites en Inde montrent que le taux de mortalité maternelle observé est supérieur à celui rapporté dans d'autres pays (27). Les estimations de la mortalité dans les études indiennes varient considérablement (3,7% à 70%), ce qui pourraient être dû à la diversité des populations étudiées et aux différentes méthodes d'échantillonnage utilisées.

De plus, des taux de mortalité élevés chez les femmes enceintes ont été signalés dans de nombreux pays, comme les États-Unis (28), le Royaume-Uni (29), la Turquie (30), et l'Afrique du Sud (31). Les femmes enceintes avaient un risque plus élevé d'être admises aux soins intensifs en Australie (32) et en France (33). L'un des facteurs associés à un risque plus élevé d'admission en unité de soins intensifs chez les femmes en âge de procréer est le retard dans le début du traitement antiviral.

Une explication possible de ces résultats contradictoires pourrait être la prévalence différente des comorbidités sous-jacentes entre les études et les différentes stratégies de contrôle de cet important facteur de confusion. Cependant, ces études suggèrent un risque plus élevé de maladie grave pendant la grossesse faisant principalement référence à la pandémie de grippe de 2009.

Les femmes enceintes qui ont une visite médicale chez un professionnel de la santé pour l'épisode grippal avant l'hospitalisation ont un risque de décès plus élevé. Ce risque augmenté, peut-être le témoin des difficultés d'accès à l'hospitalisation ou du manque de perception de la gravité du cas ou de reconnaissance par les médecins.

L'utilisation d'un médicament antiviral est donc un facteur de protection contre le décès lorsqu'il est administré dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes puisque le risque accru de décès ou d'aggravation de la maladie chez les femmes enceintes est augmenté lorsque les patientes commencent le traitement tardivement.

Le troisième trimestre de grossesse est également un facteur de risque de décès (OR 1.22 IC 95% 1.01–1.48) pour la grippe pandémique, par rapport à ceux du premier ou du deuxième

trimestre (34). Le mécanisme sous-jacent n'est pas bien compris, mais les changements physiologiques qui accompagnent les stades avancés de la grossesse, tels que la diminution de la capacité fonctionnelle des poumons et l'augmentation de la consommation d'oxygène, peuvent expliquer les risques accrus de complications graves.

A noter que la répartition par âge et par race n'est pas associée à un risque de décès chez les femmes enceintes, comme plusieurs études en attestent (35,36).

4) Etude du pronostic obstétrical

Les infections non obstétricales sont des causes fréquentes de morbidités et parfois de mortalités tout au long de la grossesse. Une étude a identifié que chez les femmes ayant des grossesses multiples, il existe un risque accru d'infections par rapport aux femmes portant des singletons (37). Plus précisément, les risques de pyélonéphrite, de grippe et de pneumonie sont tous significativement élevés. En effet, les femmes avec grossesses multiples sont 3,5 fois plus susceptibles de développer une grippe ou une pneumonie que les femmes avec grossesses singletons. Cela peut être expliqué par les modifications physiologiques de la grossesse survenant plus tôt chez les jumeaux.

Les données de l'étude ont également mis en évidence une différence intéressante concernant l'infection et le mode d'accouchement (37). Les femmes avec grossesses multiples qui accouchent par voie basse ont un risque d'infection triple par rapport à leurs homologues singletons (37). En revanche, le risque d'infection est diminué chez les grossesses multiples qui ont une césarienne. Deux suppositions peuvent être évoquées : une pathologie infectieuse grave empêcherait les soignants de planifier un accouchement tant que l'infection n'est pas résolue ou alors, une infection grave pourrait initier une mise en travail spontanée des patientes, conduisant à un accouchement voie basse rapide. Les soignants peuvent avoir des réticences à effectuer une césarienne dans le cadre d'une infection active et devant une patiente potentiellement instable. Ces données aident à dissiper l'hypothèse que la césarienne est associée à une augmentation des morbidités infectieuses non obstétricales. Cependant, davantage de recherches sont nécessaires pour expliquer ce point.

L'étude menée en Norvège a étudié les effets potentiellement néfastes de la grippe maternelle dans une cohorte de femmes enceintes pendant la pandémie de grippe en 2009 (38). Les cas de grippe étaient principalement des femmes atteintes d'une maladie bénigne. La majorité des cas n'ont pas fait l'objet de consultations médicales et seule une petite proportion des cas

a été hospitalisée. Ni la grippe pendant la grossesse ni la détection d'anticorps maternels contre A (H1N1) pdm09 au moment de l'accouchement n'étaient significativement associées au risque de pré-éclampsie (38).

Des études ont précédemment étudié la grippe A (H1N1) pdm09 pendant la grossesse et le risque de pré-éclampsie (39,40). Les femmes atteintes ont été comparées aux femmes suspectes d'avoir la grippe mais avec un résultat négatif celle-ci. Aucune différence significative n'a été observée dans ces études.

Une étude plus récente de 2018, menée à Sao Polo, a montré que la pré-éclampsie était présente chez 6% des femmes décédées et dans moins 1% de celles qui ont survécu (41). Malgré le fait que toutes les femmes décédées aient la grippe A, comme principale cause de décès, il ne peut être exclu la possibilité que la pré-éclampsie ait pu contribuer à leur issue défavorable.

5) Etude du pronostic Fœtal

A) Prématurité, PAG et mortalité

Une méta analyse a montré que peu d'études ont été faites sur le pronostic fœtal (42). La qualité globale des preuves a été jugée faible à très faible, en raison du nombre limité d'études (en particulier pour les naissances par PAG et les décès fœtaux), de l'incohérence des résultats et des préoccupations concernant l'issue de la grossesse.

En raison de ces limites, il est difficile de tirer des conclusions définitives, bien que plusieurs études suggèrent qu'une maladie maternelle sévère due à la grippe pH1N1 de 2009 soit associée à un accouchement prématuré. Aucune preuve d'une association avec la grippe pH1N1 légère à modérée de 2009, ou avec une grippe saisonnière de quelque gravité que ce soit n'a été retrouvée (42).

Il est également difficile de tirer des conclusions générales sur le risque de mort fœtale à la suite de la grippe maternelle en raison des événements de mortalités insuffisants dans la plupart des études et des définitions disparates de la mortalité fœtale (42). Deux études ont toutes deux signalé une augmentation significative des risques de décès fœtaux à la suite de l'influenza maternelle de pH1N1 en 2009 (42). De plus, une étude menée à Sao Polo, décrit des résultats néonataux défavorables, avec une proportion importante de morti-naissances et

de fausses couches, un faible poids à la naissance et des scores d'Apgar plus faibles chez les femmes enceintes décédées (41).

Également, une étude menée au Bangladesh a révélé un poids moyen à la naissance plus élevé et un pourcentage plus faible de PAG parmi un ensemble de nouveau-nés nés au cours de la saison de la grippe de femmes vaccinées contre la grippe (43). A contrario, une étude en Afrique du Sud n'a détecté aucune différence dans la naissance prématurée, le faible poids de naissance ou le poids à la naissance médian entre les groupes, ou lorsqu'ils sont évalués en fonction du statut de l'infection grippale maternelle (44). Au Canada, les nourrissons nés de mères vaccinées de novembre 2009 à avril 2010 présentaient un risque plus faible de PAG, de naissance très prématurée (<32 semaines) et de mort fœtale. L'immunisation contre la grippe H1N1 maternelle n'a eu aucun effet significatif sur l'accouchement prématuré (<37 semaines) (45).

Les explications possibles de ces différences peuvent être dues aux différents produits vaccinaux H1N1 utilisés dans ces pays; aux risques des effets indésirables, à la période d'étude et à la restriction aux naissances vivantes du troisième trimestre.

Bien que les séquelles d'une infection par certains agents pathogènes viraux pendant la grossesse soient bien comprises (par exemple, cytomégalo virus congénital, rubéole, varicelle), les effets pathogènes potentiels du virus de la grippe sur le fœtus ne le sont pas. Étant donné que celui-ci est rarement transmis à travers le placenta, l'infection est plus susceptible d'être associée à des résultats indésirables à la naissance par d'autres mécanismes tels que la fièvre maternelle et l'inflammation. Les réponses immunologiques, telles qu'une élévation des cytokines inflammatoires, peuvent également influencer la fonction placentaire, et sont reconnues comme une voie importante vers la naissance prématurée (46).

La pneumonie secondaire a également été identifiée comme un facteur contribuant à la mortalité fœtale excessive pendant la pandémie de grippe de 1918-1919 (47) et les femmes hospitalisées pour un virus de la grippe pH1N1 en 2009 présentaient un risque significativement plus élevé d'accouchement prématuré si elles développaient une pneumonie secondaire par rapport à celles qui n'en développaient pas : 71 contre 27% (48).

Dans le cas d'un accouchement prématuré, il est pertinent de noter que les mécanismes biologiques peuvent être impliqués non seulement dans la naissance prématurée spontanée, mais aussi pour la naissance prématurée iatrogène qui est souvent motivée par un état maternel défavorable (48).

B) Association grippe et anomalies congénitales

Des associations ont été trouvées pour les anomalies du tube neural (OR 3.33, IC 2.05 – 5.40) et les défauts du tube neural de type anencéphalie (OR 3.52, IC 1.69 –7.32) et spina bifida (OR 2.20, IC 1.48 –3.28).

L'étude écologique sur la grippe pandémique de 1957, portant sur 27 anomalies du tube neural identifie des preuves suggérant une relation entre la grippe et les anomalies du tube neural (49). Deux études écologiques plus importantes, n'ont pas retrouvé de telles preuves (50,51). Mais, elles sont susceptibles d'être soumises au biais d'exposition tel que l'âge gestationnel.

Une association entre les fentes oro-faciales et la première exposition à la grippe au cours du trimestre a été mise en évidence (OR 1.96, IC 1.33-2.91) (52). Il existe également une association significative pour la fente labiale avec ou sans palais (OR 3.12, IC 2.20-4.42), mais pas pour la fente palatine (OR 1.05, IC 0.60-1.84). Des études écologiques, ont également signalé l'association entre les fentes oro-faciales et la grippe et deux de ces études ont rapporté des associations pour fente labiale et fente palatine, mais pas pour fente palatine isolée (52).

Les anomalies congénitales cardiaques et l'exposition à la grippe au premier trimestre ont été mises en relation avec (OR 1.56, IC 1.13–2.14) (52). En ce qui concerne les types spécifiques de malformations cardiaques congénitales, la méta-analyse a montré : une atrésie, une sténose de la valve aortique et un défaut du septum ventriculaire associés à une exposition à la grippe au premier trimestre (OR 2.59, IC 1.21–5.54) et (OR 1.59, IC 1.24–2.04) respectivement (52). Aucune association n'a été trouvée pour l'anomalie du septum auriculaire, le cœur gauche hypoplasique et la transposition des gros vaisseaux. Les études ont montré une absence d'association pour la tétralogie de Fallot, pour l'atrésie et la sténose tricuspide.

Des réductions des membres ont été associées à une exposition à la grippe au premier trimestre (OR 2.03, IC 1.27 –3.27), et cette association est appuyée par plusieurs études écologiques (52). Une association avec anophtalmie et microophtalmie est basée sur une seule étude (52). Il existe également des preuves qu'il n'y a pas d'association avec la grippe pour l'hypospadias (OR 1.02, IC 0.75 –1.39) et le pied bot (OR 1.03, IC 0.83–1.27) (52).

L'augmentation d'anomalies congénitales après une exposition à la grippe au premier trimestre représente une augmentation de la prévalence de 1,8% à 3,6% des naissances (52). Les études de cas-contrôle semblent mieux adaptées à l'hypothèse de tératogénicité de la grippe, bien que cela ait un coût comme dans la plupart de ce type d'étude. Etant donné que

ces résultats sont issus d'études écologiques et donc de niveau de preuve plus faible, il ne peut donc pas être vérifié qu'un excès d'anomalies congénitales s'est produit chez les individus infectés en raison du manque d'informations sur l'exposition individuelle.

L'un des résultats les plus surprenants dans l'étude est l'association entre l'exposition à la grippe au premier trimestre et les anomalies du tube neural (52). Une autre étude rapporte une association entre les anomalies du tube neural et l'hyperthermie maternelle (OR 1.92, IC 1.62–2,29) (53). Il existe également des preuves d'anomalies du tube neural suite à une exposition à l'hyperthermie chez des cobayes (54).

Dans des études humaines plus récentes, selon une analyse EUROCAT de 2004, 88% des anomalies du tube neural sont détectées avant la naissance, et 88% ont fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse (55). Le problème général dans la recherche sur les anomalies congénitales est qu'un fœtus peut être porteur de plusieurs anomalies et non une seule (55).

La preuve d'une association entre l'exposition à la grippe au premier trimestre et la fente labiale avec ou sans palais est forte en raison du manque d'hétérogénéité dans les données regroupées. Il est bien connu que la fente labio palatine diffère étiologiquement de la fente palatine, donc cette différence n'est pas surprenante (52).

Des études ont fait la distinction entre la grippe du premier trimestre et la fièvre maternelle : une étude a retrouvé une association pour la grippe, mais pas pour la fièvre ; une autre a trouvé une association grippe et fièvre et anomalies du tube neural (OR 1.7, 1.1–2.5), qui était abaissée pour la grippe sans fièvre (OR 1.3, 0.7–2.5) (56,57). Une étude sur les malformations cardiaques congénitales a relevé des associations fièvre et grippe (OR 1.8, 1.4–2.4) et (OR 2.1, 0.8–5.5) (56,57).

Une autre voie possible par laquelle le virus de la grippe peut avoir un effet tératogène est la transmission placentaire. La transmission placentaire a été documentée, mais semble rare. Des hypothèses suggèrent que les métabolites toxiques associés à la fièvre peuvent être la cause d'anomalies congénitales (58).

C) Grippe et schizophrénie

De plus, l'exposition prénatale à la grippe, et un taux élevé d'anticorps contre le toxoplasme, la rubéole, et des infections génitales-reproductives ou autres, ont été associés à un risque accru de schizophrénie chez la progéniture (59). Les modèles animaux ont soutenu ces résultats épidémiologiques en révélant que l'activation immunitaire maternelle provoque des phénotypes analogues à ceux trouvés chez les patients atteints de schizophrénie. L'exposition à la grippe du début à la mi-grossesse est liée à un risque trois fois plus élevé de schizophrénie chez la progéniture (59).

Dans une étude sur les cytokines maternelles, les niveaux maternels d'interleukine-8 (IL-8) sont multipliés par deux dans les grossesses qui conduisent à la schizophrénie, par rapport aux témoins sains. L'exposition du deuxième trimestre à l'infection respiratoire maternelle confère une double augmentation du risque (60).

6) Conduite à tenir

Les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière chez la femme varient selon les pays. En effet, les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni, l'Irlande recommandent de vacciner les femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse. L'Italie, la Suisse et l'Australie recommandent la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse.

L'OMS recommande de vacciner toutes les femmes enceintes dès le deuxième trimestre de la grossesse ou les femmes dans la période du post-partum.

En France, les recommandations étaient jusqu'en 2012 de ne vacciner que les femmes enceintes porteuses de facteurs de risques associés. Les données publiées au cours des dernières années ont permis de démontrer que la vaccination des femmes enceintes diminuait le risque de survenue de grippe grave en cours de grossesse et conférait une protection efficace chez le nouveau-né qui ne peut être vacciné avant l'âge de six mois.

Depuis février 2012, il est recommandé de vacciner toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse. Afin de simplifier l'application de ces recommandations et d'en favoriser la diffusion, le vaccin pourra être administré par le médecin traitant, le gynécologue-obstétricien ou la sage-femme en charge du suivi de la grossesse.

Le vaccin grippal saisonnier est composé de trois souches virales différentes : deux de sous type A (H1N1, H3N2), une de sous type B. La composition des vaccins est identique quel que soit la spécialité commerciale et définie chaque année par l'OMS en fonction des données de surveillance épidémiologique. Le vaccin trivalent inactivé peut être administré par voie intramusculaire (dose unique de 0,5mL) ou sous cutanée. Il ne contient pas d'adjuvant de l'immunité. Le vaccin vivant atténué administré par voie nasale a l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant de 2 à 18ans. Il n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Les vaccins grippaux inactivés peuvent donc être utilisés à tous les stades de la grossesse.

A) Tolérance

Les données ne mettent pas en évidence d'évènements indésirables attribuables au vaccin, que ce soit sur le fœtus ou sur la mère. Les données recueillies au cours de la campagne de vaccination pandémique H1N1 2009 ont confirmé la sécurité d'emploi des vaccins grippaux chez la femme enceinte, y compris pour les vaccins adjuvés.

Ainsi, au cours d'une analyse d'une cohorte de femmes enceintes d'une étude prospective, observationnelle et post-autorisation de sécurité du vaccin pandémique H1N1 (2009) à virion divisé avec adjuvant AS03 (61). Il y a eu :

- 265 issues de grossesses dont 261 naissances vivantes, 4 avortements spontanés sans anomalies congénitales et sans mortinatalités,
- 6 naissances vivantes présentant des anomalies congénitales, dont une diagnostiquée avant la vaccination,
- 4 grossesses gémellaires accouchées à terme,
- 14 femmes, dont 2 grossesses gémellaires, accouchées prématurément,
- 21 nouveau-nés avec faibles poids à la naissance (<2,5 kg),

La prévalence de tous les résultats était conforme aux taux attendus. Les événements indésirables signalés concordaient avec les événements qui devaient être signalés par cette population étudiée. Aucun événement indésirable présentant un intérêt particulier n'a été signalé. Les résultats de cette analyse suggèrent que l'exposition au vaccin H0N1 (2009) avec adjuvant AS03 pendant la grossesse n'augmente pas les risques de résultats défavorables de la grossesse, notamment en termes d'avortements spontanés, d'anomalies congénitales, d'accouchements prématurés, de faibles poids à la naissance chez le nouveau-né ou de complications

maternelles. Bien que de taille limitée, la nature pleinement prospective du suivi de l'innocuité de ces femmes vaccinées pendant la grossesse est unique et offre un degré important de réconfort pour l'utilisation du vaccin H0N1 (2009) avec adjuvant AS03 dans ce groupe à haut risque d'infection par le H1N1 (61).

B) Efficacité

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude randomisée conduite chez la femme enceinte permettant d'évaluer l'efficacité de la vaccination sur la survenue de grippe. Les données d'efficacité de la vaccination de l'adulte peuvent être extrapolées aux femmes enceintes. Dans une méta-analyse récente, l'efficacité de la vaccination antigrippale sur les cas de grippe documentés virologiquement est de 59 % (IC 95 % : 51–67 %) (62). Une méta-analyse de 2010, montre une efficacité de la vaccination grippale sur les gripes documentées de 50 % (IC 95 %, 27–65 %) à 80 % (IC 95 %, 56–91 %) (63).

La seule étude réalisée chez la femme enceinte est celle réalisée au Bangladesh sur 340 patientes qui met en évidence une réduction de 36 % (IC 95 %, 4–57) des épisodes respiratoires fébriles (64). De plus, cet essai mené comporte un suivi des nourrissons pendant 24 semaines et montre une réduction de 63 % (IC 95 %, 5–85) des gripes chez les enfants nés de mères vaccinées et de 29 % des épisodes de détresses respiratoires.

Dans une étude cas/témoins réalisée sur des nourrissons hospitalisés pour infections respiratoires entre 2000 et 2009, l'efficacité de la vaccination antigrippale des femmes enceintes pour la prévention d'une hospitalisation était de 91,5 % (IC 95 %, 61,7–98,1 %) chez le nourrisson de moins de six mois et sans effet pour les nourrissons de plus de six mois (65).

Une étude rétrospective réalisée aux États-Unis montre que la vaccination antigrippale de la femme enceinte est associée à une réduction du risque de prématurité (OR 0.60, 0.38–0.94), cet effet étant plus important en cas d'accouchement en période épidémique. Dans cette même étude, le risque de retard de croissance in utero est également réduit chez les nouveau-nés de mères vaccinées (OR 0.3, 0.13–0.75) en cas d'accouchement en période épidémique (66).

Il a été mis en évidence un transfert actif des anticorps par voie transplacentaire. Après vaccination par le vaccin inactivé contre la grippe pandémique A/H1N1 2009, Tsatsaris et al.

ont ainsi retrouvé un taux protecteur d'anticorps ($> 1,40$) dans 95% (IC95% 89-99) des quatre-vingt-huit cordons testés. Il semble qu'une période de deux semaines entre la vaccination et l'accouchement soit le délai minimum nécessaire pour permettre le passage vertical des anticorps. Ces anticorps sont encore présents chez le nourrisson à trois mois pour ensuite diminuer progressivement jusqu'à six mois (67).

En dehors d'un contexte pandémique, il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge d'une grippe en cours de grossesse.

Devant un syndrome grippal avec une bonne tolérance clinique, en l'absence de signes de gravités et de comorbidités, le diagnostic virologique n'est pas recommandé de façon systématique en contexte épidémique saisonnier. Une évaluation du bien-être fœtal par un enregistrement cardiotocographique et une échographie pourront être proposés. L'examen obstétrical doit permettre de s'assurer de l'absence de menace d'accouchement prématuré associée et écarter les diagnostics différentiels devant toute fièvre en cours de grossesse : une infection à *Listeria* en raison de sa gravité et une pyélonéphrite en raison de sa fréquence. En pratique, un bilan comprenant une numération sanguine, un dosage de la protéine C-réactive, au minimum une série d'hémocultures sur milieu aérobie et anaérobie et un prélèvement vaginal, avec examen cytobactériologique des urines seront réalisés devant toute fièvre en cours de grossesse.

Un traitement antibiotique probabiliste dirigé contre la *Listeria* (amoxicilline ou érythromycine en cas d'allergie à la pénicilline) doit être instauré dans l'attente de la négativité des examens bactériologiques. Un traitement symptomatique antipyrétique sera adjoint avec une surveillance de la bonne évolution clinique.

En cas de signes respiratoires sévères ou de comorbidités, un prélèvement nasopharyngé sera réalisé pour rechercher le virus de la grippe et instaurer le cas échéant, un traitement spécifique par Oseltamivir (Tamiflu® 75mg×2 par jour per os pendant cinq jours). Oseltamivir (Tamiflu® 75mg par jour per os pendant dix jours) est également recommandé en post-exposition dans les 48 heures suivant un contact étroit avec une personne présentant une grippe confirmée ou une symptomatologie typique de grippe.

Les données disponibles sont en faveur d'une bonne tolérance du traitement en cours de grossesse (68). En effet, le laboratoire Roche qui fabrique le médicament a mené sa surveillance. Sur 232 expositions maternelles à l'Oseltamivir, l'issue de la grossesse était connue

pour 115 de ces expositions. Les incidences des issues de grossesse défavorables étaient les suivantes :

- avortements spontanés 6,1% (7/115),
- avortements thérapeutiques 11,3% (13/115),
- accouchements prématurés 2,1% (2/94 naissances vivantes),

Ces valeurs ne sont pas supérieures aux taux de base.

Concernant les résultats fœtaux, pour les neuf cas de malformations congénitales signalés, le moment de l'exposition par rapport à la période d'induction de la malformation congénitale a été analysé : deux cas de malformations septales ventriculaires et un cas d'anophtalmie étaient compatibles avec une exposition au médicament pendant la période sensible de ces malformations congénitales. Pour les autres malformations congénitales, il n'y a eu aucune exposition à l'Oseltamivir démontrée.

L'examen de la base de données de sécurité suggère qu'il est peu probable que le traitement provoque des résultats materno-fœtaux indésirables, mais les données disponibles sont limitées. Les praticiens qui l'utilisent chez la femme enceinte doivent tenir compte des informations de sécurité disponibles, de la pathogénicité de la souche de virus grippal circulant, de la santé générale de la femme et des conseils fournis par les autorités sanitaires. Le laboratoire Roche continuera de surveiller tous les rapports d'utilisations pendant la grossesse.

En cas de gravité, la surveillance de la femme enceinte peut nécessiter une hospitalisation en service de médecine ou en maternité avec des mesures d'isolement respiratoire type « gouttelettes » (Annexe III). En cas de mauvaise tolérance clinique ou de dyspnée, une hospitalisation en unité de soins intensifs peut être nécessaire. Une évaluation du bien-être fœtal et une recherche de menace d'accouchement prématuré associée doivent également être faits.

V. Conclusion

L'ensemble des études montre que la grippe est une maladie particulièrement grave pour les personnes à risque telles que les femmes enceintes, et leurs nouveau-nés. En effet, chaque année, elle est responsable de nombreuses hospitalisations, de décès, et d'accouchements prématurés chez les femmes enceintes. Les études concernant les nouveau-nés sont plus limitées. Elles suggèrent que la grippe A entraîne des risques d'anomalies congénitales, de PAG, et de schizophrénie chez l'enfant plus tard.

En 2017, la saison grippale a été caractérisée par 4 mois d'épidémie, 2.4 millions de consultations pour syndrome grippal, 9 738 hospitalisations, 13 000 décès attribuables à la grippe et une couverture vaccinale de seulement 45.6 % chez les personnes à risque (69).

Cette année, la campagne nationale de vaccination contre la grippe saisonnière s'est déroulée du 6 octobre 2018 au 31 janvier 2019 en France. La stratégie vaccinale vise à protéger les populations les plus exposées aux risques de complications graves. L'Assurance Maladie prend le vaccin en charge à 100 %. Les femmes enceintes ne reçoivent pas d'invitation à se faire vacciner de la part de l'organisme. Les sages-femmes doivent donc leur délivrer un bon de prise en charge vierge qui leur permettra de retirer le vaccin à la pharmacie.

Selon le code de santé publique, art R. 4127-312, la sage-femme joue un véritable rôle de conseil médical, et d'éducation thérapeutique. L'arrêté du 22 mars 2005 modifié par l'arrêté du 8 janvier 2016 a amélioré leurs compétences en matière de vaccination. Elles sont autorisées à pratiquer le vaccin de la grippe chez la femme enceinte, son entourage et celui de l'enfant. La sage-femme a donc un rôle primordial dans la prévention, l'information, et la vaccination.

La vaccination est également recommandée pour les professionnels de santé, qui représentent une population à risque majorée d'infection grippale et constituent par conséquent un vecteur de transmission du virus auprès de leurs patientes (Annexe IV).

La grippe peut-elle être comparée au COVID-19 ?

Depuis décembre 2019, le COVID-19 appartenant à la famille Coronavirus, est apparu à Wuhan en Chine (70). Cette maladie présente des symptômes proches de la grippe saisonnière : fièvre, fatigue et une toux sèche. Certains patients présentent des douleurs, une congestion nasale, un écoulement nasal, des maux de gorge ou une diarrhée. Comme la

grippe, ce virus se transmet par gouttelettes respiratoire. Il est également à risque chez les personnes âgées, et celles qui ont des problèmes de santé (hypertension artérielle, problèmes cardiaques, diabète). Depuis le 11 mars 2020, l’OMS qualifie la situation mondiale du COVID-19 de pandémie (71).

Il n’existe pas de vaccin pour le moment. Plusieurs traitements sont en cours d’évaluation en France, en lien avec l’OMS pour être utilisés. De nombreux programmes français, européens et des essais cliniques, sont en cours afin d’améliorer le diagnostic, la compréhension de cette maladie, et inventer un vaccin, qui pourra voir le jour dans les prochains mois. Les données étant limitées, il serait intéressant d’évaluer l’impact du COVID-19 sur la grossesse.

VI. Bibliographie

- (1) Grippe saisonnière [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- (2) Comprendre la grippe [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grippe/comprendre-grippe>
- (3) Grippe et grossesse. Journal Européen des Urgences et de Réanimation. 1 déc 2015
- (4) Grippe : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fichesmaladies/grippe>
- (5) GEIG - La Grippe - Impact économique [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.grippe-geig.com/impact-economique.html>
- (6) HCSP. Vaccination contre la grippe saisonnière. Actualisation des recommandations : femmes enceintes et personnes obèses [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 févr [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=261>
- (7) Vaccination antigrippale chez la femme enceinte - ScienceDirect [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirectcom.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S2210654515000629>
- (8) texte-de-reference-vacc-grippe-grossesse-20151104.pdf [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/texte-de-referencévacc-grippe-grossesse-20151104.pdf>
- (9) Vaccination [Internet]. Collège National des Sages-femmes de France. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.cnsf.asso.fr/pratiquesprofessionnelles/la-vaccination/>
- (10) Les compétences des sages-femmes [Internet]. Conseil national de l'Ordre des sages-femmes. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordresages-femmes.fr/etre-sage-femme/competences/general/>
- (11) Gaudelus J, Martinot A, Denis F, Stahl J-P, Chevaillier O, Lery T, et al. Vaccination of pregnant women in France. Médecine et Maladies Infectieuses. décembre 2016

- (12) Vaccination contre la grippe. Option/Bio. 1 mai 2017
- (13) synthese-enp2017.pdf [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-enp2017.pdf>
- (14) Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf [Internet]. [cité 09 nov 2018]. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wpcontent/uploads/2016/11/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-lavaccination.pdf>
- (15) Caroline Le Pemp. La vaccination antigrippale pendant la grossesse: quels sont les freins émis par les sages-femmes de consultations prénatales? Étude qualitative menée auprès de dix sages-femmes du Finistère. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018.
- (16) Bulifon S, Tsatsaris V, Goffinet F, Mignon A, Batteux F, Delfraissy J-F, et al. Pandémie grippale A/H1N1v, grossesse et vaccination. Médecine Mal Infect. 2010
- (17) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, Glezen WP. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2005
- (18) ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000
- (19) Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy Emerg Infect Dis 2006
- (20) Lieberman R.W., Bagdasarian N., Thomas D., Van De Ven C. Seasonal influenza A (H1N1) infection in early pregnancy and second trimester fetal demise Emerg Infect Dis 2011
- (21) Bal A., Suri V., Mishra B., Bhalla A., Agarwal R., Abrol A., and al. Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009–2010 Histopathology 2012
- (22) McGregor JA, Burns JC, Levin MJ, Burlington B, Meiklejohn G. Transplacental passage of influenza A/Bangkok (H3N2) mimicking amniotic fluid infection syndrome. Am J Obstet Gynecol 1984
- (23) Lim M. L. 2009/H1N1 infection in pregnancy association with adverse perinatal outcomes. Evidence-Based Nursing. 2012

- (24) Gonzalez-Candelas F., Astray J., Alonso J., Castro A., Canton R., Galan J.C. Sociodemographic factors and clinical conditions associated to hospitalization in influenza A (H1N1) 2009 virus infected patients in Spain, 2009–2010. PLoS ONE. 2012
- (25) Kwan-Gett T.S., Baer A., Duchin J.S. Spring 2009 H1N1 influenza outbreak in King Country Washington. Disaster Med Publ Health Prep. 2009
- (26) Zhang PJ, Li XL, Cao B, Yang SG, Liang L, Gu L, et al. Clinical features and risk factors for severe and critical pregnant women with 2009 pandemic H1N1 influenza infection in China. BMC Infectious Diseases 2012
- (27) Harris P.N., Dixit R., Francis F., Buettner P.G., Leahy C., Burgher B. Pandemic influenza H1N1 2009 in north Queensland – risk factors for admission in a region with a large indigenous population. Commun Dis Intell Q Rep. 2010
- (28) Jamieson D. J., Honein M. A., Rasmussen S. A., et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. The Lancet. 2009
- (29) Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010
- (30) Dede FS, Celen S, Bilgin S, Ure G, Ozcan AO, Buzgan T, et al. Maternal deaths associated with H1N1 influenza virus infection in Turkey: a whole-of-population report. 2011
- (31) Archer B, Cohen C, Naidoo D, Thomas J, Makunga C, Blumberg L, et al. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2009
- (32) Hewagama S., Walker S. P., Stuart R. L., et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. Clinical Infectious Diseases. 2010
- (33) Dubar G., Azria E., Tesnière A., et al. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. PLoS ONE. 2010;5(10) doi: 10.1371/journal.pone.0013112.e13112

- (34) Hanslik T, Boelle PY, Flahault A. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1)2009 influenza virus, France, 2009–2010. *PLoS currents*. 2010
- (35) Ertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. 2013
- (36) Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, Martinez-Romo M, Rubinson L, Jamieson DJ, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011
- (37) Sarah K. Dotters-Katz,¹ Emily Patel,² Chad A. Grotegut,² and R. Phillips Heine, Acute Infectious Morbidity in Multiple Gestation, 11 December 2014
- (38) Ida Laake, Gro Tunheim, [...], and Lill Trogstad, Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study, 2018
- (39) Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2011
- (40) Nieto-Pascual L, Arjona-Berral JE, Marin-Martin EM, Munoz-Gomariz E, Ilich I, Castelo-Branco C. Early prophylactic treatment in pregnant women during the 2009-2010 H1N1 pandemic: obstetric and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2013
- (41) Ribeiro, A. F., Pellini, A., Kitagawa, B. Y., Marques, D., Madalosso, G., Fred, J., Albernaz, R., Carvalhanas, T., & Zanetta, D. (2018). Severe influenza A(H1N1)pdm09 in pregnant women and neonatal outcomes, State of Sao Paulo, Brazil, 2009. *PloS one*
- (42) Fell, D. B., Savitz, D. A., Kramer, M. S., Gessner, B. D., Katz, M. A., Knight, M., Luteijn, J. M., Marshall, H., Bhat, N., Gravett, M. G., Skidmore, B., & Ortiz, J. R. (2017). Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*
- (43) Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012

- (44) Simões EA, Cutland C, Carosone-Link P, Hugo A, Jones S, Madimabe R, et al. Lack of efficacy of trivalent influenza vaccination of HIV negative pregnant women against adverse fetal outcomes: A randomized clinical trial. IDSA Abstract 1899. San Diego, CA; 2015
- (45) Richards, J. L., Hansen, C., Bredfeldt, C., Bednarczyk, R. A., Steinhoff, M. C., Adjaye-Gbewonyo, D., Ault, K., Gallagher, M., Orenstein, W., Davis, R. L., & Omer, S. B. (2013). Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*
- (46) Bradley-Stewart A, Jolly L, Adamson W, Gunsen R, Frew-Gillespie C, Tempelton K, et al. Cytokine responses in patients with mild or severe influenza A(H1N1)pdm09. *J Clin Virol* 2013
- (47) Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *J Am Med Assoc* 1919
- (48) Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 2011
- (49) Hakosalo J, Saxen L. Influenza epidemic and congenital defects. *Lancet* 1971
- (50) Leck I. Incidence of malformations following influenza epidemics. *Br J Prev Soc Med* 1963
- (51) Leck I. Examination of the incidence of malformations for evidence of drug teratogenesis. *Br J Prev Soc Med* 1964
- (52) J.M. Luteijn, M.J. Brown, H. Dolk, Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction*, Volume 29, Issue 4, April 2014
- (53) Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005
- (54) Smith MS, Upfold JB, Edwards MJ, Shiota K, Cawdell-Smith J. The induction of neural tube defects by maternal hyperthermia: a comparison of the guinea-pig and human. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992
- (55) EUROCAT Central Registry. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. Revised: May 2009

- (56) Klemetti A. Definition of congenital malformations and detection of associations with maternal factors. *Early Hum Dev* 1977
- (57) Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case –control study. *Am J Epidemiol* 1994
- (58) Bal A, Suri V, Mishra B, Bhalla A, Agarwal R, Abrol A, Ratho R K & Joshi K (2012) *Histopathology* 60, 326–335 Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009–2010
- (59) Brown, A. S., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, W. S., Bao, Y., Kern, D., and McKeague, I. W. (2011). Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011
- (60) Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Goetz, R., Begg, M. D., Gorman, J. M., and Susser, E. S. (2000). Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr. Bull*
- (61) Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: A prospective cohort study, 26 juillet 2011
- (62) Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A., Belongia E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis*
- (63) Jefferson T., Di Pietrantonj C., Rivetti A., Bawazeer G.A., Al-Ansary L.A., Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults *Cochrane Database Syst Rev*
- (64) Zaman K., Roy E., Arifeen S.E., Rahman M., Raqib R., Wilson E., and al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants *N Engl J Med* 2008
- (65) Benowitz I., Esposito D.B., Gracey K.D., Shapiro E.D., Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants *Clin Infect Dis* 2010
- (66) Omer S.B., Goodman D., Steinhoff M.C., Rochat R., Klugman K.P., Stoll B.J., and al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study *PLoS Med* 2011

- (67) Tsatsaris V, Capitant C, Schmitz T, Chazallon C, Bulifon S, Riethmuller D, et al., Inserm C09-33 PREFLUVAC (Immunogenicity and Safety of an Inactivated Nonadjuvanted A[H1N1v] Influenza Vaccine in Pregnant Women) Study Group. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann. Intern. Med.* 2011
- (68) Donner, B., Niranjan, V. & Hoffmann, G. Safety of Oseltamivir in Pregnancy. *Drug-Safety* **33**, 631–642 (2010). <https://doi.org/10.2165/11536370-000000000-00000>
- (69) Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des recommandations concernant la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes. 2012. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=260>
- (70) Gouvernement. 13 mars 2020. Toutes les réponses aux questions que vous vous posez sur le COVID-19. Consulté : <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>
- (71) Organisation mondiale de la santé. 2019. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Consulté : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>

VII. Annexes

Annexe I

Grille de sélection tirée du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé (ANAES) de 2000.

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE PRONOSTIC (ANALYSE DE COHORTE)

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les modalités de constitution de la cohorte sont précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tous les patients de la cohorte ont été identifiés au même stade de la maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les biais possibles sont exposés et les méthodes pour les prendre en compte sont décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le suivi est complet et correctement réalisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères de jugement sont pertinents, fiables et tous utilisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Les résultats			
• L'interprétation de ces critères est objective	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les résultats sont ajustés pour les autres facteurs pronostiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires :

Annexe II

Grille de niveau de preuve tiré du guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé (ANAES) de 2000.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin	C
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	Faible niveau de preuve scientifique

Annexe III

Recommandation pour la surveillance et la prévention des IAS. Journées Nationales d'Infectiologie Simone BARBASTE IDE Hygiéniste CHU TOULOUSE 2011.

"AIR" - "A"	"Gouttelettes" - "G"	"Contact" - "C"
<p>Chambre individuelle Port obligatoire d'un appareil de protection respiratoire avant l'entrée dans la chambre</p> <p>Limitation des déplacements du patient et port d'un masque chirurgical lorsqu'il quitte la chambre</p>	<p>Chambre individuelle.</p> <p>Port d'un masque chirurgical pour le personnel intervenant autour du lit du malade</p> <p>Limitation des déplacements et port masque chirurgical par le patient lorsqu'il quitte la chambre</p>	<p>Chambre individuelle. Port de surblouse ou tablier plastique en cas de Soins directs, de contact avec des surfaces ou matériels pouvant être contaminés Port de gants à usage unique si soins directs entraînant un contact avec sang, liquide biologique ou liquide infectieux Hygiène des mains après avoir ôté les gants et avant de sortir de la chambre, avec un produit hydroalcoolique</p> <p>Limitation des déplacements du patient Couvrir toute plaie infectée avec un pansement occlusif</p>

Annexe IV

Affiche de prévention contre la grippe saisonnière tiré du site de l'assurance maladie. 2019.



The poster features a teal-tinted background with a photograph of a pregnant woman's torso. The text is in white, bold, sans-serif font. At the top left is the 'l'Assurance Maladie' logo. At the top right is the slogan 'AGIR ENSEMBLE, PROTÉGER CHACUN'. The main message is split into three lines: 'PROTÉGEONS-NOUS.', 'PROTÉGEONS NOS PATIENTES ET LEURS BÉBÉS.', and 'VACCINONS-NOUS CONTRE LA GRIPPE.'. Below this is a text box with a white border containing information about flu complications for pregnant women and where to get more information. At the bottom, there are logos for the French Republic, Santé publique France, and 'sa' (santé famille retraite services), along with the 'ameli.fr' website logo.

l'Assurance Maladie

AGIR ENSEMBLE, PROTÉGER CHACUN

**PROTÉGEONS-NOUS.
PROTÉGEONS
NOS PATIENTES
ET LEURS BÉBÉS.
VACCINONS-NOUS
CONTRE LA GRIPPE.**

Chez les femmes enceintes, la grippe peut entraîner des complications graves. Si vous souhaitez en savoir plus sur la vaccination des femmes enceintes et celle des professionnels de santé qui les prennent en charge ou encore, comment obtenir un bon de prise en charge du vaccin pour vos patientes, rendez-vous sur ameli.fr/sage-femme.

NE LAISSONS PAS LA GRIPPE NOUS GÂCHER L'HIVER.

Résumé

Introduction à l'étude : La grippe est une infection virale causée par un virus nommé Influenzae. L'OMS estime qu'elle entraîne entre 3 et 5 millions de cas graves, et 290 000 à 650 000 décès par an dans le monde. Les femmes enceintes sont considérées comme une population à risque. Cependant, la couverture vaccinale est faible.

Objectif : Décrire les pronostics maternel-fœtal et obstétrical des patientes enceintes atteintes de grippe saisonnière.

Méthodes : Revue de la littérature faite à partir de deux bases de données : Pubmed Embase et Google Scholar. 16 articles ont été sélectionnés de 2011 à 2019.

Résultats : Les femmes enceintes ont un risque plus important d'hospitalisation par rapport aux patientes non enceintes infectées par la grippe (OR 2.44 IC à 95% 1.22-4.87). Le taux de mortalité est également 2,9 fois plus élevé (OR = 2.90 IC 95% 0.48-17.72).

Concernant les nouveau-nés, la mortalité fœtale se situe autour de 5,5% à 33% et le taux de prématurité est compris entre 20% et 33%. Les nouveau-nés sont sujets à un risque accru d'anomalies congénitales (OR 2.00 IC 95% 1.62– 2.48), et de PAG (OR 1,24 IC à 95% 0.96– 1.59). L'exposition à la grippe du début à la mi-grossesse est liée à un risque trois fois plus élevé de schizophrénie chez l'enfant.

Conclusion : La vaccination a donc un rôle primordial dans la prévention de la grippe chez les femmes enceintes. Celles-ci, ont des risques plus élevés d'hospitalisations, de décès, et d'accoucher prématurément. De plus, leurs nouveau-nés ont des risques d'avoir un PAG, de développer des anomalies congénitales, et une schizophrénie dans le futur. Il est donc important que les professionnels de santé sensibilisent et informent les patientes.

Mots-clés : grippe*grossesse, pronostic maternel, fœtal et obstétrical, vaccination.

Abstract

Introduction to the study: Influenza is a viral infection caused by a virus called Influenzae. The OMS estimates that it causes between 3 and 5 million serious cases, and 290 000 to 650 000 deaths per year worldwide. Pregnant women are like a population at risk. However, vaccination coverage is low.

Objective: To describe the maternal-fetal and obstetrical prognosis of pregnant patients with seasonal flu.

Methods: Literature review based on two databases: Pubmed Embase and Google Scholar. 16 articles were selected from 2011 to 2019.

Results: Pregnant women have a higher risk of hospitalization compared to non-pregnant patients infected with influenza (OR 2.44 95% CI 1.22-4.87). The mortality rate is also 2.9 times higher (OR = 2.90 95% CI 0.48-17.72).

Concerning newborns, fetal mortality is around 5.5% to 33% and the rate of prematurity is between 20% and 33%. Newborns are subject to an accumulated risk of birth defects (OR 2.00 95% CI 1.62– 2.48), and SGA (OR 1.24 95% CI 0.96–1.59). Exposure to the flu from early to mid-pregnancy is linked to a three times higher risk of schizophrenia in children.

Conclusion: Vaccination therefore has a key role in preventing influenza in pregnant women. They have a higher risk of hospitalization, death and giving birth prematurely. In addition, their newborns are at risk of having SAG, developing birth defects, and schizophrenia in the future. It is therefore important that health professionals educate and inform patients.

Keywords: influenza * pregnancy, maternal prognosis, fetal and obstetrical, vaccination.