



HAL
open science

L'impact de la grippe chez la femme enceinte et le foetus, l'intérêt de la vaccination

Marine Dacheux

► **To cite this version:**

Marine Dacheux. L'impact de la grippe chez la femme enceinte et le foetus, l'intérêt de la vaccination. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04034085

HAL Id: dumas-04034085

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04034085v1>

Submitted on 17 Mar 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UFR de Pharmacie

Année 2021-2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 23 Juin 2022

Par Marine Dacheux

**L'IMPACT DE LA GRIPPE CHEZ LA FEMME
ENCEINTE ET LE FŒTUS, L'INTÉRÊT DE LA
VACCINATION**

JURY :

Président du jury : Mr Brazier Michel - Professeur

Directeur de thèse : Mme Fliniaux Ophélie - Maître de conférences

Membres du jury : Mr Cuisset Emmanuel - Docteur en Pharmacie
Mme Djafour Massiva - Docteur en pharmacie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel Brazier,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse Mme Ophélie Fliniaux,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir aiguillée tout au long de ce travail de recherche. Merci pour votre disponibilité, vos relectures méticuleuses me permettant ainsi de préciser mon propos. Mes plus sincères remerciements.

A Mr Cuisset Emmanuel, Docteur en Pharmacie,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'est au sein de votre officine que j'ai eu la chance de pouvoir découvrir le métier de pharmacien et de me former à mon exercice futur. Par votre disponibilité, vos conseils, et votre goût du travail, vous avez su me transmettre la passion de votre métier. Pour tout cela merci.

A Mme Massiva Djafour, Docteur en Pharmacie,

Merci de faire partie de mon jury, mais aussi pour ta présence et ton soutien durant toutes ces années.

A toute l'équipe de la pharmacie Cuisset,

Pascale, merci de m'avoir transmis tes connaissances dans la bonne humeur. Tu m'accompagnes depuis mes premiers pas en pharmacie. Je te remercie pour ta patience, ta pédagogie, ta présence à mes côtés durant toutes ces années.

Je remercie également mes collègues Jérôme et Aya, qui ont suivi l'évolution de ce travail au quotidien, merci pour vos encouragements. Vous êtes les prochains !

A ma famille,

Un grand merci à mes parents, pour leur constante affection, leur patience et pour m'avoir toujours soutenue durant ces années d'études.

Je remercie aussi ma tante Karine et ma cousine Syl. J'ai fait mes premiers devoirs d'école avec vous, ce travail en est aujourd'hui le fruit.

Merci à Tom, Lou, Maxime, mes grands-parents, ma marraine.

Je remercie également mes beaux-parents, ma belle-sœur Annabelle et son mari, Victor et leur petite Agathe, de m'avoir accueilli dans la famille et pour leur patience durant la réalisation de cette thèse.

A mes amis,

Un merci tout particulier à Annoc, une amie en or sur qui je peux compter, avec qui les bons souvenirs sont nombreux. Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés.

Ninie, Louise, merci pour votre amitié qui m'est si précieuse depuis le lycée.

Merci Hassan, alias le KB9 du Marais, pour ton soutien, ta disponibilité, tes services rendus depuis toutes ces années.

François, depuis mon stage aux urgences, tu es et resteras mon prescripteur préféré. Merci pour nos soirées papotage/ champagne au foot et tes encouragements pour ce travail.

Merci Antoine, grand chirurgien, pour ton intérêt continu à ce travail : « Alors la thèse ? ». Je te souhaite autant de plaisir que moi à la rédaction de ton futur chef d'œuvre... work in progress !

Merci à François, Clémence, Etienne, Alexis, Diane, la team Med G

Je remercie également mes ami(e)s rencontré(e)s durant mes années fac pour les bons moments passés. (Clarisse, Alice, Marion, Youlia, Jean-Max, Oliver).

A mon futur mari,

Enfin je remercie la personne qui compte le plus à mes yeux, mon futur mari, Nicolas, qui m'a soutenu, aidé et avec qui je partage de merveilleux moments depuis maintenant plusieurs années. J'éprouve une profonde reconnaissance à ton égard. Je nous félicite d'avoir réussi, ensemble. Merci de faire partie de ma vie. Amour toujours.

Sommaire

Table des abréviations	7
Table des figures	10
Introduction	12
PARTIE 1 Le virus de la grippe	14
1. Virologie	14
2. Physiopathologie de l'infection virale	17
3. Histoire	18
4. Épidémiologie	21
5. Modes épidémiques	28
5.1 Variabilité virale.....	28
5.2 Nomenclature.....	30
6. Modes de transmission	31
7. Symptomatologie	31
8. Les recommandations vaccinales	32
9. Dépistage	33
9.1 Le diagnostic direct.....	33
9.2 Le diagnostic indirect.....	36
10. Complications	37
11. Traitements de la grippe	38
11.1 Le traitement symptomatique.....	38
11.2 Le traitement à visée étiologique	39
12. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la grippe	44
PARTIE 2 La grippe pendant la grossesse	48
1. Physiopathologie	48
1.1 Modifications cardiovasculaires	48
1.2 Modifications rénales	50
1.3 Modifications pulmonaires.....	50
1.4 Modifications gastro-intestinales et hépato-biliaires.....	51
1.5 Modifications cutanées	52
1.6 Modifications vasculaires	52
1.7 Modifications hormonales.....	52
1.8 Modifications gynécologiques	53
2. Immunité et grossesse	53

2.1	L'immunité innée.....	54
2.2	L'immunité cellulaire	56
3.	Grippe chez le fœtus et chez le nourrisson	56
4.	Complications de la grippe chez la femme enceinte.....	60
5.	Conduite à tenir chez la femme enceinte.....	62
6.	La vaccination chez la femme enceinte.....	63
PARTIE 3 La vaccination antigrippale		66
1.	Histoire de la vaccination antigrippale.....	66
2.	Composition du vaccin contre la grippe	67
3.	Modes de production	71
3.1	La production de la substance active : fabrication biologique et chimique	71
3.2	La fabrication pharmaceutique.....	72
4.	Immunogénéicité de la vaccination antigrippale durant la grossesse	73
5.	Bénéfices de la vaccination.....	75
6.	Les freins à la vaccination	77
7.	L'intérêt de la vaccination chez la femme enceinte.....	81
8.	Rôle du pharmacien dans la vaccination.....	81
	Conclusion	83
	Bibliographie	84
	Annexes.....	96

Table des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine ou Adreno CorticoTropic Hormone

Ag : Antigène

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ARN : Acide Ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

Cnam : Caisse nationale de l'Assurance Maladie

CNR : Centres Nationaux de Référence

CRAT : Centre de Référence sur les agents tératogènes

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

DMDIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

ECG : Electrocardiogramme

EIA : Enzyme ImmunoAssay

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ENP : Enquête Nationale Périnatale

EPHAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

DGS : Direction Générale de la Santé

GEIG : Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe

GMVR : Génétique Moléculaire des Virus à ARN

GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

HA : Hémagglutinine

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HR : hazard ratio ou rapport de risque

IC : Intervalle de confiance

IF : Immunofluorescence

INA : Inhibiteurs de la Neuraminidase

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MDCK: Madin-Darby Canine Kidney

MSH: Melanocyte-Stimulating Hormone

M1 : Protéine de Matrice

M2 : Protéine de Canal Ionique

NA : Neuraminidase

NP : Nucléoprotéine

NS1 : Protéine non Structurale, antagoniste d'interféron

NS2 : Protéine non Structurale, facteur d'exportation nucléaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONP : Ordre National des Pharmaciens

OSCOUR : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences

PA : Protéine Acide

PAL : Phosphatases Alcalines

PB1 : Protéine Basique 1

PB2 : Protéine Basique 2

pdm 2009 : pandémie 2009

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RR : Risque Relatif

RNP : Ribonucléoprotéine

RPU : Résumé de Passage aux Urgences

SA : Semaine d'Aménorrhée

SAGE : Groupe stratégique consultatif d'Experts sur la vaccination

SNDS : Système National des Données de Santé

SG : Syndrome Grippal

SMR : Service Médical Rendu

SpF : Santé publique France

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

TSH: Thyréostimuline ou Thyroid Stimulating Hormone

Table des figures

Figure 1 : Transmission des virus influenza aviaires

Figure 2 : Structure du virus de la grippe

Figure 3 : Principales épidémies grippales au XX et XXI^{ème} siècles

Figure 4 : Pandémies grippales connues

Figure 5 : Nombre (en milliers) de journées d'hospitalisation avec diagnostic de grippe par saison et par classe d'âge, 2013-2018, France métropolitaine

Figure 6 : Évolution hebdomadaire de la part de la grippe pour 1 000 hospitalisations toutes causes suivant le passage aux urgences par groupe d'âge, semaines 40/2014 à 15/2019, France métropolitaine (OSCOUR®)

Figure 7 : Surveillance de la grippe en France

Figure 8 : Répartition des professionnels de santé (Médecins Libéraux et Pédiatres Libéraux) inscrits au Réseau Sentinelles en 2021

Figure 9 : Couverture vaccinale 2018-2019 pour le vaccin contre la grippe chez les personnes à risque

Figure 10 : Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge

Figure 11 : La grippe au fil du temps (de 1918 à 2009)

Figure 12 : Posologie d'un traitement par Tamiflu® chez l'enfant

Figure 13 : Posologie d'un traitement par Tamiflu® chez le nourrisson

Figure 14 : Pictogrammes d'avertissement « Femmes enceintes »

Figure 15 : Hospitalisation chez les nourrissons de moins de 6 mois pour grippe pandémique

Figure 16 : RR de mort foetale au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse, entre les femmes enceintes avec et sans diagnostic de SG, durant les gripes saisonnières ou au cours de la pandémie

Figure 17 : Schéma vaccinal idéal de la femme enceinte

Figure 18 : Étapes de fabrication d'un vaccin

Figure 19 : Motif invoqué en cas de non vaccination (n=200)

Figure 20 : Évolution des réticences à certaines vaccinations parmi les 18-75 ans résidant en France métropolitaine (en %), Baromètres de Santé publique France 2010-2020

Introduction

La grippe, responsable d'épidémies saisonnières, est une infection respiratoire virale aigue contagieuse des zones à climat tempéré.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1) il y a chaque année environ 1 milliard de contaminations dont 3 à 5 millions de cas graves avec pour conséquence 290 000 à 650 000 décès respiratoires recensés.

En France, cette épidémie saisonnière touche chaque année 2 à 8 millions de personnes, entraînant 4000 à 6000 décès, principalement des sujets fragiles ou âgés.

L'OMS surveille la grippe depuis 1952 dans le but d'identifier les souches actives circulantes, la progression de l'épidémie et ses conséquences concernant notamment les cas graves et le taux de mortalité.

Lorsqu'elle survient chez la femme enceinte, la grippe est une infection grave. De nombreuses études ont montré que l'infection grippale est plus fréquente et plus grave chez la femme enceinte que chez les autres femmes de même âge.

Les femmes enceintes constituent environ 1,7% de la population française. Le risque de morbi-mortalité augmente selon l'avancée de la grossesse, il est multiplié par 2 au deuxième trimestre et par 5 au troisième trimestre. Le risque de décès est alors 4 fois plus élevé que pour le reste de la population. (2)

Ce risque est encore plus élevé si la femme enceinte présente des comorbidités.

Ce travail bibliographique s'inscrit dans un contexte épidémiologique et social singulier, marqué par les épidémies de SARS-COV 2, par une meilleure connaissance des infections virales respiratoires mais également par une défiance à l'égard de la vaccination.

Malgré des politiques de santé publique axées sur la prévention avec de nombreuses campagnes de communications, il persiste une profonde méconnaissance dans la population générale des enjeux vaccinaux pendant la grossesse. Ainsi une enquête de l'Assurance maladie de Septembre 2018 montrait qu'un français sur 2 ne savait pas que les femmes enceintes

étaient éligibles à la vaccination contre la grippe, notamment afin de protéger au mieux leur fœtus. (3)

Selon les données du dernier Baromètre santé publique France de Mai 2021, la couverture vaccinale des personnes à risque en métropole reste toujours très éloignée de l'objectif de 75% fixé par l'OMS. (La couverture vaccinale était de 47,8% lors de la saison 2019-2020 et de 55,8% Post Covid-19 lors de la saison 2020-21). (4)

Dans l'Hexagone, la vaccination contre la grippe est marquée par une forte hésitation vaccinale, notamment depuis 2009 et la polémique du H1N1. Les réticences vis-à-vis de la vaccination s'expriment le plus chez les adultes de 25-49 ans, catégorie de population particulièrement concernée par les problématiques liées à la grossesse.

Ce travail, à travers une revue exhaustive de la littérature, a pour but de montrer l'importance du vaccin antigrippal chez la mère, le fœtus, et le nourrisson, de démystifier certains freins à la vaccination, mais également d'identifier certains leviers permettant d'améliorer la couverture vaccinale chez la femme enceinte.

PARTIE 1 Le virus de la grippe

1. Virologie

Les virus de la grippe (virus influenza) sont des virus à ARN. Ils appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, et se répartissent en trois types selon l'antigénicité du virus Influenza : A, B et C.

Les épidémies grippales annuelles sont dues aux types A et B. (5)

Ces virus sont capables d'infecter plusieurs espèces animales, dont l'homme, chez lequel ils développent une pathologie principalement de type respiratoire.

Le virus de type A, majoritaire, est responsable des épidémies les plus importantes voir même de pandémies. (6) Il s'agit d'une anthroozoonose. En effet, les oiseaux représentent le réservoir naturel des Influenza A, plus particulièrement les oiseaux aquatiques comme les canards et les oies. Les virus de type A présentent cependant un spectre étroit limité à quelques espèces. Du fait de ce spectre la plupart des virus influenza de type A ne sont que très rarement transmissibles à l'homme en dehors de franchissement de barrière favorisé notamment par la grande variabilité du virus, l'aviculture et la promiscuité d'élevage porcins : le porc jouant le rôle d'hôte intermédiaire.

En effet, la transmission inter-animale par voie oro-fécale s'opère principalement via les points d'eau où le virus peut perdurer de façon prolongée. Les animaux migrateurs, développant la plupart du temps une forme asymptomatique ou digestive, participent à la dissémination du virus avec comme résultante des épidémies de grippe aviaires dans les élevages (**fig 1**).

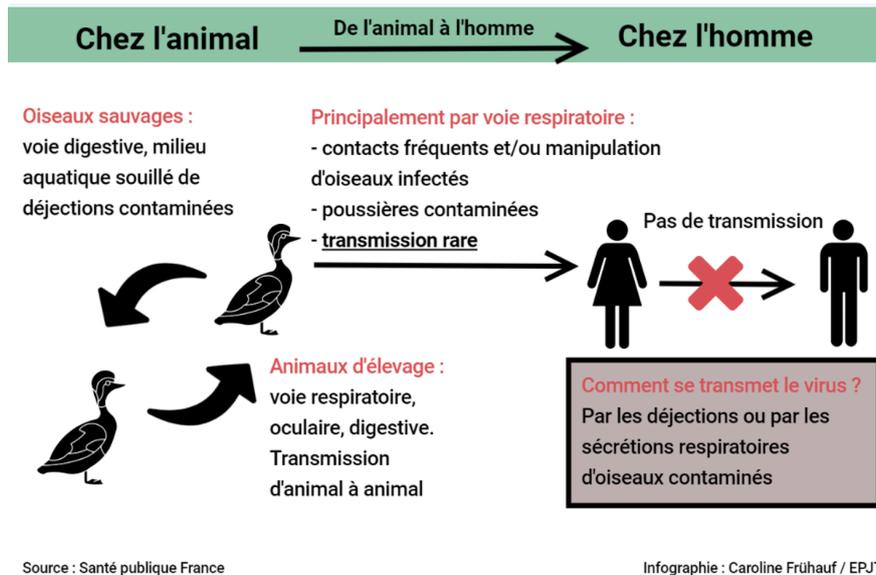


Figure 1 : Transmission des virus influenza aviaires (7)

Le virus de type B, strictement humain est le plus fréquent. Il est responsable d'épidémies saisonnières. (8)

Le virus du type C est beaucoup plus rare du point de vue de la pathologie humaine, tant par son importance que par sa fréquence. Il provoque généralement des pathologies bénignes avec des symptômes proches du rhume.

Le génome viral de type A est composé de 8 segments d'ARN de polarité négative (Influenza B a 8 segments également, Influenza C n'a que 7 segments).

Chaque segment d'ARN est associé à des protéines et forme un complexe ribonucléique. Le génome viral est donc formé d'un ensemble de 8 ribonucléoprotéines (RNP) différentes. Les huit segments d'ARN génomique sont étroitement liés à la nucléoprotéine NP et codent quatre protéines structurales HA, NA, (M1 et M2), NP et quatre protéines non structurales PB1, PB2, PA et (NS1 et NS2).

La protéine M1 (matrice), forme une couche protéique à l'interface des RNP et de l'enveloppe. (9)

Les différents types (A, B, C) sont déterminés par la nature des deux glycoprotéines de l'enveloppe (**fig 2**) : l'hémagglutinine (HA), qui est responsable de l'attachement du virus aux

récepteurs des cellules cibles de l'organisme, notamment les cellules respiratoires et la neuraminidase (NA), qui a une fonction enzymatique de sialidase (clive les acides sialiques), et détruit les récepteurs cellulaires de surface, permettant au virus de quitter la cellule et de libérer les virions.

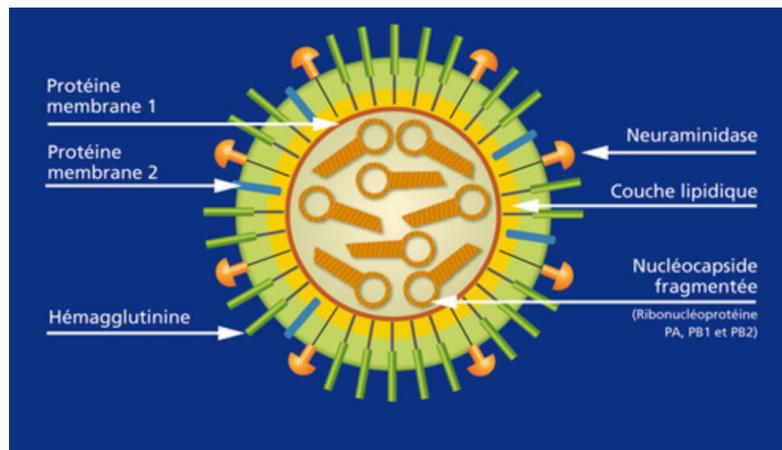


Figure 2 : Structure du virus de la grippe (10)

Le type Influenza A (**cf Annexe 1**) est classé en sous-types car il possède la plus grande variété d'hémagglutinines (H1 à H16) et de neuraminidases (N1 à N9). Les oiseaux sont les seuls à héberger tous les sous-types et sont de ce fait considérés comme le réservoir de la diversité des virus grippaux de type A. (11)

Les principales hémagglutinines (H) et neuraminidases (N) pour l'homme sont H1, H2, H3, et N1-N2. Pour les oiseaux aquatiques ce sont les H1 à H15 et N1 à N9.

Le type B quant à lui est simplement divisé en 2 lignées : Yamagata et Victoria.

L'enveloppe du virus comporte une troisième protéine virale non glycosylée, appelée M2. Celle-ci s'associe en tétramères qui forment des canaux membranaires qui permettent le transport d'ions H^+ à travers l'enveloppe virale.

Pour le virus influenza de type B, la protéine BM2 remplace la protéine M2, et vient s'ajouter une protéine d'enveloppe supplémentaire, NB.

2. Physiopathologie de l'infection virale

La réplication du virus est intracellulaire, le virus se reproduit à l'intérieur des cellules épithéliales de l'arbre respiratoire. (6)

Le virus est internalisé dans un endosome après attachement de l'hémagglutinine du virus au récepteur spécifique de la surface des cellules des voies respiratoires.

Cette internalisation permet la fusion des membranes, suivie de la libération des RNP dans le cytoplasme cellulaire.

Dans l'endosome, règne un milieu acide qui entraîne un changement de conformation de l'hémagglutinine exposant alors le peptide de fusion présent à l'extrémité C-terminale de la partie HA2. Le peptide fusogène pénètre dans la membrane de l'endosome et le changement conformationnel de l'hémagglutinine. Il permet alors le rapprochement, puis la fusion des membranes du virus et de l'endosome. Une décapsidation a ensuite lieu (libération du génome viral dans la cellule infectée), libérant les huit RNP.

La réplication a lieu dans le noyau où chaque segment de l'ARN viral (négatif) est d'une part, transcrit en ARN messager ARNm (polarité positive) et d'autre part répliqué pour former de nouveaux segments génomiques viraux. Les ARNm produits à partir des segments 7 et 8 subissent un épissage différentiel ce qui permet la synthèse de 2 protéines différentes à partir du même segment. Le segment 7, fournit la protéine M1 formant la matrice et la protéine M2 formant les canaux ioniques.

Une réaction inflammatoire sous muqueuse se développe avec apparition d'un œdème interstitiel, afflux de cellules macrophagiques, desquamation hémorragique des cellules alvéolaires, œdème pulmonaire et thrombose capillaire.

Les lésions sont en partie dues à la nécrose cellulaire, mais aussi à la réaction inflammatoire sous-muqueuse intense, avec exposition de la matrice cellulaire.

Ce phénomène rend alors possible la fixation de bactéries commensales des voies aériennes supérieures ou d'entérobactéries à l'origine de surinfections. (5) L'élimination du virus est rapide, elle dure entre sept et dix jours en moyenne. La régénération de l'épithélium

respiratoire est en générale complète au bout de quatre semaines. La virémie est inconstante et transitoire.

3. Histoire

L'étymologie du mot grippe possède plusieurs origines.

La première est issue du mot « grippen », d'origine germanique, puis du vieux français, qui signifie agripper. (12) Elle fait référence à la rapidité d'installation des symptômes et confirme également l'importance de l'observation clinique à travers les siècles.

Le mot Influenza, d'origine italienne, est quant à lui employé pour la première fois au cours d'une épidémie Florentine au XIV^{ème} siècle. Il traduit le caractère saisonnier de la grippe, en lien avec le froid, « influenza di freddo ».

Les premiers cas de grippe de l'Histoire sont rapportés par Hippocrate il y a 2400 ans, dans le nord de la Grèce, à Perinthus. Il y décrit plusieurs épidémies saisonnières de toux, de fièvre et de pneumonies associées à d'autres symptômes typiques. (13)

Dans l'antiquité romaine, l'historien Tite-Live rapporte dans son ouvrage *Ab Urbe condita libri* plusieurs épidémies brutales de fièvre et de toux, touchant Rome, pouvant s'apparenter à la grippe. (14)

L'Histoire médiévale, marquée par de nombreuses épidémies, n'est pas épargnée par la Grippe. Cependant, les médecins et les chroniqueurs du Moyen-Âge recouraient régulièrement au terme général de peste, puis de coqueluche, pour décrire des épidémies probablement grippales.

Au fil des siècles, les différentes épidémies de grippe sont de mieux en mieux documentées.

Mais ce n'est véritablement qu'à partir du XIX^{ème} siècle avec l'émergence de la médecine moderne et le développement des sciences médicales (tels que la virologie, la bactériologie et l'épidémiologie), que la grippe est décrite de façon plus précise. La mise en place d'une surveillance épidémiologique sous l'impulsion des britanniques William Farr, John Snow ou

encore Theophilus Thompson permet une meilleure connaissance des modes épidémiques grippaux. (15)

La grippe « Russe » ou pandémie de 1889 marque profondément le monde Occidental. Prenant naissance en Chine, elle se répand rapidement vers la Russie, l'Europe, puis l'Amérique du Nord et le Japon, en contaminant 40% de la population mondiale et entraînant plus d'un million de décès.

Au cours du XXème siècle, trois pandémies grippales majeures surviennent successivement.

La première, et sûrement la plus marquante de par ses conséquences, fut la pandémie dite de la « grippe espagnole » causée par le virus A(H1N1). Cette première pandémie du XXème siècle a touché le monde entier, entraînant entre 30 et 50 millions de décès (soit entre 2,5 et 5% de la population de l'époque, responsable de plus de mort que le premier conflit mondial) selon l'OMS. En France, on estime qu'elle fut responsable de près de 120 000 morts par an, impactant particulièrement la population jeune. (16) Cette catastrophe sanitaire a souvent été comparée à la peste noire du XIVème siècle.

Il faudra attendre une nouvelle épidémie en 1931 pour que le virologue britannique Richard Shope isole pour la première fois l'agent pathogène responsable de la grippe chez le porc : le virus de la grippe ou influenza. (17)

En 1933, toujours en Angleterre, le virus fut isolé pour la première fois chez l'homme par l'équipe du National Institute for Medical Research à Londres.

En 1940, le virus de type B fut identifié, puis le type C en 1947.

La deuxième pandémie majeure du XXème siècle survient en 1957-58 avec l'émergence de la « grippe asiatique » liée au virus A (H2N2). Cette pandémie fut à l'origine d'environ 1,5 millions de mort dans le monde, avec un taux de mortalité compris entre 1,3 et 3,5 pour 1000 gripes. La majorité des décès touchaient les jeunes enfants et les personnes âgées. La baisse de la mortalité en comparaison aux précédentes pandémies peut s'expliquer en partie par le développement des antibiotiques permettant de traiter les surinfections bactériennes.

La troisième et dernière pandémie du XX^{ème} siècle frappe le monde entier en 1968-1969, avec la « grippe de Hong Kong » due au virus A(H3N2). Elle fut responsable d'un million de morts, dont 40 000 en France. (17) Cette grippe apparue en Asie du Sud Est dans la région de Canton. Le taux de mortalité de cette pandémie fut très variable selon les différentes parties du globe. Ce virus se diffère de celui de la grippe asiatique uniquement par son type d'hémagglutinine. A noter qu'il s'agit de la dernière pandémie mondiale face à laquelle aucun traitement antiviral n'était disponible et pour laquelle une vaccination efficace ne fut pas mise en place à grande échelle.

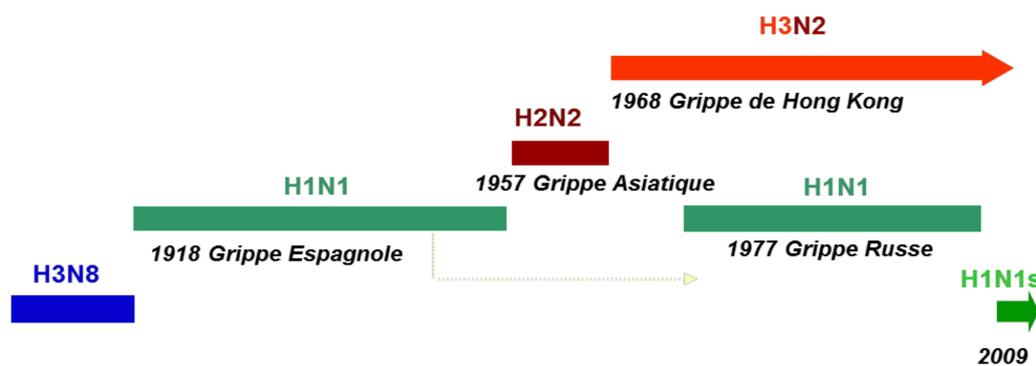


Figure 3 : Principales épidémies grippales au XX et XXI^{ème} siècles (6)

Au cours du XXI^{ème} siècle, en 2009, une nouvelle pandémie est apparue. Elle résulte d'une combinaison de différents virus grippaux (aviaire, porcine, et humaine) A(H1N1)^{pdm09} et a provoquée des formes compliquées chez les jeunes adultes comme des pneumonies virales graves nécessitant une prise en charge lourde en réanimation.

Cette pandémie était liée à l'émergence virale d'un nouveau virus humain issu d'un réassortiment chez l'animal, avec une expansion rapide et planétaire. Ce virus s'est cependant révélé moins pathogène que prévu. Selon l'OMS, elle fut à l'origine au niveau mondial de 180 449 décès, pour des centaines de millions de personnes infectées.

En France, 349 décès ont été recensés. (18) Entre 13 et 24% de la population métropolitaine était infectée. Le taux de mortalité était donc très inférieur à celui de la grippe saisonnière, estimé de 0,1% à 0,3%.

La mortalité était cependant beaucoup plus importante au Mexique, berceau épidémique.

Un tableau récapitulatif reprend les principales pandémies du XIXème, XXème et XXIème siècle. (fig 4)

Pandémie	Date	Nombre de décès à l'échelle mondiale	Sous-type impliqué
Grippe russe	1889-1890	1 million	H2N2
Grippe espagnole	1918-1920	30 à 100 millions	H1N1
Grippe asiatique	1957-1958	1 à 1,5 million	H2N2
Grippe de Hong-Kong	1968-1969	0,75 million à 1 million	H3N2
Grippe A(H1N1)	2009	151 700 à 575 400	H1N1

Figure 4 : Pandémies grippales connues (19)

Durant cette période, les variations génétiques du virus ont cependant été mineures. Il n'y a pas eu d'exacerbation du pouvoir pathogène, ni d'augmentation de la résistance de l'Oseltamivir, ni d'échappement à la réponse immune induite par la vaccination spécifique à ce variant. (20)

4. Épidémiologie

La grippe sévit en période hivernale, durant six à douze semaines, de Novembre à Avril dans l'hémisphère nord. On parle alors de grippe saisonnière ou interpandémiques.

L'OMS estime entre 3 et 5 millions de cas graves et entre 25 000 et 50 000 décès par an dans le monde.

Au cours d'une saison épidémique, environ 10% de la population mondiale est infectée par le virus de la grippe contrairement à une pandémie où plus de 30% de la population mondiale est infectée.

Les pandémies surviennent à intervalles irréguliers d'environ 10 ans et sont généralement dues au virus influenza de type A. Ces pandémies surviennent généralement suite à l'émergence d'un nouveau virus ou d'un virus ayant subi un saut antigénique.

Les enfants jouent un rôle majeur dans la dissémination du virus et l'excrètent plus massivement que les adultes.

En France, l'impact sanitaire de la grippe saisonnière est important, bien que fluctuant chaque année selon l'intensité et la durée de l'épidémie ou encore selon la virulence de la ou les souches circulantes.

En effet, au cours des trois saisons grippales 2017-2018-2019, le nombre de décès attribuable en France varie entre 8 100 en 2017-2018 et 14 500 en 2016-2017, comme on peut le voir sur le graphique ci-après (**fig 5**). La très grande majorité de ces décès concernent les personnes de 65 ans et plus. (21)

Le pourcentage d'hospitalisation lié à la grippe avec admission en soins intensifs était de 10 %, et était plus élevée dans le groupe d'âge des 40-79 ans (19%) comparé aux autres groupes et particulièrement chez les plus de 80 ans (6%). La proportion d'hospitalisation avec un diagnostic de grippe sévère augmente avec l'âge, de 4% chez les moins de 20 ans à 48% dans le groupe des plus de 80 ans. (22)

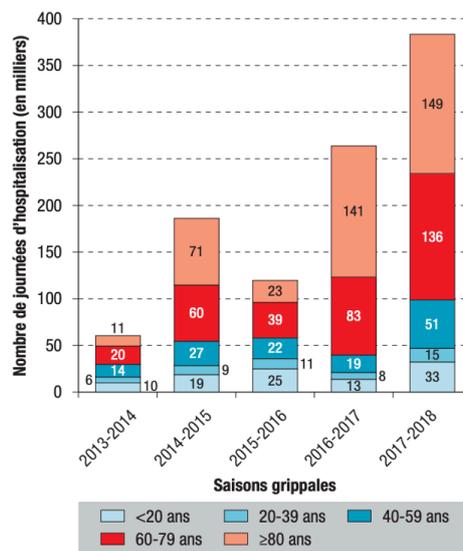


Figure 5 : Nombre (en milliers) de journées d'hospitalisation avec diagnostic de grippe par saison et par classe d'âge, 2013-2018, France métropolitaine (22)

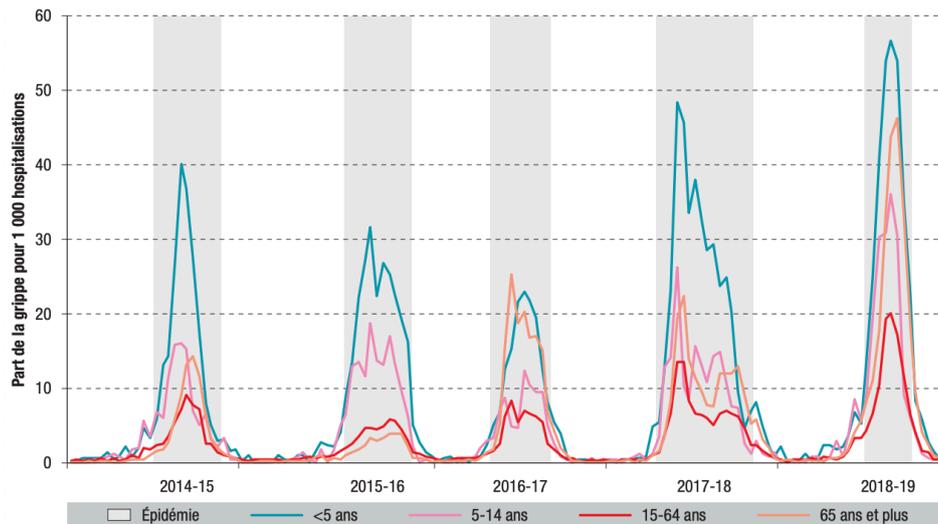


Figure 6 : Évolution hebdomadaire de la part de la grippe pour 1 000 hospitalisations toutes causes suivant le passage aux urgences par groupe d'âge, semaines 40/2014 à 15/2019, France métropolitaine (OSCOUR®) (23)

Ce graphique montre que le nombre d'hospitalisation pour cause de grippe est en lien avec l'âge du patient. En effet ce nombre est plus élevé chez les jeunes patients.

Afin de lutter au mieux contre ces épidémies et éviter la survenue de nouvelles pandémies des mesures de surveillance sanitaires ont été mises en place.

Ainsi, Santé publique France (SpF) coordonne la surveillance de la grippe en France en associant une surveillance aussi bien épidémiologique que virologique, à l'échelle nationale et internationale. Elle a pour objectif de détecter le début de l'épidémie, identifier et caractériser les virus circulants, identifier les populations les plus à risque, et mettre en place des mesures de contrôle de l'épidémie.

Le Centre National de Référence (CNR) des virus respiratoires se situant au sein de l'unité de Génétique Moléculaire des virus à ARN (GMVR) de l'institut Pasteur, est en charge de la surveillance virologique. (24) L'Institut Pasteur de Guyane et les Hospices Civils de Lyon participent eux aussi à cette surveillance.

La surveillance épidémiologique s'organise à tous les échelons du système de santé : **(fig 7)**

SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN FRANCE 	MÉDECINE DE VILLE 	HÔPITAL 
SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE  (CARACTÉRISATION DES VIRUS EN CIRCULATION)	LES MÉDECINS DU RÉSEAU SENTINELLES ENVOIENT DES PRÉLÈVEMENTS, POUR ANALYSE, À UN DES 3 LABORATOIRES* DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE (CNR) *Instituts Pasteur de Paris et de Guyane, Hospices Civils de Lyon	LES LABORATOIRES DES CENTRES HOSPITALIERS EFFECTUENT LES ANALYSES EUX-MÊMES ET ENVOIENT LEURS RÉSULTATS AU CNR
SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE  (COMPTABILISATION DES CAS DE GRIPPE)	LE RÉSEAU SENTINELLES ENVOIE SES DONNÉES À SANTÉ PUBLIQUE FRANCE	Santé publique France recueille les données des services • D'URGENCE VIA L'ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE COORDONNÉE DES URGENCES (OSCOUR) • DE RÉANIMATION (CAS GRAVES) VIA LES CELLULES D'INTERVENTION EN RÉGION (CIRE)

Figure 7 : Surveillance de la grippe en France (24)

En ville, via le Réseau sentinelles, composé de plus de 1400 médecins généralistes libéraux et de 116 pédiatres libéraux volontaires, permet une surveillance continue de 10 indicateurs de santé sur l'ensemble du territoire national (urétrite, oreillons, varicelle, diarrhée aigue, zona, Lyme, coqueluche, infections aiguës respiratoires, suicide et tentative de suicide). (25) Concernant la grippe, la déclaration des praticiens est réalisée de façon hebdomadaire. Elle repose sur des données syndromiques rattachées aux infections respiratoires aiguës. Cette déclaration ne nécessite pas d'examens paracliniques afin de confirmer le diagnostic.

Le réseau sentinelle, créé en 1984, est un réseau de recherche et de veille sanitaire en soins de premier recours en France métropolitaine.

Il est coordonné par l'équipe « Surveillance et Modélisation des Maladies Transmissibles » de l'Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (UMR-S 1136), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale Inserm et de Sorbonne Université, en collaboration avec l'agence nationale de Santé publique. Il a obtenu une autorisation pour ses travaux scientifiques de la part de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés CNIL.

Cette surveillance de la grippe permet de détecter, d'alerter précocement, et de prévoir la survenue de l'épidémie tant sur le plan national que régional.

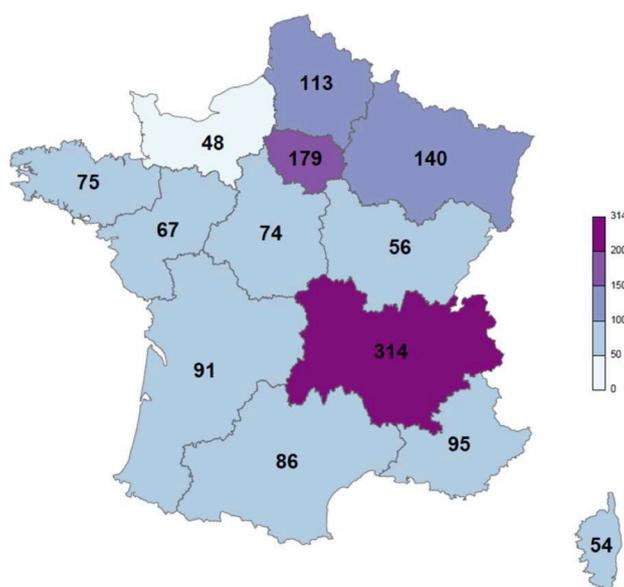


Figure 8 : Répartition des professionnels de santé (Médecins Libéraux et Pédiatres Libéraux) inscrits au Réseau Sentinelles en 2021 (25)

Les informations sont actualisées tous les mercredis sur le site (www.sentiweb.fr), avec publication d'un bulletin de situation hebdomadaire (26)

Le site internet Grippenet.fr vient renforcer la mise à jour et permet de compléter les données du site des réseaux sentinelles. Il fournit des données sur la grippe obtenue directement par des personnes ne consultant pas les services de soins, cette population déclare elle-même ses symptômes et participe donc au suivi épidémiologique de la grippe.

Mais également grâce à SOS médecins France qui assure une permanence des soins sur le territoire permet de disposer de données relatives aux consultations 7j/7 et 24h/24 y compris les jours fériés et pendant les vacances scolaires. Ces données sont transmises quotidiennement à Santé publique France via l'envoi d'un fichier crypté unique qui permet d'estimer le nombre quotidien et hebdomadaire de patients consultant pour syndrome grippal. (27)

La définition de cas utilisée par SOS Médecins est : fièvre supérieure à 38,5° d'apparition brutale, de myalgies et signes respiratoires.

En 2019-2020, 62 associations SOS Médecins participent à cette surveillance.

Les EHPADs participent aussi à la surveillance épidémiologique de la grippe en ayant l'obligation, depuis Octobre 2019, de réaliser un signalement auprès du ministère de la santé via un portail informatique, dès la survenue de 5 cas d'insuffisance respiratoire en moins de 4 jours. (28)

L'appareil hospitalier vient compléter le maillage du système de veille sanitaire, via le réseau OSCOUR® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences). Créé en 2004, il impose à plus de 600 services d'urgences la transmission de données à Santé Publique France de manière quotidienne via les RPU (résumé de passage aux urgences). Il quantifie la proportion d'hospitalisations après passages aux urgences pour grippe/syndrome grippal, et permet ainsi d'évaluer la sévérité de l'épidémie. OSCOUR assure une surveillance épidémiologique permanente en collectant les données de plus de 93% lors des passages aux urgences. (27)

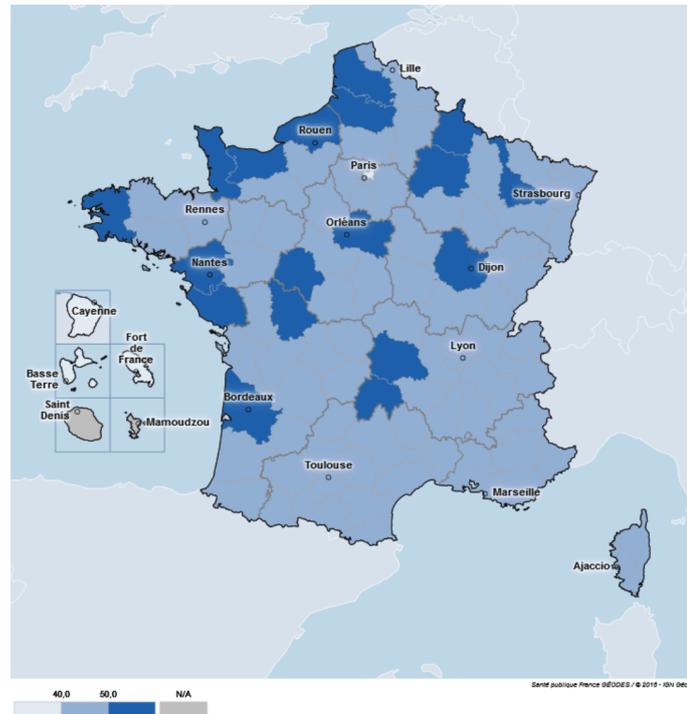
En milieu hospitalier, les services de réanimation sont également tenus de transmettre à SpF le nombre de patients pris en charge pour grippe grave de façon quotidienne jusqu'à leurs sorties d'hospitalisations.

Cette surveillance étroite sur l'ensemble du territoire donne lieu à des bilans hebdomadaires de la part de SpF et permet une évaluation précise de la grippe en France. Ainsi, durant la saison 2018-2019, 1886 cas graves de grippe ont été admis en service de réanimation, 83% des patients (âge moyen= 60 ans) présentés un facteur de risque (âge supérieur à 65 ans, pathologie respiratoire, cardiaque, ou diabète). (29) 335 décès ont été recensés, dont 8 chez des enfants de moins de 15 ans soit 2% des cas. Le statut vaccinal était connu pour 76% des patients et seulement 30% étaient vaccinés. La couverture vaccinale était de 36% chez les patients éligibles à la vaccination.

Sur la période 2021-2022, il n'y a pas eu de circulation active des virus grippaux. (30) Près de 15 millions de personnes à risque ont été invitées à se faire vacciner contre la grippe. Parmi ces 15 millions, plus de 8 millions se sont fait vacciner contre la grippe. Le taux de couverture vaccinal post épidémie de Covid était en hausse avec 55,8% chez les personnes

fragiles. (31) La carte ci-dessous (**fig 9**) montre le pourcentage de personnes à risque vaccinées contre la grippe en France

Les données de remboursement des vaccins antigrippaux du Système National des Données de Santé (SNDS) sont utilisées pour estimer cette couverture vaccinale.



Source: Santé publique France - SNDS (DCIR)

Figure 9 : Couverture vaccinale 2018-2019 pour le vaccin contre la grippe chez les personnes à risque (32)

Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge (source : SNDS – DCIR- tous régimes – Traitement Santé publique France)					
Saison grippale	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21
Moins de 65 ans	28,7%	28,9%	29,7%	31,0%	38,7
65 ans ou +	50,0%	49,7%	51,0%	52,0%	59,9
TOTAL	45,7%	45,6%	46,8%	47,8%	55,8%

Figure 10 : Couverture vaccinale grippe par saison et dans chaque groupe d'âge (32)

La vaccination permet en moyenne d'éviter 2 000 décès par an chez les personnes âgées de 65 ans et plus. 3000 décès supplémentaires pourraient être évités chaque année si la couverture vaccinale atteignait l'objectif de 75% fixé par l'OMS.

Chez la femme enceinte la vaccination permettrait d'éviter 50% des cas de grippe.

Les millions de cas annuels de grippe survenant en France en période épidémique, provoquent un absentéisme évalué à 2 millions de journées de travail pour les épidémies faibles et jusqu'à 12 millions de journées de travail pour les épidémies intenses. Selon l'intensité de l'épidémie, le coût de la grippe en médecine ambulatoire varie entre 230 et 840 millions d'euros d'après le GEIG : Groupe d'Expertise et D'information sur la Grippe. (10)

5. Modes épidémiques

5.1 Variabilité virale

Les influenza virus mutent en permanence. Cette instabilité conduit à l'apparition inexorable de nouveaux variants.

La variabilité génétique repose sur les antigènes de surface HA et NA et notamment deux mécanismes génétiques majeurs : les mutations ponctuelles et les réassortiments génétiques. La population hôte soumise à cette pression mutationnelle n'a quant à elle pas le temps de développer des anticorps.

Il existe 2 types de mutations :

-Le glissement antigénique ou dérive antigénique (« drift ») est lié à une variation lente et progressive du génome viral entraînant les épidémies saisonnières. Il entraîne des modifications légères au niveau de l'HA et de la NA, tous les ans ou tous les 2 ans, et peut se traduire par une baisse de l'efficacité vaccinale au cours d'une saison. Ce type de mutation concerne les virus de type A et B et se produit au moment de la synthèse de l'ARN viral.

-La cassure (« shift »), ou saut antigénique, est un phénomène qui ne concerne que les virus de type A. Elle est responsable de l'apparition de nouveaux virus face auxquels la population n'est pas forcément protégée, et peut être à l'origine de pandémie. Ce phénomène résulte de modifications majeures et soudaines du génome viral. (11) Le nouveau virus peut totalement différer du précédent en ce qui concerne les antigènes de surface, mais les antigènes internes sont conservés. La cassure correspond à l'introduction dans la population humaine d'un virus portant une HA et/ou une NA d'un nouveau sous-type. Elle est généralement due à un réassortiment génétique (échange de segments d'ARN entre deux virus qui infectent une même cellule) entre souches humaines et animales. (6) La conception des vaccins doit être radicalement modifiée en fonction de ces cassures.

Des réassortiments génétiques chez l'hôte intermédiaire (porc) ont entraîné l'apparition de nouveaux virus, à l'origine des pandémies de grippe asiatique, Hong-Kong et Mexicaine. (33) Le virus de la grippe de 1957 (A H2N2) a acquis trois segments du génome d'une espèce aviaire (un codant pour l'HA, un pour la NA et le dernier pour PB1). Pour le virus de la grippe de 1968 (A H3N2), deux segments de génome également d'une espèce aviaire avaient été acquis (un codant pour l'HA, l'autre pour PB1).

Avant la pandémie de 2009 au Mexique les types d'influenza A circulant dans la population humaine étaient le H3N2 et le H1N1 ainsi que des virus réassortis H1N2. La « grippe mexicaine » était liée à l'émergence d'un tout nouveau virus H1N1, différent des précédents. Ce virus appelé A/H1N1v, est issu du réassortiment de segments d'origine porcine américaine, humaine et aviaire. Un dernier réassortiment met en jeu deux segments originaires de porcs euro-asiatiques. (34)

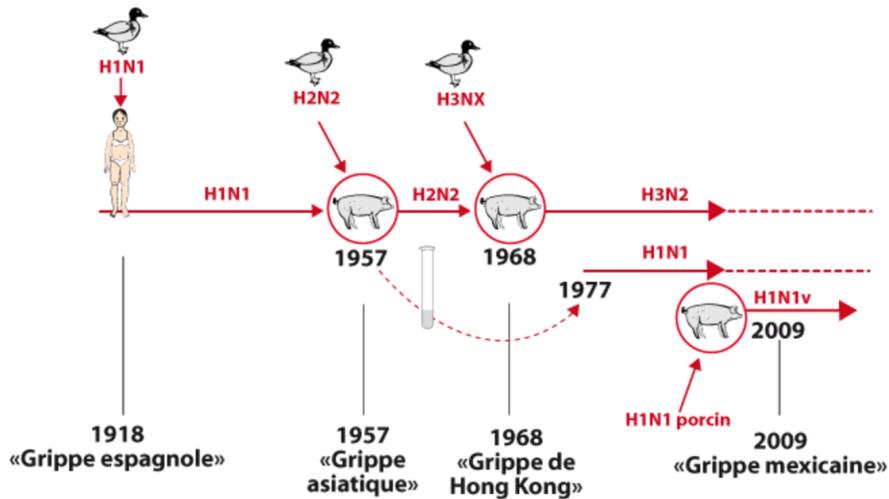


Figure 11 : La grippe au fil du temps (de 1918 à 2009) (11)

5.2 Nomenclature

Suite aux mutations fréquentes des virus de la grippe, l'OMS a mis en place une nomenclature spécifique pour classer les différents sous types en fonction :

- Du type
- De l'espèce où il a été isolé (sauf pour l'homme)
- Du lieu d'isolement de la souche virale
- Du numéro d'ordre de la souche attribué par le laboratoire ayant isolé le virus
- De l'année d'isolement (sous-type)

Les virus A sont classés en sous-types en fonction des combinaisons HxNx présentes à leur surface.

Exemple: A/Kansas/14/2017 (H3N2)

H3N2 correspond aux sous-types d'hémagglutinines et de neuraminidases d'un virus de type A, si le virus isolé avait été un virus de type B on aurait remplacé H3N2 par la lignée Yamagata ou Victoria.

6. Modes de transmission

Chez un individu immunocompétent, la grippe dure habituellement une semaine, même si l'asthénie et la toux sèche peuvent persister plus longtemps. (5)

La transmission est interhumaine stricte : directe par voie aérienne via les gouttelettes, sécrétions (toux, éternuements ...) et indirecte croisée par manuportage.

Les lieux confinés très fréquentés ainsi que la promiscuité sont propices à la transmission virale. La survie du virus grippal peut aller de quelques minutes sur la peau à quelques heures dans les sécrétions respiratoires séchées jusqu'à plusieurs jours sur des surfaces inertes. (35)

La période d'incubation est de 48 heures en moyenne. La contagiosité commence en général 24 heures avant les symptômes et perdure en général pendant cinq jours chez les adultes et jusqu'à sept jours chez les enfants après l'apparition des symptômes.

Le patient guérit ensuite ou présente des complications que nous développerons ultérieurement.

7. Symptomatologie

L'infection grippale atteint principalement la sphère respiratoire : le nez, la gorge, les bronches et parfois les poumons.

La grippe se manifeste par un début brutal avec des symptômes regroupés en syndrome grippal associant : forte fièvre (39°C), frissons, asthénie importante, sensation d'abattement accompagnée d'une perte d'appétit, de courbatures, de céphalées, ainsi que d'une toux sèche, irritative et douloureuse. (9)

Nous pouvons également retrouver des symptômes au niveau de la sphère ORL comme une rhinite avec rhinorrhée, ou encore une pharyngolaryngite.

Une étude rétrospective, publiée en 2009 par Monto (36) analysait la fréquence d'apparition des symptômes chez des patients, adolescents et adultes, non vaccinés, présentant des symptômes grippaux. Cette étude incluait des participants à des essais cliniques de phase 2 et 3 recevant un traitement antiviral par Zanamivir. 66% des 3 744 patients de l'étude avaient été testé positif au virus de la grippe. Les symptômes grippaux les

plus fréquemment retrouvés chez les patients ayant la grippe étaient la toux et la fièvre avec une valeur prédictive positive de 79% ($P < 0.001$).

8. Les recommandations vaccinales

La HAS recommande une vaccination contre la grippe saisonnière pour (37) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les femmes enceintes, depuis Février 2012, la vaccination est recommandée par le haut conseil de la santé (HCSP), quel que soit le stade la grossesse.
- les personnes obèses avec un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$;
- les personnes atteintes des pathologies suivantes : diabète, antécédents d'AVC ou d'IDM, maladies respiratoires chroniques, troubles rénaux, maladies cardio-vasculaires...
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois, présentant des facteurs de risque de grippe grave ; **(cf Annexe 2)**
- L'entourage des personnes immunodéprimées ;
- Les professionnels de santé et personnes en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, personnel navigant des bateaux de croisières et des avions, personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs.

Pour ces patients, la vaccination est prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Pour les autres le vaccin n'est pas pris en charge. Les professionnels de santé exerçant en libéral disposent également d'un bon de prise en charge (médecins généralistes, pédiatres, gynécologues, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens titulaires d'officine). (38)

Si les personnes ciblées ne reçoivent pas de bon, les médecins, les pharmaciens et les sages-femmes peuvent le télécharger directement sur l'Espace Pro du site internet Ameli (39), leur permettant de prescrire le vaccin et de l'assortir d'une délivrance gratuite. Ce bon de prise en charge vierge est un bon « primo-vaccinant ». Cependant certaines personnes ciblées par les recommandations ne reçoivent pas de bons de prise en charge (femmes enceintes, personnes obèses, environnement des nourrissons à risque de grippe grave) en raison de l'absence de

repérage exhaustif possible dans les bases de données de la Caisse d'Assurance maladie. Pour les femmes enceintes, le vaccin doit être prescrit par un médecin ou une sage-femme et délivrer un bon de prise en charge permettant de l'obtenir gratuitement en pharmacie.

9. Dépistage

Le diagnostic de la grippe repose sur l'utilisation de plusieurs outils qui permettent une recherche directe du virus dans les sécrétions respiratoires.

Il peut s'agir de l'isolement du virus en culture, de la détection d'antigènes par immunofluorescence IF ou test Enzyme ImmunoAssay EIA, de la détection moléculaire de l'ARN par RT-PCR.

Le choix de la méthode se fait selon les caractéristiques du test : sensibilité, spécificité, rapidité, simplicité de réalisation, ainsi que le coût engendré. (40)

Le choix du test doit donc reposer en priorité sur ses performances analytiques.

9.1 Le diagnostic direct

Les tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) peuvent aider à réduire l'incertitude clinique, orienter la prise en charge immédiate, aider à instaurer un traitement ou non, et continuer à poursuivre des investigations para-cliniques.

Les TROD sont des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) qui sont destinés à être réalisés par un professionnel de Santé. (41)

A l'officine, depuis l'arrêté du premier août 2016, le pharmacien est autorisé à réaliser quatre types de TROD :

- Le test capillaire d'évaluation de la glycémie, dans le cadre de la prévention du diabète
- Le TROD oropharyngé, afin de différencier une angine bactérienne à streptocoque A d'une angine virale
- Le TROD sérologique COVID, de manière exceptionnelle dans le cadre de la crise sanitaire COVID-19, réalisé sur sang capillaire de détection d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2.

- Le TROD oropharyngé de la grippe, permettant une orientation diagnostique. La positivité du test devra par la suite être confirmée par un examen de biologie médicale. Le pharmacien adresse, avec le consentement du patient, le résultat au médecin traitant du patient ou au médecin désigné par le celui-ci. Le pharmacien transmet une attestation papier au patient mentionnant les résultats du test et rappelant que celui-ci ne constitue qu'une orientation diagnostique.

Le CNR a été chargé en 2014, par la Direction Régionale de la Santé d'évaluer la sensibilité de 22 TRODs grippe disponibles en officine en France. (42) Les souches de virus Influenza étudiées étaient celles en circulation durant la période 2013-2014, à savoir : A(H1N1), A(H3N2), B Yamagata et B Victoria.

L'évaluation de la performance des tests reposait sur l'utilisation d'un score analytique sur 10 points. En cas de score faible (inférieur à 4), la sensibilité était insuffisante pour diagnostiquer une grippe.

Lors de cette étude du CNR, 60% des tests avaient une sensibilité satisfaisante, voir même excellente dans 20% des cas. Cependant, la sensibilité des tests concernant le virus de type B restait insuffisante. En effet, 30% des tests ne détectaient pas le virus B Victoria, et 15% ne détectaient aucun des 2 virus influenza B.

Sur les 22 TRODs testés, 2 ne permettaient pas la détection du virus et 4 avaient un score analytique médiocre (inférieur à 4). Parmi ces TRODs seulement 2 permettaient une détection de plus de 60% des cas de grippe chez l'enfant de moins 5 ans. Le taux de détection chutait à 29% pour le reste de la population. Ainsi, la majorité des TRODs analysés ne détectaient pas 75% des cas de grippe confirmés par PCR.

Cette étude a permis de conclure que les tests rapides ont une sensibilité médiocre et ne permettent le diagnostic que dans 50 à 60% des cas de grippe sans mésusage. (43)

Le choix du test doit donc se faire en fonction de sa performance analytique et de sa capacité à détecter simultanément les virus influenza A et B.

Pour optimiser la sensibilité du test, une réalisation précoce est préconisée, dans les 48 à 72 heures suivant l'apparition des symptômes. (44)

Les résultats des TROD grippe sont conditionnés par la qualité des prélèvements. (42)

En effet, de nombreux faux négatifs supplémentaires sont à déplorer en cas de tests mal réalisés ou trop tardivement.

La détection d'antigènes viraux soit par Immunofluorescence ou par méthode ELISA.

- L'Immunofluorescence (IF) est réalisée sur un échantillon respiratoire après frottis sur lame, par contact avec un anticorps monoclonal qui est soit marqué ou non marqué d'un fluorochrome.

L'IF permet un diagnostic rapide, peu coûteux, simple à réaliser mais sa sensibilité est théoriquement moindre que celle de la culture (60 à 70%)

- La technique ELISA est une technique immuno-enzymatique permettant de détecter les antigènes grippaux par capture à l'aide d'un anticorps monoclonal puis par révélation via une méthode immuno-enzymatique. Cette technique permet également un typage du virus.

La sensibilité de ces tests est supérieure, mais il faut se méfier des réactivités non spécifiques, notamment lors de signal faible.

La culture cellulaire est la technique la plus classique mais aussi la plus longue et la plus coûteuse.

Cette technique consiste à inoculer les prélèvements respiratoires sur une nappe cellulaire, puis à surveiller l'apparition d'un effet cytopathogène lié à la multiplication virale. Cet effet peut prendre plusieurs jours voire plusieurs semaines. Les virus grippaux se multiplient sur des cellules MDCK épithéliales de rein de chien très utilisées en biologie cellulaire pour étudier l'établissement de la polarité épithéliale. Ce phénomène disparaît au début de la formation d'une tumeur.

L'utilisation de cette méthode en pratique clinique reste limitée du fait d'un risque d'inactivation du virus en cas d'acheminement trop long au laboratoire. On réserve donc cette méthode aux études épidémiologiques et à la recherche de résistances.

La PCR permet la détection d'ARN viral (grippe A+B) par amplification génique après transcription reverse (RT-PCR). La sensibilité et la spécificité de la technique sont supérieures à 95%, avec un délai moyen de réponse de 36h. Le diagnostic moléculaire (RT-PCR) est ainsi devenu le gold standard pour le diagnostic biologique de la grippe. Cependant, il s'agit d'un examen coûteux, nécessitant un support technique lourd au sein de laboratoires de biologie médicale. L'examen est coté B60 soit environ 150 euros, avec un remboursement de 100% par la sécurité sociale. (45) Cette technique est très sensible mais il existe un risque de faux-positif par contamination des échantillons. (46)

Pour déterminer s'il s'agit bien d'une grippe le médecin peut être amené à faire passer un test RT-PCR ou même une RT-PCR Multiplex qui combine la détection du virus grippal et du Covid-19 avec un même prélèvement nasopharyngé.

9.2 Le diagnostic indirect

Il repose sur 2 techniques :

La réaction de fixation au complément, qui est un test immunologique ayant pour but la détection d'anticorps spécifiques d'un antigène dans le sérum d'un patient, en fonction de la fixation du complément.

Après avoir prélevé le sérum sur le patient, celui-ci est chauffé afin de détruire toutes les protéines du complément sans détruire les anticorps. Les protéines du complément étant beaucoup plus sensibles à la destruction par la chaleur. Puis on ajoute au sérum une quantité connue et standardisée de protéines du complément. Enfin l'antigène d'intérêt est ajouté au sérum. Des globules rouges de mouton qui ont été pré-liés à des anticorps anti globule rouge de mouton sont ajoutés au sérum. Le test est considéré négatif s'il devient rose, révélateur d'une hémolyse. En cas d'absence d'hémolyse, le test est considéré comme positif.

L'inhibition de l'hémagglutination, qui est une technique permettant d'étudier la présence dans des sérums humains ou animaux d'anticorps « anti-grippe » et d'anticorps dirigés contre d'autres virus ayant une activité hémagglutinante.

Cette technique est basée sur la propriété de certains virus à créer des liaisons avec certaines hématies. Dans le cas de la grippe, la protéine de surface, l'hémagglutinine, se fixe aux acides sialiques des globules rouges. S'il y a présence d'anticorps, il n'y a pas de réseau virus-globules rouges et les globules rouges sédimentent ; il y a donc inhibition de l'hémagglutination. (47)

Les avantages de cette technique sont : le faible coût et sa rapidité d'exécution.

Cette technique est légèrement moins sensible que la technique ELISA.

Le choix du test doit reposer en priorité sur ses performances analytiques. Les résultats des tests doivent être interprétés avec prudence, il est indispensable de bien tenir compte de la possibilité de faux négatifs. Un test négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic de la

grippe. La négativité du test peut être due à un niveau d'antigène inférieur au seuil de détection du test. (44)

L'utilisation de TROD grippe est intéressante dans les collectivités où la réalisation de tests sur plusieurs personnes permet d'améliorer la sensibilité du dépistage et de détecter une épidémie grippale débutante. Ces tests doivent être réalisés en EPHAD sur au moins 3 personnes âgées en présence d'un cas d'insuffisance respiratoire fébrile. (48)

10. Complications

Les complications de l'infection grippale sont soit la conséquence d'une virulence notable d'Influenza, soit de la fragilité du patient avec un risque accru de décompenser une pathologie chronique (patient âgé ou nourrisson, insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique).

Le risque de complications dues à la grippe est important, il se caractérise principalement par la survenue de surinfections bactériennes.

La broncho-pneumopathie bactérienne est la plus fréquente des complications infectieuses (otite aigüe, sinusite aigüe, bronchite aigüe, pneumopathie). Elle est favorisée par des brèches laissées dans l'épithélium par le virus, et peut survenir jusqu'à 5 à 7 jours après la phase d'amélioration.

Les pneumonies bactériennes secondaires surviennent surtout chez les sujets âgés, chez les fumeurs, ainsi que chez les patients présentant des atteintes ou pathologies pulmonaires chroniques. Chez les enfants les surinfections bactériennes se caractérisent principalement sous la forme d'otites. (6)

Les bactéries en cause sont généralement le *Staphylococcus aureus*, le *Streptococcus pneumoniae* et l'*Haemophilus influenzae*. (49) Ces pneumopathies bactériennes se manifestent après une phase initiale d'amélioration clinique. L'évolution est le plus souvent favorable avec l'introduction d'une antibiothérapie efficace.

Une étude cas-témoins réalisée au Royaume-Uni sur des sujets âgés de 15 à 64 ans, montre que les sujets atteints de grippe ont 3,4 fois plus de risque de faire une complication respiratoire que les témoins ; ce risque étant majoré pour les pneumopathies : RR=19,3, et les bronchites : RR=6,1 (50)

D'autres complications extra-respiratoires peuvent se manifester. Elles sont soit directement dues à l'atteinte virale, soit à une surinfection bactérienne (comme les myocardites, péricardites, encéphalites, mais aussi des troubles digestifs avec déshydratation).

Chez l'enfant traité par Aspirine, le syndrome de Reye, est plus fréquent en cas d'Influenza de type B. Il se manifeste une encéphalite aigue associée à une hépatite aigue fulminante avec un taux de mortalité de plus de 50% selon les études.

En cas de grossesse les principales complications de la grippe sont, pour la mère, un risque de surmortalité due en particulier à une défaillance cardio-respiratoire ; pour le fœtus, un risque d'avortement, de prématurité et de malformations congénitales neurologiques.

11. Traitements de la grippe

Le traitement de la grippe fait appel à des mesures symptomatiques, ainsi qu'à des médicaments antiviraux à visée étiologique.

11.1 Le traitement symptomatique

Le traitement de l'infection grippale est avant tout dirigé contre les symptômes. Il associe le repos, une hydratation abondante, ainsi que la prise de médicaments de confort pour traiter la fièvre, les douleurs et la toux. Les antipyrétiques (aspirine, paracétamol) sont justifiés en cas de fièvre élevée (chez l'enfant on recommandera exclusivement du paracétamol en raison du risque de syndrome de Reye liés à la prise d'aspirine). Les antitussifs (dérivés de la codéine, pholcodine, dextrométhorphan) sont indiqués en cas de toux sèche invalidante voire insomniante. Ils sont contre-indiqués en cas d'encombrements bronchique

et/ou une insuffisance respiratoire (BPCO- insuffisance respiratoire chronique – fibrose pulmonaire).

Il repose également sur l'application de mesures d'hygiène pour limiter la transmission :

- utilisation d'un mouchoir à usage unique ;
- tousser ou éternuer dans son coude ;
- éviter de se toucher le visage ;
- porter un masque chirurgical si symptômes ;
- éviter de se serrer la main ou les embrassades ;
- se laver les mains régulièrement et utiliser du gel hydroalcoolique ;

Un arrêt de travail, d'environ 5 jours, peut également être de circonstance afin de limiter la contamination sur son lieu de travail.

11.2 Le traitement à visée étiologique

Il existe des traitements spécifiques reposant sur l'utilisation d'antirétroviraux (AV). Ils ne sont recommandés qu'en cas de risque de complications graves liées à la grippe (personnes âgées de 65 ans et plus, personnes atteintes de maladie chronique, personnes obèses, femmes enceintes). Ces AV ont pour but de diminuer la durée et l'intensité des symptômes.

Trois types de médicaments antiviraux, aux mécanismes d'actions différents, sont actifs contre le Myxovirus influenzae. (51)

On retrouve les adamantanes (Amantadine et Rimantadine), la Ribavirine et les inhibiteurs de la neuraminidase.

En France, divers antiviraux existent : l'Amantadine (Mantadix®) mais ses indications sont limitées de par son inactivité contre le virus de la grippe de type B, ses effets indésirables et l'apparition rapide de résistances. L'Amantadine possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre prophylactique, ainsi qu'en traitement curatifs des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenza A. (52) L'amantadine se fixe à la protéine canal ionique de la nucléocapside du virus de la grippe, appelée M2, qui est absente chez le virus de type B. L'Amantadine représente un complément à la vaccination et doit être prescrit

en particulier dans les collectivités et chez les patients à haut risque, de 8 à 10 jours en prophylaxie d'un contact familial, de 4 à 6 semaines en prophylaxie institutionnelle. Le traitement curatif par Amantadine doit s'envisager chez les patients à haut risque de complications, vivant en collectivité, dans les 24 à 48 heures d'apparition des symptômes, lorsqu'il existe une certitude ou une forte présomption d'activité du virus influenza A. Le traitement est poursuivi 24 à 48 heures après la disparition des symptômes. Les virus de type A, responsables des épidémies saisonnières (H1N1pdm09 et H3N2) sont résistants aux inhibiteurs de M2 de l'Amantadine, de par la présence de mutations dans le gène de la protéine M2, notamment la mutation S31N. (53) Une réévaluation a été réalisée le 7 Juillet 2021 par la Commission de la Transparence de la HAS déclarant un SMR et ASMR insuffisants. (54) Ce médicament est désormais remboursé à hauteur 15% par la Sécurité Sociale.

D'autres inhibiteurs de la neuraminidase sont également disponibles, comme l'Oseltamivir (Tamiflu® - Ebilfumin®) qui a pour propriété de bloquer l'enzyme neuraminidase (glycoprotéine de surface du virion) nécessaire à la propagation du virus de la grippe dans l'organisme. Il permet de réduire le risque de complications et de mortalité. Ce médicament présente une absorption digestive rapide et est éliminé par voie urinaire. Le Tamiflu® est utilisé à titre préventif et curatif dans le traitement de la grippe. Il doit être administré le plus rapidement possible, dans les deux jours qui suivent l'apparition des symptômes, et doit être poursuivi pour une durée totale de cinq jours. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg, la posologie est de 75 mg matin et soir pendant cinq jours en curatif. (55) Le traitement par Tamiflu®, délivré à titre préventif, est de 10 jours, avec une dose unique par jour. Chez les patients présentant un système immunitaire défaillant, le traitement pourra s'étaler jusqu'à 6 à 12 semaines. Chez l'enfant la posologie est adaptée en fonction du poids et le médicament sera donné sous forme de suspension buvable à 6mg/ml.

Poids de l'enfant (de 1 à 12 ans)	Traitement de la grippe : dose à prendre pendant 5 jours	Traitement de la grippe (Patients immunodéprimés) : dose à prendre pendant 10 jours*	Prévention de la grippe : dose à prendre pendant 10 jours
10 à 15 kg	30 mg deux fois par jour	30 mg deux fois par jour	30 mg une fois par jour
Plus de 15 kg et jusqu'à 23 kg	45 mg deux fois par jour	45 mg deux fois par jour	45 mg une fois par jour
Plus de 23 kg et jusqu'à 40 kg	60 mg deux fois par jour	60 mg deux fois par jour	60 mg une fois par jour

Figure 12 : Posologie d'un traitement par Tamiflu® chez l'enfant (55)

Poids du nourrisson (0 à 1 an)	Traitement de la grippe: dose à prendre pendant 5 jours	Traitement de la grippe (Patients immunodéprimés) : dose à prendre pendant 10 jours*	Prévention de la grippe: dose à prendre pendant 10 jours
3 kg à +10 kg	3 mg par kg, deux fois par jour	3 mg par kg, deux fois par jour	3 mg par kg, une fois par jour

Figure 13 : Posologie d'un traitement par Tamiflu® chez le nourrisson (55)

En 2020, le SMR du Tamiflu a été jugé comme faible par la HAS en cas de prise préventive en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle, insuffisant pour un traitement curatif en cas d'épidémie saisonnière ou de pandémie grippale, mais aussi insuffisant en prophylaxie d'épidémie saisonnière de grippe. (56)

Un autre inhibiteur de la neuraminidase, le Zanamivir (Relenza® - Dectova ®), peut être prescrit à l'hôpital dans certaines conditions. Il peut être administré par inhalation endobuccale ou par voie intraveineuse, en cas de résistance à l'Oseltamivir, ou d'infection grippale compliquée, ou lorsque le pronostic vital est en jeu. Le Zanamivir (Relenza®) par voie inhalée, peut être utilisé chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans à la dose de 20mg par jour pendant cinq jours et doit être administré dans les 36 heures suivant le contact avec un sujet infecté. Il possède une faible absorption systémique après inhalation (10-20%). Le Zanamivir agit directement au niveau de l'oro-pharynx et dans l'ensemble des voies respiratoires. Il réduit la propagation des virus de la grippe A et B en inhibant la libération des virions grippaux

infectieux par les cellules épithéliales des voies respiratoires. L'élimination du Zanamivir s'effectue majoritairement par voie urinaire sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination varie entre 2,6 et 5 heures, il est retrouvé dans le lait maternel et diffuse par voie transplacentaire. La forme intraveineuse (Dectova®) (29) est réservée à l'usage hospitalier, la posologie varie en fonction du poids et de l'âge du patient. La prise s'effectuera en deux fois durant cinq jours et sera pour un enfant de moins d'un mois : 8mg/kg, de moins de 3 mois : 10mg/kg, de moins de 6 mois 12mg/kg, de moins de 6 ans : 14mg/kg, de plus de 6 ans et de moins de 50 kg : 12mg/kg. Chez les adultes, la dose recommandée est de 600 mg deux fois par jour pendant 5 à 10 jours. A noter que le Zanamivir ne bénéficie plus d'un remboursement en France depuis Juin 2020 devant un service médical rendu (SMR) jugé insuffisant par la HAS, aussi bien préventif qu'en curatif.

La ribavirine (Virazole®) est quant à elle administrée dans les formes graves, par nébulisation, exclusivement à l'hôpital. Elle était initialement indiquée dans un contexte de grippe pandémique. (57) Elle disposait d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative pour les enfants de moins de 6 mois, dans la prise en charge de l'infection à virus respiratoire syncytial (VRS). Ce traitement n'est plus utilisé actuellement du fait de la toxicité potentielle du produit (hémolyse, troubles psychiatriques). La ribavirine ne doit surtout pas être utilisée chez la femme enceinte à cause de sa foetotoxicité.

Un autre médicament plus récent peut être également administré, il s'agit du Xofluza® (Baloxavir Marboxil), qui est un inhibiteur de l'endonucléase de la protéine acide polymérase (PA). Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) en juillet 2021 et a été commercialisé par le groupe pharmaceutique Suisse Roche. Il n'est pas encore disponible en France. Il s'agit d'un médicament antiviral destiné au traitement et à la prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans. (58) Il n'est indiqué qu'en cas de grippe non compliquée. L'étude de phase III BLOCKSTONE, réalisée par Genentech (groupe Roche) a démontré une efficacité préventive chez les patients vivant au même domicile qu'une personne symptomatique (59). Dans cette étude incluant 2182 patients, le Xofluza® réduisait significativement la durée des symptômes de 100 heures en moyenne versus à 75 heures avec placebo (59). Dans une autre étude avec 1436 patients, le Xofluza® était également plus efficace pour accélérer la guérison des symptômes de la grippe (54 heures versus 80 heures avec placebo). (60) D'autres études versus placebo révèlent une réduction du risque de développer la maladie avec Xofluza®. Dans le

cadre d'un traitement curatif, la posologie repose sur une prise unique par voie orale dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. En post exposition, une dose unique doit être administrée le plus tôt possible dans les 48 heures suivant le contact. La posologie s'adapte au poids : 40 mg chez les patients de moins de 80kg et 80mg chez les patients de plus de 80 kg (la posologie est identique pour un traitement curatif et préventif).

L'utilisation d'antibiotiques tels que l'Amoxicilline/ Acide clavulanique (Augmentin®), est recommandée en cas de surinfection pulmonaire bactérienne à *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou *Haemophilus influenzae* pour une durée de sept jours. (5)

Ces différents traitements antiviraux permettent une réduction de la durée, de l'intensité des symptômes, du nombre d'hospitalisation, de survenue d'otites moyennes aiguës de 45%, ainsi qu'une diminution de la prescription d'antibiotique de 40%. (43)

Quant au traitement prophylactique, il permet de diminuer la survenue de la grippe chez les patients contacts :

En 2014, la méta- analyse Cochrane (61) a mis en évidence pour l'Oseltamivir :

- Une diminution des cas de grippe confirmée de 3,05% [IC95% 1,83-3,88]
- Une diminution des cas de grippe confirmée au sein des foyers de 13,6% [IC95% 9,52-15,47].
- Une diminution de la durée des symptômes de 16,8 heures [IC95% 8,4-25,1] en moyenne chez les adultes traités par Oseltamivir.

Une autre méta-analyse de 2014 a été réalisée chez des patients ayant reçu un traitement prophylactique par INA en pré ou post-exposition et a mis en évidence pour l'Oseltamivir :

- Une diminution des cas de grippe confirmée pour l'ensemble des personnes traitées (OR=0,11 ; [IC95% 0,06-0,2].
- Une diminution des cas de grippe confirmée au sein des foyers pour les personnes traitées (OR= 0,23 ; [IC95% 0,09-0,59].

L'utilisation des traitements antiviraux à faible coût permet également de diminuer l'impact financier lié aux différentes complications suscitées (arrêt maladie, hospitalisation). Des recommandations d'utilisation d'antiviraux en cas de grippe saisonnière sont régulièrement mis à jour et disponibles sur le site du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP).

12. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la grippe

L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique définit les missions suivantes du pharmacien d'officine :

- contribuer aux soins de premier recours (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage),
- effectuer certaines vaccinations, dont la liste est fixée par arrêté ministériel,
- participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.

Le pharmacien a plusieurs rôles dans le cadre de l'éducation pour la santé et de l'éducation thérapeutique du patient (62) comme :

- sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage
- aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements
- promouvoir le bon usage du médicament
- apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments
- aider le patient à l'apprentissage de l'auto surveillance
- soutenir et accompagner le patient

Dès 2017, l'expérimentation de la vaccination antigrippale en pharmacie a été mise en place dans 4 régions de France : Auvergne-Rhône Alpes, Hauts de France, Nouvelle Aquitaine et Occitanie. (63)

Dans ces quatre régions, en une année, plus de 743 000 personnes ont bénéficié de la vaccination par leur pharmacien. Il s'agissait dans 23% des cas d'une primovaccination antigrippale.

Face au succès de cette expérimentation, l'autorisation s'est ensuite élargie à l'échelle nationale le 25 avril 2019.

L'ensemble des personnes à risque peuvent ainsi bénéficier d'une vaccination antigrippale en officine, à l'exception des patients mineurs, ainsi que ceux présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure.

Les pharmaciens accueillent chaque jour plus de 4 millions de personnes dans leurs officines. (30) L'élargissement à la vaccination en pharmacie de ville a permis de cibler une nouvelle population. **(cf Annexe 3)**

La vaccination par le pharmacien implique un devoir d'information envers son patient, notamment en lui rappelant l'intérêt des gestes barrières avec comme recommandation le port du masque, qui permet de prévenir la grippe mais également le Covid-19. Le lavage fréquent des mains ainsi que la désinfection quotidienne des objets et surfaces permettent de limiter la contamination, de se protéger et de protéger son entourage.

L'évolution des missions du pharmacien tend vers une nouvelle conception du métier à travers une prise en charge holistique des patients. Le pharmacien est le dernier intermédiaire entre le patient et le médecin. De nombreuses femmes enceintes et jeunes mamans sont amenées à se rendre en pharmacie pour de multiples raisons : demande de conseils à tous les stades de grossesse, sortie de maternité, location de tire lait, conseils pour les soins du nourrisson. Le pharmacien a également un devoir de conseil sur les médicaments à éviter durant la grossesse et l'allaitement. (64) Il doit rappeler que l'automédication n'est pas sans conséquence sur le développement de l'embryon et du fœtus, et qu'il est indispensable de connaître les médicaments à proscrire comme par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), contre indiqués au-delà de 24 semaines d'aménorrhées. Le pharmacien doit également l'informer qu'un médicament autorisé au premier trimestre peut être contre indiqué au deuxième et troisième trimestre.

Il peut conseiller des compléments alimentaires pour femmes enceintes, supplémenter en acide folique durant le premier trimestre afin de prévenir le risque de malformations chez le fœtus.

Le pharmacien a comme principale mission de conseiller et d'aider au mieux ces femmes qui peuvent présenter des nausées, des vomissements, des brûlures d'estomac, des troubles du sommeil, des sensations de jambes lourdes voir des vergetures. Et ainsi leur conseiller des alternatives naturelles, des médicaments sans danger pour le fœtus.

Il doit également expliquer la signification des pictogrammes que l'on retrouve sur certaines boîtes de médicaments. **(Fig 14)**



Figure 14 : Pictogrammes d'avertissement « Femmes enceintes » (65)

Il existe un outil indispensable pour le pharmacien, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT, qui reste la référence des médicaments pendant la grossesse, l'allaitement et les risques de fertilité. Il s'agit d'une structure publique financée par l'AP-HP et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cet outil permet d'aider le pharmacien à conseiller au mieux les patientes enceintes sur la prise médicamenteuse.

Seules 3 femmes sur 10 se déclarent suffisamment informées sur les risques liés aux médicaments durant la grossesse. (66) Pour inciter les femmes enceintes à dialoguer davantage avec les professionnels de santé, une campagne d'information sur le bon usage des médicaments au cours de la grossesse a été déployée en 2021. **(cf Annexe 4)**

Le pharmacien contribue également à l'accompagnement des femmes dont la grossesse n'est pas désirée (contraception d'urgence et interruption volontaire de grossesse). La proximité ainsi que la disponibilité du pharmacien peuvent l'amener à être sollicité dans d'autres situations particulières comme la perte d'un « enfant à naître » (fausse couche, mort fœtale in utero...). Le pharmacien est un acteur de santé essentiel à la coordination interprofessionnelle.

De plus les entretiens pharmaceutiques chez la femme enceinte feront partis des nouveaux objectifs du pharmacien selon la convention nationale pharmaceutique. (67)

Le directeur général de la Cnam, Thomas Fatôme, a confirmé le 3 février 2022 la création d'un entretien pharmaceutique avec la femme enceinte, qui devrait être axé principalement sur la prise de médicaments pendant la grossesse. Le but de cet entretien serait de prévenir le risque d'automédication, de savoir quels sont les médicaments à proscrire ou à éviter et ainsi éviter les malformations chez l'embryon et le fœtus.

Un livret sur la grossesse serait diffusé et déposé par les pharmaciens dans « Mon espace santé » à la suite de cet entretien.

PARTIE 2 La grippe pendant la grossesse

1. Physiopathologie

Le retard des règles est un des premiers signes de grossesse. Un retard supérieur ou égal à une semaine peut être révélateur d'une grossesse évolutive.

La grossesse dure normalement 266 jours à partir de la date de conception ou 280 jours à partir du premier jour des dernières règles pour un cycle régulier de 28 jours.

Un accouchement avant 37 semaines de grossesse ou 39 semaines d'aménorrhée (SA) est dit prématuré ; un accouchement après 42 semaines de grossesse ou 44 semaines d'aménorrhée est dit post-terme.

La loi prévoit 7 consultations prénatales obligatoires (remboursées à 100% par la sécurité sociale) et 1 consultation postnatale obligatoire. La surveillance prénatale sera renforcée en cas de facteurs de risque, de grossesse à risque, de survenue d'éléments anormaux. (68)

La grossesse entraîne chez la femme enceinte des modifications physiologiques, qui sont généralement plus accentuées lors d'une grosse multiple. Ces modifications permettent à la fois le développement et la croissance du fœtus et la préparation de la mère à l'accouchement. La connaissance de ces modifications physiologiques est importante pour permettre la distinction entre ce qui est pathologique et ce qui ne l'est pas.

La femme enceinte peut donc présenter des modifications d'ordre cardio-vasculaires, rénales, respiratoires, digestives, urinaires, cutanées, vasculaires, endocriniennes et gynécologiques.

1.1 Modifications cardiovasculaires

Pendant la grossesse on note une augmentation du débit cardiaque, celui-ci s'élève de 30 à 50% dès la 6^{ème} semaine de grossesse avec un pic entre la 16^{ème} et la 28^{ème} semaine. (69) Il se stabilise vers la 30^{ème} de grossesse. Le débit cardiaque peut varier en fonction des positions du corps, notamment lorsque l'utérus comprime la veine cave inférieure en décubitus dorsal entraînant une baisse du débit cardiaque. Cette augmentation de débit

cardiaque s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique.

Pendant le travail, le débit cardiaque augmente à nouveau fortement (+ 30%), pour diminuer après l'accouchement (en restant 15 à 25% au-dessus de la normale) et retrouver sa valeur initiale vers la 6^{ème} semaine du post partum. (70)

Cette augmentation de débit cardiaque est due à une augmentation du volume de la circulation utéro-placentaire. Lors du développement foetoplacentaire, le débit sanguin vers l'utérus doit augmenter jusqu'à près de 1L/min (20% du débit cardiaque normal) à terme. Cette augmentation est en partie due aux besoins cutanés (pour la thermorégulation) et rénaux (pour accroître la clairance des déchets fœtaux).

Durant le 2^{ème} trimestre de grossesse, la pression artérielle (PA) baisse, bien que le débit cardiaque, le taux de rénine et d'angiotensine augmentent car la circulation utéro placentaire se développe tandis que les résistances vasculaires systémiques diminuent.

Durant le 3^{ème} trimestre, la PA retrouve sa valeur de base. (71) Dans le cas d'une grossesse gémellaire, on observe un débit cardiaque plus élevé et une pression artérielle diastolique plus basse à la 20^{ème} semaine au cours d'une grossesse singleton.

La circulation hyperdynamique augmente la fréquence des souffles fonctionnels et accentue les bruits du cœur durant la grossesse. On peut aussi retrouver des anomalies à l'ECG, qui sont cependant très fréquentes durant la grossesse, comme des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires.

Lors de la grossesse, il existe fréquemment une anémie de dilution, qui diminue la viscosité du sang, l'hémoglobine est abaissée par dilution et passe d'environ 13,3 à 12,1 g/dL. La limite inférieure acceptée au cours de la grossesse est de 11 g/dL pour l'hémoglobine et de 32% pour l'hématocrite. (69)

Pendant le travail et les premiers jours du post-partum on observe une hyperleucocytose réactionnelle ($\geq 20000/mcL$).

Pendant la grossesse, les besoins en fer augmentent jusqu'à un total de près de 1 g pendant la grossesse et notamment pendant la deuxième moitié de la grossesse, de 6 à 7 mg par jour. Il est donc important de surveiller les réserves en fer de la femme enceinte et de la

supplémenter si besoin. Les besoins étant plus importants que le fer apporté quotidiennement par l'alimentation de la maman.

Le fœtus et le placenta consomment près de 300 mg de fer et l'augmentation de la masse érythrocytaire maternelle requiert un supplément de 500 mg. Le risque d'accouchement prématuré est multiplié par 3 chez les femmes enceintes qui présentent une anémie ferriprive découverte en début de grossesse. (72) Une supplémentation en fer ferreux, à la dose de 30 mg/j est alors recommandée.

1.2 Modifications rénales

La fonction rénale de la femme enceinte subit également des changements, on observe une augmentation de la taille et du poids des reins, le taux de filtration glomérulaire augmente de 30 à 50%, avec un pic entre 16 et 24 semaines de gestation. La pression exercée par l'utérus sur la veine cave est responsable d'une stase veineuse au niveau des membres inférieurs pouvant ainsi diminuer légèrement le taux.

Le taux d'urée sérique diminue à <3,6 mmol/L (taux habituel <10mg/dL), le taux de créatinine quant à lui diminue de manière proportionnelle à 0,5 à 0,7 mg/dL. (73)

La femme enceinte a besoin d'uriner plus fréquemment durant la nuit, la position couchée stimulant d'avantage la fonction rénale que la position debout.

1.3 Modifications pulmonaires

La consommation d'oxygène augmente d'environ 20% à 30% durant la grossesse. En effet, l'utérus hypertrophié et la hausse du taux de progestérone gêne l'expansion pulmonaire. (69) La progestérone agit sur le système nerveux central et diminue le taux de dioxyde de carbone, pour cela il y'a une augmentation du volume courant et minute ainsi que de la fréquence respiratoire.

L'augmentation du taux d'oxygène a pour objectif d'assurer les besoins métaboliques du fœtus, du placenta et des organes maternels. On observe une augmentation du gradient

alvéolo-capillaire en O₂. La capacité vitale et la PCO₂ plasmatique ne varient pas. La circonférence thoracique augmente de près de 10 cm. Les dyspnées d'effort et inspirations profondes sont fréquentes chez la femme enceinte. En fin de grossesse la mécanique ventilatoire est profondément altérée avec une réduction du volume courant et de la capacité vitale, à l'origine d'un syndrome restrictif.

1.4 Modifications gastro-intestinales et hépato-biliaires

La femme enceinte présente souvent des troubles du transit à type de constipation, liée à la pression exercée par l'utérus hypertrophié sur le rectum et le côlon distal, mais également par une baisse de la mobilité gastro-intestinale. Le hausse du taux de progestérone entraînant un relâchement des fibres musculaires lisses. Ce retard à la vidange gastrique peut être responsable d'un pyrosis (de reflux) et d'éructions, ainsi que d'un reflux gastro-œsophagien suite à un relâchement d'un sphincter œsophagien inférieur et de l'orifice du diaphragme. Les nausées et vomissements sont fréquents entre 4 et 12 SA et sont spontanément résolutifs entre 16 et 20 SA. (74) Les altérations de la fonction gastrique apparaissent quant à elles dès le troisième mois.

Le bilan hépatique chez la femme enceinte reste inchangé cependant on peut constater une augmentation progressive au cours du troisième trimestre des phosphatases alcalines (PAL) pouvant atteindre 2 ou 3 fois la normale au terme, ceci est dû à la production de cette enzyme par le placenta. (75)

Chez les femmes en bonne santé, une prise de poids progressive est le témoin d'une bonne adaptation à l'augmentation des besoins énergétiques entraînés par la grossesse. Le poids doit être suivi tous les mois. Pour une femme ayant un IMC normal, la prise de poids physiologique pendant la grossesse est d'environ 12kg (+ 4-5 Kg si grossesse gémellaire). Pratiquer une activité physique pendant la grossesse est sans danger pour la mère et le fœtus si elle est d'intensité modérée. Elle favorise une diminution de la prise de poids chez la mère sans augmentation du faible poids de naissance, une diminution du risque d'hypertension gravidique et du diabète gestationnel, et favorise l'accouchement par voie basse.

1.5 Modifications cutanées

Concernant les modifications cutanées, le placenta produit la mélanostimuline (MSH, melanocyte-stimulating hormone), augmentant la pigmentation de la peau en fin de grossesse. (76) L'hyperpigmentation cutanée se retrouve en particulier au niveau des zones physiologiquement les plus pigmentées : aréole mammaire, région génito-anale, région péri-ombilicale, ligne médiane de l'abdomen (linea nigra ou ligne noire), ainsi qu'un mélasma (chloasma ou masque de grossesse) se caractérisant par l'apparition de nappes maculeuses au niveau du visage et du cou.

1.6 Modifications vasculaires

Une augmentation des varices par hyperpression veineuse notamment au niveau des membres inférieurs, ainsi que des hémorroïdes sont symptomatiques de modifications vasculaires chez la femme enceinte. Il peut également y avoir des angiomes stellaires (dilatation des vaisseaux dermiques superficiels avec un point rouge central parfois en relief) retrouvés normalement au-dessus de la taille. (68)

1.7 Modifications hormonales

La grossesse modifie également la fonction de la plupart des glandes endocrines. Le placenta produit des hormones dont le taux de liaisons aux protéines augmente au cours de la grossesse.

Le placenta génère la sous unité bêta de gonadotrophine chorionique humaine (β -hCG), qui maintient le corps jaune et empêche ainsi une ovulation. Le taux d'oestrogènes et de progestérone augmentent précocement pendant la grossesse de part une stimulation ovarienne liée à l'activité des β HCG. (77) Après 9 à 10 SG, le placenta fabrique une grande quantité d'oestrogènes et de progestérone afin d'assurer la bonne continuité de la grossesse.

Il sécrète également une hormone ressemblant à la TSH, qui stimule la fonction thyroïdienne, entraînant hyperplasie, vascularisation accrue et une hypertrophie modérée.

Le placenta sécrète aussi de la corticotropin-releasing hormone (CRH), qui est une hormone qui stimule la production d'ACTH maternelle. (78) L'ACTH augmente le taux d'hormones surrénaliennes notamment l'aldostérone et le cortisol.

La surproduction de toutes ces hormones (corticostéroïdes, progestérone) induit une résistance à l'insuline et donc une augmentation de la sécrétion d'insuline, pouvant être responsable d'un diabète gestationnel.

La glande hypophysaire augmente de près de 135% pendant la grossesse. Le taux de prolactine plasmatique maternelle augmente d'un facteur 10. Cette hausse de la prolactine est associée à celle de la CRH stimulée par les estrogènes. L'augmentation de la prolactine a pour but d'assurer les besoins en lait lors de l'allaitement. En post-partum ces valeurs se normalisent, même chez la femme allaitante.

1.8 Modifications gynécologiques

On note également des modifications d'ordre gynécologique, comme une congestion vulvaire, une augmentation des leucorrhées physiologiques, une diminution du pH vaginal avec modification de la flore vaginale, un épaissement de la muqueuse vaginal ainsi qu'une augmentation du volume mammaire. (68)

2. Immunité et grossesse

Pendant la grossesse il existe des modifications immunologiques, hématologiques et respiratoires qui peuvent expliquer un risque accru de développer une forme grave de grippe.

Les femmes enceintes ont plus de risque de développer des formes graves en cas de grippe que les autres femmes du même âge. En effet, en contractant le virus de la grippe, elles développent plus souvent des formes sévères pulmonaires nécessitant une prise en charge à

hospitalière. Les hospitalisations sont ainsi jusqu'à sept fois plus fréquentes chez les femmes enceintes que dans une population du même âge. (79)

2.1 L'immunité innée

Lors de l'infection, la réponse immunitaire innée aboutit à la production de cytokines inflammatoires qui sont responsables de la plupart des symptômes de la grippe.

La réponse immunitaire adaptative ou spécifique consiste notamment en une induction de lymphocytes T cytotoxiques qui éliminent les cellules infectées et de lymphocytes B qui produisent des anticorps parmi lesquels certains anticorps qui vont neutraliser le virus.

L'immunité maternelle est un sujet de santé public majeur au vu de la protection apportée à la fois à la mère et au nourrisson. (80)

Le système immunitaire de la femme enceinte va subir de nombreux changements durant la grossesse.

L'immunité cellulaire joue un rôle central dans la défense virale et plus précisément antigrippale.

Le fœtus constitue une greffe semi-allogénique. (81) En effet, il provient pour moitié de la mère et pour moitié du père. Le système immunitaire maternel peut reconnaître comme étrangers les marqueurs du père portés par le fœtus. (82)

Le système HLA est important dans le protocole de greffe d'organes, car ils déterminent la probabilité du refus.

On estime qu'environ 15% des femmes enceintes sont rhésus D négatif (soit environ 170 000 femmes/ an)

L'incidence de l'allo-immunisation foeto-maternelle est estimée à 0,9 grossesse sur 1000, soit environ 750 cas annuels en France, le plus souvent dans le système Rhésus D. (83)

Les gènes du système HLA ont été découvertes par Jean Dausset, immunologiste français, en 1958, prix Nobel de médecine en 1980. (82)

Les gènes du système HLA sont répartis en deux classes : ceux de la classe I qui codent les antigènes A, B et C, présents sur toutes les cellules de l'organisme ; les gènes de la classe II qui codent trois groupes, DR, DP et Dq, exprimés à la surface des cellules immunitaires.

Mais chaque gène présente une multitude de formes différentes ou variants, ainsi une multitude de combinaisons existe ce qui donne un nombre de combinaisons deux fois et demie supérieure au nombre d'habitants sur Terre. Ce système constitue notre « carte d'identité », exprimée à la surface de toutes nos cellules nucléées.

L'embryon présente à la surface de ses cellules des protéines HLA différentes de celles de sa mère, puisque la moitié de ses gènes lui est apportée par son père.

Chaque personne possède, à la surface de la plupart de ses cellules, une combinaison unique de 7 molécules HLA provenant de son père, et de 7 molécules HLA provenant de sa mère. Le système immunitaire permet à une personne de rejeter tout ce qui a une combinaison différente de la sienne. (82)

Lors d'une greffe on choisit un donneur ayant les marqueurs antigéniques les plus proches du receveur pour éviter le risque de rejet.

Il y'a une adaptation de l'immunité innée et adaptative ainsi que des mécanismes protecteurs propres qui permettent d'éviter le rejet du fœtus par l'organisme. Le fœtus impose des adaptations physiologiques pour empêcher le processus de rejet par la mère.

La réaction immunitaire maternelle est non seulement présente pendant la grossesse, mais elle est nécessaire à son bon déroulement.

Les couples faisant l'objet de fausses couches à répétition peuvent présenter une insuffisance de cette réponse. Un traitement préventif consiste à prélever des leucocytes du père pour les injecter chez la mère afin de créer artificiellement l'immunisation nécessaire à la grossesse.

L'immunité innée participe à la régulation de l'implantation du trophoblaste et au maintien de la grossesse.

Les cellules NK, macrophages tueurs, s'attaquent aux cellules dépourvues de marqueurs HLA classiques, ce qui est le cas des cellules du trophoblaste et plus particulièrement ceux du placenta, qui constitue l'interface directe entre la mère et son fœtus. Le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste des villosités n'expriment pas d'antigènes d'histocompatibilité HLA.

Les cellules NK sont dotées d'un système de reconnaissance du marqueur HLA-G. La forte expression de HLA-G sur le cytotrophoblaste joue un rôle préventif via les cellules NK maternelles et inhibent leur action cytolytique. Les antigènes d'histocompatibilité monomorphes de type HLA-G ont une fonction antivirale, immunosuppressive et des fonctions de type non immunologique. Ainsi peu importe le groupe HLA du père, le fœtus reste à l'abri du système de défense immunitaire maternel. L'expression par le virus A(H1N1) d'antigènes « HLA-G like » pourrait expliquer l'apparition de formes graves chez la femme enceinte. (81)

Les cellules trophoblastiques, n'exprimant pas de HLA, ne peuvent pas être identifiées comme étrangères par les lymphocytes T cytotoxiques et échappent à leur action.

2.2 L'immunité cellulaire

L'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans la défense antivirale.

Il existe un déplacement physiologique de l'immunité maternelle du pôle Th1 (T helper ou auxiliaire 1) vers le pôle Th2 sous l'influence des facteurs hormonaux (progestérone notamment) et des cytokines sécrétées par les macrophages présents à l'interface foetoplacentaire.

Il existe donc une diminution de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, une diminution des lymphocytes T auxiliaires et en situation de stress une réduction du nombre des cellules natural killer (NK) (la sécrétion endogène de glucocorticoïdes entraîne une apoptose accrue).

(2)

3. Grippe chez le fœtus et chez le nourrisson

Le système immunitaire du nourrisson reste en développement et sensible jusqu'à l'âge de ses 6 mois, délai pendant lequel il bénéficie encore de l'immunisation maternelle. Au-delà, il devient éligible à la vaccination à raison d'une demi-dose à un mois d'intervalle.

Chez le nourrisson le risque d'hospitalisation à cause de la grippe est assez élevé.

Une étude rétrospective menée, de 2009 à 2010, utilisant le registre des naissances de l'Ontario avait pour but de rechercher une association entre l'exposition à la vaccination grippale pendant la grossesse et de possible effets néfastes sur la santé des enfants au décours. (84) Dans cette étude, l'inclusion concernait toutes les naissances de novembre 2009 à octobre 2010 et les enfants étaient suivis jusqu'à l'âge de 5 ans. Les données recueillies ciblaient la morbidité toutes causes (liées au système immunitaire, non liées au système immunitaire, non spécifiques) ainsi que la mortalité de la naissance jusqu'à 5 ans. Dans la population de l'étude, 30% des 104 249 naissances vivantes avaient été exposées à la vaccination contre la grippe H1N1 in utero. Aucune association significative n'a été trouvée entre l'exposition prénatale à la vaccination in utéro et les infections des voies respiratoires supérieures ou inférieures, les otites moyennes, les maladies infectieuses, les pathologies néoplasiques, les troubles sensoriels, le recours aux services de santé, les maladies chroniques complexes pédiatriques ou la mortalité. On notait également une diminution des taux d'infections gastro intestinales (rapport de taux d'incidence ajusté de 0,94, de 0,91 à 0,98). Cette étude a permis de montrer qu'aucune association n'avait été observée entre l'exposition au vaccin contre la grippe H1N1 pendant la grossesse et la plupart des résultats de santé pédiatrique sur 5 ans. Cette étude est en faveur d'une innocuité de la vaccination chez le fœtus mais également durant ses premières années de vie.

Une revue systématique de la littérature (33 études) et méta-analyse (22 études) de 2014 (85) sur les répercussions de la grippe pendant le premier trimestre de la grossesse ont révélé un risque plus important d'anomalies congénitales, comme des cardiopathies congénitales, des atteintes du système nerveux central (principalement hydrocéphalie, anomalies du tube neural et des fentes labiales) ou encore des anomalies du système digestif. Cette méta-analyse valide l'intérêt d'une vaccination précoce de la femme enceinte quel que soit son trimestre de grossesse, notamment dès le premier trimestre.

Une étude tirée de cette méta-analyse montrait que l'on retrouvait le virus de la grippe dans les cellules cytotrophoblastiques, mais aussi dans les tissus pulmonaires et hépatiques fœtaux.

Une autre étude canadienne, plus ancienne de 2003-2004, incluant des enfants hospitalisés suite à une grippe confirmée en laboratoire s'intéressait aux conséquences selon l'exposition vaccinale. (86) Parmi 505 enfants hospitalisés, 57% d'entre eux avaient moins de 2 ans. 58% des enfants étaient auparavant en bonne santé avant d'être hospitalisé pour cause de grippe. La fièvre et la toux étaient les symptômes les plus fréquents selon cette étude. 3 décès pour grippe ont été recensés ainsi que des complications graves comme des myocardites, des encéphalopathies ou encore des méningites. 12 % des enfants se sont retrouvés en unité de soins intensifs et 6% des enfants ont nécessité un support par ventilation mécanique. 22 des 84 enfants pour lesquels des données de vaccination ont pu être retrouvées, ont été vaccinés, et seulement 7 d'entre eux avaient un schéma vaccinal complet. Cette étude montre la fragilité des jeunes enfants face à la grippe et l'intérêt pour eux de bénéficier de la vaccination antigrippale.

Une autre étude Française, descriptive, rétrospective, multicentrique, (87) réalisée entre le 6 septembre 2009 et le 6 janvier 2010 en Aquitaine durant la pandémie de de grippe A(H1N1)v, s'est intéressée aux cas grippe chez les nourrissons de moins de 6 mois. Dans cette étude, 74 nourrissons avaient été inclus, ceux de moins de 3 mois avaient été comparés à ceux âgés de 3 à 6 mois. L'âge médian de la population étudiée était de 3 mois. Le nombre annuel de naissances en Aquitaine était estimé à 34 000, dont 17 000 nourrissons âgés de moins de 6 mois. Le nourrisson le plus jeune était âgé de 16 jours. Deux groupes ont été constitués : ceux âgés de moins de 3 mois (n=26) et ceux âgés de 3 à 6 mois (n=48). 16 nourrissons sur les 74 (21,6%) avaient au moins un facteur de risque (pathologie respiratoire, pathologie cardiaque, pathologie neurologique, prématurité). 10 nourrissons parmi ceux de 3 à 6 mois (20,8%) et 6 nourrissons parmi ceux de moins de 3 mois (23%). **(fig 15)**

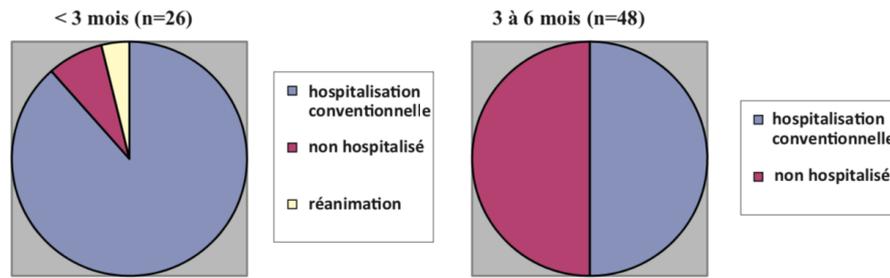


Figure 15 : Hospitalisation chez les nourrissons de moins de 6 mois pour grippe pandémique (87)

Sur les 74 nourrissons, 48 (65%) ont été hospitalisés, dont 45% pour une durée inférieure ou égale à 48 heures. Sur les 26 de moins de 3 mois, 24 (92,3%) ont été hospitalisés, avec 1 en réanimation. 24 des nourrissons de 3 à 6 mois (50%) ont été hospitalisés. La médiane de la durée d'hospitalisation était de 3 jours (moyenne de 3,43 jours).

Pour les nourrissons de moins de 3 mois, la médiane de la durée d'hospitalisation était de 3,5 jours et pour ceux de 3 à 6 mois elle était de 2,5 jours. Sur 17 jours d'hospitalisation, un nourrisson a été hospitalisé pendant 11 jours en réanimation et a nécessité 9 jours de ventilation mécanique. Sur les 48 nourrissons hospitalisés, 14 (29,2%) présentaient un facteur de risque contre 2 parmi par les 26 hospitalisés ($p=0,028$). L'Oseltamivir (Tamiflu®) avait été prescrit à 53 nourrissons (72%) : dont 18 nourrissons de moins de 3 mois et 35 âgés de 3 à 6 mois. 34% des nourrissons ont reçu une dose d'antibiotique dont 10 nourrissons de moins de 3 mois (38%) et 15 âgés de 3 à 6 mois (31%).

Cette étude a montré que les nourrissons de moins de 6 mois n'ont pas présenté de forme grave de grippe A(H1N1)v. Le taux d'hospitalisation s'est cependant avéré plus important chez les nourrissons les plus jeunes mais avec une durée d'hospitalisation relativement courte (médiane de 3 jours). Les nourrissons de moins de 3 mois ont présenté moins de symptômes digestifs et toux que les nourrissons de 3 à 6 mois.

Une autre étude Australienne publiée en 2018 s'intéressait quant à elle à l'impact de la grippe chez les jeunes enfants sur leurs proches et le système de santé versus d'autres infections respiratoires. (88) Parmi les 1191 enfants inclus de 2008 à 2014, 238 avaient une PCR grippe positive. Parmi les enfants grippés, 28,6 % ont présentés des complications, 65,4

% des enfants ont manqué l'école/la garderie et 53,4 % des parents ont manqué le travail. Lorsque la grippe et d'autres virus ont été comparés, des différences significatives ont été notées, y compris la durée des symptômes (grippe : 9,54 jours, autres virus : 8,50 jours ; P = 0,005) et la durée de l'absentéisme pour l'enfant (23,1 vs 17,3 heures ; P = 0,015) et leurs parents (28,5 vs 22,7 heures ; P = 0,012). Ces données Australiennes mettant l'accent sur un fort impact grippal tant sur le plan médical que sur le plan socio-économique concordent avec celle du GEIG en France. Ainsi, le ministre de la santé Olivier Véran estimait le coût de la grippe saisonnière en France à plus d'1 milliard d'euros par an en 2021.

4. Complications de la grippe chez la femme enceinte

La grossesse est une transformation immunologique pour la femme enceinte. Le système immunitaire est indispensable à la bonne évolutivité de la grossesse, ainsi qu'à la croissance fœtale.

Lors d'une infection virale, comme la grippe, le système immunitaire de la parturiente est affaibli, et l'infection par d'autres micro-organismes peut se propager et entraîner des complications comme un accouchement prématuré.

Les taux de mortalité chez les femmes enceintes lors des pandémies de 1918 et 1957 semblaient déjà anormalement élevés. Durant la pandémie de 1957, au Minnesota, la grippe représentait près de 20% des décès associés à la grossesse, 50% des femmes en âge de procréer décédées étaient enceintes. (89)

Le risque d'hospitalisation dû à la grippe est plus élevé pendant la grossesse qu'en dehors de la grossesse, avec un risque augmenté d'un facteur entre 1,7 et 7,9, dépendant du trimestre de grossesse et des facteurs de risques associés. (90)

Le risque d'hospitalisation augmente de façon progressive au cours de la grossesse, il est ainsi 5 fois plus important chez les femmes à terme qu'en post partum (91),

Durant 3 saisons grippales, à la fin des années 1970, les taux de visites médicales pour maladie respiratoire aiguë étaient deux fois plus élevés chez les femmes enceintes que chez les autres femmes. (89)

Les femmes enceintes asthmatiques, en cas de grippe, sont d'avantage exposées à ce risque de pathologie respiratoire.

Durant la période grippale 2010-2011, (92) on a recensé en France 35 admissions en réanimation de femmes enceintes atteintes de la grippe. Parmi ces 35 patientes, seulement deux présentaient d'autres facteurs de risque que la grossesse. Les femmes enceintes représentaient 4% des cas graves, avec des caractéristiques épidémiologiques similaires à celles de 2009-2010 (sujets jeunes sans facteur de risque en dehors de l'obésité (20%))

Une étude Norvégienne analysant l'impact du syndrome grippal (SG) maternel durant la grossesse sur la mort fœtale a été réalisée de 2006 à 2013. (93) Cette étude a utilisé les registres des naissances pour identifier les décès fœtaux après le premier trimestre de grossesse. Elle a également collecté les dates et les types de vaccinations auprès du registre national Norvégien. Les critères de cette étude reposaient sur la distinction entre les diagnostics de SG au cours des saisons grippales régulières et les SG au cours de la pandémie de 2009/2010, et entre les différents trimestres de grossesse.

Sur 417406 grossesses, 2510 décès fœtaux ont été recensés. Pendant les saisons régulières, le SG n'était pas associé à un risque accru de mort fœtale en dehors du premier trimestre de grossesse ; alors que pendant la pandémie de 2009, le SG était associé à un risque accru de mort fœtale RR ajusté de 1,75 (IC à 95% 1,21-2,54). Le risque était le plus élevé après le SG au premier trimestre (HR ajusté= 2,28 (IC à 95 % 1,45-3,59)). Le SG durant la pandémie était associé à un risque accru de mort fœtale durant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse.

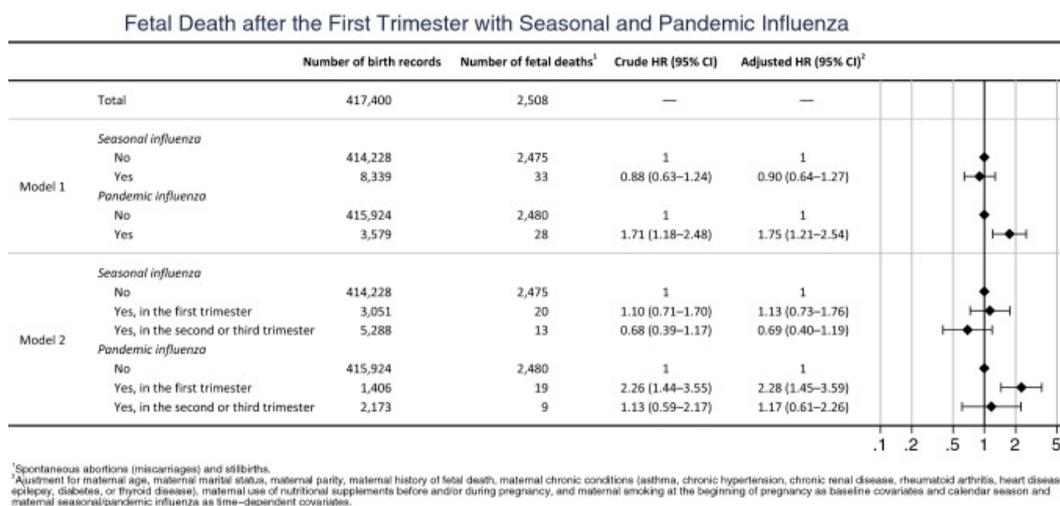


Figure 16 : RR de mort fœtale au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse, entre les femmes enceintes avec et sans diagnostic de SG, durant les gripes saisonnières ou au cours de la pandémie (93)

5. Conduite à tenir chez la femme enceinte

Il est important de déterminer la bonne tolérance clinique chez une femme enceinte. Ainsi, le diagnostic virologique n'est pas systématique en dehors de signes de gravité clinique ou de présence de comorbidités.

Des examens sont néanmoins nécessaires afin d'évaluer le bon développement fœtal.

Une échographie à partir de 25 semaines d'aménorrhée ainsi qu'un enregistrement cardiotocographique (CTG) anténatale sont indispensables, il s'agit d'un enregistrement électronique continu du rythme cardiaque du bébé, obtenu par un capteur à ultrasons placé sur l'abdomen de la mère. (94) Cet examen permet de prévenir les complications qu'un bébé pourrait présenter. Notamment la CTG informatisée, qui contrairement à la CTG traditionnelle a montré une réduction significative de la mortalité périnatale (RR 0,20 ; IC à 95 % de 0,04 à 0,88 ; deux études, 0,9 % vs 4,2 %, 469 femmes, preuves de qualité modérée).

En cas de mauvaise tolérance, un bilan biologique avec dosage de la CRP est indiqué. L'élimination de diagnostic différentiel, comme une pyélonéphrite, justifie la réalisation d'un ECBU et d'hémocultures.

En dehors d'un traitement symptomatique, une antibiothérapie peut également être instaurée, ainsi qu'un traitement antiviral prophylactique par Oseltamivir, si contact avec une personne présentant une grippe ou selon le contexte épidémiologique.

En présence de comorbidités ou de signes de gravité clinique, une hospitalisation peut être nécessaire, ainsi qu'une recherche de la grippe par un prélèvement nasopharyngé.

En cas de positivité de la PCR un traitement par Oseltamivir est indiqué.

6. La vaccination chez la femme enceinte

En 2021, on comptabilisait 738 000 naissances en France. (95) Soit 3000 naissances de plus qu'en 2020 (+0,4%). Des données scientifiques démontrent l'efficacité et la sécurité d'emploi des vaccins antigrippaux.

Chez la femme enceinte, le vaccin est efficace et bien toléré. Après une vaccination maternelle durant la deuxième partie de la grossesse, le passage transplacentaire des anticorps spécifiques de la grippe assure des taux d'anticorps protecteurs chez les nouveau-nés durant les deux premiers mois de vie minimum (jusqu'à six mois). De plus, les nourrissons de mère vaccinée durant la grossesse développent moins de grippe l'année suivante (protection variant de 40% à 60%). (96) Les données de la littérature ne rapportent aucun effet malformatif ou infectieux chez le fœtus lié à la vaccination antigrippale. (97)

Il existe 2 stratégies pour protéger le nourrisson de la grippe à sa naissance.

La première méthode, dite de « cocooning », consiste à vacciner les femmes après l'accouchement ainsi que leur entourage. La deuxième consiste à vacciner les femmes enceintes. (98) Cependant des études ont montré que la vaccination de la mère durant sa grossesse était la méthode la plus intéressante pour protéger à la fois le fœtus mais aussi le nourrisson. La stratégie d'immunisation des femmes enceintes durant leur deuxième et troisième trimestre de grossesse est la plus rentable. (99) Elle réduit les taux d'hospitalisation aussi bien pour la mère que pour le nourrisson. (100)



Figure 17 : Schéma vaccinal idéal de la femme enceinte (101)

Avant la grossesse, il est important de se faire vacciner contre la coqueluche, dans la stratégie dite de « cocooning », elle est recommandée pour les adultes qui n’ont pas été vaccinés depuis les dix dernières années ayant un projet de grossesse. Pour les femmes ayant un projet de grossesse et qui ne sont pas vaccinées et nées avant 1980, une dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole est recommandée. Cependant si le taux d’anticorps contre la rubéole se révèle suffisant après dosage sanguin, alors celle-ci n’est pas nécessaire. Il est recommandé chez la femme ayant un projet de grossesse de se faire vacciner contre la varicelle si elle ne présente aucune immunisation, aucun anticorps contre celle-ci.

La vaccination contre la grippe est recommandée quel que soit le trimestre de grossesse et celle contre la Covid-19 dès le premier trimestre de grossesse.

Après la grossesse, la vaccination contre la coqueluche est recommandée toujours dans une stratégie dite de « cocooning » chez les adultes non vaccinés au cours des dix dernières années, faisant partie de l’entourage de la femme enceinte ou du nourrisson de moins de 6

mois. Cette vaccination est recommandée chez la femme venant d'accoucher ou si celle-ci allaite en cas de retard de vaccination. De même, en l'absence d'anticorps contre la rubéole chez la femme enceinte, et si celle-ci n'a pas été vaccinée, la vaccination est recommandée en post-partum. Une nouvelle grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. (101)

PARTIE 3 La vaccination antigrippale

1. Histoire de la vaccination antigrippale

C'est en 1918 que Dujarric de la Rivière a apporté la preuve à l'Institut Pasteur de Paris de l'existence d'un virus filtrant à l'origine de la grippe. Le premier virus grippal humain, virus de type A, fut isolé en 1933 en Grande Bretagne.

La technique mise au point dès 1937 par Ernest William Goodpasture, médecin américain, consistant à cultiver des virus dans des embryons de poules fécondés, a permis à Smith et Francis, au cours des années 1940, de développer aux Etats-Unis les premiers vaccins inactivés. La fiabilité de ces vaccins était encore incertaine. (102)

C'est Jonas Salk qui a préparé le premier vaccin efficace à grande échelle notamment pour vacciner durant la seconde guerre mondiale le corps Expéditionnaire américain en Europe (1944-1945). Pour cela le virus était introduit dans le liquide allantoïdien de l'œuf fécondé, qui baigne l'embryon et le sac vitellin, afin de se répliquer dans la membrane entourant le liquide. Après trois jours, le liquide contenant le virus était récupéré de chaque œuf afin de procéder à la fabrication du vaccin à travers l'étape de purification et d'inactivation du virus. (103)

Ainsi les œufs de poule ont continué à être utilisés pour incuber les vaccins contre la grippe saisonnière et pandémique.

En France, dès 1947, l'équipe de Claude Hannoun de l'Institut Pasteur prépara un premier vaccin tricolore en utilisant la même technique des « œufs fécondés ».

Les vaccins successifs durent s'adapter aux nouvelles souches (H1N1 en 1918, puis H2N2 en 1958, H3N2 en 1969, réémergence du H1N1 en 1977).

En 1958, le premier virus A (H1N1) fut remplacé par le virus de la grippe asiatique A(H2N2), des modifications furent ainsi apportées au vaccin notamment dans l'étape de purification.

En 1968, le vaccin H2N2 s'est avéré inefficace contre le nouveau virus H3N2 présent aux États Unis. Ce virus n'apparaîtra en Europe qu'en 1969, laissant ainsi le temps d'adapter un nouveau vaccin. Suite à ces diverses pandémies l'OMS décida de renforcer les réseaux de surveillance.

En 1977, la réémergence du virus H1N1 rendit nécessaire sa réintroduction dans le vaccin qui devint alors trivalent avec l'ajout d'une souche de virus de type B.

En 1985, le vaccin est produit massivement et devient remboursé intégralement par la Sécurité sociale en France pour les personnes de 75 ans et plus, puis pour les personnes de 70 ans et plus en 1989, jusqu'aux patients de 65 ans et plus en 2000. (11)

2. Composition du vaccin contre la grippe

Chaque année, au mois de février, l'OMS définit la composition des vaccins antigrippaux pour l'hémisphère nord et sud, en analysant l'activité grippale de septembre de l'année précédente à janvier de l'année en cours. Le vaccin est donc adapté en fonction des souches qui ont circulées majoritairement durant l'hiver précédent et qui sont le plus susceptibles d'être présentes lors de l'hiver suivant.

La protection conférée par le vaccin est de 6 à 9 mois environ.

Comme nous avons pu le développer dans les précédentes parties, les virus grippaux responsables d'épidémie saisonnière ont la propriété de muter facilement, notamment ceux de type A et dans une moindre mesure ceux de type B.

Le vaccin grippal saisonnier est composé de 3 souches virales différentes : 2 de sous type A (H1N1, H3N2), une de sous type B.

La composition est identique même si la spécialité commerciale diffère.

Les vaccins injectables contre la grippe sont donc constitués d'antigènes de surface ou de fragments de virions ; et contiennent trois ou quatre souches vaccinales, deux de la grippe A et un ou deux de la grippe B. Les vaccins de la grippe saisonnière ne contiennent pas d'adjuvant et ne présentent pas de pouvoir infectant.

Même si certaines personnes vaccinées restent immunisées d'une saison à l'autre, l'immunisation se tarit lors de la mutation de la souche prédominante en circulation. La composition des vaccins contre la grippe est donc réévaluée tous les ans, afin qu'ils soient le plus efficaces possible face aux souches circulantes. Ainsi sont candidats au vaccin de la saison suivante, les souches qui présentent le degré d'évolutivité antigénique le plus grand, qui ont été capables de circuler à un niveau significatif et qui montrent une dominance antigénique par rapport aux variants précédents. (104)

Il est donc conseillé de renouveler la vaccination tous les ans.

D'une année à l'autre, la séquence des gènes codant la séquence H3 des virus de grippe humaine A varie d'environ 0,6%, ainsi après 5 ans, les séquences diffèrent de près de 3%. (104)

Pendant la saison 2014-2015, suite à une dérive antigénique de la souche A(H3N2) qui était la souche prédominante en circulation, le vaccin s'est révélé peu efficace sur cette période.

Pour les saisons 2015-2016 et 2016-2017 ce composant ainsi qu'une souche de type B ont été remplacés. En 2017-2018 c'est la souche A(H1N1) qui fut remplacée, d'où l'importance d'un rappel annuel. (105)

Ainsi les données recueillies dans chaque pays concernant les souches circulantes entre septembre 2020 et janvier 2021 permettent de définir la composition du vaccin de l'année à venir. Durant cette période des virus de la grippe A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B ont circulé en très faible nombre et les données concernant les autres virus circulants rapportent des proportions variables selon les pays.

L'année 2020 fut une année fortement marquée par la présence du SARS-CoV-2 entraînant une diminution des activités de notification et surveillance de la grippe dans de nombreux pays. Durant cette année le taux de grippe atteint fut historiquement bas et le nombre de virus disponibles pour la caractérisation pendant la période d'analyse fut inférieur à celui des années précédentes. Selon l'OMS, durant cette période le pourcentage de positivité pour le virus de la grippe dans tous les échantillons testés était inférieur à 0,2% tandis que sur la période 2017-2020 ce taux était de 17%.

Chaque année de nombreux types de vaccins grippaux sont produits par différents fabricants dans le monde. Les vaccins inactivés (trivalents ou quadrivalents) peuvent être soit à virus entiers, à virus fragmentés, sous unitaires, recombinants ou encore vivants atténués quadrivalents.

On retrouve ainsi différents vaccins contre la grippe comme InluvacTetra® et VaxigripTetra® qui sont des vaccins tétravalents, cultivés sur œuf et composés des 4 souches de virus. La composition des vaccins pour la saison 2021-2022 est la suivante : (106)

-un virus de type **A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09** ; nouvelle souche par rapport à la saison 2020-2021

-un virus de type **A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)** ; nouvelle souche par rapport à la saison 2020-2021

-un virus de type B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria) ;

-un virus de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata).

En ciblant des virus appartenant aux deux lignages B, les vaccins quadrivalents améliorent la concordance antigénique entre les souches de type B circulantes et vaccinales. (104)

Pour la campagne 2021/ 2022 contre la grippe saisonnière 3 vaccins tétravalents fabriqués sur œufs embryonnés de poules sont commercialisés :

- 2 vaccins tétravalents à dose standard d'antigènes (15 µg d'hémagglutinine)

Il s'agit de l'InfluvacTetra® recommandé initialement à partir de l'âge de 3 ans, est désormais administrable à partir de l'âge 6 mois depuis une extension d'indication avec une AMM datant de Mai 2021 (108), et du Vaxigriptetra® recommandé dès l'âge de 6 mois. (106)

InfluvacTetra®, produit par le laboratoire Viatrix anciennement Mylan, a obtenu une AMM le 26 octobre 2018. (109) Le vaccin VaxigripTetra® est produit, quant à lui par le laboratoire Sanofi Pasteur et a obtenu son AMM le 11 août 2016. (110)

- 1 vaccin tétravalent à haute dose d'antigènes :

Il s'agit d'un nouveau vaccin ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en Avril 2020, le vaccin Efluelda®. C'est un vaccin inactivé quadrivalent à haute dose, indiqué chez les plus de 60 ans et recommandé chez les plus de 65 ans, il contient 60 µg d'hémagglutinine par souche au lieu de 15 µg d'hémagglutinine par souche pour les vaccins à dose standard actuellement disponibles en France. (111) Ce dosage quatre fois plus élevé, déjà utilisé aux Etats-Unis et au Canada depuis une dizaine d'années, est une première en Europe. Il permettrait de prévenir 24,2% des cas de grippe en plus par rapport aux vaccins à dose standard selon un essai clinique rapporté par Sanofi. Cette formulation a été créée afin de contrecarrer l'immunosénescence liée à l'âge. Ce vaccin se réalise par voie intramusculaire dans le deltoïde en schéma à 1 dose (0,7mL) contre 0,5mL pour les autres vaccins antigrippaux.

Le service médical pour ce vaccin (SMR) a été jugé important, cependant il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Ces vaccins tétravalents peuvent contenir des traces d'œuf (ovalbumine) et de formaldéhyde, et provoquer des réactions allergiques chez certains patients.

Le FluarixTetra®, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté n'est quant à lui plus commercialisé depuis juin 2018. Son autorisation de mise sur le marché a été abrogée le 15 février 2019. Ce vaccin était indiqué dans l'immunisation des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 lignées de virus grippal B.

Il existait aussi d'autres types de vaccins, trivalents, comme l'Influvac® (vaccin trivalent inactivé à antigène de surface), qui était composé des mêmes souches pour le virus de type A que les vaccins tétravalents, mais qui différait pour le type B en ne gardant que la lignée Washington. Ce vaccin n'est plus commercialisé en France depuis Janvier 2021.

Un nouveau vaccin, le FlucelvaxTetra, dispose d'une AMM pour les pays de l'union européenne depuis le 12 décembre 2018, avec comme avantage majeur de pouvoir être administré aux patients présentant une allergie aux protéines de l'œuf et aux antibiotiques (aminosides). Il est indiqué chez les personnes de plus de 9 ans. (112)

Le Flucelvax un vaccin quadrivalent inactivé injectable qui contient 4 souches de virus grippal : 2 de type A (A(H1N1) et A(H3N2) et 2 de type B (lignées Yamagata et Victoria). Il a une composition un peu différente pour les virus A(H1N1)pdm09 par rapport aux tétravalents cultivés sur œuf et diffère des autres vaccins tétravalents disponibles en France (VaxigripTetra® et InfluvacTetra®) par son mode de fabrication. En effet ce vaccin est fabriqué à partir de virus multipliés dans des cultures de cellules de mammifères : les cellules MDCK (cellules de rein de chien Madin-Darby). Il s'agit d'un virus de type A/Wisconsin/588/2019(H1N1)pdm09. Ce vaccin peut contenir des traces de bêta-propiolactone, de bromure de cétylméthylammonium et de polysorbate 80 et peut donc tout de même être responsable d'allergie chez certains patients. Le FlucelvaxTetra® n'est cependant pas encore disponible en France mais pourrait l'être à l'avenir.

3. Modes de production

Le principe de vaccination est d'induire chez l'individu en bonne santé la mémoire de plusieurs rencontres avec des agents pathogènes. Pour obtenir un taux d'anticorps spécifiques capables de protéger un individu, il faut généralement plusieurs injections suivies de rappels. (113)

La production et le contrôle qualité des vaccins répondent à des normes très strictes.

Il faut entre six à vingt-deux mois pour produire un vaccin contre quelques semaines à six mois en général pour les médicaments chimiques. (114)

Lors de la fabrication, 70% du temps est consacré aux contrôles de qualité et de sécurité qui sont effectués à chaque étape de la fabrication.

La fabrication d'un vaccin nécessite deux étapes importantes.

La première repose sur la fabrication de la substance active et la deuxième sur la production pharmaceutique.

La réalisation d'un vaccin consiste à produire un antigène (Ag) capable de stimuler le système immunitaire par la production d'anticorps. (115)

Cet Ag provient d'un germe à l'origine de la maladie et peut être vivant, atténué ou inactivé.

Lorsque le vaccin résulte de cellules animales ou de levures, il est appelé vaccin recombinant.

Les vaccins monovalents protègent d'une seule maladie tandis que les vaccins recombinés ou multivalents protègent de plusieurs maladies.

Pour préparer les vaccins vivants atténués, la réduction du pouvoir pathogène est obtenue par passage du microorganisme sur des cultures cellulaires successives ou par voie chimique.

Pour préparer les vaccins inactivés, on expose l'agent pathogène à un traitement physique ou chimique entraînant une perte définitive de la virulence sans dénaturer son pouvoir immunogène. (113)

3.1 La production de la substance active : fabrication biologique et chimique

Elle commence par la constitution d'une banque de germes, qui regroupe principalement des bactéries et des virus, à partir desquels les Ag seront développés. Ces germes ne doivent pas présenter de mutation et doivent conserver des propriétés constantes pour produire des vaccins de qualité et des lots reproductibles.

Puis à lieu l'étape de mise en culture et d'amplification, avec des spécificités différentes s'il s'agit de bactéries ou de virus. Des paramètres de culture (temps, température, aération, concentration, pression) sont nécessaires pour les bactéries et des contrôles (qualité, stérilité ou absence de contamination) doivent être réalisés pour les virus.

Puis l'Ag produit est extrait, il s'agit de la récolte.

Ensuite les impuretés sont éliminées, à l'aide de processus comme la centrifugation la substance est concentrée.

On supprime par inactivation (procédé faisant appel à la chaleur ou à des agents chimiques comme le formaldéhyde) la pathogénicité tout en conservant les propriétés immunologiques. Enfin les Ag sont rassemblés en un seul composant grâce à l'assemblage des valences. (115)

3.2 La fabrication pharmaceutique

Les ingrédients sont mélangés durant la formulation. On peut y ajouter des adjuvants, des stabilisateurs ou des conservateurs. Puis le vaccin est introduit dans une seringue ou flacon de manière stérile, il s'agit de l'étape de remplissage. Suit l'étape consistant à retirer l'eau contenue dans la préparation pour le transformer en poudre, il s'agit de la lyophilisation, qui a pour but de garantir la conservation.

Le vaccin est étiqueté conformément à la réglementation et emballé sous formes de lots.

Les lots sont libérés une fois que l'assurance qualité a confirmé que le produit répondait bien aux exigences et procédures en vigueur. Les vaccins sont ensuite transportés dans le monde en respectant correctement la chaîne du froid, après que l'autorité réglementaire de chaque pays ait autorisé la distribution du vaccin sur son territoire.

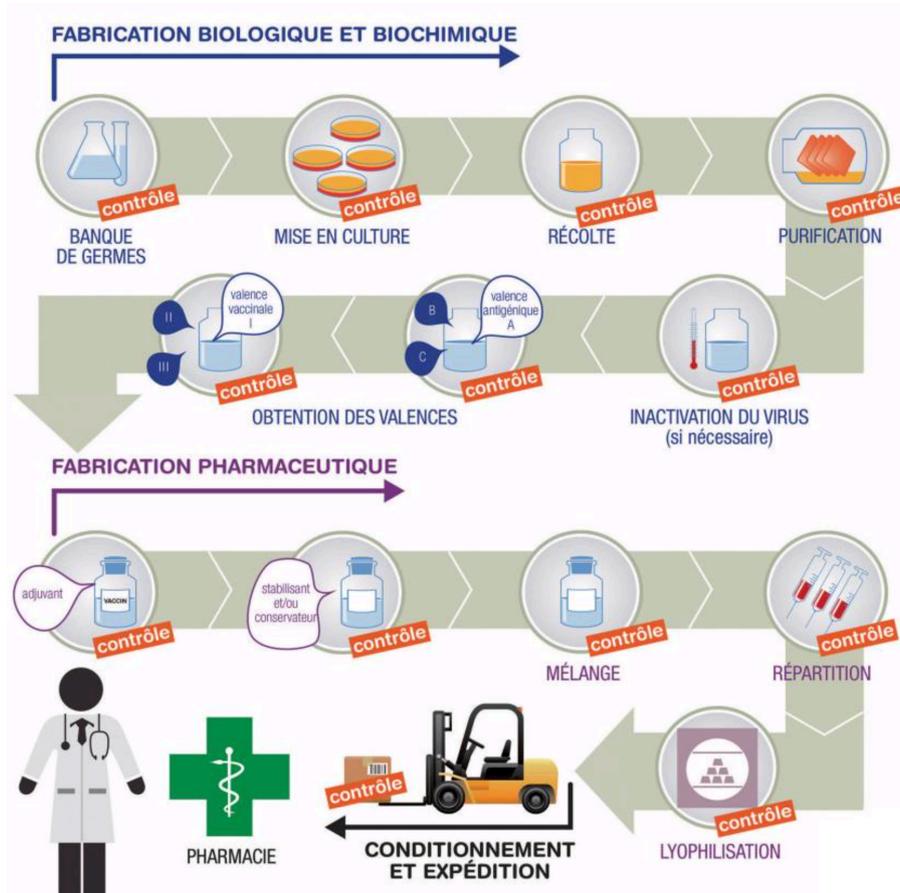


Figure 18 : Étapes de fabrication d'un vaccin (115)

Il faut actuellement entre 10 et 15 ans pour développer un vaccin, avec un budget total moyen estimé à un milliard d'euros. Le développement clinique est particulièrement long, notamment pour la phase 3 qui consiste à démontrer l'efficacité du vaccin à grande échelle sur plusieurs milliers ou dizaines de milliers de sujets. Par exemple les études pour le vaccin contre les rotavirus de chez Merck et Co. ont nécessités le recrutement de 70000 enfants et 150 millions de dollars. (116)

4. Immunogénécité de la vaccination antigrippale durant la grossesse

La vaccination antigrippale pratiquée chez les femmes enceintes est comparable à celle observée en dehors de la grossesse. (81) De nombreuses études ont montré que le vaccin antigrippal inactivé pendant la grossesse est sûr et fournit des anticorps passifs au nourrisson,

ainsi qu'une protection clinique pour la mère et le nourrisson de moins de 6 mois contre les infections grippales et les hospitalisations liées à la grippe. Cependant la vaccination pendant la grossesse reste sous-optimale.

Une étude prospective réalisée en Australie-Méridionale, dans 2 hôpitaux (Lyell McEwin Hospital et le Women's and Children's Hospital), entre 2015 et 2018. (117) visait à évaluer l'innocuité et l'effet protecteur de la vaccination maternelle contre la grippe sur les résultats de la grossesse et de l'accouchement. La population étudiée comprenait 1253 femmes enceintes nullipares en bonne santé, ces femmes ont été suivies de manière prospective. Les femmes enceintes à risque de complications durant leur grossesse ont été exclues. 48 % des femmes enceintes (603 sur 1253) étaient vaccinées, réduisant ainsi le risque d'hospitalisation avant l'accouchement pour syndrome grippal (rapport de risque ajusté (aHR) 0.61 ; IC à 95% 0.39, 0,97). Lors de cette étude la vaccination antigrippale maternelle n'a pas été associée à : un avortement spontané (aHR 0.42 ; IC à 95% 0.12, 1.45), ni à une chorio-amnionite (aRR 0.78 ; IC à 95%, 0.32, 1.88), ni à une hypertension gestationnelle (aHR 0.78, IC à 95% 0.47, 1.29), ni à une pré-éclampsie (aHR 0.84, IC à 95% 0.54, 1.27), ni à un diabète gestationnel (aHR 1.16, IC à 95% 0.82, 1.66), ni à une naissance prématurée (aHR 0.94, IC à 95% 0.59, 1.49). Il n'a eu aucune corrélation entre la vaccination antigrippale et les anomalies congénitales, l'admission à l'unité de soins néonataux, les faibles scores d'Apgar et la ventilation mécanique. Un modèle de régression linéaire multi variable a été utilisé pour prédire la différence entre l'âge gestationnel moyen à l'accouchement et le poids moyen à la naissance selon le statut vaccinal. Les données ont été enregistrées dans un REDCap (base de données en ligne) et toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 15 de Stata.

Dans cette étude, 24% des femmes vaccinées l'ont été au premier trimestre, 20,2% au deuxième trimestre et 55,7% au troisième trimestre. Les femmes non vaccinées étaient soit des femmes plus jeunes, soit des femmes issues d'un milieu social plus défavorisé, soit des femmes qui fument ou se droguent, soit des femmes ayant un niveau d'instruction inférieur par rapport aux femmes vaccinées. (117)

De plus, il a été observé un effet protecteur de la vaccination maternelle (contre la grippe dans la réduction des hospitalisations dues à un syndrome grippal) qui était plus fort pour les personnes vaccinées au deuxième trimestre (aHR 0.09%, IC à 95% 0.01%, 0.71%) et les femmes ayant accouché pendant les périodes de forte incidence grippale (aHR 0.51% ; IC à 95% 0.27,

0.95%). La vaccination antigrippale du premier trimestre n'a pas eu d'effet sur le risque d'anomalies congénitales (aRR 0,33, IC à 95% 0.04, 2.73).

Cette étude est en faveur d'une totale innocuité du vaccin tant pour les femmes enceintes en bonne santé que pour leurs fœtus.

L'étude montrait de plus, une diminution d'environ 39% du risque d'hospitalisation pour motif pseudo-grippal avant l'accouchement.

5. Bénéfices de la vaccination

La vaccination représente pour les personnes à risque de développer une forme grave de la grippe le moyen le plus efficace de prévention. La vaccination permet incontestablement de réduire le risque de complications graves et de transmission du virus.

Ainsi, environ 2000 décès sont évités chaque année chez les personnes âgées grâce à la vaccination. Le rapport bénéfice/risque est très en faveur de l'acte vaccinal, les effets indésirables systémiques (fièvre, douleurs musculaires, articulaires ou céphalées) sont rares.

Le risque de fausse couche et d'accouchement prématuré est accru chez une femme enceinte grippée.

Les gestes barrières et la vaccination sont donc indispensables en termes de prévention.

En se vaccinant la femme enceinte protège son enfant jusqu'à l'âge de 6 mois.

Pour prévenir ce phénomène épidémique, une campagne de sensibilisation à la vaccination antigrippale est menée chaque année par les autorités de santé. Elle a pour objectif de rappeler au médecin et autres professionnels de santé, de prévenir leurs patientes enceintes ou en désir de grossesse, mais aussi de prévenir directement les femmes enceintes de l'importance de cette vaccination antigrippale.

Il n'y a aucun délai à respecter entre une vaccination contre la grippe saisonnière et le début d'une grossesse, on peut donc vacciner une femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse.

La vaccination de la femme enceinte protège également le nourrisson durant ses premiers mois de vie.

Si la grossesse est découverte après la vaccination, il est important de rassurer la patiente quant aux risques embryo-fœtaux du vaccin.

Les données de sécurité disponibles pour les vaccins grippaux inactivés sont plus importantes pour le deuxième et troisième trimestre que pour le premier trimestre de grossesse, cependant, il n'y a pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère qui soient attribuables au vaccin selon la HAS.

Les données de quatre études cliniques de phase IV menées au Népal, et en Afrique du Sud, avec le vaccin Vaxigrip® administré chez des femmes enceintes (plus de 5000 grossesses exposées) au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus, le nouveau-né, le nourrisson et la mère, attribuables au vaccin.

Elles montrent également qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes Vaxigrip® et placebo concernant les événements indésirables pouvant affecter le fœtus, le nouveau-né, le nourrisson et la mère. On retrouve parmi ces événements indésirables : les fausses couches, les mort-nés, les naissances prématurées et les faibles poids à la naissance.

Une autre étude réalisée au Mali montre l'absence de différence significative entre les groupes Vaxigrip® et contrôle (vaccin quadrivalent contre le méningocoque) concernant le taux de naissance prématurées, le taux d'enfants morts-nés, et le taux d'enfants de faibles poids à la naissance. (118)

Ces études montrent bien que les événements indésirables ne sont pas plus fréquents avec le vaccin qu'en l'absence de vaccination.

Une étude Suisse portant sur le suivi de 100 000 femmes vaccinées, n'a révélée ni effets indésirables obstétricaux ni association avec mortalité fœtale, malformations congénitales ou prématurité. (119)

Une étude randomisée, réalisée cette fois-ci entre août 2004 et décembre 2005 au Bangladesh, sur l'efficacité du vaccin anti-grippal durant la grossesse, montre que sur 340 mères ayant reçu, soit le vaccin contre la grippe, soit le vaccin polysaccharidique pneumococcique 23 valent, il y'a eu moins de cas de grippe confirmés en laboratoire pour les mères ayant reçu le vaccin anti grippe que pour les mères du groupe témoin. (6 cas contre 16). L'efficacité du vaccin contre la grippe étant de 63% (avec un intervalle de confiance (IC) à

95%). Cette étude montre également que les nourrissons dont la mère ayant reçu le vaccin contre la grippe sont moins touchés par les pathologies respiratoires avec fièvre que les nourrissons du groupe témoin. Le vaccin contre la grippe a permis d'éviter un tiers des pathologies respiratoires et fébriles aussi bien chez le nourrisson que chez la mère. Cette étude montre donc que la vaccination contre la grippe possède une double protection, à la fois chez la mère et son enfant. (120)

6. Les freins à la vaccination

En France, l'hésitation vaccinale a conduit à des taux de couvertures vaccinales insuffisants pour certaines maladies (rougeole, méningocoque...) d'où une incidence trop élevée par rapports à d'autres pays. (121)

Le groupe de travail SAGE (Groupe stratégique consultatif d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé), crée par l'OMS en 1999, est chargé de conseiller l'organisation sur les politiques et stratégies mondiales globales. Son activité s'étend à la recherche et au développement, à la vaccination et à ses liens avec d'autres interventions de santé. Le groupe SAGE s'occupe également de toutes les maladies évitables par la vaccination. Ainsi SAGE définit l'hésitation vaccinale comme le « retard à l'acceptation ou le refus des vaccinations malgré l'existence d'un dispositif d'offre vaccinale ». (122)

La personne qui hésite à se faire vacciner a du mal à se décider entre la perception du risque de la maladie et le risque pouvant être engendré par la vaccination. Cette hésitation résulte bien souvent d'un a priori, d'idées reçues et bien souvent d'un manque de connaissances scientifiques et surtout d'un défaut de connaissance des risques encourus.

Les risques encourus par la femme enceinte et le fœtus suite à une infection grippale sont méconnus du grand public. Il existe une grande part de désinformation. En effet, le public concerné, à savoir une population jeune, n'étant plus confrontée à la vaccination depuis l'adolescence est peu informée. Les populations concernées sont peu sensibilisées à la vaccination. Malgré la recommandation de la vaccination maternelle contre la grippe par les groupes consultatifs internationaux sur la vaccination, y compris par l'OMS, elle n'a pas été

mise en œuvre dans la plupart des pays à faibles ressources, et même dans les pays à revenu élevé où elle est intégrée aux soins prénatals standard, le taux de vaccination est souvent sous optimal.

L'OMS classe les femmes enceintes comme la première priorité au sujet de la vaccination antigrippale. Cependant une enquête de 2016 (parue en octobre 2017) appelée Enquête Nationale Périnatale (ENP), menée auprès de 13 894 femmes enceintes, la couverture vaccinale contre la grippe n'était que de 7%, alors qu'elles sont considérées comme une population à risque élevé de complications en cas de grippe. (123) Ces enquêtes au nombre de cinq (1995, 1998, 2003, 2010, 2016) et bientôt six (2021 paraîtra en octobre 2022) cf **Annexe 5**, fournissent des données sur l'état de santé des mères et des nouveau-nés, les pratiques médicales pendant la grossesse et l'accouchement et les caractéristiques démographiques et sociales des femmes et familles.

Les informations revenant fréquemment concernant le faible taux de vaccination antigrippal chez les femmes enceintes, définissent la sécurité des vaccins comme principal obstacle à la vaccination. En effet, le manque d'informations adéquates sur les risques et les avantages de la vaccination est signalé à la fois par les patientes et les professionnels de santé des soins obstétricaux. (124) Il est donc important que les risques soient présentés dès la première consultation d'une femme enceinte, ceux-ci peuvent être évoqués aussi bien par le médecin généraliste, la sage-femme ou le gynécologue.

Différentes études nous ont confirmées ce défaut d'informations.

Tout d'abord, une étude observationnelle, prospective, multicentrique durant la saison grippale 2016-2017 a été réalisée dans trois grandes maternités de l'Île de France. Sur les 279 femmes incluses dans l'étude, seulement 15% d'entre elles se sont fait vacciner durant leur grossesse. L'absence de vaccination était significativement associée à la localisation géographique de la maternité de suivi, à un bas niveau scolaire, à l'absence d'information reçue sur la vaccination, à une mauvaise connaissance sur la grippe et du vaccin, à l'existence d'une hésitation vaccinale et à un parcours de soins inadapté. (125)

Une seconde étude multicentrique menée dans 3 maternités de l'APHP en 2017 par Alessandrini visait à identifier les déterminants de la vaccination antigrippale pendant la

grossesse identifiait les mêmes freins. (126) A savoir, majoritairement un manque d'information, des craintes concernant les effets indésirables, ou encore le manque d'efficacité.

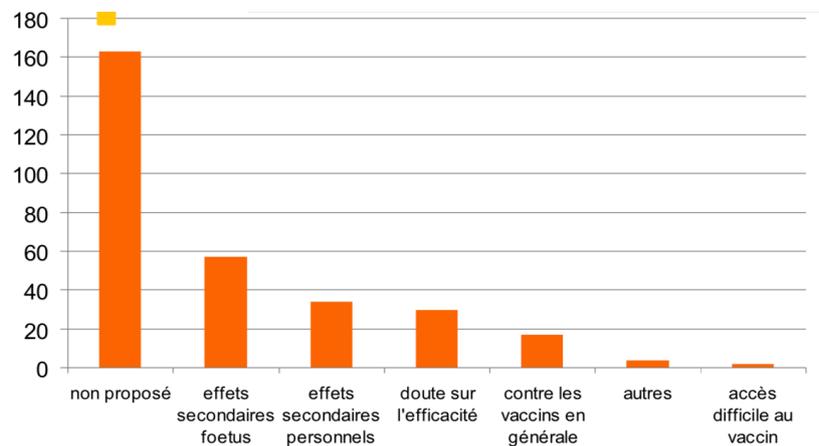


Figure 19 : Motif invoqué en cas de non vaccination (n=200) (126)

Une autre étude de Nugier démontre que lorsqu'on recherche par exemple sur des sites suggérés par Google France des informations sur la vaccination, en utilisant les mots clés « vaccination » ou « vaccin », sans que celles-ci soient orientées sur des idées reçues sur la vaccination. Parmi les résultats, 11% étaient pour une recherche neutre et 24% des résultats étaient pour une recherche guidée par des mots-clés négatifs. (127) Les stratégies utilisées par les anti-vaccins seraient les suivantes : la manipulation de la science, l'utilisation d'images choquantes, des témoignages, un complot généralisé de la vaccination, la liberté de choix de l'individu non respectée, un acte contre nature et une balance bénéfique/ risque négative. Il est important d'aider les internautes à développer un regard critique, notamment au sujet des informations qu'ils peuvent trouver sur internet et à tenir compte de la véracité des propos retrouvés.

Une étude prospective observationnelle menée par auto-questionnaire auprès de professionnels de santé d'un réseau de périnatalité a été réalisée. (128) Celle-ci ayant eu lieu juste avant la campagne antigrippale de 2014-2015. Cette étude a été mise en place afin d'évaluer la bonne connaissance antigrippale des professionnels. 43% des professionnels de santé interrogés ont répondu. 62% d'entre eux savaient que la grippe entraînait un risque de

mort maternelle multiplié par 5 et 97% connaissaient les recommandations vaccinales pendant la grossesse, 70% déclaraient proposer « souvent ou très souvent » la vaccination chez la femme enceinte, 2/3 déclaraient s'être fait vacciner dans les deux années précédentes et 53% avaient connaissance du formulaire de prise en charge par l'Assurance Maladie.

Les freins observés à la vaccination étaient à 54% le refus des patientes, à 32% des connaissances insuffisantes sur la grippe et le vaccin, et à 20% le manque de temps.

Selon une enquête de 2017 menée par SpF sur les perceptions liées aux vaccins, il serait efficace pour 64,3% des personnes interrogées, mais près de la moitié (46,9%) pensaient qu'il peut provoquer des effets secondaires graves. Dans cette étude, la perception de l'efficacité du vaccin (ratio de prévalence, PR=5,28, IC95% [3,92-7,10]) et à l'inverse, la perception d'effets indésirables graves (PR=0,69 [0,62-0,77]) étaient fortement liées à la pratique de la vaccination contre la grippe. (111)

Pour tous ces motifs, le vaccin anti-grippal, à tort, est celui focalisant le plus de rejet dans la société (2). La proportion de personnes opposée à la vaccination a cependant tendance à décroître dans le contexte épidémiologique marqué par le Covid 19 comme le montre le dernier baromètre de SpF. Ce regain d'adhésion est sans doute lié à une promotion plus forte et plus visible de la vaccination ces dernières années.

		2010	2014	2016	2017	2019	2020	2020 pré confinement	2020 post confinement
Proportion de personnes défavorables à certaines vaccinations		53%	45%	42%	39%	33%	33%	34%	32%
Vaccinations pour lesquelles les personnes déclarent être défavorables (parmi l'ensemble des personnes de 18 à 75 ans)	Gripes saisonnières	11%	19%	15%	14%	14%	14%	15%	12%
	Hépatite B / Hépatites sans précision	10%	13%	13%	11%	6%	7%	8%	7%
	HPV	<1 %	8%	6%	5%	4%	4%	4%	3%
	DTP + (obligatoire)	<1 %	1%	2%	1%	3%	3%	3%	2%
	Nouveaux vaccins, sans recul, COVID-19	-	-	-	-	-	2%	<1 %	5%
	Grippe A (h1n1)	41%	7%	3%	4%	1%	1%	1%	1%
	ROR	1%	1%	2%	1%	1%	1%	1%	1%
	BCG	1%	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%
	Toutes vaccinations	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%

Figure 20 : Évolution des réticences à certaines vaccinations parmi les 18-75 ans résidant en France métropolitaine (en %), Baromètres de Santé publique France 2010-2020. (4)

7. L'intérêt de la vaccination chez la femme enceinte

La vaccination a permis de diminuer considérablement l'incidence de maladies comme la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Jusqu'alors seule la vaccination a permis l'éradication de plusieurs maladies virales. L'exemple le plus notable étant celui de la variole, éradiquée en 1980 selon l'OMS.

Une baisse du recours au vaccin peut être responsable de rebonds épidémiologiques.

Ainsi, entre janvier et juillet 2019 une baisse d'usage du vaccin ROR a été responsable selon l'OMS de trois fois plus de cas de rougeole qu'en 2018.

La mortalité due à la grippe est en partie liée à une couverture vaccinale insuffisante. Elle est estimée à environ 320 décès par an en France. La vaccination permet de réduire de façon importante la mortalité et la morbidité, notamment chez le sujet âgé.

L'OMS estime ainsi que les vaccins ont permis d'éviter, entre 2010 et 2020, avant l'épidémie de Covid 19, en moyenne 25 millions de décès dans le monde, en limitant le nombre de formes graves. (129)

Les études disponibles montrent que la vaccination durant la grossesse permettrait d'éviter environ 50% des cas de grippe et d'avantage encore en cas de pandémie grippale comme en 2009 par exemple. (96)

Une étude Suisse de 2016 a également montré que la vaccination contre la grippe chez la femme enceinte diminue d'environ 20% le risque de mort-né et de naissance avant terme. (119)

8. Rôle du pharmacien dans la vaccination

Le pharmacien est la garant de la sécurité et de la qualité des vaccins qu'il délivre. Il doit s'assurer de leur bonne conservation mais également surveiller régulièrement les alertes sanitaires concernant les retraits/rappels de lots type « DGS-urgent ». En effet ces alertes sont déclenchées par le fabricant afin de garantir l'innocuité du vaccin. Des rappels peuvent avoir lieu lors d'un dysfonctionnement d'une étape de fabrication, lors d'un souci de qualité du produit.

Le système DP-Alertes a été mis en place en 2011 dans les officines par l'ordre national des pharmaciens (ONP) et permet ainsi aux pharmaciens de recevoir facilement les alertes.

Les femmes enceintes bénéficient de la prise en charge à 100% du vaccin antigrippal par l'Assurance Maladie, cependant le bon de prise en charge n'est pas envoyé à leur domicile comme pour les personnes âgées de plus de 65 ans. Or il est possible à l'officine d'éditer un bon de prise en charge pour les femmes enceintes. Il est donc important de le proposer aux patientes ayant un désir de grossesse ou en cours de grossesse, en leur rappelant l'intérêt de se faire vacciner aussi bien pour elle que leur fœtus.

A l'officine, le pharmacien doit s'assurer de plusieurs choses lors de la délivrance du vaccin contre la grippe :

- Que le patient détienne toutes les informations nécessaires à la bonne conservation du vaccin s'il ne se fait pas vacciner en officine.
- Il doit lui rappeler de placer celui-ci dans son réfrigérateur entre 2 et 8°C, ni dans la porte, ni dans le fond afin d'éviter de le geler.

Les patients peuvent retirer leur vaccin en officine sans prescription médicale et se faire vacciner par le professionnel de santé de leur choix : médecin, sage-femme (depuis l'arrêté du 8 janvier 2016), infirmier ou pharmacien. Les pharmaciens et infirmiers peuvent vacciner toutes les personnes majeures sans prescription médicale préalable, y compris celles non ciblées par les recommandations, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure. (130)

Dans le cadre de lutte contre la pandémie de Covid-19, il est recommandé de réaliser l'injection du vaccin contre la grippe et de continuer de faire les rappels (notamment la 3^{ème} dose voir la 4^{ème} dose) ou de réaliser sa primo-injection contre le Covid. L'hiver 2020-2021 fut un hiver où la circulation du virus de la grippe fut quasiment inexistante, il est donc possible qu'il y ait une co-circulation des virus grippaux et du SARS-CoV-2 lors des prochains pics épidémiologiques à venir. La HAS insiste sur la vaccination, car elle permet de limiter les risques d'infection concomitante ou successive par les deux virus, notamment chez les

personnes présentant des comorbidités. Ces deux injections peuvent être réalisées de manière concomitante le même jour, mais chacune dans un bras différent.

Conclusion

La grippe est une maladie à paradoxe. Elle apparaît comme familière et souvent bénigne, mais est susceptible d'entraîner une mortalité élevée chez les sujets fragiles, tout particulièrement chez les femmes enceintes et leurs fœtus.

La méconnaissance de ces problématiques par les populations jeunes est au cœur du déficit vaccinal en France. Ce frein est responsable chaque année de nombreuses hospitalisations voir de décès évitables.

En effet, comme nous avons pu le montrer, la pathologie grippale est accessible à des moyens de prévention simple reposant principalement sur les gestes barrières et la vaccination.

De nouveaux moyens de diagnostic, de prévention et de traitements sont désormais disponibles. Des réseaux de surveillance sont en place pour détecter l'émergence d'un nouveau virus grippal.

A travers cette revue de la littérature nous avons pu démontrer l'efficacité et l'innocuité de la vaccination anti-grippale chez la femme enceinte.

En tant qu'acteur de santé de premier recours, le pharmacien d'officine joue un rôle majeur dans la prévention mais également dans la bonne utilisation des thérapeutiques à disposition des prescripteurs.

L'accès au vaccin et la diffusion au plus grand nombre est un objectif de santé publique de premier ordre.

Après le développement de la vaccination en officine, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques systématiques pour les femmes enceintes apparaît comme un nouveau moyen d'action supplémentaire.

L'officine est ainsi au cœur des enjeux de santé de demain.

Bibliographie

- (1) L'OMS lance une nouvelle stratégie de lutte mondiale contre la grippe. Organisation Mondiale de la santé. <https://www.who.int/fr/news/item/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>
- (2) Charlier CA, Launay OD, Coignard-Biehler HE, Lecuit MA, Lortholary OL. Faut-il avoir peur de la grippe chez la femme enceinte ? Med Sci (Paris). 2010 ; 26 : 100–104
- (3) Lancement de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière. Dossier de presse. [En ligne]. 21 octobre 2019. [Cité le 23 avril 2022]. Disponible sur : http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/grippe_vacciner_c_est_proteger/DP_vaccination-grippe_211019.pdf
- (4) Vaccination. Santé publique France- Bulletin de santé publique- Edition nationale. [En ligne]. 18 Mai 2021. [Cité le 15 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-mai-2021>
- (5) Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. UE6N°162Grippe. ECN.PILLY. 6e édition. Paris : Edition ALINÉA Plus, 2020.
- (6) Welti M-A. Virus Influenza [En ligne]. 2019. [cité le 10 avril 2022]. Disponible sur : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_INFLUENZA.pdf
- (7) Denormandie J. « L'influenza aviaire, c'est une grippe de la volaille. Il n'ya aucun risque de transmission par voie alimentaire ». Le Monde. [En ligne]. 4 Décembre 2020. [Cité le 2 Juin 2022]. Disponible sur : <https://www.lemonde.fr/blog/factoscope/2020/12/04/julien-denormandie-linfluenza-aviaire-cest-une-grippe-de-la-volaille-il-ny-aucun-risque-de-transmission-par-voie-alimentaire%E2%80%8B/>
- (8) Comprendre la grippe. Assurance Maladie. [En ligne]. 6 décembre 2021. [cité le 10 avril 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/somme/assure/sante/themes/grippe/comprendre-grippe>
- (9) Laforge P, Beaujard M, Un cas de grippe dans l'environnement d'une femme enceinte. Actual Pharma. 2020 ; 59(598) : 26-27.
- (10) La Grippe. GEIG [En ligne]. 2021. [Cite le 7 oct 2021]. Disponible sur : <http://www.grippe-geig.com/le-virus.html>
- (11) Exemples choisis, virus de la grippe. Initiation à la virologie. UC Louvain [En ligne]. Disponible sur : <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/virus-de-la-grippe>

- (12) Découverte du virus de la grippe. Le Généraliste.fr. [En ligne]. 17 Janvier 2015. [cite le 16 Mai 2021]. Disponible sur : <https://www.legeneraliste.fr/archives/decouverte-du-virus-de-la-grippe>
- (13) Noto R. Ce qu'il faut savoir sur les principales épidémies et pandémies. SFMC. 2020; (43) : 269-277
- (14) Beaulieu J. La grippe, une maladie qui dure. Médecine. Novembre 2014; 9(10): 430-431.
- (15) Thomson. Annals of Influenza or Epidemic Catarrhal Fever in great Britain from 1510 to 1837. Sydenham Soc. London, 1852.
- (16) Zylberman P. Comme en 1918 ! La grippe « espagnole » et nous. Med Sci (Paris) 2006 ; 22 : 767-770.
- (17) Historique. GEIG. [Internet]. 2021. [cite le 7 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.grippe-geig.com/historique.html>
- (18) Vicente P, Aouba A, Lévy-Bruhl D, Jouglu E, Rey G. Spécificité des caractéristiques de la mortalité liée à la grippe lors de la pandémie de grippe A(H1N1) en 2009-2010 en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Institut de veille sanitaire. [En ligne]. 11 Janvier 2011. Mis à jour le 6 Septembre 2019. [cité le 30 avril 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/article/specificite-des-caracteristiques-de-la-mortalite-liee-a-la-grippe-lors-de-la-pandemie-de-grippe-a-h1n1-en-2009-2010-en-france>
- (19) Potter CW. A History of Influenza. J Appl Microbiol. 2006 ; (91) : 572-579.
- (20) Agut H, Boutolleau D, Deback C. La grippe est-elle encore le modèle des infections virales émergentes ? IBS. 2010 ; 25(5) : 241-251.
- (21) Santé publique France, Centre national de référence des virus des infections respiratoires, Réseau Sentinelles. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019. BEH 2019 ; 28 : 552-63.
- (22) De Lauzun V, Pivette M, Nicolay N, Hubert B. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France Métropolitaine, 2017-2018. BEH 28. 21 Octobre 2019 ; 28 :563-570.[cité le 12 Mai 2022]. Disponible sur : file:///Users/marined/Downloads/247338_spf00001372.pdf
- (23) Campese C. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019. BEH. 21 Octobre 2019 ; 28 :552-563.[cité le 12 Mai 2022]. Disponible sur : file:///Users/marined/Downloads/247335_spf00001369.pdf
- (24) Mission du CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe). Institut Pasteur. [En ligne]. Mis à jour le 17 Octobre 2018. [cité le 30 avril 2022]. Disponible sur :

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-referance/cnr/virus-infections-respiratoires-dont-grippe/missions-du-cnr-virus-infections-respiratoires-dont-grippe>

(25) Devenir Médecin Sentinelles. Médecine Sorbonne Université. [En ligne] . 2021. [cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : <http://www.sentiweb.fr/document/3302>

(26) Syndromes grippaux. Réseau Sentinelles. [En ligne]. Mis à jour le 27 Avril 2022. [cité le 30 avril 2022]. Disponible sur : <http://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=maladies&mal=3>

(27) Bulletins SURSAUD® (SOS médecins, OSCOUR, Mortalité). Santé publique France. [En ligne]. Mis à jour le 12 Mai 2022. [cité le 15 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-oscour-R>

(28) Le dispositif de surveillance de la grippe. Santé publique France. [En ligne]. 22 Avril 2019. [cité le 15 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/le-dispositif-de-surveillance-de-la-grippe>

(29) Zanamivir. Dectova 10mg/ml solution pour perfusion. Première évaluation. Commission de la Transparence. HAS. [En ligne]. 1^{er} Avril 2020. [Cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17901_DECTOVA_PIC_INS_AvisDef_CT17901.pdf

(30) Nidelet C. Officine : 4 millions de personnes par jour. Le Quotidien du pharmacien. [En ligne]. 10 Mars 2016. [Cité le 30 Avril 2022]. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/officines-4-millions-de-personnes-par-jour>

(31) Loubère K. La campagne de vaccination contre la grippe saisonnière. L'Assurance Maladie. [En ligne]. 25 octobre 2021. [cité le 12 avril 2022]. Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/16-dp-campagne_grippe_saisonniere_occitanie-25102021.pdf

(32) La grippe : données. SpF. [En ligne]. Mis à jour le 1^{er} juin 2022. [Cité le 2 Juin 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/donnees/#tabs>

(33) Delvallée T. Variabilité génétique des virus influenza. Futura Santé. [En ligne]. 15 Novembre 2006. Mis à jour le 13 Octobre 2015. [cité le 9 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-grippe-aviaire-virus-influenza-647/page/5/>

(34) Bragard, Goubau, Mahillon, Michiels. Initiation à la virologie. UCLouvain. Chap 5

(35) La grippe, une épidémie saisonnière. SpF. [En ligne]. 22 Avril 2019. [Cité le 30 avril 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et->

traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere

(36) Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch. Intern. Med. 2000 ; 160(21) : 3243-3247.

(37) Grippe. Vaccination Info Service.fr. [En ligne]. Mis à jour le 12 Mai 2022. [Cité le 12 Mai 2022]. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>

(38) Extensions des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination. Vaccination contre la grippe saisonnière. HAS. [En ligne]. Juillet 2018. [Cité le 12 avril 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/recommandation_vaccinale__extension_des_competences_des_professionnels_de_sante_en_matiere_de_vaccin_2018-08-08_14-46-16_310.pdf

(39) Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2021-2022. Ameli. [En ligne]. 14 Janvier 2022. [Cité le 30 Avril 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/somme/medecin/sante-prevention/vaccination-grippe-saisonniere>

(40) Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, Brouard J, Freymuth F. La grippe saisonnière. Pathol Biol Paris. 2010; 58(2): e51-e57

(41) Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et d'évaluation autorisés à l'officine. Ordre des Pharmaciens. [En ligne]. Mis à jour le 26 Octobre 2020. [cité le 30 Avril 2022]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-TROD-et-d-evaluation-autorises-a-l-officine>

(42) Bouscambret M, Vanhecke E, Worms B, Valette M, Lina B. Evualuation des performances des 22 TROD de la grippe. RBM. 2015 ; 324 : 13-18.

(43) Leruez-Ville M. Diagnostic virologique des infections respiratoires. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2006; 46 (6) : 538-542

(44) Repères pour la pratique des tests rapides d'orientation diagnostique de la grippe. Ministère des solidarités et de la santé. [Internet] Solidarités santé gouv [cité le 7 oct 2021] Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Le_point_sur_reperes_TROP_grippe.pdf

(45) NABM : La cotation du test PCR de la grippe publiée au Journal officiel. Syndicat des Biologistes. [En ligne]. 5 Janvier 2021. Mis à jour le 7 Janvier 2021. [cité le 30 Avril 2022]. Disponible sur : <https://www.sdbio.eu/actualites/fil-d-infos/nabm-la-cotation-du-test-de-la-grippe-publiee-au-journal-officiel>

(46) Matsuzaki Y. Detection of influenza virus (RT-PCR assay and others). Nihon Rinsho. 2003; 61 (11): 1909-13. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14619430/>

- (47) Salez N. Contribution à l'étude séro-épidémiologique de la grippe. [Thèse]. Marseille. Université d'Aix-Marseille ; 2013. 342p.
- (48) Survenue de cas groupés d'IRA en EHPAD. Recherches étiologiques-Conduite à tenir. ARS Bretagne. Santé publique France. [En ligne]. Mis à jour Novembre 2018. [Cité le 12 Mai 2022].
Disponible sur : <https://www.bretagne.ars.sante.fr/system/files/2018-11/CAT%20Recherches%20étiologiques%20IRA%20en%20Ehpad%20BZH%202018.pdf>
- (49) Zeller V, Bricaire F. Influenza pneumonia. Rev Prat. 2003; 53 (13): 1442-5
- (50) Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 834–842.
- (51) Leophonte P. Antivirals for influenza. Bull Acad Natl Med. 2005; 189 (2): 341-55; 355-7.
- (52) Mantadix 100mg. Vidal. [En ligne]. Mis à jour le 20 Septembre 2021. [Cité le 30 Avril 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/mantadix-100-mg-caps-10545.html>
- (53) Bernard-Stoecklin S, Blanchon T, Cazorla C, Chidiac C, Debost E, Gehanno JF, Lagarde F et al. Avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. Haut Conseil de la Santé Publique. 16 Mars 2018.
- (54) Mantadix 100mg, capsule. Base de données publique des Médicaments. [En ligne]. Octobre 1987. Mis à jour le 7 Juillet 2021. [Cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67703803>
- (55) Notice patient. Oseltamivir zentiva 75 mg gélule. Base de données publique des médicaments. HAS. [En ligne]. 21 Octobre 2020. Mis à jour le 2 Mai 2022. [Cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65545895&typedoc=N>
- (56) Tamiflu (oseltamivir) Avis sur les médicaments. HAS. [En ligne]. 1^{er} Juillet 2020. [Cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191478/fr/tamiflu-oseltamivir
- (57) Escuret V, Frobert E, Lina B. Grippe et antiviraux. Réanimation. 2011; 20: 169-177.
- (58) Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, Lee Selson, Takashima S, Noshi T et al. Baloxavir Marboxil pour la prophylaxie contre la grippe chez les contacts familiaux. NEJM. 2020; 383: 309-320. [En ligne]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915341>
- (59) Le baloxavir efficace en prévention de la grippe. Apm News. 2019. [En ligne]. <https://www.apmnews.com/freestory/10/336584/le-baloxavir-efficace-en-prevention-de-la-grippe>

(60) Xofluza. EMA. Mis à jour le 18 janvier 2022 [Internet]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofluza>

(61) Oseltamivir Commission de la transparence. HAS. Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. [En ligne]. 24 Juin 2020. [cité le 19 avril 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17831_TAMIFLU_PIC_RI_AvisDef_CT17831.pdf

(62) Cespharm. [En ligne]. 2022. [cité le 3 mars 2022]. <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

(63) Haute autorité de santé. Extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination, vaccination contre la grippe saisonnière. [Internet] HAS [cité le 7 oct 2021] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/recommandation_vaccinale__extension_des_competences_des_professionnels_de_sante_en_matiere_de_vaccin_2018-08-08_14-46-16_310.pdf

(64) Quel rôle peut jouer le pharmacien auprès des femmes enceintes. Giphar. [En ligne]. 14 janvier 2021. [cité le 4 mars 2022]. <https://www.pharmaciengiphar.com/parents/conseils-grossesse/grossesse-au-quotidien/quel-role-peut-jouer-pharmacien-aupres-femmes>

(65) Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes ». Le ministère de la solidarité et des préventions. [En ligne]. 16 mars 2022. [Cité le 2 Juin 2022]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/questions-reponses-sur-le-pictogramme-femmes-enceintes/?TSPD_101_R0=087dc22938ab2000db61f55cb675bc1d18907a3a655107bd665b29a3e027e797e22ddca5f9e3dee2084140667c143000305c1b8926a4804ff3fe7c3a72dce475d45af21b675e83d1f9c9ad18b6fc04751f28e1768e817b4ed9fa21596515681b

(66) Une campagne pour alerter et réduire les risques. ANSM. [En ligne]. 1 Juin 2021. Mis à jour le 24 novembre 2021 [cité le 9 mars 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/une-campagne-pour-alerter-et-reduire-les-risques>

(67) Femme enceinte : entretien pharmaceutique prévu. Le Moniteur des pharmacies. [En ligne]. 7 février 2022. [Cité le 4 mars 2022]. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/femmes-enceintes-entretien-pharmaceutique-prevu.html>

(68) Courbiere B, Carcopino X. La grossesse normale. Gynecologie obstétrique La Référence KB. Edition 2017. Chap 2 : 10-13.

(69) Modifications physiologiques de la grossesse. Université Médicale virtuelle Francophone. [En ligne]. 2010-2011. Mis à jour le 1^{er} Mars 2011. [Cité le 13 sept 2021]. Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/5.html#5>

- (70) Artal-Mittelmark R. Physiologie de la grossesse. Le Manuel MSD. Mis à jour en Juillet 2019. [Internet]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gynécologie-et-obstétrique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-la-grossesse>
- (71) Mouterde O. Complications vasculo-rénales de la grossesse. Néphrologie-8^e édition. 2018. Chap 20 : 327-338.
- (72) Fer et grossesse. Archives de Pédiatrie. Décembre 2015 ; 12(2) : 1209-1218.
- (73) Burnier M, Golshayan D, Mathieu C. Maladies rénales et grossesse. Revue Médicale Suisse. 7 Mars 2007.
- (74) Comment mieux informer les femmes enceintes ? HAS. [En ligne]. Avril 2005. [cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
- (75) Bacq Y. Foie et grossesse. Post'U Paris. [En ligne]. 2003. [cité le 5 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/foie-et-grossesse/>
- (76) Zerouali A, Zaraa I, Trojjet S, El Euch D, Azeiez MI, Mokni M, Zouari F et al. Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse. Presse Med. 2011 ; 40 : e17-e21. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498210004410>
- (77) St-Louis J, Brochu M. Le paradoxe cardiovasculaire de la grossesse. Med Sci (Paris) 2007 ; 23 : 944–949. Disponible sur : https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2007/12/medsci20072311p944/medsci20072311p944.html
- (78) Bertherat J, Billaud L, Guilhaume B. Pathologie de l'axe corticotrope et grossesse. Annales d'endocrinologie. 2002 ; 5 (63) : 452-456.
- (79) Femmes enceintes : ne laissez pas la grippe faire parler d'elle. Assurance Maladie. 2 Novembre 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/actualites/femmes-enceintes-ne-laissez-pas-la-grippe-faire-parler-delle>
- (80) Loubet P, Launay O. Vaccination antigrippale chez la femme enceinte. Journal des Anti-infectieux. 2015 ; 17 : 173-178
- (81) Anselem OL, Floret DA, Tsatsaris VA, Goffinet FR, Launay OD. Grippe au cours de la grossesse. Presse Med. 2013 ; 42 : 1453-60.
- (82) Carosella E, Rouas-Freiss N. Comment la mère tolère son fœtus, Pour La Science. 2011 Nov ; (410)

- (83) Courbiere B, Carcopino X. Immunisation sanguine foeto-maternelle. Gynecologie obstétrique La Référence KB. Edition 2017. Chap 9 : 95-104.
- (84) Walsh LK , Donelle J, Dodds L, Hawken S, Wilson K, Benchimol EI, Pranesh C et al. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. BMJ 2019; 366: l4151
- (85) Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014;29(4):809–23.
- (86) Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, Halperin SA, Déry P, Ford-Jones E, Arishi HM, J. Law B, Lebel M, Le Saux N, Grimsrudand K, Tam T. Surveillance for Influenza Admissions Among Children Hospitalized in Canadian Immunization Monitoring Program Active Centers, 2003-2004. Pediatrics. September 2006; 118 (3): e610-e619.
- (87) Bailhache M, Sarlangue J, Castella C, Richer O, Fleury H, Koeck J-L. Grippe A(H1N1)v chez les nourrissons de moins de 6 mois en Aquitaine. Archives de Pédiatrie. 2011 ; 18 : 383-389.
- (88) Willis G, Preen DB, Richmond PC, Jacoby P, Effler PV, Smith DW et al. L'impact de l'infection grippale sur les jeunes enfants, leur famille et le système de santé. Grippe Autres virus respiratoires. Janvier 2019 ; 13(1) : 18-27.
- (89) Silasi M, Cardenas I, Racicot K, Kwon JY, Aldo P, and Mor G. Viral infection during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2015 Mar; 73(3): 199-213.
- (90) Neuzil KM, Griffin MR, Schaffner W. Influenza vaccine: issues and opportunities. Infect Dis Clin North Am 2001; 15(1): 123-141
- (91) Neuzil KMRG, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol. 1998 ; 148 : 1094–1102.
- (92) Bonmarin I, Blechior E, haeghebaert S, Servas V, Watrin M, Lévy-Bruhl D. Cas graves de grippe admis en réanimation en France, saison 2010-2011. BEH 2012 ; 37-38 : 398-401.
- (93) Gunnes N, Gjessing Hk, Bakken IJ, Ghaderi S, Gran JM, Hungnes O, Magnus P et al. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of foetal death: A Norwegian registry-based cohort study. Eur J Epidemiol. 2020 ; 35(4): 371-379
- (94) Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Utilisation de la cardiotocographie (forme de surveillance électronique du fœtus) pour évaluer le bien-être du bébé dans l'utérus au cours de la grossesse. Pregnancy and Childbirth Group. 2015
- (95) Bilan démographique 2021 : des naissances en hausse et une mortalité en baisse. Vie Publique République Française [Internet]. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/en-bref/283319-bilan-demographique-2021-naissances-en-hausse-et-mortalite-en-baisse>

(96) Ordre des sages-femmes. Vacciner la femme enceinte contre la grippe : protéger la mère, protéger l'enfant à naître. Communiqué du 10 novembre 2016. [Internet]. Disponible sur : <https://www.ordre-sages-femmes.fr/actualites/vacciner-la-femme-enceinte-contre-la-grippe-protoger-la-mere-protoger-lenfant-a-naitre/>

(97) CRAT. Centre de Référence des Agents Tératogènes. Vaccin injectable contre la grippe. Grossesse et Allaitement. Mis à jour le 5 novembre 2020. [Internet]. Disponible sur : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=915

(98) MacDonald N E, McDonald J C. Les avantages d'administrer le vaccin antigrippal pendant la grossesse pour le fœtus et le nourrisson de moins de six mois. *Paediatric Child Health*. 2014; 19(9): e123–e124.

(99) Beigi RH, Waring AE, Bailey RR, Assi TM, Lee BY. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1784–92.

(100) Steinhoff MC, Omer SB. A review of fetal and infant protection associated with antenatal influenza immunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 ; 207(3 Suppl) : S21–7.

(101) Grossesse et projet grossesse. Vaccination Info Service.fr. Mis à jour le 3 Août 2021. [Internet]. Disponible sur : https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Grossesse-et-projet-de-grossesse?xtor=SEC-42-GOO-%5Bvaccin_Femme_Grossesse%5D-S-%5Bvaccin%20et%20grossesse%5D&gclid=EAlalQobChMlt8rQ0lvm4gIVA4jVCh1ZYg6OEAYASAAEgKv_PD_BwE

(102) Groupe Régional d'Observation de la Grippe. Courte histoire du vaccin grippal. [Internet]. GROG [cité le 13 sept 2021] Disponible sur : http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf

(103) British Society for Immunology. A Chicken's egg (1931). [En ligne]. *Immunology* [cité le 13 sept 2021]. Disponible sur : <https://www.immunology.org/chickens-egg-1931>

(104) Hannoun C, Léophonte P, Peyramond D. La grippe : conceptions actuelles. *Pathologie Science*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2003, 156 p.

(105) Moore DL. Les recommandations relatives aux vaccins antigrippaux administrés aux enfants et aux adolescents pour la saison 2017-2018. *Paediatr Child Health*. 2018 ; 23(1) : e14-e17

(106) Paitraud D. Vaccination contre la grippe : focus sur la saison 2021/2022 et ses particularités. Vidal. 19 octobre 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28099-vaccination-contre-la-grippe-focus-sur-la-saison-2021-2022-et-ses-particularites.html>

- (107) Mosnier A, Launay O, Martinez L, Gavazzi G, Josset L, Crepey P, Hannoun C et al. Quadrivalent influenza vaccine: What is changed and what are the benefits ? Presse Med. October 2018; 47: 842-853.
- (108) Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface INFLUVAC Tetra, suspension injectable en seringue pré remplie. Nouvelle Indication. Commission de la Transparence de la HAS. 1^{er} Décembre 2021 ; 1-13. [cité le 12 Mai 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19440_INFLUVAC_TETRA_PIC_INS_Avisdef_CT19440.pdf
- (109) Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière Influvac Tetra chez les enfants âgés de 3 à 17 ans. HAS. [En ligne]. 26 Juillet 2019. [Cité le 2 Juin 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3083866/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-influvac-tetra-chez-les-enfants-ages-de-3-a-17-ans
- (110) Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière Vaxigrip Tetra. HAS. [En ligne]. Octobre 2017. [Cité le 2 Juin 2022]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/recommandation_vaccinale_utilisation_du_vaccin_contre_la_grippe_saisonniere_vaxigrip_tetra.pdf
- (111) HAS. Recommandation vaccinale Efluelda. Mars 2021. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/reco_place_du_vaccin_quadrivalent_haute_dose_efluelda_dans_la_strategie_de_vaccination.pdf
- (112) Flucelvax Tetra, un nouveau vaccin contre la grippe utilisable en cas d'allergie à l'œuf ou aux antibiotiques. [En ligne]. 18 décembre 2019. [Cité le 12 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/24093-flucelvax-tetra-un-nouveau-vaccin-contre-la-grippe-utilisable-en-cas-d-allergie-a-l-oeuf-ou-aux-antibiotiques.html>
- (113) Speck D. Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins. Ann Pharm Fr. 2009 May ; 67(3) : 213-218.
- (114) Vaccination info Service. Processus de fabrication d'un vaccin. Mis à jour le 8 décembre 2017. [Internet]. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Processus-de-fabrication-d-un-vaccin>.
- (115) Blin A. La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. Actual Pharm. 2021 ; 60(606) : 45-48.
- (116) Speck D. Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins. Ann Pharm Fr. 2009; 67(3): 213-218.
- (117) Mohammed H, Roberts CT, Grzeskowiak LE, Giles LC, Dekker GA, Marshall HS. Safety and protective effects of maternal influenza vaccination on pregnancy and birth outcomes: A prospective cohort study. EClinical Medicine. 2020 (26).

- (118) Vaxigrip, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal (inactivé, à virion fragmenté) - Résumé des caractéristiques du produit. Base de données publique des médicaments. Mis à jour le 3 Novembre 2021. [Internet]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62482112&typedoc=R>
- (119) Mueller Y, Sigrid Eberhardt C, Diana A, Martinez de Tejada B. Recommandations de vaccination chez la femme enceinte : une piqûre de rappel. Revue Médicale Suisse. [En ligne]. 12 octobre 2016. [Cité le 23 avril 2022]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-534/recommandations-de-vaccination-chez-la-femme-enceinte-une-piqure-de-rappel#tab=tab-references>
- (120) Zaman K, Roy E, Rahman M, Wilson E, Omer SB, Breiman RF, Mark C et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. NEJM. 2008; 359: 1555-1564
- (121) Larson HJ, Smith DM, Paterson P, Eckersberger E, Ghinai I, Jarrett C, Paushter L et al. Measuring vaccine confidence: analysis of data obtained by a media surveillance system used to analyse public concerns about vaccines. Lancet Infect. Dis. 2013; 13: 606-13.
- (122) Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working Group. Report of the SAGE Working Group on vaccine hesitancy. [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/about>
- (123) Enquête Nationale Périnatale 2016 : les premiers résultats. Mis à jour en Novembre 2017 [Internet]. Epopé [cité le 2 décembre 2021]. Disponible sur : <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/enquete-nationale-perinatale-2016-premiers-resultats-952>
- (124) Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. Epidemiol Rev. 2006 ; 28 : 47-53.
- (125) Truong P-A, Couverture vaccinale antigrippale en Ile-de-France 2016-2017 chez les femmes enceintes et les déterminants de la non-vaccination. MMI. 2018 ; 48 : S138-S139
- (126) Alessandrini V, Anselem O, Launay O, Goffinet F. Déterminants de la vaccination anti grippale chez les femmes enceintes. Congrès SFMP 2017. [En ligne] 20 Octobre 2017. [Cité le 12 Mai 2022]. Disponible sur : <https://www.sfmp.net/wp-content/uploads/2017/10/Alessandrini.pdf>
- (127) Nugier A, Limousi F, Lydie N. vaccine criticism: presence and arguments on French-speaking websites. Méd. Mal. Infect, 2018 ; 48 : 37-43.
- (128) Lemeret A. Connaissances, pratiques et obstacles déclarés par les professionnels de santé à la vaccination antigrippale pendant la grossesse. [Thèse]. Lille: Université Lille 2 droit et santé; 2016. 26p.

(129) Gonçalves E, Combadière B. Towards the discovery of an early molecular signature to predict the response to influenza vaccination. *Med Sci (Paris)*. 2020 ; 36 : 31-37.

(130) Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2021-2022. Assurance Maladie. Mis à jour le 13 Décembre 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/somme/medecin/sante-prevention/vaccination-grippe-saisonniere>

Annexes

Annexe 1 : Segment d'Influenza A et protéines encodées. (10)

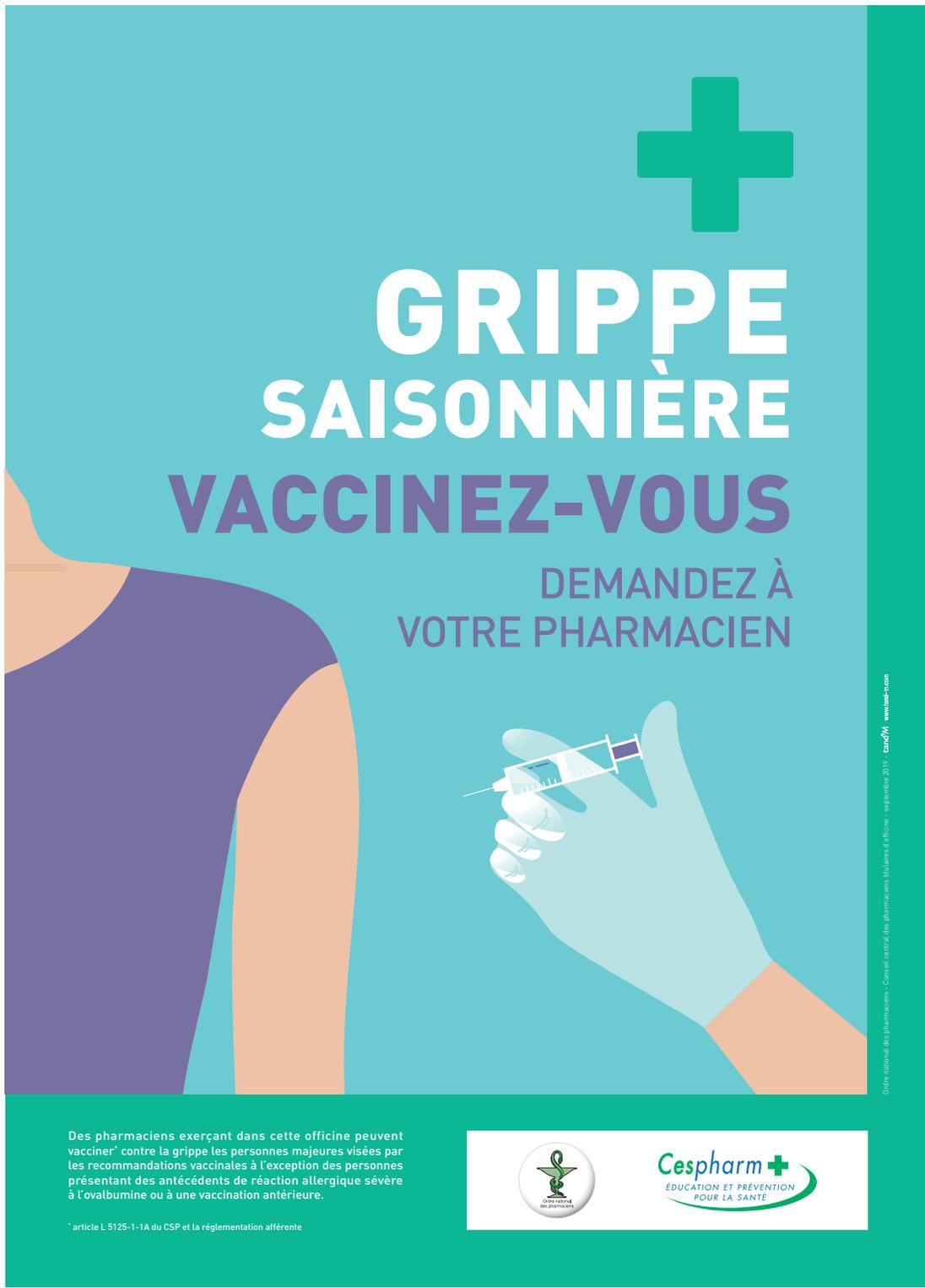
N° de segment	Protéine(s) encodées	Fonction principale
1	PB2	Composante de l'ARN polymérase
2	PB1	Composante de l'ARN polymérase
3	PA	Composante de l'ARN polymérase
4	HA (ou H)	Hémagglutinine
5	NP	Liaison avec l'ARN (forme les RNP ou ribonucléoprotéine)
6	NA (ou N)	Neuraminidase
7	M1 M2	M1 : protéine de matrice M2 : canal ionique
8	NS1 NEP/NS2	NS1 : protéine fonctionnelle NEP/NS2 : protéine fonctionnelle transport nucléaire des RNP

RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

La vaccination contre la grippe est recommandée :

- **aux femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;**
 - **à toute personne âgée de plus de 6 mois si elle présente l'une des maladies suivantes :**
 - maladies respiratoires : **asthme**, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), **emphysème, dilatation des bronches, mucoviscidose, silicose**, malformations de la cage thoracique... Toutes ces maladies sont en effet susceptibles d'être aggravées par la grippe ;
 - maladies cardiovasculaires : cardiopathie **congénitale**, **insuffisance cardiaque**, maladie des valves cardiaques, troubles du rythme cardiaque, maladie des artères du cœur, **angine de poitrine**, antécédent d'**accident vasculaire cérébral** (AVC), d'**infarctus** ou de **pontage** ;
 - maladies **neurologiques** et neuromusculaires : formes graves des affections neurologiques et musculaires (**myopathie, sclérose en plaques**, séquelles d'accident vasculaire cérébral, **démence** de type Alzheimer ou autre, poliomyélite, **myasthénie...**), **paraplégie** ou **tétraplégie** avec atteinte du **diaphragme** ;
 - maladies des reins et du foie : néphropathie (atteinte du rein) chronique grave, personnes en **dialyse, syndrome néphrotique**, maladie chronique du foie ;
 - troubles métaboliques : **diabète**, obésité ;
 - troubles de l'**immunité** et maladies sanguines : cancers et autres maladies du sang, transplantation (greffe) d'organe et de moelle, **déficits immunitaires**, maladies inflammatoires et/ou **auto-immunes** traitées par **immunosuppresseurs**, infection par le **VIH, drépanocytose** ;
 - **à l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois qui présentent des facteurs de risque de grippe grave** : prématurés, enfants atteints de **cardiopathie congénitale**, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une **affection de longue durée** (ALD).
 - **aux personnes en situation d'obésité** avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m².
 - **aux personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement** quel que soit leur âge.
 - **à l'entourage des personnes immunodéprimées.**
-

Annexe 3 : Affiche vaccination antigrippale à accrocher à la pharmacie de l'ONP pour inciter les patients à se faire vacciner. (Disponible sur le Cespharm (60))



The poster features a teal background with a large white cross in the top right. The main text is in white and purple. On the left, there is a stylized illustration of a person's arm and shoulder. In the center, a hand is shown holding a syringe. At the bottom, there are logos for the Ordre National des Pharmaciens and Cespharm+, along with a small text box containing legal information.

GRIPPE SAISONNIÈRE VACCINEZ-VOUS

DEMANDEZ À
VOTRE PHARMACIEN

Des pharmaciens exerçant dans cette officine peuvent vacciner* contre la grippe les personnes majeures visées par les recommandations vaccinales à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure.

* article L 5125-1-1A du CSP et la réglementation afférente

Ordre national des pharmaciens - Conseil central des pharmaciens titulaires d'office - septembre 2017 - candm.ww.ucl.ac.be

Annexe 4 : Fiche pratique pour les pharmaciens pour informer les femmes des risques liés à l'usage des médicaments durant la grossesse. (63)



The poster features a pregnant woman in a white cardigan holding a yellow pill and a glass of water. The background is a soft-focus bedroom. The ANSM logo is in the top left corner. The main text is overlaid on the image in white and red boxes. A warning icon is present in the bottom text box.

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**ENCEINTE,
LES MÉDICAMENTS,
C'EST PAS
N'IMPORTE COMMENT !**

 Certains médicaments comportent des risques pour votre santé et celle de votre enfant.

**Parlez-en à votre médecin,
pharmacien, sage-femme
ou tout professionnel de santé.**

Pour en savoir plus, rendez-vous sur [medicamentsetgrossesse.fr](https://www.medicamentsetgrossesse.fr)

Annexe 5 : Enquête Nationale Périnatale : en savoir plus sur les mères et leurs nouveau-nés. Enquête réalisée sous la responsabilité de l'Inserm, en collaboration avec la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et Santé Publique France. (118)


**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**
*Liberté
Égalité
Fraternité*



**Enquête
Nationale
Périnatale**

Si vous accouchez entre le 15 et 21 mars 2021

**Vous serez contactée
par une sage-femme enquêtrice
à la maternité** pour vous interroger
sur votre grossesse, votre accouchement
et votre bébé.

**Vous serez de nouveau contactée
deux mois après votre accouchement,**
par internet ou par téléphone, pour avoir
de vos nouvelles et celles de votre bébé.

**Pour avoir une vision globale
de la santé périnatale,** vos données
de l'assurance maladie
et celles de votre bébé
seront également
utilisées.

Merci pour votre participation à cette enquête qui permettra d'améliorer
la qualité des soins. Vos réponses seront traitées de façon confidentielle.

L'Enquête Nationale Périnatale est réalisée dans toutes les maternités
et les maisons de naissance en France. Dans certains services,
elle se déroulera du 8 au 21 mars ou du 15 au 28 mars 2021.

Pour plus d'informations, <https://enp.inserm.fr>


STATISTIQUE
PUBLIQUE
la DREES est partie
de Santé publique
France créée par l'Inserm


Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale


Drees


**Santé
publique
France**



UFR de Pharmacie

Dacheux Marine

TITRE DE LA THESE

L'impact de la grippe chez la femme enceinte et le fœtus,
l'intérêt de la vaccination.

RESUME DE LA THESE

La grippe est une maladie à la fois familière et bénigne mais peu parfois s'avérer mortelle et lourde de conséquence. Les femmes enceintes représentent 1,7% de la population mondiale. En France seulement 7% sont vaccinées contre la grippe.

La vaccination permet de réduire la transmission du virus et le risque de complications grippales de façon significative. Le pharmacien d'officine en tant qu'acteur de santé de premier recours joue un rôle central en termes de prévention et de conseil.

MOTS-CLES

Grippe - femme enceinte - grossesse - fœtus - vaccination

JURY

PRESIDENT DU JURY : Mr Brazier Michel - Professeur

DIRECTEUR DE THESE : Mme Fliniaux Ophélie - Maître de Conférences

MEMBRES DU JURY : Mr Cuisset Emmanuel - Docteur en Pharmacie
Mme Djafour Massiva - Docteur en Pharmacie

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : UFR de Pharmacie d'Amiens,
Le 23 Juin 2022