

Vaccination contre la grippe saisonnière

Actualisation des recommandations pour les femmes enceintes et les personnes obèses

Collection
Avis et Rapports

COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES

**Actualisation de la vaccination
contre la grippe saisonnière dans certaines populations
(femmes enceintes et personnes obèses)**

Rapport du groupe de travail

16 février 2012

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction	9
2 - Rappels sur la surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France	11
3 - Grippe et prévention vaccinale dans les populations considérées	12
3.1 - Epidémiologie de la grippe chez les femmes enceintes	12
3.1.1 - <i>Données internationales</i>	12
3.1.2 - <i>Données françaises</i>	13
3.2 - Epidémiologie de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois	14
3.2.1 - <i>Données internationales</i>	14
3.2.2 - <i>Données françaises</i>	19
3.3 - Epidémiologie de la grippe chez la personne obèse	21
3.3.1 - <i>Données internationales</i>	21
3.3.2 - <i>Données françaises</i>	25
4 - Vaccins grippaux	30
4.1 - Vaccins disponibles	30
4.1.1 - <i>Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire</i>	30
4.1.2 - <i>Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique</i>	30
4.1.3 - <i>Vaccin grippal trivalent vivant atténué administré par voie intranasale</i>	31
5 - Immunogénicité et efficacité de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte	35
5.1 - Immunité et grossesse	35
5.2 - Efficacité immunologique et clinique de la vaccination anti-grippale administrée chez la femme enceinte et passage transplacentaire	35
6 - Tolérance	40
7 - Recommandations internationales	42
7.1 - Vaccination contre la grippe saisonnière de la femme enceinte	42
7.2 - Pandémie 2009	43
8 – Synthèse	44

ANNEXES

Annexe 1 - Tableau récapitulatif de niveaux de preuve scientifique et des grades	45
Annexe 2 – Intérêts déclarés par les membres du groupe de travail	46

GLOSSAIRE	48
------------------	-----------

TABLE DES MATIERES	49
---------------------------	-----------



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé

Secrétariat d'état à la santé
Direction générale de la Santé
Sous-direction prévention des risques infectieux
Bureau risques infectieux et politique vaccinale
DGS-RI1 - N° 260
Personne en charge du dossier :
Dr Sabine Henry
Tél. : 01 40 56 72 38

- 7 JUIL 2011

**Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique**
18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique relative à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant et de la femme enceinte

PJ : Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant et de la femme enceinte, en date du 1^{er} février 2008

Alors qu'elle a longtemps été considérée comme une maladie de l'adulte, il a été établi au cours de la dernière décennie que la grippe touchait massivement les enfants qui ont, par ailleurs, une place majeure dans la dissémination du virus dans la communauté. Cette infection est, chaque année, à l'origine de nombreuses hospitalisations, notamment chez le nourrisson de moins d'un an. Dans cette tranche d'âge, la mortalité liée à la grippe est significative. Le risque d'hospitalisation des enfants porteurs de maladies sous jacentes est aussi élevé que chez l'adulte.

Par ailleurs, le risque d'hospitalisation pour complications cardio-respiratoires semble plus élevé chez la femme pendant la grossesse qu'en dehors. Chez le fœtus, les effets de l'infection grippale sont difficiles à apprécier.

Interrogé en 2006 par le ministre en charge de la santé sur l'intérêt d'une vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a constitué un groupe de travail sur ce sujet, en l'élargissant à l'étude de la vaccination contre la grippe de la femme enceinte. Le groupe de travail a analysé à partir de la littérature :

- les données, françaises et internationales, sur le poids de la grippe, le risque d'hospitalisation, les formes graves et la mortalité liés à la grippe chez l'enfant et chez la femme enceinte ;
- les données sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez les enfants en fonction de l'âge ;
- les données sur les vaccins contre la grippe, sur leurs effets secondaires et sur les effets d'une vaccination itérative à long terme ;
- les données sur l'immunité de groupe : effets de la vaccination contre la grippe des enfants sur la population, et notamment sur les populations à risque ;
- ainsi que les politiques vaccinales au niveau européen et international.

A l'issue des travaux du groupe, l'immunogénicité des vaccins existants contre la grippe était considérée comme insuffisamment étudiée chez l'enfant. De même, leur efficacité chez le

nourrisson de moins de deux ans n'était pas démontrée et il n'existait aucune donnée chez les moins d'un an. En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommandait une protection *indirecte* des nourrissons de 0-6 mois, présentant des facteurs de risque, par la vaccination contre la grippe saisonnière de leur entourage familial.

Par ailleurs, le HCSP ne recommandait pas la vaccination généralisée contre la grippe saisonnière de la femme enceinte en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin dans cette situation ainsi que sur l'impact de la grippe durant la grossesse, tant chez la mère que chez le fœtus (cf. avis du 1^{er} février 2008 en PJ¹).

Aucune actualisation de cet avis n'avait été réalisée depuis cette date. Cependant, du fait du risque de formes graves de grippe A(H1N1)pdm09 identifié chez les femmes enceintes, y compris celles sans terrain particulier, le HCSP recommandait leur vaccination avec un vaccin monovalent pandémique lors de la saison 2009-2010.

En décembre 2010, lors d'une actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe, le HCSP recommandait l'élargissement de la vaccination aux femmes enceintes sans comorbidité associée. En effet, les données épidémiologiques montraient que le virus A(H1N1)pdm09 en circulation conservait des caractéristiques du virus pandémique. Par ailleurs, la valence A(H1N1)pdm09 entrainait dans la composition des vaccins trivalents saisonniers.

La publication de nouvelles données dans la littérature, en particulier au décours de l'épisode pandémique et de la saison hivernale 2010-2011, pourrait faire évoluer la stratégie nationale de prévention de la grippe.

De même, la mise à disposition en France de nouveaux vaccins contre la grippe (par exemple le vaccin vivant atténué par pulvérisation nasale) est susceptible de modifier les recommandations existantes.

En conséquence, je souhaiterais savoir s'il est opportun de définir de nouvelles recommandations vaccinales contre la grippe saisonnière de l'enfant et de la femme enceinte, en complément de celles figurant dans le calendrier vaccinal 2011.

Je souhaiterais pouvoir disposer de l'avis du HCSP dans les meilleurs délais et au plus tard à la fin du mois de janvier 2012.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma haute considération.

La directrice générale adjointe
de la santé

Sophie DELAPORTE

¹ Disponible sur le site du HCSP : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspu20080201_Grippe.pdf

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Olivia ANSELEM, Hôpital Cochin, Service de Gynécologie-obstétrique
Agathe BILLETTE de VILLEMEUR, HCSP-CTV
Thierry BLANCHON, Inserm UPMC - UMR S 707
Isabelle BONMARIN, InVS
Christian CHIDIAC, HCSP-CSMT
Emmanuel DEBOST, HCSP-CSMT
Daniel FLORET, HCSP-CTV, Président du CTV
Alexis JACQUET, Afssaps
Odile LAUNAY, HCSP-CTV
Corinne LE GOASTER, HCSP-SG
Bruno LINA, CNR Virus Influenzae
Anne-Marie MONNIER-CURAT, HCSP-CTV
Isabelle MORER, Afssaps
Henri PARTOUCHE, médecin généraliste
Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, HCSP-CSMT, Présidente du groupe de travail
Sylvie VAN DER WERF, CNR Virus Influenzae

1 - Introduction

Le 1^{er} février 2008, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a produit un rapport et un avis sur la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants et des femmes enceintes [1].

En dépit du fardeau reconnu de la grippe chez l'enfant, d'un risque accru de décès lié à la grippe chez les nourrissons et du rôle démontré des enfants dans la propagation des épidémies de grippe dans la communauté, le HCSP n'a pas recommandé la vaccination systématique des enfants âgés de plus de 6 mois contre la grippe. Il s'est limité à recommander une protection indirecte des nourrissons âgés de moins de 6 mois, à risque très élevé de complications de la grippe, par la vaccination de l'entourage. La raison essentielle de cette recommandation très restrictive était l'absence de démonstration de l'efficacité des vaccins grippaux inactivés chez les jeunes enfants.

La vaccination des femmes enceintes (en dehors de celles ayant d'autres facteurs de risque de grippe compliquée) n'a pas été retenue non plus en raison de l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin dans cette situation ainsi que sur l'impact de la grippe durant la grossesse, tant chez la mère que chez le fœtus.

Depuis cette date de nombreux événements sont intervenus :

- La pandémie de 2009 a apporté une meilleure connaissance de la grippe et des facteurs de risque de grippe compliquée ou mortelle. Ainsi, la surmortalité de la grippe chez les jeunes enfants s'est confirmée. Les femmes enceintes ont également été victimes de formes respiratoires graves de la grippe, nécessitant le recours à des techniques agressives de réanimation (ECMO - *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) et à l'origine d'une létalité accrue. Les personnes obèses, jusque là non ciblées par les recommandations vaccinales ont représenté une population à risque élevé de formes compliquées et de décès. En 2011-2012, on constate que le virus pandémique A(H1N1)pdm09 a peu évolué et continue à circuler tout en gardant ses caractéristiques de virus pandémique en matière de type de population touchée et d'agressivité.
- Bien que l'adhésion à la vaccination n'ait pas été à la hauteur des recommandations, la vaccination a cependant été pratiquée dans des populations habituellement peu vaccinées, notamment les enfants et les femmes enceintes. Des études d'efficacité sont maintenant disponibles. La mise en place d'un suivi spécifique de pharmacovigilance a permis de recueillir des données importantes et fiables de tolérance des vaccins grippaux dans ces populations.
- En 2008, si des études avaient montré que la vaccination contre la grippe des femmes enceintes permettait la transmission passive d'anticorps au nouveau né, aucune étude probante ne permettait de démontrer que ces anticorps d'origine maternelle protégeaient efficacement le nouveau né et le nourrisson contre la grippe. De telles études sont maintenant disponibles.
- Enfin, un des obstacles majeurs à la vaccination contre la grippe des enfants était l'absence de démonstration d'une efficacité protectrice chez les jeunes enfants. Le développement du vaccin vivant atténué a permis de faire la preuve de l'efficacité protectrice de ce vaccin dans les tranches d'âge les plus basses ainsi que sa supériorité par rapport aux vaccins inactivés. Ce vaccin a fait l'objet d'une recommandation d'utilisation en date du 21 octobre 2011 [2] chez les personnes âgées de 24 mois à 17 ans révolus. Bien que, pour des raisons de tolérance, ce vaccin ne puisse pas être utilisé avant l'âge de 24 mois, sa mise à disposition justifie de reconsidérer la problématique de la vaccination des enfants contre la grippe. Toutefois, à ce stade, des études complémentaires sont nécessaires, notamment des études d'acceptabilité d'un vaccin à renouveler chaque année. En outre, l'arrivée probable

dans les prochains mois d'un vaccin inactivé comportant un adjuvant et utilisable dès l'âge de 6 mois risque à nouveau de changer la donne. Ce point sera donc étudié dans un second temps.

Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant et de la femme enceinte. 1^{er} février 2008.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20080201_Grippe.pdf (consulté le 31/01/2012).
- [2] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué). 21 octobre 2011.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111021_grippefluenz.pdf (consulté le 31/01/2012).

2 - Rappels sur la surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France

L'Institut de veille sanitaire (InVS) coordonne la surveillance de la grippe en France. Le dispositif de surveillance de la grippe associe une surveillance épidémiologique et virologique.

La surveillance épidémiologique comprend plusieurs niveaux.

- Dans la communauté, la surveillance de la grippe, en métropole, est assurée par le Réseau unifié, composé :
 - de médecins libéraux du réseau Sentinelles¹ animé par l'Inserm et l'Université Pierre et Marie Curie (UMR S 707) ;
 - du Réseau des Groupes régionaux d'observation de la grippe² (Grog) animé par la coordination nationale du Grog ;
 - d'un réseau de médecins du Service communal d'hygiène et de santé (SCHS) de la ville de Toulouse.

Ce réseau estime auprès d'un échantillon de médecins libéraux, le nombre hebdomadaire de patients consultant pour un syndrome grippal, défini par une fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale avec myalgies et signes respiratoires.

Des données complémentaires sont recueillies par les deux réseaux historiques de la surveillance de la grippe : le réseau Sentinelles et le Grog.

Par ailleurs, les médecins du Grog réalisent dans les régions de France métropolitaine (hors Corse) des prélèvements des patients consultant pour une infection respiratoire aiguë, définie par l'apparition brutale d'au moins un signe respiratoire (toux, rhinite, coryza...) et d'au moins un signe général évoquant un contexte infectieux aigu (fièvre, faiblesse, maux de tête, douleurs musculaires, malaise ...). En Corse, les médecins du réseau Sentinelles réalisent les prélèvements de patients consultant pour syndromes grippaux.

Dans les Antilles françaises et sur l'île de la Réunion, des réseaux de médecins sentinelles sont également existants.

Une surveillance spécifique des foyers d'infections respiratoires aiguës survenues en collectivités de personnes âgées est également en place.

- A l'hôpital, la surveillance s'appuie sur le suivi du nombre de passages et d'hospitalisations pour grippe à partir d'un réseau hospitalier de services d'urgences (réseau Oscour®) et du nombre d'admissions en service de réanimation. Ces données permettent un suivi en temps réel. La surveillance s'appuie également de façon ponctuelle sur les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).
- La surveillance des décès se fait en temps quasi réel par le nombre de certificats de décès reçus par les mairies, quelle que soit la cause et avec un délai de près de deux ans par l'analyse réalisés par le CépiDc des causes de décès notées sur le certificat. La certification électronique, mise en place en 2008, représente 5 % des décès et ne permet pas pour le moment d'analyser en temps réel les décès dus à la grippe.

¹ Réseau Sentinelles : <http://www.sentiweb.fr>

² Réseau des Groupes régionaux d'observation de la grippe : <http://www.grog.org/>

La surveillance virologique est coordonnée par le Centre national de référence (CNR) des virus influenza composé de l'Institut Pasteur de Paris et de Guyane et des Hospices civils de Lyon, et s'effectue à partir des prélèvements réalisés par les médecins du Grog, du réseau Sentinelles, ou les laboratoires hospitaliers du réseau Rénal (Réseau national des laboratoires hospitaliers).

La recherche du virus grippal s'effectue par détection directe, par techniques immunologiques ou par biologie moléculaire puis par mise en culture. L'identification (sous-typage et caractérisation antigénique) est effectuée par test d'inhibition de l'hémagglutination et par séquençage.

L'ensemble de ces données est colligé dans des bulletins de la grippe, disponibles sur le site de l'InVS.

3 - Grippe et prévention vaccinale dans les populations considérées

3.1 - Epidémiologie de la grippe chez les femmes enceintes

3.1.1 - Données internationales

Le taux d'attaque de la grippe, dans la population générale, est estimé entre 5 % et 10 % chez les adultes, alors qu'il serait de 5 et 22 % au cours de la grossesse [1-3].

Un excès de consultation pour infection respiratoire aiguë au cours des épidémies de grippe saisonnières a également été mis en évidence chez les femmes enceintes par rapport aux autres femmes, en particulier chez celles présentant un autre facteur de risque de grippe grave [4,5] (cf. tableau ci-dessous).

Le risque d'hospitalisation pour complications respiratoires est plus élevé chez la femme lors de la grossesse avec un risque multiplié entre 1,7 et 7,9 fois en fonction du trimestre de grossesse ou d'un autre facteur de risque associé [5].

Tableau 1 – "Hospitals admissions because of respiratory illness during the influenza season in the year before pregnancy and during pregnancy, by presence of comorbidities"

Period	Women with no comorbidity			Women with ≥ 1 comorbidity		
	No. of admissions during influenza season	Rate per 10 000 woman-months	Rate ratio (95% CI)*	No. of admissions during influenza season	Rate per 10 000 woman-months	Rate ratio (95% CI)*
Year before pregnancy	49	1.4	1.0	23	5.7	1.0
Pregnancy						
First trimester	22	2.4	1.7 (1.0-2.8)	17	16.3	2.9 (1.5-5.4)
Second trimester	30	3.0	2.1 (1.3-3.3)	22	19.4	3.4 (1.9-6.0)
Third trimester	76	7.4	5.1 (3.6-7.3)	49	44.9	7.9 (5.0-12.5)

Note: CI - confidence interval.

*Rate ratio of admissions during pregnancy compared with admissions in the year before pregnancy.

Source : Doods L et al. CMAJ, 2007

Dans une autre étude, il a été montré que les femmes enceintes sont plus susceptibles d'être hospitalisée pour un événement cardio-respiratoire au cours des épidémies de grippe que les femmes en post-partum (groupe considéré comme comparable). Le risque variait selon les semaines de grossesse, avec des odds ratios de 1,06 (95% IC 0,68 - 1,67) au cours des semaines 1 à 7, 2,52 (1,74 - 3,65) au cours des semaines 21 à 26, et 4,67 (3,42 - 6,39) au cours semaines 37 à 42 [6].

Cette augmentation du risque d'hospitalisation pendant la grossesse lors d'une infection grippale a été confirmée dans plusieurs autres études [7,8].

Lors de la pandémie A(H1N1)2009 aux Etats-Unis, le risque d'hospitalisation chez les femmes enceintes était supérieur à la population générale (0,32 pour 100 000 femmes enceintes, 95 % CI 0,13–0,52 vs 0,076 pour 100 000 personnes, 95% CI 0,07–0,09) [9]. Ce sur-risque d'hospitalisation chez les femmes enceintes lors de la pandémie A(H1N1)2009 a été confirmé par plusieurs autres études [10-12].

Enfin, un excès de mortalité a été rapporté lors des pandémies grippales historiques [13,14] et plus récemment lors de la pandémie grippale A(H1N1)pdm2009 [9,15,16].

L'impact de la grippe saisonnière durant la grossesse chez le fœtus

Le risque pour le fœtus est difficile à apprécier en dehors des périodes pandémiques où des avortements liés à la grippe ont été rapportés [13].

Plusieurs observations ponctuelles font état d'infections fœtales avec en particulier des manifestations cardiaques [17-20].

Cependant, une étude séro-épidémiologique cas-contrôle, appréciant les devenir de 182 infections grippales saisonnières survenues sur une cohorte de 1659 grossesses, n'a montré aucune influence sur le poids de naissance ou la présence d'anomalies congénitales [3].

3.1.2 - Données françaises

➤ Dispositif de surveillance

Les données concernant la femme enceinte sont parcellaires et proviennent de la surveillance des cas graves admis en réanimation, surveillance mise en place en 2009 et des données du PMSI.

Pendant la pandémie de 2009, 66 femmes enceintes ont été admises en réanimation dont 40 sans autre facteur de risque associé : ce dernier groupe représentait 3 % des cas graves. Les cas graves étaient plus fréquents au 3^{ème} trimestre de grossesse (74 %) qu'au second (17 %) ou au premier (9 %). En 2010-2011, 35 femmes enceintes ont été également admises en réanimation pour grippe dont 33 sans autre facteur de risque ; 31 femmes étaient infectées par le virus A(H1N1) ou A non sous-typé, 2 par un virus B ou A(H3N2) et 2 n'avaient pas eu leur diagnostic confirmé au laboratoire. Les femmes enceintes sans autre facteur de risque représentaient 4 % des cas graves.

Comparé à la proportion de femmes enceintes dans la population qui est de 1 %, un excès de risque d'admission pour cas graves a donc été observé chez les femmes enceintes en 2009-2010 et en 2010-2011. Cet excès de risque d'admission ne s'est pas accompagné d'un excès de risque de décès dans ce groupe.

Les données du PMSI confirment également une augmentation des séjours hospitaliers pour grippe chez les femmes enceintes (Fig. 1). Cette augmentation était majeure pendant la pandémie et concernait également les séjours en réanimation ou en unités de soins intensifs (USI). Elle était moindre pendant les périodes hivernales précédant la pandémie et ne s'accompagnait pas d'une augmentation des séjours en réanimation ou USI.

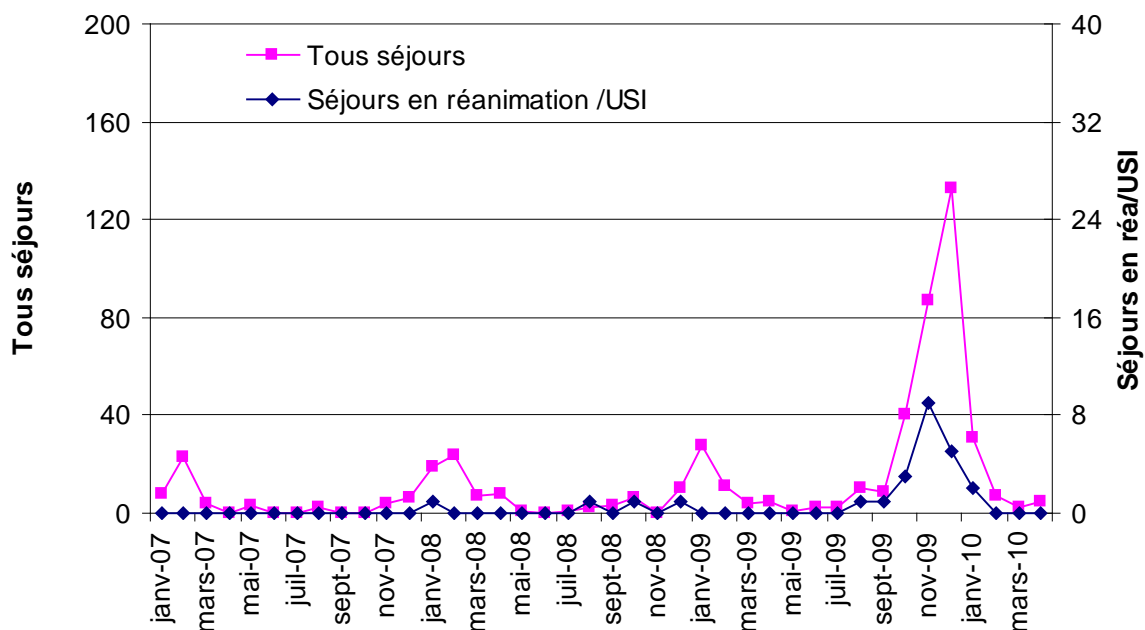


Fig. 1 - Nombre mensuel de séjours hospitaliers pour grippe chez les femmes enceintes, janvier 2007 à avril 2010, France métropolitaine

➤ **Données de la littérature**

En France, pendant la pandémie A(H1N1)2009, l'excès de risque d'admission en réanimation a été confirmé chez les femmes enceintes, sans excès de risque de décès à partir des données nationales de surveillance [21].

Parmi 315 femmes enceintes ou en post-partum d'un registre national établi en France du 1/8 au 31/12/2009, les femmes enceintes au 3^{ème} trimestre de leur grossesse étaient plus souvent rencontrées en réanimation (68 %) ou dans les services de médecine ou d'obstétrique (78 %) qu'en consultations (34 %). Une comorbidité associée (essentiellement une pathologie respiratoire) était plus souvent rencontrée chez les femmes hospitalisées (58 %) que celles qui ne l'étaient pas (28 %). Les césariennes et les accouchements prématurés ont été plus fréquents parmi les cas les plus graves, tout comme les nourrissons avec un plus faible poids de naissance. Pour autant, il n'a pas été noté un excès de décès chez les femmes ou leurs nourrissons selon que les patientes étaient hospitalisées ou non [22].

Un nourrisson, né par césarienne d'une mère infectée, a développé une toux sèche. Une PCR pratiquée 4h après sa naissance était positive pour le virus A(H1N1)pdm09, confirmant une probable transmission prénatale du virus grippal [23].

3.2 - Epidémiologie de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois

3.2.1 - Données internationales

- **Concernant la période pré-pandémique**, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence le fardeau particulier de la grippe chez l'enfant et les particularités des jeunes nourrissons en matière de risque d'hospitalisation, de formes graves et de décès [24-33].

Le risque d'hospitalisation pour grippe des enfants est en effet corrélé à l'âge : dans l'étude de Neuzil le risque d'hospitalisation des nourrissons âgés de moins de 6 mois est deux fois plus élevé que celui des nourrissons âgés de 6 à 12 mois et, globalement, le risque d'hospitalisation des nourrissons âgés de moins de 1 an est équivalent à celui des adultes à risque [29].

Tableau 2 - Hospitalisations liées à la grippe en fonction de l'âge au Tennessee

Tranches d'âge	Nombre d'hospitalisations / 10 000
< 6 mois	104
6 mois à < 12 mois	50
1 an à < 3 ans	19
3 ans à < 5 ans	9
5 ans à < 15 ans	4

Source : Neuzil KM et al. *N Engl J Med* 2000

Concernant les formes graves, l'étude de Louie [34] a répertorié 160 hospitalisations d'enfants en réanimation pédiatrique sur deux années. Vingt quatre pour cent des malades étaient âgés de 0 à 5 mois, 33 % de 6 à 23 mois et 25 % de 24 à 59 mois. Parmi eux, 41 % ont été ventilés, et 15 % sont décédés. Cinquante trois pour cent présentaient une pathologie sous jacente, essentiellement neurologique ou pulmonaire. Une infection respiratoire était le motif d'admission dans 85 % des cas, les convulsions représentant le second motif. Sur les 15 décès, 12 sont liés à une insuffisance respiratoire aiguë, et six sont associés à une surinfection bactérienne

La mortalité de la grippe chez l'enfant est mal connue mais généralement considérée comme faible. Une étude des *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) a répertorié 153 décès associés à une grippe confirmée virologiquement chez des enfants âgés de moins de 18 ans aux Etats-Unis sur la saison 2003-2004 [35]. L'âge moyen des enfants décédés est de 3 ans, 63 % d'entre eux étant âgés de moins de 5 ans. Trente trois pour cent des enfants décédés présentaient une co-morbidité associée considérée comme facteur de risque de grippe sévère et 20 % une autre maladie chronique. Le taux de létalité est fonction de l'âge, le taux maximal (0,88/100 000 ; IC 95% 0,52-1,39) concerne les nourrissons âgés de moins de 6 mois. Au Royaume Uni, une estimation de la mortalité liée à la grippe chez l'enfant a été faite sur onze saisons entre 1989 et 2000 [36]. On estime qu'en moyenne chaque année 78 décès d'enfants âgés de 1 mois à 14 ans sont liés à la grippe, dont 22 liés à une cause respiratoire. Ce chiffre est équivalent à celui des décès liés au virus respiratoire syncytial (VRS). Le risque de décès est fortement lié à l'âge, dix fois plus élevé dans la tranche d'âge 1-12 mois que dans la tranche 5- 9 ans.

➤ **Concernant la période pandémique**

- **La grippe A(H1N1)pdm09 a atteint principalement les enfants contrairement aux gripes saisonnières [37] (Niveau 3)³.** Pour les enfants

³ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

âgés de 0 à 4 ans, le risque d'avoir contracté la grippe pandémique varie de 1,5 à 2 fois celui d'avoir fait une grippe saisonnière [38] (Niveau 1). En Australie, le risque de « *contracter la grippe A(H1N1)2009 (grippe confirmée)* » par rapport aux trois précédentes gripes saisonnières est de 1,89 pour les 0-4 ans, alors qu'il diminue respectivement de 7,19 à 3,12 entre les tranches d'âge 5-9 ans à 45-64 ans (et 1 pour les plus de 65 ans : référence). En Nouvelle-Zélande, le risque d'avoir « *un syndrome grippal* » durant la pandémie par rapport aux trois précédentes périodes de gripes saisonnières est de 2,38 pour les moins de un an, de 1,99 pour les 0-4 ans, et varie de 1,39 à 1,57 pour les autres tranches d'âge (et 1 pour les plus de 65 ans : référence). Aux Etats-Unis, les « *appels aux réseaux sentinelles pour syndrome grippal* » chez les 0-4 ans sont 1,5 fois plus élevés pendant la pandémie que pendant les deux saisons précédentes, mais 1,7 à 2,3 plus élevés pour les autres tranches d'âge. Les plus de 65 ans ont appelé deux fois moins souvent les réseaux sentinelles que lors de deux précédentes épidémies saisonnières.

Dans une étude de séroprévalence allemande- sur 1 511 enfants âgés de 1 à 17 ans deux fois moins d'enfants âgés de 1 à 4 ans présentent les signes sérologiques d'une infection à A(H1N1)pdm09 que les enfants âgés de 5 à 17 ans [39] (Niveau 3).

Les signes cliniques de la grippe H1N1 étaient atypiques chez les nourrissons [40] (Niveau 1). Les hospitalisations ont été plus fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants et les taux d'hospitalisation pour grippe sont plus élevés chez les nourrissons. Les données colligées de l'étude de Van Kerkhove sur 70 000 patients, ont montré que le risque d'hospitalisation des enfants âgés de moins de 5 ans par rapport à la population générale est $RR=3,3$ [12] (Niveau 1).

En Australie, le taux d'hospitalisation de l'ensemble de la population est de 23/100 000, le plus élevé étant chez les enfants âgés de moins de 5 ans [41] (Niveau A).

En Californie (USA), le taux d'hospitalisation des enfants âgés de 1 mois est de 35,8 pour 100 000 [42] (Niveau 3).

Au Canada, dans une étude comparant 127 enfants atteints de grippe pandémique à 110 enfants atteints de grippe saisonnière, en analyse multivariée, l'âge inférieur à 2 ans est associé à l'hospitalisation A(H1N1)pdm09 ($RR: 3.17$) [43] (Niveau 2). A Toronto, pendant la pandémie les enfants hospitalisés étaient plus âgés comparativement aux gripes saisonnières : parmi les 200 enfants hospitalisés de 2004 à 2009, 37 %, étaient âgés de moins de 2 ans et 27 %, âgés de 2 à 5 ans alors que sur les 61 enfants hospitalisés pendant la pandémie, 14 % étaient âgés de moins de 2 ans, ($p<0,0001$) et 22 %, âgés de 2 à 5 ans [44] (Niveau 3).

Au Japon, pendant la pandémie, les nourrissons âgés de moins de un an sont deux fois plus hospitalisés que les enfants plus âgés [45] (Niveau 3).

En Israël, 478 enfants ont été hospitalisés pour grippe A(H1N1)pdm09 soit 0,7 pour 1 000. Ce taux d'hospitalisation est de 3,2 pour 1 000 enfants âgés de moins de 3 mois, de 1,2 pour les enfants âgés de 4 mois à 23 mois et de 0,7 pour 1 000 enfants âgés de 2 à 5 ans [46] (Niveau 3).

En Espagne, parmi les 412 enfants vus aux urgences pour grippe A(H1N1)pdm09 à Barcelone, 20,6 % ont été hospitalisés. Les enfants hospitalisés étaient plus jeunes que les non hospitalisés (5 ans *versus* 8 ans). L'âge de moins de un an est associé significativement avec l'hospitalisation [47] (Niveau 3).

En Italie, parmi 200 enfants âgés de moins de 15 ans sur 19 services de pédiatrie, le taux d'hospitalisations est de 23 /100 000, réparti en 200 pour 100 000 chez les moins de 2 ans et 40 pour 100 000 chez les 2-5 ans [48] (Niveau 3).

En Belgique, sur 215 enfants hospitalisés pour grippe A(H1N1)pdm09, la moitié était âgée de moins de 31 mois et 19 % de moins de 3 mois [49] (Niveau 3).

- **Mais ce sont surtout pour les enfants plus grands que le nombre d'hospitalisations est plus élevé que celui des grippes saisonnières.** Dans l'étude de Van Kerkhove, les données diffèrent de la grippe saisonnière. Les taux les plus élevés d'hospitalisation sont retrouvés chez les enfants âgés de moins de 15 ans [12] (Niveau 1). Dans la comparaison faite sur les données cumulées de plusieurs pays, même si le plus haut taux d'hospitalisation pour grippe survient chez les moins d'un an, il est 30 à 50 % moins élevé pendant la pandémie que pour les trois saisons précédentes [38] (Niveau 1). Toutefois, en Utah (USA), le taux d'hospitalisation était de 105,4 pour 100 000 enfants âgés de 0 à 4 ans, soit presque deux fois plus que pour les trois précédentes grippes saisonnières (57,2/100 000), alors que les taux d'hospitalisation des enfants et adultes âgés de 5 à 50 ans étaient trois à cinq fois plus élevés que ceux des grippes saisonnières [50] (Niveau 2).
- **Les nourrissons et jeunes enfants ont été plus souvent admis en soins intensifs.** Dans l'étude de Van Kerkhove, le risque d'admission en soins intensifs pour les moins de 5 ans est proche de 2 [12] (Niveau 1).
En Australie et Nouvelle-Zélande, sur les 83 enfants âgés de moins de 16 ans admis en soins intensifs pour grippe A(H1N1)pdm09, 31 % étaient âgés de moins de un an et 12 % étaient âgés de 1 à 2 ans (soit 43 % de moins de 2 ans), soit un taux d'admission des enfants de 15,5 par million et de 57,7 par million pour les enfants âgés de moins de 2 ans [51] (Niveau B).
En Israël, parmi les enfants hospitalisés, l'admission en soins intensifs et l'assistance respiratoire sont respectivement de 0,25 et 0,13 pour 1 000 nourrissons âgés de moins de 3 mois ; de 0,07 et 0,01 pour 1 000 nourrissons âgés de 3 à 23 mois ; 0,04 et 0,01 pour 1 000 enfants âgés de 2 à 5 ans alors qu'elles sont respectivement de 0,04 et 0,01 pour 1 000 enfants âgés de 0 à 18 ans [46] (Niveau 3).
En Espagne, parmi les 3025 cas sévères hospitalisés dans le pays, 20 % étaient des enfants et parmi les 852 cas admis en soins intensifs, 15,4 % étaient des enfants. Les enfants âgés de moins de 2 ans représentaient 5,5 % de tous les cas sévères et 27,3 % des enfants [52] (Niveau 3).
En Italie, l'âge médian des enfants hospitalisés admis en soins intensifs est de 3,8 ans [48] (Niveau 3).
En Allemagne, parmi les 93 enfants hospitalisés en soins intensifs dans tous les hôpitaux pédiatriques de Germany pour cas sévère de grippe A(H1N1)pdm09, 16 % étaient âgés de moins de 6 mois, et 20 % âgés étaient âgés de moins de un an. Ceci correspond à 27,8 pour un million d'enfants âgés de moins d'un an contre 8 pour un million d'enfants âgés de moins de 15 ans. Parmi les enfants âgés de moins de 6 mois, 62 % (10/16) avaient des facteurs de risque préexistants contre 33 % (4/12) chez les 6 mois-2 ans et 4 % (1/24) chez les 3-5 ans [53] (Niveau 3).
Toutefois, au Canada, la durée d'hospitalisation et le passage en soins intensifs ont été similaires entre pandémie et grippe saisonnière (tous âges confondus) [44, 54,55] (Niveau 3).
- **Les complications de la grippe pandémique du nourrisson et du jeune enfant sont aussi graves que celles des grippes saisonnières.** Le risque élevé de complications chez l'enfant âgé de moins de 5 ans et plus

spécialement chez les enfants âgés de moins de 2 ans et la gravité des symptômes chez les nourrissons âgés de moins de un an ont permis l'utilisation en urgence de l'oseltamivir par la *Food Drug Administration* [40] (Niveau 1).

En Australie, de 2003 à 2010, les pics d'incidence des convulsions fébriles chez les enfants âgés de moins de 6 ans coïncident avec les pics d'incidence de la grippe ou des syndromes grippaux. L'incidence des convulsions arrivant aux urgences est multipliée par 6,7/100 000 lors du pic d'incidence des syndromes grippaux. L'incidence des appels aux ambulances est multipliée par 3,2. Ceci ne se produit pas avec celles des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS). Mais pendant la pandémie 2009, le pic d'incidence des convulsions fébriles a été moins élevé que ceux des années précédentes (parmi les causes d'arrivée aux urgences : augmentation de l'incidence des convulsions de 0,01/100 000 pour les moins de 6 ans et 1/100 000 pour les moins de 3 ans) [56] (Niveau 2).

Les complications neurologiques au cours de la grippe A(H1N1)pdm09 (Epilepsie et encéphalite) ont été répertoriées chez 26 patients en Amérique et 38 dans le reste du monde ; 42 % concernaient des enfants âgés de 0 à 5 ans. A l'hôpital Evelina Children de Londres, le recensement systématique a repéré 5 enfants dont 4 âgés de moins de 6 ans soit 6 % des enfants hospitalisés pour grippe, et ayant entraîné des séquelles chez 3 enfants sur 5. Selon les pays, ce taux varie de 2 à 15 % des enfants hospitalisés [57] (Niveau 3).

En Belgique, les enfants âgés de moins de 3 mois sont moins à risque de pneumopathies et de convulsions que ceux âgés de plus de 2 ans. Les enfants âgés de moins de 2 ans sont moins à risque d'hypoxie [49] (Niveau 3).

Au Canada, la priorité de vaccination est donnée aux enfants âgés de 6 mois à 5 ans en raison des risques de complications sévères et non pas parce que cette vaccination pourrait diminuer la transmission au reste de la population (à la différence des tranches d'âge plus élevées) [58] (Niveau 2).

Au total, il est noté la gravité modérée de la grippe A(H1N1)2009 chez le nourrisson [55] (Niveau 3). La vaccination des enfants permet de réduire la transmission et les hospitalisations [59] (Niveau 3). A Hong-Kong, une étude cas témoin apparié sur l'âge montre que les enfants n'ont pas plus de signes de sévérité lorsqu'ils sont atteints de grippe pandémique que de grippe saisonnière [60] (Niveau 2).

- **Les décès ont concerné particulièrement les jeunes enfants mais de manière équivalente aux gripes saisonnières.** En Argentine, le taux de décès, 5 % parmi les enfants hospitalisés, a été dix fois plus élevé que pour une grippe saisonnière [41] (Niveau 1)

Dans l'étude de Van Kerkhove, le risque de décès des enfants âgés de moins de 5 ans est égal à RR=1 mais la mortalité est la plus élevée chez les adultes âgés de plus de 65 ans [12] (Niveau 1).

Aux USA, sur une cohorte rétrospective de 838 enfants âgés de 0 à 20 ans (médiane 6 ans) admis en soins intensifs dont 71 nourrissons âgés de moins de 6 mois et 113 âgés de 6 à 23 mois, le risque de décès est plus élevé (RR =1,5 [1,0-2,5]) chez les 5-20 ans que chez les 0-4 ans. Cette différence disparaît en multivarié : RR= 1,2 [0,8-2,0] pour toute la cohorte et RR=1,5 [0,6-3,9] pour les enfants préalablement en bonne santé [61] (Niveau 2).

Dans l'étude de Cox, la proportion des enfants décédés âgés de moins de 5 ans est moins élevée pendant la pandémie que pendant les deux précédentes gripes saisonnières (0-6 mois : 7 % versus 12 %, 6 mois-2 ans 11 % versus 15 % ; 3-5 ans : 10 % versus 17 % respectivement) [62] (Niveau 2).

En Utah, parmi les enfants âgés de 0 à 4 ans, aucun n'est décédé de grippe pandémique [50] (Niveau 2). Dans la comparaison faite sur les données cumulées de plusieurs pays, la distribution des « décès de grippe confirmée »

montre un risque moitié moins élevé pour les 0-4 ans par rapport aux grippe saisonnière (< 2 ans : RR= 0,46 ; 2-4ans : RR= 0,46 ; ref = 5-17 ans) [38] (Niveau 1).

- **Les enfants hospitalisés ou décédés étaient le plus souvent atteints de comorbidités ou prématurés.** En Australie et Nouvelle-Zélande, les enfants âgés de moins de 2 ans admis en soins intensifs étaient le plus souvent prématurés ou porteurs de pathologie pulmonaire chronique [51] (Niveau 2). Aux Etats-Unis, 49 % des enfants décédés pendant la pandémie avaient des facteurs de risque (neurologique 27 %, pulmonaire 15 %, génétique 12 %, cardiaque 10 %). Les enfants sans facteurs de risque, sont décédés avec un délai de 4 jours après le début des signes cliniques contre 7 jours pour ceux avec facteurs de risque. Les décès surviennent alors la plupart du temps par surinfection bactérienne [63] (Niveau 3). Dans la cohorte rétrospective de 838 enfants âgés de 0-20 ans admis en soins, 8,9 % sont décédés tous âges confondus). En analyse multivariée, le sexe féminin (42,1 % ; RR=1,9 [1,2-3,0]) mais seulement si pathologies préexistantes, les enfants avec problème neurologique (31,4 % ; RR = 1,8 [1,1-2,7]) ou déficience immunitaire (3,9 % RR= 2,2 [1,1-4,5]) ont un risque élevé de mortalité par A(H1N1)pdm09, surtout si il y a coïnfection avec le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (4,1 % ; RR=3,3 [1,7-6,4]). Si les enfants n'ont aucune pathologie pré-existante, seule l'infection avec SARM préexistante est un facteur de risque (RR=8 [3,9-20,6]) [61] (Niveau 2). En Israël, parmi les enfants hospitalisés pour grippe A(H1N1)pdm09, les comorbidités sont significativement moins fréquentes chez les enfants âgés de moins de 3 mois (20 %) et chez les enfants âgés de 3 à 23 mois (38,9 %) que chez les enfants âgés de 2 à 4 ans (57,7 %) et ceux de 5 à 18 ans (54,2 %) ; 13 % des enfants âgés de moins de 3 mois étaient nés prématurément. Pas de décès [46] (Niveau 3). En Allemagne, parmi les enfants âgés de moins de 6 mois hospitalisés en soins intensifs pour cas sévère de grippe A(H1N1)pdm09, 62 % (10/16) avaient des facteurs de risque préexistants contre 33 % (4/12) chez les 6 mois-2 ans et 4 % (1/24) chez les 3-5 ans [53] (Niveau 3).

3.2.2 - Données françaises

➤ Dispositif de surveillance

Les données concernant le poids de la grippe chez le nourrisson proviennent du réseau Sentinelles, du réseau Oscour® et de la surveillance des cas graves. Ces deux dispositifs ayant été mis en place récemment, les données sont disponibles à partir de 2005 et 2009 respectivement. Les données de population sont issues de l'Insee et la distribution des âges par mois pour le nourrisson s'est faite au prorata du nombre de naissances par mois depuis 2000 et des effectifs de la population de moins de un an. Les périodes épidémiques telles que définies par l'Inserm avant la pandémie (2000-2001 à 2008-2009) ont été comparées à celles de la saison pandémique (2009-2010) et post-pandémique (2010-2011). Le réseau Oscour® étant encore en phase d'expansion, il n'a pas été possible d'estimer un nombre moyen annuel de passages ou d'hospitalisations pour la période 2000-2008. La distribution des événements de santé a été comparée à celle de la population pour évaluer le risque de l'âge dans leur survenue.

Les nourrissons âgés de moins de un an, quelle que soit la période d'étude, ont de façon nette un risque plus élevé de passages aux urgences (multiplié par 6 ou 7 selon la période) et d'hospitalisations (multiplié par 12 ou 19 selon la période) que le reste de la population (tableau 3). Ce sur-risque n'est pas mis en évidence par les données du

réseau Sentinelles, probablement parce que celui-ci est constitué uniquement de médecins généralistes et non de pédiatres.

Parmi les nourrissons âgés de moins de un an, ceux de la tranche d'âge 0-5 mois ont un risque plus élevé d'hospitalisation. De même, les nourrissons âgés de 0-5 mois ont un risque majoré d'admission en réanimation en comparaison avec les autres classes d'âge. En 2010-2011, ce risque était plus élevé dans cette classe d'âge que l'infection soit due à un virus A(H1N1) ou aux virus saisonniers (essentiellement B).

Concernant les décès parmi les patients admis en réanimation, l'analyse est rendue difficile par les faibles effectifs. L'excès de risque chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois persiste mais est beaucoup moindre que celui observé pour les passages et hospitalisations à partir des services d'urgence ou pour les admissions en réanimation.

Tableau 3 - Distribution par classe d'âge des consultations en médecine ambulatoire, des passages et hospitalisations à partir des services d'urgences et des cas graves de grippe, entre 2000-2001 et 2010-2011, France métropolitaine

2000-08	Population	Consultations	Passage	Hospitalisation
	Moyenne annuelle	Moyenne annuelle		
Source	<i>Insee</i>	<i>Sentinelles</i>	<i>Oscour (à partir de 2005)</i>	
Age				
0 an	1%	1%	7%	19%
0-5 mois	0,6%	0,2%	3,0%	15,0%
6-11 mois	0,6%	0,5%	4,1%	3,8%
1-4 ans	5%	10%	26%	20%
5-14 ans	12%	25%	18%	13%
15-64 ans	63%	60%	46%	34%
65 ans et plus	16%	5%	3%	14%
Total (100%)	62 134 866	2 206 977	12 335	473

2009-10	Population	Consultations	Passage	Hospitalisation	Cas graves Admission	Décès
	Moyenne annuelle	Moyenne annuelle				
Source	<i>Insee</i>	<i>Sentinelles</i>	<i>Oscour</i>			<i>DMI</i>
Age						
0 an	1%	1%	6%	12%	4%	2%
0-5 mois	0,7%	0,1%	2,2%	7,2%	2,8%	1,1%
6-11 mois	0,6%	0,5%	3,4%	4,7%	1,0%	1,1%
1-4 ans	5%	12%	22%	19%	4%	2%
5-14 ans	12%	34%	24%	13%	6%	3%
15-64 ans	65%	51%	47%	46%	74%	70%
65 ans et plus	17%	2%	2%	10%	12%	23%
Non renseigné						
Total (100%)	62 473 876	3 465 127	36 090	2 646	1334	264

2010-11	Population	Consultations	Passage	Hospitalisation	Cas graves Admission	Cas graves Décès
	Moyenne annuelle	Moyenne annuelle				
Source	<i>Insee</i>	<i>Sentinelles</i>	<i>Oscour</i>			<i>DMI</i>
Age						
0 an	1%	1%	7%	19%	5%	1%
0-5 mois	0,7%	0,1%	1,1%	4,5%	3,3%	1,4%
6-11 mois	0,6%	0,3%	1,6%	1,8%	1,5%	0,0%
1-4 ans	5%	12%	25%	18%	6%	3%
5-14 ans	12%	28%	21%	11%	3%	2%
15-64 ans	65%	57%	44%	40%	69%	65%
65 ans et plus	17%	3%	2%	12%	18%	28%
Non renseigné					1%	0%
Total (100%)	63 126 837	2 204 037	14 049	873	750	148

3.3 – Epidémiologie de la grippe chez la personne obèse

3.3.1 - Données internationales

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit qu'en 2015, 2,3 milliards d'adultes seront en surpoids (Indice de masse corporel (*IMC*) ≥ 25) et 700 millions seront obèses (*IMC* ≥ 30). Il s'agit d'un réel problème de santé publique [64].

3.3.1.1 - Obésité : facteur de risque ?

Plusieurs publications ont signalé que l'obésité affecte les fonctions respiratoires et prédispose aux infections communautaires des voies respiratoires [65-68].

➤ **Obésité et grippe pandémique**

Les CDC ont suggéré que les obèses présentent un risque supérieur de morbidité et de mortalité au cours de la grippe A(H1N1)pdm09. Les hypothèses sont d'ordre mécanique (constriction du volume pulmonaire par l'excès de tissu adipeux) et immunitaire en liaison avec l'inflammation chronique qui influence la réponse immune [69].

Diaz E. [70] a réalisé une étude prospective, observationnelle de l'impact de l'obésité sur l'évolution de la grippe A(H1N1)pdm09. Les auteurs ont colligé 416 patients dont 115 (36,1 %) étaient obèses et 67 (44,7 %) avaient une obésité morbide (IMC \geq 40). L'obésité est un facteur de risque significatif pour le recours à la ventilation mécanique (VM) (64 % *versus* 52,4 %, $P < 0.01$), la durée prolongée de la VM (6.5 ± 10.3 j *versus* $9,3 \pm 9,7$ j, $P = 0,02$), la durée prolongée de séjour en Unité de soins intensifs (USI) (10.8 ± 12.1 j *versus* 13.7 ± 11.7 j, $P = 0.03$), et la durée d'hospitalisation prolongée (18.2 ± 14.6 j *versus* 22.2 ± 16.5 j, $P = 0.02$). La mortalité ajustée sur la gravité et les facteurs confondants potentiels identifiés et l'obésité n'étaient pas significativement associés (hazard ratio, 1.1; 95% CI, 0.69-1.75; $P = 0.68$).

Au total, dans la cohorte, les patients obèses infectés par A(H1N1)pdm09 n'étaient pas à risque supérieur de mortalité, mais hautement requérant de soins en USI.

Morgan OW. [71] a réalisé une étude cas-cohorte comparant les cas d'hospitalisation et de décès de grippe pandémique A(H1N1)pdm09, d'avril à juillet 2009 à une cohorte américaine NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) suivie pour surveillance nutritionnelle.

Chez les patients âgés de plus de 20 ans, l'hospitalisation a été associée à une obésité morbide (IMC \geq 40) pour les patients avec co-morbidité définies par l'*Adisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) (OR=4.9, 95%CI 2.4–9.9) et sans co-morbidité (OR=4.7, 95%CI 1.3–17.2).

Chez les patients âgés de 2 à 19 ans, l'hospitalisation était associée à l'insuffisance pondérale (IMC \leq 5th percentile) pour les patients avec co-morbidité (OR=12.5, 95%CI 3.4–45.5) et sans co-morbidité (OR=5.5, 95%CI 1.3–22.5).

Le décès n'était pas associé à une catégorie de IMC chez les individus de la tranche d'âge 2–19 ans. Chez les individus âgés de plus de 20 ans, sans co-morbidité, le décès était associé à l'obésité (OR=3.1, 95%CI:1.5–6.6) et à l'obésité morbide (OR=7.6, 95%CI 2.1–27.9).

Ainsi, l'obésité morbide pourrait être associée à l'hospitalisation et possiblement au décès par grippe A(H1N1)pdm09, ces complications pouvant être prévenues par la vaccination et le traitement antiviral.

Salvator H. [72] a résumé les causes pouvant expliquer le mauvais pronostic de l'obésité au cours de la grippe A(H1N1)pdm09 et la prédisposition aux infections respiratoires chez ces patients qui sont d'ordre mécanique et hormonal. La surcharge pondérale conduit à des modifications de la mécanique ventilatoire et à l'augmentation de la charge métabolique pendant l'exercice. Elle entraîne également des modifications du système immunitaire, les adipokines et cytokines produits par les adipocytes, dont la leptine, ont un rôle important en modulant l'activité de toutes les cellules du système immunitaire.

➤ **Obésité et grippe saisonnière**

Kwong J. [73] a réalisé un suivi de cohorte prospectif sur 12 saisons de 1996–1997 à 2007–2008 et a analysé la corrélation entre IMC auto-déclaré et les hospitalisations pour problèmes respiratoires (pneumonie et grippe, pathologies respiratoires aiguës et chroniques), dans la cohorte entière et stratifiée selon les pathologies chroniques.

Les personnes obèses de classe I (IMC 30–34.9) [OR],1.45 [IC 95%, 1.03–2.05] et les personnes obèses de classe II ou III (IMC≥35) (OR,2.12 [IC 95%,1.45–3.10]) présentent un risque d'hospitalisation supérieur pour problèmes respiratoires pendant les saisons grippales *versus* les personnes non obèses. Chez les personnes obèses de classe II-III, cette association est présente pour celles ayant des facteurs de risques identifiés (OR,5,10 [95%CI,2.53–10,24]) et pour celles ayant un seul facteur de risque (OR,2,11 [95%CI,1,10–4,06]). Ainsi, les personnes obèses avec ou sans facteurs de risque, présentent un risque accru d'hospitalisation pour cause respiratoire pendant les saisons grippales et doivent être prioritaires dans les programmes de prévention de la grippe, en particulier la vaccination, et l'accès aux traitements antiviraux.

3.3.1.2 - Données provenant des modèles animaux : souris rendues obèses par régime

➤ **Conséquences de l'infection par virus grippal chez la souris obèse**

Les souris souffrant d'une obésité induite par régime développent des lésions pathologiques plus importantes, et ont une diminution de la réponse en IFN-alpha et beta et un allongement du délai de la réponse en cytokines et chémokines pro-inflammatoires [74].

L'hypothèse que la gravité pouvait être liée à une réduction de l'immunité anti influenza à médiation cellulaire a été avancée par Karlsson EA. [75]. Cet auteur a pu démontrer chez la souris obèse une augmentation significative de la mortalité de 25 %, des lésions anatomiques pulmonaires, une incapacité à reprendre du poids, une majoration des titres viraux pulmonaires en réponse à une infection par A(H1N1) après une première infection par A(H3N1). De plus, l'expression de l'ARNm pour IFN gamma est > 60 % fois moindre dans les poumons des souris obèses et un tiers des CD8+ produisent de l'IFN gamma en réponse à une infection secondaire *versus* contrôle. Les CD8+ mémoire des souris obèses ont une réduction de plus de 50 % de production d'IFN-gamma en réponse à une stimulation par influenza. Ainsi, les fonctions des cellules T mémoires spécifiques de l'influenza virus sont significativement réduites dans les poumons des souris obèses. Ceci suggère une conséquence négative pour la vaccination contre la grippe.

Chez la souris obèse, il existe une incapacité à maintenir une réponse immune cellulaire T adéquate à 84 jours après infection ; les souris obèses ont une réduction de 10 % des cellules T mémoires, cette réduction pouvant être liée à une réduction significative de l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 b (IL-2Rb, CD122), nécessaires au maintien de la mémoire cellulaire (CD127). Une résistance périphérique à la leptine chez les souris obèses constituerait un facteur contributif.

L'expression du récepteur mRNA de la leptine est significativement diminuée dans les poumons des souris obèses [76].

Easterbrook JD. [77] a évalué le rôle de l'obésité sur un modèle d'infection par A(H1N1)pdm09, A(H1N1) saisonnier et une souche pathogénique A(H1N1). Des souris rendues obèses et non obèses ont été infectées par A(H1N1)pdm09 (A/California/04/2009(CA/09), le virus saisonnier A(H1N1) (A/NY/312/2001

(NY312), ou un virus hautement pathogène simulant le virus A(H1N1) de 1918 (A/Iowa/Swine/1931 (Sw31)).

Après infection par le virus CA/09, la mortalité observée est supérieure chez les souris obèses (80 %) *versus* contrôle (0 %) avec une perte de poids supérieure pendant l'infection. Par contre, il n'a pas été observé d'effet de l'obésité sur la morbidité et la mortalité des souris infectées avec le virus saisonnier et le virus hautement pathogène.

La distribution de l'antigène influenza dans les régions alvéolaires était plus prononcée chez les souris obèses *versus* contrôles avec le virus pandémique à 3 jours, de même que les titres viraux. Toujours avec le virus pandémique, la réponse localisée en IFN-béta et la réponse pulmonaire pro inflammatoire était significativement plus basse chez les souris obèses.

Inversement, les concentrations sériques de cytokines étaient élevées chez les souris obèses, mais pas chez les contrôles avec le virus pandémiques.

Il n'a pas été observé d'impact de l'obésité sur les réponses immunitaires avec le virus saisonnier ou hautement pathogène.

Ainsi, l'obésité pourrait constituer un facteur de risque de sévérité pour la grippe pandémique A(H1N1)pdm09, l'absence d'impact avec les virus saisonnier et hautement pathogène demeurant non expliquée.

➤ **Efficacité vaccinale chez la souris obèse**

Kim HY. [78] a démontré que l'efficacité du vaccin pandémique A(H1N1)pdm09 était réduite chez les souris obèses ; les auteurs ont mesuré les réponses anticorps vis-à-vis de l'antigène spécifique ainsi que l'activité neutralisante après immunisation de souris C57BL/6J obèses par un vaccin commercial monovalent, et ont observé la mortalité et les lésions anatomiques après infection par A(H1N1)pdm09.

La réponse anticorps et l'activité neutralisante sont réduites remarquablement chez les souris rendues obèses. Les titres viraux pulmonaires sont retrouvés significativement plus élevés chez les souris obèses, chez lesquelles la réponse en cytokines et chémokines pulmonaires était marquée, avec inflammation pulmonaire sévère et mortalité supérieure (100 %) au groupe témoin (souris maigres). Les auteurs concluent à la nécessité de stratégies vaccinales nouvelles pour les groupes à risque, incluant les populations obèses.

En conclusion

L'obésité semble bien constituer un facteur de risque pour les infections respiratoires, incluant la grippe.

De nombreuses publications ont identifié l'obésité comme facteur de risque d'hospitalisation, de recours aux soins de réanimation, de nécessité de ventilation mécanique (VM), de prolongation de la durée de VM et d'hospitalisation et de mortalité au cours de la grippe A(H1N1)pdm09. Il existe des données également pour la grippe saisonnière.

L'obésité pourrait exercer un effet délétère par les contraintes mécaniques au niveau de l'appareil respiratoire, et par les perturbations immunitaires secondaire à l'inflammation chronique (adipokines et cytokines produits par les adipocytes, dont la leptine).

Les modèles animaux d'infection par l'*Influenza virus* A(H1N1)pdm09 chez la souris rendue obèse par régime permettent d'observer, par rapport aux souris « maigres », une gravité supérieure évaluée par la perte de poids, le taux de décès, des perturbations au niveau de la réponse en cytokine et chemokines, une moindre réponse au niveau des cellules T, une moindre clairance virale au niveau pulmonaire et des lésions anatomiques inflammatoires plus marquées. La réponse mémoire est affectée comme en témoignent les résultats

obtenus après une seconde infection virale, ou après vaccination. Les données seraient moins nettes pour la grippe saisonnière.

Il n'existe pas, à notre connaissance de données permettant d'évaluer l'efficacité du vaccin pandémique chez l'homme, ni la réponse vaccinale (anticorps, anticorps neutralisant, immunité cellulaire,...).

3.3.2 - Données françaises

➤ Dispositif de surveillance

Les données concernant les obèses proviennent de la surveillance des cas graves admis en réanimation, en 2009-2010 et 2010-2011.

Pendant la pandémie, 231 personnes obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ont été admises en réanimation dont 99 sans autre facteur de risque associé. Parmi ces cas, 225 avaient 17 ans ou plus, soit 20 % des cas graves dans ce groupe d'âge. En 2010-2011, 155 obèses étaient admis en réanimation dont 94 sans autre facteur de risque ; 130 étaient infectées par le virus A(H1N1) ou A non sous-typé, 15 par un virus B ou A(H3N2) et 10 n'avaient pas eu leur diagnostic confirmé au laboratoire. A l'exception d'un cas, tous étaient âgés de 17 ans ou plus, soit 23 % dans ce groupe d'âge. Comparé aux 12 % d'obèses dans la population âgée de 17 ans ou plus en 2006⁴, l'excès de risque d'admissions en réanimation est patent chez les obèses. Il s'observe en 2010-2011 aussi bien chez les sujets infectés par le virus A(H1N1) pdm ou A non sous-typé (n=129/555) que chez ceux infectés par le virus saisonnier (n=15/67).

Références

- [1] Neuzil KM, Griffith MR, Schaffner W. Influenza vaccine: issues and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(1): 123-41.
- [2] Griffiths PD, *et al.* A prospective study of influenza infections during pregnancy. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34: 124-8.
- [3] Irving WL, *et al.* Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiologic study. *BJOG* 2000; 107(10): 1282-9.
- [4] Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep.* 1986; 101(2): 205-11.
- [5] Dodds L, *et al.* Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176(4): 463-68.
- [6] Neuzil KM, *et al.* Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalisation in pregnant women, *Am J Epidemiol.* 1998; 148(11): 1094-102.
- [7] Cox S, *et al.* Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(6): 1315-22.
- [8] Hartert T, *et al.* Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *American Journal of Obstetric Gynecology.* 2003; 189: 1705-12.

⁴ Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. [Prevalence of obesity in adults in France: the situation in 2000 established from the OBEPI Study]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2002 Apr;63(2 Pt 1):154-8.

- [9] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, *et al.* H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374(9688): 451-58.
- [10] Creanga AA, *et al.* Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 717-26.
- [11] Campbell A, *et al.* Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ.* 2010; 182: 349-55.
- [12] Van Kerkhove MD, *et al.* Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8(7): e1001053. Epub 2011 Jul 5.
- [13] Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919; 72: 978-80.
- [14] Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959; 78: 1172-75.
- [15] Louie JK, *et al.* Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010; 362(1): 27-35.
- [16] Siston AM, *et al.* Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010; 303(15): 1517-25.
- [17] Yawn DH, *et al.* Transplacental transfer of influenza virus. *JAMA* 1971; 216(6): 1022-3.
- [18] Ruben FL, Thompson DS. Cord blood lymphocyte in vitro responses to influenza A antigens after an epidemic of influenza A/Port Chalmers/73 (H3N2). *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141(4): 443-7.
- [19] McGregor JA, *et al.* Transplacental passage of influenza A/Bangkok (H3N2) mimicking amniotic fluid infection syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 856-9.
- [20] Steininger C, *et al.* Influenza A Virus Infection and Cardiac Arrhythmia During the Neonatal Period. *Sc J Infect Dis* 2002 34(10): 782-84.
- [21] Fuhrman C, Bonmarin I, Bitar D, Cardoso T, Duport N, Herida M, *et al.* Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Epidemiol Infect.* 2011; 139(8): 1202-9.
- [22] Dubar G, *et al.* French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One.* 2010; 5(10).
- [23] Picone O, *et al.* [A suspected case of in utero transmission of influenza A (H1N1) 2009]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011 Sep; 40(5): 473-5.
- [24] Poehling KA, *et al.* The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355: 31-40.
- [25] Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernandez MB, Marin MA, Folgueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 596-601.
- [26] Ploin D, *et al.* Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 142-7.
- [27] Neuzil KM, *et al.* Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185(2): 147-52.
- [28] Schrag SJ, *et al.* Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 395-400.
- [29] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.

- [30] Izurieta HS, *et al.* Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342: 232-39.
- [31] Grijalva CG, *et al.* Estimating the undetected burden of influenza hospitalizations in children. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 951-58.
- [32] Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-64.
- [33] Weigl JA, Puppe W, Rockahr S, Schmitt HJ. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 525-33.
- [34] Louie JK, *et al.* Severe pediatric influenza in California, 2003-2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* 2006; 117: e610-e618.
- [35] Bhat N, Wright JG, Broder KR. Influenza- associated deaths among children in the United States, 2003- 2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
- [36] Fleming DM, Pannel RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 586- 90.
- [37] Delaney JW, Fowler RA. 2009 influenza A (H1N1): a clinical review. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2010; 38(2): 74-81.
- [38] Karageorgopoulos DE, *et al.* Age distribution of cases of 2009 (H1N1) pandemic influenza in comparison with seasonal influenza. *PLoS One*. 2011; 6(7): e21690. Epub 2011 Jul 1.
- [39] von Kries R, *et al.* Post-pandemic seroprevalence of pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection (swine flu) among children <18 years in Germany. *PLoS One*. 2011; 6(9): e23955. Epub 2011 Sep 7.
- [40] Seth JS, *et al.* 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(1): 64-76.
- [41] Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kiény MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine*. 2010; 28(31): 4895-902. Epub 2010 May 27.
- [42] Louie JK, *et al.* Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009, 302(17):1896-902.
- [43] Aguirre E, *et al.* Comparison of pandemic and seasonal influenza in the pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(8): 633-39.
- [44] O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ*. 2010; 182(1): 39-44. Epub 2009 Nov 19.
- [45] Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S. Clinical Features of Infants Hospitalized for 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Japan: Analysis Using a National Hospital Discharge Database. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec 14. [Epub ahead of print]
- [46] Stein M, *et al.* Hospitalization of children with influenza A(H1N1) virus in Israel during the 2009 outbreak in Israel: a multicenter survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(11): 1015-22.
- [47] Lera E, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of patients with influenza A (H1N1) 2009 attended to at the emergency room of a children's hospital. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3): 371-8. Epub 2011 Jan 28.
- [48] Da Dalt L, *et al.* Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a north-east area of Italy. *Ital J Pediatr*. 2011; 37: 24.
- [49] Blumental S, *et al.* Pandemic A/H1N1v influenza 2009 in hospitalized children: a multicenter Belgian survey. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 313.

- [50] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe illness from 2009 pandemic influenza A (H1N1)--Utah, 2009-10 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Sep 30; 60(38): 1310-14.
- [51] Yung M, *et al.* Pandemic H1N1 in children requiring intensive care in Australia and New Zealand during winter 2009. *Pediatrics.* 2011; 127(1): e156-63. Epub 2010 Dec 20.
- [52] Santa-Olalla Peralta P, *et al.* Risk factors for disease severity among hospitalised patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Spain, April – December 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15(38): pii=19667.
Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929651> (consulté le 5/02/2012).
- [53] Altmann M, *et al.* Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(2):186-92.
- [54] Kumar A, *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA.* 2009; 302(17): 1872-9. Epub 2009 Oct 12.
- [55] Jouvét P, *et al.* Critical illness in children with influenza A/pH1N1 2009 infection in Canada. *Pediatr Crit Care Med.* 2010; 11(5): 603-9.
- [56] Polkinghorne BG, *et al.* Relationship between the population incidence of febrile convulsions in young children in Sydney, Australia and seasonal epidemics of influenza and respiratory syncytial virus, 2003-2010: a time series analysis. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 291.
- [57] Surana P, *et al.* Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(8): 1007-15. Epub 2011 Jan 14.
- [58] Schanzer D, Vachon J, Pelletier L. Age-specific differences in influenza A epidemic curves: do children drive the spread of influenza epidemics? *Am J Epidemiol.* 2011; 174(1): 109-17. Epub 2011 May 20.
- [59] Clark NM, Lynch JP. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32(4): 373-92. Epub 2011 Aug 19.
- [60] Chiu SS, Chan KH, Wong WH, Chan EL, Peiris JS. Age-matched comparison of children hospitalized for 2009 pandemic H1N1 influenza with those hospitalized for seasonal H1N1 and H3N2. *PLoS One* 2011; 6(7): e21837. Epub 2011 Jul 20.
- [61] Randolph AG, *et al.* Critically Ill Children During the 2009–2010 Influenza Pandemic in the United States *Pediatrics.* 2011; 128(6): e1450-8. Epub 2011 Nov 7.
- [62] Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children--United States, 2009-2010. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 Suppl 1: S69-74.
- [63] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-Associated Pediatric Deaths — United States, September 2010–August 2011 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(36): 1233-38.
- [64] World Health Organization. 2006. Factsheet 311: Obesity and overweight, Vol. 2009. Geneva, Switzerland.
Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets/fs311/en/index.html>. (consulté le 4/02/2012).
- [65] Koenig, SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001 ; 321(4): 249-79.
- [66] Jubber, AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract* 2004 ; 58(6): 573-80.
- [67] Baik I, *et al.* A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000 ; 160(20): 3082-88.

- [68] Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, Mroz E, Bianchi I. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. *Public Health* 1998; 112(3): 189-95.
- [69] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Jul 17; 58(27): 749-52.
- [70] Diaz E, *et al.* Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest* 2011; 139(2): 382-86
- [71] Morgan OW, *et al.* Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS ONE* 2010 ; 5 : e9694.
- [72] Salvator H, *et al.* [Obesity, poor prognostic factor in pandemic influenza A (H1N1) 2009: the role of adipokines in the modulation of respiratory defenses]. *Rev Pneumol Clin* 2011 ; 67(4): 24-9.
- [73] Kwong J, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53(5): 413-21.
- [74] Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *J Nutr* 2007; 137(5): 1236-43.
- [75] Karlsson EA Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol* 2010; 184(6); 3127-33.
- [76] Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific CD8+ memory T cells. *J Nutr* 2010; 140(9): 1691-97.
- [77] Easterbrook JD, *et al.* Obese mice have increased morbidity and mortality compared to non-obese mice during infection with the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *Influenza Other Respi Viruses.* 2011; 5(6): 418-25.
- [78] Kim YH, *et al.* Diet-induced obesity dramatically reduces the efficacy of a 2009 pandemic H1N1 vaccine in a mouse model. *J Infect Dis* 2012; 205(2): 244-51.

4 - Vaccins grippaux

Les vaccins grippaux utilisés sont des vaccins préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés exempts du virus de leucose aviaire.

Le vaccin grippal est composé de trois souches de virus différentes : l'une de type A(H1N1), l'autre de type A(H3N2), et la troisième de type B. Cette composition est identique pour toutes les spécialités commerciales et définie par l'OMS.

Il existe deux types de vaccin grippal :

- les vaccins inactivés injectables. Ils sont composés soit d'antigène de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté ;
- le vaccin vivant atténué.

4.1 - Vaccins disponibles

4.1.1 - Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire

Une dose de 0,5 ml contient 15 µg d'hémagglutinine (HA) par souche.

Le vaccin est administré par voie intramusculaire aux doses suivantes :

- enfants âgés de 6 à 35 mois : une dose de 0,25 ml ;
- adultes et enfants âgés de 36 mois et plus : une dose de 0,5 ml.

Les vaccins disponibles en France, titulaires de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), sont les suivants :

- AGRIPPAL® (*Novartis Vaccines and Diagnostics*) ;
- FLUARIX® (GSK) ;
- IMMUGRIP® (Pierre Favre Médicament) ;
- INFLUVAC® (Abbott Products) ;
- VAXIGRIP® (Sanofi Pasteur) ;
- GRIPGUARD® (*Novartis Vaccines and Diagnostics*).

Utilisation au cours de la grossesse

Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. On dispose de plus de données sur la tolérance au cours du second et du troisième trimestre que sur la tolérance au cours du premier trimestre. Cependant, les données recueillies suite à l'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'ont mis en évidence aucune issue indésirable attribuable au vaccin, que ce soit sur le fœtus ou sur la mère [1,2].

4.1.2 - Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique

Le vaccin grippal administré par voie intradermique disponible en France (Sanofi Pasteur-MSD) existe sous deux présentations :

- INTANZA® 9 µg d'HA par souche et par dose de 0,1 ml indiqué pour les adultes âgés de 18 à 59 ans ;
- INTANZA® 15 µg d'HA par souche et par dose de 0,1 ml indiqué pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

Le vaccin se présente en seringue préremplie avec un Système de micro-Injection et une microaiguille.

Seule la présentation dosée à 15 µg d'HA a fait l'objet d'une recommandation en date du 25 mai 2010.

Le vaccin grippal par voie intradermique ayant fait l'objet d'un enregistrement par procédure européenne centralisée, est soumis à une prescription médicale obligatoire

4.1.3 - Vaccin grippal trivalent vivant atténué administré par voie intranasale

Le seul vaccin grippal vivant atténué disponible en France est le vaccin FLUENZ® (laboratoire Medimmune).

Une dose de 0,2 ml contient $10^{7.0\pm 0.5}$ particules virales infectieuses par souche.

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie avec un embout dédié permettant de pulvériser le vaccin par voie intra-nasale.

Ce vaccin est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à 18 ans.

Utilisation au cours de la grossesse

Ce vaccin n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Le vaccin grippal par voie intranasale ayant fait l'objet d'un enregistrement par procédure européenne centralisée, est soumis à une prescription médicale obligatoire.

Tous ces éléments sont repris dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 – Vaccins grippaux disponibles, France, janvier 2012

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire	Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique	Vaccin grippal vivant atténué administré par voie intranasale
Dénomination des vaccins (titulaires AMM)		
AGRIPPAL® (Novartis Vaccines and Diagnostics) FLUARIX® (GSK) IMMUGRIP® (Pierre Favre Médicament) INFLUVAC® (Abbott Products), VAXIGRIP® (Sanofi Pasteur). GRIPGUARD® (Novartis Vaccines and Diagnostics)	INTANZA® 15 µg® (Sanofi Pasteur MSD) INTANZA® 9 µg (Sanofi Pasteur MSD) Seule la présentation dosée à 15 µg d'HA a fait l'objet d'une recommandation en date du 25 mai 2010.	FLUENZ® (MedImmune)
Composition en substances actives par dose		
Le vaccin grippal est composé de 3 souches de virus : A(H1N1), A(H3N2), B.		
15 µg d'HA* par souche et par dose de 0,5 ml	15 µg d'HA* par souche et par dose de 0,1 ml 9 µg d'HA* par souche et par dose de 0,1 ml	10 ^{7.0±0.5} particules virales infectieuses par souche et par dose de 0,2 ml.
Adjuvant		
GRIPGUARD® : MF59C.1		
Forme pharmaceutique		
Seringue préremplie	Seringue préremplie avec un Système de micro-injection et une microaiguille.	Seringue préremplie avec un embout dédié permettant de pulvériser le vaccin par voie intra-nasale.

*HA : hémagglutinine

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire	Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique	Vaccin grippal vivant atténué administré par voie intranasale
Indications		
<p>Tous les vaccins (sauf GRIPGUARD®) Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.</p> <p>GRIPGUARD® : Immunisation active contre la grippe chez les personnes âgées (65 ans ou plus), et particulièrement chez les sujets à risque de complications associées (par exemple chez des sujets souffrant de maladies chroniques telles que le diabète, ou de maladies cardiovasculaires et respiratoires).</p>	<p>INTANZA® 15 µg Prévention de la grippe chez les sujets de 60 ans et plus, en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées.</p> <p>INTANZA® 9 µg Prévention de la grippe chez les adultes jusqu'à l'âge de 59 ans, en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées.</p>	<p>Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans.</p>
Posologie		
<p>Tous les vaccins (sauf GRIPGUARD®) Adultes : 0,5 ml Enfant à partir de l'âge de 36 mois : 0,5 ml Enfant âgés de 6 mois à 35 mois : 0,25 ml Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.</p> <p>Gripguard® : Une dose de 0.5 ml</p>	<p>Adultes: 0,1 ml.</p>	<p>Enfants âgés de 24 mois et plus et adolescents : 0,2 ml (0,1 ml administré dans chaque narine).</p> <p>Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée dans un intervalle d'au moins 4 semaines.</p>
Mode d'administration		
Voie intramusculaire	Voie intradermique	Voie intranasale

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire	Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique	Vaccin grippal vivant atténué administré par voie intranasale
Utilisation au cours de la grossesse		
<p>Tous les vaccins (sauf GRIPGUARD®)</p> <p><i>Grossesse</i> Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. On dispose de plus de données sur la tolérance au cours du second et du troisième trimestre que sur la tolérance au cours du premier trimestre ; cependant, les données recueillies suite à l'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'ont mis en évidence aucun effet indésirable attribuable au vaccin, que ce soit sur le fœtus ou sur la mère.</p> <p><i>Allaitement</i> Le vaccin peut être administré en cas d'allaitement.</p>		<p><i>Grossesse</i> Il existe des données limitées sur l'utilisation de FLUENZ® chez la femme enceinte. Bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, FLUENZ® n'est pas recommandé pendant la grossesse.</p> <p><i>Allaitement</i> On ne sait pas si FLUENZ® est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, sachant que certains virus sont excrétés dans le lait maternel, FLUENZ® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.</p>
Conditions de prescription		
Médicament non soumis à prescription médicale	Prescription médicale obligatoire	Prescription médicale obligatoire

Références

- [1] Tamma PD, *et al.* Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J of Obstetrics & Gyn 2009; 201(6): 547-52.
- [2] Core SmPC for trivalent influenza vaccines: CMDh/128/2003/Rev5, December 2011.

5 - Immunogénicité et efficacité de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte

5.1 - Immunité et grossesse

Les modifications immunologiques induites par la grossesse peuvent être à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections virales graves. Le système immunitaire, à travers ses deux principales composantes, l'immunité cellulaire et humorale, doit en effet s'adapter à la greffe semi-allogénique que constitue le fœtus. Pour éviter le rejet du fœtus, plusieurs mécanismes physiologiques sont mis en œuvre. Ils font intervenir des mécanismes protecteurs propres et des adaptations de l'immunité innée et adaptative. La tolérance locale aux antigènes fœtaux, liée à un profil cytokinique gestationnel particulier d'immuno-tolérance Th2, pourrait entraîner un état de suppression de la réponse cellulaire au plan systémique. De nombreux travaux ont montré que la concentration des cytokines, notamment l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10 et l'IFN γ au niveau systémique ou au niveau des sécrétions cervico-vaginales était corrélée à l'accouchement prématuré et était un bon reflet de l'infection néonatale. Ce shift local Th1→Th2 pourrait influencer la réponse systémique maternelle. Ainsi, on observe parfois au cours de la grossesse, l'aggravation de maladies auto-immunes à médiation Th2, telles que le lupus, ou la rémission de maladies à contexte Th1 comme la sclérose en plaques. Par ailleurs, l'interface materno-fœtale n'exprime pas les Complexes Majeurs d'Histocompatibilité de classes I et II conventionnels. La forte expression de HLA-G sur le cytotrophoblaste joue un rôle préventif local de l'activation des cellules NK maternelles. L'expression par le virus A/H1N1 d'antigènes « HLA-G like », pourrait expliquer la survenue de formes graves de grippe chez la femme enceinte.

5.2 - Efficacité immunologique et clinique de la vaccination anti-grippale administrée chez la femme enceinte et passage transplacentaire

Les données publiées permettent de montrer que :

- la vaccination anti-grippale administrée chez la femme enceinte induit une réponse immunitaire satisfaisante comparable à celle obtenue chez la femme non enceinte, et une réduction des épisodes pulmonaires fébriles ;
- le passage transplacentaire des anticorps antigrippaux maternels est bien documenté [1-3] et permet de conférer une protection aux nouveau-nés et aux nourrissons qui ne peuvent être vaccinés avant l'âge de 6 mois.

➤ **Données disponibles pour la vaccination anti-grippale saisonnière**

L'immunogénicité de la vaccination antigrippale a fait l'objet d'une revue de la littérature publiée en 2003 [4]. Les études réalisées montrent que la réponse immunitaire à la vaccination antigrippale pratiquée chez les femmes enceintes est comparable à celle observée en dehors de la grossesse [5,6].

Une étude randomisée comparative réalisée au Bangladesh entre août 2004 et mai 2005 chez 340 femmes enceintes a montré pour la première fois l'efficacité de la vaccination antigrippale. Dans cette étude, les patientes étaient randomisées pour recevoir au 3^e trimestre de la grossesse, soit un vaccin grippal trivalent (A/ New Caledonia (H1N1), A/ Fujian (H3N2) et B/Hong Kong) soit un vaccin pneumococcique.

Les résultats en termes d'immunogénicité étaient satisfaisants chez la mère avec une augmentation du titre d'anticorps anti-hémagglutinine contre le virus A/H1N1 17,7 fois plus élevée que celle observée dans le groupe contrôle et un taux de séroconversion de 83,6 % chez les mères vaccinées contre 2,1 % dans le groupe contrôle [7]. La réponse immunitaire observée contre les virus A/H3N2 et B/Hong Kong était moins

importante, avec des taux de séroconversion respectivement de 69,2 % et 39,7 % chez les mères vaccinées et 4,9 % et 1,4 % dans le groupe contrôle. La moyenne géométrique des titres en anticorps mesurés dans le sang de cordon était 22,5 fois supérieur à celui mesuré chez les enfants nés de mère non vaccinée pour le virus A/H1N1, 4,4 fois pour le virus A/H3N2 et 4,2 pour le virus B/Hong Kong avec des taux d'anticorps dans le sang de cordon supérieurs à ceux observés dans le sang maternel à l'accouchement.

A 10 semaines de vie, 61 % des enfants avaient une immunité protectrice ($Ac > 1/40^e$) contre le virus A/H1N1, 93 % contre le virus A/H3N2 et 9 % contre le virus de sous-type B/Hong Kong [7]. A 20 semaines de vie, la proportion de nourrissons ayant encore des anticorps à titres protecteurs était de 18 % pour le sous-type A/New Caledonia et 46 % pour A/Fujian (H3N2). La demi-vie des anticorps transmis était estimée entre 42 et 50 jours. [7].

En termes d'efficacité, une réduction de 36 % (95%CI, 4-57) des épisodes respiratoires fébriles était observée chez les femmes ayant reçu la vaccination anti-grippale par rapport au groupe contrôle [8]. Dans cette étude, les nourrissons étaient suivis jusqu'à l'âge de 24 semaines, permettant de mettre en évidence un effet protecteur conféré par la vaccination de la mère avec une réduction du nombre d'infections respiratoires chez les nouveau-nés jusqu'à 24 semaines de vie : réduction de 63 % (95%CI, 5-85) des gripes confirmées par un examen virologique, de 29 % des infections respiratoires toutes causes confondues et de 49 % du nombre de consultation pour signes respiratoires fébriles [5].

Une étude publiée récemment confirme ces données. Dans cette étude cas/témoins ayant inclus 113 nourrissons de moins d'un an hospitalisés pour grippe documentée virologiquement entre 2000 et 2009 et 192 contrôles (enfants hospitalisés pour une infection respiratoire non grippale), 2,2 % des mères des enfants hospitalisés pour une grippe avaient bénéficié d'une vaccination anti-grippale, contre 19,9 % dans le groupe contrôle. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, l'efficacité de la vaccination anti-grippale maternelle sur la survenue de la grippe au cours des 6 premiers mois de vie était mesurée à 91,5 % (IC 95%: 61,7- 98,1 ; $p = .001$) [9].

Une étude prospective a été menée sur 3 ans de 2002 à 2005 dans une population dans laquelle il n'existe pas de recommandation vaccinale (population Navajo et Apache). Elle a comparé 573 nouveau-nés de mères vaccinées contre la grippe pendant la grossesse à 587 nouveau-nés de mères non vaccinées. Les taux d'anticorps dirigés contre le virus influenza étaient plus élevés chez les nouveau-nés de mères vaccinées que ce soit à la naissance (sang du cordon), à 2 mois et à 3 mois de vie [10]. La vaccination anti-grippale de la mère permettait une réduction de 39 % du risque d'hospitalisation pour infection respiratoire et de 41 % du risque de survenue d'une grippe documentée virologiquement chez l'enfant de moins de 6 mois (RR 0,59; 95%CI, 0,37-0,93). Le risque d'infection respiratoire était également significativement plus faible chez les nouveau-nés présentant un titre d'anticorps anti-hémagglutinine supérieur ou égal à 1/40 (RR 0,42-0,68 et RR 0,14-0,54 respectivement). Le risque de grippe documentée virologiquement était significativement corrélé au taux d'anticorps mesuré dans le cordon pour les sous-types A/New Cal (H1N1), A/Panam(H3N2), A/Wyoming (H3N2, B/Sichuan, et B/Brisbane. [10].

➤ **Données disponibles pour la vaccination anti-grippale pandémique H1N1 2009**

Dans une étude multicentrique prospective réalisée en France, 107 femmes enceintes entre 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA) plus 6 jours ont reçu une dose de vaccin grippal monovalent A/California/7/2009(H1N1) non adjuvé. A 21 jours de la vaccination, 98 % (CI ,93-100%) des femmes présentaient un titre d'anticorps

anti-hémagglutinine supérieur ou égal à 1/40 avec un taux de séroconversion de 93 % (CI, 86-97 %). A l'accouchement, 92 % des femmes présentaient un titre d'anticorps anti-hémagglutinine supérieur ou égal à 1/40 (CI, 85-96 %). Les mesures effectuées sur sang de cordon retrouvaient un titre d'anticorps anti-hémagglutinine supérieur ou égal à 1/40 chez 95 % (CI 95%, 89-99 %) des nouveau-nés. Les taux d'anticorps observés sur sang de cordon étaient corrélés à ceux retrouvés sur le sang maternel avec un ratio de 1,4 suggérant un phénomène de passage actif des anticorps. Des résultats comparables étaient mis en évidence en mesurant l'activité neutralisante des anticorps induite [11].

Une autre étude ayant porté sur 4 168 femmes enceintes a étudié rétrospectivement l'impact de la grippe en cours de grossesse sur le risque de complication obstétricale. Parmi ces femmes, 578 (14,9 %) avaient reçu un vaccin anti-grippal au cours de la grossesse. La vaccination anti-grippale était associée à une réduction du risque de prématurité (ORa=0,60 95%CI, 0,38-0,94), en particulier en cas d'accouchement en période épidémique. Lorsque l'accouchement survenait en période épidémique, la vaccination était également associée à la réduction du risque de retard de croissance in-utérin (ORa=0,31; 95%CI, 0,13-0,75). Le poids de naissance moyen était supérieur chez les enfants nés de mères vaccinées avec un poids moyen de 3 317 grammes contre 3 255 grammes (p=0,002) [12].

Les études ayant porté sur le passage trans-placentaire des IgG en cours de grossesse montrent que chez les nouveau-nés prématurés, les taux d'anticorps sont inférieurs à ceux de la mère, en raison d'un passage trans-placentaire moins efficace au 2^{ème} trimestre qu'au 3^{ème} [13]. Ces données peuvent vraisemblablement être transposées en cas de vaccination grippale.

Les principales caractéristiques de ces différentes études sont regroupées dans le tableau 5.

Tableau 5 - Principales études disponibles sur l'efficacité immunologique et clinique de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte

Etude	Période d'étude	Méthodologie	Immunogénicité/Efficacité
Zaman 2008 [8]	2004-2005	Essai randomisé 340 femmes au recevant au 3ème trimestre de grossesse le vaccin trivalent anti-grippal ou un vaccin anti-pneumococcique	Réduction de 36 % des infections respiratoire chez les femmes enceintes réduction de 29 % des infections respiratoires chez les nouveau-nés
Steinhoff 2010 [7]	2004-2005	Essai randomisé 340 femmes au recevant au 3ème trimestre de grossesse le vaccin trivalent anti-grippal ou un vaccin anti-pneumococcique	83,6 % de séroconversions chez les femmes enceintes contre le virus A/H1N1 61 % des nouveau-nés ont une immunité protectrice contre le virus A/H1N1
Benowitz 2010 [9]	2000-2009	Etude cas-témoins sur 91 enfants <12mois hospitalisés pour grippe documentée virologiquement comparés à 156 enfants hospitalisés avec recherche virologique négative pour Influenza	2,2 % des mères d'enfants hospitalisés pour une grippe ont bénéficié d'une vaccination anti-grippale, contre 19,9 % des mères d'enfants hospitalisés pour une infection respiratoire non grippale
Eick 2011 [10]	2002-2005	Etude prospective réalisée chez 573 nouveau-nés de mères vaccinées comparés à 587 nés de mères non vaccinées	Réduction de 41 % du risque de grippe documentée virologiquement
Tsatsaris 2011 [11]	2009	Etude prospective portant sur 107 femmes enceintes vaccinées entre 22 et 32SA+6	98 % (CI 95% ,93-100%) des patientes présentaient un titre d'anticorps anti-hémagglutinine supérieur ou égal à 1/40 avec un taux de séroconversion de 93 % (CI, 86-97%) Titre d'anticorps anti-hémagglutinine supérieur ou égal à 1/40 chez 95 % (CI 95 %, 89-99%) des nouveau-nés. Taux d'anticorps sur sang de cordon corrélés à ceux retrouvés sur le sang maternel avec un ratio de 1,4.
Omer 2011 [12]	2004-2006	Etude rétrospective sur 4 326 nouveau-nés, comparaison des nouveau-nés de mères vaccinées quelque soit le trimestre et non vaccinées	En période épidémique, les nouveau-nés de mères vaccinées ont un risque réduit de prématurité et de RCIU*

*RCIU: retard de croissance intra-utérin

Références

- [1] Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis.* 1993; 168(3): 647-56.
- [2] Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis.* 1980; 142(6):844-9.
- [3] Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6(4):398-403.
- [4] Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine.* 2003; 21(24): 3460-4. Review
- [5] Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis.* 1979; 140(2): 141-6.
- [6] Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St Geme JW Jr. Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1979; 10(2): 184-7.
- [7] Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Altaye M, Breiman RF, M B B S KZ. Influenza immunization in pregnancy--antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1644-46.
- [8] Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1555-64. Epub 2008 Sep 17. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009; 360(6): 648.. Breiman, Robert E [corrected to Breiman, Robert F].
- [9] Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(12): 1355-61.
- [10] Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, O'Brien KL. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(2): 104-11.
- [11] Tsatsaris V, Capitant C, Schmitz T, Chazallon C, Bulifon S, Riethmuller D, Picone O, Poulain P, Lewin F, Lainé F, Jacqz-Aigrain E, Aboulker JP, Launay O; Inserm C09-33 PREFLUVAC (Immunogenicity and Safety of an Inactivated Nonadjuvanted A[H1N1v] Influenza Vaccine in Pregnant Women) Study Group. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann Intern Med.* 2011; 155(11): 733-41.
- [12] Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, Ramakrishnan U. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2011; 8(5): e1000441. Epub 2011 May 31
- [13] van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 67-72. Epub 2010 Nov 30.

6 - Tolérance

Les données issues de la vaccination contre la grippe H1N1 confirment la sécurité d'emploi des vaccins grippaux chez la femme enceinte.

L'analyse de l'ensemble des événements indésirables rapportés chez les femmes enceintes exposées aux vaccins utilisés durant les campagnes internationales de vaccination contre la pandémie grippale A/H1N1 2009/2010 a permis de confirmer la sécurité d'emploi des vaccins grippaux dans cette population. Ces données viennent compléter les données de sécurité rassurantes déjà existantes chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe saisonnière [1-3]. La grossesse étant reconnue comme un terrain prédisposant aux complications sévères pour la mère et le fœtus suite à une infection par le virus de la grippe saisonnière, les recommandations officielles françaises et internationales ont été de vacciner les femmes enceintes contre la grippe A/H1N1 avec un vaccin sans adjuvant, donc comparable à un vaccin grippal saisonnier.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans cette population ont, généralement, présenté un caractère bénin et transitoire avec une prédominance de réactions attendues à type de réactions cutanées, céphalées, réactions au site d'injection et vertiges [4-6].

La majorité des cas graves rapportés tant à l'échelon international que national étaient de nature similaire et correspondaient aux complications observées pendant la grossesse ou lors de l'accouchement. Il s'agit de morts fœtales et de fausses couches spontanées avec des taux observés très inférieurs aux taux globaux attendus, c'est-à-dire ceux rapportés dans la population générale. Ainsi :

- Aux Etats-Unis, le taux estimé de notifications de morts fœtales et de fausses couches spontanées rapportés après vaccination contre la grippe A/H1N1 est de l'ordre de 0,008 pour 1000 grossesses et de 0,005 pour 100 grossesses, respectivement. Or, en dehors de toute vaccination, la fréquence des morts fœtales en population générale est de l'ordre de 6,22 pour 1 000 grossesses et, celle des fausses couches spontanées de 10,4 à 22,4 pour 100 grossesses chez les femmes américaines âgées de moins de 25 ans ou de 34 ans ou plus, respectivement [4].
- En Europe, le nombre minimum de femmes enceintes exposées à la vaccination pandémique grippale A/H1N1 a été estimé à 322 000. Un total de 49 cas de morts fœtales et de 57 cas de fausses couches spontanées ont été rapportés, soit un taux de notifications de l'ordre de 0,15 pour 1 000 grossesses et de 0,02 pour 100 grossesses, respectivement. En dehors de toute vaccination, la fréquence des morts fœtales en population générale est variable selon les pays européens avec des valeurs comprises entre 2,6 et 9,1 pour 1 000 grossesses et une fréquence des fausses couches spontanées de l'ordre de 12 à 15 % [5,7].
- En France, le nombre de femmes enceintes exposées à la vaccination pandémique grippale A/H1N1 a été estimé à 100 000. Un total de 43 cas graves a été notifié dans cette population dont 15 morts fœtales et 15 fausses couches spontanées, soit un taux estimé de notifications de l'ordre de 0,15 pour 1 000 grossesses et de 0,015 pour 100 grossesses, respectivement. En dehors de toute vaccination, la fréquence des morts fœtales en population générale est en Europe, comprise entre 2,6 et 9,1 pour 1 000 grossesses et celle des fausses couches spontanées en France, de 10 à 20 pour 100 grossesses. Pour huit cas de morts fœtales et sept cas de fausses couches spontanées, des facteurs étiologiques possibles, en dehors de la vaccination, ont été identifiés [5-9].

L'analyse du bilan national des cas graves ne met pas en évidence de sur-risque lié à la vaccination anti-grippale en France. Cette analyse repose sur un système de déclaration passive dont les limites, en particulier la sous-notification, sont connus. Toutefois, les

résultats de cette analyse sont en cohérence avec les publications scientifiques rapportant le suivi des femmes enceintes vaccinées en Europe et aux Etats-Unis [4,5].

Compte-tenu des données disponibles, le profil de sécurité de la vaccination grippale chez la femme enceinte peut être considéré, à ce jour, comme satisfaisant.

Références

- [1] Tamma PD, *et al.* Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J of Obstetrics & Gyn* 2009; 201(6): 547-52.
- [2] Munoz FM, *et al.* Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 98-106.
- [3] Zaman K, *et al.* Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1555-64.
- [4] Moro PL, *et al.* Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the vaccine adverse event reporting system. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 473-75.
- [5] Eleventh pandemic pharmacovigilance weekly update. European Medicines Agency (EMA) 17 February 2010.
Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/10239210en.pdf>. (consulté le 31/01/2012).
- [6] Durrieu G, *et al.* National campaign of vaccination against the Flu A (H1N1): National follow-up of Pharmacovigilance. *Thérapie* 2011; 66(6): 527-40.
- [7] Euro-Perista Project with SCPE, Eurocat, Euroneostat. European Perinatal Health Report 2008. Available: www.europeristat.com.
- [8] Black S, *et al.* Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *The Lancet* 2009; 374; 26:2115-22.
- [9] Lacroix I, *et al.* 2009 H1N1 influenza vaccines in pregnant women: The French Pharmacovigilance Survey. *Vaccine* 2011; 29: 1357-58.

7 - Recommandations internationales

7.1 - Vaccination contre la grippe saisonnière de la femme enceinte

L'OMS recommande de vacciner les femmes enceintes, dès le deuxième trimestre, ou les femmes ayant accouché au cours des quatre semaines précédentes.

Les Etats-Unis recommandent la vaccination de la femme enceinte quelque soit le terme de la grossesse. Les *Centers for Disease Control and Prevention* américains (CDC) recommandent que les femmes qui sont ou qui seront enceintes au cours de la saison de la grippe soient vaccinées contre la grippe [1]. Le Collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG) est d'accord avec cette recommandation [2].

Le Canada recommande la vaccination de la femme enceinte quelque soit le terme de la grossesse pour la saison 2011-2012 [3].

L'Australie recommande la vaccination chez toutes les femmes enceintes surtout au deuxième et troisième trimestre de grossesse [4]. (immunise.health.gov.au)

La Royaume-Uni recommande la vaccination de la femme enceinte quelque soit le terme de la grossesse [5].

La Norvège recommande la vaccination de la femme enceinte pour la grippe saisonnière 2011-2012 au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse [6].

En Espagne, la grossesse n'est pas une contre-indication à la vaccination. Cependant, il est recommandé de ne pas vacciner les femmes enceintes au cours du premier trimestre de la grossesse sauf indication spécifique [7].

L'Irlande recommande la vaccination de toutes les femmes enceintes à n'importe quel stade de la grossesse. "Des études indiquent que la grossesse peut augmenter le risque de complications grippales à cause des altérations du rythme cardiaque, la capacité pulmonaire et la fonction immunologique" d'après le *Health Service Executive* [8].

L'Italie recommande la vaccination des femmes enceintes au deuxième et troisième trimestre.

La Turquie ne recommande pas la vaccination des femmes enceintes.

Ces éléments sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6 – Recommandations pour la vaccination contre la grippe saisonnière des femmes enceintes en fonction du terme de la grossesse.

Pays / Organisme	Premier trimestre	Deuxième et troisième trimestre
Italie	Non	Oui
Grande-Bretagne	Oui	Oui
Espagne	Non	Oui
Norvège	Oui	Oui
Irlande	Oui	Oui
Ecosse	Oui	Oui
Turquie	Non	Non
Canada	Oui	Oui
Brésil	Oui	Oui
Etats-Unis	Oui	Oui
Australie	Oui	Oui
OMS	Non	Oui

7.2 – Pandémie 2009

Au cours de la pandémie 2009, en Europe, 20 pays sur 24 ont eu une politique ciblant les femmes enceintes. Pour deux des quatre pays sans politique officielle de vaccination pandémique, la vaccination de femmes enceinte a eu lieu. Dans douze des vingt pays, la politique était de vacciner les femmes au cours du deuxième et du troisième trimestre et dans les huit pays restant, la politique était de vacciner les femmes enceintes indépendamment du trimestre de la grossesse.

En conclusion, la majorité des pays propose la vaccination de la femme enceinte. L'effet délétère de la grippe en général (pas uniquement la grippe A(H1N1)pdm09) chez la femme enceinte comme chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins de 6 mois semble acquise.

Références

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010; 59 (RR-8): 1-63.
- [2] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion. Influenza vaccination during pregnancy. N° 468 Oct. 2010 (Replaces N°305 Nov. 2004). Disponible sur http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Obstetric_Practice/Influenza_Vaccination_During_Pregnancy (consulté le 5/02/2012).
- [3] Agence de la santé publique du Canada. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2011-2012. Relevé des maladies transmissibles 2011 ; vol. 37 : 61 pages. Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/11vol37/acs-dcc-5/index-fra.php#a5> (consulté le 5/02/2012).

- [4] Department of Health and Ageing. Immunise Australia Programm ; Information about the Influenza (Flu).
Disponible sur <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-influenza#pregnant> (consulté le 5/02/2012).
- [5] Health Protection Agency. H1N1 (2009) flu vaccination for pregnant women: frequently asked questions.
Disponible sur <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/SeasonalInfluenza/InformationForThePublic/influsw15vaccinationandpregnancyFAQ/> (consulté le 5/02/2012).
- [6] Norwegian Institute of Public Health. Health benefits from influenza vaccination Nov 2011
Disponible sur http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=238&trg=MainLeft_5895&MainArea_5811=5895:0:15,2820:1:0:0::0:0&MainLeft_5895=5825:92752::1:5896:1::0:0 (consulté le 5/02/2012).
- [7] Spanish Association of Vaccinology. <http://vacunas.org/es>
- [8] Health Service Executive. Seasonal Flu Vaccination Campaign
Disponible sur <http://www.hse.ie/eng/services/swineflu/vaccine2011/> (consulté le 5/02/2012).

8 - Synthèse

Le groupe de travail recommande que les femmes enceintes et les personnes obèses soient maintenues de façon pérenne dans la liste des personnes relevant de la vaccination grippale.

ANNEXE 1 - TABLEAU RECAPITULATIF DES NIVEAUX DE PREUVE SCIENTIFIQUE ET DES GRADES

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Études cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : Afssaps

ANNEXE 2 – INTERETS DECLARES PAR LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Olivia Anselem	Pas d'intérêt déclaré.
Agathe Billette de Villemeur	Pas d'intérêt déclaré.
Thierry Blanchon	<p>A bénéficié d'un contrat de recherche en 2010/2011 pour son unité (UMR-S 707 Inserm UPMC) de la part de Sanofi-Pasteur (étude sur les vaccins antigrippaux).</p> <p>A contribué à un essai clinique en 2008/2009 ayant bénéficié d'un financement public, la fourniture des antiviraux a été faite par GlaxoSmithKline et Roche.</p> <p>A été invité en septembre 2010, par le laboratoire Roche à un congrès médical en tant qu'auditeur (<i>Options for the Control of Influenza VII</i>, Hong Kong).</p> <p>Est membre du conseil scientifique du GEIG.</p>
Isabelle Bonmarin	Pas d'intérêt déclaré.
Christian Chidiac	<p>A participé à un groupe d'experts sur la grippe du laboratoire Roche (arrêt en 2009).</p> <p>A été invité par Roche à différents congrès dont l'ESWI en 2009 et <i>Option for Control of Influenza</i> en 2010, ESWI en 2011, ICAAC en 2011.</p> <p>A participé au comité scientifique du GEIG (démission en 2011).</p>
Emmanuel Debost	Est président du réseau des Groupements régionaux d'observation de la grippe (Grog).
Daniel Floret	Pas d'intérêt déclaré.
Alexis Jacquet	Pas d'intérêt déclaré.
Odile Launay	<p>Investigateur principal ou investigateur coordonnateur d'essais vaccinaux à promotion industrielle ou institutionnelle à financement industriel (GSK, Sanofi-Pasteur, Merck, Sanofi-Pasteur-MSD) dans le domaine de la grippe ou d'autres maladies à prévention vaccinale.</p> <p>Invitation à des congrès par les laboratoires GSK, Pfizer et Sanofi-Pasteur-MSD.</p>
Bruno Lina	<p>A bénéficié de contrats de recherche pour son unité de la part de Sanofi-Pasteur (études sur les vaccins antigrippaux).</p> <p>A été invité comme orateur lors d'un symposium Sanofi-Pasteur (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, Toronto (2007)).</p> <p>A participé à un groupe international d'experts sur la grippe pour les laboratoires GSK (diagnostic et vaccin), Novartis (vaccin).</p> <p>A participé à un groupe d'experts français sur la grippe du laboratoire GSK (vaccin).</p> <p>Est membre d'ESWI et président du conseil scientifique du GEIG.</p>
Corinne Le Goaster	Pas d'intérêt déclaré.

Daniel Lévy-Bruhl	Pas d'intérêt déclaré.
Anne-Marie Monnier-Curat	Pas d'intérêt déclaré.
Isabelle Morer	Pas d'intérêt déclaré.
Henri Partouche	<p>Pas de lien d'intérêt avec les laboratoires commercialisant les vaccins grippaux.</p> <p>A été invité à l'ICAAC (<i>Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i>) en 2011 et en 2008 par le laboratoire Pfizer.</p> <p>Mène depuis avril 2011 une étude nationale descriptive des pneumopathies prises en charge en ambulatoire, subventionnée par Pfizer.</p> <p>De novembre 2005 à février 2012, membre du bureau et du conseil d'administration de « Sophia Fondation d'entreprise Genevrievier » dont l'objectif est la promotion de la qualité scientifique et pédagogique des programmes de formation proposés aux professionnels de santé.</p>
Hélène Peigue-Lafeuille	Pas d'intérêt déclaré.
Sylvie van der Werf	<p>A bénéficié de contrats de recherche pour son unité de la part de GSK (développement d'un vaccin contre le SRAS - brevet conjoint -, étude d'impact de la grippe).</p> <p>A été invitée par le laboratoire GSK comme orateur au Vaccine Congress (Vienne, 2010), au <i>Third European Influenza Conference</i> (Villamoura, 2008), à <i>Options for the control of Influenza VI</i> (Toronto, 2007)</p> <p>Participe, dans le cadre de l'activité de l'unité GMVR, à des PHRC (financements public et privé).</p> <p>Est membre de groupes de travail sur la grippe de l'ECDC, de l'OMS.</p> <p>Participe en tant qu'expert à des travaux au sein de diverses institutions publiques nationales (DGS, InVS, Anses, Afssaps) et internationales (ECDC, OMS).</p> <p>Est vice-présidente du réseau des Groupements régionaux d'observation de la grippe (Grog).</p> <p>Est membre d'ESWI, d'ISRV, membre du conseil scientifique du GEIG, de l'IMMI.</p> <p>A été membre suppléant du Conseil scientifique du Leem. A exercé une activité de conseil auprès de la société Danone.</p>

GLOSSAIRE

ACIP	<i>Advisory Committe on Immunization Practices</i>
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
ECMO	<i>Extra Corporeal Membrane Oxygenation</i>
FDA	Food and Drug Administration
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IMC	Indice de masse corporel
IFN γ	Interféron gamma
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
Oscour®	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Rénal	Réseau national des laboratoires hospitaliers
SCHS	Service communal d'hygiène et de santé
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
UPMC	Université Pierre et Marie Curie
Usi	Unité de soins intensifs
VM	Ventilation mécanique

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction	9
2 - Rappels sur la surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France	11
3 - Grippe et prévention vaccinale dans les populations considérées	12
3.1 - Epidémiologie de la grippe chez les femmes enceintes	12
3.1.1 - <i>Données internationales</i>	12
3.1.2 - <i>Données françaises</i>	13
3.2 - Epidémiologie de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois	14
3.2.1 - <i>Données internationales</i>	14
3.2.2 - <i>Données françaises</i>	19
3.3 - Epidémiologie de la grippe chez la personne obèse	21
3.3.1 - <i>Données internationales</i>	21
3.3.1.1 - <i>Obésité : facteur de risque</i>	22
3.3.1.2 - <i>Données provenant des modèles animaux</i>	23
3.3.2 - <i>Données françaises</i>	25
4 - Vaccins grippaux	30
4.1 - Vaccins disponibles	30
4.1.1 - <i>Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire</i>	30
4.1.2 - <i>Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique</i>	30
4.1.3 - <i>Vaccin grippal trivalent vivant atténué administré par voie intranasale</i>	31
5 - Immunogénicité et efficacité de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte	35
5.1 - Immunité et grossesse	35
5.2 - Efficacité immunologique et clinique de la vaccination anti-grippale administrée chez la femme enceinte et passage transplacentaire	35
6 -Tolérance	40
7 - Recommandations internationales	42
7.1 - Vaccination contre la grippe saisonnière de la femme enceinte	42
7.2 - Pandémie 2009	43
8 – Synthèse	44

ANNEXES

Annexe 1 - Tableau récapitulatif de niveaux de preuve scientifique et des grades	45
Annexe 2 – Intérêts déclarés par les membres du groupe de travail	46

GLOSSAIRE 48

TABLE DES MATIERES 49

TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1 - “Hospitals admissions because of respiratory illness during the influenza season in the year before pregnancy and during pregnancy, by presence of comorbidities”	12
Tableau 2 - Hospitalisations liées à la grippe en fonction de l’âge au Tennessee	15
Tableau 3 - Distribution par classe d’âge des consultations en médecine ambulatoire, des passages et hospitalisations à partir des services d’urgences et des cas graves de grippe, entre 2000-2001 et 2010-2011, France métropolitaine	21
Tableau 4 - Vaccins grippaux disponibles, France, janvier 2012	32
Tableau 5 - Principales études disponibles sur l’efficacité immunologique et clinique de la vaccination antigrippale chez la femme enceinte	38
Tableau 6 - Recommandations pour la vaccination contre la grippe saisonnière des femmes enceintes en fonction du terme de la grossesse	43
Figure 1 - Nombre mensuel de séjours hospitaliers pour grippe chez les femmes enceintes, janvier 2007 à avril 2010, France métropolitaine	14

Vaccination contre la grippe saisonnière

Actualisation des recommandations pour les femmes enceintes et les personnes obèses

En cas de grippe, les femmes enceintes et les personnes obèses, en particulier celles présentant un indice de masse corporel (IMC) ≥ 40 kg/m², présentent un risque accru de survenue de complications pulmonaires et cardiaques et d'hospitalisation en réanimation. Les nourrissons âgés de moins de 6 mois ont un risque élevé d'être hospitalisés et un risque augmenté de décéder de la grippe.

Dans ce rapport, le HCSP rappelle les modalités de surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France dans la population générale et dans ces populations à risque. Il fait le point sur les vaccins disponibles et sur les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance en particulier chez la femme enceinte et présente un certain nombre de recommandations internationales. Concernant les personnes obèses, la balance bénéfice/risque est également favorable à la vaccination anti-grippale.

La prise en compte de toutes ces données conduit le HCSP à recommander que soient vaccinées contre la grippe saisonnière :

- les femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes obèses avec un IMC ≥ 40 .