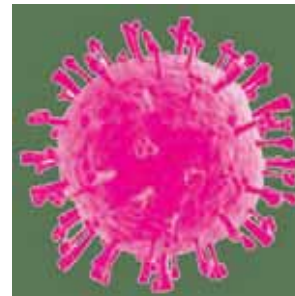


Faut-il avoir peur de la grippe chez la femme enceinte ?

Caroline Charlier, Odile Launay,
Hélène Coignard-Biehler,
Marc Lecuit, Olivier Lortholary

► Les femmes enceintes constituent classiquement un terrain fragile et à haut risque de complications sévères au cours de processus infectieux et notamment au cours de la grippe, expliquant la vigilance actuelle des autorités de santé envers cette population à risque de contracter le virus A/H1N1v. Se pose également le problème de l'attitude thérapeutique et de l'évaluation des bénéfices et des risques pour le fœtus et la mère lors de la prescription non seulement du vaccin, mais aussi des antiviraux. Dans cet article nous faisons le point des données épidémiologiques et de morbi-mortalité disponibles pour la population de femmes enceintes en ce qui concerne la pandémie actuelle A/H1N1v mais en se référant également aux pandémies antérieures et aux infections grippales saisonnières ; nous rappelons les modifications d'ordre immunologique, hémodynamique, et anatomique ventilatoire liées à la grossesse qui entraînent une susceptibilité particulière vis-à-vis d'agents infectieux dont le virus grippal. ◀



C. Charlier, O. Lortholary,
M. Lecuit : Université
Paris Descartes, Service
de maladies infectieuses
et tropicales,
Centre d'infectiologie
Necker-Pasteur, Hôpital
Necker-Enfants malades,
Groupe infections de la mère

et de l'enfant, Assistance publique-hôpitaux de Paris,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

caroline.charlier@nck.aphp.fr

O. Launay : Université Paris Descartes,
CIC de vaccinologie Cochin-Pasteur, Faculté de médecine,
Groupe hospitalier Cochin Saint-Vincent de Paul,
Groupe infections de la mère et de l'enfant,
Assistance publique-hôpitaux de Paris,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques,
75679 Paris Cedex 14, France.

H. Coignard-Biehler : Université Paris Descartes,
Service de maladies infectieuses et tropicales,
Centre d'infectiologie Necker-Pasteur,
Hôpital Necker-Enfants malades,
Assistance publique-hôpitaux de Paris,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Depuis l'émergence en mars 2009 du nouveau virus influenza A/H1N1v aux États-Unis, au Mexique et au Canada, l'épidémie s'est étendue à toute la planète en l'espace de quelques semaines [1]. L'alerte sanitaire mondiale diffusée par l'Organisation mondiale de la santé dès le 24 avril s'est accompagnée de la déclaration de pandémie le 11 juin 2009. Les premières données disponibles soulignent la sévérité de l'infection liée à ce nouveau virus dans certaines populations jeunes, comme les asthmatiques, les obèses et les femmes enceintes [2]. Il faut également noter qu'environ un tiers des formes sévères surviennent en l'absence de facteur favorisant [2].

Les femmes enceintes constituent classiquement un terrain fragile et à haut risque de complications sévères au cours de processus infectieux et notamment au cours de la grippe. Ainsi dès le début de la pandémie, avant même l'existence de données spécifiques sur

la grippe A/H1N1v, les autorités nationales et internationales ont recommandé la plus grande vigilance vis-à-vis de cette population¹. Cependant, l'absence de données sur la toxicité éventuelle pour le fœtus d'une exposition aux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir ou Tamiflu® et zanamivir ou Relenza®) complique la prise en charge de ces femmes.

Quels sont les éléments objectifs qui justifient une telle vigilance ?

¹<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1pregnancy20090731/en/index.html>



Une large population concernée

Le nombre annuel de grossesses débutées en France a récemment été évalué à plus d'un million, conduisant à 795 000 naissances vivantes/an environ, auxquelles il faut ajouter les fausses couches, interruptions volontaires et médicales de grossesse, les grossesses extra-utérines et les morts fœtales *in utero* [3].

Les femmes enceintes constituent donc 1,7 % de la population française (estimée à 64 millions d'habitants au premier janvier 2009 d'après les données de l'INSEE, Institut national de la statistique et des études économiques).

Une population plus vulnérable

La dépression de l'immunité cellulaire

Il est généralement admis que la tolérance maternelle aux antigènes fœtaux d'origine paternelle repose sur une dépression relative de l'immunité cellulaire maternelle, sans modification de l'immunité humorale. Ces modifications concernent non seulement l'interface fœtoplacentaire mais aussi la réponse immunitaire systémique. Elles se caractérisent schématiquement par un déplacement physiologique de l'immunité maternelle du pôle Th1 (T *helper* ou auxiliaire 1) vers le pôle Th2² sous l'influence de facteurs hormonaux (progestérone notamment) et des cytokines sécrétées par les macrophages présents à l'interface fœtoplacentaire [4, 5]. Il existe ainsi une réduction de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, une baisse du nombre de lymphocytes T auxiliaires et une réduction de l'activité des cellules *natural killer* (NK) en situation de stress (possiblement attribuable à leur apoptose accrue induite par une sécrétion endogène de glucocorticoïdes) [5, 6]).

L'immunité cellulaire joue un rôle majeur et largement décrit dans la défense antivirale et notamment antigrippale [7]. L'immunité cellulaire cytotoxique dirigée essentiellement contre les protéines M de matrice et les nucléoprotéines (NP) possède en effet un rôle clef dans la clairance virale et potentiellement dans la prévention des complications. Le nombre de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques atteint son acmé 14 jours après le début de l'infection, et redescend progressivement jusqu'à son niveau basal. La lymphopénie est associée dans des contextes d'immunosuppression à une excrétion virale prolongée [8], et il existe une corrélation démontrée entre le nombre de lymphocytes T mémoires spécifiques et le taux de clairance virale respiratoire (revue dans [7]). Il existe une lymphopénie physiologique pendant la grossesse. L'immunité cellulaire n'est cependant pas le seul élément impliqué dans la réponse antigrippale : ainsi la sécrétion d'interféron α joue-t-elle également un rôle pivot ; elle est également responsable des symptômes grippaux extraréspiratoires [9]. Quant à la réponse

humorale muqueuse et systémique, dirigée notamment contre les protéines de surface hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA), elle intervient à une étape plus précoce de neutralisation virale et de prévention de l'infection.

Ainsi la dépression de l'immunité cellulaire favorise-t-elle à la fois la persistance de l'infection virale et la survenue de complications à type de surinfection bactérienne classiquement décrite au cours de l'infection grippale.

Les autres modifications physiologiques liées à la grossesse

D'autres modifications physiologiques se mettent en place progressivement au cours de la grossesse : ascension diaphragmatique, augmentation de la consommation en oxygène de 15-20 %, réduction de 20 % des volumes de réserve expiratoire³, augmentation de 30-40 % de la fréquence de ventilation/minute. Elles sont responsables d'une moindre tolérance de la femme enceinte à une infection respiratoire quelle qu'en soit l'origine (revue dans [10]).

L'âge des femmes

Les femmes enceintes en 2009, du fait de leur « jeune âge », n'ont pas d'immunité large contre un éventail de virus H1N1 ayant pu permettre la mise en place d'un certain degré d'immunité croisée ; *a contrario* les sujets plus âgés possèdent une certaine protection [11].

Une pathogénicité démontrée de la grippe

Les données disponibles suggèrent une morbi-mortalité accrue en particulier au deuxième et troisième trimestre de la grossesse chez les femmes enceintes infectées par un virus grippal.

Morbi-mortalité affectant la mère

Pendant les pandémies de 1918 et de 1957, la mortalité associée à la grippe atteignait au moins 30 % chez les femmes enceintes (revu dans [10]). Ainsi, sur les 1 350 cas de grippe rapportés chez des femmes enceintes en 1918 le taux de décès était de 27 % [12]. Dans une série plus petite de 86 femmes enceintes américaines hospitalisées à Chicago pour grippe en 1918, 46 % n'ont pas survécu à leur infection [13]. Quarante ans plus tard, le taux de décès rapporté chez les femmes enceintes dans une série du Minnesota pendant la pandémie de 1957 était toujours de 20 % [14]. Surtout, la

² « Les cellules Th1 produisent principalement de l'IFN γ (interféron γ) alors que les cellules Th2 produisent essentiellement de l'IL-4 (interleukine-4), de l'IL-5 et de l'IL-13. Grâce à leurs caractéristiques fonctionnelles, les cellules Th1 activent les fonctions bactéricides des macrophages et peuvent détruire les cellules infectées (*via* FasL, TRAIL) et par conséquent sont efficaces dans le contrôle des pathogènes intracellulaires et induisent une hypersensibilité retardée. Inversement, les cellules Th2 favorisent la commutation isotypique et la production d'IgG1, IgE et IgA qui sont importantes dans le contrôle de certains pathogènes extracellulaires et des helminthes » (*reproduit de* [35]).

³ Réserve expiratoire : volume d'air alvéolaire expulsé hors des poumons lors d'une expiration forcée.

moitié des femmes âgées de 15 à 45 ans décédées de grippe étaient enceintes.

En période épidémique, les femmes enceintes de plus de 6 mois développent plus fréquemment que les femmes non enceintes une morbidité liée à la grippe (10,5/10 000, IC 95 [6,7-14,3] contre 1,91/10 000, IC95 [1,51-2,31]). Ce taux de morbidité est similaire à celui des sujets porteurs de comorbidité. Dans une très large étude incluant plus de 4 300 femmes de 15 à 44 ans suivies pendant 19 saisons grippales interpandémiques, les femmes enceintes étaient significativement plus souvent hospitalisées pour un événement cardiorespiratoire que des femmes de même âge non enceintes [15].

La survenue d'une pneumopathie grippale est relativement fréquente dans cette population (12 % dans une série de 102 femmes enceintes étudiées en 2003 et 2004 [16], *versus* < 1 % dans la population générale). Il s'agit d'une complication sévère y compris en dehors de la grossesse, avec une mortalité rapportée de 12 à 40 % [17, 18].

Morbi-mortalité affectant le fœtus et la grossesse

Alors que certaines primo-infections par des virus tels que le cytomégalo-virus ou le parvovirus B19 sont bien connues pour engendrer une lourde morbi-mortalité fœtale, les effets de la grippe saisonnière sur le fœtus ne sont pas complètement élucidés. La virémie est très inconsistante au cours de la grippe saisonnière, tout comme la transmission transplacentaire au fœtus (revue dans [19]). À l'inverse, plusieurs cas de passage transplacentaire du virus H5N1 ont été documentés [20], par la présence d'ADN viral dans le cytotrophoblaste [21]. Dans une série anglaise portant sur 3 975 femmes, aucun cas d'infection fœtale à influenza n'a pu être mis en évidence par la recherche d'IgM dans le sang de cordon [22].

Des données issues de la pandémie de 1918 suggèrent des taux de fausses couches spontanées allant jusqu'à 50 % chez les femmes présentant une pneumopathie virale [12]. Pendant la pandémie de 1957, certains travaux ont également suggéré la possibilité d'un excès d'anomalies du système nerveux central [23, 24]. Certains modèles murins fondés sur l'inoculation intranasale de virus grippal à des souris BALB/c ont permis de mettre en évidence des modifications morphologiques cérébrales dans la descendance des animaux, avec notamment un amincissement du néocortex, de l'hippocampe, une atrophie des cellules pyramidales ainsi que des modifications comportementales [25]. Bien que l'association entre survenue d'une infection grippale maternelle et schizophrénie ou maladie de Parkinson dans la descendance ait été évoquée (revue dans [19]), aucune démonstration de cette association n'a été à ce jour apportée.

Enfin, une fièvre élevée maternelle peut-être responsable de fausses couches, de menaces d'accouchements prématurés, de mort fœtale *in utero* ou de malformations, de façon non spécifique et quelque soit l'agent causal. Ainsi, dans une large méta-analyse publiée en 2005, Moretti a repris les données de 15 études cas/témoins ou cas/contrôles portant sur 1 719 cas et 37 898 contrôles. Le risque de non fermeture du tube neural en cas d'hyperthermie maternelle au début de la grossesse était deux fois plus élevé que dans la population générale (1,92 (IC 95 [1,61-2,29]) [26].

La gravité de la grippe pandémique A/H1N1v chez la femme enceinte : analyse des données disponibles

Les données récentes suggèrent fortement une gravité particulière de la grippe pandémique A/H1N1v chez la femme enceinte. En août 2009, Jamieson *et al.* ont décrit le tableau clinique de 34 femmes enceintes à tous les termes de grossesse (56 % au deuxième et 26 % au troisième trimestre), ayant une grippe A/H1N1v confirmée ou probable, déclarée entre avril et mai 2009 [27]. Trente deux pour cent d'entre elles ont été hospitalisées. Le taux d'admission pour grippe était dans cette population quatre fois supérieur à celui de la population générale : 0,32/100 000 grossesses (IC95 [0,13-0,52] contre 0,076/100 000 (IC95 [0,07-0,09]). Six des 45 décès attribués à la grippe A/H1N1v déclarés au CDC (*centers for disease control and prevention*) en date du 16 juin 2009 étaient survenus chez des femmes enceintes (13 %), dont quatre étaient au troisième trimestre de leur grossesse. Dans tous les cas, le décès était lié à la survenue d'une complication pulmonaire attribuable au virus A/H1N1v. L'une de ces 6 femmes présentait un asthme modéré, et une autre une obésité, deux facteurs de gravité bien identifiés de l'infection [2].

En septembre 2009, Rello *et al.* ont publié les données des 32 premiers patients hospitalisés pour grippe A H1N1v en Espagne, parmi lesquels 6 % (2 malades) étaient des femmes enceintes [28]. Le taux de mortalité global des patients hospitalisés était de 25 %, sans que le taux de mortalité des femmes enceintes ne soit précisé dans ces données.

En octobre 2009, Jain *et al.* ont repris les données des 272 malades hospitalisés pour grippe pandémique entre avril et juin. Sept pour cent des cas concernaient des femmes enceintes, dont seulement un tiers présentait une comorbidité (asthme, diabète). Les deux tiers de ces femmes étaient dans le dernier trimestre de leur grossesse. Le taux de décès global des patients hospitalisés était de 7 %, celui des femmes enceintes de 16 % (3 décès) [29].

Entre juin et septembre 2009, l'hiver austral s'est accompagné d'une recrudescence des cas de grippe dans l'hémisphère sud. Les données australiennes et néo-zélandaises récemment publiées soulignent la gravité toute particulière de la grippe pandémique chez les femmes enceintes : parmi les 722 malades atteints de grippe A/H1N1v confirmés et hospitalisés dans l'une des 187 unités de soins intensifs incluses dans l'étude, 66 (9 %) étaient des femmes enceintes [2]. Comme en France, les femmes enceintes représentent environ 1 % de la population générale dans ces pays, soulignant



bien la contribution de la grossesse aux formes sévères des gripes pandémiques australes. Le taux de mortalité global des patients hospitalisés, tout terrain confondu, était de 16,9 %.

Les données toutes récentes d'une étude américaine de coût-efficacité soulignent l'intérêt économique d'une vaccination large des femmes enceintes dans le contexte pandémique [30].

En France métropolitaine, parmi les 305 cas graves (nécessitant une prise en charge en réanimation) signalés à l'InVS (Institut de veille sanitaire) en date du 20 novembre 2009, 18 concernent des femmes enceintes. Une femme porteuse d'une cardiopathie est décédée de la grippe en *post-partum*. Ces données indiquent une gravité particulière de la grippe A/H1N1v chez la femme enceinte (morbi-mortalité), en l'absence de co-morbidité associée, et en particulier au troisième trimestre de la grossesse.

Les difficultés du traitement de cette population

Il n'existe que très peu de données dans la littérature sur l'usage des antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir) chez la femme enceinte. Ces molécules sont classées en catégorie C par la FDA (*Federal drug administration*), ce qui correspond à l'absence de données humaines ou animales ou à l'absence d'études contrôlées chez l'homme ou de données animales en faveur d'un effet embryotoxique ou tératogène. Dans des études de reproduction animale, des doses jusqu'à 100 fois supérieures aux doses humaines systémiques ont été employées sans retentissement sur les performances reproductives de rats mâles et femelles. Des doses 50 fois supérieures aux doses systémiques humaines n'ont pas entraîné de retentissement fœtal significatif chez le lapin (revue dans [31]). Le passage systémique du zanamivir, qui est administré par inhalation, est faible, inférieur à 20 % ; les tests analysant la fonction de reproduction chez l'animal n'ont pas permis d'identifier une toxicité fœtale particulière chez le lapin ou le rat. Le poids moléculaire de l'oseltamivir ou du zanamivir permettrait leur passage transplacentaire, celui-ci n'a à ce jour jamais été quantifié. Cependant des données sur des placentas *ex vivo* suggèrent un métabolisme placentaire accru et une accumulation minimale au pôle fœtal du placenta (revue dans [32]). Aucune donnée n'est disponible sur l'existence d'éventuelles modulations posologiques nécessaires consécutives aux modifications pharmacocinétiques rapportées au cours de la grossesse (absorption, volume de distribution, métabolisme hépatique, élimination rénale).

Les données des 61 + 90 femmes enceintes, tout terme confondu, exposées à l'oseltamivir ont été récemment revues dans deux études séparées. Elles n'ont pas mis en évidence d'excès de malformation : sur ces 151 grossesses, 10 ont été interrompues (interruption médicale ou volontaire de grossesse), 2 malformations ont été rapportées et 1 trisomie 21, ce qui correspond à la fréquence attendue dans la population générale des femmes enceintes [32].

Les données concernant le zanamivir sont encore plus limitées : seuls 3 cas de grossesses accidentelles sont rapportés sous zanamivir, ayant conduit à 2 interruptions de grossesse et la naissance d'un enfant en bonne santé.

Au vu de ces données, les autorités sanitaires internationales et françaises recommandent l'usage des inhibiteurs de la neuraminidase chez la femme enceinte compte tenu de la gravité particulière de l'infection sur ce terrain, mais les données de pharmacovigilance manquent dans cette indication⁴. En particulier, l'usage d'oseltamivir préventif après une exposition avérée est recommandé quelque soit le terme de la grossesse.

Il existe également très peu d'éléments disponibles sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antigrippal pandémique sur ce terrain. Les données rapportées par le NIH (*National institutes of health*) sur 50 femmes semblent satisfaisantes⁵. Celles issues de l'analyse des résultats de la vaccination antigrippale saisonnière des femmes enceintes suggèrent également une protection contre les gripes documentées virologiquement à la fois chez la mère et chez l'enfant (→) [33, 34, 36]. En pratique, la vaccination antigrippale saisonnière est recommandée de façon généralisée chez la femme enceinte dans certains pays (États-Unis, Canada). Cette recommandation est limitée aux femmes enceintes à risque de grippe sévère en France, et aucun problème de tolérance n'a été rapporté dans cette population.

(→) voir l'article de H. Coignard-Biehler et O. Lortholary, m/s novembre 2009, page 967

Conclusion

Tous ces éléments suggèrent :

1. l'existence chez la femme enceinte d'une susceptibilité accrue à l'infection grippale pour des raisons multiples, un relatif jeune âge, des modifications d'ordre immunologique, hémodynamique, et anatomique ventilatoire ;
2. la morbidité accrue démontrée de la grippe saisonnière sur ce terrain et la mortalité accrue au cours des pandémies précédentes ;
3. la morbi-mortalité accrue de la grippe A/H1N1v constatée dans les données espagnoles, américaines et australes ;
4. la plus grande complexité de la prise en charge de ces femmes sur le plan prophylactique et thérapeutique, compte tenu des données limitées concernant l'usage des vaccins et des antiviraux.

Les données cliniques, biologiques, viro-immunologiques et pharmacologiques manquent pour améliorer la prise en charge de cette population à risque. Ainsi, en France, l'étude COFLUPREG sous l'égide de l'Inserm

⁴ <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1pregnancy20090731/en/index.html>

⁵ <http://www.nih.gov/news/health/nov2009/niaid-02.html>

cherche actuellement à étudier ces différents aspects au cours d'une étude prospective en cours de déroulement.

Dans l'état actuel des choses, si la majorité des gripes avérées chez la femme enceinte restent des infections modérées sans retentissement materno-fœtal sévère, la prudence et une surveillance accrue restent absolument légitimes afin d'éviter la survenue de complications graves, notamment respiratoires ; une prise en charge précoce, particulièrement aux second et troisième trimestres est nécessaire. Ces éléments plaident également pour le traitement précoce de toute grippe survenant en cours de grossesse et pour la vaccination à partir du second trimestre de la grossesse (avec un vaccin sans adjuvant par principe de précaution en France). ♦

SUMMARY

Pregnancy: a high risk factor in influenza infection

During pregnancy both mother and fetus are at increased risk of being infected with either pandemic or seasonal influenza viruses, and it is thus legitimate to implement enhanced surveillance for infection particularly with the A/H1N1v and discuss priority vaccine administration. We will review the alterations in immunologic parameters which lead to some degree of cellular immunodeficiency, but also in anatomic changes and pulmonary restrictions which contribute to this susceptibility of pregnant women to severe complications of an influenza infection. We also provide an update on the epidemiological data available for the A/H1N1v infection in this population, and discuss the benefit/risk ratio of treatment with the antiviral medications. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2605-15.
2. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1925-34.
3. Branger B, Winer N. Epidemiology of anti-D allo-immunization during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006 ; 35 (suppl 1) : 1587-92.
4. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol* 2002 ; 21 : 471-95.
5. Karimi K, Arck PC. Natural killer cells: keepers of pregnancy in the turnstile of the environment. *Brain Behav Imm* 2009 ; 2 octobre (online).
6. Goodrum LA. Pneumonia in pregnancy. *Semin Perinatol* 1997 ; 21 : 276-83.
7. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004 ; 59 : 1-15.
8. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, et al. Prolonged influenza virus infection during lymphocytopenia and frequent detection of drug-resistant viruses. *J Infect Dis* 2009 ; 199 : 1435-41.
9. Garcia-Sastre A, Durbin RK, Zheng H, et al. The role of interferon in influenza virus tissue tropism. *J Virol* 1998 ; 72 : 8550-8.
10. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005 ; 33 (suppl 10) : S390-7.
11. Mermel LA. Swine-origin influenza virus in young age groups. *Lancet* 2009 ; 373 : 2108-9.

12. Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919 ; 72 : 978-80.
13. Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large civilian hospital. *JAMA* 1918 ; 71 : 1562-5.
14. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959 ; 78 : 1172-5.
15. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 1094-102.
16. Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005 ; 32 : 727-38.
17. Riley L. Pneumonia and tuberculosis in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997 ; 11 : 119-33.
18. Kort BA, Cefalo RC, Baker VV. Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. *Am J Perinatol* 1986 ; 3 : 179-82.
19. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerging Infect Dis* 2008 ; 14 : 95-100.
20. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui province, China. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1421-2.
21. Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet* 2007 ; 370 : 1137-45.
22. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000 ; 107 : 1282-9.
23. Coffey VP, Jessop WJ. Maternal influenza and congenital deformities. A follow-up study. *Lancet* 1963 ; 1 : 748-51.
24. Wilson MG, Stein AM. Teratogenic effects of asian influenza. An extended study. *JAMA* 1969 ; 210 : 336-7.
25. Fatemi SH, Earle J, Kanodia R, et al. Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia. *Cell Mol Neurobiol* 2002 ; 22 : 25-33.
26. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005 ; 16 : 216-9.
27. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009 ; 374 : 451-8.
28. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009 ; 13 : R148.
29. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1935-44.
30. Beigi RH, Waring AE, Bailey RR, et al. Economic value of seasonal and pandemic influenza vaccination during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1784-92.
31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia : Lippincott-Williams and Wilkins, 2008.
32. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009 ; 181 : 55-8.
33. Loulergue P, Launay O. Vaccins pandémiques et pré-pandémiques dirigés contre le virus grippal H5N1 : état des lieux en 2009. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 719-25.
34. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1555-64.
35. Leung-Theung-Long S, Guerdier S. Les cellules Th17 : une nouvelle population de cellules T CD4 effectrices pro-inflammatoires. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 972-6.
36. Coignard-Biehler H, Lortholary O. Cabale contre la vaccination anti H1N1 : est-elle justifiée ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 967-70.

TIRÉS À PART

C. Charlier