



Risque pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Risque pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza

Direction des risques biologiques,
environnementaux et occupationnels

Juillet 2009

AUTEURE

Mylène Trottier, médecin conseil
Groupe de référence grossesse-travail
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Membres du Groupe de référence grossesse-travail

Maurice Poulin, médecin conseil et responsable du groupe
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Lise Goulet, médecin conseil et épidémiologiste
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Agathe Croteau, médecin conseil et épidémiologiste
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Johanne Lauzon, bibliothécaire
Centre de documentation
Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST)

Membres du Comité médical provincial d'harmonisation « Pour une maternité sans danger »

Danielle Donaldson, médecin-conseil
Santé au travail
Agence de la santé et des services sociaux de la Mauricie et du Centre-du-Québec

Myreille Arteau, médecin-conseil
Santé au travail
Direction de santé publique et d'évaluation de Lanaudière

REMERCIEMENTS (ONT ÉTÉ CONSULTÉS EN COURS DE RÉDACTION)

Michel Couillard, directeur adjoint
Laboratoire de santé publique du Québec
Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Renée Paré, médecin-conseil
Unité Maladies transmissibles, Vigie et protection
Agence de la santé et des services sociaux de Montréal/Direction de santé publique

France Labrèche, épidémiologiste
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Samia Abdelbaki, agente administrative
Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2009
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-56963-3 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-56964-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2009)

AVANT-PROPOS

Le Groupe de référence grossesse-travail (GRGT) est un regroupement de professionnels dont la mission est de contribuer à la diminution des issues défavorables de grossesse reliées au travail. Le GRGT relève de l'Institut national de santé publique du Québec. Il fournit un support scientifique aux professionnels de la santé impliqués dans l'élaboration des recommandations médicales, dans le cadre du programme « Pour une maternité sans danger ». Le GRGT développe et diffuse des outils de connaissance, notamment des synthèses systématiques de la littérature scientifique.

SOMMAIRE

Ce document répond à une demande d'information formulée par les médecins du Comité médical provincial d'harmonisation « Pour une maternité sans danger » (CMPH-PMSD) sur le risque à la santé pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza. Le risque de la pandémie et du nouveau virus de la grippe A(H1N1) n'est pas couvert par ce document.

Les médecins s'interrogeaient sur le risque d'acquisition de l'influenza saisonnière par les femmes enceintes au travail dans les milieux où les contacts avec des enfants ou d'autres clientèles infectées surviennent fréquemment. Lorsque la demande d'information des médecins du CMPH-PMSD nous est parvenue, aucun milieu de travail n'était réputé comporter un risque professionnel d'acquisition de l'influenza. En cours de rédaction du présent document, des médecins ont développé une préoccupation grandissante à l'égard des enseignantes de la maternelle, des niveaux primaire et secondaire. Une attention particulière a donc été portée à ce groupe professionnel.

Une analyse préliminaire de la littérature scientifique n'avait pas permis d'identifier des études épidémiologiques portant spécifiquement sur le risque professionnel de l'influenza chez les **travailleuses** enceintes. C'est pourquoi une autre approche a dû être adoptée pour tenter de répondre aux interrogations des médecins. Plus spécifiquement, ce document regroupe les éléments retrouvés dans la littérature scientifique en réponse à deux questions :

- Le fait de contracter l'influenza augmente-t-il les risques de complications pour la femme enceinte ou pour l'enfant à naître?
- Par son exposition au travail, une personne augmente-t-elle son risque de contracter l'influenza?

Notre recherche s'est intéressée aux études épidémiologiques menées auprès des **femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza**. La présence de facteurs de risque personnels comme l'asthme, les maladies respiratoires, cardiaques et rénales chroniques, le diabète, le cancer et l'immunosuppression, engendre des situations médicales individuelles dont il est impossible de tenir compte dans un document comme celui-ci. Le médecin traitant de la travailleuse devra toutefois les prendre en considération, en raison du risque accru de complications respiratoires chez ces femmes.

Les études établissent qu'en saison d'influenza, il y a une augmentation du risque d'hospitalisation des femmes enceintes pour problèmes respiratoires. Ce risque devient statistiquement significatif à partir du 2^e trimestre de grossesse (risque de l'ordre de 2) et en particulier au 3^e trimestre (risque de l'ordre de 5). Ces données doivent être interprétées avec prudence, en raison de l'augmentation des taux d'hospitalisation en cours de grossesse, qui est également observée aux autres périodes de l'année (saisons non-influenza et peri-influenza). Les données sur le risque d'hospitalisation chez les femmes enceintes sont donc complexes à analyser afin de départager le rôle du virus saisonnier et celui des autres facteurs pouvant contribuer à l'hospitalisation d'une femme enceinte.

À ce titre, les études sur le **risque attribuable à l'influenza** apportent des précisions utiles, car elles comparent les taux d'hospitalisation de femmes enceintes entre les saisons (Neuzil et coll. 1998; Dodds et coll., 2007). L'étude de Dodds et coll. (2007) a porté sur une population relativement comparable à celle des femmes québécoises. Les auteurs rapportent un **risque attribuable à l'influenza** en cours de grossesse qui s'établit à un excès de 1,1 hospitalisation par 10 000 femmes-mois chez les femmes au 1^{er} trimestre de grossesse; de 0,4 hospitalisation par 10 000 femmes-mois chez les femmes au 2^e trimestre de grossesse et de 2,0 par 10 000 femmes/mois chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse.

La durée moyenne des hospitalisations pour problèmes attribués à l'influenza rapportée par les auteurs est de l'ordre de 1 à 4 jours. Ceci représente un excès statistiquement significatif d'approximativement une journée, en comparaison avec les durées d'hospitalisation de femmes enceintes pendant leur grossesse pour des problèmes de santé non attribués à l'influenza. Les études que nous avons consultées n'ont pas mis en évidence de mortalité liée à l'influenza chez les femmes enceintes.

Au sujet du risque de l'influenza sur les issues défavorables de grossesse majeures, nous avons repéré et analysé 17 résultats en provenance de 6 études. Une analyse de la qualité méthodologique des études met en évidence une variabilité de leurs caractéristiques et de leur validité interne qui s'expliquent en grande partie par les différences de devis d'études et de définition de l'exposition à l'influenza. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence, d'autant plus qu'un nombre restreint d'études a parfois été trouvé pour une dyade. En résumé, les études n'ont pas mis en évidence de risque associé à l'influenza pour les issues défavorables de grossesse telles que : les anomalies congénitales (3 résultats d'étude), l'insuffisance de poids pour l'âge gestationnel (1 seul résultat d'étude), les accouchements avant terme (4 résultats d'étude, dont un de faible validité), les faibles poids de naissance (8 résultats d'étude) et les mortinaissances (1 seul résultat d'étude). Aucune étude sur les avortements spontanés n'a été trouvée.

La littérature médicale actuelle ne permet pas de conclure que le risque d'acquisition de l'influenza chez certains groupes professionnels, comme les enseignantes, est, ou n'est pas plus élevé que celui d'autres travailleuses ou que celui des femmes enceintes dans la population en général. En 2006, l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissait qu'on dispose de peu de données sur le risque de l'influenza saisonnière dans différentes situations de contacts sociaux ou professionnels dans la communauté. Encore à ce jour, aucune étude ne permet de départager le rôle des contacts familiaux, sociaux et professionnels dans la transmission de l'influenza et dans le risque d'hospitalisation des femmes enceintes, en période épidémique.

Une analyse du risque d'hospitalisation des femmes enceintes a été faite. Nous avons appliqué aux 80 000 Québécoises qui sont enceintes chaque année, le **risque attribuable à l'influenza** d'hospitalisation pour problèmes respiratoires (la différence de taux d'hospitalisation entre les saisons), tel qu'estimé dans l'étude épidémiologique canadienne de Dodds et coll. (2007). Selon ces données, le nombre d'hospitalisations **attribuables à l'influenza** serait annuellement de 28 hospitalisations parmi l'ensemble des femmes enceintes, soit 9 hospitalisations chez les femmes au 1^{er} trimestre de grossesse,

3 hospitalisations chez les femmes au 2^e trimestre de grossesse et 16 hospitalisations chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse.

Dans le but d'étudier certains sous-groupes de femmes, on peut également appliquer les données de Dodds et coll. (2007) à une sous-population de 2 000 femmes enceintes. Ce nombre équivaut approximativement au nombre d'enseignantes de la maternelle, des niveaux primaire et secondaire qui sont enceintes annuellement. Dans un tel groupe de femmes enceintes, il y aurait annuellement 0,70 hospitalisation **attribuable à l'influenza**, du seul fait que ces femmes appartiennent à la population générale, soit 0,22 hospitalisation chez les femmes au 1^{er} trimestre, 0,08 hospitalisation chez les femmes au 2^e trimestre et 0,40 hospitalisation chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse.

Le travail d'enseignante s'exerce auprès de groupes d'enfants. En saison épidémique, les enfants ont des taux d'attaque d'influenza élevés, pouvant atteindre jusqu'au double du taux d'attaque chez l'adulte. Les enfants sont reconnus comme des vecteurs de la transmission de l'influenza dans la communauté, où l'infection finit cependant par affecter les personnes de tous les groupes d'âge.

Si on pose l'hypothèse que le travail d'enseignante **double** le risque attribuable d'hospitalisation estimé pour les femmes enceintes de la population générale, il contribuerait à un excès **attribuable au travail** de 0,22 hospitalisation chez les enseignantes au 1^{er} trimestre de grossesse en saison d'influenza; de 0,08 hospitalisation chez les enseignantes au 2^e trimestre et de 0,40 hospitalisation par année chez les enseignantes au 3^e trimestre de grossesse¹. Selon cette analyse, si le travail d'enseignante exposait ces femmes à un risque quatre fois plus élevé que celui de l'ensemble des femmes enceintes, nous observerions une (1,2) hospitalisation annuelle supplémentaire - **attribuable au travail** chez les enseignantes enceintes au 3^e trimestre de grossesse en saison d'influenza.

L'utilisation d'une seule étude (Dodds et coll., 2007) représente une limite à notre analyse de risque. Toutefois le choix de cette étude nous apparaissait justifié compte tenu de ses qualités méthodologiques, de sa puissance statistique et de sa comparabilité avec la population des femmes du Québec. Dans le cours de notre analyse, plusieurs hypothèses ont été adoptées pour éviter une surestimation du risque et sont bien décrites dans ce document. Cette démarche demeure toutefois une estimation, ne visant qu'à fournir un ordre de grandeur du nombre d'hospitalisations à partir des données de la littérature scientifique.

En conclusion, malgré l'absence d'études épidémiologiques portant spécifiquement sur les travailleuses enceintes ou sur le risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail, des données de la recherche scientifique permettent l'élaboration de scénarios d'analyse du risque pour certains groupes de travailleuses comme les enseignantes. Cette analyse permet de mettre en perspective les données de morbidité des études que constituent les

¹ Selon l'hypothèse d'un **risque attribuable au travail** qui serait le double chez les enseignantes en comparaison avec celui des femmes enceintes de la population générale, un calcul du *number needed to treat* (NNT) a été fait par la D^{re} Agathe Croteau (méthode décrite dans Croteau, 2009). Ce calcul fournit les mêmes résultats que l'analyse de risque effectuée plus haut, quoiqu'ils puissent être formulés d'une façon différente : « il faudrait réaffecter ou retirer toutes les enseignantes enceintes qui sont au 3^e trimestre de grossesse en saison d'influenza et répéter l'opération pendant deux saisons et demi d'influenza (deux ans et demi) pour éviter une (1) hospitalisation pour problèmes respiratoires attribuable au travail ».

taux d'hospitalisation attribuables à l'influenza, exprimés le plus souvent par 100 000 femmes ou par 10 000 femmes-mois.

Il faut noter que le risque de l'influenza a été abordé dans ce document en faisant abstraction des mesures de prévention existantes contre l'infection (vaccination, mesures générales d'hygiène, étiquette respiratoire, moyens de protection) car on ignore leur déploiement dans les divers milieux de travail. Il demeure que ces mesures peuvent jouer un rôle important dans la réduction supplémentaire du risque d'infection chez les travailleuses et elles doivent être encouragées.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	IX
GLOSSAIRE	XI
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	XIII
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Section « Généralités sur l'influenza dans le contexte du risque pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza »	3
1.2 Section « Risque de l'influenza pour la femme enceinte et pour l'enfant à naître »	3
1.2.1 Risque pour la santé maternelle	3
1.2.2 Issues défavorables de grossesse	4
1.3 Section « Risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail »	8
2 RÉSULTATS	9
2.1 Généralités sur l'influenza dans le contexte du risque pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza	9
2.1.1 Définition de l'épidémie.....	9
2.1.2 Surveillance de l'influenza	9
2.1.3 Indicateurs de l'infection ou de l'exposition à l'influenza utilisés dans les études épidémiologiques	11
2.1.4 Infection asymptomatique à l'influenza.....	13
2.1.5 Vaccination	14
2.2 Risque de l'influenza pour la femme enceinte et pour l'enfant à naître	15
2.2.1 Risque pour la santé maternelle	15
2.2.2 Issues défavorables de grossesse	27
2.3 Risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail.....	37
2.3.1 Études chez les travailleurs	37
2.3.2 Informations complémentaires.....	40
2.3.3 Résumé	42
DISCUSSION	43
RÉFÉRENCES	51
ANNEXE 1 TABLEAUX SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES	55
ANNEXE 2 ESTIMATION DU NOMBRE D'HOSPITALISATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA ET AU TRAVAIL CHEZ LES ENSEIGNANTES ENCEINTES AU QUÉBEC	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Taux de consultation médicale pour problèmes respiratoires selon l'état gravidique des femmes et selon l'activité de l'influenza	17
Tableau 2.	Tableau synthèse des taux d'hospitalisation pour problèmes respiratoires attribuables à l'influenza chez des femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer	20
Tableau 3.	Taux d'hospitalisation pour problèmes respiratoires en fonction de l'état gravidique des femmes, selon l'activité virale et risque attribuable à la saison de l'influenza	23
Tableau 4.	Résumé des risques de biais pour les dyades sur les issues défavorables de grossesse majeures et l'influenza.....	29
Tableau 5.	Résumé de l'évaluation qualitative de la validité interne, de la validité externe et de la puissance statistique pour les dyades sur l'influenza et le risque d'issues défavorables de grossesse, selon la définition de l'exposition	30
Tableau 6.	Répartition de 203 travailleurs d'un centre hospitalier ayant consulté pour SAG en 2001-2003 (São Paulo, Brésil).....	39
Tableau A.	Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse	57
Tableau B.	Risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail.....	67
Tableau C.	Estimation du nombre d'hospitalisations attribuables à l'influenza saisonnière selon Dodds et coll. (2007) et attribuables au travail chez 2 000 enseignantes au Québec. Femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza	72

GLOSSAIRE

- Condition attribuée à l'influenza (CAI) : condition médicale utilisée comme indicateur de l'infection à l'influenza dans une étude. Le plus souvent, il s'agit de diagnostics déterminés par les auteurs, soit arbitrairement, soit par inclusion de codes de la Classification internationale des maladies.
- Rapport de taux (RT) – en anglais : *rate ratio* : rapport (division) entre deux taux.
- Risque attribuable (RA) – en anglais : *attributable risk* : différence arithmétique entre des taux.
 - Ex₁ : Risque attribuable à la grossesse : différence entre le taux (ex. : d'hospitalisation) des femmes enceintes et le taux des femmes non enceintes;
 - Ex₂ : Risque attribuable à l'influenza : différence entre le taux (ex. : d'hospitalisation) d'une population en saison d'influenza et le taux en saison où il n'y a pas d'influenza.
 - Ex₂ : Risque attribuable au travail : différence entre le taux (ex. : d'hospitalisation) des personnes qui travaillent et le taux des personnes qui ne travaillent pas. Dans ce document, comme nous n'avons pas trouvé d'études sur les travailleuses, le risque attribuable résulte d'une estimation. Il représente la différence entre le taux hypothétique de travailleuses (enseignantes) enceintes et le taux des femmes enceintes de la population générale, ce dernier taux étant le seul dont on disposait dans des études. Puisque la population générale comprend des travailleuses et des femmes qui ne travaillent pas, notre estimation a tendance à légèrement surestimer le risque attribuable, mais il a été jugé acceptable, dans la mesure où le nombre de travailleuses (enseignantes) dans la population générale était relativement négligeable.

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

AAT :	accouchement avant terme
AC :	anomalie congénitale
AF :	acide folique
AFTN :	anomalie de fermeture du tube neural
AP :	antipyrétique
AS :	avortement spontané
CAI :	condition attribuée à l'influenza
CIM :	Classification internationale des maladies
CIQ :	Comité sur l'immunisation du Québec
CMPH-PMSD :	Comité médical provincial d'harmonisation « Pour une maternité sans danger »
CSST :	Commission de la santé et de la sécurité du travail
Dx :	diagnostic
ET :	erreur type (<i>standard error</i>)
FLPA :	fissure labiale et palatine antérieure
FPN :	faible poids de naissances
FPP :	fissure palatine postérieure
I AVR :	infection aiguë des voies respiratoires
ICIS :	Institut canadien de l'information en santé
IgM :	immunoglobulines M
jrs :	jours
MN :	mortinaissance (<i>stillbirth</i>)
NNT :	<i>number needed to treat</i>
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
PMSD :	« Pour une maternité sans danger »
PN :	poids de naissance
RA :	risque attribuable
RC :	rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)
RCa :	rapport de cotes (<i>odds ratio</i>) ajusté
RCb :	rapport de cotes (<i>odds ratio</i>) brut
RT :	rapport de taux
RTa :	rapport de taux ajusté
SAG :	syndrome d'allure grippal
SD :	écart type (<i>standard deviation</i>)
ss :	statistiquement significatif
TS :	travailleur de la santé
vs :	versus

INTRODUCTION

Ce document répond à une demande d'information formulée par les médecins du Comité médical provincial d'harmonisation « Pour une maternité sans danger » sur le risque pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza. Le risque de la pandémie et du nouveau virus de la grippe A(H1N1) ne sont pas couverts par ce document.

Les médecins s'interrogeaient sur le risque d'acquisition de l'influenza par les femmes enceintes au travail dans les milieux où les contacts avec les enfants ou des clientèles infectées surviennent fréquemment. Lorsque la demande d'information des médecins du CMPH-PMSD nous est parvenue, aucun milieu de travail n'était réputé comporter un risque professionnel de l'acquisition de l'influenza. En cours de rédaction du présent document, des médecins ont développé une préoccupation grandissante à l'égard des enseignantes qui ont des contacts professionnels fréquents avec les enfants. Une attention particulière a donc été apportée à ce groupe professionnel.

L'objectif de ce document est de rassembler l'information scientifique pour le développement d'un guide de pratique médicale pour le traitement des demandes faites par les travailleuses enceintes dans le cadre du programme « Pour une maternité sans danger » de la Commission de la santé et de la sécurité du travail. Une analyse préliminaire de la littérature scientifique n'avait pas permis d'identifier de publications portant spécifiquement sur le risque d'acquisition de l'influenza chez les **travailleuses** enceintes. Une autre approche pour tenter de répondre aux interrogations des médecins a dû être adoptée. Plus spécifiquement, le présent document regroupe les éléments retrouvés dans la littérature scientifique en réponse à deux questions :

- Le fait de contracter l'influenza augmente-t-il les risques de complications pour la femme enceinte ou pour l'enfant à naître?
- Par son exposition au travail, une personne augmente-t-elle son risque de contracter l'influenza?

Il faut noter que le risque de l'influenza a été abordé dans ce document en faisant abstraction des mesures de prévention existantes contre l'infection (vaccination, mesures générales d'hygiène, étiquette respiratoire, moyens de protection) car on ignore leur déploiement dans les divers milieux de travail. Elles n'étaient pas abordées dans les études. Or, ces mesures peuvent jouer un rôle important dans la réduction supplémentaire du risque d'infection chez les travailleuses et doivent être encouragées.

1 MÉTHODOLOGIE

Après une recherche préliminaire de la littérature scientifique, aucune étude épidémiologique portant spécifiquement sur le risque de l'influenza en période épidémique pour les **travailleuses** enceintes n'avait été trouvée. C'est pourquoi, d'autres informations ont dû être recherchées. Nous présentons ici les sources d'informations consultées pour les différentes sections du document.

1.1 SECTION « GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLUENZA DANS LE CONTEXTE DU RISQUE POUR LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE EN PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE SAISONNIÈRE D'INFLUENZA »

Cette section du document présente des généralités sur le virus de l'influenza, en réponse à des questions posées par les médecins du CMPH-PMSD. Les médecins demandaient de l'information générale sur la définition de l'épidémie saisonnière d'influenza, sur l'incidence des cas en dehors de la période d'épidémie annuelle et sur l'infection à l'influenza symptomatique et asymptomatique. Ils voulaient également certaines précisions sur la vaccination (indications vaccinales et notion de « groupes à risque »; efficacité du vaccin dans la population et chez la femme enceinte).

Cette section constitue un travail d'intégration de l'information de sources diverses, notamment de publications officielles comme les documents « Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec » (Comité sur l'immunisation du Québec, 2007), le « Protocole d'immunisation du Québec » (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2008a) et les publications des Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta (Fiore et coll., 2007, 2008). Les sections sur la surveillance de l'influenza du site Internet du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et de celui de l'Agence de la santé publique du Canada ont constitué une autre source de données. Une recherche bibliographique sur PubMed a également été faite sur la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive du syndrome d'allure grippal relativement à l'infection à l'influenza.

1.2 SECTION « RISQUE DE L'INFLUENZA POUR LA FEMME ENCEINTE ET POUR L'ENFANT À NAÎTRE »

1.2.1 Risque pour la santé maternelle

Nous avons lu et résumé les articles sur la santé maternelle cités dans les publications du Comité consultatif national de l'immunisation (2006, 2007, 2008), du Comité sur l'immunisation du Québec (2007), et des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta (Fiore et coll., 2007, 2008). Les revues récentes de la littérature ont aussi été consultées (Longman et Johnson, 2007; Jamieson et coll., 2008; Mak et coll., 2008; Rothberg, et coll., 2008). Les indicateurs utilisés dans les études épidémiologiques ont été des indicateurs de morbidité (taux de consultation médicale et taux d'hospitalisation attribuables à l'influenza; durée des hospitalisations) ainsi que la mortalité liée à l'influenza.

Nous avons recherché et analysé les études épidémiologiques menées auprès des femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza. En effet, des facteurs de risque personnels de l'influenza comme l'asthme, les maladies respiratoires, cardiaques et

rénales chroniques, le diabète, le cancer et l'immunosuppression engendrent une multitude de situations médicales individuelles dont il est difficile de tenir compte dans un document d'information générale. Toutefois, si des sous-groupes de femmes à risque personnel avaient aussi été étudiés, ces données de morbidité sont présentées dans les sections suivantes. Ces éléments pourront être utiles aux médecins traitants, pour favoriser la prise en charge optimale de toutes leurs patientes.

1.2.2 Issues défavorables de grossesse

Une recherche bibliographique sur Medline sur PubMed a été faite sur les issues défavorables de grossesse potentiellement associées à une exposition maternelle à l'influenza saisonnière. Les études épidémiologiques avec groupes de comparaison publiées entre 1980 et septembre 2008 ont été examinées. Les issues défavorables de grossesse majeures recherchées ont été : les anomalies congénitales, les avortements spontanés, les accouchements avant terme, les insuffisances de poids pour l'âge gestationnel, les faibles poids de naissance et les mortinaissances. Des études relatives à des complications médicales diverses en lien avec la grossesse ou avec l'accouchement (césariennes, souffrance foetale, etc.) ont aussi été recherchées.

Les mots-clés sur les issues défavorables de grossesse² ont été croisés avec **influenza** et **flu**. L'examen des *Related articles* sur PubMed et la révision manuelle des bibliographies des publications obtenues ont également été réalisées. Finalement, une revue de la littérature récente (Mak et coll., 2008) a été consultée.

Seules les publications utilisant des critères d'exposition spécifiques à l'influenza ont été conservées. Les études sur l'effet de l'influenza sur la grossesse utilisaient trois types de définition de l'exposition : les séroconversions pendant la grossesse; l'identification dans des registres médicaux, de conditions médicales qu'ils ont attribuées à l'influenza (CAI); et l'identification de syndromes d'allure grippale (SAG) au questionnaire rétrospectif de mères. Les études qui portaient sur l'effet sur la grossesse de maladies virales, de syndromes fébriles, d'infections des voies respiratoires ou de pneumonies, sans précision sur l'agent étiologique, ont été exclues. Ces critères d'exclusion avaient pour but de minimiser le rôle d'autres infections pouvant affecter la grossesse ou le fœtus, comme la rubéole, l'infection à cytomégalovirus, ou la toxoplasmose.

Les publications conservées ont été analysées par plus d'un lecteur soit, par l'auteure et par deux épidémiologistes du GRGT. On ne pouvait procéder à l'attribution d'un score total pour chaque étude, comme dans l'analyse faite par le GRGT pour d'autres corpus de connaissances (Croteau, 2008; Trotter, 2008). En effet, la grille d'analyse du Groupe de référence travail-grossesse (2007) est construite pour compiler les données des études d'observation en milieu de travail. Son utilisation exige certaines conditions préalables auxquelles les études sur l'influenza ne répondaient pas, notamment :

² Mots clés utilisés : *Pregnancy Outcome* [MeSH] OR *"Fetal Death"*[MeSH] OR *Abortion, Spontaneous* [MeSH] OR *Pregnancy Complications* [MeSH] OR *Abnormalities* [MeSH] OR *Infant, Low Birth Weight* [MeSH] OR *Infant, Small for Gestational Age* [MeSH] *Limits: Humans.*

- Que les études soient des études d'observations avec groupes de comparaison utilisant des devis pour lesquels la grille a été construite. Les études de séroconversion et certaines études de registres s'écartaient des devis généralement analysés par le GRGT et étaient difficiles à comparer entre elles.
- Que les études portent sur des expositions en milieu de travail. Dans les études sur les expositions en milieu de travail, les expositions sont relativement comparables entre elles (ex : être ou non exposée à la chaleur; être soumise à un horaire de 8 heures ou de plus de 8 heures de travail par jour, etc.). Dans les études utilisant les CAI et les SAG, un large éventail de définitions a été utilisé par les auteurs. Il a donc été impossible de hiérarchiser ces définitions pour en faire des classes distinctes, propices à une pondération de la validité de la définition de l'exposition comme la grille du GRGT le permet.

En conséquence, il a été nécessaire de développer une variante qualitative à partir de la méthode d'analyse classique du GRGT. Pour chaque dyade d'une publication, les analystes ont utilisé les critères d'analyse « classique » de la grille lorsque c'était possible, mais des critères de substitution ont dû être utilisés si le devis des études s'écartait des devis classiques. Trois volets de la qualité des études ont été évalués, sans toutefois permettre une compilation d'un score total : la validité interne, la validité externe, la puissance statistique. Ces résultats d'analyse sur chaque dyade d'issues défavorables majeures de grossesse sont présentés aux tableaux 4 et 5 alors que l'ensemble des mesures d'associations des études ainsi qu'un descriptif des devis et des définitions de l'exposition sont présentés dans un tableau synthèse (tableau A) à l'Annexe 1.

Une analyse extensive des dyades portant sur les « conditions médicales diverses » n'a pas été faite en raison de leur caractère plus mineur et du faible nombre d'études, mais les mesures d'associations et d'autres détails méthodologiques qui concernent les résultats disponibles apparaissent également au tableau A en annexe.

Les critères d'évaluation de la validité interne, de la validité externe, de la puissance statistique et de la classification des mesures de l'exposition à l'influenza des études sur les issues défavorables majeures de grossesse sont présentés dans cette section.

1.2.2.1 Validité interne

Pour déterminer si la validité interne était élevée, moyenne ou faible, les risques de biais ont été évalués. Il faut noter que pour l'appréciation de la validité interne dans le présent document, une échelle qualitative à trois degrés est utilisée. Elle diffère de celle utilisée dans d'autres documents du GRGT où une quantification précise des scores d'études était possible et résultait en une échelle de validité interne à quatre degrés : « faible », « moyenne », « élevée » et « très élevée ». En l'occurrence, dans le présent document, la cote « élevée » représente la cote supérieure en terme de validité interne.

Des cinq types de biais qui contribuent généralement à l'évaluation de la validité interne, quatre de ces types de biais ont pu être évalués dans le présent document. Il s'agit du biais de sélection, du biais d'information sur les issues de santé, du biais d'information sur l'exposition et du biais de confusion pour les facteurs personnels. L'évaluation du risque de

biais de confusion pour les facteurs professionnels n'était pas pertinente pour les études sur l'influenza.

Les critères permettant d'évaluer si un **risque de biais** est faible (F); moyen (M) ou élevé (É) sont présentés à titre indicatif :

Biais de sélection

Un jugement global sur le risque de biais de sélection (risque faible; moyen ou élevé) a été porté en fonction des critères suivants :

- Choix de la population de base : mode de sélection adéquat (F); questionnable (M); non adéquat (É);
- Choix des groupes de comparaison : mode de sélection adéquat (F); questionnable (M); non adéquat (É);
- Taux de participation dans les études d'observation : 80 % (F); 60-79 % (M); < 60 % (É). Le calcul du taux de participation ne s'appliquait pas aux études de registres et de séroconversions. On a plutôt estimé qualitativement la représentativité des sujets à l'étude par rapport à la population de référence (F à É).

Biais d'information (issue de santé)

Un jugement global sur le risque de biais d'information lié à l'issue de santé (risque faible; moyen ou élevé) a été porté en fonction l'évaluation des éléments suivants :

- Définition : spécifique (F); non spécifique (É);
- Mesure : dossiers ou registres (F); questionnaires aux mères (É).

Biais d'information (exposition)

Les critères détaillés qui s'appliquent normalement dans l'analyse « classique » des études en milieu de travail ne s'appliquaient pas ici. Un jugement global sur le risque de biais d'information lié à l'exposition à l'influenza (risque faible; moyen ou élevé) a été porté, en fonction des éléments suivants :

- Définition : études de séroconversion (F); CAI, selon les codes de la Classification internationale des maladies (CIM) et la prise en considération de l'aspect saisonnier (M); SAG (É);
- Mesure : dossiers ou registres (F); questionnaires aux mères (É).

Biais de confusion pour les facteurs personnels

La méthode utilisée pour juger si le risque de biais de confusion est faible, modéré ou élevé s'inspire des critères de Croteau (en préparation, version Avril 2009) et s'établit par le dénombrement des facteurs de confusion personnels qui ont été pris en compte pour chaque issue défavorable de grossesse) :

Pour un facteur donné, le contrôle de la confusion est considéré adéquat si (1) le résultat était ajusté pour ce facteur; (2) le facteur n'était pas lié avec l'effet sur la grossesse dans les données; (3) l'auteur indiquait que le facteur n'entraînait pas de confusion; ou (4) la valeur du facteur était la même pour tous les sujets de l'étude, par exemple par restriction au niveau des critères d'inclusion.

Il est reconnu que plusieurs facteurs personnels peuvent affecter les risques d'effets défavorables sur la grossesse. Les facteurs ou groupes de facteurs retenus sont : (1) l'âge maternel, (2) l'histoire obstétricale (mesurée par la parité, la gravidité ou un antécédent de résultat de grossesse défavorable, ex. : AS, AAT, FPN), (3) le niveau socioéconomique (mesuré par la classe sociale, le revenu ou la scolarité), (4) la stature de la mère (mesurée par la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) ou le poids pré-gravidique), (5) le tabagisme, (6) la consommation d'alcool, de drogues ou de médicaments, (7) les maladies maternelles chroniques (diabète, hypertension artérielle, maladies auto-immunes, autres), (8) la présence d'AC, (9) la prise d'acide folique (pour les anomalies de fermeture du tube neural) et (10) certaines infections (infections virales, chorio-amnionite). Selon l'effet sur la grossesse étudié, différents facteurs personnels ou groupe de facteurs peuvent entraîner de la confusion (Croteau, en préparation, version Avril 2009, p. 7).

Facteurs pouvant entraîner de la confusion selon l'effet étudié	Effets sur la grossesse					
	AS	MN	AC	AAT	FPN	IPAG
Âge maternel	✓		✓	✓	✓	✓
Histoire obstétricale	✓	✓		✓	✓	✓
Niveau socio-économique				✓	✓	✓
Stature de la mère		✓	✓	✓	✓	✓
Tabagisme	✓		✓	✓	✓	✓
Consommation d'alcool, de drogues ou de médicaments	✓	✓	✓		✓	✓
Maladies maternelles chroniques	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Présence d'anomalie congénitale	✓	✓			✓	✓
Prise d'acide folique			✓			
Certaines infections	✓	✓	✓	✓	✓	

Source : Croteau, en préparation, version Avril 2009.

L'attribution de la cote de risque de biais de confusion s'est faite selon la grille suivante :

Effets sur la grossesse	Nombre de facteurs ayant fait l'objet d'un contrôle de la confusion					
	0/7	1/7	2/7	3-4/7	5/7	6-7/7
AS	0/7	1/7	2/7	3-4/7	5/7	6-7/7
MN	0/6	1/6	2/6	3/6	4-5/6	6/6
AC	0/7	1/7	2/7	3-4/7	5/7	6-7/7
AAT	0/7	1/7	2/7	3-4/7	5/7	6-7/7
FPN	0/9	1-4*/9	5-9*/9	1-3**/9	4-6**/9	7-9**/9
IPAG	0/8	1-3*/8	4-8*/8	1-3**/8	4-6**/8	7-8**/8
Risque de biais	élevé		modéré		faible	

* excluant le tabagisme.

** incluant le tabagisme.

Source : Croteau, en préparation, version Avril 2009.

1.2.2.2 Validité externe

La validité externe a été jugée élevée, moyenne ou faible, selon la comparabilité du pays d'étude en ce qui concerne les conditions socio-économiques et les conditions saisonnières.

1.2.2.3 Puissance statistique

La puissance statistique des études a été évaluée en examinant le nombre de sujets à l'étude, la signification statistique des résultats et les intervalles de confiance des mesures d'associations. Une cote de puissance élevée, moyenne ou faible a été établie sur la base de ces éléments, par consensus entre les trois analystes.

1.2.2.4 Type de mesure de l'exposition à l'influenza

Pour chaque dyade, la nature de la mesure de l'exposition à l'influenza qui a été évaluée dans la section « Biais d'information (exposition) » est rapportée dans une colonne du tableau 5 à titre de référence. La mesure est jugée élevée, moyenne ou faible si elle correspond respectivement aux types de mesures de l'exposition à l'influenza suivants : confirmation par la sérologie (séroconversions); CAI (codes CIM pertinents aux registres médicaux); et SAG.

1.3 SECTION « RISQUE D'ACQUISITION DE L'INFLUENZA EN MILIEU DE TRAVAIL »

Une recherche bibliographique a été faite pour documenter le risque attribuable d'infection à l'influenza au milieu de travail. Sur PubMed, les études épidémiologiques publiées entre 1980 et septembre 2008 ont été recherchées en utilisant des mots-clés portant sur le travail : *work, occupation, job*, avec diverses troncatures; ainsi que des mots-clés sur certains milieux de travail : *care; health care; nurse; teacher, school; day care*, avec diverses troncatures également. Des mots-clés supplémentaires ont aussi été utilisés : *attack rate; absenteeism*. Ces mots-clés ont été croisés avec *influenza* et *flu*. L'examen des *Related articles* sur PubMed a également été fait.

Étant donné qu'aucune étude épidémiologique avec groupes de comparaison n'a été trouvée, seul un résumé des études descriptives repérées sera fait. Les descriptions et les résultats des études sont présentés dans un tableau synthèse (tableau B) à l'Annexe 1.

Finalement, la notion de « groupes à risque », a été examinée, en portant une attention particulière aux groupes professionnels, dans les publications récentes sur la vaccination. Les documents suivants ont été consultés : les publications du Comité consultatif national de l'immunisation (2007, 2008), celles du ministère de la Santé et des Services sociaux (2008a), celles du Comité sur l'immunisation du Québec (2007) et enfin, les documents des CDC (Smith et coll., 2006; Fiore et coll., 2007, 2008).

2 RÉSULTATS

2.1 GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLUENZA DANS LE CONTEXTE DU RISQUE POUR LA TRAVAILLEUSE ENCEINTE EN PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE SAISONNIÈRE D'INFLUENZA

Les questions initiales posées par les médecins du CMPH-PMSD portaient sur la définition de l'épidémie, sur l'incidence des cas en dehors de la période d'épidémie annuelle, sur les infections symptomatiques et asymptomatiques, sur les populations et les groupes professionnels à risque, et enfin sur la vaccination. Cette section comporte une brève définition de l'épidémie ainsi que des indicateurs de l'activité de l'influenza (incluant le tableau clinique symptomatique et le syndrome d'allure grippale) et de l'infection asymptomatique. La question sur la vaccination est sommairement couverte, (indications vaccinales et efficacité du vaccin), en mettant l'emphase sur ce qui nous semblait pertinent à la femme enceinte ou au travail. Quant au concept de groupes à risque en milieu professionnel, il est abordé, mais il sera couvert de façon plus détaillée dans la section sur le risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail.

2.1.1 Définition de l'épidémie

L'épidémie saisonnière d'influenza est une éclosion annuelle de cas dans un territoire localisé. Dans l'hémisphère nord, la saison épidémique débute généralement à la fin de l'automne et dure jusqu'au printemps. En comparaison, la pandémie se caractérise par la dissémination rapide, à travers le monde, d'une nouvelle souche de virus, contre laquelle la population n'a aucune immunité, expliquant une morbidité et une mortalité plus élevées que lors d'une épidémie saisonnière. Cette nouvelle souche est le résultat d'une mutation majeure du virus. Une pandémie peut survenir à n'importe quel moment de l'année. Le phénomène survient de façon plus ou moins cyclique, au fil des années.

2.1.2 Surveillance de l'influenza

2.1.2.1 Données déclarées par les laboratoires sentinelles

Au Québec, il n'y a pas de données sur l'incidence des infections par le virus de l'influenza. Toutefois, nous disposons du nombre de cas d'influenza déclarés par des laboratoires sentinelles au Laboratoire de santé publique du Québec³. Ces données sont aussi transmises au niveau canadien.

Les données déclarées par des laboratoires sentinelles représentent le nombre de patients ayant eu un résultat positif à une épreuve diagnostique recherchant le virus de l'influenza ainsi que d'autres virus respiratoires saisonniers. Les épreuves effectuées sont la culture virale, la détection antigénique et le test d'amplification d'acides nucléiques. Les résultats obtenus sont précis quant à l'agent infectieux en présence, mais ne représentent qu'un sous-ensemble de cas de la population infectée, puisqu'un test n'est pas demandé systématiquement pour tous les patients avec une symptomatologie suggestive d'influenza et parce que ce ne sont pas tous les laboratoires du Québec qui participent au réseau de sentinelles.

³ <http://www.inspq.qc.ca/lspq/>; <http://www.inspq.qc.ca/dossiers/influenza/surveillance/>.

En 2007-2008, 31 947 analyses de laboratoire ont été réalisées (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008b). De ce nombre, 3 399 tests (11 % en moyenne pour l'année) se sont avérés positifs pour l'influenza A ou B. Lors d'une période de surveillance, la proportion de tests positifs s'élève en cours de saison, pour atteindre 20 à 25 % en période de pointe épidémique.

2.1.2.2 Surveillance des éclosions

Au niveau canadien, on dispose de définitions des éclosions dans les écoles et les lieux de résidence institutionnels.

Une éclosion est ainsi définie par l'Agence de la santé publique du Canada⁴ :

- Pour les écoles et les milieux de travail : taux d'absentéisme de plus de 10 % pour une journée donnée et apparemment attribuable à un syndrome grippal.
- Pour les lieux de résidence institutionnels : deux cas ou plus de syndrome grippal sur une période de 7 jours, dont au moins un cas confirmé par un laboratoire. Lorsqu'une éclosion est observée dans un établissement, elle devrait être signalée en moins de 24 heures.

Il n'y a toutefois pas de surveillance **systématique** des éclosions en milieu de travail et dans les écoles.

Les éclosions déclarées contribuent au « niveau d'activité grippale » suivi au niveau national et rapporté sur le site Internet de l'Agence de la santé publique du Canada.

2.1.2.3 Indice d'activité grippale

L'indice d'activité grippale est un indicateur de l'évolution de l'épidémie utilisé au Québec (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008c). Il est établi à partir :

- Du nombre et du pourcentage de tests positifs pour l'influenza rapportés par les laboratoires sentinelles;
- Du pourcentage d'appels pour un syndrome d'allure grippale (SAG) reçus les dimanches aux services Info-Santé;
- Du pourcentage de consultations pour un SAG dans les centres de santé des régions sociosanitaires 17 (Nunavik) et 18 (Terres-Cries-de-la-Baie-James);
- Du nombre de consultations pour un SAG à l'urgence de l'hôpital Sainte-Justine;
- Du nombre d'éclosions d'influenza en centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD).

En cours de saison de surveillance, on caractérise l'indice d'activité grippale comme nul, faible, modéré, élevé, ou très élevé. L'indice d'activité grippale au Québec peut être suivi sur le site Internet du ministère de la Santé et des Services sociaux⁵. Le site Internet Fluwatch⁶ de l'Agence de la santé publique du Canada permet également de suivre l'évolution

⁴ <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/def08-09-fra.php>.

⁵ http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/influenza/index.php?indice_activite_grippale.

⁶ <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php>.

hebdomadaire de l'épidémie d'influenza pour chaque province et pour l'ensemble du Canada.

2.1.3 Indicateurs de l'infection ou de l'exposition à l'influenza utilisés dans les études épidémiologiques

Dans les études épidémiologiques sur l'influenza, on distingue celles qui procèdent à une confirmation de l'influenza par les épreuves de laboratoires de celles qui utilisent d'autres indicateurs pour estimer l'exposition à l'influenza ou la présence de l'infection.

2.1.3.1 Études avec confirmation de l'influenza par les laboratoires

Les études épidémiologiques avec confirmation de l'influenza par les laboratoires ont l'avantage de fournir une preuve objective de l'infection au virus. Les tests et leurs limites sont décrits dans le document de l'Institut national de santé publique du Québec (2006), portant sur les lignes directrices d'utilisation. Dans une étude épidémiologique, le test utilisé pourra toutefois différer de celui qui est recommandé dans un contexte de pratique médicale courante. La sérologie et les tests de détection d'antigènes par immunofluorescence sont quelquefois utilisés dans ce type d'études. La sensibilité de cette technique serait de l'ordre de 70-100 % et sa spécificité de 80-100 %. En ce qui concerne la sérologie, selon le devis adopté dans les études épidémiologiques, des prélèvements biologiques sériés avant la grossesse (ou en tout début de grossesse), ainsi qu'au moment de l'accouchement, seront nécessaires pour conclure à une séroconversion. Dans les études sur l'acquisition de l'influenza par d'autres types de clientèles (ex. : chez des travailleurs en cours de saison épidémique), des sérologies sériées seront également nécessaires.

2.1.3.2 Études sans confirmation de l'influenza par les laboratoires

Lorsqu'ils n'ont pas recours à la confirmation de l'influenza par les laboratoires, les auteurs utilisent des définitions nosologiques qui leur serviront d'indicateur de l'influenza. C'est le cas des études faites à partir de registres médicaux ou de certaines études de cas-témoins. À partir d'une liste de diagnostics ou d'évènements présélectionnés dans une table de codification (ex : CIM), les auteurs en vérifient l'occurrence dans les diagnostics primaires ou secondaires apparaissant sur les sommaires d'hospitalisation ou de consultation médicale des femmes.

Les indicateurs d'exposition ou d'infection à l'influenza varient d'un auteur à l'autre et ne sont pas tous d'égale qualité. Le détail en sera présenté dans la description de chaque étude. Dans les études épidémiologiques faites à l'aide de questionnaires, le tableau clinique est souvent utilisé. Les personnes infectées à l'influenza présentent généralement des symptômes des voies respiratoires supérieures (toux, mal de gorge) et des symptômes systémiques (atteinte de l'état général, fièvre élevée, frissons, céphalées, myalgies). Ce tableau clinique est variable selon les individus et selon la virulence des souches de l'influenza en circulation, et il peut cependant ressembler à celui qui accompagne plusieurs autres infections des voies respiratoires. De nombreuses études se basent sur la présence concomitante de certains symptômes indicatifs de l'infection à influenza. Ainsi, l'utilisation du

terme « syndrome d'allure grippale » (SAG)⁷ est fréquente dans les études, par contre, sa définition varie considérablement selon les auteurs.

Plusieurs chercheurs ont tenté de valider diverses définitions du SAG comme indicateurs de l'influenza. Dans une publication des CDC, Smith et coll. (2006) rapportent une sensibilité diagnostique de l'association de symptômes de « toux accompagnée de fièvre » de 63 % à 78 %, selon les études, et une spécificité de l'ordre de 55 % à 71 %, et ce, en comparaison avec les résultats de cultures virales d'influenza. Cowling et coll. (2008a) rapportent une sensibilité de 48 % à 57 % et une spécificité de 81 % à 97 % de trois définitions de SAG, incluant celle des CDC, en comparaison avec la confirmation par des épreuves de laboratoires.

Dans une étude de cas-témoins faite entre 2000 et 2003 aux Pays-Bas chez une population de patients composée de nourrissons, d'enfants et d'adultes de moins de 75 ans, ayant consulté en clinique de médecine familiale, Van Gageldonk-Lafeber et coll. (2005) ont effectué une identification virale sérologique chez 166 patients qui se présentaient avec un SAG⁸ et chez 376 patients avec une infection aiguë des voies respiratoires (IAVR) ne répondant pas aux critères de SAG, ainsi que chez 541 patients témoins s'étant présentés pour d'autres motifs cliniques. Chez 41,6 % des personnes avec SAG, le virus de l'influenza A était identifié sérologiquement (8,4 % pour l'influenza B). Chez 30,1 % des personnes avec SAG, on identifiait du rhinovirus, et 12,1 % des cas de SAG étaient infectés par d'autres virus. Chez 4,5 % des patients avec IAVR ne répondant pas aux critères de SAG, le virus de l'influenza A était identifié (également 4,5 % pour l'influenza B). Une sérologie positive pour l'influenza A était observée chez trois témoins qui n'avaient pas de problèmes respiratoires et qui s'étaient présentés pour d'autres motifs (0,6 %).

Une étude par Tuyishime et coll. (2003) a été menée auprès de 517 femmes qui venaient d'accoucher dans un hôpital universitaire canadien. Les chercheurs disposaient de sérums en début de grossesse et en post-partum pour 152 femmes non vaccinées contre l'influenza. Les auteurs ont rapporté une séroconversion pour l'influenza A chez 10 femmes (7 %) en cours de grossesse. Le taux de séroconversion a été plus élevé ($p < 0,01$) chez les femmes ayant présenté au moins un épisode de SAG avec fièvre⁹ (18 % de séroconversion) que chez celles ayant eu un épisode et plus de SAG sans fièvre (5 % de séroconversion). Il n'y a eu aucune séroconversion chez les 56 femmes n'ayant pas présenté de SAG. L'étude de

⁷ SAG est la traduction du terme *influenza-like illnesses* (ILI) ou *flu* fréquemment utilisés dans les études.

⁸ Définitions utilisées dans l'étude :

SAG (ILI : *influenza-like illnesses*) : maladie de survenue rapide, stade de prodrome, 3-4 jours; associée à au moins un des symptômes suivants : toux, rhinite, mal de gorge, céphalée frontale, douleur rétro sternale ou myalgie.

IVRS (ARTI : *acute respiratory tract infections*) : patient qui ne répond pas aux critères de SAG précédents, mais présentait au moins l'un des symptômes suivants : toux, rhinite, mal de gorge.

Témoins : patients qui s'étaient présentés aux mêmes cliniques qui n'avaient pas d'antécédent respiratoire depuis les 2 dernières semaines ou plus; n'étaient pas des contacts proches de patients avec SAG ou IVRS; n'avaient pas utilisé d'antiviraux ou d'antibiotiques dans les 2 dernières semaines.

⁹ Définition du SAG dans l'étude :

au moins 2 des symptômes suivants : fièvre (mesurée ou non), toux, myalgie, céphalée, mal de gorge, et/ou congestion nasale.

séroconversion pour l'influenza B n'a pas été faite, car cette souche n'était pas en circulation dans la région pendant la période d'étude.

Dans une étude descriptive effectuée à la fin d'une saison d'influenza d'activité faible¹⁰, Elder et coll. (1996) ont étudié l'association entre des épisodes de problèmes respiratoires rapportés à un questionnaire en fin de saison chez 518 travailleurs de la santé et leur séroconversion pour l'influenza A ou B. Des sérums pré saisonniers étaient disponibles en raison d'un programme de surveillance de l'hépatite B. Une séroconversion a été observée chez 120 travailleurs de la santé. Les auteurs observent qu'une séroconversion n'est survenue que chez 49 des 161 travailleurs de la santé (30 %) qui avaient répondu avoir fait un épisode d'influenza.

Une étude descriptive menée au Brésil par Bellei et coll. (2007a) a tenté d'objectiver l'infection à l'influenza par des épreuves de détection antigénique¹¹ chez 203 travailleurs de la santé ayant consulté pour un SAG¹² à leur centre de santé, lors de 3 saisons épidémiques (entre juin 2001 et septembre 2003). Il n'y a pas de groupe de comparaison dans cette étude et les auteurs n'ont pas pris en compte le statut vaccinal des sujets dans les analyses (19 % des travailleurs de la santé). Le virus de l'influenza a été identifié dans les sécrétions nasales de 22 (12,3 %) sujets rapportant un SAG, et du rhinovirus était trouvé chez 63 (37,7 %) sujets exempts d'influenza. Un SAG avait été le motif de consultation chez 84 % des personnes avec confirmation de l'influenza, mais également chez 49,5 % des cas confirmés de rhinovirus.

En résumé, le terme « SAG » représente un ensemble hétérogène de signes et de symptômes. Le terme s'avère peu spécifique pour identifier une infection confirmée à l'influenza. Dans les études épidémiologiques, l'utilisation du SAG comme indicateur de l'infection à l'influenza pourra résulter en des erreurs de classification. La valeur prédictive positive du SAG sera meilleure en période épidémique de l'influenza, étant donné l'augmentation de la prévalence du virus dans la population. Au Québec, en période épidémique de l'influenza où le SAG est un motif courant de consultation, 20 à 25 % des épreuves de détection faites par les laboratoires sentinelles sont positives pour l'influenza.

2.1.4 Infection asymptomatique à l'influenza

Les porteurs d'influenza peuvent être asymptomatiques : soit qu'ils sont dans la phase qui précède d'un à quatre jours l'apparition des symptômes, ou encore, ils sont des porteurs qui demeureront asymptomatiques pendant l'infection. L'incidence des cas asymptomatiques en période d'épidémie n'est pas connue et il est probable qu'elle varie chaque année, selon la virulence des souches en circulation et selon l'immunité de la population.

¹⁰ « *Mild epidemic season* ».

¹¹ Test par immunofluorescence directe de recherche du virus de l'influenza A et B; para influenza, adénovirus et virus respiratoire syncytial.

¹² Définition du SAG dans l'étude : fièvre (mesurée ou non) et au moins un symptôme respiratoire (toux, mal de gorge ou congestion nasale) et au moins un symptôme d'atteinte de l'état général (céphalée, atteinte de l'état général, myalgie, sudations, frissons ou fatigue).

Une étude écossaise de Elder et coll. (1996) menée chez 120 travailleurs de la santé ayant eu une séroconversion pour l'influenza A ou B en fin de saison épidémique, met en évidence que 27 % d'entre eux rapportaient n'avoir fait aucune infection des voies respiratoires en cours de saison.

Dans la littérature scientifique, il y a peu de données sur la contagiosité des cas asymptomatiques d'influenza. Une étude de cas rapporte une éclosion de l'influenza saisonnière à partir d'un travailleur apparemment asymptomatique, et la transmission du virus aurait pu se faire par le partage de boissons entre les coéquipiers de ce travailleur (Sheat, in World Health Organization Writing Group, 2006b).

Dans la pratique médicale courante, on considère la phase précédant les symptômes comme une période de contagion potentielle, en raison de l'excrétion virale observée dans certaines études. Les adultes pourraient sécréter le virus 1 jour avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 5 jours après l'installation de la maladie (jusqu'à 7 jours chez les enfants) (Nicholson; Heymann *in* Institut national de santé publique, 2007). Une modélisation mathématique permet d'explorer l'hypothèse d'une transmission possible par les personnes asymptomatiques (Fraser in Eccles, 2004). Toutefois, il semble que l'excrétion virale se fasse à des concentrations beaucoup plus faibles que chez les sujets symptomatiques (World Health Organization Writing Group, 2006b).

Le mode de transmission privilégié de l'influenza étant l'échange de sécrétions infectées par la toux ou les éternuements, Eccles (2005) et Nicoll (2005) concluent qu'il est peu probable que la transmission du virus soit très efficace en l'absence complète de symptômes chez la personne infectée.

2.1.5 Vaccination

Le Protocole d'immunisation du Québec (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008a)¹³ publie chaque année une mise à jour sur le vaccin contre l'influenza, où sont décrites la composition, les indications vaccinales et les données sur l'efficacité de la vaccination. Nous ne rapportons que quelques éléments pertinents à la femme enceinte ou au milieu du travail.

2.1.5.1 Indications

Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes qui ont un risque élevé de complications médicales personnelles (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008a). Il est également indiqué de vacciner les femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza ainsi que tous leurs contacts domiciliaires, si leur accouchement est prévu en saison de l'influenza, et ce, dans le but de prévenir la transmission de l'influenza au nouveau-né.

¹³ La dernière version peut être consultée sur le site Internet du ministère : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/ff52dbec0b2ed788852566de004c8584/a61341010d1b912885256e82006cc1bc?OpenDocument>.

On recommande la vaccination des travailleurs qui, dans leur milieu professionnel, sont susceptibles de transmettre l'infection à des clientèles vulnérables ou qui sont appelés à rendre des services essentiels dans la communauté. Cette recommandation est également faite par les CDC d'Atlanta (Fiore et coll., 2007, 2008) et par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (World Health Organization Writing Group, 2006a, b). Aucun groupe de travailleurs n'est ciblé par ces organismes sur la base d'un risque d'acquisition professionnelle de l'influenza saisonnière.

2.1.5.2 Efficacité du vaccin

L'efficacité du vaccin contre l'influenza dépend du degré de concordance entre les souches de virion utilisées dans le vaccin et les souches de l'influenza en circulation. (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008a; Comité consultatif national de l'immunisation, 2008). L'efficacité varie également selon l'âge et la compétence immunitaire de la personne vaccinée. Chez une personne âgée de moins de 65 ans en bonne santé, lorsque la correspondance antigénique du vaccin est adéquate, la vaccination a une efficacité de 70 à 90 %. Chez les personnes plus âgées, l'efficacité est moindre. Chez des enfants de 6 à 21 mois sans facteurs de risque personnels pour l'influenza, une étude réalisée durant la saison d'influenza 2003-2004 a montré une efficacité de 62 % à 82 % contre le syndrome grippal si deux doses avaient été administrées. Les données d'efficacité chez les nourrissons sont plus limitées (Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2008a).

Les données des études de cohorte sur l'efficacité de la vaccination des femmes enceintes en santé sont rares et peu concluantes (Skowronski et De Serres, 2009). Un premier essai randomisé a été publié récemment par Zaman, et coll. (2008). L'étude, faite au Bangladesh auprès de 340 femmes enceintes au 3^e trimestre de grossesse, a mis en évidence une réduction du taux de maladies respiratoires fébriles de 36 % [4 % – 57 %] chez les femmes vaccinées. Le vaccin chez les mères a réduit de 63 % [5 % – 85 %] les cas d'influenza prouvés par les éprouves de laboratoire chez les nouveau-nés.

Dans les études consultées pour ce document, la couverture vaccinale des femmes enceintes, lorsqu'elle était rapportée, était faible, en particulier dans les études plus anciennes (moins de 1 % dans l'étude de Neuzil et coll., 1998). Malgré les recommandations récentes aux États-Unis, la couverture vaccinale ne représente que 12 à 13 % des femmes enceintes en 2006 et 2007 (Fiore et coll., 2008). Les études ne semblent pas mettre en évidence d'effets indésirables du vaccin inactivé contre l'influenza pour la femme enceinte (Comité consultatif national de l'immunisation, 2008), mais il subsiste une controverse sur la sécurité du vaccin, notamment au premier trimestre de grossesse (Skowronski et De Serres, 2009).

2.2 RISQUE DE L'INFLUENZA POUR LA FEMME ENCEINTE ET POUR L'ENFANT À NAÎTRE

2.2.1 Risque pour la santé maternelle

Huit publications sur le risque de l'influenza pour la santé de la femme enceinte sont présentées dans cette section. Les principaux indicateurs de l'influenza utilisés par les auteurs ont été : les consultations médicales, les hospitalisations et la mortalité. Aucune

étude épidémiologique n'a eu recours à une confirmation de l'influenza par les laboratoires¹⁴. Les études consultées se sont basées sur des registres médicaux et sur des problèmes respiratoires survenus en période d'influenza consignés dans les sommaires de consultation médicale et d'hospitalisation¹⁵ des femmes. Pour définir des conditions attribuées à l'influenza (CAI) à étudier, les chercheurs ont présélectionné des diagnostics ou ont ciblé des classes de diagnostics et de sous diagnostics à partir des tables de codification de la CIM.

Pour des raisons décrites plus haut, nous nous sommes intéressés aux études chez les femmes n'ayant pas de facteurs de risque personnels pour l'influenza. Cinq publications ont été repérées (Cox et coll., 2006; Dodds et coll., 2007; Lindsay et coll., 2006; Neuzil et coll., 1998; Schanzer et coll., 2007). Trois autres groupes de chercheurs (Hartert et coll., 2003; Mullooly et coll., 1986; Tuyishime et coll., 2003) n'ont pas exclu les femmes ayant des facteurs de risque personnels pour l'influenza et ils n'ont pas stratifié ni ajusté leurs résultats pour cette variable. Le biais introduit dans ces études, (surestimation de l'effet observé), justifie le fait que nous présentons séparément leurs résultats.

Il faut rappeler que dans les études consultées, le taux de vaccination des femmes était rarement mentionné. Lorsqu'il était décrit, ce taux était faible (moins de 1 % dans Neuzil et coll., 1998).

2.2.1.1 Consultations médicales

Études chez les femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza

Deux publications rapportent les consultations médicales chez les femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza. Une étude de registre de Lindsay et coll. (2006) a comparé les variations saisonnières des consultations médicales pour problèmes respiratoires de 8 323 femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza ayant eu une grossesse de plus de 20 semaines entre juin 1992 et décembre 1997, suivies dans un Health Maintenance Organization de l'état de Washington. À partir des données du registre depuis 1991, 686 évènements respiratoires ont été dénombrés (8 % des femmes). Les taux de consultation médicale en semaines épidémiques et non épidémiques sont présentés au tableau 1. Les taux de consultation médicale étaient plus élevés chez les femmes enceintes que chez les femmes en post-partum et ces taux ont été plus élevés lors des semaines épidémiques pour les deux groupes de femmes. Une analyse de régression logistique évaluant l'association entre les consultations médicales et l'activité hebdomadaire de l'influenza révèle qu'après ajustement pour les autres virus respiratoires saisonniers, le rapport de cotes ajusté (RC_a) de consultations médicales associé à l'activité de l'influenza s'établit à 1,12 [0,79 – 1,59] au 1^{er} trimestre, à 1,30 [0,97 – 1,73] au 2^e trimestre, et devient statistiquement significatif (1,84 [1,31 – 2,59]) au 3^e trimestre de grossesse ainsi que durant la période du post-partum (2,28 [1,42 – 3,68]).

¹⁴ L'étude de Tuyishime et coll. (2003) comportait un volet de confirmation sérologique des SAG (discuté à la section précédente), mais les sérologies disponibles étaient peu nombreuses et les auteurs ne les ont pas utilisées pour les calculs des consultations médicales et des hospitalisations attribuables à l'influenza chez les femmes enceintes.

¹⁵ Nous avons utilisé le terme « étude de registre » qui nous semblait plus juste que la traduction du terme *Retrospective cohort study*, fréquemment utilisé par les auteurs.

Une étude de registre de Dodds et coll. (2007) répertoriait toutes les naissances de plus de 500 g ou de plus de 20 semaines de la Nouvelle-Écosse entre 1990 et 2002 (*Nova Scotia Atlee Perinatal Database*). La cohorte de mères étudiée par Dodds et coll. comportait 134 188 femmes âgées de 20 à 34 ans et 12 % de femmes bénéficiant d'une assistance sociale. Les auteurs se sont intéressés aux consultations médicales et aux hospitalisations (résultats discutés plus loin) pour problèmes respiratoires¹⁶ survenues en saison d'influenza¹⁷, chez des femmes en cours de grossesse et chez ces femmes l'année précédente (groupe de comparaison). Les taux de consultation médicale n'étaient pas plus élevés pendant la grossesse que l'année précédente et ils s'établissaient à environ 500 par 10 000 femmes-mois (tableau 1). Les rapports de taux (RT) comparant chaque trimestre de la grossesse avec l'année précédente étaient, respectivement, de 0,9 [0,9 - 1,0]; de 1,0 [1,0 - 1,0] et de 0,9 [0,9 - 1,0] aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres de grossesse.

Tableau 1. Taux de consultation médicale pour problèmes respiratoires selon l'état gravidique des femmes et selon l'activité de l'influenza

	Lindsay et coll. (2006) Période d'étude : 1991-1997		Dodds et coll. (2007) Période d'étude : 1990-2002
	Taux* Par 10 000 femmes-semaines		Taux Par 10 000 femmes-mois
	Semaines non épidémiques	Semaines épidémiques	Saison épidémique** (nombre)
Femmes enceintes			
Premier trimestre	22,7	28,4	486,7 (4 490)
Deuxième trimestre	22,7	32,5	506,8 (5 089)
Troisième trimestre	13,9	28,0	473,2 (4 889)
Femmes durant l'année précédant la grossesse	–	–	512,6 (17 560)
Femmes en post-partum	7,3	18,3	–

* Nombre d'évènements non rapporté par Lindsay et coll., 2006 et non calculable. Total de 686 évènements pour la période d'étude. Le taux par 10 000 femmes-mois peut être estimé à approximativement 4,3 fois le taux par 10 000 femmes-semaines.

** Pas de différence entre les trois trimestres de grossesse. Voir texte.

¹⁶ CAI ayant motivé une consultation médicale dans cette étude : plus d'une trentaine de diagnostics de problèmes respiratoires sélectionnés dans la CIM version 9.

¹⁷ Saison d'influenza : définie à partir des données du ministère de la Santé de la Nouvelle-Écosse. À partir du moment où au moins deux isolats ou plus ont été positifs pendant deux semaines consécutives ou trois isolats positifs durant une même semaine; se terminait quand il n'y avait aucun isolat positif pendant deux semaines consécutives;

Saison peri-influenza : du 1^{er} novembre jusqu'à la 1^{re} semaine de saison d'influenza et les deux semaines suivant la fin de la saison d'influenza;

Saison non-influenza : le reste de l'année.

Études où les auteurs n'ont pas exclu les femmes ayant des facteurs de risque personnels pour l'influenza

En 1986, une étude de registre a été menée par Mullooly et coll. (1986) auprès de 4 666 femmes enceintes couvertes par le régime privé d'assurance-santé *Kayser Permanente* en Oregon (États-Unis), entre 1975 et 1979. Les auteurs ne précisent pas si ces femmes étaient porteuses ou non de facteurs de risque personnels pour l'influenza. En comparant les taux de consultation médicale pour CAI¹⁸ des quatre années épidémiques (1975, 1976, 1978 et 1979) avec ceux d'une année non épidémique (1977), les auteurs calculent un risque attribuable (RA) à l'influenza (excès de taux de consultation en saison épidémique) de 23,7 (erreur-type (ET) = 8,1) par 1 000 femmes-60 jours chez les femmes enceintes et de 10,2 (ET = 3,4) par 1 000 femmes-60 jours chez les femmes non enceintes. La différence entre ces 2 groupes de femmes s'établit à 13,5 (ET = 8,8) ($p = 0,063$) pour toutes les années épidémiques combinées. Chez les femmes enceintes, le RA à l'influenza est dû essentiellement à la contribution de l'excès de taux de l'année épidémique 1978. Chez les femmes non enceintes, le RA à l'influenza est dû essentiellement à la contribution de l'excès de taux des années épidémiques 1975 et 1976.

Dans une étude rétrospective menée auprès de 517 femmes venant d'accoucher dans un hôpital universitaire canadien, Tuyishime et coll. (2003), dénombrent 331 femmes rapportant par questionnaire 464 épisodes de SAG¹⁹ avec ou sans fièvre en saison d'influenza. Ces femmes pouvaient être porteuses ou non de facteurs de risque personnels pour l'influenza. Par exemple, 9 % des femmes présentaient un antécédent de maladie pulmonaire chronique, le plus souvent de l'asthme et 30 % étaient fumeuses. Les résultats ne sont pas stratifiés pour ces facteurs. Pour l'ensemble des femmes, 55 % de celles qui rapportaient un SAG avaient eu au moins une consultation médicale.

2.2.1.2 Hospitalisations

Plusieurs études sont fréquemment citées pour leurs taux d'hospitalisation attribuables à l'influenza chez les femmes enceintes et chez les femmes non enceintes en âge de procréer (Neuzil et coll., 1998; Hartert et coll., 2003; Tuyishime et coll., 2003; Dodds et coll., 2007; Schanzer et coll., 2007). Les taux d'hospitalisation sont présentés au tableau 2. Ils seront discutés plus en détail dans la description de chaque étude. Les taux qui nous intéressent particulièrement sont ceux des femmes sans facteurs de risque pour l'influenza, bien que des données pour des femmes ayant des facteurs de risque personnels pour l'influenza figurent également au tableau, à titre de comparaison.

¹⁸ Définition d'une CAI dans cette étude : maladies respiratoires selon la CIM version 7 incluant les infections respiratoires aiguës (nasopharyngite, sinusite, amygdalite et autres infections), influenza et pneumonie; symptômes consignés au dossier (rhinorrhée, congestion nasale, toux, douleur thoracique, fièvre, myalgie, douleurs articulaires et autres signes de l'atteinte générale).

La saison d'influenza dans la région étudiée était définie par : les données locales (Portland) des CDC sur la morbidité et mortalité secondaires à l'influenza et les pneumonies; les données d'incidence sur les SAG et les cas prouvés d'influenza). Les saisons d'influenza duraient en moyenne 2 mois, d'où le choix des auteurs de rapporter les données par 1 000 femmes-60 jours.

¹⁹ Définition du SAG dans cette étude : fièvre (mesurée ou non), toux, myalgie, céphalée, mal de gorge, et/ou congestion nasale.

Au tableau 2, en raison de données insuffisantes dans les études, les taux d'hospitalisation n'ont pu être rapportés sur un dénominateur commun (ex : taux annuels). On peut cependant observer la variabilité des taux d'hospitalisation en fonction de l'état gravidique des femmes. D'une part, les taux sont plus élevés chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes. D'autre part, chez les femmes enceintes, on observe une augmentation des taux d'hospitalisation avec la progression de la grossesse. Les taux d'hospitalisation des femmes ayant des facteurs de risques personnels pour l'influenza sont invariablement plus élevés que ceux des femmes n'ayant pas de tels facteurs de risque.

Il existe également une variabilité des taux entre les études chez les femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza, par exemple, entre l'étude de Neuzil et coll. (1998) et l'étude de Dodds et coll. (2007). Cette variabilité de taux peut s'expliquer par les caractéristiques des populations étudiées, notamment en ce qui a trait à ses déterminants de santé généraux et des facteurs de confusion pour lesquels il a pu être impossible aux auteurs d'ajuster complètement les résultats, comme l'origine ethnique, le niveau socio-économique, le tabagisme, les autres habitudes de vie, les maladies chroniques et les antécédents obstétricaux. Les études seront décrites dans les sections suivantes.

Il faut noter que des auteurs rapportent que les taux d'hospitalisation et les durées d'hospitalisation rapportés par les études peuvent également être influencés par les habitudes et les contraintes des patientes et des cliniciens (Schanzer et coll., 2007), par la disponibilité des ressources médicales locales, de même que par les particularités des différents régimes d'assurance-santé (Hartert et coll., 2003). De plus, la fièvre élevée chez une femme enceinte, surtout si elle survient au 3^e trimestre de la grossesse, constitue une indication médicale d'investigation (Girard et coll., 2007) pouvant entraîner une observation en milieu hospitalier.

Tableau 2. Tableau synthèse des taux d'hospitalisation pour problèmes respiratoires attribuables à l'influenza chez des femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer

Références	Taux	Sujets
Femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza		
Dodds et coll. (2007)	1,4 par 10 000 femmes-mois	Femmes non enceintes
	2,4 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre
	3,0 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes au 2 ^e trimestre
	7,4 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes au 3 ^e trimestre
Neuzil et coll. (1998)	6,4 par 10 000 femmes-mois	Femmes non enceintes
	6,5 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre
	12,6 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes au 2 ^e trimestre
	21,7 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes au 3 ^e trimestre
	5,6 par 10 000 femmes-mois	Femmes en post-partum
Schanzer et coll. (2007)	6 par 100 000 femmes-années	Femmes non enceintes
	100 par 100 000 femmes-années	Femmes enceintes
Femmes avec facteurs de risque personnels pour l'influenza		
Dodds et coll. (2007)	5,7 par 10 000 femmes-mois	Femmes non enceintes avec 1 facteur de risque personnel
	16,3 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes avec 1 facteur de risque personnel au 1 ^{er} trimestre
	19,4 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes avec 1 facteur de risque personnel au 2 ^e trimestre
	44,9 par 10 000 femmes-mois	Femmes enceintes avec 1 facteur de risque personnel au 3 ^e trimestre
Hartert et coll. (2003)	1,2 pour 1000	Femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre non asthmatiques; pouvant avoir d'autres facteurs de risque personnels pour l'influenza
	2,1 pour 1000	Femmes enceintes au 2 ^e trimestre non asthmatiques; pouvant avoir d'autres facteurs de risque personnels pour l'influenza
	4,1 pour 1000	Femmes enceintes au 3 ^e trimestre non asthmatiques; pouvant avoir d'autres facteurs de risque personnels pour l'influenza
	33,8 pour 1000	Femmes enceintes asthmatiques au 1 ^{er} trimestre
	49,7 pour 1000	Femmes enceintes asthmatiques au 2 ^e trimestre
	90,4 pour 1000	Femmes enceintes asthmatiques au 3 ^e trimestre
Schanzer et coll. (2007)	110 pour 100 000 femmes-années	Femmes non enceintes asthmatiques
	450 pour 100 000 femmes-années	Femmes enceintes asthmatiques
	1 500 pour 100 000 femmes-années	Femmes enceintes avec autres problèmes respiratoires chroniques
Tuyishime et coll., 2003	0,9 %	Femmes enceintes avec et sans facteurs de risque personnels pour l'influenza

Études chez des femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza

Trois études ont porté sur les hospitalisations des femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza.

Une étude de registre a été menée par Neuzil et coll. (1998) au Tennessee (États-Unis). La cohorte étudiée par Neuzil et coll. était composée de femmes de 15 à 44 ans inscrites au registre d'assurance-santé *Medicaid* entre 1974 et 1993. Les femmes étaient majoritairement afro-américaines et de niveau socio-économique défavorisé (80 % des femmes bénéficiaient d'une assistance sociale). Une étude de cas-témoins dans le registre a évalué l'association entre la grossesse et l'hospitalisation pour problèmes respiratoires en saison d'influenza chez 4 369 femmes hospitalisées appariées à 21 845 témoins. Les auteurs définissent trois périodes dans l'année : une saison d'influenza, une période d'hiver sans activité significative de l'influenza (saison « peri-influenza ») et une période en saison chaude (saison « non-influenza »)²⁰.

Utilisant les femmes en post-partum comme groupe de référence, les auteurs rapportent les rapports de cotes ajustés (RC_a)²¹ des hospitalisations pour problèmes respiratoires de 1,06 [0,68 – 1,67] chez les femmes enceintes en début de grossesse. Le risque augmente progressivement en cours de grossesse, pour devenir statistiquement significatif entre la 21^e et la 26^e semaine de grossesse (RC_a de 2,52 [1,74 – 3,65]) et atteindre 4,67 [3,42 – 6,39] entre la 37^e et la 42^e semaine de grossesse. Ces données doivent être interprétées avec prudence, puisque les auteurs décrivent qu'aux autres périodes de l'année (saisons non-influenza et peri-influenza), les taux d'hospitalisation des femmes enceintes augmentent également avec la progression de la grossesse.

Pour l'ensemble des femmes de la cohorte, le risque attribuable (RA) à l'influenza a donc été examiné en fonction de l'activité virale saisonnière. Sur un total de 1 393 166 femmes-années suivies (femmes enceintes et non enceintes), 7 688 hospitalisations ou décès ont été observés. De ce nombre, en saison d'influenza, il y a eu respectivement 27, 54 et 143 hospitalisations et aucun décès chez les femmes enceintes aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres de grossesse, générant des taux d'hospitalisation de 6,5; 12,6 et 21,7 par 10 000 femmes-mois. Les données du tableau 3²² illustrent l'augmentation des taux d'hospitalisation pour tous les groupes de femmes d'une saison à l'autre. En toutes saisons, parmi les femmes enceintes, une progression est aussi observée en fonction du stade de la grossesse. Comparant la saison d'influenza à la saison peri-influenza, les auteurs calculent un RA à l'influenza des hospitalisations parmi les femmes enceintes qui devient significatif à partir du 2^e trimestre de la grossesse (6,32 [2,90 – 9,74]) pour s'élever à 10,48 [6,70 – 14,26] au 3^e trimestre. Un RA d'hospitalisation de 1,91 [1,51 – 2,31] était observé chez les femmes non enceintes.

²⁰ Définitions dans cette étude : saison d'influenza : entre le premier et le dernier cas de virus isolé au Tennessee; saison peri-influenza : entre le 1^{er} novembre et le 30 avril sauf si période épidémique. Selon Neuzil et coll, 1998 cette période donne le taux de base hivernal; saison non-influenza : entre le 1^{er} mai et le 31 octobre.

²¹ Ajustement pour l'âge maternel, race, lieu de résidence, vaccination contre l'influenza et facteurs personnels de risque de l'influenza.

²² Elles sont présentées avec celles de Dodds et coll. (2007) qui ont utilisé un devis d'étude semblable et dont les résultats seront discutés plus loin.

L'étude de Neuzil et coll. (1998) a l'avantage méthodologique de comporter un grand nombre de sujets et de comparer les taux d'hospitalisation des saisons d'influenza avec la période d'hiver où il n'y avait pas d'activité du virus de l'influenza (« saison peri-influenza »). Par contre, les taux d'hospitalisation obtenus sont élevés par rapport à ceux des autres études consultées, phénomène attribué par les auteurs eux-mêmes au niveau socio-économique particulièrement faible de la population étudiée, à un faible taux de vaccination des femmes (moins de 1 %) et par la présence possible de maladies chroniques pour lesquelles il n'a pas été possible d'ajuster les résultats. De plus, la liste des diagnostics de CAI ayant motivé une hospitalisation était très étendue (plus d'une quarantaine de diagnostics)²³.

Dans une étude de registre, Cox et coll. (2006) ont analysé 6 277 508 hospitalisations de toutes causes (incluant l'accouchement) chez les femmes enceintes inscrites à la *National Inpatient Database* aux États-Unis. Pendant quatre saisons d'influenza entre 1998-2002, il y avait eu 21 447 hospitalisations avec un diagnostic de problèmes respiratoires (CAI)²⁴ inscrit au sommaire de congé d'hospitalisation. En saison d'influenza, 3,4 [1,74 – 3,65] pour 1 000 hospitalisations de femmes enceintes comportaient un diagnostic de CAI. Après ajustement pour les facteurs de risque personnels pour l'influenza, les hospitalisations de femmes avec un diagnostic de CAI ont été en moyenne plus longues que celles des femmes hospitalisées sans CAI, que ces hospitalisations soient survenues en cours de grossesse (3,88 jours versus (vs) 2,65 jours; (p < 0,001) ou à l'accouchement (6,36 jours vs 2,46 jours; p < 0,001). Les auteurs ont aussi étudié certaines issues défavorables de grossesse (résultats présentés à la section suivante).

Une étude de Schanzer et coll. (2007), dont les données proviennent du registre canadien d'hospitalisation de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), s'est intéressée aux taux d'hospitalisation pour CAI²⁵ chez les canadiennes de 20 à 34 ans, enceintes et non enceintes, entre 1994 et 2000. Les auteurs ne rapportent pas le nombre total de femmes de l'étude, mais la puissance statistique de l'étude semble élevée, si on estime la taille de la population étudiée. Pour le calcul des taux, les populations servant de dénominateurs aux 2 groupes de femmes hospitalisées provenaient de registres différents. Dans le but d'estimer les hospitalisations attribuables à l'influenza, les auteurs ont utilisé un modèle de régression contrôlant l'effet des autres virus saisonniers, l'effet des jours fériés et l'effet des facteurs de risque personnels pour l'influenza. Par contre, les auteurs n'ont pas ajusté pour le statut socio-économique des femmes, pour les habitudes de vie (tabagisme,...), ni pour les antécédents obstétricaux. La liste des CAI pour motifs d'hospitalisation était étendue (tous les codes de maladies respiratoires de la CIM, version 9 modifiée cliniquement). Les auteurs rapportent 632 hospitalisations annuelles en moyenne au Canada pour problèmes respiratoires chez des femmes enceintes sans facteurs de risque personnels de l'influenza, dont 185 pouvant être attribuables à l'influenza, soit un taux annuel moyen d'hospitalisation de 100 pour 100 000 femmes enceintes.

²³ Définition des CAI dans cette étude : liste étendue de diagnostics de CIM version 9 incluant grippe, pneumonies, tuberculose, pneumoconiose, pharyngite, myocardite etc.

²⁴ Définition d'une hospitalisation pour problèmes respiratoires : pneumonie ou influenza apparaissant comme diagnostic principal ou secondaire sur le sommaire d'hospitalisation.

²⁵ Définition d'une CAI dans cette étude : codes CIM version 9 modifiée cliniquement : 450 – 519; en saison d'influenza : 4 semaines du pic épidémique (données de surveillance du Programme de surveillance et de détection de virus des voies respiratoires, Agence de la santé publique du Canada).

Tableau 3. Taux d'hospitalisation pour problèmes respiratoires en fonction de l'état gravidique des femmes, selon l'activité virale et risque attribuable à la saison de l'influenza

	Neuzil et coll. (1998) Période d'étude : 1974-1993				Dodds et coll. (2007) Période d'étude : 1990-2002			
	Taux Par 10 000 femmes-mois (Nombre)			<i>Risque attribuable Par 10 000 femmes- mois (saison influenza vs saison peri-influenza)</i>	Taux Par 10 000 femmes-mois (Nombre)			<i>Risque attribuable Par 10 000 femmes- mois (saison influenza vs saison peri-influenza*)</i>
	Saison non- influenza	Saison peri- influenza	Saison d'influenza		Saison non- influenza	Saison peri- influenza	Saison d'influenza	
Femmes enceintes								
Premier trimestre	2,3 (29)	3,4 (29)	6,5 (27)	3,1 [0,4 – 5,7]	1,4 (24)	1,3 (12)	2,4 (22)	1,1
Deuxième trimestre	4,4 (64)	6,3 (49)	12,6 (54)	6,3 [2,9 – 9,7]	1,6 (26)	2,6 (24)	3,0 (30)	0,4
Troisième trimestre	7,5 (157)	11,3 (133)	21,7 (143)	10,4 [6,7 – 14,3]	3,1 (53)	5,4 (49)	7,4 (76)	2,0
Femmes non enceintes	3,4 (2 231)	4,5 (1 784)	6,4 (1 545)	1,9 [1,5 – 2,3]	–	–	1,4 (49)	
Femmes en post- partum	3,4 (164)	4,5 (154)	5,6 (113)	1,1 [-0,1 – 2,4]	–	–	–	

* Intervalles de confiance non rapportés par Dodds et coll., 2007 (et non calculables).

L'étude de registre menée en Nouvelle-Écosse entre 1990 et 2002 par Dodds et coll. (2007), décrite en partie à la section précédente, s'est également intéressée aux taux d'hospitalisation de femmes enceintes pour problèmes respiratoires en saison d'influenza²⁶ et selon le statut gravidique des femmes (tableaux 2 et 3). Le devis de l'étude est semblable à celui utilisé par Neuzil et coll. (1998). Il y avait 134 188 femmes enceintes dans l'étude et 510 hospitalisations sont survenues pendant la grossesse (0,4 %).

Pendant la saison d'influenza, parmi les femmes sans facteurs de risques personnels pour l'influenza, il y a eu 22; 30 et 76 hospitalisations aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, correspondant respectivement à des taux de 2,4; 3,0 et 7,4 pour 10 000 femmes-mois à chaque trimestre. En saison d'influenza, la comparaison de ces taux avec ceux des femmes l'année précédente (groupe de référence) résultent en des rapports de taux (RT) d'hospitalisation qui augmentent avec la progression de la grossesse, passant de 1,7 [1,0 - 2,8] au 1^{er} trimestre pour devenir statistiquement significatifs aux 2^e et au 3^e trimestres de grossesse (respectivement de 2,1 [1,3 - 3,3] et 5,1 [3,6 - 7,3]). Ces données doivent être interprétées avec prudence, puisque, à l'instar de Neuzil et coll. (1998), les auteurs décrivent qu'aux autres périodes de l'année (saisons non-influenza et peri-influenza), les taux d'hospitalisation des femmes enceintes augmentent également avec la progression de la grossesse.

Les auteurs ont donc estimé les RA à l'influenza (différences de taux d'hospitalisation entre la saison influenza et la saison péri-influenza) à chaque trimestre de grossesse (tableau 3). Ils rapportent le RA à l'influenza le plus élevé chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse (2,0 hospitalisations par 10 000 femmes-mois). Des excès de taux d'hospitalisation attribuables à l'influenza de moindre magnitude sont observés au 1^{er} trimestre de grossesse (RA : 1,1 hospitalisation par 10 000 femmes-mois) et au 2^e trimestre de grossesse (RA : 0,4 hospitalisation par 10 000 femmes-mois).

Études où les auteurs n'ont pas exclu les femmes ayant des facteurs de risque personnels pour l'influenza

Dans l'étude de registre de Mullooly et coll. (1986) présentée à la section précédente, les auteurs ont observé 17 hospitalisations chez toutes les femmes (enceintes et non enceintes) pendant toute la période d'étude. Ils calculent un taux d'hospitalisation pour toute la période d'étude de 2 pour 1 000 femmes chez les femmes enceintes (avec ou sans facteurs de risque personnels pour l'influenza). Devant ce faible taux d'hospitalisation, les auteurs n'ont pas fait d'analyses statistiques supplémentaires.

Dans une étude faite par Hartert et coll. (2003) à partir des registres *Medicaid* au Tennessee durant huit saisons d'influenza entre 1985 et 1993²⁷, les auteurs ont apparié 293 femmes

²⁶ Saison d'influenza : définie à partir des données du département de la Santé de la Nouvelle-Écosse. Début si au moins 2 isolats ou plus positifs pendant deux semaines consécutives ou trois isolats positifs la même semaine. Fin de la saison : si aucun isolat positif pendant deux semaines consécutives.

Saison peri-influenza : du 1^{er} novembre jusqu'à la première semaine de saison d'influenza; les deux semaines après la fin de la saison d'influenza.

Saison non-influenza : le reste de l'année.

²⁷ Saison d'influenza : définie par les données de surveillance de la clientèle pédiatrique de l'Université Vanderbilt.

enceintes et hospitalisées pour problèmes respiratoires avec 587 femmes enceintes non hospitalisées, sélectionnées de façon aléatoire et appariées pour l'âge, la race, le trimestre de grossesse et la présence de facteurs de risque personnels pour l'influenza. L'objectif principal était d'étudier les issues défavorables de grossesse (discutées à la section suivante). Dans le sous-ensemble de femmes non asthmatiques, mais qui pouvaient avoir d'autres facteurs de risque personnels pour l'influenza, les taux d'hospitalisation pou CAI ont été de 1,2; 2,1 et 4,1 pour 1 000 femmes – aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestres de grossesse, respectivement. La durée médiane des hospitalisations a été de 3 jours et elle était comparable chez les femmes aux différents stades de grossesse. Chez les femmes asthmatiques, les taux d'hospitalisation ont été de 33,8; 49,7 et 90,4 pour 1 000 femmes à chaque trimestre de grossesse.

Dans l'étude descriptive menée auprès de 517 femmes venant d'accoucher dans un hôpital universitaire canadien à qui il a été demandé de remplir un questionnaire sur les complications respiratoires en cours de grossesse, Tuyishime et coll. (2003) rapportent huit cas de complications graves en cours de grossesse (bronchospasme, pneumonie, déshydratation) chez sept des 331 femmes ayant présenté au moins un épisode de SAG²⁸ avec ou sans fièvre. Quatre femmes avaient dû être hospitalisées en cours de grossesse (0,9 %). La durée des hospitalisations a été plus longue chez les trois femmes avec SAG et fièvre (1,6 jour en moyenne), en comparaison avec 0,4 jour chez une femme qui n'avait pas fait de fièvre ($p < 0,01$).

2.2.1.3 Mortalité

Études chez des femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza

Dans leur étude de registre, Neuzil et coll. (1998) ont répertorié 356 décès de toutes causes respiratoires pour l'ensemble de la cohorte (femmes enceintes et non enceintes). De ce nombre, 88 se sont produits pendant les saisons d'influenza, 144 en saisons peri-influenza et 124 en saisons non-influenza. Les auteurs rapportent n'avoir observé aucun décès de femmes enceintes en saison de l'influenza.

Études où les auteurs n'ont pas exclu les femmes ayant des facteurs de risque personnels pour l'influenza

Dans l'étude de Mullooly et coll. (1986) précédemment décrite, il n'y a eu aucun décès lié à l'influenza, bien qu'il y ait eu des femmes avec des facteurs de risque personnels pour l'influenza dans la population étudiée.

2.2.1.4 Résumé des résultats des études sur la santé maternelle

Nous avons examiné les résultats des études ayant porté sur les indices de morbidité de l'influenza. Il faut rappeler que les taux de consultation médicale, les taux d'hospitalisation et les durées d'hospitalisation rapportés par les études peuvent être influencés par des habitudes et des contraintes locales, de même que par les particularités des différents régimes d'assurance-santé.

²⁸ Définition du SAG dans cette étude : fièvre (mesurée ou non), toux, myalgie, céphalée, mal de gorge et/ou congestion nasale.

Le risque de consultation médicale pour problèmes respiratoires en période d'influenza a été plus élevé au 3^e trimestre de grossesse après ajustement pour les autres virus saisonniers (RC_a : 1,84 [1,31 – 2,59]) dans une étude (Lindsay et coll., 2006). L'étude de Dodds, de puissance statistique élevée, n'objectivait pas de différence entre les taux de consultation médicale chez les femmes enceintes et chez les mêmes femmes un an avant la grossesse.

En période d'influenza, les taux d'hospitalisation pour problèmes respiratoires de femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza se sont avérés plus élevés dans trois études de puissance statistique élevée (Neuzil et coll., 1998; Dodds et coll., 2007; Schanzer et coll., 2007).

Les études de Neuzil et coll. (1998) et de Dodds et coll. (2007) ont investigué de manière détaillée les risques d'hospitalisation pour problèmes respiratoires en fonction du statut gravidique des femmes et selon l'activité de l'influenza en cours d'année. Ces auteurs mettent en évidence des taux d'hospitalisation plus élevés en saison d'influenza chez toutes les femmes, enceintes ou non. En saison d'influenza, les taux d'hospitalisation des femmes enceintes augmentaient avec la progression de la grossesse, et le risque devenait statistiquement significatif à partir du 2^e trimestre et au 3^e trimestre de grossesse (Neuzil et coll. 1998; Dodds et coll. 2007). En comparant les taux d'hospitalisation de ces femmes avec ceux du groupe de référence, les auteurs observent que le risque augmente avec la progression de la grossesse. Neuzil et coll. (1998) obtiennent des rapports de cotes de 1,06 [0,68 – 1,67] chez les femmes enceintes en début de grossesse. Le risque augmente progressivement en cours de grossesse, pour devenir statistiquement significatif entre la 21^e et la 26^e semaine de grossesse (2,52 [1,74 – 3,65]) et atteindre 4,67 [3,42 – 6,39] entre la 37^e et la 42^e semaine de grossesse. Dodds et coll. (2007) obtiennent des rapports de taux d'hospitalisation qui passent de 1,7 [1,0 - 2,8] au 1^{er} trimestre pour devenir statistiquement significatifs aux 2^e et au 3^e trimestres de grossesse (respectivement de 2,1 [1,3 - 3,3] et 5,1 [3,6 - 7,3]). Ces données doivent être interprétées avec prudence, puisque les auteurs décrivent qu'aux autres périodes de l'année (saisons non-influenza et peri-influenza), les taux d'hospitalisation des femmes enceintes augmentent également avec la progression de la grossesse.

Chez les femmes enceintes, Neuzil et coll. (1998) établissent un risque attribuable à l'influenza d'hospitalisation des femmes enceintes (excès d'hospitalisations en saison d'influenza comparativement à la saison peri-influenza). Ce risque attribuable à l'influenza devient significatif au 2^e trimestre de grossesse (6,3 hospitalisations par 10 000 femmes-mois) et au 3^e trimestre de grossesse (10,4 hospitalisations par 10 000 femmes-mois). Pour ce qui est de sa comparabilité avec la population des femmes du Québec, cette étude présente la faiblesse méthodologique d'avoir été réalisée dans une cohorte de femmes majoritairement afro-américaines, socio-économiquement défavorisées (80 % des femmes bénéficiaient de l'assistance sociale) et porteuses de maladies chroniques pour lesquelles il a pu être difficile d'ajuster. L'étude de Dodds et coll. (2007) faite en Nouvelle-Écosse a étudié une population davantage comparable à la population des femmes enceintes du Québec (12 % bénéficiaient de l'assistance sociale²⁹). Pour les mêmes périodes de

²⁹ Aucune donnée disponible pour les femmes de cette tranche d'âge au Québec. Estimé à moins de 8 à 10 % sur la base des statistiques régionales. Source : <http://www.mess.gouv.qc.ca/statistiques/>.

comparaison (saison influenza et peri-influenza), les femmes enceintes ont eu un risque attribuable d'hospitalisation de 1,1 hospitalisations par 10 000 femmes-mois au 1^{er} trimestre; de 0,4 hospitalisations par 10 000 femmes-mois au 2^e trimestre et de 2,0 par 10 000 femmes-mois au 3^e trimestre de grossesse.

Trois études (Hartert et coll. 2003; Tuyishime et coll. 2003 ; Cox et coll. 2006) rapportent que la durée moyenne ou médiane des hospitalisations pour problèmes respiratoires attribués à l'influenza était de l'ordre de 1 à 4 jours. Ceci représentait un excès significatif d'approximativement une journée (Tuyishime et coll. 2003; Cox et coll. 2006), en comparaison avec des hospitalisations pour des problèmes respiratoires non attribués à l'influenza par les auteurs.

Deux études rapportent n'avoir observé aucun cas de mortalité maternelle liée à l'influenza (Mullooly et coll. 1986; Neuzil et coll 1998). Les autres études sur les hospitalisations de femmes enceintes ne mentionnent pas s'il y a eu, ou non, de la mortalité maternelle en cours d'étude.

La lecture des revues de la littérature scientifique récentes (Longman et Johnson 2007; Jamieson, et coll., 2008; Mak, et coll., 2008; Rothberg, et coll., 2008) ont confirmé qu'il n'y a pas eu d'études nouvelles mettant en évidence un risque de mortalité lié à l'influenza saisonnière.

2.2.2 Issues défavorables de grossesse

Nous avons recherché les études sur les anomalies congénitales (AC), les avortements spontanés (AS), les accouchements avant terme (AAT), les insuffisances de poids pour l'âge gestationnel (IPAG), les faibles poids de naissance (FPN), les mortinaissances (MN) et les conditions médicales diverses.

Le tableau synthèse des études, des sujets à l'étude, des groupes de comparaison, des critères d'exposition à l'influenza et des résultats principaux est présenté en annexe (tableau A).

Initialement, neuf études ont été répertoriées:

- Deux études portant sur les AC (Li et coll., 2007; Lynberg et coll. 1994) n'ont pas été retenues, en raison d'une définition trop large de l'exposition³⁰.
- Six publications rapportent 17 résultats sur des issues défavorables de grossesse majeures :
 - AC : 3 résultats (Griffiths et coll. 1980; Irving et coll. 2000; Acs et coll. 2005).
 - AS : aucune étude n'a été trouvée. Certaines études ont porté sur les taux de naissances vivantes et elles sont discutées à la section 2.2.2.6 « Complications médicales diverses ».
 - AAT : 4 résultats (Irving et coll. 2000; Hartert et coll. 2003; Tuyishime et coll. 2003; Acs et coll. 2006;).

³⁰ Avoir fait une « grippe » (*flu*) à n'importe quel moment de l'année.

- IPAG³¹ : 1 résultat (Irving et coll. 2000).
- FPN ou poids de naissance (PN) : 8 résultats : (Griffiths et coll. 1980; Irving et coll. 2000; Hartert et coll. 2003; Tuyishime et coll. 2003; Acs et coll. 2006).
- MN : 1 résultat (Hartert et coll. 2003).
- Six publications (Griffiths et coll. 1980; Irving et coll. 2000; Hartert et coll. 2003; Tuyishime et coll. 2003; Cox et coll. 2006; Acs et coll. 2006) ont rapporté près d'une cinquantaine de résultats sur d'autres conditions médicales associées à la grossesse, à l'accouchement ou à la santé du nouveau-né. Ces résultats sont discutés dans la section 2.2.2.6 « Complications médicales diverses ».

Le tableau 4 résume les risques de biais contribuant à la validité interne des études pour chaque dyade comportant une issue défavorable de grossesse majeure et pour l'étude de Cox et coll. 2006. On observe divers types de biais dans ces études. Un sommaire des critères de la qualité méthodologique (validité interne; validité externe; puissance statistique et mesure de l'exposition) pour chacune des dyades est présenté au tableau 5. Comme il n'a pas été possible d'intégrer ces quatre critères en un score global pour les raisons discutées à la section sur la méthodologie, la lecture des résultats sur chaque dyade doit se faire en prenant en considération tous les éléments apparaissant au tableau 5. Les résultats de chaque dyade portant sur la cinquantaine d'autres conditions médicales n'ont pas été analysés en détail comme pour les issues défavorables de grossesse majeures. Les résultats les plus pertinents ont toutefois été inclus au tableau A en annexe. En général, la qualité méthodologique pour ces dyades était comparable ou légèrement inférieure³² à celle des dyades sur les issues majeures de grossesse, présentées au tableau 5.

Les définitions de l'exposition à l'influenza ont varié considérablement selon les auteurs. Deux études (Griffiths et coll., 1980 et Irving et coll., 2000) ont utilisé la confirmation de l'influenza par des épreuves de laboratoire (études de séroconversion). L'étude de Tuyishime et coll. (2003) comportait un volet de confirmation sérologique, qui ne concernait pas les issues défavorables de grossesse. Pour investiguer les issues défavorables de grossesse, les auteurs ont utilisé des questionnaires rétrospectifs sur des symptômes de SAG en période épidémique d'influenza, chez des mères qui venaient d'accoucher. Un questionnaire sur les symptômes de SAG en saison épidémique a également été utilisé par Acs et coll., 2005, 2006, mais ces auteurs disposaient également d'un journal prospectif de grossesse tenu par près de 94 % des femmes. Hartert et coll., 2003 et Cox et coll., 2006 se sont basés sur des CAI en saisons épidémiques, consignées dans des registres.

Toutes les études, sauf celles de Acs et coll. (2005 et 2006) comportaient un volet d'étude des hospitalisations. Leurs descriptions et leurs caractéristiques méthodologiques ont été rapportées plus en détail à la section 2.2.1.2. Pour Cox et coll. 2006, les hospitalisations étaient l'objet principal d'étude et les données sur quelques complications à l'accouchement ne sont rapportées qu'à titre indicatif (aucun ajustement pour les variables obstétricales). Les études de Hartert et coll. (2003) et de Tuyishime et coll. (2003) portaient sur des femmes avec et sans facteurs de risque personnels pour l'influenza. Les résultats sur les issues

³¹ Mentionné comme « *intrauterine growth restriction* » par l'auteur, sans définition précise.

³² Ceci s'explique par ce que les auteurs n'ont pas nécessairement ajusté pour tous les facteurs de confusion personnels pour chacune des conditions médicales étudiées.

défavorables de grossesse apparaissant dans cette section n'ont pas été stratifiés pour cette variable, par ces auteurs.

Tableau 4. Résumé des risques de biais pour les dyades sur les issues défavorables de grossesse majeures et l'influenza

	Biais de sélection	Biais d'information (issue de santé)	Biais d'information (exposition)	Biais de confusion (facteurs personnels)	Biais de confusion (expositions professionnelles)*
Acs N et coll., 2005 AC	F	F	M	M	-
Acs N et coll., 2006 AAT	F	F	M	F	-
Acs N et coll., 2006 PN et FPN	F	F	M	M	-
Griffiths PD et coll., 1980 AC	M	M	F	F	-
Griffiths PD et coll., 1980 FPN	M	F	F	F	-
Hartert TV et coll., 2003 AAT	F	F	M	F	-
Hartert TV et coll., 2003 PN et FPN	F	F	M	F	-
Hartert TV et coll., 2003 MN	F	F	M	É	-
Irving WL et coll., 2000 AC	É	M	F	É	-
Irving WL et coll., 2000 AAT	É	É	F	É	-
Irving WL et coll., 2000 IPAG	É	M	F	É	-
Tuyishime JD et coll., 2003 AAT et âge gestationnel	F	F	É	É	-
Tuyishime JD et coll., 2003 PN et FPN	F	F	É	É	-

F : risque de biais faible.

M : risque de biais modéré.

É : risque de biais élevé.

* Biais de confusion (expositions professionnelles) : critère généralement évalué dans les recensions des écrits du GRGT. Non applicable dans le contexte des études sur l'influenza.

Tableau 5. Résumé de l'évaluation qualitative de la validité interne, de la validité externe et de la puissance statistique pour les dyades sur l'influenza et le risque d'issues défavorables de grossesse, selon la définition de l'exposition

	Validité interne globale de l'étude (pour la dyade)	Validité externe globale de l'étude	Puissance statistique	Définition de l'exposition
Acs N et coll., 2005 AC	3	3	5	CAI
Acs N et coll., 2006 AAT	4	3	5	CAI
Acs N et coll., 2006 PN et FPN	3	3	5	CAI
Griffiths PD et coll., 1980 AC	3	4	1	Séroconversions
Griffiths PD et coll., 1980 FPN	4	4	1	Séroconversions
Hartert TV et coll., 2003 AAT	4	1	3	CAI
Hartert TV et coll., 2003 PN et FPN	4	1	3	CAI
Hartert TV et coll., 2003 MN	3	1	3	CAI
Irving WL et coll., 2000 AC	2	4	1	Séroconversions
Irving WL et coll., 2000 AAT	1	4	1	Séroconversions
Irving WL et coll., 2000 IPAG	2	4	1	Séroconversions
Tuyishime JD et coll., 2003 AAT et âge gestationnel	2	5	3	SAG
Tuyishime JD et coll., 2003 PN et FPN	2	5	3	SAG

1 : validité (ou puissance) faible.

2 : validité (ou puissance) faible à moyenne.

3 : validité (ou puissance) moyenne.

4 : validité (ou puissance) moyenne à élevée.

5 : validité (ou puissance) élevée³³.

SAG : syndrome d'allure grippal.

CAI : condition attribuée à l'influenza.

Séroconversions : étude de séroconversion.

³³ Dans d'autres documents du GRGT où une quantification précise des scores d'études était possible, il en résultait une échelle de validité interne à quatre degrés : validité interne « faible », « moyenne », « élevée » et « très élevée ». Dans le présent document, l'échelle présente trois degrés principaux. La cote de validité interne « élevée » représente la cote supérieure.

2.2.2.1 Anomalies congénitales

Trois études sur les anomalies congénitales (AC) ont été analysées : Griffiths et coll., 1980; Irving et coll., 2000; Acs et coll., 2005.

Dans une étude de cohorte prospective faite à Londres en 1980, Griffiths et coll. (1980) disposaient de sérums en début de grossesse et après l'accouchement de 1 595 femmes. Pendant 3 saisons d'hiver (1975-1976; 1976-1977; 1977-1978), 79 séroconversions pour l'influenza A ou B ont été dénombrées chez 77 femmes (5 %), deux femmes ayant eu une séroconversion pour l'influenza A et B. Les auteurs ont apparié³⁴ ces femmes exposées à 77 femmes enceintes qui n'avaient pas eu de séroconversion pendant les mêmes saisons et qui étaient suivies dans la même clinique d'obstétrique. L'histoire obstétricale et la prise de médicaments ne sont pas rapportées par les auteurs, ni le moment exact du prélèvement des sérums en début de grossesse, mais ils mentionnent qu'une séroconversion orientait vers une infection ayant eu lieu à partir du 2^e trimestre de grossesse. Ils rapportent un léger excès d'anomalies congénitales (AC) non statistiquement significatif, chez les femmes avec séroconversion (5 AC majeures³⁵ et 2 anomalies mineures) alors qu'aucune AC majeure et 2 anomalies mineures étaient observées dans le groupe de comparaison. Les auteurs ne peuvent conclure sur cette observation, invoquant que certaines AC observées s'initient généralement en début de gestation alors que dans le groupe étudié, l'infection à l'influenza avait eu lieu tardivement en cours de grossesse.

Dans une étude rétrospective menée entre mai 1993 et juillet 1994, Irving et coll. (2000) ont étudié l'impact de l'influenza sur les issues de grossesse de 1659 femmes en Grande-Bretagne, pour lesquelles on disposait de sérums anténataux (prélevés autour de la 12^e semaine) et des sérums postnataux. Au total, 182 femmes (11 %) ont eu une séroconversion confirmée. Elles ont été appariées à 181 femmes³⁶ sans séroconversion. Les auteurs ne rapportent pas d'AC majeures dans cette étude. Il y a eu 8 (4,4 %) cas d'AC mineures chez les femmes avec séroconversion contre 12 (6,7 %) chez les femmes sans séroconversion. Cette différence n'était pas significative entre les deux groupes. Les auteurs ne rapportent aucun ajustement des résultats pour la prise de médicaments ou pour d'autres facteurs de confusion pertinents.

Une étude de cas-témoins, faite en Hongrie par Acs et coll. (2005), s'est intéressée aux SAG pendant la grossesse des mères de 22 843 bébés atteints d'AC et des mères de 38 151 bébés sans AC et ce, pendant 17 années (1980-1996). Six années ont été déclarées épidémiques³⁷. Pour documenter les SAG en cours de grossesse, les auteurs ont utilisé 3 sources de données : le journal de grossesse prospectif tenu par 93,8 % des femmes, des registres médicaux et un questionnaire après l'accouchement (42 % des femmes). Un

³⁴ Femmes comparables pour l'âge, l'origine ethnique, l'état civil et les antécédents d'avortements spontanés et de naissances vivantes.

³⁵ Deux souffles cardiaques (expositions à l'influenza : semaines 16-40; 11-38) et trois malformations du membre inférieur (expositions à l'influenza : semaines 25-40; 10-40; 12-25).

³⁶ Appariement pour l'âge, le stade gestationnel, la parité, et le mois prévu de l'accouchement.

³⁷ Années épidémiques : années avec plus de 50 000 cas en Hongrie selon le système de surveillance nationale. Pour trois de ces années, il y a eu plus de 100 000 cas. Les périodes de mai à novembre de toutes les années ont été considérées comme des saisons non épidémiques.

épisode de SAG était rapporté par 5,8 % des mères d'enfants avec AC et par 4,8 % des témoins. Les auteurs obtiennent un RC_a^{38} d'AC de 1,3 [1,2 – 1,4] pour les SAG survenus en saisons épidémiques à n'importe quel moment de la grossesse et de 1,4 [1,3 – 1,6] pour les SAG aux 2^e et 3^e mois. L'analyse stratifiée selon le type d'AC révèle des rapports de cotes bruts significativement élevés chez les femmes rapportant un SAG pour les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), les anomalies congénitales cardiaques, les fissures labio-palatines antérieures (FLPA), des fissures palatines postérieures (FPP). Toutefois, les rapports de cotes obtenus ne différaient pas en années épidémiques, comparativement aux années non épidémiques. Les auteurs concluent que la fièvre pourrait être l'agent tératogène, et non spécifiquement le virus de l'influenza. Ils ont mis en évidence l'effet protecteur des antipyrétiques³⁹ sur le risque d'AC. La prise d'acide folique (seule ou avec les antipyrétiques) semblait également avoir un rôle protecteur sur le risque d'AFTN, mais le nombre de femmes qui en prenaient était restreint.

2.2.2.2 Insuffisances de poids pour l'âge gestationnel

L'étude d'Irving et coll. (2000) dénombre 5 cas (2,8 %) de « retards de croissances intra-utérins »⁴⁰ chez 181 femmes enceintes ayant eu une séroconversion pour l'influenza, en comparaison avec 7 cas (3,9 %) chez 180 femmes enceintes sans séroconversion en cours de grossesse. Les auteurs rapportent que les circonférences crâniennes à la naissance des enfants des deux groupes de mères étaient comparables (34,6 [\pm 1,7] cm chez les enfants des mères avec séroconversion et (34,4 [\pm 1,7] cm chez les enfants des femmes du groupe de comparaison).

2.2.2.3 Accouchements avant terme

Dans l'étude d'Irving et coll. (2000), il n'y a eu aucun accouchement avant terme (AAT) chez 181 femmes avec séroconversion (0 %) pour l'influenza et il y a eu 3 AAT chez 180 femmes enceintes sans séroconversion (1,66 %). Les auteurs mentionnent, avoir apparié, au début de l'étude, les sujets pour l'âge gestationnel et pour le mois prévu de la grossesse.

Dans l'étude de Hartert et coll. (2003) faite à partir du registre *Medicaid* au Tennessee, les chercheurs ont comparé les issues de grossesse de 293 femmes enceintes hospitalisées avec un diagnostic de CAI, avec les issues de grossesse de 587 femmes du même registre, qui n'avaient pas été hospitalisées. Hartert et coll. (2003) n'ont pas noté de différence significative du nombre d'AAT⁴¹ chez les femmes hospitalisées pour CAI en saison d'influenza (12,6 % des femmes hospitalisées), en comparaison avec les femmes sans hospitalisation pour CAI (10,9 % des femmes sans hospitalisation pour CAI; $p = 0,74$).

Tuyishime et coll. (2003), dans l'étude décrite plus haut, n'ont pas observé de différence significative des taux d'AAT entre les femmes avec SAG et fièvre, les femmes avec SAG sans fièvre et les femmes n'ayant pas fait de SAG en cours de grossesse ($p = 0,88$). Les

³⁸ Ajustement fait pour le statut d'emploi et pour la prise d'antipyrétiques au 2^e et 3^e mois de grossesse.

³⁹ Incluant certains médicaments tératogènes.

⁴⁰ Terme non défini par les auteurs.

⁴¹ Accouchements avant 37 semaines.

auteurs rapportent qu'il n'y avait pas de différence de l'âge gestationnel moyen des bébés entre les trois groupes ($p = 0,89$).

Une étude rétrospective faite en Hongrie par Acs et coll. (2006) a comparé les issues de grossesses de 1 838 femmes enceintes avec SAG et de 36 313 femmes enceintes n'ayant pas eu de SAG. Les SAG en saison épidémique ont été considérés (entre décembre et avril). Les données de 17 années (1980-1996) sont rapportées dont six années considérées épidémiques⁴². Comme dans l'étude de 2005, les auteurs ont utilisé le journal de grossesse (93,8 % des femmes), des registres médicaux et un questionnaire après l'accouchement (42 % des femmes) afin de documenter les SAG en cours de grossesse. Les auteurs obtiennent un taux d'AAT de 8,0 % dans le groupe de mères avec SAG et de 9,2 % chez les témoins.

2.2.2.4 *Faibles poids de naissance*

Trois études portaient sur les faibles poids de naissance (Hartert et coll. 2003, Tuyishime et coll., 2003 et Acs et coll., 2006). Cependant, cinq études (Griffith et coll. 1980, Irving et coll. 2000, Hartert et coll. 2003, Tuyishime et coll. 2003 et Acs et coll., 2006) ont comparé les poids de naissance moyens d'enfants de mères considérées exposées à l'influenza avec ceux des enfants de mères non exposées.

Dans leur étude sur les AC, Griffith et coll. (1980) ont évalué les poids moyens de naissances qui se sont avérés identiques (3,30 kg) chez les nouveau-nés de 77 femmes ayant eu une séroconversion pour l'influenza et chez les nouveau-nés de 77 femmes du groupe de comparaison au cours des trois saisons épidémiques d'influenza (1975-1978).

Irving et coll. (2000) n'ont noté aucune différence entre les poids de naissance moyens de nouveau-nés de femmes avec séroconversion pour l'influenza (3,40 kg) et ceux des nouveau-nés de femmes sans séroconversion (3,33 kg).

Hartert et coll. (2003) n'ont pas noté de différence significative ($p = 0,28$) pour les poids de naissance moyens des nouveau-nés de 293 femmes hospitalisées pour CAI (3,12 kg) en comparaison avec ceux des enfants de 587 femmes sans hospitalisation pour CAI (3,22 kg). Ils rapportent que la proportion de femmes hospitalisées pour CAI qui ont eu des bébés avec un FPN (10,6 %) n'était pas significativement différente de celle des femmes sans hospitalisation (8,1 %).

Tuyishime et coll. (2003) rapportent des poids de naissance comparables ($p = 0,17$) chez les enfants de trois groupes de femmes enceintes : femmes ayant présenté au moins un épisode de SAG avec fièvre (3,38 kg); femmes ayant présenté au moins un épisode de SAG sans fièvre (3,35 kg); et femmes sans aucun SAG (3,27 kg). Les taux de FPN s'établissaient à 3,7 % chez les femmes ayant présenté au moins un épisode de SAG avec fièvre; à 5,8 % chez les femmes ayant présenté au moins un épisode de SAG sans fièvre; et à 9,1 % chez les femmes sans aucun SAG.

⁴² Années épidémiques : années avec plus de 50 000 cas en Hongrie, selon le système national de surveillance. Pour 3 de ces années il y a eu plus de 100 000 cas.

L'étude rétrospective de Acs et coll. (2006), menée auprès de 1 838 femmes enceintes avec SAG et auprès de 36 313 femmes enceintes n'ayant pas eu de SAG, observe des poids de naissance moyens supérieurs de 37 g chez les enfants des femmes avec SAG. Les femmes avec SAG ont eu une moindre proportion des bébés de faibles poids (4,7 % des femmes) que les témoins (5,7 % des femmes).

2.2.2.5 *Mortinaissances*

Hartert et coll., 2003 ont observé 3 MN chez 293 femmes enceintes hospitalisées avec un diagnostic de CAI (1 % des femmes). Ces trois femmes étaient asthmatiques et fumeuses. Deux cas étaient observés dans le groupe de comparaison (0,3 % des femmes) ($p = 0,34$). Les auteurs font observer qu'aucune MN n'est survenue dans le sous-ensemble de 92 femmes hospitalisées avec un diagnostic spécifique d'influenza ou de pneumonie.

2.2.2.6 *Complications médicales diverses*

Six études rapportent près d'une cinquantaine de résultats sur des complications médicales diverses. Ces complications ont pu être observées en cours de grossesse ou à l'accouchement (prise de médicaments; anémie de la grossesse; diabète gestationnel; douleurs abdominales; amniocentèses; saignements à l'accouchement; césariennes,...) ou représenter des complications chez l'enfant (ictère néonatal; souffrance fœtale; score d'Apgar,...).

Dans leur étude prospective sur les AC, Griffith et coll. (1980) ont également évalué des complications médicales diverses de grossesse chez 77 femmes enceintes ayant eu une séroconversion pour l'influenza en cours de grossesse. Ces femmes ont été comparées avec 77 femmes enceintes sans séroconversion, au cours des trois saisons épidémiques entre 1975 et 1978. Le ratio garçons-filles était légèrement plus élevé chez les mères avec séroconversion ($p < 0,01$), mais les auteurs n'ont aucune explication supportant la plausibilité d'un tel résultat, puisque les infections semblaient avoir eu lieu après que le sexe du fœtus soit déjà déterminé. Le nombre d'amniocentèses, l'hypertension gestationnelle, le faible gain pondéral de la mère pendant la grossesse, les complications à l'accouchement, les césariennes et l'ictère néonatal n'étaient pas plus élevés chez les femmes avec séroconversion pour l'influenza.

Irving et coll. (2000) ont étudié plusieurs paramètres chez les femmes enceintes ayant eu ou non une séroconversion pour l'influenza. Les femmes étaient suivies à compter de la 16^e semaine de grossesse environ. Ils ont mis en évidence des taux de naissances vivantes similaires chez les 181 femmes enceintes ayant eu une séroconversion pour l'influenza (99,4 % des femmes), en comparaison avec les 180 femmes enceintes sans séroconversion (100 % des femmes). Irving et coll. (2000) rapportent quelques données d'observations sur les nouveau-nés à la naissance. Le ratio garçons-filles étaient de 1,08 chez les enfants de femmes avec séroconversion pour l'influenza et de 1,20 chez les enfants de femmes sans séroconversion, différence rapportée par les auteurs comme non significative. Le nombre de nouveau-nés avec un score d'Apgar de moins de 7 était identique chez les deux groupes de mères.

Les auteurs ont aussi étudié des issues de santé et des conditions très variées chez les mères⁴³ : des complications fœtales (IPAG et AAT discutés plus haut; diminution de la mobilité fœtale); des complications médicales (hypertension artérielle; infections urinaires; maladie virale; pneumonie; fibrillation auriculaire; diabète gestationnel; symptômes comme douleur abdominale et douleur thoracique); la prise de médicaments pendant la grossesse et des complications obstétricales (saignements, inductions post terme et présentation de l'enfant par le siège). Irving et coll. (2000) rapportent qu'aucune complication prise séparément n'était élevée de façon statistiquement significative, et qu'aucune ne semble avoir résulté en une issue défavorable pour le fœtus dans les groupes comparés. Ils rapportent toutefois un excès **de l'ensemble des complications** chez les femmes ayant eu une séroconversion. Bien que leur augmentation soit rapportée comme non statistiquement significative chez les femmes avec séroconversion, ce sont les complications obstétricales qui semblent avoir contribué majoritairement à l'excès rapporté par les auteurs. Toutefois, le nombre d'accouchements par césariennes et d'accouchements vaginaux par le siège a été comparable chez les deux groupes de femmes. Les auteurs émettent un doute sur la plausibilité biologique d'un effet de l'influenza sur certaines des complications. En effet, la plausibilité biologique du rôle de l'influenza sur certaines issues de santé comme les infections urinaires, le diabète gestationnel, les inductions post terme et les présentations de l'enfant par le siège à l'accouchement reste à établir.

Il faut noter que certaines des complications médicales rapportées par Irving et coll. (2000) pourraient ne pas être indépendantes et pourraient être associées à une même condition sous-jacente. Par exemple :

- douleur thoracique et pneumonie;
- maladie virale et pneumonie;
- pneumonie et prise de médicaments;
- embolie pulmonaire et prise de médicament;
- fibrillation auriculaire et prise de médicaments;
- hypertension artérielle ou anémie ou infections urinaires et prise de médicaments;
- diabète gestationnel et induction post terme;
- diabète gestationnel et prise de médicaments;
- saignements et douleurs abdominales.

D'autre part, les complications respiratoires rapportées par Irving et coll. (2000) comme les douleurs thoraciques, les maladies virales, et les pneumonies ne constituent pas des issues défavorables de grossesse, mais plutôt un risque de problèmes respiratoires pour la mère (discuté à la section précédente). Comme on pourrait s'y attendre, ces complications respiratoires étaient plus nombreuses chez les femmes ayant eu une séroconversion pour l'influenza.

⁴³ Pour cette partie de l'étude, les données portent sur 182 femmes enceintes ayant eu une séroconversion pour l'influenza et 180 femmes enceintes sans séroconversion.

Dans cette étude, 138 sérums du cordon des mères avec séroconversion ont été analysés. Les spécimens étaient exempts d'immunoglobulines spécifiques à l'infection maternelle. Il n'y avait donc pas eu de transmission transplacentaire du virus par ces femmes.

Tuyishime et coll. (2003) rapportent des scores d'Apgar comparables ($p = 0,34$) et des admissions aux soins intensifs néonataux du même ordre ($p = 0,82$) chez les bébés des femmes avec SAG et fièvre, des femmes avec SAG sans fièvre et des femmes n'ayant pas fait de SAG.

Hartert et coll., 2003 n'ont pas observé de différence significative entre le taux de césariennes chez 293 femmes enceintes hospitalisées avec un diagnostic de CAI avec les femmes sans hospitalisation pour CAI ($p = 0,61$). Dans cette étude, le taux de travail prématuré n'était pas significativement plus élevé chez les femmes hospitalisées avec un diagnostic de CAI (14,5 % des femmes hospitalisées et 13,7 % chez les femmes sans hospitalisation pour CAI; $p = 0,62$). Le ratio garçons-filles était identique chez les femmes hospitalisées avec un diagnostic de CAI en comparaison avec celui des femmes sans hospitalisation pour CAI.

Dénombrant les diagnostics secondaires à l'accouchement sur les sommaires d'hospitalisation de femmes enceintes, Cox et coll. (2006) calculent un RC_a^{44} de diagnostics de travail prématuré de 4.08 [3,57 – 4,67] lors des hospitalisations où il y avait un diagnostic de maladie respiratoire, en comparaison avec les hospitalisations pour d'autres causes (incluant l'accouchement). La définition exacte de l'issue défavorable de grossesse n'est pas fournie dans l'article. Les auteurs utilisent généralement le terme « *preterm labor* », mais ils mentionnent « *preterm delivery* » à une occasion. On ne peut exclure que ce groupe contienne des AAT, mais on ignore dans quelle proportion. Les auteurs calculent des RC_a^{45} de souffrance fœtale (2.48 [1,84 – 3,35]) ou de césarienne (3.91 [3,48 – 4,39]) lors des hospitalisations de femmes où un diagnostic de maladie respiratoire était présent, en comparaison avec les hospitalisations pour d'autres causes, incluant les hospitalisations pour l'accouchement. L'étude des issues défavorables de grossesse ne constituait pas l'objectif principal de cette étude. Les auteurs n'ont ajusté les résultats pour aucun antécédent obstétrical des femmes.

Acs et coll. (2006) n'ont pas observé de différence significative pour une quinzaine de complications obstétricales diverses, telles que les menaces d'avortements, l'hypertension gestationnelle, le diabète gestationnel, l'anémie maternelle et les nausées pendant la grossesse.

2.2.2.7 Résumé des résultats des études sur les issues défavorables de grossesse

Nous avons recherché les études sur les anomalies congénitales, les avortements spontanés, les accouchements avant terme, les insuffisances de poids pour l'âge gestationnel, les faibles poids de naissance et les mortinaissances. Au total, six publications

⁴⁴ Les résultats ont été ajustés pour l'âge, l'assureur, la localisation géographique, l'année de l'étude et les facteurs de risque personnels pour l'influenza.

⁴⁵ Les résultats ont été ajustés pour l'âge, l'assureur, la localisation géographique, l'année de l'étude et les facteurs personnels de risque pour l'influenza.

sur ces issues défavorables de grossesse majeures ont été répertoriées, rapportant 17 résultats.

Il n'a pas été possible d'attribuer un score global de qualité méthodologique aux études consultées comme il est fait généralement avec la grille d'analyse du GRGT, en raison de la variation entre les devis utilisés par les auteurs et notamment, à cause des définitions différentes de l'exposition à l'influenza. Les résultats rapportés ici doivent donc être interprétés avec prudence, en fonction des caractéristiques des publications (tableau 5). Par exemple, certaines études présentent une meilleure validité interne que d'autres. Un résultat portant sur les AAT (Irving et coll. 2000) avait une faible validité interne. L'étude d'Irving (et celle de Griffiths 1980) présentent toutefois le bénéfice d'être basées sur des séroconversions à l'influenza en cours de grossesse. Les études utilisant les CAI présentaient dans l'ensemble des définitions raisonnables d'une exposition présumée à l'influenza. En résumé, les études analysées nous apportent les informations suivantes sur le risque de l'influenza saisonnière :

- Anomalies congénitales : les 3 résultats d'études n'ont pas mis en évidence de risque;
- Insuffisances de poids pour l'âge gestationnel, une seule étude a été faite et n'a pas démontré de risque;
- Accouchements avant terme : les 4 résultats d'études n'ont pas mis en évidence de risque mais une étude (Irving et coll. 2000) avait une faible validité interne;
- Faibles poids de naissance ou les poids de naissance : les 8 résultats d'études n'ont pas mis en évidence de risque;
- Mortinaissances, une seule étude a été faite et n'a pas démontré de risque;
- Avortements spontanés, aucune étude n'a été trouvée.

Sur les complications médicales sur la grossesse et l'accouchement, dans une étude sur la morbidité de l'influenza sur la santé maternelle, Cox et coll., 2006 ont noté un risque de diagnostics secondaires de travail prématuré (sans précision sur les accouchements avant terme), de souffrance fœtale et de césariennes lors des hospitalisations de femmes avec un diagnostic de CAI. Les auteurs ne mentionnent pas s'il y a eu des complications chez les nouveau-nés. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans cinq autres études qui ont examiné près d'une cinquantaine de conditions médicales diverses, incluant les césariennes et l'APGAR à la naissance, qui n'ont pas mis en évidence de risque attribuable chez les mères exposées à l'influenza.

2.3 RISQUE D'ACQUISITION DE L'INFLUENZA EN MILIEU DE TRAVAIL

2.3.1 Études chez les travailleurs

Une recherche bibliographique préliminaire n'a repéré aucune étude épidémiologique sur le risque de l'influenza pour les travailleuses enceintes. Nous avons donc recherché les études portant sur le risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail, pour tout type de travailleurs, hommes ou femmes.

Seules trois études descriptives sans groupes de comparaison ont été repérées et toutes trois ont porté sur le milieu de la santé. Nous n'avons pas identifié d'études effectuées dans

d'autres milieux de travail. Ces trois études ont été menées auprès de petits nombres de travailleurs du milieu de la santé (Elder et coll., 1996; Bellei et coll., 2007a, Bellei et coll., 2007b). Elles ont rapporté la fréquence de l'influenza chez ces travailleurs en période épidémique, en fonction de certaines tâches professionnelles ou du lieu d'affectation dans le centre hospitalier. Cependant, ces éléments ne constituaient pas l'hypothèse principale à vérifier par ces recherches. Les résultats des trois études sont présentés au tableau B à l'Annexe 1.

Elder et coll. (1996) en Écosse, ont étudié les séroconversions de 518 travailleurs de la santé non vaccinés contre l'influenza pour lesquels des sérums pré saisonniers étaient disponibles. Les auteurs ont observé 120 séroconversions (23 %) pour l'influenza A ou B à la fin de la saison d'influenza. Les auteurs mentionnent n'avoir mesuré aucune association significative entre le nombre de séroconversions et le titre d'emploi des travailleurs de la santé, ni pour le département où ces travailleurs étaient affectés. Toutefois, ils ne rapportent aucun détail sur les analyses statistiques faites, ni sur les résultats obtenus. La faible puissance statistique de cette étude et les données non fournies par les auteurs nous empêchent de tirer des conclusions sur le risque d'acquisition de l'influenza lié au titre d'emploi ou lié au site d'affectation d'un travailleur dans un hôpital.

Une partie d'une étude menée au Brésil par Bellei et coll. (2007a) décrit les résultats de détection d'antigènes viraux dans les sécrétions nasales de 203 travailleurs de la santé de divers départements d'un hôpital s'étant présentés pour un SAG⁴⁶ dans leur centre de santé en saison épidémique. Du virus de l'influenza A et B et du rhinovirus ont été recherchés. Les auteurs rapportent les statistiques d'identification virale chez les travailleurs de la santé qui ont eu des épreuves positives dans différents départements hospitaliers (tableau 6). Du rhinovirus était identifié plus fréquemment que du virus de l'influenza chez ces travailleurs. Il y a eu 22 épreuves positives pour l'influenza A ou B, de l'influenza A et B ayant concomitamment été détecté chez quelques travailleurs de la santé. On observe une proportion plus élevée de travailleurs du département de chirurgie avec des épreuves positives pour l'influenza (42,8 %), mais cette proportion est basée sur 3 épreuves positives. Aucun travailleur de l'urgence et un seul travailleur du département de pédiatrie ont eu une épreuve positive pour l'influenza. La faible puissance statistique de cette partie de l'étude, le biais de sélection, l'absence de population de référence aux différents départements hospitaliers et l'absence d'ajustement pour le statut vaccinal des travailleurs (19 %) rendent impossible toute conclusion sur le risque d'acquies de l'influenza dans les différents départements d'un hôpital.

⁴⁶ Définition du SAG dans l'étude : fièvre et au moins un symptôme respiratoire (toux, mal de gorge ou congestion nasale) et au moins un symptôme d'atteinte de l'état général (céphalée, malaise, myalgies, sudations, frissons, ou fatigue).

Tableau 6. Répartition de 203 travailleurs d'un centre hospitalier ayant consulté pour SAG en 2001-2003 (São Paulo, Brésil)

Lieu de travail habituel	Travailleurs de la santé (n)	Influenza	Rhinovirus*
Pédiatrie	21	1 (4,8)	11 (52,4)
Chirurgie	7	3 (42,8)	2 (28,6)
Unités de soin de patients à haut risque**	38	5 (13,2)	13 (34,2)
Unité de soins intensifs	9	2 (22,2)	3 (33,3)
Urgence	8	0 (0)	3 (37,5)
Unités de soin de patients non à haut risque	23	3 (13,0)	4 (17,4)
Autres unités	97	8 (8,2)	27 (27,8)
Total	203	22 (12,3)***	63 (37,7)

Adapté du tableau de Bellei et coll., 2007a.

* Tests positifs faits sur 167 échantillons qui étaient négatifs pour l'influenza.

** Patients atteints de maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, hématologiques, complications obstétricales et patients immunosupprimés.

*** Certains travailleurs de la santé ont eu à la fois une séroconversion pour l'influenza A et B.

Une seconde publication de Bellei et coll. (2007b) décrit les résultats des épreuves de détection de l'influenza dans les sécrétions nasales de 203 travailleurs de la santé ainsi que celles de 140 membres du public lors de consultations pour SAG dans une clinique en saison épidémique. Comme dans l'étude précédente, des lacunes méthodologiques sont nombreuses pour l'établissement d'un risque professionnel, notamment la faible puissance statistique, le biais de sélection, l'absence de population de référence, l'absence d'ajustement pour les facteurs de risque personnels de l'influenza et pour le statut vaccinal des sujets (couverture vaccinale des travailleurs de la santé de 19 %; inconnue pour les membres du public). Durant trois saisons d'épidémie entre 2001 et 2003 il y a eu confirmation de l'influenza chez 13,3 %⁴⁷ des travailleurs de la santé et 38,6 % des membres du public. Le nombre d'épreuves positives évoluait en parallèle avec les données de surveillance nationale de l'épidémie. Les auteurs affirment qu'une analyse univariée n'a pas mis en évidence d'association entre les séroconversions et le fait d'avoir des contacts avec des patients (48,3 % des sujets avec contacts) ou avec des enfants de moins de 5 ans à l'hôpital ou à la maison (38,1 % des sujets avec contacts). Les résultats détaillés ainsi que les méthodes de calculs statistiques ne sont pas rapportés. Il nous est permis de douter qu'une réelle mesure d'association n'ait été effectuée, étant donné le caractère univarié de l'analyse. À cause de ses faiblesses méthodologiques, cette étude ne nous permet pas de tirer de conclusion sur le risque d'acquisition de l'influenza par contact avec des patients ou avec des enfants.

En résumé, parce que le risque de l'acquisition de l'influenza en milieu de travail n'était pas l'objectif principal de ces trois études, les devis et les analyses utilisés étaient mal adaptés et ne permettent pas de conclure sur le sujet.

⁴⁷ Il semblait s'agir des mêmes travailleurs de la santé que dans l'étude précédente, toutefois, les résultats de confirmation de l'influenza rapportés dans les deux études diffèrent de 1 %.

diminution de l'épidémie. Les auteurs avaient comparé les données de surveillance de l'influenza de 2008 avec celles des 9 années précédentes. Ils observent que le nombre de cas d'influenza avait déjà commencé à diminuer avant la fermeture des établissements et que le bien-fondé de la fermeture des écoles n'a pu être établi.

Au Québec, les pics épidémiques saisonniers de l'influenza apparaissent tardivement en hiver et il n'est pas possible d'observer une association temporelle entre les données de surveillance et la rentrée scolaire de janvier.

2.3.3 Résumé

En 2006, l'Organisation mondiale de la Santé reconnaissait qu'on dispose de peu de données sur le risque de l'influenza saisonnière dans différentes situations de contacts sociaux ou professionnels dans la communauté :

Children in preschool and school-age groups are frequently observed to amplify transmission, although any group living in close proximity can do so, and outbreaks are observed in institutions involving persons of all ages. Although transmission may be amplified at mass gatherings (e.g., theaters, sports events), documentation is scarce.
World Health Organization Writing Group (2006b) p.83

En 2009, les études ne permettent toujours pas de tirer de conclusions claires sur le risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail.

DISCUSSION

Ce document répond à une demande d'information formulée par les médecins du Comité médical provincial d'harmonisation « Pour une maternité sans danger » (CMPH-PMSD) sur le risque à la santé pour la travailleuse enceinte en période d'épidémie saisonnière d'influenza. Le risque de la pandémie et du nouveau virus de la grippe A(H1N1) n'est pas couvert par ce document.

Après une recherche préliminaire des publications scientifiques, nous savions déjà qu'il n'existait pas d'études épidémiologiques portant spécifiquement sur le risque professionnel de l'influenza saisonnière pour les **travailleuses** enceintes. Une autre approche a dû être adoptée dans le but de fournir de l'information tout de même pertinente aux médecins qui doivent prendre des décisions dans le cadre du Programme « Pour une maternité sans danger ». Notre recherche s'est donc donné comme objectif de répondre à deux questions :

- Le fait de contracter l'influenza augmente-t-il les risques de complications pour la femme enceinte ou pour l'enfant à naître?
- Par son exposition au travail, une personne augmente-t-elle son risque de contracter l'influenza?

LE FAIT DE CONTRACTER L'INFLUENZA AUGMENTE-T-IL LES RISQUES DE COMPLICATIONS POUR LA FEMME ENCEINTE OU POUR L'ENFANT À NAÎTRE?

Nous avons consulté les études épidémiologiques sur les risques de l'influenza saisonnière, menées auprès des **femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza**.

Sur les risques de l'influenza saisonnière pour la santé maternelle, les études établissent les faits suivants :

- Plusieurs études rapportent un **risque attribuable à la grossesse**⁵² d'hospitalisation pour problèmes respiratoires, qu'on soit ou non en saison d'influenza.
- Chez les femmes enceintes et chez les femmes non enceintes, des études établissent un **risque attribuable à l'influenza**⁵³ d'hospitalisation pour problèmes respiratoires en saison épidémique. Chez les femmes enceintes, le **risque attribuable à l'influenza** est plus élevé que le risque des femmes non enceintes et ce risque est plus important chez les femmes enceintes qui sont à leur 3^e trimestre de grossesse (Neuzil et coll., 1998; Dodds et coll., 2007). Dodds et coll. (2007), qui ont étudié une population comparable à celle des femmes québécoises rapportent un excès de 2,0 hospitalisations par 10 000 femmes-mois chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse⁵⁴.

⁵² Différence (excès) de taux d'hospitalisation chez les femmes enceintes en comparaison avec les femmes non enceintes.

⁵³ Différence (excès) de taux d'hospitalisation en saison d'influenza en comparaison avec d'autres moments de l'année.

⁵⁴ Des excès de taux d'hospitalisation attribuables à l'influenza de moindre magnitude sont observés au 1^{er} trimestre de grossesse (1,1 hospitalisation par 10 000 femmes-mois) et au 2^e trimestre de grossesse (0,4 hospitalisation par 10 000 femmes-mois).

- Des études (Neuzil et coll., 1998; Dodds et coll., 2007) établissent chez les femmes enceintes que le **risque d'hospitalisation pour problèmes respiratoires en saison d'influenza augmente avec la progression de la grossesse**. Comparant les femmes enceintes à un groupe de référence en saison d'influenza⁵⁵, les auteurs observent que le risque d'hospitalisation devient statistiquement significatif au cours du 2^e trimestre (il est de l'ordre de 2) et il s'élève à 5 chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse. Ces données doivent être interprétées avec prudence, puisque les auteurs décrivent qu'aux autres périodes de l'année (saisons non-influenza et peri-influenza), les taux d'hospitalisation des femmes enceintes augmentent également avec la progression de la grossesse.
- Trois études (Hartert et coll. 2003; Tuyishime et coll. 2003 ; Cox et coll. 2006) ont observé que la **durée moyenne ou médiane des hospitalisations** pour problèmes respiratoires attribués à l'influenza était de l'ordre de 1 à 4 jours. Ceci représentait un excès statistiquement significatif d'approximativement une journée (Tuyishime et coll. 2003; Cox et coll. 2006), en comparaison avec les durées d'hospitalisation de femmes enceintes pendant leur grossesse pour des problèmes de santé non attribués à l'influenza.
- Des études rapportent n'avoir observé aucun cas de **mortalité maternelle** liée à l'influenza (Mullooly et coll. 1986; Neuzil et coll. 1998). Les autres études sur les hospitalisations de femmes enceintes ne mentionnent pas s'il y a eu, ou non, de la mortalité maternelle en cours d'étude.

Sur les risques de l'influenza saisonnière sur les issues défavorables de grossesse :

- En ce qui concerne les **issues majeures défavorables de grossesse**, nous avons repéré et analysé six études qui rapportaient 17 résultats. Il n'y a pas eu d'excès de risque associé à l'influenza pour des issues défavorables de grossesse telles que : les anomalies congénitales (3 résultats), l'insuffisance de poids pour l'âge gestationnel (1 résultat), les accouchements avant terme (4 résultats, dont un résultat de faible validité), les faibles poids de naissance (8 résultats) et les mortinaissances (1 résultat). Cependant, l'absence d'association doit être interprétée avec prudence, compte tenu de la variabilité des caractéristiques des études et de la validité interne des résultats. De plus, pour deux dyades, un seul résultat était disponible. Aucune étude sur les avortements spontanés n'a été trouvée.
- Au sujet des études sur les **complications médicales diverses** de grossesse et d'accouchement, une étude (Cox et coll., 2006) rapporte une augmentation du risque de présenter des diagnostics secondaires de travail prématuré (sans précision sur les accouchements avant terme), de souffrance fœtale et de césariennes, chez les femmes hospitalisées avec un diagnostic de problèmes respiratoires attribués à l'influenza. Les **complications médicales diverses** de grossesse et d'accouchement ne constituaient pas l'objet principal de cette étude. Aucune complication chez le nouveau-né n'est rapportée par les auteurs. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans cinq autres études qui ont étudié près d'une cinquantaine de **complications médicales diverses** de

⁵⁵ Mesures d'association différentes et groupes de références différents dans les deux études : rapports de taux en comparaison avec les femmes non enceintes (Dodds et coll., 2007) et rapports de cotes chez les femmes en post partum (Neuzil et coll., 1998).

grossesse ou d'accouchement (incluant les césariennes et l'APGAR à la naissance). Dans ces cinq études, il n'y a pas eu d'excès de risque de complications associé à l'influenza.

Estimation du nombre d'hospitalisations attribuables à l'influenza chez les femmes enceintes au Québec

Comparant la saison d'influenza avec une autre période de l'hiver où il n'y avait pas d'activité du virus de l'influenza (saison peri-influenza), Neuzil et coll. (1998) et Dodds et coll. (2007) ont procédé à une analyse détaillée des hospitalisations pour problèmes respiratoires attribués à l'influenza parmi des femmes enceintes et non enceintes, et ce, en fonction du statut gravidique des femmes et selon l'activité du virus de l'influenza au cours de l'année. La cohorte étudiée par Dodds et coll. (2007), constituée de tous les accouchements de la Nouvelle-Écosse ayant eu lieu entre 1990 et 2002, est plus représentative de la population des femmes du Québec, en comparaison avec celle de Neuzil et coll. (1998) qui était majoritairement composée de femmes afro-américaines de milieu socio-économique défavorisé.

Il y a environ 80 000 femmes enceintes annuellement au Québec. Utilisant les données rapportées dans l'étude de Dodds et coll. (2007), nous avons estimé le nombre d'hospitalisations attribuables à l'influenza chaque année chez l'ensemble de ces femmes. La cohorte de Dodds et coll. (2007) représente les femmes enceintes de la population générale - ce qui inclut des travailleuses et des femmes qui ne travaillent, mais dont on ignore cependant la proportion exacte dans l'étude.

L'estimation de leurs hospitalisations s'appuie sur certaines hypothèses (calcul et hypothèses présentés à l'annexe 2), premièrement que la population de l'étude de Dodds et coll. (2007) est comparable à celles des femmes du Québec quant à la distribution des facteurs de confusion. Nous posons aussi l'hypothèse que les grossesses des femmes des deux groupes sont réparties uniformément sur l'année. Par ailleurs, les résultats de Dodds et coll. portent sur des femmes enceintes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza. Devant l'impossibilité de soustraire le nombre de femmes avec des facteurs de risque personnels pour l'influenza⁵⁶ (car ce nombre nous est inconnu au Québec dans un contexte clinique), nous avons conservé le nombre de 80 000 femmes enceintes annuellement au Québec comme population de référence, ce qui représente une surestimation de la base de calcul. De plus, nous posons l'hypothèse que la saison épidémique dure invariablement quatre mois (alors qu'elle est généralement un peu plus courte). Nous avons adopté ces hypothèses prudentes, sachant qu'en l'absence de certaines données, elles ne produiront pas de sous-estimation du risque dans nos résultats d'analyse.

Dodds et coll. (2007) établissent le **risque attribuable à l'influenza** d'hospitalisation pour problèmes respiratoires chez les femmes enceintes. Ce risque est le plus élevé chez les femmes enceintes au 3^e trimestre de grossesse (2,0 hospitalisations par 10 000 femmes-mois). Des excès de taux d'hospitalisation attribuables à l'influenza de moindre magnitude

⁵⁶ Elles représentaient environ 10 % de la population dans l'étude de Dodds. Ces femmes font souvent l'objet de mesures préventives individuelles par leurs médecins traitants, en raison de leur risque accru de complications respiratoires. Leurs statistiques de risque attribuable auraient dû être exclues.

sont observés au 1^{er} trimestre de grossesse (1,1 hospitalisation par 10 000 femmes-mois) et au 2^e trimestre de grossesse (0,4 hospitalisation par 10 000 femmes-mois). Parmi les 80 000 femmes enceintes chaque année au Québec, selon ces données, le nombre d'hospitalisations **attribuables à l'influenza** serait annuellement de 28 hospitalisations parmi l'ensemble des femmes enceintes, soit 9 hospitalisations chez les femmes au 1^{er} trimestre de grossesse, 3 hospitalisations chez les femmes au 2^e trimestre de grossesse et 16 hospitalisations chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse.

L'utilisation d'une seule étude (Dodds et coll., 2007) représente une limite à notre analyse. Toutefois le choix de cette étude nous apparaissait justifié compte tenu de ses qualités méthodologiques, de sa puissance statistique et de sa comparabilité avec la population des femmes du Québec. Cette démarche demeure toutefois une estimation, ne visant qu'à fournir un ordre de grandeur du nombre d'hospitalisations à partir des données de la littérature scientifique.

Estimation du nombre d'hospitalisations *attribuables à l'influenza* chez les enseignantes, du seul fait d'appartenir à la population générale

Dans le but d'étudier certains sous-groupes de femmes, on peut appliquer les taux d'hospitalisation des femmes enceintes de la population générale de Dodds et coll. (2007) à une sous-population de 2 000 femmes enceintes. Ce nombre équivaut approximativement au nombre d'enseignantes de la maternelle, des niveaux primaire et secondaire qui sont enceintes annuellement (Deshaies et coll., 2002). Dans un tel groupe de femmes enceintes, il y aurait annuellement 0,70 hospitalisation **attribuable à l'influenza**, du seul fait que ces femmes appartiennent à la population générale, soit 0,22 hospitalisation chez les femmes au 1^{er} trimestre, 0,08 hospitalisation chez les femmes au 2^e trimestre et 0,40 hospitalisation chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse.

PAR SON EXPOSITION AU TRAVAIL, UNE PERSONNE AUGMENTE-T-ELLE SON RISQUE DE CONTRACTER L'INFLUENZA?

La littérature scientifique disponible ne nous a pas permis de répondre à cette question, qu'il s'agisse de la travailleuse enceinte ou de tout autre travailleur. En effet, nous n'avons repéré aucune étude épidémiologique valide portant sur le risque professionnel de l'acquisition de l'influenza. Seules trois études menées auprès de petits nombres de travailleurs (Elder et coll., 1996; Bellei et coll., 2007a; Bellei et coll., 2007b) abordaient sommairement certains éléments du travail. Étant donné que le risque de l'acquisition de l'influenza en milieu de travail n'était pas l'objectif principal de ces recherches, les devis et les analyses utilisés étaient mal adaptés et ne permettent pas de conclure sur le sujet.

Nous avons recherché des informations complémentaires. Cependant, ces données ont été difficiles à concilier. Par exemple, la consultation des recommandations de vaccination des organismes officiels nous révèle qu'aucun groupe professionnel n'est ciblé à cause de son risque professionnel. D'autre part, certaines travailleuses ont des contacts fréquents avec des clientèles qui présentent des taux d'attaque élevés de l'influenza (patients, enfants d'âge scolaire), le taux d'attaque des jeunes enfants pouvant atteindre le double du taux d'attaque chez l'adulte. Les enfants sont reconnus comme vecteurs dans la transmission de l'infection dans la communauté, où l'infection finit cependant par affecter rapidement les personnes de

tous les groupes d'âge (Mossong et coll., 2008). Dans les études consultées, il a été impossible de départager le rôle des contacts familiaux, sociaux et professionnels dans la transmission de l'influenza saisonnière dans la population générale ou en milieu de travail. Par ailleurs, il est possible, mais non prouvé, que le fait de côtoyer des clientèles porteuses d'infections puisse concourir à l'acquisition de la mémoire immunitaire provoquant des infections moins fréquentes ou moins sévères (Goulding et coll., 2007). Rappelons par exemple que dans une partie de l'étude de Elder et coll. (1996), 27 % des travailleurs de la santé avec une infection à l'influenza prouvée sérologiquement avaient été asymptomatiques et ne s'étaient pas absentés du travail.

En 2006, l'Organisation mondiale de la Santé concluait qu'on dispose de peu de données sur le risque de l'influenza saisonnière dans différentes situations de contacts sociaux ou professionnels dans la communauté. Cela semble encore le cas en 2009 :

Children in preschool and school-age groups are frequently observed to amplify transmission, although any group living in close proximity can do so, and outbreaks are observed in institutions involving persons of all ages. Although transmission may be amplified at mass gatherings (e.g., theaters, sports events), documentation is scarce.
World Health Organization Writing Group (2006b) p.83

Estimation du nombre d'hospitalisations attribuables au travail chez les enseignantes

En l'absence de littérature portant spécifiquement sur le risque professionnel de l'influenza pour la femme enceinte, nous adoptons un scénario d'analyse du risque chez les enseignantes.

Le travail d'enseignante expose ces femmes à des groupes d'enfants. Aux fins d'une analyse de risque, nous posons l'hypothèse que le travail d'enseignante **double le risque attribuable d'hospitalisation pour problèmes respiratoires en saison d'influenza** (hypothèses et calculs présentés à l'annexe 2). Nous faisons également l'hypothèse que le risque des 2 000 enseignantes enceintes au Québec est uniformément élevé, quel que soit l'âge des enfants de leur classe, autrement dit, que les enseignantes du niveau secondaire ont un risque aussi élevé que celui des enseignantes de la maternelle et du niveau primaire (ce qui représente probablement une surestimation du risque pour les enseignantes du niveau secondaire, que nous n'avons cependant pas exclues de la base de calcul). Nous posons également l'hypothèse que les contacts fréquents et de longue date des enseignantes avec les enfants ne leur fournissent pas d'immunité supérieure à celle d'une population exempte de tels contacts.

Si le travail d'enseignante **doublait** le risque attribuable d'hospitalisation, il contribuerait à un excès **attribuable au travail** de 0,22 hospitalisation chez les enseignantes au 1^{er} trimestre de grossesse en saison d'influenza; de 0,08 hospitalisation chez les enseignantes au 2^e trimestre et de 0,40 hospitalisation par année chez les enseignantes au 3^e trimestre de grossesse⁵⁷. Selon cette analyse, si le travail d'enseignante exposait ces femmes à un risque quatre fois plus élevé que celui de l'ensemble des femmes enceintes, nous observerions une (1,2) hospitalisation annuelle supplémentaire - **attribuable au travail** - chez les enseignantes enceintes au 3^e trimestre de grossesse en saison d'influenza.

CONCLUSION

D'après la littérature consultée, l'influenza saisonnière peut représenter un risque pour la femme enceinte. Les études scientifiques établissent qu'en saison d'influenza, il y a une augmentation du risque d'hospitalisation des femmes enceintes pour problèmes respiratoires. Ce risque devient statistiquement significatif à partir du 2^e trimestre de grossesse (risque de l'ordre de 2) pour s'élever au 3^e trimestre (risque de l'ordre de 5). Toutefois, ces données doivent être interprétées avec prudence, en raison de l'augmentation des taux d'hospitalisation en cours de grossesse, qui est également observée aux autres périodes de l'année (saisons non-influenza et peri-influenza). Les données sur le risque d'hospitalisation chez les femmes enceintes sont donc complexes à analyser afin de départager le rôle du virus saisonnier et celui des autres facteurs pouvant contribuer à l'hospitalisation d'une femme enceinte.

À ce titre, les études sur le **risque attribuable à l'influenza** apportent des précisions utiles, car elles comparent les taux d'hospitalisation de femmes enceintes entre les saisons (Neuzil et coll. 1998; Dodds et coll., 2007). L'étude de Dodds et coll. (2007) a porté sur une population relativement comparable à celle des femmes québécoises. Les auteurs rapportent un **risque attribuable à l'influenza** en cours de grossesse qui s'établit à un excès de 1,1 hospitalisation par 10 000 femmes-mois chez les femmes au 1^{er} trimestre de grossesse; de 0,4 hospitalisation par 10 000 femmes-mois chez les femmes au 2^e trimestre de grossesse et de 2,0 par 10 000 femmes-mois chez les femmes au 3^e trimestre de grossesse.

La durée moyenne ou médiane des hospitalisations, rapportée par les études, a été de l'ordre de 1 à 4 jours, soit environ 1 journée de plus que les hospitalisations pour d'autres causes en cours de grossesse chez les femmes enceintes. Par ailleurs, dans la littérature consultée, il n'y a pas eu de mortalité liée à l'influenza chez les femmes enceintes.

Dans les études repérées et analysées, il n'y a pas eu d'excès de risque associé à influenza saisonnière pour les issues défavorables de grossesse. Toutefois, nous n'avons pas repéré d'études sur les avortements spontanés. Toutefois, les résultats des études doivent être

⁵⁷ Selon l'hypothèse d'un **risque attribuable au travail** qui serait le double chez les enseignantes en comparaison avec celui des femmes enceintes de la population générale, un calcul du *number needed to treat* (NNT) a été fait par la D^{re} Agathe Croteau (méthode décrite dans Croteau, 2009). Ce calcul fournit les mêmes résultats que l'analyse de risque effectuée plus haut, quoiqu'ils puissent être formulés d'une façon différente : « il faudrait réaffecter ou retirer toutes les enseignantes enceintes qui sont au 3^e trimestre de grossesse en saison d'influenza et répéter l'opération pendant deux saisons et demi d'influenza (deux ans et demi) pour éviter une (1) hospitalisation pour problèmes respiratoires attribuable au travail ».

interprétés avec prudence, en raison de la variabilité des caractéristiques méthodologiques et de la validité interne des études. Pour certaines issues de grossesse, le nombre de résultats disponibles était restreint.

Notre recherche de publications n'a pas permis de déterminer si certaines professions exposent les travailleuses à un risque supplémentaire que celui de la population générale. Malgré l'absence d'études épidémiologiques portant spécifiquement sur les **travailleuses** enceintes ou sur le risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail, des données de la recherche scientifique permettent l'élaboration de scénarios d'analyse du risque pour certains groupes de travailleuses comme les enseignantes.

Il faut noter que le risque de l'influenza a été abordé dans ce document en faisant abstraction des mesures de prévention existantes contre l'infection (vaccination, mesures d'hygiène générales, étiquette respiratoire, moyens de prévention) car on ignore leur déploiement dans les divers milieux de travail. Ces mesures pourraient jouer un rôle important dans la réduction du risque d'infection chez les travailleuses et doivent être encouragées.

RÉFÉRENCES

- Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. 2005. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*;73(12):989-96.
- Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. 2006. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza. *J Matern Fetal Neonatal Med*;19(3):135-40.
- American Academy of Pediatrics. 2008. Prevention of influenza: recommendations for influenza immunization of children, 2008-2009. *Pediatrics*;122(5):1135-41.
- Bellei N, Carraro E, Perosa AH, Benfica D, Granato CF. 2007a. Influenza and rhinovirus infections among health-care workers. *Respirology*;12(1):100-3.
- Bellei N, Carraro E, Perosa A, Granato C. 2007b. Patterns of influenza infections among different risk groups in Brazil. *Braz J Infect Dis*;11(4):399-402.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM. 2008. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature*;452(7188):750-4.
- Comité consultatif national de l'immunisation. 2007. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2007 - 2008. 1er juillet 2007. Ottawa; 37 p.
- Comité consultatif national de l'immunisation. 2008. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2008 - 2009. 1er juillet 2008. Ottawa; 46 p.
- Comité sur l'immunisation du Québec. 2007. Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec; Institut national de santé publique du Québec. 149 p. et annexes.
- Cowling BJ, Fung RO, Cheng CK, Fang VJ, Chan KH, Seto WH, Yung R, Chiu B, Lee P, Uyeki TM, Houck PM, Peiris JS, Leung GM. 2008a. Preliminary findings of a randomized trial of non-pharmaceutical interventions to prevent influenza transmission in households. *PLoS ONE*; 3(5):e2101.
- Cowling BJ, Lau EH, Lam CL, Cheng CK, Kovar J, Chan KH, Peiris JS, Leung GM. 2008b. Effects of school closures, 2008 winter influenza season, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*;14(10):1660-2.
- Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. 2006. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol*;107(6):1315-22.
- Croteau A. 2008. L'horaire de travail et son résultat sur le résultat de la grossesse. Méta-analyse et méta-régression. Québec: Institut national de santé publique du Québec. 149 p.
- Croteau A. 2009. Influenza NNT_MT.xls. Fichier Excel. Version 1^{er} avril 2009.
- Croteau A. 2009. En préparation. Effets du bruit en milieu de travail durant la grossesse. Québec: Institut national de santé publique du Québec.
- Deshaies P, De Wals P, Ricard S. 2002. Risque de maladie invasive à méningocoque chez les travailleurs du réseau de l'éducation et plus spécifiquement chez les travailleuses enceintes. Québec: Institut national de santé publique du Québec. 48 p.

Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. 2007. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*; 176(4):463-8.

Eccles R. 2005. Asymptomatic spread of flu is not proved. *BMJ*; 331(7525):1145.

Elder AG, O'Donnell B, McCrudden EA, Symington IS, Carman WF. 1996. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *BMJ*; 313(7067):1241-2.

Elder AG. 2002. Influenza in working populations: an overview. *Occup Med (Lond)*;52(5):239-40.

Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ. 2008. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Rep*; 57(Early release): 59 p.

Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NJ. 2007. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Rep*; 56(RR-6): 54 p.

Fleming DM, Elliot AJ, Cross KW. 2007. Morbidity profiles of patients consulting during influenza and respiratory syncytial virus active periods. *Epidemiol Infect*; 135(7):1099-108.

Glezen WP et Couch RB. 1978. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med*;298(11):587-92 (seul le résumé a été consulté).

Goulding J, Snelgrove R, Saldana J, Didierlaurent A, Cavanagh M, Gwyer E, Wales J, Wissinger EL, Hussell T. 2007. Respiratory infections: do we ever recover? *Proc Am Thorac Soc*; 4(8):618-25.

Griffiths PD, Ronalds CJ, Heath RB. 1980. A prospective study of influenza infections during pregnancy. *J Epidemiol Community Health*;34(2):124-8.

Groupe de référence grossesse-travail. 2007. Grille d'analyse d'articles scientifiques adaptée pour le Groupe de référence grossesse-travail : version 0507. Institut national de santé publique du Québec.

Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Jr., Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffin MR. 2003. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol*;189(6):1705-12.

Institut national de santé publique. 2006. Préparation à une pandémie de grippe - Lignes directrices à l'intention des cliniciens et des laboratoires du Québec sur l'utilisation des épreuves de laboratoire pour les virus influenza. 34 p. et annexes.

Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DW, Boon AC, Zambon MC. 2000. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG*; 107(10):1282-9.

Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. 2008. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*; 12(11):1638-1643.

Li Z, Ren A, Liu J, Pei L, Zhang L, Guo Z, Li Z. 2007. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*; 79(4):295-300.

Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, Weber DJ, Koch GG, Kong L, Guess HA. 2006. Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. *Am J Epidemiol*;163(9):838-48.

Longman RE, Johnson TR. 2007. Viral respiratory disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 19(2):120-5.

Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. 1994. Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*; 140(3):244-55.

Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. 2008. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*;8(1):44-52.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. 2008a. Protocole d'immunisation du Québec. Mise à jour de septembre 2008. Québec: Gouvernement du Québec.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. 2008b. Flash Influenza. Bilan 2007-2008 : une troisième saison tardive. 20 août 2008 ;12(9) : 4 p.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. 2008c. Indice d'activité grippale. http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/influenza/index.php?indice_activite_grippale. Consulté 13 octobre 2008.

Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. 2008. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*;5(3):e74.

Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF, Jr. 1986. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep*;101(2):205-11.

Musher DM. 2003. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med*;348(13):1256-66.

Neuzil KM, Hohlbein C, Zhu Y. 2002. Illness among schoolchildren during influenza season: effect on school absenteeism, parental absenteeism from work, and secondary illness in families. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 156(10):986-91.

Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. 1998. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*;148(11):1094-102.

Nicoll AG. 2005. Asymptomatic spread of flu is not proved : Influenza prevention and control - a weak evidence base (rapid response). *BMJ*; 331(7525):1145.

O'Reilly FW, Stevens AB. 2002. Sickness absence due to influenza. *Occup Med (Lond)*;52(5):265-9.

Paré R, Direction de la santé publique de Montréal. Communication téléphonique. 12 décembre 2008.

Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. 2008. Complications of viral influenza. *Am J Med*; 121(4):258-64.

Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. 2007. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can*; 29(8):622-9.

Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. 2006. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J*; 25(9):795-800.

Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. 2006. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Rep*; 55(RR-10): 42 p.

Skowronski DM, De Serres G. 2009. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine*. (Sous presse).

Trottier M. 2008. Analyse des données probantes sur le travail en ambiance et ses effets sur les issues de grossesse. Institut national de santé publique. 80 p.

Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM, Frost E. 2003. Influenza-like illness during pregnancy: results from a study in the eastern townships, Province of Quebec. *J Obstet Gynaecol Can*; 25(12):1020-5.

Van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, Van der Plas SM, Wilbrink B. 2005. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis*;41(4):490-7.

World Health Organization Writing Group. 2006a. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis*; 12(1):81-7.

World Health Organization Writing Group. 2006b. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis*; 12(1):88-94.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RE, Steinhoff MC. 2008. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*; 359 (15):1555-64.

ANNEXE 1

TABLEAUX SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
Acs N et coll., 2005	Étude de cas-témoins Hongrie Registre d'AC de Hongrie Années épidémiques et non épidémiques d'influenza (1980-1996)	Mères de bébés avec AC n = 22 843 enfants	Mères de bébés sans AC n = 38 151 enfants	SAG (toutes années confondues)			
				Aux 2 ^e et 3 ^e mois	AC	RC _a : 1,4 [1,3 – 1,6]	n = 462
				À n'importe quel moment de la grossesse	AC	RC _a : 1,3 [1,2 – 1,4]	n = 1 328
				SAG Selon type d'années :			
				Épidémiques	AC : AFTN	RC _a : 2,5 [1,4 – 4,6]	
				Non épidémiques	AC : AFTN	RC _a : 2,1 [1,3 – 3,2]	
				Épidémiques	AC cardiaques	RC _a : 1,9 [1,4 – 2,6]	
				Non épidémiques	AC cardiaques	RC _a : 1,7 [1,3 – 2,3]	
				Épidémiques	AC : FLPA	RC _a : 2,0 [1,2 – 3,4]	
				Non épidémiques	AC : FLPA	RC _a : 3,5 [2,5 – 5,0]	
				Épidémiques	AC : FPP	RC _a : 1,5 [0,9 – 2,4]	
				Non épidémiques	AC : FPP	RC _a : 3,2 [1,9 – 5,4]	
				SAG Selon prise d'antiépileptiques (AP) ou d'acide folique (AF)			
				SAG aux 2 ^e et 3 ^e mois (toutes années confondues)			
				Toutes femmes	AC	RC _b : 1,5 [1,3 – 1,7]	n = 462
				Sans AP ni AF	AC	RC _b : 1,6 [1,4 – 1,9]	n = 280
				Avec AP seulement	AC	RC _b : 1,1 [0,9 – 1,4]	n = 138
				Avec AF seulement	AC	RC _b : 1,8 [1,1 – 2,8]	n = 34
				Avec AP et AF	AC	RC _b : 0,6 [0,3 – 1,2]	n = 10
				Toutes femmes	AC : AFTN	RC _b : 2,1 [1,5 – 3,0]	n = 34
Sans AP ni AF	AC : AFTN	RC _b : 2,9 [2,0 – 4,4]	n = 27				
Avec AP seulement	AC : AFTN	RC _b : 0,8 [0,3 – 1,8]	n = 6				
Avec AF seulement	AC : AFTN	RC _b : 0,9 [0,1 – 6,8]	n = 1				
Avec AP et AF	AC : AFTN	–	n = 0				

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires	
Acs N et coll., 2006	Étude de registre Hongrie Registre d'AC de Hongrie Années épidémiques et non épidémiques d'influenza (1980-1996)	Mères avec SAG n = 1 838	Mères sans SAG n = 38 151	SAG	AAT	8,0 % vs 9,2 %		
					PN moyen	37 g plus élevé chez les femmes avec SAG		
					FPN	4,7 % vs 5,7 %		
					Autres issues de grossesse ou d'accouchement :	Ex : Menaces d'avortement; complications placentaires; nausées et vomissements sévères; pré-éclampsie; hypertension gestationnelle; travail prématuré; anémie; oedèmes,...) OR 0,8 à 1,1 non s.s.	Une quinzaine de conditions médicales diverses	
Cox S et coll., 2006	Étude de registre États-Unis 4 saisons d'influenza (1999-2002) sauf (2000-2001, H3N1 pas d'épidémie)	Femmes enceintes hospitalisées avec diagnostic de CAI n = 21 447	Femmes enceintes hospitalisées sans diagnostic de CAI n = 6 277 508	Avoir été hospitalisée pour CAI en période d'influenza	Travail prématuré	RC : 4,1 [3,6 – 4,7]	AAT non rapportés.	
					Durée des hospitalisations Pendant la grossesse	3,88 SD : (0,06) vs 2,65 SD : (0,02) p < 0,001		
					À l'accouchement	6,36 SD : (0,14) vs 2,46 SD : (0,01) p < 0,001		
Dodds L et coll., 2007	Étude de registre Nouvelle-Écosse, Canada <i>Nova-Scotia Atlee Perinatal Database</i> Toutes les naissances > 500 g et > 20 semaines 13 années (1990-2002)	Femmes enceintes	Mêmes femmes, l'année précédant la grossesse	Avoir consulté pour problèmes respiratoires en saison d'influenza Selon l'état gravidique des femmes	Rapports de taux de consultation médicale		Consultations médicales attribuables à la grossesse en saison d'influenza Nombre (Taux par 10 000 femmes-mois): 17 560 (512,6)	
					Femmes non enceintes	RT _a : 1		
					Femmes enceintes			
					1 ^{er} trimestre	RT _a : 0,9 [0,9 – 1,0]		4 490 (486,7)
					2 ^e trimestre	RT _a : 1,0 [1,0 – 1,0]		5 089 (506,8)
3 ^e trimestre	RT _a : 0,9 [0,9 – 1,0]	4 889 (473,2)						

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
		Femmes enceintes	Mêmes femmes, l'année précédant la grossesse	Avoir été hospitalisée pour problèmes respiratoires en saison d'influenza selon l'activité de l'influenza.	Risques attribuables à l'influenza (hospitalisations)		Intervalles de confiance non rapportés par les auteurs.
					Saison influenza vs peri-influenza		
					1 ^{er} trimestre	RA : 1,1	
					2 ^e trimestre	RA : 0,4	
					3 ^e trimestre	RA : 2,0	
					Saison influenza vs non-influenza		
					1 ^{er} trimestre	RA : 1,0	
					2 ^e trimestre	RA : 1,4	
					3 ^e trimestre	RA : 4,3	
					Saison peri-influenza vs non-influenza		
					1 ^{er} trimestre	RA : 0,1	
					2 ^e trimestre	RA : 1,0	
					3 ^e trimestre	RA : 2,3	
		Femmes enceintes	Mêmes femmes, l'année précédant la grossesse	Avoir été hospitalisée pour problèmes respiratoires en saison d'influenza Selon l'état gravidique des femmes	Rapports de taux d'hospitalisation		Nombre (Taux par 10 000 femmes-mois)
				Femmes non enceintes	RT _a : 1	49 (1,4)	
				Femmes enceintes			
				1 ^{er} trimestre	RT _a : 1,7 [1,0 – 2,8]	22 (2,4)	
				2 ^e trimestre	RT _a : 2,1 [1,3 – 3,3]	30 (3,0)	
				3 ^e trimestre	RT _a : 5,1 [3,6 – 7,3]	76 (7,4)	
	Étude de registre	Femmes enceintes	Mêmes femmes, l'année précédant la grossesse	Selon l'activité de l'influenza	Rapports de taux d'hospitalisation		

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
					Saison influenza vs peri-influenza		Calculés par nous-mêmes pour comparer avec Neuzil et coll. 1998
					1 ^{er} trimestre	RT _a : 1,84	
					2 ^e trimestre	RT _a : 1,15	
					3 ^e trimestre	RT _a : 1,37	
					Au 1 ^{er} trimestre		
					Non-influenza	RT _a : 1,0	
					Peri-influenza	RT _a : 1,0 [0,5 – 1,9]	
					Influenza	RT _a : 1,8 [1,0 – 3,1]	
					Au 2 ^e trimestre		
					Non-influenza	RT _a : 1,0	
					Peri-influenza	RT _a : 1,6 [0,9 – 32,8]	
					Influenza	RT _a : 1,9 [1,1 – 3,2]	
					Au 3 ^e trimestre		
					Non-influenza	RT _a : 1,0	
Peri-influenza	RT _a : 1,8 [1,2 – 2,6]						
Influenza	RT _a : 2,4 [1,7 – 3,4]						
Griffiths PD et coll. 1980	Cohorte prospective Londres, Angleterre 1 595 femmes enceintes 3 saisons d'influenza (1975-1978)	Femmes enceintes avec séroconversion n = 77	Femmes enceintes sans séroconversion n = 77	Influenza confirmé sérologiquement	AC cardiaques	Non s.s. selon auteurs	2 cas vs 0; pas de calculs car nombres faibles
					AC segmentaires	Non s.s. selon auteurs	3 cas vs 0
					PN moyen	3,30 kg	Identique dans les 2 groupes
					Conditions obstétricales multiples	Aucune augmentation chez les femmes avec séroconversion (césariennes,..), sauf ratio garçons-filles	Ratio garçons-filles (aucune plausibilité biologique, car infection survenue après que la détermination du sexe ait eu lieu)
					Taux de séroconversion	5 %	Sur 1 595 femmes 90 % étaient susceptibles (titres < 32)

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
Hartert TV et coll., 2003	Étude de registre Tennessee É.U. (Registre <i>Medicaid</i>) (1974-1993) 58 640 femmes entre 15 et 44 ans (avec et sans facteurs de risque pour l'influenza)	Femmes enceintes hospitalisées avec diagnostic de CAI n = 293	Femmes enceintes sans hospitalisation pour CAI n = 587	Avoir été hospitalisée avec un diagnostic de CAI en saison d'influenza	PN moyen	3 124 ± 614 g vs 3 223 ± 609 g (p = 0,28)	
					FPN	10,6 % vs 8,2 % p = 0,68	31 cas chez les hospitalisées pour CAI
					AAT	12,6 % vs 10,9 % p = 0,74	37 cas chez les hospitalisées pour CAI
					Travail prématuré	14,5 % vs 13,7 % p = 0,62	33 cas chez les hospitalisées pour CAI
					MN	3/293 cas vs 2/587 cas p = 0,34	test de Fischer
					Césariennes	p = 0,61	
			Femmes enceintes hospitalisées avec diagnostic de CAI n = 205	Femmes enceintes sans hospitalisation pour CAI n = 510		Durée des hospitalisations à l'accouchement	2 jrs vs 3 jrs p = 0,48
	n = 297	n = 587		Durée médiane des hospitalisations pour CAI	3 jrs (pas de mesure d'association rapportée)	Pas de différence selon les trimestres 50 % des femmes : 2 à 4 jrs	

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
Irving WL et coll., 2000	Étude rétrospective Nottingham, Angleterre Mai 1993- juillet 1994 3 975 accouchements	Femmes enceintes avec séroconversion n = 182	Femmes enceintes sans séroconversion n = 181	Influenza confirmé sérologiquement	Taux de séroconversion	11 % des femmes enceintes avec sérums	182 séroconversions sur 1 659 femmes avec sérums pré et post conception
					AAT	0 vs 3 cas Différence non significative p non spécifié	
					IPAG (retard de croissance intra- utérin)	Différence non significative p non spécifié	
					Autres issues de grossesse ou d'accouchement.	Différence non significative pour chacune prise individuellement p non spécifié : Ex : Hypertension artérielle gestationnelle : 15 vs 12 Utilisation de médicaments : 35 vs 33 Saignements: 15 vs 7 Pneumonies : 1 vs 0 Douleurs thoraciques : 1 vs 0 Diabète gestationnel : 1 vs 0 Ratio garçons-filles 95 vs 100 Score d'Apgar < 7 : 3 vs 3 Autres (infections urinaires; présentations de l'enfant par le siège,...)	Une vingtaine de types de conditions médicales multiples
					Taux de naissances vivantes	99,4 % vs 100 %	
					Transfert d'anticorps ACs transplacentaire	Aucun IgM dans le sang du cordon	Absence de transmission de l'infection au fœtus

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issue de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
Lindsay L et coll., 2006	Étude de registre Pudget Sound (Washington) É.U. Registre du Group Health Cooperative 1991-1997 (première année exclue car peu d'influenza)	Femmes enceintes et en post-partum exposées à l'influenza n = 8323	Femmes enceintes et en post-partum non exposées à l'influenza n = 8323	Avoir consulté pour problèmes respiratoires, (selon l'activité d'influenza)	Rapports de cote des consultations médicales en semaines épidémiques vs non épidémiques d'influenza		686 évènements pour les 5 années
					1 ^{er} trimestre	RC _a : 1,12 [0,79 – 1,59]	
					2 ^e trimestre	RC _a : 1,30 [0,97 – 1,73]	
					3 ^e trimestre	RC _a : 1,84 [1,31 – 2,59]	
					Post-partum	RC _a : 2,28 [1,42 – 3,68]	
Mullooly JP et coll., 1986	Étude de registre Portland, É.U. Registre Kayser Permanente 1975-1979	Femmes enceintes avec CAI n = 4666	Femmes non enceintes avec CAI n = 15 000 environ (estimation)	Avoir été hospitalisée ou avoir consulté pour problèmes respiratoires, selon l'activité d'influenza	Taux de consultation médicale pour les périodes épidémiques combinées :		Excès significatif seulement pour 1978 et non pour les autres périodes
					Femmes enceintes	23,7 (ET = 8,1) visites par 1 000 femmes-60 jours	
					Femmes non enceintes	10,2 (ET = 3,4) visites par 1 000 femmes-60 jours	
					Risque attribuable à l'influenza chez les femmes enceintes vs non enceintes	RA = 13,5 (ET = 8,8) visites par 1 000 femmes-60 jours p = 0,063	
					Risque attribuable à la grossesse	RA = 22 à 77 (ET = 11,5 à 28) visites par 1 000 femmes-60 jours pour 3 des 4 années épidémiques prises séparément p < 0,05 RA = 23,4 (ET = 11,0) visites par 1 000 femmes-60 jours pour 1977 (année non épidémique) p < 0,01	Calcul non effectué pour les années épidémiques combinées. Contribution importante de l'année 1978

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issues de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
					Mortalité	Aucun cas chez les femmes enceintes	
Neuzil KM et coll. 1998	Étude de cas-témoins dans un registre Tennessee É.U. (Registre Medicaid) (1974-1993)	Femmes de 15-44 ans (enceintes, non enceintes et post-partum) du registre avec une hospitalisation attribuable à l'influenza à une date donnée n = 4369	Femmes 15-44 ans enceintes, non enceintes et post-partum) sans hospitalisation attribuable à l'influenza à la même date n = 21 845	Avoir été hospitalisée ou avoir consulté pour problèmes respiratoires, en période épidémique d'influenza	Rapports de cote ajustés des hospitalisations en saison épidémique Post-partum	RC _a : 1,0	Selon le statut gravidique des femmes
					Non enceintes	RC _a : 1,11 [0,94 – 1,32]	3 784 évènements
					Enceintes		
					1-7 ^e sem.	RC _a : 1,06 [0,68 – 1,67]	31 évènements
					8-13 ^e sem.	RC _a : 1,23 [0,79 – 1,93]	31 évènements
					14-20 ^e sem.	RC _a : 1,44 [0,97 – 2,15]	39 évènements
					21-26 ^e sem.	RC _a : 2,52 [1,74 – 3,65]	52 évènements
					27-31 ^e sem.	RC _a : 2,62 [1,82 – 3,76]	57 évènements
					32-36 ^e sem.	RC _a : 3,21 [2,32 – 4,44]	87 évènements
						RC _a : 2,85 [2,04 – 3,99]	Si exclusion des hospitalisations avec accouchement
					37-42 ^e sem.	RC _a : 4,67 [3,42 – 6,39]	96 évènements
						RC _a : 1,25 [0,79 – 1,96]	Si exclusion des hospitalisations avec accouchement
					Étude de registre Tennessee É.U. (Registre Medicaid) (1974-1993)	Femmes 15-44 ans enceintes, non enceintes et post-partum hospitalisées avec diagnostic de CAI	Comparaison des groupes de femmes entre eux
Non enceintes	RA _a : 1,91 [1,51 – 2,31]	1 545 évènements					
Enceintes							
1 ^{er} trimestre	RA _a : 3,06 [0,44 – 5,68]	27 évènements					
2 ^e trimestre	RA _a : 6,32 [2,90 – 9,74]	54 évènements					
3 ^e trimestre	RA _a : 10,48 [6,70 – 14,26]	143 évènements					
Post-partum	RA _a : 1,16 [-0,09 – 2,42]	113 évènements					
Rapports de taux d'hospitalisation		Calculés par nous					
Non enceintes	RT : 1,47 [1,37 – 1,58]						
Enceintes							
1 ^{er} trimestre	RT : 1,54 [0,91 – 2,60]						

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issues de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
		Femmes du registre 15-44 ans décédées d'une CAI		Saison d'influenza	2 ^e trimestre	RT : 1,81 [1,22 – 2,66]	
					3 ^e trimestre	RT : 1,79 [1,42 – 2,27]	
					Post-partum	RT : 1,29 [1,01 – 1,65]	
					Mortalité des femmes pour CAI	88 cas (0 cas chez les femmes enceintes)	
				Saison peri-influenza	Mortalité des femmes pour CAI	104 cas	Répartition non rapportée (enceintes vs non enceintes)
				Saison non-influenza	Mortalité des femmes pour CAI	164 cas	
Schanzer DL et coll., 2007	Étude de registre Canada registre de l'ICIS (1994-2000)	Femmes enceintes hospitalisées avec diagnostic de CAI n = 142 308 (estimation)	Femmes non-enceintes hospitalisées pour CAI n = 2 533 333	Être hospitalisée pour CAI en saison d'influenza	Rapports de taux d'hospitalisation	RT = 18	
Tuyishime JD et coll., 2003	Étude rétrospective Sherbrooke, Canada Accouchements entre le 15 février au 30 avril 2002 (n = 517)	Épisodes de SAG et fièvre n = 129	Épisodes de SAG sans fièvre n = 335	Avoir eu un SAG avec fièvre en saison épidémique vs sans fièvre	Taux de consultation médicale	71,3 % vs 49,2 % p < 0,01	Femmes avec et sans facteurs de risque personnels dans les 2 groupes
					Consommation de médicaments :		
					Antipyrétiques	p < 0,01	
					Antitussifs	p < 0,05	
					Décongestionnants	p = 0,88	
					Antibiotiques	p < 0,01	
					Taux d'hospitalisations	2,3 % vs 0,3 % p = 0,27	
Durée des hospitalisations	1,6 jr vs 0,4 jr p < 0,01	4 hospitalisations (3 femmes pour SAG avec fièvre et 1 femme sans fièvre)					

Tableau A. Risque de l'influenza sur la santé maternelle et sur les issues de grossesse (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issues de santé	Résultats (mesures d'associations ou exposées vs non exposées)	Commentaires
			Mères avec au moins 1 épisode de SAG et fièvre n = 108 Mères sans épisodes de SAG n = 185 Mères avec au moins 1 épisode de SAG sans fièvre n = 224	Avoir eu un SAG avec ou sans fièvre ou pas de SAG en saison épidémique	AAT Âge gestationnel moyen FPN PN moyen	6,4 % vs 7,1 % vs 8,1 % p = 0,88 38,6 sem vs 38,6 sem vs 38,7 sem (p = 0,89) 3,7 % vs 5,8 % vs 9,1 % p = 0,10 3 384 g vs 3 350 g vs 3 267 g p = 0,17	Statistique sur les différences entre les 3 groupes : -femmes avec SAG et fièvre -femmes avec SAG sans fièvre -femmes sans SAG
		Mères avec au moins 1 épisode de SAG et fièvre n = 39	Mères avec au moins 1 épisode de SAG sans fièvre n = 57 Mères sans SAG n = 56	Influenza confirmé sérologiquement	Taux de séroconversion	p < 0,01	10/152 séroconversions 7/39 dans le groupe avec SAG et fièvre 3/57 dans le groupe avec SAG sans fièvre 0/56 dans le groupe sans SAG

Tableau B. Risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issues de santé	Résultats Taux d'incidence dans le groupe de référence)	Commentaires
	Bellei N et coll., 2007a	Travailleurs de la santé (TS) avec SAG n = 203	Aucun	Proportion de détection antigénique du virus (secrétions naso-pharyngées) (Tous les TS de l'étude)		Influenza : 12,3 % Rhinovirus : 37,7 %	Suivi prospectif pour toute la saison d'étude 22 cas
				Proportion de détection antigénique de virus (secrétions naso-pharyngées) selon le (lieu d'affectation dans un hôpital)			
				Département de pédiatrie		Influenza : 4,8 % Rhinovirus : 52,4 %	1 cas
				Département de chirurgie		Influenza : 42,8 % Rhinovirus : 28,6 %	3 cas
				Soins à des patients à risque		Influenza : 13,2 % Rhinovirus : 34,2 %	5 cas
				Soins intensifs		Influenza : 22,2 % Rhinovirus : 33,3 %	2 cas
				Urgence		Influenza : 0 % Rhinovirus : 37,5 %	0 cas
				Soins à des patients non à risque		Influenza : 13,0 % Rhinovirus : 17,4 %	3 cas
Autres départements		Influenza : 8,2 % Rhinovirus : 27,8 %	8 cas				

Tableau B. Risque d'acquisition de l'influenza en milieu de travail (suite)

Références	Devis et description de l'étude	Sujets (n)	Groupe de comparaison (n)	Indicateurs d'exposition	Issues de santé	Résultats Taux d'incidence dans le groupe de référence)	Commentaires
Bellei N et coll., 2007b	Étude descriptive Sao Paulo, Brésil Juin 2001- septembre 2003	Travailleurs de la santé avec SAG n = 203 Taux de vaccination de 19 %	Membres de la communauté ⁵⁸ n = 140 Taux de vaccination inconnu	Proportion de détection antigénique de virus (secrétions naso-pharyngées)		TS : 13,3 % Public : 38,6 %	Taux moyen pour toute la période d'étude
						TS : 11 % Public : 54 %	Taux moyen – juillet 2002 (pic de toute la période d'étude pour les membres de la communauté)
		TS avec SAG	Aucun	Travailler en contact étroit avec les patients		« Pas d'association » selon les auteurs ⁵⁹	98 exposés (48,3 %)
		TS et membres de la communauté avec SAG	Aucun	Être en contact avec des enfants de < 5 ans		« Pas d'association » selon les auteurs ⁶⁰	143 exposés (38,1 %)
Elder A et coll. 1996	Étude descriptive Glasgow, Écosse 602 TS (518 échantillons de sérum) Novembre 1993- Février 1994 Questionnaire	518 sérums de travailleurs de la santé de 4 hôpitaux		Proportion de séroconversion	Ensemble des travailleurs	23 %	120/518
					TS ayant rapporté un épisode d'influenza	30 %	49/161
					TS n'ayant rapporté aucun épisode d'influenza	59 %	71/120
					TS n'ayant rapporté aucun épisode d'infection respiratoire	27 %	32/120

⁵⁸ Ce groupe ne constitue pas un groupe témoin. Il s'agit d'un autre groupe étudié, sans appariement des sujets des 2 groupes.

⁵⁹ Données non fournies par les auteurs.

⁶⁰ Données non fournies par les auteurs.

ANNEXE 2

ESTIMATION DU NOMBRE D'HOSPITALISATIONS ATTRIBUABLES À L'INFLUENZA ET AU TRAVAIL CHEZ LES ENSEIGNANTES ENCEINTES AU QUÉBEC

Estimation du nombre d'hospitalisations attribuables à l'influenza saisonnière chez 80 000 femmes enceintes et du nombre d'hospitalisations attribuables au travail chez 2 000 enseignantes au Québec selon Dodds et coll. (2007). Femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza.

Hypothèses générales sur le risque attribuable à l'influenza :

- Femmes enceintes au Québec : 80 000;
- Enseignantes enceintes de la maternelle et niveaux primaire et secondaire au Québec) : 2 000 environ (voir Deshaies et coll., 2002 p. 8 : 27 427 + 1 670) x 6,5 % = 1 850 – donc environ 2 000 femmes aux fins de l'analyse);
- 1 hospitalisation = 1 femme;
- Les femmes enceintes du Québec (et les enseignantes enceintes) sont comparables aux participantes de l'étude de Dodds quant aux facteurs de confusion qui sont distribués de façon semblable dans les groupes;
- Toutes les femmes enceintes (et toutes les enseignantes enceintes) sont considérées comme exemptes de facteurs de risque personnels pour l'influenza. En réalité, le nombre de femmes enceintes « en santé » est probablement légèrement moindre que celui des dénominateurs actuellement utilisés (80 000 et 2 000);
- Aux fins de l'analyse, la durée de la saison de l'épidémie annuelle de l'influenza est estimée à 4 mois. Si elle était de 2 mois, il faudrait diviser les résultats par 2; si elle était de 3 mois il faudrait diviser les résultats par 4/3, etc.

Hypothèses sur le risque attribuable au travail :

- Les enseignantes sont (au moins) aussi susceptibles d'hospitalisation attribuable à l'influenza que les femmes de la population générale de Dodds et coll. 2007. Leur mémoire immunitaire ne réduit pas leur risque;
- À cause de leur travail, les enseignantes de tous les niveaux scolaires (maternelle, primaire et secondaire) ont un risque (d'hospitalisation) attribuable au travail qui est le double du risque des femmes de la population générale;
- Les enseignantes de tous les niveaux scolaires (maternelle, primaire et secondaire) ont toutes ce même risque attribuable au travail, quel que soit leur niveau d'enseignement. Si on postulait un risque moindre pour les enseignantes du secondaire par exemple, le dénominateur de 2 000 devrait être réduit.

Tableau C. Estimation du nombre d'hospitalisations attribuables à l'influenza saisonnière selon Dodds et coll. (2007) et attribuables au travail chez 2 000 enseignantes au Québec. Femmes sans facteurs de risque personnels pour l'influenza

		Femmes de la population générale (travailleuses et non travailleuses)	Enseignantes maternelle-primaire-secondaire – risque de base (population générale)	Hypothèse : Total des hospitalisations chez les enseignantes de maternelle-primaire-secondaire si le risque attribuable au travail est le double du risque de la population générale	Hospitalisations attribuables au travail (Excès annuel pour les 2 000 enseignantes)
Nombre de naissances vivantes par an au Québec		80 000			
Nombre approximatif d'enseignantes de la maternelle et des niveaux primaire et secondaire (Deshaies et coll. 2002, p. 8 – exclusion des enseignantes des services de garde et du collégial)			2 000		
Nombre de femmes-mois enceintes dans l'année	X 9	720 000	18 000		
Femmes-mois en saison d'influenza – selon une durée d'épidémie estimée de 4 mois	/3	240 000	6 000		
Femmes à chaque trimestre de grossesse en période d'influenza	/3	80 000	2 000		
Risque attribuable d'hospitalisation au 1^{er} trimestre (Dodds et coll., 2007) (par 10 000 femmes-mois) et <i>nombre d'hospitalisations</i>	1,1	9	0,22	0,44	0,22
Risque attribuable d'hospitalisation au 2^e trimestre (Dodds et coll., 2007) (par 10 000 femmes-mois) et <i>nombre d'hospitalisations</i>	0,4	3	0,08	0,16	0,08
Risque attribuable d'hospitalisation au 3^e trimestre (Dodds et coll., 2007) (par 10 000 femmes-mois) et <i>nombre d'hospitalisations</i>	2,0	16	0,40	0,80	0,40

