

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

THESE N° 3163 *11*

REFLEXIONS SUR L'HISTOIRE
DE LA MALADIE GRIPPALE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 25 novembre 2008

PAR

Gaëlle DOUHET
Née le 25 décembre 1977 à Limoges (87)



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur François DENIS
M. le Professeur Claude PIVA
M. le Professeur Denis VALLEIX
Mme le Professeur Catherine YARDIN
Mme le Docteur Sophie MARTIN-DUPONT
Mme le Docteur Odile PELISSIER

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur de thèse
Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe FF (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sunombre 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010) (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	Physiologie
BOURTHOUMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
DRUET-CABANAC Michel	Médecine et Santé au Travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoît	Biochimie et Biologie Moléculaire
JULIA Annie (Départ le 01/01/2009)	Hématologie
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – Virologie – Hygiène Hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et Cytologie Pathologiques
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	Physiologie
----------------	-------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	Anglais
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	Médecine générale
BUISSON Jean-Gabriel	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	Médecine Générale
PREVOST Martine	Médecine Générale

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur François DENIS
Professeur des Universités de Bactériologie Virologie Hygiène
Biologiste des Hôpitaux

Veillez croire en mon respect
pour votre travail
et vos enseignements,
et accepter tous mes remerciements
pour l'honneur que vous m'accordez
en présidant ce jury.

A nos juges,

A Monsieur le Professeur Claude PIVA
Professeur des Universités de Médecine légale
Médecin des Hôpitaux

Pour vos enseignements,
votre accueil dans votre service
et votre présence au sein de ce jury,
veuillez accepter
mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Denis VALLEIX
Professeur des Universités d'Anatomie – Chirurgie générale
Chirurgien des Hôpitaux

Pour vos enseignements
et votre présence au sein de ce jury,
veuillez accepter
mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Catherine YARDIN
Professeur des Universités de Cytologie et Histologie
Praticien Hospitalier
Chef de service

Pour vos enseignements,
votre présence au sein de ce jury,
votre disponibilité
et vos encouragements,
veuillez accepter
ma profonde reconnaissance.

A notre directeur de thèse,

Madame le Docteur Sophie MARTIN-DUPONT
Docteur en Médecine
Praticien Hospitalier

Pour vos enseignements ;
pour m'avoir proposé ce sujet
qui m'a permis de m'initier
à l'étude de l'histoire de la médecine
et pour m'avoir guidée dans ce travail ;
pour votre disponibilité
et vos encouragements,
veuillez accepter
ma profonde reconnaissance.

A notre membre invité,

Madame le Docteur Odile PELISSIER-BRODIN

Docteur en Médecine

Médecin généraliste

Pour tes enseignements

et ton soutien

tout au long

de mon troisième cycle,

encore merci.

A ma famille et mes amis,
pour votre aide précieuse,
un grand merci.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION	3
1 - LES EPIDEMIES DE GRIPPE DU PASSE	4
A / De l'antiquité à l'épidémie de 1889	
B / 1918, la « grippe espagnole »	
C / La grippe depuis 1918	
2 - EVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR L'ORIGINE DE LA MALADIE GRIPPALE	49
A / A la recherche de l'agent causal de la grippe	
B / Les pionniers de la grippe	
C / Virologie moderne et phylogénie	
D / Quoi de neuf depuis la dernière alerte pandémique ?	
3 - LA GRIPPE, ZOONOSE EMERGENTE A RISQUE, PARMI D'AUTRES	118
A / Un point sur les zoonoses	
B / L'émergence	
4 – DISCUSSION	143
A / La grippe dans l'histoire	
B / L'ère scientifique moderne	
CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	161
TABLE DES MATIERES	173

LISTE DES ABREVIATIONS

AS : Acide sialique

cdc : Communicable Diseases Center

CDC : Center for Disease Control and Prevention

CNR : Centre National de recherche

FP : Faiblement Pathogène

H : Hémagglutinine

HI : Haemophilus Influenza

HP : Hautement pathogène

IA : influenza aviaire

IAFP : Influenza aviaire Faiblement pathogène

IAHP : Influenza aviaire Hautement Pathogène

M : Matriciel

N : Neuraminidase

NP : Nucléoprotéine

NS : Non Structural

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (= World Health Organisation)

PCR : Polymérase Chain Reaction (=réaction de polymérisation en chaîne)

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

INTRODUCTION

Les cas de « grippe aviaire » diagnostiqués à la fin du XXème siècle et au début du XXIème siècles ont été sources de nombreux questionnements dans toutes les franges de la population. Le point de départ de ces questions a été le risque de pandémie évoqué par la communauté scientifique, pris en considération par les politiques et par les médias, retranscrit ensuite en politiques de santé, puis finalement ressenti par les populations de diverses façons.

Ces cas de « grippe aviaire » sont des cas cliniques évoquant une grippe, avec une fréquence élevée de formes graves, mortelles dans plus de la moitié des cas et atteignant plutôt des sujets jeunes. Il s'agit, de plus, de cas humains d'une grippe transmise à l'homme par des oiseaux domestiques malades, avec une transmission interhumaine très faible, faisant pourtant craindre une pandémie.

Retrouve-t-on, dans l'histoire de la maladie grippale, des situations faisant écho à celle-ci ? Est-ce que l'étude de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'origine de cette maladie permet de mieux comprendre cette crainte d'une pandémie, à première vue, paradoxale ? Cette crainte ne tire-t-elle pas aussi ses racines d'autres craintes nées en cette fin du XXème siècle, telles la crainte des zoonoses et celle des maladies émergentes ?

Ce travail se propose de réfléchir à ces questions.

Pour cela, dans un premier temps, nous dresserons un historique de la maladie grippale. La deuxième partie de ce travail sera consacrée à l'étude de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'origine de cette maladie. Ensuite, nous ferons un point sur les zoonoses et sur ce que l'on entend aujourd'hui par émergence dans le domaine des maladies infectieuses. Nous exposerons enfin les éléments de réponse dégagés et autres réflexions inspirées par cette étude de l'histoire de la maladie grippale.

1 - LES EPIDEMIES DE GRIPPE DU PASSE

A / De l'antiquité à l'épidémie de 1889

1 - Traces incertaines

a) En ce qui concerne les épidémies humaines

Citons Jacques Raige-Delorme, rédacteur de l'article sur la grippe pour le dictionnaire médical Adelon 2^{ème} édition, en date de 1836 :

Avant de chercher à établir à quelle époque l'histoire commence à nous offrir des traces de la grippe, nous devons rappeler que pendant longtemps les médecins ont généralement confondu, sous la dénomination des maladies catarrhales, des maladies très diverses. Cette confusion règne encore dans beaucoup d'écoles, non seulement à l'étranger, mais même en France.

On considérait comme appartenant à cette espèce d'affections toutes celles dans lesquelles on observait des symptômes qui portaient d'une manière quelconque sur les membranes muqueuses. Ainsi toute maladie qui présentait des symptômes de coryza, d'angine, de bronchite ou de gastro-entérite, etc., était réputée affection catarrhale : il suffisait qu'il se manifestât un peu de toux, de coryza, ou de diarrhée.

D'après ces principes, on a décrit souvent, sous le nom d'épidémies catarrhales, et sans établir de distinction entre elles, des épidémies de coqueluche, d'angine, de bronchite, de fièvre typhoïde, de grippe, etc.... De plus, certains noms populaires, adoptés aujourd'hui pour désigner des affections bien déterminées, tels que le mot « coqueluche », avaient été jadis appliqués à des épidémies de nature différente.

Par suite de toute cette confusion de mots et de choses, on voit dans quelques auteurs le nom de grippe donné à des épidémies d'angine, et même de fièvre typhoïde, comme on a donné le nom de coqueluche à des maladies qui, le plus souvent paraissent se rapporter à la grippe, ou n'être qu'un simple catarrhe, régnant d'une manière un peu plus générale qu'à l'ordinaire.

On ne doit donc aborder l'histoire de toutes ces maladies, et celle de la grippe en particulier, qu'avec une certaine circonspection et en pesant bien la valeur des symptômes relatés par les écrivains, indépendamment des dénominations dont ils se sont servis pour désigner les épidémies. [122]

Si à l'époque où J. Raige-Delorme parle, on pense avoir cerné sémiologiquement la grippe, il est fort probable que l'on ait été encore éloigné du compte. [58]

Car, il faut bien l'avouer, de nos jours encore, ce sont des systèmes de surveillance, des analyses biologiques et des statistiques, qui nous permettent d'estimer quelle proportion d'infections respiratoires aiguës correspond à des gripes. [71]

Pour le praticien au lit du patient, le diagnostic de grippe ne peut être que, probable, devant l'apparition soudaine d'un tableau associant : une forte hyperthermie, une asthénie intense, des algies diffuses, une toux sèche et une rhinorrhée ; et ce, dans un contexte épidémique, de novembre à avril (pour le praticien de l'hémisphère nord).

Il devient hasardeux quand le tableau clinique diffère ou devant des cas sporadiques [84].

Une autre difficulté réside dans le fait que, comme le rappelle, Claude Hannoun ou Armand Colard, la grippe a ceci de paradoxal qu'elle est un fléau familial. [62, 30]

Aujourd'hui, les épidémies de grippe survenant annuellement, nous paraissent banales, bien qu'elles soient encore responsables d'une grande morbidité, et souvent mortalité, par maladie infectieuse dans le monde : plusieurs centaines de milliers de morts chaque année [168, 69].

De surcroît, au moins jusqu'à récemment, l'existence d'épidémies de grippe, atteignant rapidement toute la population mondiale : des « pandémies grippales », dont certaines inhabituellement meurtrières, ne vient pas forcément à l'esprit de chacun spontanément.

Depuis quand la maladie grippale a-t-elle ce caractère de fléau familial ?

Les chroniqueurs de la période préscientifique semblent relater plutôt les faits frappants, c'est-à-dire, les épidémies marquées par une mortalité élevée et soudaine, mais aussi, le décès ou la maladie de personnalités célèbres, les interprétations et les hypothèses sur la cause, la provenance, la signification des phénomènes épidémiques observés. [62]

Comment savoir quelles épidémies nous sont parvenues ? Toutes ? Les principales ?

Un auteur d'un pays a décrit telle épidémie en telle année, cela signifie-t-il pour autant qu'une épidémie régna plus particulièrement cette année-là dans ce pays ?

Pour ce travail, nous avons restreint nos recherches à la consultation d'ouvrages écrits aux XIX^{ème}, XX^{ème} et XXI^{ème} siècles.

Leurs auteurs ont, me semble-t-il, restreint également leurs recherches et ils sont loin d'avoir un avis unanime sur ces questions.

Pour J. Raige-Delorme [122], ainsi que d'autres auteurs du XIX^{ème} [117, 53], il n'y a pas de description d'épidémie qui puisse être rapportée avec certitude à la grippe dans les textes antérieurs aux XV^{ème}, XVI^{ème} siècles.

Pour Pierre Lépine en 1970, il est impossible de tracer, même de façon approximative, la courbe épidémique de la grippe à travers les âges. Pour lui, les premières descriptions ne laissant pas de place au doute quant à des épidémies de grippe, datent du XIV^{ème} en Italie. [84]

Pour Edwin Kilbourne, en 1992, le difficile problème posé par les virus respiratoires est que les tableaux cliniques qu'ils causent se chevauchent, ne sont pas nettement définis et manquent de stigmates caractéristiques que peuvent présenter des maladies telles la varicelle, la rougeole et les oreillons. Une foule de virus sont capables d'assauts contre les voies respiratoires humaines. Pour certains de ces virus, un symptôme caractéristique peut les différencier mais seulement quand les patients sont vus en grand nombre, et est de peu d'aide pour le médecin devant un cas individuel, ou pour l'historien de la médecine qui cherche à identifier les survenues passées de maladie respiratoire. En revanche, selon lui, dans le cas de la grippe, qui produit une brusque maladie fébrile aiguë touchant toutes les classes d'âge de la population, on peut reconnaître rétrospectivement les épidémies avec une certitude raisonnable. [74] Ainsi, certains ont vu la possibilité d'épidémies de grippe dans des textes très anciens, relatant des « catarrhes épidémiques » qui présentaient certains caractères typiques : incubation courte, début brutal, haute contagiosité, saisonnalité, évolution pandémique. [62]

Si tous émettent des réserves, chacun trace un historique d'où il dégage des épidémies dites principales, sans toujours en préciser les critères de sélection. Elles ne sont pas toujours les mêmes selon les auteurs, mais au fil de leur historique, on a souvent l'impression qu'elles sont les seules : « la grippe s'éclipse », « se réveille »...

Notre travail a consisté à essayer de faire la synthèse de différents historiques et textes d'époque, eux-mêmes synthèses d'historiques et de textes d'époques, eux-mêmes, etc....

Etant donné les questions qui nous ont amenés à le réaliser, il nous a paru nécessaire de relever toutes les références à des épidémies de grippe dans les ouvrages consultés, tout en essayant de garder les proportions relatives à la quantité d'information retrouvée pour chaque épidémie.

b) Un petit mot des grippes animales

Pour ce qui est des oiseaux, selon Jean Blancou [159], il est bien difficile de répondre à la question de la réelle ancienneté de leur atteinte par la grippe.

Plusieurs des raisons à cela ont des racines communes avec ce qui a été dit plus haut, notamment la nécessité d'un test de laboratoire pour un diagnostic certain. Une autre raison est que, si nous avons des traces très anciennes, du fait de la fascination de l'homme par les oiseaux dans l'antiquité (leur observation par les augures était un véritable métier dans tout le bassin méditerranéen), après cette époque et jusqu'au XXème siècle, les volailles avaient généralement moins de valeur que les autres animaux domestiques.

Force est donc de s'en tenir à l'histoire des « pestes », c'est-à-dire, d'épisodes de mortalité massive chez les oiseaux.

De l'antiquité à nos jours, de nombreux épisodes de mortalité massive ont été rapportés chez les oiseaux domestiques ou sauvages. Ils ne seront pas répertoriés dans ce travail : les épisodes marquants sont résumés dans des ouvrages de Charles Heusinger ou Georges Fleming, le deuxième auteur ayant aussi répertorié les batailles d'oiseaux sauvages... En effet pendant longtemps toute mortalité d'oiseaux sauvages était considérée comme le résultat d'une bataille rangée entre eux !

Aucune description ne permet de reconnaître avec certitude, l'atteinte par la grippe telle qu'on la connaît aujourd'hui chez les oiseaux ; toutefois certains symptômes et traits épidémiologiques évoquent apparemment bien cette maladie.

A noter que jadis, les maladies des mammifères étaient fréquemment confondues avec celles des oiseaux et l'on disait que ces derniers pouvaient contaminer l'homme.

Des mortalités d'oiseaux ont ainsi été mises en relation avec des mortalités humaines. Etait-ce une affirmation fantaisiste ? Ou était-elle fondée ? Nul ne peut le dire aujourd'hui. [159]

On a pu voir dans certaines références aux animaux comme les batailles d'oiseaux, des chroniqueurs laissant libre cours à leur imagination. Autre exemple : *Les oiseaux délaissent les endroits où règne l'épidémie, les bêtes à cornes, leurs prairies ; une incommensurable quantité d'insectes a fui avant l'épidémie. Mais d'autres évocations peuvent interroger : les chiens avaient des yeux chassieux et douloureux, tandis que les chats toussaient.* [30]

En ce qui concerne les autres grippes animales, nous n'avons pas, pour ce travail, étudié de documents relatifs à leur histoire personnelle. Nous n'avons donc relevé que les épisodes mentionnant des relations à l'homme.

2 - Quelles traces ont évoqué des épidémies de grippe ?

a) Au Vème siècle avant Jésus-Christ (J-C)

* En Grèce :

° La « **peste d'Athènes** » décrite par Thucydide. [30] Datation : **430 avant J-C** [167], puis pendant l'hiver **427/426 avant J-C**. [58].

° La « **Toux de Périnthe** » décrite au livre VI des *Epidémies* ; on observa dans le nord de la Grèce pendant l'hiver *une toux d'une durée plus ou moins longue avec expectoration et pneumonie ; les malades mouraient très promptement quand survenait un frisson fébrile*. [84] Datation : **400 ? 407 ? avant J-C**. [58]

Le Dr A. Orticoni, en 1919, dit même que l'on retrouve dans les descriptions d'Hippocrate une affection épidémique superposable cliniquement à la grippe de 1918 et où sont signalées des formes hémorragiques. [106]

* Dans la Rome antique :

° Une pestilence ayant sévi dans cette ville vers **488**, décrite par Denys d'Halicarnasse.

° Une autre pestilence romaine datée par Tite-Live de **407/06** avant J-C. Dès la première moitié du XIXème siècle, des historiens épidémiologistes ont pensé que ce fléau pouvait être la grippe, parce que *tout en faisant un grand nombre de malades, il provoqua peu de morts*. [58]

b) Au Ier siècle avant J-C

Une pestilence romaine décrite par Dion Cassius en 43 avant J-C évoquerait aussi une grippe. [58]

c) Par la suite

Certains ont évoqué des épidémies de grippe en Europe, devant les descriptions de « catarrhes épidémiques », « toux épidémiques », « catarrhes », survenus en : **475, 667** [30], **876, 1170** [112], et **1173**, ces deux dernières épidémies ayant été décrites par des Italiens [30].

d) A partir du XIVème siècle, les dates relevées sont plus nombreuses.

En **1311** [112], **1323**, et de nouveau en **1327**, en Italie [122], notamment à Florence, on parlerait pour la première fois, d'*influenza*. En **1358** et **1387**, une maladie est décrite par des

chroniqueurs italiens, comme ne répondant à aucune description des maladies jusqu'alors connues ; ce pourrait être la grippe. [84]

e) Au XV^{ème} siècle

Selon J. Raige-Delorme, on trouve traces d'un grand nombre d'épidémies dites catarrhales évocatrices de grippe.

En **1403** une *maladie de teste et de toux* fut si générale et si forte que les audiences des tribunaux furent suspendues. [122] Dans le journal d'un greffier, à la date du 26 avril **1404** on peut lire : *tous les messieurs du parlement sont malades de rhume et de fièvre, tous ensemble, par une pestilence de l'air qui a couru et court encore sur Paris depuis le début du mois, telle que ni les pauvres ni les riches, ni quiconque n'y échappent, les uns plus, les autres moins...* [43]

En **1410/11**, une épidémie sévit en divers endroits et fut assez générale pour paraître contagieuse ; elle aurait été observée parfois à *quatre fois différentes*.

En **1414**, un étrange rhume, nommé *coqueluche, tac ou horion* [79], tourmenta toutes sortes de personnes, durant les mois de février et de mars, et leur rendit la voix si enrouée que le Barreau, les Chaires et les Collèges en furent muets. Il causa la mort de presque tous les vieillards qui en furent atteints [122]. Quant aux femmes, elles toussaient avec une telle violence qu'elles avortaient ou mettaient au monde des enfants prématurés. [30]

Sont relevées ensuite des épidémies en **1427**, **1438** et **1482** ; cette dernière, extraordinaire, régna dans toute la France et n'épargna ni grands, ni petits. [122]

f) Au XVI^{ème} siècle

Des historiens ont relevé une épidémie d'influenza en **1501** [30], une affection catarrhale en Italie et en Espagne en **1505**. [122]

Mais selon certains auteurs, la première description clinique précise de grippe daterait de **1510**. [62, 71, 117, 122]

Ambroise Paré écrit : ... (les grippés) *avaient grandes douleurs en la teste, ensemble en l'estomach, es rein, es jambes, et avaient fièvre continue avec délire et frénésie*. [80]

Un chroniqueur de l'époque, en Angleterre, est frappé par la fréquence des saignements de nez et des pneumonies et, mentionne la gravité exceptionnelle chez la femme enceinte. [63]

Les médecins la considèrent alors comme une maladie nouvelle [84, 117, 122] ; elle aurait été nommée différemment suivant les symptômes prédominants.

Cette grippe « maligne » est parue en Orient, elle ravage ensuite une partie de l'Europe : on la retrouve en Italie et en Espagne, où elle est meurtrière [122], en France puis en Angleterre. [63, 117]

En 1527, Jean du Bellay, ambassadeur du roi de France en Angleterre, dit à propos de ce qui semble avoir été une épidémie de grippe : elle fût à Londres *la manière la plus aisée pour mourir*. [84]

En 1557, une épidémie riche en complications pulmonaires est observée en France, en Italie, en Espagne [71], en Hollande et en Allemagne ; à Lyon, elle cause un tel effroi, que l'on fait venir Nostradamus qui conseillera des remèdes secrets. [112]

D'origine asiatique, elle aurait également gagné l'Amérique depuis l'Europe. [30]

Un médecin anglais écrit : *Elle commence par une irritation de la peau au niveau des joues et une toux sèche, de l'enchifrènement puis une fièvre élevée avec céphalée, courbatures dans les reins ou généralisées. Il y a des patients qui éprouvent une sensation de compression du thorax, d'autres de poids sur l'estomac. La durée du mal n'excède pas trois jours d'habitude. La défervescence s'accompagne d'une sudation abondante, parfois de saignement de nez. Quelques cas se compliquent de pleurésie fatale*. [80]

Les descriptions diffèrent selon les localités, notamment sur la mortalité ; l'existence de catarre suffocant et, la mention d'autres épidémies en 1555 et 1558 font douter J. Raige-Delorme de l'origine grippale de cette épidémie. [122]

Mais on trouve ailleurs d'autres indices d'une mortalité importante : *on meurt le 4^{ème}, le 7^{ème} ou même le 14^{ème} jour*. [71]

En 1562, *une maladie nouvelle frappe tout le monde, personne n'est épargné qu'il soit lord, lady, ou demoiselle, français ou anglais*, rapporte sir Thomas Mandolf, ambassadeur d'Elisabeth I à la cour de Marie reine d'Ecosse. Elle évoque pour certains la grippe [30], tout comme la grande fréquence de rhumes de cerveau observés à l'entrée de l'hiver 1574 [117].

En 1580, une épidémie vraisemblablement mondiale, *remplit l'Europe de tristesse et de deuil*. [112]

Elle s'est ainsi montrée dans toute l'Europe et, si l'on en croit certains auteurs, en Asie et en Afrique. Selon Salius Diversus, *elle débuta en hiver (...) se dirigea ensuite d'occident en orient (...) continua sa marche pendant le printemps, l'été et l'automne (...).enfin visita (...) l'Europe*. On peut s'interroger sur cette marche d'occident vers l'orient : inversion involontaire ? La fin de cette phrase ayant l'air de faire de l'atteinte européenne, le dernier épisode... A moins qu'il n'y ait eu plusieurs vagues...

Cet auteur aurait également mentionné une influence exercée sur les animaux, mais d'une manière trop vague pour être notée comme un trait de l'épidémie selon J. Raige-Delorme.

Ce qui frappe le plus c'est le nombre immense de personnes atteintes et, parfois, une mortalité importante :

- ° En Saxe, elle touche les 4/5èmes de la population et chez un grand nombre de malades elle produit des symptômes très inquiétants : dyspnée, état stuporeux, prostration extrême, etc., mais avec souvent une guérison rapide.

- ° Au Portugal et en Italie : à Rome, elle aurait fait périr plus de neuf mille personnes.

- ° En Espagne, elle dépeuple presque entièrement Madrid.

- ° A Nîmes, elle présente de la gravité. [122]

On remarque que de nombreux traitements sont essayés, mais que ne rien faire est souvent le plus efficace. [122]

Notons que pour Monsieur Petit certaines descriptions montreraient plutôt une espèce de typhus qu'une véritable fièvre catarrhale... [117] J. Raige-Delorme commentant les écrits d'un auteur allemand : (...) *cela peut très bien se rapporter à la grippe, mais il parle de phénomènes morbides qui ne se voient point ordinairement dans cette maladie (...)* Il conclue cependant que parmi les nombreuses descriptions, le plus grand nombre offre des symptômes qui sont bien réellement ceux de la grippe. Et que les différences portent surtout sur une mortalité plus grande ce qui pourrait, selon lui, dépendre de quelque cause locale. [122]

Donc, ce qui les fait douter, ce sont une morbidité et une mortalité inhabituelles...

Cette épidémie fut décrite avec soin par un grand nombre de médecins selon J. Raige-Delorme et il s'interroge : Epidémie plus nettement dessinée ? Ou progrès des sciences médicales dans l'étude et la description des épidémies ? Il privilégie la seconde hypothèse et selon lui, à dater de 1580, il n'est plus possible de méconnaître les épidémies de grippe dans les récits. [122]

Joseph Pétrequin ne mentionne qu'une autre épidémie au XVIème siècle : en **1587**. [118]

g) Au XVIIème siècle

Les descriptions cliniques de la grippe sont complétées, notamment à l'occasion d'un nouvel épisode en **1658**. L'épidémie est décrite par Thomas Willis en Angleterre qui mourra lors de la grippe de 1675-76. [53, 112, 118, 122]

Il est fait mention de crachats de sang, de déjections sanguinolentes et de la mort de la plupart des personnes faibles et de celles avancées en âge. [117]

Une épidémie identique selon certains, est décrite dans les Etats Vénitiens en **1663** et, durant l'année **1669**, une épidémie de grippe est signalée en Hollande et même dans quelques parties de l'Allemagne.

En **1675**, c'est une épidémie de plus grande importance qui débute. [122] Le clinicien anglais Thomas Sydenham relate : A l'automne 1675, le temps était devenu, à Londres, subitement froid et humide (...) *il y eut de tout côté, un si grand nombre de toux, que je ne me souviens pas d'en avoir jamais tant vu, presque personne n'en était exempt.* Il remarque que *la matière morbifique se portait plus fréquemment à la plèvre et au poumon* et signale sa gravité extrême chez les vieillards catarrheux. [80]

A Paris, où la grippe est décrite sous les noms de *céphalite*, *coqueluche* ou *coquette* (du nom du petit capuchon dont on couvrait la tête des enfants malades), de *catarrhe* ou de *toux épidémique* et même de *peste*, l'accoucheur Peu écrit que dans ce contexte où *la toux est générale*, les femmes enceintes *se blessent* (avortent). [112]

D'autres épidémies sont signalées en **1691** [60] et **1693** [62] ; durant cette dernière, on remarque que contrairement à l'habitude, les personnes âgées échappent à l'infection. [63]

h) XVIIIème siècle

Il faut attendre cette époque pour trouver les prémises de l'épidémiologie de la grippe.

J. Raige-Delorme en 1836 : *à partir de l'épidémie de 1733, les épidémies ont été décrites avec beaucoup plus de soin et par un grand nombre d'observateurs distingués : la maladie s'est montrée avec ses caractères bien tranchés, toujours et partout les mêmes ; et son influence s'est exercée chaque fois d'une manière tellement étendue, qu'elle a constitué aux diverses époques où elle s'est montrée, un événement médical digne de toute l'attention des pathologistes.* [122]

Selon d'autres auteurs il y aurait eu, à cette époque, *un phénomène d'accélération du rythme des épidémies principales* (citation d'un article de Robert-Hippolyte Brochin dans le dictionnaire encyclopédique des sciences médicales dirigé par Amédée Dechambre 1868/1889) *et des poussées saisonnières.* [112]

Notons dès à présent que des épidémies d'apparence grippale ont été très fréquentes chez les chevaux aux XVIIIème et XIXème siècles [37] et que des associations fortes ont été notées entre certaines grippe humaine et équine. [142]

En ce qui concerne la grippe chez l'homme, une épidémie assez générale est décrite en France, à Turin, Rome, Berlin, en 1709 [53, 118]. En 1712, à Tübingen en Allemagne, une petite épidémie étonne : elle n'est redoutable que chez les enfants [112]. Une autre épidémie d'influenza est signalée en 1716 sans plus de renseignement. [30]

Mais en 1729-1730, une épidémie qui a débuté en Russie, s'abat sur l'Europe entière. [112]

En janvier 1729, elle est à Bologne, où bientôt, il n'y a pas une seule famille qui n'ait un ou plusieurs membres atteints, sa propagation est extrêmement rapide : Rome, Naples, Sicile, Espagne, Mexique. Elle ne se serait montrée à Vienne qu'en septembre/octobre ; il s'agit peut-être d'une deuxième vague puisque depuis Vienne, c'est l'extension vers la Suède, le Danemark, la Hollande, l'Angleterre, l'Espagne, la France, la Suisse, l'Italie, l'Autriche, l'Allemagne, la Hongrie, la Pologne.... [122]

Elle est très meurtrière : (...) à Londres il y en eut plus qui périrent que dans le temps de la peste de 1665 [84, 112, 117]. On signale une mortalité inattendue chez les enfants aussi bien que chez les vieillards. [63]

Les symptômes de cette maladie varient beaucoup. [117]

Selon certains auteurs, cette grippe aurait parcouru le monde de 1729 à 1733 [63, 84] ; en effet, en plus des contrées déjà citées, on en trouve traces :

◦ En 1731, où elle parcourt l'Amérique septentrionale.

◦ En 1732, à Bourbon.

◦ A la fin de cette même année, à nouveau en Allemagne [53],

◦ Et en décembre 1732, à Edimbourg où règne une fièvre catarrhale épidémique présentant une mortalité inhabituelle. On trouve mention de troubles digestifs et notamment de diarrhée sanguinolente.

J. Raige-Delorme signale une influence analogue à celle de 1580, mentionnée cette fois en termes beaucoup plus précis : *Vers la fin d'octobre et le commencement de novembre 1732, avant le développement de la grippe, on avait remarqué que les chevaux étaient généralement atteints de toux et d'écoulement par le nez.* [122]

Vers le milieu de janvier 1733, l'épidémie humaine s'étend à divers autres pays en Europe et même à d'autres parties du monde : en Amérique (Nouvelle-Angleterre) mi-octobre, puis Barbades, Pérou... [53, 117, 122]

A Paris, elle est appelée *folette* et fait l'objet de la thèse de De Jussieu : *An catarrhis epidemicis theriaca? conclusio affirmans*, à propos de son traitement par la thériaque.

[117, 53] D'après J. Raige-Delorme, cette épidémie a beaucoup retenu l'attention des médecins. Elle fit périr un grand nombre de vieillards, de phthisiques indigents et d'autres personnes affaiblies par les maladies et, ce serait à dater de cette épidémie, que l'on fait mention d'un symptôme frappant : l'affaiblissement des forces. [122]

Selon Monsieur Petit, elle continue à régner, dans différents pays, pendant les années 1734, 35, 36, et 37, et revêt au cours de cette dernière année, un caractère de malignité remarquable. [117]

En 1742, une épidémie arrive en France *pendant le carême*. Elle aurait d'abord sévi en Allemagne [53], en Italie [84] et dans les pays de l'est [30].

Quoique très répandue (en Allemagne, à peine une famille qui n'a pas un ou même plusieurs membres malades [122] ; en Europe de l'est, elle aurait atteint 90% de la population [63]) elle n'est pas dangereuse, ce sont surtout des personnes âgées et faibles qui meurent de complications respiratoires, *au 9^{ème} ou au 11^{ème} jour*. [122] [112]

François Boissier de Sauvages la décrit succinctement en 1743 sous le nom de *grippe* et, on pense que c'est l'époque des premières utilisations de cette dénomination [117], qui est à rapprocher de l'une des caractéristiques principales de la maladie : son début soudain et très brutal. La grippe c'est ce qui vous attrape, « ce qui vous agrippe ». [62]

John Huxham, quant à lui, décrit une maladie, parcourant toute l'Europe sous le nom d'*influenza*. [117]

On relève ensuite une épidémie catarrhale compliquée de pleurésie et de pneumonie en 1753 en Beauce et jusque dans les environs de Paris et, une autre épidémie en 1758 sans plus de précision. [53]

Concernant l'épidémie de 1762 [62], H. Gintrac s'interroge : célèbre pour sa gravité ou le nom illustre des médecins qui la décrivent à Breslau, Vienne, Magdebourg, Hambourg, Strasbourg, etc. ? [53]

Elle est ainsi décrite à Londres en avril [117], puis pendant l'été à Nîmes, où le Dr Bazoux relate : on l'appelle *la barquette, la grippe, la petite poste, le petit courrier* ; elle attaque les personnes à des degrés divers, du coryza intense accompagné de courbatures, à parfois, une grande difficulté de respirer [53, 117] ... On retrouve également une extension explosive : *bientôt sur cent personnes, à peine s'en trouva-t-il dix qui en fussent exemptes*, mais la mortalité semble finalement plutôt habituelle. [122]

Plusieurs observations de grippe sont retrouvées en 1767, dans différentes villes des différents continents [53]. Par exemple, à Londres *il règne une fièvre dont personne ne meurt et qu'une petite diarrhée emporte communément.*

En janvier 1768, Voltaire qui est alors en Russie écrit : *la grippe en faisant le tour du monde a passé par notre Sibérie et s'est emparée de ma vieille et chétive figure.* [30]

En 1775/76 une épidémie remarquable par son intensité et sa diffusion dans toute l'Europe, fut étudiée par divers auteurs, dont Charles-Jacques Saillant. [112]

L'épidémie aurait sévi dès la fin du printemps partout en Europe, sauf en Angleterre où elle n'aurait débuté qu'à l'automne [122]. On la retrouve aussi en France en octobre-novembre [53]. On peut lire dans l'article de Monsieur Petit que, *débutant fin novembre (...) après quelques jours, la maladie change de forme, (...) fin décembre, elle est caractérisée par une prostration subite et presque totale des forces (...) les personnes affectées de maladie chronique ne peuvent résister (...) quelques personnes bien constituées périssent de mort subite.* [117] En Angleterre, on a observé un nombre important de mourants dans le bas peuple. Par ailleurs, il est conclu que cette grippe ne fut, en général, pas plus grave que les autres... [122, 128]

Lors de cette épidémie il aurait été dit que *les animaux domestiques, tels que les chevaux, chiens, poules, etc., éprouvèrent une véritable épidémie. Les chevaux étaient pris de toux, les chiens d'une inflammation catarrhale de la membrane pituitaire.* C'est J. Raige-Delorme qui en 1836, souligne à nouveau cette influence ; pour lui, ces relations entre grippe humaine et atteintes des animaux sont dignes de remarque, mais les renseignements sont incomplets, en particulier pour affirmer qu'une influence se soit exercée sur les animaux pour chacune des épidémies, en même temps, ou avant. Il n'a trouvé mention de telles relations que pour les trois épisodes de 1580, 1733 et 1775 dans les nombreux volumes parcourus... [122]

En 1779/80, à Paris, une épidémie fait de nombreuses victimes parmi les pauvres et ceux qui ont la poitrine faible [112]. La maladie était si générale que *le spectacle de l'Opéra manqua un jour, les plaidoiries cessèrent au Châtelet, et la musique de Notre-Dame fut interrompue pendant trois jours* [53, 79]. Il y est fait mention de *fluxions de poitrine, de catarrhes suffocants tantôt pituiteux, tantôt inflammatoires, d'embarras de la tête, chez certaines personnes atteintes avec plus de violence* et d'un changement de caractère en janvier avec *beaucoup de rhumes de cerveau.* [117]

Au printemps suivant, une épidémie de grippe est décrite en Lorraine.

En 1781, on retrouve également traces d'une épidémie sur la côte de Coromandel, et à Canton [30, 53] ; de source sûre, des épidémies évoquant la grippe ont été rapportées dans les Indes orientales en octobre et novembre 1781.

En février 1782 la grippe est à Saint-Pétersbourg, mais il paraît qu'elle était à Moscou en décembre 1781 [122], où on la qualifiait de *catarrhe chinois* [118]. Puis, l'épidémie frappe l'Europe et devient le *catarrhe russe* [118]... Elle sévit à Londres en juin 1782, où elle frappe 75 % des adultes jeunes. [112] R. Hamilton écrit : *J'ai l'impression que l'âge moyen est plus lourdement affecté. Je veux dire les gens de 16 à 45 ans.* [30]

Selon certains auteurs spécialistes de la grippe, la marche et les caractères de cette épidémie rappellent celle de 1918/19. [112] Cependant que d'autres, peut-être plus proches d'elle, la décrivent ainsi : *quoique générale, la maladie est légère, et ce sont des complications qui entraînent au tombeau quelques phthisiques ou malades mal disposés.* [122]

Dans l'été 1788, on signale presque en même temps des épidémies de grippe en Angleterre et en France, puis durant l'automne 1789, en Martinique, en Jamaïque... et en Amérique où elle sera encore observée au printemps 1790 et dans l'hiver 1791.

Fin 1799, c'est la même maladie qui est observée à Saint-Pétersbourg, gagnant début 1800 la Lituanie, en février la Pologne, mars la Silésie et, est observée également à la fin de l'année en France. [53]

i) Au XIXème siècle

On perfectionne l'épidémiologie de la grippe, notamment avec l'étude de son origine et de sa propagation. Deux auteurs sont bien connus pour cela : J. Pétrequin pour les épidémies de 1833 et 1836/37 [118] et, J. Teissier pour celle de 1889-1890. [112]

On considère en effet que *l'un des points les plus importants des infections qui attaquent de grandes masses à la fois, c'est sans contredit de suivre leur déplacement d'une localité dans une autre, d'observer leur marche et les changements qu'elles éprouvent dans ces longues courses...* [67]

D'autre part, il semble qu'à cette époque, la grippe est plutôt considérée comme une maladie bénigne, ne survenant pas tous les ans. La mortalité qu'elle entraîne est principalement due aux complications, parfois à certains traitements ; les cas de mort subite sont attribués à une *réaction trop violente*. On lui reconnaît (...) une *nature* et (...) un *caractère particulier* ; ainsi elle est (...) *toujours la même quant au fond*, mais (...) *offre des différences remarquables suivant les années où elle s'est manifestée, les pays qu'elle a*

envahis, l'âge, la constitution des malades et les circonstances au milieu desquelles ils se trouvent placés. [117, 122, 53]

Au début de ce siècle des traces évoquant des épidémies de grippe sont relevées pour les années **1800** [53, 118], **1802** [122] et **1803**. [53, 122]

Cette dernière épidémie est signalée dans presque toute la France et quelques autres parties de l'Europe. Selon certains, rien ne la différencie des autres [53, 122] ; on remarque cependant quelques particularités :

° (...) *l'affection catarrhale généralement désignée sous le nom de grippe, a commencé à se manifester de manière épidémique au mois de nivôse (21 décembre au 19 janvier), et s'est présentée d'une façon particulière, puisqu'elle a donné lieu à la distinction de deux périodes.*

De nivôse à germinal (21 mars au 19 avril), catarrhe des voies aériennes supérieures compliqué parfois (toujours chez les hommes faibles et les vieillards) puis une ophtalmie remarquable et généralement peu grave. On note cependant que les malades qui avaient eu la grippe, ne furent pas toujours exempts de cette ophtalmie... [117] Mais on peut douter que cette ophtalmie ait été en rapport avec une épidémie de grippe.

° D'après d'autres sources, la mortalité surprit : *En une semaine, la grippe tua l'abbé Ricard traducteur de Plutarque, Sylvain Maréchal auteur du Dictionnaire des Incrédules, poète et critique littéraire et Sophie Arnould la diva de l'opéra. A la Comédie Française, Mlle Dumas mourut ainsi que sa rivale Mlle Clairon. Dans certains quartiers de Paris, on fut obligé de garder les morts trois ou quatre jours avant de les faire enlever. Les portes des églises étaient assiégées.* [30]

° Dans les propos du Pr B. Mojon, médecin italien, on ne note pas d'étonnement quant à la mortalité de cette grippe qui affecta un peu plus sévèrement les vieillards, les « poitrines délicates » et les enfants. *Dans certains cas, la maladie ne tardait pas à se compliquer de gastrite (...) de fièvre adynamique. Sans compter (...) les maladies chroniques préexistantes qui se joignaient à elle. C'est à ces complications qu'est due une grande partie de la mortalité qui a triplé vers la fin de nivôse.* La description faite de la grippe, avec ses complications pneumoniques, paraît en effet habituelle. Toutefois, une forme de complications, dont le traitement précipitait selon le professeur, l'issue fatale, attire l'attention : *Je ne dirais rien des symptômes propres des maladies concomitantes telles qu'inflammations viscérales, fièvres adynamiques, etc. Plusieurs de ces maladies se succédaient souvent chez quelques individus*

et se terminaient parfois par la mort (...) J'ai vu des malades qui n'avaient d'abord qu'une grippe simple ; peu de temps après, ils étaient saisis d'une fièvre adynamique, de nausées, de vomissements, de symptômes cérébraux ; la langue devenait noire, la respiration très-crépitante ; ils mourraient en peu de jours. Cette complication de l'adynamie s'observait fréquemment chez les sujets faibles et les femmes en couche. [93]

° Enfin, d'après Joseph Récamier, cette grippe se compliqua assez souvent d'« éruptions intestinales » ; manifestation clinique qui fut, selon lui, fréquente par la suite. [118]

Durant les hivers **1804** et **1806**, des épidémies catarrhales qualifiées par certains auteurs, de grippe n'ont pas été retenue comme telles par d'autres [53, 122]. J. Pétrequin relève une épidémie de grippe en **1820** [118] et J. Raige-Delorme, une épidémie peu étendue dans quelques parties de l'Angleterre, dans l'hiver **1822-23** [122].

L'épidémie de **1830** semble, quant à elle, avoir fait le tour du globe en venant de l'est et, a offert aux contemporains (...) *un exemple remarquable de ces affections qui parcourent ainsi successivement une partie du globe et disparaissent ensuite sans que l'on puisse connaître positivement les causes sous l'influence desquelles elles paraissent puis disparaissent. [67]*

On la retrouve à Paris au commencement de l'été **1831** [53] : (...) *dans beaucoup de cas, elle avait si peu d'intensité, qu'elle n'offrait rien de plus que les symptômes ordinaires du catarrhe et n'exigeait aucune attention. La plupart des malades guérissaient en peu de jour ; tandis que chez les autres, elle prenait un aspect plus alarmant et réclamait des moyens les plus énergiques. La fièvre était le seul symptôme constant... [67]* Selon J. Raige-Delorme, de même que les autres épidémies de grippe, elle augmenta peu le nombre des décès et s'arrêta peu de temps dans chaque localité.

En tous cas, elle eut ceci de particulier : elle précéda une autre maladie épidémique beaucoup plus grave : le choléra morbus. [122]

L'épidémie de 1833 fut qualifiée *d'aussi générale que les autres* et même, à Paris, atteignit plus de personnes que celle de 1830-31. En Ecosse, elle aurait été plus meurtrière que d'autres épidémies. [53]

Elle a été mise en relation avec des gripes décrites à Java (Indonésie) en 1831, en juillet **1832** à Penang et Malaca (Malaisie) et en Amérique ensuite [122] ; ainsi qu'avec des épidémies en Russie, Autriche, Angleterre dans les mois précédant son arrivée à Paris en mars **1833**.

La grippe est à nouveau signalée dans des observations de l'hospice de la Salpêtrière en mars **1834** [53], puis en 1837, cette dernière étant d'après H. Gintrac l'une des plus remarquables par sa diffusion et son intensité. [53] Selon des témoignages de médecins anglais, le corps médical avait, à l'époque, oublié la grippe : elle leur semblait avoir disparu depuis 1780. [84]

On note, dans une bibliographie d'écrits sur les maladies épidémiques survenues depuis l'antiquité et publiée en 1862 par Haeser Henricus, que pour l'année 1837, les écrits traitent presque tous de l'épidémie de grippe. [61]

La grippe est signalée courant **1836** en Suède, à Londres fin décembre et le 15 janvier **1837** à Paris. Elle y atteint son apogée du 1^{er} au 10 février, touchant plus de la moitié de la population, puis décline et s'éteint le 11 mars [112, 118]. L'épidémie est courte [84], mais on a parlé de trois vagues en provenance de Chine. [30]

En mars 1837, le Pr B. Mojon : *Au moment où tous les médecins sont préoccupés par l'épidémie qui a régné et qui règne encore sur la plus grande partie de la France, il ne sera peut-être pas sans intérêt (...) de rapprocher la description de l'épidémie qui a régné en 1803 de celle que nous venons d'avoir sous les yeux (...) tout ce qui a été observé pendant le cours de la dernière épidémie, symptômes, marche et caractères anatomiques (...) avaient été les mêmes en 1803.* [93]

D'après J. Pétrequin, l'enfance est plus épargnée que les autres âges, mais loin d'en être exempte, elle est surtout atteinte au summum de l'épidémie ; l'âge mûr est le plus atteint, que l'on adopte la catégorie 20-40 ou 30-60 ans ; les vieillards sont atteints à la même époque que les enfants, en grand nombre et, avec les personnes malades, sont les plus compromis. Il mentionne des syndromes d'invasion comme s'ils étaient ordinaires, mais ceux-ci surprennent : apoplexie, convulsions, fièvre typhoïde, ataxie, syncope, épistaxis, hématurie et hémoptysie ; toutefois la forme asthénique à des degrés divers est la plus fréquente.[118] D'autres auteurs ont dit que cliniquement, son aspect est protéiforme et que la forme respiratoire est la plus fréquente et la plus grave. [112]

Quant à la sévérité de cette épidémie, pour J. Pétrequin, elle est : grave à Paris et Londres, plus grave à Genève qu'en 1831, plus générale que grave à Rome, Sienna, Pise et Milan, moins innocente à Gênes, Boulogne, Florence, Padoue et Pavie ...

Il fait remarquer que les études de mortalité peuvent être faussées par le fait que les maladies sporadiques sont en plus faible proportion durant l'épidémie. Il conclut qu'elle fut grave chez les vieillards, les petits enfants et les valétudinaires, que les cas les plus graves sont survenus

dans les premiers temps, qu'il y eut beaucoup de morts à la fin du fait d'un nombre de malades augmentés. Finalement il ne se prononce pas, ajoutant que certaines épidémies ont fait aussi beaucoup de victimes, comme celle de 1675 par exemple.

Un fait souligné par J. Pétrequin est curieux : il dit avoir eu la grippe à Paris et, à nouveau le lendemain de son arrivée à Lyon, de même que d'autres personnes ; et ajoute que si la première attaque était bien guérie, la seconde n'a pas paru plus grave.

D'après lui, il y a des *similitudes entre les formes épidémiques qui se succèdent à certaines époques jusqu'à ce que l'influence productrice soit épuisée* ; de là, les gripes successives de 1831, 1833 et 1837.

Selon J. Pétrequin encore, l'épidémie de grippe aurait *en plus d'un point dégénéré* en épizootie ; il est question de bovins et de chevaux. [118]

En **1847/48**, au cours d'une nouvelle épidémie venue de Russie [112], est officialisée l'utilisation de la mesure de *l'excès de mortalité* pour évaluer la mortalité par grippe ; on le doit à W. Farr, un anglais. [55] Ainsi, dès la seconde moitié du XIXème siècle, la surveillance épidémiologique de la grippe est réalisée en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis avec l'enregistrement de la mortalité par grippe.

Des poussées épidémiques sont relevées en : **1857/1858, 1860, 1867/1868, 1870** [53] et pendant l'hiver et au printemps de l'année **1883**. [82]

Au cours de l'hiver **1889-90**, une très grave épidémie aurait affecté 40% de la population européenne en quelques mois. [58]

Rien à voir probablement avec les précédentes épidémies puisque pour certains cliniciens du XIXème, il ne semble n'y avoir eu aucun cas de grippe épidémique ou endémique depuis 1837. [84]

La maladie sévit d'abord en Russie pendant l'automne 1889 [112], où les médecins lui donnent le nom d'« influenza chinois » [84]. Elle ne tarde pas à *montrer des caractères particulièrement expansifs* : elle touche l'ensemble du pays et le tiers de sa population en à peine deux mois [112]. Elle diffuse ensuite à l'Europe et au continent américain. [30]

Elle éclate à Paris fin novembre 1889 et, très vite, *presque partout où existe une agglomération d'individus*, la grippe fait son apparition avec une violence inouïe, atteignant de jour en jour, un plus grand nombre d'individus [112]. A Rouen, dans un service municipal, sur 139 employés, 80 ont dû interrompre leur travail pour cause d'influenza. [81]

Début janvier, l'épidémie revêt une forme plus sévère, on constate de plus en plus de complications mortelles chez des vieillards, des adultes âgés [71], des malades chroniques,

mais aussi, chez des jeunes gens, phénomène que l'on attribue à un défaut de soins [78, 112]. Dans le Progrès Médical du 4 janvier 1890, on peut lire : *l'épidémie semble entrer désormais dans une nouvelle phase que n'avaient pas prévu ceux qui, à l'Académie de médecine ou ailleurs, avaient fait au début les déclarations les plus optimistes : la phase des complications de l'influenza. A l'heure actuelle à Paris tout le monde a eu l'influenza, ou peut s'en faut. Il semble donc, à première vue, que les choses devraient s'améliorer ces jours-ci. Mais il n'en est rien, malheureusement ; cette semaine a été encore pire que la précédente (...)* l'auteur d'accuser les journalistes de détourner les gens de la médecine !! (...) *aussi chaque soir voit-on, dans les grands journaux politiques, enregistrer la mort de 5 à 6 grands hommes car on ne parle que de ceux là ! C'est beaucoup trop pour un seul jour, même en cette saison. Et pourtant ceux-là ne sont-ils pas dans les meilleures conditions pour se tirer du mauvais pas ? On voit, par cette seule réflexion, ce qui doit se passer dans le peuple (...).* Les hôpitaux regorgent de malades et, aux consultations, chaque matin, les médecins sont débordés. On parle, les lits supplémentaires n'y suffisant plus, de dresser dans les principaux hôpitaux des tentes analogues à celle qui a été installée à Beaujon (...) Le 28 décembre, il y eu à Paris 414 décès, alors qu'à pareille époque, il n'y en a d'ordinaire que 180 à 200 (...) l'auteur met en doute ces chiffres en raison du manque de personnel pour comptabiliser et d'une classification inadéquate. *En province, l'influenza n'a pas fait moins de ravages (...)* les complications de beaucoup les plus fréquentes sont les pneumonies, les bronchopneumonies, les congestions pulmonaires (...).

On remarque à la suite un rapport, adressé au ministre de l'intérieur par un certain Dr Proust, qui commence ainsi : (...) *L'émotion provoquée par l'épidémie actuelle ne doit pas trop étonner. A toutes les époques où elle s'est montrée, la grippe a toujours été un événement médical important (...).* [78]

La mortalité reste à un niveau élevé pendant six semaines, avec de forts taux chez les enfants et les vieillards, puis la maladie disparaît en 4 à 6 semaines. [63]

Les complications grippales auraient causé près de 100 000 morts en France. [34]

On aurait trouvé des évocations de grippe maligne, d'œdème aigu du poumon [71] et de rapports entre des atteintes équine et celles de l'homme. [24]

A la même date, l'épidémie est à Berlin, Vienne, Genève, Madrid, en Italie [79], en Angleterre, aux Etats-Unis, en Amérique du Sud [79], en Afrique du nord... Widal dit que sa propagation se fait à *une vitesse égale à celle des trains les plus rapides.* [112]

En France, aux dires de certains, les épisodes se succèdent jusqu'en 1892. [63]

On s'interroge, à l'instar du Dr A. Laurent à la Société de médecine publique et d'hygiène professionnelle en avril 1891 : *Après la période de froid intense qui a régné pendant les mois de décembre 1890 et janvier 1891 (...) sont apparus (...) principalement pendant les mois de février et mars, des cas d'influenza. Cette maladie est survenue chez des personnes non déjà atteintes et surtout chez des enfants. Mais elle est survenue un certain nombre de fois chez des individus déjà atteints l'année dernière (...) dans la ville mais encore dans toutes les communes environnantes (...) Nous avons donc une continuation de l'épidémie (...) En présence de la manière d'être de certaines affections infectieuses qui ont paru d'abord épidémiquement à des intervalles plus ou moins éloignés, pour devenir ensuite endémique ou presque endémique, il y a lieu de se demander s'il ne doit pas en être ainsi pour l'influenza (...) En Russie, d'après le rapport de monsieur le docteur J. Tessier (...), l'influenza est endémique mais elle apparaît aussi par épidémies de temps à autre. Les grippe légères que l'on observe en France doivent-elles être rangées comme appartenant à la grippe qui à certaines époques est épidémique ?* [81]

Par la suite, la grippe ne disparaît jamais complètement d'Europe. Elle semble se manifester dans un pays ou dans un autre sous forme de cas sporadiques ou de petites épidémies hivernales. [84] Ainsi, en France, on constate que l'incidence de la grippe reste supérieure à ce qu'elle était avant 1889. Entre 1893 et 1918, certains notent plusieurs petites épidémies, notamment en 1898, 1908 et 1915. En 1918 il semble que, *comme les hivers précédents, celui de 1917/18 a occasionné à Lyon et dans sa région quelques cas de grippe, sans gravité pour la plupart.* [60]

Selon P. Lépine, les cliniciens ont alors réalisé l'unicité du syndrome grippal en reconnaissant à la phase épidémique une gravité due à la virulence du germe [84] ; gravité qui va être observée de façon exceptionnelle en 1918.

B / 1918, la « grippe espagnole »

1 - Mortalité

a) Difficultés pour l'évaluer

Il s'agit là de la première épidémie de grippe pour laquelle on dispose d'estimations du nombre de morts à l'échelle de la planète, même si, selon les auteurs, on retrouve des chiffres allant de 20 à 100 millions de morts. [80]

Selon Pierre Darmon, il est peu probable qu'elle ait fait deux fois plus de morts que la Grande Guerre, soit près de 18 millions. Se base-t-il sur le nombre de 6 millions, obtenu par extrapolation à partir des estimations de la mortalité française ? Il ne le dit pas. [34]

Il faut évidemment pondérer ce nombre du fait qu'en France, le taux de mortalité fut bien inférieur à celui d'autres pays. [60, 80].

Mais nous sommes assez d'accord avec lui pour dire qu'aucune étude ne permet d'avancer de chiffres quelconques à l'échelle mondiale.

Aujourd'hui, par temps de paix, avec des possibilités de recensement et de calcul décuplées, il reste toujours difficile d'avoir des chiffres pour la grippe.

En effet, ils peuvent présenter une variabilité extrême pour diverses raisons, dont certaines déjà évoquées telles, la diversité des tableaux cliniques de la grippe et la diversité des agents responsables de maladies respiratoires de même expression ; les chiffres peuvent donc dépendre de l'existence ou non d'une confirmation biologique pour définir les cas de grippe. Il faut aussi tenir compte du fait que la grippe peut entraîner le décès, soit directement, soit par la décompensation d'une maladie sous-jacente. Dans ce cas, cette mort peut ne pas être comptabilisée. D'autre part, peu de travaux ont été réalisés sur la population totale, les études de mortalité étant bien souvent limitées à la tranche d'âge des sujets âgés. [71]

Pour ce qui est de l'épidémie de 1918, on manque de données sur son déroulement en Russie (révolution bolchévique), en Chine, au Moyen-Orient, dans une grande partie de l'Afrique et de l'Amérique du sud. Dans les pays en guerre, les préoccupations étaient ailleurs, les énergies engagées dans la bataille ; de plus, les informations étaient censurées. Les informations les plus complètes viennent des pays anglo-saxons où l'épidémiologie s'était beaucoup développée. [60]

b) Elle fut néanmoins très meurtrière ; voici des estimations assez peu contestées

	MORTS DE LA GRIPPE			MORTS DE LA GUERRE
	POPULATION CIVILE	POPULATION MILITAIRE	NON PRECISE	
ETATS-UNIS	550 000	43 000		100 000
ROYAUME UNI GRANDE BRETAGNE			250 000	950 000
AFRIQUE DU SUD			140 000	
CANADA QUEBEC			50 000 13 000	
BOMBAY	1 000 000			
FRANCE	219 600	30 400		1 300 000
ALLEMAGNE			400 000	1 600 000
ITALIE			250 000	600 000
SUISSE			21 500	
ESPAGNE			147 000	
RUSSIE				2 300 000

[30, 60, 80, 84, 92]

c) **Au total**

La population mondiale est estimée à cette époque à 1 milliard et 700 à 800 millions d'individus. On dispose d'estimations assez fiables pour une petite partie de cette population, l'une des inconnues étant la Chine, dont la population est supposée à cette époque de 400 à 475 millions de personnes.

On pense qu'il y a eu en Inde une très forte mortalité, probablement plus forte que dans d'autres pays sous-développés, on ne peut donc pas extrapoler la mortalité du reste de la

population mondiale à partir du taux de mortalité observé en Inde. Celui-ci a, de plus, été réévalué à de nombreuses reprises en raison d'importants écarts entre les différentes provinces.

Selon les pays (et les auteurs), le taux de mortalité varie de 0,4 % dans certains pays développés les moins touchés, à 6 % dans certaines provinces des pays pauvres, tels l'Inde ou l'Indonésie. [60, 80]

Etant donné les estimations de la population mondiale de l'époque, un nombre de 30 millions de morts correspond à un taux de mortalité de 1 %, ce qui représente un taux double de celui des pays développés, mais dans la moyenne des pays pauvres. Un nombre de 50 à 100 millions correspond à un taux de mortalité de 2,7 à 5,5 %, comparable aux taux de certaines régions de pays pauvres, mais vraiment très élevé pour l'ensemble de la population.

En tous cas, un fait frappant est que, plus les années passent, plus les chiffres de la mortalité de cette épidémie s'accroissent... [80]

d) A titre de comparaisons

Le taux de mortalité de l'épidémie de 1889/90 a été estimé en Europe à : 0,5 à 1,2 %. [58]

Aux Etats-Unis, l'excès de mortalité attribuable à la grippe pour les dix-neuf épidémies survenues entre 1957 et 1986, a dépassé 10 000 dans chacune, et atteint plus de 40 000 dans trois d'entre elles. [134] En 2003, on évoque une moyenne de 30 000 morts par an.

En France, la grippe est la 2^{ème} cause de mortalité par maladie infectieuse derrière la pneumonie à pneumocoque et fait jusqu'à 4 000 morts par an, avec un minimum de 1 500 à 2 000 morts. [163, 168]

Le taux de mortalité moyen d'une épidémie saisonnière dans les pays développés est inférieur à 0,1 %. [168]

Dans le monde, la grippe fait chaque année jusqu'à plusieurs centaines de milliers de morts. [69]

Dernier point, lors d'une épidémie ordinaire les courbes de mortalité en fonction de l'âge tracent un U, témoignant d'une mortalité plus importante aux âges extrêmes de la vie ; en 1918/19, ce fut aussi le cas, mais les courbes tracèrent alors un W inhabituel. [55]

e) Mortalité inhabituelle

Cette épidémie fut donc caractérisée par une surmortalité dans des tranches d'âge habituellement peu touchées : les adultes jeunes. [62]

A. Colard, alors médecin dans un hôpital sur le front belge : (...) *on observa que plus de 50 % des décès se produisaient chez des jeunes adultes de 20 à 40 ans, les personnes âgées de plus de 65 ans payant elle aussi un lourd tribut comme il arrive dans toutes les épidémies.* [30]

Il y eut également un fort taux de mortalité dans la population des femmes enceintes et des nourrices. [60]



Die Familie. Le peintre Schiele exécute ce tableau quelques jours avant de décéder et peu de temps après que la grippe eut emporté son épouse Edith, alors enceinte de six mois.

In : Wikipedia L'encyclopédie libre. [en ligne].

Chez les 15-34 ans aux Etats-Unis, les taux de mortalité par pneumonie et grippe furent vingt fois plus importants que dans les années précédentes. [143]

A côté de ces données générales, notons quelques particularités :

- Une étude réalisée à partir de chiffres anglais montre une absence d'élévation de la mortalité chez les personnes âgées aux 1^{er}, 3^{ème} et 4^{ème} trimestres de 1918 ; cette élévation est en revanche présente au 2^{ème} trimestre, de même que la surmortalité chez les 15-35 qui débute dès ce moment-là. [60]
- Certaines études ont montré un émoussement de la « dernière patte » du W, signifiant que les personnes âgées ont été moins touchées qu'à l'habitude. [39]
- Une autre étude réalisée à partir de chiffres lyonnais retrouve une surmortalité des 15-35 ans, mais également des 35-45, ce qui est expliqué par le fait que les morts de militaires ne sont pas comptées, alors qu'elles le sont habituellement dans les statistiques des villes anglo-saxonnes. [60]

2 - Son contexte

a) Général

Nous nous trouvons à la fin de la Grande Guerre, cela a peut-être favorisé cette mortalité inégalée et inhabituelle. [34] La guerre s'enlise ; les femmes et les enfants sont à l'usine. [60]

Les populations sont fragilisées par les combats, les privations, les efforts de guerres. [34]

Les jeunes gens constituent une tranche de la population fortement sollicitée, aussi bien au front parmi les soldats, qu'à l'arrière, pour les femmes qui doivent également assurer le travail de force ou, dans les hôpitaux, pour ceux qui soignent blessés et malades [30]. Même grippés, ils continuent à se dépenser. Ils auraient donc subi une pression physiologique et environnementale, peut-être cause de leur moindre résistance lors de cette épidémie. [60]

On retrouve cependant dans des pays neutres comme l'Espagne ou la Suisse, sensiblement les mêmes taux de mortalité et la même distribution par tranches d'âge que dans les pays occidentaux. [34] Aux Etats-Unis, la mortalité chez les hommes de 20 à 40 ans restés à la maison fut également plus importante que chez les hommes des autres classes d'âge (hormis les tout petits et les très âgés). [55]

Les regroupements, entassements parfois, et les mouvements de troupes importants qui eurent lieu de part le monde, contribuèrent néanmoins à amplifier et propager rapidement l'épidémie, voire selon certains auteurs, à en accroître la virulence.

On évacue les grippés du front pour éviter la contagion, garder le moral des troupes et pouvoir faire face à l'arrivée de blessés. Mais ceci se fait parfois aux détriments des grippés, ou des blessés, par exemple les gazés, eu égard aux conditions de transport ou d'hospitalisation.

La guerre déplace par centaines de milliers les populations des régions envahies ; on fait également appel à des travailleurs des colonies ou de l'étranger.

Les transports de marchandises s'intensifient également et la navigation se développe sur toutes les mers du globe, les navires à vapeur reliant les continents avec une régularité sans précédent. La voie maritime joua ainsi un rôle primordial dans la dissémination de la grippe à travers le monde. Et la grippe sévissait souvent avec une grande intensité à bord des navires.

Sa progression fut aussi accélérée par un réseau ferroviaire très amélioré qui quadrillait les continents. [34, 60, 80]

Avant la fin de la guerre, les populations civiles sont probablement regroupées, par nécessité et solidarité, constituant des communautés servant l'épidémie.

D'autre part, si la fin du XIX^{ème} siècle a vu naître la « microbiologie moderne », les médecins ne disposent pas encore des antibiotiques pour traiter certains cas menaçants : ceux qui sont des surinfections bactériennes graves.

Et d'ailleurs, comme aucun traitement spécifique n'a encore été découvert, les publications médicales se multiplient, au risque, selon L. Renon, de *désorienter* le médecin qui doit prendre en charge des cas de grippe. En effet, la grippe non compliquée ayant une tendance naturelle à la guérison en quelques jours, toute médication intervenant à ce moment là aura le bénéfice cette guérison. [80] ... Mais certains traitements utilisés ne semblent pas sans risque et ont peut-être bien hâté la mort de quelques-uns... [30, 60, 80]

La médecine officielle est désarmée. Les malades recourent parfois à des formules miracles, vendues à des prix prohibitifs... [34]

Pour finir, mentionnons l'exemple de la France, quant à la gestion de la crise sanitaire.

De multiples débats scientifiques prennent pour objet, la thérapeutique donc, mais aussi l'identité de la maladie : s'agit-il d'une « grippe nouvelle » ou de l'influenza de 1889-1890 ? On s'interroge aussi sur sa nature étiologique, ou les formes de sa contagion. Dans ce dernier domaine, le modèle microbiologique s'impose désormais, c'est pourquoi les mesures de santé publique vont privilégier la prophylaxie.

Mais le pays est en guerre. Et comme les autres démocraties de l'ouest, la France a, pour survivre, instauré un contrôle strict de l'économie et des échanges, ainsi que la surveillance des individus et des groupes : on a mis en veilleuse les libertés et installé une incroyable censure. [60]

Alors que l'épidémie prend une ampleur exceptionnelle, on renonce à toute politique de contingentement pour ne pas limiter la circulation des militaires.

Comment informer sur la contagion pour la prévenir, tout en relativisant sur la gravité de l'épidémie pour ne pas être alarmiste et pour ne pas paraître affaibli aux yeux de l'ennemi ?

Comment accorder la priorité sanitaire aux militaires sans le faire aux dépens des civils et induire ainsi une « concurrence » des victimes ?

Comment isoler les grippés à l'hôpital alors que les hôpitaux sont submergés ?

Certaines villes vont cependant se démarquer, par exemple Lyon (en grande partie grâce à la volonté du maire Edouard Herriot), où les premières mesures de prophylaxie sont mises en place à la fin de l'été (août) : on tente, entre autres, d'isoler les grippés hospitalisés et de les séparer des gazés et des grands blessés. [60]

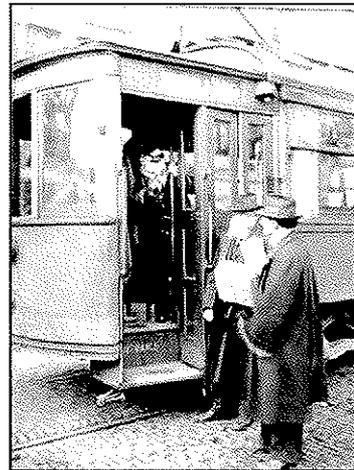
Aux Etats-Unis en 1918, camp de soins pour les malades de la grippe espagnole.

In : Institut Pasteur. [en ligne].



A Seattle, en 1918, le poinçonneur a ordre de ne pas laisser monter les passagers non munis de masques.

In : Wikipedia L'encyclopédie libre. [en ligne].



b) Quelques particularités

- A la fin de la guerre, l'Allemagne est plus touchée que les autres pays en guerre : famines, émeutes...

- En Inde il y a une exceptionnelle rareté des récoltes en 1918. [60]

- En France, auraient été observés, d'avril à octobre 1918, des syndromes respiratoires équins d'une virulence et d'une intensité inhabituelles, qui rappelaient des affections observées en 1889. [106]

- En Mandchourie, l'épidémie est très sévère, avec une forte mortalité et une atteinte simultanée des élevages de porcs. [80] D'autres épidémies sévères d'une maladie porcine ressemblant à la grippe ont été signalées pendant l'automne et l'hiver 1918/19 : aux Etats-Unis notamment dans le Middle West [146], en Chine, en Europe notamment en Hongrie. Certains auteurs les ont signalées « durant » la vague d'automne, d'autres disent que les porcs avaient été affectés en premier à l'automne. [124, 142]

3 - Marche de l'épidémie

Ce fut une épidémie exceptionnelle aussi bien en ce qui concerne son pouvoir pathogène et son taux de létalité très élevé (particulièrement pour les sujets jeunes), que sa contagiosité et son extension mondiale. [63]

Elle toucha non seulement l'Amérique du nord et l'Europe, mais s'étendit aussi loin que les régions sauvages de l'Alaska et les îles isolées du Pacifique. [143]

Bien que cette pandémie soit la dernière des grandes épidémies ayant emporté beaucoup d'hommes en très peu de temps, et qu'elle soit proche de nous, on trouve souvent à son propos, des informations contradictoires.

Le contexte n'y est peut-être pas étranger. En 1918, les moyens d'information sont encore rudimentaires et la guerre réduit les communications [63], celles-ci ayant tendance à privilégier les nouvelles de la guerre qui se termine [64]. De plus, la censure s'exerce sur toutes les nouvelles qui peuvent porter atteinte au moral des troupes, des populations, ou à la conduite des opérations militaires. [63]

S'ajoute à cela la désorganisation sociale engendrée par le conflit, qui va être brutalement accrue par l'épidémie elle-même (« dépassement » et/ou fermeture des écoles, administrations, services médicaux, pompes funèbres). [62]

Ainsi, certains aspects demeurent inconnus.

a) L'origine de la pandémie est incertaine

Tout le monde s'accorde à dire que la « grippe espagnole » n'a d'espagnol que le nom. Elle le doit probablement au fait que l'Espagne, pays neutre, n'a pas hésité à communiquer sur le sujet dès ses premières inquiétudes.

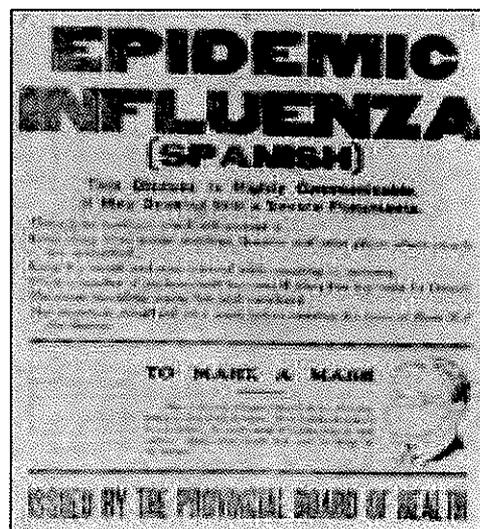
Le 27 mai 1918, à Madrid, une dépêche Reuter signale que le Roi, le Président du Conseil, la plupart des ministres souffrent d'une maladie mystérieuse qui s'est étendue à 50% de la population.

« Grippe épidémique (Espagnole) »

Affiche publique d'information médicale datant d'octobre 1918- USA.

In : Aguerreberry L. Lopez E. Lopez H. La grippe « espagnole ».

In : ifrance. [en ligne].



Cette information est rapidement suivie d'une confirmation allemande de l'apparition d'une nouvelle maladie fébrile, puis de communications similaires de la part de la Suisse et de l'Angleterre ; la France annonçant pour sa part que, début mai déjà, la grippe était à Paris. [30]

Pour ce qui est de l'origine exacte, deux versions sont régulièrement retrouvées :

- février 1918 en Chine. A cette époque, il existait une émigration de travailleurs chinois vers l'Europe, l'Afrique [64] et les Etats-Unis, aussi l'« exportation de la grippe » de cette façon, n'est pas impossible. C'est ce qui se dira d'ailleurs dès octobre 1918. [60]

- mars 1918 aux Etats-Unis [62], au Kansas dans un camp militaire abritant de jeunes recrues originaires du Middle West. [80]

Par ailleurs, on trouve des descriptions :

- d'épidémies généralisées en Chine et au Japon avant le début de 1918.
- de premiers cas européens en Italie. [84]
- d'épidémies sur les bateaux de troupes américains faisant suite aux premières épidémies dans les camps d'entraînement au printemps [64] ; puis parmi les troupes en France en avril. [55]
- début printemps 1918, d'épidémies en Russie puis en Allemagne.
- printemps 1918, d'épidémie marquée dans les troupes anglaises sur le front occidental. [62]
- de premiers cas en mars/avril en Europe de l'ouest. [80]
- de premiers cas fin avril sur le front belge. [30]
- d'épidémie bénigne en juillet en Chine. [62]
- de grippe extrêmement transmissible mais bénigne en juillet en Nouvelle-Zélande, en août en Afrique du Sud, en septembre aux Indes. [30]

En définitive, l'apparition quasi simultanée de la grippe aux mois de mars-avril, en Amérique du nord, en Europe et en Asie rend impossible l'assignation de point d'origine à une région géographique. [144]

b) Deux ou trois vagues ?

Lors de cette pandémie, il a été le plus souvent décrit deux vagues successives dans chaque pays, avec bien souvent pour chacune, des premiers cas dans les troupes pour les pays en guerre, et un passage très rapide dans l'ensemble de la population. [30, 60, 62]

Par exemple, d'après l'expérience d'A. Colard : *premiers malades (...) trois aviateurs français le 27 avril, (...) le 9 mai les trois premières victimes belges (...) de l'arrière des tranchées (...) frappées en même temps d'une affection aiguë très fébrile survenant en pleine*

santé, au point que l'hypothèse fut émise que l'ennemi avait usé de l'arme bactériologique (...). Le 10 (...) quatorze grippés, le 13 cinquante deux, le 15 vingt cinq, le 16 dix neuf, le 17 vingt cinq. (...) l'hôpital fut rempli de malades (...). Dans cette période la maladie était relativement bénigne (...). De nos premières observations nous pûmes constater qu'elle était très contagieuse (...). Sur 8 médecins et 40 infirmières, 37 cas de grippe furent reconnus dans ces premières semaines.

Les malades entrés du 27 avril au 17 mai guérissent tous sans incidents, (...) les complications furent rares jusqu'en août. C'est en juin que fut observée une certaine diminution des cas. Recueillant presque tous les cas de bronchopneumonie, nous en dénombrâmes 19 en mai, 18 en juin, 37 en juillet. A partir de cette date les chiffres montèrent en flèche (...) avant de retomber (...) au début de décembre (...). [30]

Concernant la marche de la seconde vague, voici ce que l'on peut relever :

- A Paris : la première anomalie fut le nombre de décès par grippe dès juillet (48), puis août (45), contre 2 en moyenne les années précédentes. [62]
- une 2^{ème} vague en juillet en Chine, puis fin août en Perse, venue de Russie. [60]
- des foyers de grippe de « haute virulence » en août 1918 en Afrique occidentale : Sierra Leone. [60, 62]
- un début de 2^{ème} vague dans l'armée américaine fin août à Brest [80],
- et en septembre à Boston et New York. [60, 63]
- l'Australie, qui a mis très tôt en quarantaine tous les passagers des bateaux arrivant à Sidney, connaît ses premiers navires infectés en octobre 1918, mais les premiers cas n'apparaissent sur l'île qu'en janvier 1919. [63] L'excès de mortalité sera moindre, comme dans trois autres îles du sud pacifique qui ont également imposé une quarantaine stricte et ainsi retardé l'arrivée de l'épidémie : août 1919 pour la Tasmanie, 1920 aux Samoa américaines, juillet 1921 pour la Nouvelle-Calédonie. La quarantaine partielle, c'est-à-dire laisser débarquer les passagers asymptomatiques, aurait été un échec dans d'autres juridictions du sud pacifique. [91]

Suivant les auteurs, on parle, ou non de troisième pic ou vague, ou bien de deux sans considérer la première vague, ce qui peut rendre difficile les comparaisons des chiffres de la mortalité.

Ainsi, pour P. Darmon, la « grippe espagnole » a fait en France 210 900 morts, avec deux pics : le premier en octobre 1918 et le second en février-mars 1919 [34] ; M. Garenne et

A. Noymer, quant à eux, distinguent trois phases : la première de mars à juin 1918, la seconde d'août 1918 à mars 1919 et la troisième, de mars 1919 à juin 1920... [163]

Aux Etats-Unis, il y aurait eu une recrudescence de l'épidémie au milieu de l'hiver 1919 ; certains mentionnent une épidémie bi-phasique de septembre 1918 à avril 1919 et un troisième pic en février 1920. [55]

Mais certains témoignages, comme ceux d'A. Colard, permettent de privilégier l'hypothèse de deux vagues, l'une au printemps et l'autre à l'automne 1918 : *Lorsqu'en décembre la victoire de nos armes nous eût ramenés à l'hôpital militaire de Bruxelles, l'épidémie avait entamé sa marche descendante... la population civile touchée exceptionnellement par la grippe hémoptoïque avant le retour des soldats, connaissait une recrudescence notable des cas. En février 1919, l'épidémie s'éteignait presque, faute de proies. C'est vers cette époque que nous fîmes frappés du fait que certains de nos compagnons qui avaient fait la grippe en mai-juin 1918 contractèrent une grippe nouvelle encore qu'atténuée.* [30]

4 - Clinique

Deux études [60, 80] s'étant attachées à faire une revue de descriptions médicales d'époque retrouvent une tendance à étudier la grippe par organe, tendance qui selon l'un des deux auteurs, a peut-être été influencée par le mode d'étude de la tuberculose et par la fréquence et l'importance des atteintes poly-viscérales observées au cours de cette pandémie. On distinguait ainsi :

- Une grippe bénigne : elle représente au total 80 % des cas ; ce fut celle des premières manifestations de printemps de cette terrible « grippe espagnole », trompeuse car pas vraiment différente des autres épidémies à son début. La forme bénigne prédomina également durant la deuxième vague.
- Une grippe maligne : certains grippés ont un teint terreux, mais avec une clinique rassurante au départ ; ils font ensuite une forme hypertoxique se présentant sous des aspects pouvant simuler toutes les maladies infectieuses les plus aiguës, dont, la forme septicémique intense qui aboutit à une mort rapide ; si une forme hypertoxique dure, il n'est pas rare que le poumon soit atteint.

- Une grippe avec complications thoraciques représentant 20% des cas, dont 30 à 50% décèdent :

- Œdème suraigu du poumon d'origine grippale (on peut penser que cette forme rejoint la forme hypertoxique).

- Bronchopneumonies et pleurésies :

- * les bronchopneumonies sont les complications thoraciques les plus fréquentes de la grippe de 1918, elles comprennent : la bronchopneumonie foudroyante suraiguë (état de choc avec insuffisance cardiaque et respiratoire), la bronchopneumonie aiguë suppurée (décès en 5 à 7 jours, foyers d'hépatisation à l'autopsie) et les bronchopneumonies : commune, prolongée, à rechute et compliquée.

- * les pleurésies.

On retrouve plus ou moins associées à ces manifestations cliniques, des manifestations gastro-intestinales, et/ou hémorragiques, et/ou rénales ; des gripes nerveuses sont parfois individualisées et on remarque des flambées de tuberculose chez des patients initialement traités avec succès par pneumothorax.

Dans un long article de *La Presse Médicale* du 10 octobre 1918, H. Violle souligne la rareté des cas de grippe foudroyante (on peut penser qu'il rassemble les cas de grippe maligne et les cas d'œdème suraigu).

Ce caractère suraigu de certaines gripes incite certains membres du corps médical à évoquer d'autres maladies. Voici en bref l'argumentaire de H. Violle : la peste : *ce qui est un bien gros mot ; et pourtant les complications pulmonaires suraiguës de la grippe actuelle offrent réellement quelque analogie avec la peste pneumonique / la dengue : rien sinon la brusquerie dans le début n'est semblable / la suette militaire : regrettons que ce soit à tort, car rien n'est plus bénin / une spirochétose : un nom fort à la mode, mais le « spirochète grippal » est encore à déceler / la malaria : les cas isolés pourraient être confondus par le médecin mais non par le paludéen.*

De ces études, il ressort aussi que la première vague fut constituée de foyers épidémiques multiples mais focalisés et la deuxième, généralisée, avec des complications plus fréquentes dont certaines aboutissent à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA), rapidement fatal, mais qui n'est pas à lui seul responsable de la flambée de la mortalité.

Il faut noter à ce propos que les proportions entre les formes cliniques peuvent être différentes selon que l'on se trouve dans une collectivité, un hôpital, ou en ville ; mais aussi selon la

coloration donnée par l'individu relatant les faits : elle ne sera peut-être pas la même s'il est médecin confronté à l'horreur de morts brutales très impressionnantes, ou homme politique voulant rassurer les populations...

De nos jours également, les auteurs n'accordent pas la même importance aux morts par SDRA de 1918 selon qu'ils veulent alerter sur la nécessité de se préparer à une pandémie, ou rassurer par rapport à cette éventualité (il semblerait qu'il y ait eu récemment une tendance à gonfler les proportions de morts par SDRA de 1918)... [21]

Pour connaître les proportions exactes, on manque probablement de données chiffrées.

Les témoignages suivants montrent une dynamique un peu différente de celle présentée par les études précédentes ; certains décrivent dans le détail des SDRA, leur conférant de fait une place importante, mais il faut à notre avis, avoir à l'esprit que cette présentation clinique ne fut pas retrouvée dans tous les cas mortels et, qu'il y eut vraisemblablement beaucoup de cas avec des aspects cliniques un peu différents et plus prolongés, aboutissant parfois au même résultat. Ainsi la « grippe maligne » de A. Colard est probablement plus à comprendre comme « grippe compliquée » que comme la forme maligne décrite plus haut.

- La grippe du printemps 1918 fut exceptionnelle par son incubation très courte (24 heures en moyenne) et sa diffusion explosive, mais son évolution resta brève et bénigne. Au cours de l'été 1918, l'inquiétude commence à remuer les foules et les journaux médicaux se saisissent de l'affaire. Alors que l'on constate une diminution du nombre total de grippés, il s'avère que les cas dits « compliqués » occupent une part croissante, ce qui semble signifier une modification de la nature de l'épidémie... [34]

- A. Colard relate : (...) du 27 avril au 17 mai (...) Dans cette période la maladie était relativement bénigne (...) De nos premières observations nous pûmes constater qu'elle était très contagieuse (...). Les malades entrés (...) guérirent tous sans incidents (...) les complications furent rares jusqu'en août. C'est en juin que fût observée une certaine diminution des cas. Recueillant presque tous les cas de bronchopneumonie, nous en dénombrâmes 19 en mai, 18 en juin, 37 en juillet. A partir de cette date les chiffres montèrent en flèche : 113 en août, 289 en septembre, du 1^{er} au 24 octobre: 682.... Dans la première semaine de novembre la maladie atteignit son acmé. Sur une salle de 25 malades le matin, dix à douze étaient morts le soir ! La même ronde infernale recommençait chaque jour avec une

létalité de plus ou moins 45 % qui dura trois semaines environ avant de retomber à 25 % au début de décembre (...).

On a calculé que (...) les complications pulmonaires (...) surgirent de 20 à 30 fois plus que d'ordinaire (...).

De mai à la mi-août, nous l'avons dit, la grippe a affecté l'allure bénigne que nous lui connaissons aujourd'hui. Les $\frac{3}{4}$ d'entre nous lui avaient payé un tribut au cours de cette période. Une très petite minorité, naturellement immunisée, ne fut jamais atteinte. Quant au dernier quart il devait, d'août à novembre, être touché par la forme maligne et payer de sa vie dans un cas sur quatre, cette atteinte (...).

Les cas vis-à-vis desquels nous étions confrontés à ce moment-là se présentaient en général de la façon suivante : après au maximum un ou deux jours de fièvre élevée, une localisation pulmonaire se décelait sous forme de foyers broncho-pneumoniques diffus, de préférence dans les régions basses ou moyennes des poumons, soit plus rarement, sous l'espèce d'un bloc pneumonique. Ces foyers gagnaient de proche en proche un territoire pulmonaire très étendu en 24 heures et souvent moins. Au début le pouls resté tendu et encore plein, de fréquence peu augmentée. L'atteinte pulmonaire correspondait avec une certaine anhélation. L'anoxémie s'indiquait par une cyanose parfois très accusée du visage et des extrémités. L'extension des lésions s'accompagnant d'un effondrement de la tension artérielle, et de la tachycardie. A ce stade la cyanose « rouge » fait place à ce qu'on pourrait appeler la cyanose pâle. Le faciès change et prend une teinte livide, la coloration des lèvres, des oreilles, de la langue, variant du bleu foncé au noir. Le tableau clinique est réalisé de ce qui fût dénommé autrefois la peste pulmonaire ou peste noire (...). A ce stade (...) issue du plasma sanguin hors des vaisseaux (...) une ponction de sang veineux...donne un sang visqueux et noir (...). Chez certains sujets au cours de cette évolution, un point de côté lancinant est l'annonce d'une hémoptysie dramatique qui peut atteindre un demi-litre (...). Chez d'autres, l'expectoration est rouillée et franchement rouge. Cette hémorragie assombrit considérablement le pronostic et je n'ai pas souvenir qu'aucun de ceux qui en furent frappés massivement ait survécu.

Pour ce qui concerne les cas de bronchopneumonie sans hémoptysie, leur gravité était conditionnée plus par l'extension de l'emprise pulmonaire que par la nature du germe associé intervenant. [30]

- Le Dr Weil, à Nantes : on a laissé un matin un pneumonique en bon état avec un ou deux foyers de condensation et, le soir, on le retrouve dyspnéique, inquiet, s'agitant dans

son lit, avec les lèvres cyanosées. L'homme devient bleu, baigné de sueurs profuses, commence à râler, et la mort survient.

- Le médecin-major Bertin, basé dans le nord : *Quand on circule dans une salle de grippés, on est frappé par l'aspect de ces malades, à demi assis sur leur lit en décubitus latéral, à la respiration brève et pénible qui montre déjà l'intervention des muscles accessoires. Ici, on n'observe plus le faciès rouge du début mais un teint plombé. Le regard inquiet semble dire la crainte d'une asphyxie pulmonaire. Bientôt, c'est une pluie de râles sur toute la surface pulmonaire. C'est la forme oedémateuse où le malade crache une mousse blanche voire sanguinolente. Puis survient l'asphyxie.*

Cette forme oedémateuse alimente la fabulation populaire qui parle de sujets morts après quelques heures de maladie, devenus noirs, de peste de choléra, et qui veut qu'il s'agisse là d'une maladie nouvelle. [34]

Ainsi, on parle de peste pulmonaire apportée par des voyageurs venus d'orient, de dengue, de suette militaire... [34] (Selon certains, la théorie de l'introduction de la grippe en Amérique du nord, puis de là sur le front ouest par des ouvriers chinois aurait été initiée par la propagande allemande, elle-même fondée sur cette confusion entre la grippe et la peste qui était alors très active dans certaines contrées de Chine. [80])

On incrimine les moustiques ou les boîtes de conserves venues d'Espagne et dans lesquelles les Allemands auraient introduit des bacilles, d'oranges qui auraient subi le même sort... *d'un vaccin empoisonné fourni par les Boches.... [34]*

- Le Docteur Jules Renault, inspecteur général adjoint des services sanitaires, dans un article de la Revue d'hygiène et de police sanitaire relatant l'épidémie en Suisse, rassure sur l'origine grippale du mal, mais reconnaît que certaines observations rappellent celles faites lors de l'épidémie d'influenza de 1889-1890 et que, l'épisode actuel correspond sans doute à une reprise de virulence épidémique de l'infection grippale.

Il raconte que la brusquerie du début, la fréquence des complications pulmonaires entraînant souvent la mort en quelques jours ont frappé l'imagination publique, qui a cherché pour expliquer ces faits, une cause moins banale que la grippe ; d'autant plus que ce diagnostic est, selon lui, depuis des années, appliqué à tort par les malades et les médecins, à des rhumes de cerveau ou à des laryngites légères qui n'ont rien de grippal et d'épidémique. La population a aussi été impressionnée par les mesures prises par les autorités suisses pour limiter la diffusion de l'épidémie (fermetures d'écoles, de théâtres, cinéma, concerts, suspensions des appels de mobilisation, des réunions sportives, et même des exercices de cultes).

D'après ce responsable, les complications pulmonaires ne sont pas rares mais infiniment moins fréquentes qu'on ne l'a dit et, se voulant rassurant, il conclut à la fin de son article que la maladie, malgré sa grande diffusion, est peu grave, ne nécessitant pas de mesures sanitaires particulières aux frontières...

Ces exemples européens ne doivent pas faire oublier que des formes graves ont été observées dans des populations ayant a priori peu souffert des restrictions liées à la guerre, par exemple celles des grandes plaines américaines.

Ces traits inhabituels vont le rester pendant de nombreuses années. [63]

C / La grippe depuis 1918

1 - De 1918 à 1957

Aux Etats-Unis, durant la période de treize ans de 1920 à 1933, huit épidémies sont observées. Le taux de mortalité moyen, dix fois moins important que lors de la « grippe espagnole », est tout de même presque trois fois celui qui sera observé de 1933 à 1957. [55]

De 1920 à 1957, trois pics d'excès de mortalité due à la grippe sont survenus aux Etats-Unis : en 1936, 1943 et 1953. [46]

En 1931 Richard Shope met l'accent sur l'existence d'épizooties de grippe porcine simultanées de l'épidémie humaine de « grippe espagnole ». Certains, dont R. Shope, pensent que les porcs furent contaminés par les hommes, alors que d'autres rendent l'épizootie porcine antérieure à, voire à l'origine de, l'épidémie humaine. [24, 30]

On constate que des épidémies de grippe surviennent tous les ans, certaines causant peu de cas et pouvant presque passer inaperçues, d'autres plus marquées.

La connaissance et la surveillance de la maladie grippale progressant, à côté de ces épidémies habituelles, on va reconnaître rétrospectivement des « pandémies grippales » : 1918 bien sûr, mais aussi 1889, 1837, etc.

Pour le XXème siècle, la majorité des auteurs s'accorde sur la survenue de deux autres épisodes que l'on va qualifier de « pandémiques » ; tous deux sont postérieurs à la création en 1948 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dont l'un des axes de communication

est, dès le début des années 1950, la surveillance mondiale de la grippe, avec l'étude précise de l'apparition et de la propagation des épidémies [30]. En effet, à côté des pandémies occasionnelles, cette maladie constitue par sa mortalité et ses conséquences économiques un fardeau annuel important. L'OMS commence ainsi à développer en 1952, le Global Influenza Network [23] avec l'installation de laboratoires référents pour la grippe partout dans le monde (un centre mondial à Londres et des centres nationaux). [71]

2 - En 1957 la « grippe asiatique » fit entre 1 et 4 millions de morts. [163]

a) Morbi-mortalité

C'est la première pandémie à pouvoir être étudiée avec les techniques biologiques modernes, notamment grâce au réseau de laboratoires de l'OMS. Allié au perfectionnement des statistiques, cela a permis d'avoir, pour cette pandémie, des estimations un peu plus fiables, surtout pour les pays développés.

A Hong-Kong, la grippe atteint 20 % de la population. [84]

En Europe, en quelques semaines, c'est 30 à 35 % de la population totale qui est touchée avec une proportion des cas variable selon les tranches d'âge :

- chez les 15-20 ans, selon les pays, 50 à 70 % de la population est atteinte,
- chez les moins de 15 ans et les 20-60 ans, 15 à 25 %,
- chez les plus de 65 ans, 10 à 15 %.

Quant à l'augmentation de la mortalité, elle est plus manifeste pour les moins de 15 ans et les plus de 60 ans, chez qui elle a été de + 22 % par rapport à l'année 1956 [84]. On retrouve une courbe de mortalité en fonction de l'âge avec une forme de U. [55]

Concernant ces mêmes groupes d'âge, l'excès de mortalité est de : + 33 % aux Etats-Unis [30], + 20 % au Canada, + 69 % à Costa Rica, + 26 % dans l'île de Taiwan, + 52 % au Japon [84], + 30 % en Autriche, + 18 % en Angleterre [30, 84].

Pour P. Lépine, cette distribution de la morbidité et de la mortalité par grippe est généralisable aux épidémies de grippe saisonnières avec, des *âges moyens plus exposés à contracter la grippe du fait d'une absence d'immunité et, des âges extrêmes qui paient un tribut de mortalité plus élevé du fait de la fragilité physiologique qui les caractérise* ; ceci étant corroboré par le fait que dans les pays sous-développés, on retrouve ces distributions, avec des taux de mortalité d'autant plus importants que la résistance physiologique peut être diminuée. [84]

A titre de comparaison, d'après les chiffres de l'étude états-unienne déjà mentionnée, la mortalité est 3 à 4 fois plus importante que dans la période 1933 à 1957, mais 6 à 7 fois moins importante que lors de la pandémie de 1918 [55] ; d'autres études ayant comptabilisé 66 000 morts en excès aux Etats-Unis. [146]

b) Contexte d'alerte

Selon le Dr Payne en poste à la section « maladies endo-épidémiques » de l'OMS en mai 1958, les premiers cas sont *ironiquement* signalés dans une région non couverte par le programme de surveillance de l'OMS. En effet, les premiers rapports d'une épidémie de grippe extensive arrivent à l'OMS de Singapour début mai 1957, alors qu'elle aurait débuté en Chine vers la troisième semaine de février !

Le Dr Chu, chercheur chinois, relate dans un article de 1958 que le foyer initial serait apparu dans la province de Kweichow, puis que l'épidémie aurait gagné la province du Yunan début mars ; plusieurs équipes chinoises auraient, dès ce moment-là, fait des découvertes importantes, mais ces informations parviennent au reste du monde alors que l'épidémie s'étend déjà largement.

Quoiqu'il en soit, début mai, à Singapour et dans un laboratoire de l'armée américaine au Japon, puis au centre de référence mondial de la grippe à Londres, ainsi que dans les centres de référence des Etats-Unis et de l'Australie, on s'inquiète du potentiel pandémique de cette épidémie. [114]

De plus, à cette époque, les moyens de transport ont encore connu une formidable accélération et multiplication et, cela peut servir l'épidémie. De fait, même si la mortalité globale est inférieure à celle de la « grippe espagnole », la morbidité de la « grippe asiatique » semble supérieure. [112]

En ce qui concerne les épidémies d'allure grippale chez les animaux, certains ont relevé à cette époque : une épizootie chez les porcs en Chine [84, 114], ainsi qu'une épizootie chez les chevaux en Tchécoslovaquie [24] **avant** la pandémie. A aussi été notée une épizootie **simultanée** chez les chevaux à Kharkov (Ukraine) [114]. Dans les suites, des recherches ont montré des ressemblances troublantes entre des prélèvements humains et porcins en Allemagne, Tchécoslovaquie et aux Etats-Unis ; en Tchécoslovaquie et en Scandinavie des résultats semblables ont aussi été notés mais avec des prélèvements équins [84, 114].

c) Marche de l'épidémie

Pour ce qui est de l'épidémie humaine : à Hong-Kong fin avril, puis Singapour et Taiwan, la grippe s'étend dès le mois de mai au Cambodge, aux Philippines, à Bornéo et aux différents groupes insulaires du pacifique; en juin, elle est en Inde où plusieurs millions de cas sont diagnostiqués et c'est aussi durant ce mois que l'Europe est touchée. [30, 84]

Selon A. Colard, les bonnes conditions climatiques ne se prêtent pas à une extension épidémique qui ne se marque qu'en automne dans nos régions [30], coïncidant avec la rentrée des classes. [114] Aux Etats-Unis, on pense aussi qu'elle a « germé » dans les populations pendant l'été et est devenue épidémique dès la réouverture des classes.

En France, les premiers cas sont signalés fin septembre près de Paris.

Fin novembre, la grippe a fait le tour du monde. [112]

Dans la plupart des pays, l'épidémie se termine en décembre et on n'observe plus, dans les premiers mois de 1958, que des cas sporadiques mais avec une fréquence inhabituelle. Quelques pays connaissent néanmoins un excès de mortalité début 1958 [114] : aux Etats-Unis, certains ont observé le même mode de survenue qu'en 1918/19, avec distinction de trois vagues au moins, les deux premières ayant fait la plupart des morts.

d) Clinique

Bien que des cas de gripes fulminantes aient été rapportés, la « grippe asiatique » n'est pas comparable à la pandémie de 1918/19, sur ce plan là non plus.

Des morts par pneumonies grippales remémorent à certains 1918 [74] : il est remarqué un nombre non négligeable de morts précoces par pneumonie hémorragique sans surinfection retrouvée. Il s'agit de cas sporadiques et pas dans des groupes attendus ; plus souvent chez des jeunes, ou des gens âgés présentant des pathologies, des gens présentant des pathologies valvulaires cardiaques ou encore des femmes enceintes.

Mais, la plupart des morts sont dues à des surinfections ; on note d'ailleurs la mention de résistances bactériennes aux antibiotiques proportionnellement plus importantes dans ces cas mortels. [114]

3 - La pandémie suivante est selon les ouvrages, datée de 1967/68 [152], 1968/69 [63], 1968/72 [55, 112], ou 1968/70 [108], ou inapparente [24, 84]...

a) Concernant la **mortalité**, au niveau mondial on trouve des estimations telles : 2 millions de morts [163], plus d'1 million de personnes [97].

Selon certains auteurs il y a eu 6 pics d'excès de mortalité due à la grippe aux Etats-Unis (EU) depuis 1918 : 1936, 1943, 1953, 1957, 1960 et 1963. Et l'épidémie de 1968 n'est pas incluse dans ces 6 pics, son taux de mortalité étant seulement un peu plus haut qu'en 1967. [46]

Tandis que, toujours la même étude états-unienne, fait apparaître une mortalité qui n'égale pas celle de la précédente pandémie, ni celle de la période 1920/33, mais qui est le double de la mortalité de la période 1960/68 [55]. En voici le tableau récapitulatif :

TABLE 1. Excess deaths estimated for pandemic and interpandemic periods, 1918-1991

Period	Years	No. of excess deaths	Annual average	Crude rate per 100,000 persons
<i>Pandemic</i>	1918-1920	675,000	225,000	218.4
<i>Interpandemic</i>	1920-1933	368,400	28,338	23.0
<i>Interpandemic</i>	1933-1957	242,600	10,108	7.5
<i>Pandemic</i>	1957-1960	115,700	38,567	22.0
<i>Interpandemic</i>	1960-1968	114,900	14,363	7.5
<i>Pandemic</i>	1968-1972	111,927	27,982	13.9
<i>Interpandemic</i>	1972-1981	198,800	22,089	10.3
<i>Interpandemic*</i>	1981-1991	200,000†	20,000	10.0

* Preliminary estimates
† Approximation

Estimations de l'excès de mortalité pour les périodes pandémiques et inter-pandémiques, de 1918 à 1920.
In : GLEZEN W. P. Emerging infections: pandemic influenza. Epidemiologic reviews.

Toutefois cette étude permet de comparer uniquement des mortalités moyennes calculées sur plusieurs années.

Et bien entendu, il est difficile de faire des comparaisons si l'on mêle moyennes et chiffres bruts et si l'on ne prend pas les mêmes dates pour mesurer la mortalité de cette pandémie...

Sans plus de précision, on apprend qu'elle aurait également tué 30 000 britanniques [97], 33 800 américains (EU) [98] la majorité étant des personnes âgées de plus de 65 ans [55] et, 32 000 [112] à 40 000 français [63] dont 87% avaient plus de 60 ans [112].

b) Cette troisième pandémie du XXème siècle a été appelée « grippe de Hong-Kong », probablement parce que c'est là-bas qu'elle se signale au reste du monde, mais elle aurait, elle aussi, débuté en Chine centrale.

A Hong-Kong, la surpopulation est extrême et on compte 500 000 cas de grippe en un peu moins d'un mois [63]. Les premières recherches débutent mi-juillet 1968 et l'OMS lance un avertissement le 16 août : cette épidémie a un potentiel pandémique !

A noter qu'en 1963 une importante épizootie d'allure grippale est survenue chez les chevaux aux États-Unis ; elle est arrivée en France en 1965. [24]

c) Pour ce qui est de la « grippe de Hong-Kong », elle est en août dans divers pays du sud-est asiatique [63], à l'automne au Japon et aux États-Unis où elle cause un excès de mortalité à partir de décembre [55,63]. En hiver, on la retrouve en URSS, en Pologne, en Angleterre et au printemps 1969 en Espagne d'où elle passe en France [112]. Elle ne s'y montre pas particulièrement dangereuse. [63]

En revanche, durant l'hiver 1969/70, la grippe est très virulente en Espagne, en France, en Italie [112] et en Angleterre [108].

Ainsi dans un service hospitalier parisien, on compte : 19 entrants durant l'épidémie de mi-décembre 1967 à avril 1968, 13 admissions pour l'épidémie de début janvier à fin mars 1969, 49 entre le 1^{er} novembre 1969 et le 1^{er} mars 1970, soit 9,19% des admissions. A titre de comparaison, au cours de l'épidémie de « grippe asiatique », la proportion des grippés était de 4,3% des entrants. [152]

Pour les États-Unis, plusieurs pics sont retrouvés : décembre 1968, janvier 1969, débuts 1970 et 1972. [55]

d) Au cours de l'hiver 1969/70 le corps médical doit donc faire face en France à un nombre important de grippés, dont des cas graves qui sont, semble-t-il, pour beaucoup dus à des infections secondaires. [112]

On trouve assez peu de détails sur ce dernier épisode pandémique : cas de pneumonie virale ? D'oedème pulmonaire lésionnel ?

Selon les observations du même service hospitalier parisien (qui représentent un très petit échantillon et ne peuvent donc être généralisées) se rapportant à la grippe durant la période de 1967 à 1970 :

- hospitalisation plus souvent d'ordre personnel que médical...
- dans son ensemble tableau identique à celui observé en 1957/58 ; avec peut-être une proportion un peu plus élevée de formes sérieuses,
- le plus souvent évolution favorable.

- *jamais de formes comparables à la grippe hyper toxique ou à la grippe asphyxique qui avaient marqué la pandémie de 1918,*
- *morts en rapport avec des co-morbidités ; une seule due à la grippe et encore, chez un patient présentant des lésions pulmonaires chroniques,*
- *caractère très modéré des troubles nerveux tels que mentionnés dans les grandes pandémies anciennes,*
- *quelques cas de deux syndromes plus spécifiques de la grippe : ronchi et bronchoalvéolite, celle-ci réalisant parfois la pneumonie grippale, s'accompagnant d'une aggravation de l'état général, d'une légère dyspnée et d'une toux pénible, traitée avec succès par corticothérapie sous protection d'antibiotiques,*
- *quelques pneumopathies mais, comme en 1957/58, rareté des surinfections microbiennes dûment identifiées ;*
- *un cas de forme pseudo palustre de septicémie pneumococcique,*
- *un seul examen histologique ayant montré en plus de lésions anciennes, une infiltration lympho-plasmocytaire des alvéoles et des cloisons inter-alvéolaires,*
- *résistance d'un certain nombre de patients pourtant porteurs de tares. [152]*

4 - De 1968 à 1976

Ces deux derniers épisodes pandémiques semblent avoir assez peu marqué les esprits.

Il faut dire que depuis la première guerre mondiale, les antibiotiques ont commencé à changer le pronostic des redoutables surinfections bactériennes de la grippe.

Lors de ces deux dernières pandémies, la morbidité aurait atteint un taux encore inégalé – probablement, en raison de la multiplication et de la rapidité des transports modernes – mais, la mortalité est restée inférieure à celle de la « grippe espagnole » de 1918/19.

La grippe était peut-être moins virulente, les conditions d'hygiène s'étaient vraisemblablement améliorées, mais d'un avis quasi général, c'est l'emploi systématique de l'antibiothérapie dans les gripes graves ou compliquées qui est responsable de la bénignité relative de ces épidémies par rapport aux épidémies anciennes.

Mais des résistances aux antibiotiques des germes de surinfection ne vont pas tarder à être reconnues... [112]

Notons que dans les années suivant le dernier épisode pandémique, on ne retrouve pas de diminution très marquée de la mortalité des épidémies saisonnières, comme ce qui avait pu être observé après les deux autres pandémies du XXème siècle. (Confer tableau page 42)

Ces deux dernières pandémies ont néanmoins relancé l'intérêt pour les recherches sur la grippe [62] et ont largement stimulé l'extension et l'activation du réseau des centres de référence de l'OMS. [63] Les principaux résultats des recherches sont la compréhension des mécanismes de survenue des épidémies et pandémies de grippe et, la mise en place de stratégies préventives [62] standardisées à une échelle mondiale [71].

C'est également entre la fin des années 1950 et les années 1970 que l'on est amené à progressivement concevoir « scientifiquement » une interaction entre grippe d'origine humaine et grippe d'origine animale. [24]

On a aussi tenté d'analyser les leçons des pandémies passées et des années épidémiques plus bénignes qui les ont suivies. Remarquant que des épisodes plus graves se sont déroulés en 1947, 1957 et 1968, on commence à suspecter la régularité cyclique de la résurgence d'une activité épidémique significative, tous les dix-onze ans.

Les mouvements de la grippe sont donc surveillés avec une toute particulière attention [63], chez les humains et les animaux.

5 - 1976-1977

a) Le 13 février 1976 le New York Times publie un éditorial rappelant que des pandémies grippales ont marqué la fin des décades depuis les années 1940 et, qu'il y a un besoin urgent de faire des plans de préparation et de coordonner la recherche vaccinale.

Le 14 février le Communicable Diseases Center (cdc) organisation états-unienne de santé publique, demande une réunion urgente pour discuter des résultats d'un prélèvement issu d'un cas de grippe survenue fin janvier à Fort Dix.

En effet, à cette époque là, alors qu'une épidémie de grippe habituelle sévit aux Etats-Unis, un cas de grippe fulminante survient chez un jeune soldat dans un camp militaire du New Jersey.

Les résultats des analyses font suspecter une transmission du porc à l'homme, puis une transmission d'homme à homme, mais avec un mort seulement.

Une cascade d'événements s'ensuit, mettant en jeu les médias (y compris journaux scientifiques) et les hautes sphères de la santé publique et de la politique états-uniennes ; cela va conduire à mettre sur le devant de la scène la crainte d'une pandémie et, finalement, pousser à la constitution de groupes d'experts.

Alors que les premières conclusions de ceux-ci sont rassurantes, une série de nouveaux rapports apparaissent sur une maladie respiratoire fatale parmi des légionnaires américains assistant à une convention... [39]

Les autorités décident, sans attendre les résultats des études qui sont en cours, d'une vaccination de masse contre la grippe porcine. Ce programme tourne court en raison d'une alerte de pharmacovigilance et cet épisode va prendre le nom d'*alerte à la « swine flu » de Fort Dix*. [63]

b) Au cours de l'hiver 1977, à Leningrad, on remarque une épidémie qui ne touche que les enfants d'âge scolaire et les recrues militaires ; les cas chez les personnes plus âgées sont rares. Les résultats des analyses biologiques de surveillance créent la surprise et l'émoi. Cette « grippe russe » présente un réel potentiel de dissémination !

En quelques mois, elle gagne l'Europe, les Etats-Unis et le monde entier, responsable partout d'épidémies ou de foyers dans les écoles et parmi les jeunes recrues militaires. Mais sa dangerosité est limitée par le fait que la majeure partie de la population et notamment les catégories à risque, sont protégées immunologiquement par une rencontre passée... [80]

6 – Fin du XXème / début du XXIème

La surveillance se poursuit néanmoins, de plus en plus intensive et structurée ; c'est ainsi que l'on peut lire des rapports d'épidémie saisonnière, comme ceux-ci :

- 1984/85 en France, petite épidémie en Ile de France, (...) attendue, donc à vaccin adapté. Les jeunes sont principalement touchés. Plus de 50% des vieillards sont vaccinés, ceux qui contractent la grippe font des infections grippales sévères, des complications broncho-pulmonaires et des surinfections bactériennes fréquentes.

Le corps médical prescrit un simple traitement symptomatique, mais, conseille de façon systématique l'antibiothérapie chez les sujets âgés, les immunodéprimés... [112]

- 1989/90, une épidémie se propage dans le monde entier et arrive en France au cours de novembre 1989 pour atteindre son pic en décembre. Elle provoque directement 2 800 morts en deux mois, atteignant toutes les classes d'âge, mais se montrant particulièrement dangereuse pour les personnes âgées.

La valeur de la mortalité reste faible. Il faut tenir compte qu'une large proportion de la population à risque est protégée par la vaccination, notamment dans les classes d'âge au-dessus de 70 ans ; les conséquences auraient pu être lourdes sans ce niveau de protection. [63]

- En 1997-98 il y a un décalage entre grippe circulante et vaccin, avec des conséquences épidémiologiques et économiques. [23]

Ce dernier événement n'aura probablement pas marqué les esprits car en 1997, c'est à nouveau vers Hong-Kong que tous les regards se tournent.

En mai 1997, le cinquième jour de son hospitalisation, à Hong-Kong, un enfant de trois ans meurt dans une unité de soins intensifs avec un diagnostic final de syndrome de Reye, pneumonie grippale et syndrome de détresse respiratoire.

Il n'y a pas de signe de maladie sous-jacente, y compris immunodéficiência et maladie cardio-pulmonaire. Bien que la contribution de la grippe à la mort de l'enfant ne soit pas évidente, des analyses sont toutefois mises en route.

On a beaucoup de mal à caractériser cette grippe, qui ne semble ni humaine, ni porcine. [36] On y parvient finalement en août [25] ; c'est une « grippe du poulet », une de celles connues pour être responsables de « grippe aviaire » létale ou plus exactement, de peste aviaire, une maladie pouvant décimer des élevages de volailles. [36] D'ailleurs les ressemblances entre les prélèvements effectués chez l'enfant et ceux effectués dans des élevages décimés de Hong-Kong en mars de cette même année et, l'année précédente en Chine, sont troublantes. [137]

D'autres personnes hospitalisées à Hong-Kong pour des tableaux cliniques graves, dont certaines avec SDRA et décès, se révèlent être des « gripes du poulet ». Des analyses sur les marchés d'animaux vivants à Hong-Kong retrouvent des volailles malades et l'on établit que les patients ont pu, dans les jours précédents la maladie avoir des contacts infectieux.

Devant l'évidence d'une transmission des volailles à l'homme, on déclenche une nouvelle alerte mondiale à la pandémie et ce sont tous les poulets de Hong-Kong qui seront abattus.

Il n'y a pas de pandémie, c'est la fin du premier épisode « grippe aviaire ».

Entre mai 1997 et janvier 1998, elle a atteint 18 personnes, de 2 ans à 60 ans, dont six sont décédées.

La surveillance s'accroît. [36, 68, 164]

En février 2003, on annonce deux nouveaux cas humains de « grippe aviaire », dont un mortel, dans une même famille de Hong-Kong ayant récemment effectué un voyage dans la province de Fujian en Chine.

Un troisième membre de la famille est décédé d'une sévère maladie respiratoire pendant le voyage en Chine continentale, mais aucun échantillon n'a pu être recueilli. [116, 164]

Le deuxième épisode « grippe aviaire » ne commencera toutefois qu'en janvier 2004 avec, notamment, la détection de quelques nouveaux cas humains de « grippe aviaire » au Vietnam.

La place en prime-time lui est volée en mars 2003 par une alerte à la pneumopathie atypique. En effet à cette date, un Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), d'étiologie inconnue, également originaire du sud-est asiatique, attaque de plus en plus d'individus avec un fort taux de mortalité, montre une transmission interhumaine très efficace et fait redouter une diffusion mondiale imminente.

Les cas de « grippe aviaire » détectés à la fin du XXème siècle et au début du XXIème siècle sont eux, peu nombreux, avec peu ou pas de transmission interhumaine.

Ils ont pourtant fait redouter une pandémie. L'alerte est d'ailleurs toujours en vigueur aujourd'hui...

Essayons de voir ce qui dans l'évolution des connaissances scientifiques sur l'origine de la maladie grippale, permet de comprendre cette crainte.

2 - EVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR L'ORIGINE DE LA MALADIE GRIPPALE

A / A la recherche de l'agent causal de la grippe

1 - Fausses pistes

a) De l'antiquité au XVIIIème siècle, on admet alternativement diverses causes: pêle-mêle, le châtement divin, des génies, des démons, les changements climatiques, des fermentations végétales et animales, les humeurs viciées du corps, les miasmes, etc. On s'attache à rechercher des associations et des signes prémonitoires avec les variations climatiques, avec les comportements des animaux ou des insectes, les catastrophes naturelles, les événements astrologiques... [14, 30, 58]

Ainsi, il est dit qu'en :

- Italie, aux XIVème et XVème siècles, on parle d'*influenza* en référence à l'« influence » *di stelle*, « des étoiles », ou plus généralement « des astres », ainsi on a relevé des conjonctions inhabituelles de planètes lors d'épidémies de toux, de rhume et de fièvre. [60]
- 1458, Matteo Villani de Florence observe que l'apparition et la diffusion des fièvres catarrhales sont favorisées par le mauvais temps, les intempéries et l'*influenza di freddo*, l'« influence du froid ». [80]
- 1510, l'épidémie est attribuée à une punition de Dieu du fait de l'attitude de Louis XII envers le pape Jules II. [60]

b) Au XVIIIème siècle, les Anglais adoptent le terme d'*influenza*. [60] De cette période **aux années 1880** prédomine « l'étiologie météorologique » : *la fièvre catarrhale épidémique reconnaît le plus souvent pour cause les grandes vicissitudes atmosphériques*, sans que jamais les auteurs puissent s'accorder pour dire si les *catarrhes épidémiques* proviennent d'un brusque changement de température ou, au contraire, de la durée trop prolongée d'un froid excessif ou d'une inhabituelle chaleur... [112] Alors, on essaye parfois de différencier des formes cliniques de grippe, en fonction du type de « météo ». [117]

Toutefois, dès les années 1780, certains s'interrogent sur les contradictions de cette étiologie [112] et discutent de « contagion », tels :

- J. Raige-Delorme en 1836 : *L'idée de constater l'état météorologique et d'y chercher la cause des épidémies de grippe, s'est établie d'autant plus facilement que la plupart des médecins considèrent la grippe comme une affection qui diffère à peine du catarrhe pulmonaire. Mais les faits ne justifient pas cette manière de voir générale et, la vérité, est que la grippe s'est développée également dans toutes les saisons, sous tous les climats, par toutes les températures et dans toutes les conditions atmosphériques possibles.*

La contagion serait-elle le mode par lequel cette affection se propage (...) ? On l'a cru et on l'a dit, mais sans apporter d'autres preuves à l'appui de cette opinion que l'extension même de la maladie (...).

On pourrait à la vérité, voir dans ce fait de développement successif de la maladie dans les diverses parties du globe, un argument en faveur du mode de propagation par contagion : mais l'histoire particulière de chaque épidémie nous montre souvent la grippe se manifestant en même temps, dans des pays fort éloignés, ou dans des endroits d'un même pays qui n'avaient eu ou ne pouvaient avoir aucune communication entre eux (...). L'épidémie de 1782 (...) a été assez largement considérée en Angleterre comme contagieuse. Outre la propagation rapide de la maladie, on apportait en preuve qu'elle ne se déclarait sur les vaisseaux que lorsque les équipages en abordant avaient commerce avec les habitants de la terre ferme.

Ce fait, sans doute mérite d'être noté ; mais, isolé qu'il l'est il ne peut balancer les autres considérations qui éloignent l'idée de la contagion.

Combien de faits d'ailleurs, qui démontraient d'une manière irrécusable la propriété contagieuse de certaines maladies se sont trouvés complètement faux !

Quelle est la nature ou plutôt le caractère nosologique de la grippe ?

Est-ce comme on le croit assez généralement, une bronchite ou un catarrhe pulmonaire, ne différant de cette maladie que par le nombre considérable de sujets qui en sont atteints ?

Nous ne le pensons pas (...).

Si nous considérons l'ensemble des symptômes de la grippe, son développement sous la forme exclusive d'épidémie, la marche des épidémies, qui s'étendent à une grande étendue de pays, quelquefois même à des parties considérables du globe, nous ne pouvons nous empêcher d'y voir une maladie « sui generis », produite, comme la peste noire du XIV^{ème} siècle, comme le choléra de notre siècle, par une cause inconnue, mais générale ; une maladie affectant les

fonctions vitales, de même que le font toutes celles qui, produites par infection, sont assimilées à un empoisonnement miasmatique ; une maladie générale qui se traduit par quelques symptômes locaux importants, sans doute comme caractères spécifiques, mais signes d'une condition organique purement accessoire et secondaire, qui ne peut à elle seule constituer la maladie. En un mot, nous pensons que l'irritation ou l'inflammation de la membrane muqueuse nasale, pharyngienne ou bronchique n'est que l'effet d'une cause ou d'une altération plus profonde, dont il n'est pas possible de déterminer la nature mais dont on ne peut pas plus contester l'existence que dans les empoisonnements par des gaz délétères. Et l'auteur d'essayer de faire une relation entre maladies épidémiques, partant de la constatation que les épidémies de grippe de 1830 et 1833 avaient encadré une épidémie de choléra... [122]

- J. Pétrequin en décembre 1837, dans un article sur l'épidémiologie de la grippe. Après un premier paragraphe sur l'étymologie de la grippe, vient celui sur l'étiologie, dont il dit que l'on s'est beaucoup occupé (...) *surtout depuis qu'on s'est adonné aux sciences physiques, on a voulu tout y rapporter ; de là le rôle qu'on a fait jouer aux observations météorologiques et, de fait, l'influence est grande. Mais l'histoire de ces épidémies enseigne qu'on les a vues sous toutes les latitudes... C'est dire que la cause spécifique nous échappe et se joue de nos calculs et que ce n'est pas sous ce point de vue que l'on doit faire intervenir les éléments qu'on accuse ; ils préparent plutôt qu'ils ne créent la maladie. Or ces prédispositions veulent être étudiées dans l'individu, dans les peuples et dans les circonstances cosmiques.*

En effet, la grippe dépendrait de différentes *influences* :

* Cosmiques : le caractère saisonnier orientant vers une influence du froid, des changements de température, *mais il ne faudrait point s'abuser sur la valeur immédiate de ces causes ; combien serait rare cette harmonie de cause à effet ! Pour les peuples, il me semble que les phénomènes cosmiques coopèrent moins d'une manière efficiente et instantanée que d'une manière lente et progressive, en développant si je puis ainsi dire, dans l'organisme social et individuel des prédispositions que fécondent ensuite les circonstances déterminantes. Il n'est pas invraisemblable de prétendre que l'épidémie peut avoir sa source dans **plusieurs** constitutions médicales antérieures qui commandent son type et son intensité.*

* Des masses : le pouvoir de diffusion est plus important là où il y a des concentrations d'individus importantes, (...) *comme si dans un large foyer la*

fermentation du principe épidémique acquérait une activité plus précoce et plus puissante (...) chaque point envahi semble alors devenir comme un centre à rayons divergents.

* Individuelles avec différenciation entre des prédispositions individuelles qui tiennent à l'état de santé et de celles qui tiennent à l'état de la maladie.

Le troisième paragraphe, consacré à l'étude de la marche extensive et du mode de propagation de l'épidémie, s'attache à montrer qu'*(...) essentiellement nomade et ambulante, la grippe abandonnait peu à peu le théâtre qu'elle avait occupé pour envahir successivement de nouvelles contrées (...) et que son mode de propagation semble révéler quelque chose de contagieux (...). Cependant cette causalité n'est pas constante et ce n'est pas là l'opinion générale. Or que l'influenza soit une affection épidémique, cela ne saurait faire un doute et ce n'est pas la question ; mais n'y a-t-il jamais autre chose qui contribue à la répandre ? (...) Faut-il imputer ce mode d'extension au génie épidémique ou à la contagion ? Peut-être dans quelques circonstances, faut-il en accuser l'une et l'autre cause. Ce problème il faut l'avouer est difficile ; il est même regardé comme insoluble pendant le règne d'une épidémie ; (...) on peut, je crois, le résoudre au moins sur la forme dubitative. [118]*

- Enfin, H. Gintrac en 1872 : *La transmission de la grippe a été attribuée à la contagion par divers médecins, notamment anglais. Ils ont appuyé cette opinion sur l'extension rapide de la maladie quand elle pénètre dans une maison ou un établissement habité par de nombreux individus, sur l'universalité de sa propagation, sur sa transmission successive d'un pays à un autre ; suit l'examen critique des principales raisons sur lesquelles on appuie la propriété contagieuse de la grippe... pour conclure que la propagation de la grippe ne peut pas, de manière évidente, être attribuée à la contagion.*

Dans un paragraphe consacré aux conditions météorologiques des différentes épidémies, il reconnaît que l'on ne peut considérer certaines de ces conditions comme causes. Il propose cependant de *(...) faire des recherches sur l'état ozonométrique de l'atmosphère en temps d'épidémies (...) et les influences telluriques (...) avancées par certains et il a cette conclusion : Il est difficile de déterminer les conditions spéciales qui favorisent le développement de la grippe. Dans les épidémies de cette nature, comme du reste dans toutes les autres, tout est invisible, mystérieux, tout est produit par des puissances dont les effets seuls se révèlent à nous. [53]*

Une partie de « l'invisible » est pourtant évoquée depuis longtemps déjà.

c) Au plus près de nous, la notion de contagion a été introduite par Girolamo Fracastor en 1546 ; précisée avec la théorie du *contagium vivum*, selon laquelle certaines maladies seraient dues à des animalcules vivants invisibles à l'œil nu et, dont l'un des premiers partisans est Athanasius Kircher (1602-1680). A peu près à la même époque, les premiers micro-organismes sont observés par Antonie von Leeuwenhoek (1632-1723), considéré comme l'inventeur du microscope. Mais l'exploration du monde microbien ne connut pas de réel développement avant le XIXème siècle et l'amélioration des microscopes ; et il fallut encore quelques dizaines d'années, et au total près de deux siècles de lutte contre la croyance très ancienne de la « génération spontanée », pour voir admis le rapprochement entre micro-organismes et maladies infectieuses. [38]

Bien que la thèse de la « génération spontanée » soit officiellement réfutée dans les années 1860/1880 avec les travaux de Louis Pasteur et Robert Koch qui ouvrent l'Ere de la Bactériologie [34], à la fin du XIXème siècle la notion de contagion est, pour la grippe, encore discutée. [33]

Durant l'épidémie de 1889/90, il est cependant admis par bon nombre d'observateurs que la grippe, *peut-être la plus contagieuse de toutes les maladies*, est due à des agents pathogènes transmis de personnes à personnes (*exhalaisons*, sécrétions, toux, linge...). [71] On observe aussi qu'elle se transmet le long des voies de communication, la vitesse de transmission étant celle des relations humaines sans jamais dépasser la vitesse du moyen de transport le plus perfectionné : on dit que, tandis qu'il faut 6 mois à l'épidémie pour venir de Saint-Petersbourg à Paris en 1780, il lui faut six semaines en 1857 et quinze jours en 1889. [60]

Du côté des bactériologistes, on se lance à la recherche de l'agent causal de la grippe. Ceci donne lieu à de nombreuses hypothèses, mais aucune ne s'avère satisfaisante : des recherches sur les prélèvements de certains malades retrouvent la prédominance de telle espèce bactérienne déjà connue, d'autres, une autre... [112] Parfois, elle n'est pas connue et on ne la retrouve dans aucune autre maladie catarrhale, mais on n'arrive pas à la transmettre aux animaux. C'est une de ces déceptions que relate un article de la revue *Le Progrès Médical* du 4 janvier 1890, intitulé *le Micrococcus de l'Influenza*. [82] Et c'est cette succession d'échecs qui suscite le commentaire ironique d'un chroniqueur de cette même revue, le 25

janvier 1890 : *Au dire de certains journaux quotidiens, on tiendrait, cette fois, le vrai, le bon, le seul microbe de l'influenza !*

Voici ce que la légende raconte ; souhaitons qu'elle devienne fait historique... [77]

Finalement, ces investigations aboutissent, non pas à la découverte du véritable germe spécifique mais à la connaissance des micro-organismes d'infection secondaire responsables de complications aussi fréquentes que redoutables. [112] Ces faits sont déjà à l'époque, pressentis par certains: *Le Progrès Médical*, 8 février 1890 : *Les travaux sur la bactériologie de l'influenza continuent à voir le jour. Signalons encore la communication de Weichselbaum à la Société Império-Royale de médecine de Vienne (...) L'orateur a exprimé l'opinion qu'il se peut que l'influenza soit causée par un microbe encore inconnu et que les complications de la maladie soient dues au micro-organisme de la pneumonie trouvant des conditions favorables de culture dans le corps du malade [79].*

La place de découvreur de l'agent causal de la grippe est donc toujours libre...

Or, au cours de l'épidémie de 1889-1890, Richard Pfeiffer, qui travaille à Berlin à l'institut Robert Koch, a vu dans les crachats hémoptoïques de grippés, puis de façon prédominante dans les cultures faites à partir de poumons de grippés, une bactérie jusqu'alors inconnue de lui. Il réussit à l'isoler en cultures pures, notamment en enrichissant le milieu au sang [62, 112] : ce *cocco*-bacille gram-négatif est pathogène pour le singe, provoquant une bronchopneumonie ou une méningite [62] et il est transmissible par voie aérienne. [84]

R. Pfeiffer croit avoir enfin trouvé l'agent causal de la grippe qu'il appelle *Haemophilus Influenzae* (HI) [62]; il l'annonce le 19 mai 1892. [84, 112]

Ce germe n'est pas retrouvé dans tous les cas de grippe et l'évolution de la maladie qu'il cause est plus lente que celle de la grippe et sans tendance épidémique marquée [62] ; on ne le trouve pas non plus exclusivement dans la grippe. [106] Mais, l'étude de ce bacille est ardue, son aspect est polymorphe ; parfois de très petite dimension [106], il est encapsulé ou non capsulé, difficile à colorer, détruit rapidement par le chauffage, délicat à cultiver [112] ; de plus, une bactérie analogue est isolée à partir de cas de syndrome respiratoire porcin d'allure grippal. L'autorité de R. Pfeiffer n'est pas contestée. [62]

Notons que lors de la course à l'isolement des microbes à la fin du XIXème siècle, le microbe du « choléra des poules », *Pasteurella Multocida*, fut l'un des premiers observés au

microscope et fit l'objet des premiers travaux de L. Pasteur et Emile Roux, entre autres, sur l'atténuation de la virulence des micro-organismes (1878-1883).

Dès les années 1880, des Italiens rapportent qu'il existe une maladie dont les caractères cliniques sont différents de ceux du « choléra » : ils l'appellent le « typhus exsudatif ». [38, 159]

2 -L'hypothèse virale

Dans cette course, certains agents restent invisibles ; ce qui n'empêche pas de croire à la nature infectieuse des maladies correspondantes, comme par exemple la rage.

En 1892, le russe Dmitrii Ivanovski montre que la maladie de la mosaïque du tabac est causée par un agent invisible, passant au travers de filtres dont les pores sont sans doute trop petits pour admettre des bactéries. Six ans plus tard, en 1898, l'allemand Martinus Beijerinck arrive à lui faire subir des passages en séries, suggérant qu'il est un agent répliquant, dont la répliquation survient uniquement dans des tissus de végétaux vivants.

Fin XIXème, début du XXème siècle, les bougies filtrantes de Chamberland et Berkefeld sont mises au point, fabriquées et utilisées couramment dans les laboratoires de recherche. Elles permettent aux scientifiques de filtrer des fluides infectieux pour enlever les bactéries qui sont trop larges pour passer à travers leurs pores.

Ainsi la microscopie optique et cette nouvelle technologie permettent d'identifier une variété d'« agents filtrants » en peu de temps. Parmi ces « virus filtrants », on trouve les agents de : la fièvre aphteuse (1897-98), la péripneumonie bovine (1889), la myxomatose (1898), la maladie des chevaux africains, la fièvre jaune (1900) et la maladie de Carré.

En 1903 E. Roux en dénombre neuf et en 1906 Paul Reminger dix-huit.

Avant cette époque, le mot virus était employé depuis de nombreuses décennies pour décrire de façon non spécifique d'hypothétiques agents transmissibles, sans dénoter d'une taille particulière, ni d'une morphologie ou de caractéristiques physiques. Il désigne maintenant une autre catégorie d'agents infectieux, plus petits que les bactéries car « filtrables », qui atteignent plantes, animaux et hommes. D'autre part ils sont impossibles à cultiver sur les milieux complexes ordinairement utilisés ; leur propagation nécessite donc l'inoculation d'animaux sensibles ; de même pour les conserver, on injecte à un animal sain les extraits d'organes d'un animal que l'on a rendu malade, etc. [38, 62, 142]

A partir de 1899, on met en doute l'origine bactérienne du « typhus exsudatif » de la poule et dans les années 1900, des chercheurs italiens et autrichiens identifient, indépendamment, son agent causal comme un virus filtrant. Ils renomment cette maladie : « peste aviaire ». Une des équipes note que des épizooties chez les poulets domestiques sont associées à des pneumo-entérites chez les porcs, à une transmission de la maladie aux oiseaux de compagnies et plus avant aux hommes. D'autre part en 1901, une épizootie autrichienne chez des poulets domestiques est mise en rapport avec une importation d'oiseaux de compagnie italiens... [142, 159]

Concernant la grippe, malgré quelques critiques, la théorie de l'étiologie bactérienne est dominante jusqu'à l'épidémie de 1918.

En juillet-août 1918, en Allemagne, le Dr Selter montre l'« infectiosité » de filtrats de sécrétions trachéo-bronchiques de grippés chez l'homme, mais l'expérience réalisée en milieu grippal, prête à discussion. [60, 84, 112]

En septembre-octobre 1918, deux français vont également démontrer expérimentalement et indépendamment, l'origine virale de la grippe.

René Dujarric de la Rivière, jeune médecin français de 30 ans, ancien interne de l'Institut Pasteur, est affecté à l'hôpital militaire de la région nord pour y lutter contre les épidémies, puis nommé au laboratoire central des armées ; il se consacre à des études de pathologie infectieuse et l'épidémie de grippe, qui prend en cette fin 1918 un caractère exceptionnel, l'intéresse. Son idée est que la grippe est trop contagieuse et foudroyante pour être due à l'HI. Ces germes, retrouvés dans le sang et les poumons pourraient n'être que des « microbes de sortie ». Son hypothèse est que la grippe serait induite par un virus filtrant ; il conçoit et réalise alors un programme destiné à le prouver. Ses résultats, sont rapportés par le Dr Roux dans la rubrique *Médecine Expérimentale* des Comptes-Rendus (CR) de l'Académie Des Sciences, à la séance du 21 octobre 1918 sous l'intitulé *La grippe est-elle une maladie à virus filtrant ?*

L'inoculation sous-cutanée de sang provenant de grippés et préalablement filtré, qu'il fait réaliser sur lui-même, déclenche la maladie. Et le badigeonnage des muqueuses de ses voies aériennes supérieures avec un filtrat de crachats émulsionnés de grippés 10 jours plus tard, ne détermine aucun symptôme morbide. Il conclut, peut-être conscient que cette expérimentation comporte des biais : *Cette expérience nous avait paru utile comme prélude à d'autres recherches sur le virus de la grippe. Elle ne porte que sur un cas, mais la seconde expérience*

contrôle la première et le fait pourra peut-être contribuer à éclaircir la pathogénie de la grippe. [42, 62]

Dans le même volume des CR, rapportée en suivant toujours dans la rubrique *Médecine Expérimentale*, on trouve une autre note présentée par le Dr Roux, au nom de Charles Nicolle et de Charles Lebaillly, intitulée : *Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe.*

On peut remarquer qu'elle est datée, en notes de bas de page, de la séance du 14 octobre 1918. La communication a donc dû avoir lieu devant assemblée une semaine avant celle de R. Dujarric ; un quotidien lyonnais en aurait d'ailleurs fait un titre le jour même... [60, 84]

Elle présente les expérimentations réalisées par ces deux pasteuriens de Tunis sur des singes et des *personnes de bonne volonté*. 1^{ère} expérience : A l'aide de sécrétions bronchiques d'un grippé, recueillies lors de la phase aiguë, ils ont inoculé :

- ° Sans filtration du matériel, sous les conjonctives et par instillation nasale, un singe,
- ° Après filtration du matériel deux hommes, l'un par voie sous-cutanée et l'autre par voie sanguine.

Le singe et l'homme inoculé par voie sous-cutanée tombent malades le même jour et l'évolution chez l'homme est celle d'une grippe classique. L'inoculation par voie sanguine échoue, de même que l'inoculation sous-cutanée d'un autre homme avec du sang du singe malade, non filtré, ou encore, dans une autre expérience, l'inoculation de sang de malade par voie sanguine. Ils relatent ensuite d'autres expériences où les conditions varient légèrement, mais qui corroborent leurs résultats ; et font leur autocritique.

Si la voie de transmission chez l'homme, ne peut être affirmée sur ces expériences, la conclusion est ferme quant à la nature de l'agent de la grippe : *c'est un organisme filtrant présent dans l'expectoration bronchique des grippés à la période aiguë.* [101]

Des scientifiques de l'institut Rockefeller aux Etats-Unis, Peter Olitsky et Frederick Gates, apportent également de solides preuves de cette association causale.

Le Dr Yamanouchi et son équipe, au Japon, confirment et étendent ces résultats entre décembre 1918 et mars 1919 par des expériences avec 24 volontaires humains démontrant la transmission d'un virus grippal. [64, 142]

C. Nicolle et C. Lebaillly reprennent en 1919 leur expérience en dehors de tout contage et provoquent une grippe septicémique. [30]

Certains contemporains sont enthousiastes comme H. Violle qui pressent déjà l'action favorisante de ce virus par rapport aux bactéries dont il exalte la virulence. L'hypothèse d'un virus filtrant à l'origine de la grippe a donc un certain retentissement.

Elle reçoit tout de même un accueil mitigé des bactériologistes ; les objections ne manquent pas, des résultats négatifs ou plus équivoques sont publiés et un air de scepticisme prudent domine. [60, 129, 142]

D'autre part, ces virus s'avèrent, eux aussi, difficiles à cultiver et on ne dispose pas de modèle animal permettant des passages en série ; on ne sait pas encore conserver par le froid, donc on entretient les souches mais on finit par les perdre. [62]

Au début des années 1920 les récurrences annuelles de grippe ne sont plus et la maladie est redevenue une indolente affection endémique hivernale [142]. Manquant de matériel clinique disponible, on laisse ces recherches de côté. On note des publications de R. Dujarric qui tente de relancer le sujet : un article en 1921, un livre en 1929 [41, 95] ... Mais la notion de virus grippal doit faire son chemin ...

Pendant ce temps on discute de l'immunité conférée par la grippe. Certains pensent qu'il n'y en a pas puisqu'on a vu des gens être malades lors de deux épidémies successives et qu'il y a des récurrences de grippe au bout de quelques jours (récurrences qui étaient probablement des surinfections)[60]. D'autres pensent qu'il existe une immunité post-infectieuse étant donné certaines observations faites à l'occasion des deux vagues de 1918 ou, des expériences comme celle de R. Dujarric. D'ailleurs, on a utilisé pendant la pandémie de 1918 la sérothérapie, mais seulement pendant les trois derniers mois pour ce qui est de la sérothérapie à visée antigrippale, ce qui offre peu de recul pour juger de l'efficacité [80].

Selon A. Ortoni, elle aurait cependant eu *des résultats très encourageants, sinon concluants*. [106]

D'autres expériences sont réalisées avec des sérums spécifiques des germes retrouvés dans les complications de la grippe : streptocoque, pneumocoque, bacille de Pfeiffer ; on a peu d'indications sur leurs résultats.

Même lorsque l'on croit à l'hypothèse virale, ne sachant pas manier le virus de la grippe, on utilise des vaccins comportant ces bactéries, dont on a constaté la présence fréquente dans les complications. Un essai a d'ailleurs été réalisé dans l'armée anglaise à partir d'août 1918, avec une bonne efficacité dit-on ; il semble cependant comporter quelques biais méthodologiques. En France le vaccin Cépède est préconisé à titre curatif en novembre

1918 et des résultats d'essais à but préventif et curatif avec le vaccin de l'Institut Pasteur sont publiés en janvier 1919 ; en curatif ce dernier a semblé abaisser la température et écourter l'évolution de la maladie. [80]

D'autres recherches doivent être mentionnées.

A. Ortoni, alors médecin-major dans un laboratoire de bactériologie de l'armée, relate devant la Société de médecine publique et de génie sanitaire, le 30 avril 1919, ses différents travaux sur la grippe humaine de 1918, ainsi que l'épizootie équine simultanée ; il conclut à (...) *l'existence d'un virus filtrant (...) agent spécifique causal d'une même affection atteignant à la fois l'homme et certaines catégories d'animaux*. Notons qu'il se base sur la clinique et sur la présence de « germes de sortie » identiques. [106]

Apparemment d'autres chercheurs ont, dès cette époque, mis en relation la grippe humaine de 1918 et les épizooties de syndromes respiratoires porcins, certains d'entre ayant même envisagé un transfert du porc à l'homme. Mais c'est l'hypothèse inverse qui prédominera par la suite. [60]

En 1926, lors d'épizooties de peste aviaire aux Indes néerlandaises et en Angleterre, on décrit la maladie de Newcastle ou « pseudo peste aviaire », qui diffère épidémiologiquement d'une autre pathologie, que l'on requalifie alors de « peste aviaire vraie ». [159]

Aux Etats-Unis, l'épizootie porcine de syndromes respiratoires de 1919/1920 est aussi extensive que celle de 1918/1919 et par la suite, la maladie apparaît tous les ans dans le Midwest jusqu'en 1934. [84, 146] En 1931, R. Shope, biologiste à l'institut Rockfeller de Princeton, publie le résultat d'expériences qui prouvent que l'agent causal de ces syndromes respiratoires porcins est un agent filtrant. Il inocule par voie intra-nasale à des porcs sains, des sécrétions bronchiques prélevées sur des porcs malades et filtrées. Le virus filtrant est capable de reproduire expérimentalement le tableau clinique de la maladie porcine. Il confère une immunité durable, protectrice vis-à-vis d'une inoculation du même germe. L'inoculation simultanée du virus filtrant et de HI provoque un tableau clinique plus marqué avec certains cas mortels.

Selon R. Shope des caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques permettent de rapprocher cette maladie porcine de la grippe humaine : fièvre, anorexie, prostration,

importance de l'atteinte pulmonaire, leucopénie, formes mortelles associées à un œdème pulmonaire, fréquence et gravité de la surinfection bactérienne par l'HI. [80] Il publie ainsi le premier d'une série de trois papiers décisifs établissant l'étiologie de la « grippe porcine » ou « grippe du cochon ».

Ces études stimulèrent des groupes de recherche américains et britanniques qui reprirent une nouvelle fois, la recherche de la cause de la grippe humaine.

En 1933 Alphonse Dochez et son équipe produisirent une grippe humaine par inoculation naso-pharyngée de matériel infectieux filtré, puis ils réussirent à cultiver et passer en séries un virus sur des cultures d'embryons de poulets et à démontrer que le passage du matériel produisait toujours la maladie humaine.

Quelques semaines plus tard, un groupe britannique ayant collaboré avec A. Dochez, rapporta l'isolation et la propagation en série du virus de la grippe humaine chez le furet, offrant ainsi ce qui manquait pour l'étude d'un virus grippal humain : un moyen de culture vivant et un modèle animal [142]. Selon E. Kilbourne, les circonstances de l'isolation du virus chez le furet auraient eu, comme souvent, à voir avec la chance ; puisque ce serait au cours de l'épidémie de grippe de 1933 en Angleterre, assez importante paraît-il, que des furets, animaux utilisés pour la première fois par P. Laidlaw dans l'étude des virus de la maladie de Carré, auraient « attrapé » fortuitement la grippe. Ils auraient ensuite retransmis le virus au personnel du laboratoire de l'institut national pour la recherche médicale, l'un de ces malchanceux étant Wilson Smith d'où le nom de la première souche du virus grippal humain : WS33 [74] ... Quoiqu'il en soit, P. Laidlaw, W. Smith et C. Andrewes ont trouvé expérimentalement les mêmes résultats : les furets développent après inoculation naso-pharyngée de matériel infectieux filtré et deux jours d'incubation, un tableau clinique semblable à la grippe, tant sur le plan clinique qu'anatomopathologique. La propagation en série est obtenue soit par contact direct après deux jours dans une même cage, soit par inoculation intra-nasale. Ils démontrent également que le sérum humain de grippés convalescents contient des anticorps capables de neutraliser le virus transmis au furet.

Le virus de la grippe porcine est également testé: il reproduit un tableau clinique identique à celui déclenché par le virus humain. Ces résultats confortent l'idée selon laquelle les virus grippaux du porc et de l'homme ont d'étroites similitudes ; mais les techniques de recherche de l'époque ne permettent pas de le prouver formellement. [80]

Les mêmes, et Thomas Francis, démontrent en 1934, la susceptibilité de la souris au virus grippal humain ; mais contrairement au furet, chez la souris l'atteinte nasale n'est pas présente et la maladie consiste essentiellement en une pneumonie virale. De plus, la transmission efficiente du virus nécessite d'alterner les passages par inoculation intra-nasale et par contact, elle s'améliore avec le nombre de passages, mais le virus finit toujours par mourir : *l'adaptation à la souris* est nécessaire. T. Francis isole la souche de virus grippal PR8. [43]

Ces publications conduisent à une explosion de recherches dans le champ de la virologie, notamment sur la grippe qui va être dans les années 1930, la maladie virale la plus étudiée et la mieux comprise. [142]

B / Les pionniers de la grippe

Les efforts pour la caractériser vont être moteurs pour le développement de champs entiers d'investigation et de nouvelles méthodes de recherches, tels la virologie, la sérologie et l'immunologie, les modèles animaux expérimentaux, la vaccinologie moderne et l'immunothérapie passive. [142]

En 1935, la confirmation biologique des observations faites dès 1889-90 et des résultats d'expérimentations ultérieures, telle celles de R. Dujarric, de P. Laidlaw et al, qui laissaient déjà entrevoir l'existence d'une immunité acquise après infection grippale [30, 71], est officialisée : l'homme et les animaux sensibles développent en cas de grippe, des anticorps spécifiques, neutralisants, que l'on retrouve un certain temps dans le sérum. [112]

En 1935- 1936 : Franck Macfarlane Burnet explore les possibilités de culture de virus offertes par l'œuf de poule embryonné, et confirme que cette méthode est valide pour le virus grippal. [30, 38, 112]

W. Smith applique la méthode de déviation du complément de Bordet au sérodiagnostic de la grippe. [30]

R. Shope publie dans le *Journal of Experimental Medicine* : *The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages* [71], où il révèle que les sérums prélevés chez des personnes ayant vécu la « grippe espagnole », recèlent des anticorps contre le virus du porc, ce qui ne signifie pas qu'ils ont été infectés par ce virus, mais qu'ils ont été en contact avec un virus ayant des communautés

antigéniques avec lui. Ces sérums semblent plus réagir avec le virus du porc qu'avec le virus isolé en 1933. [60] Ces résultats, ajoutés au fait que les épizooties porcines ont été notées à partir de l'automne 1918/19 amènent R. Shope à émettre l'hypothèse que le porc aurait hérité cette infection de l'homme en 1918/19 : le virus porcine de 1931 serait donc le « prototype survivant » de la pandémie de 1918 [80, 146] ; la « grippe espagnole » a été causée par un virus analogue au virus du porc. [63, 71] C'est la première considération claire d'un transfert inter-espèce du virus grippal.

Avec l'année **1937**, commencent les premières tentatives expérimentales de vaccination humaine contre la grippe [112], conçues par T. Francis, T. Magill et al.

Ils montrent qu'il existe des variations antigéniques entre les souches virales isolées au cours des épidémies de 1936 et 1939 et isolent un virus grippal différent en **1940**. [71] On le nomme B pour le différencier du précédent qui devient alors le type A. [63] Il sera rétrospectivement associé à des épidémies antérieures. [134]

En **1941**, J. Hirst, ainsi que L. Mac Lelland et R. Hare, démontrent que la suspension de virus grippal a la capacité d'agglutiner les hématies de poulet ; la réaction de Hirst est mise au point en 1942, c'est un test sérologique de titrage des anticorps dirigés contre le virus grippal [71], qui ont eux la propriété d'inhiber l'hémagglutination [30]. Elle va devenir classique pour le diagnostic de la grippe. [112]

On sait dès lors, isoler le virus et, par la sérologie, caractériser les antigènes grippaux, ainsi que mesurer les anticorps spécifiques. On va pouvoir :

- évaluer l'immunité consécutive à l'infection et à la vaccination [63],
- établir enfin l'unicité étiologique de la grippe et, en particulier, rattacher les cas sporadiques de grippe aux virus des grandes épidémies, qui périodiquement, ravagent le monde. [84]

La réaction de Hirst, « réaction de neutralisation » ou « d'inhibition de l'hémagglutination » révèlent les modifications antigéniques. [24]

En **1942**, F. Burnet et Clark évoquent la possibilité qu'une recombinaison entre deux virus soit survenue en septembre 1918 [60] et, en **1943**, on met en relation, pour la première fois, la variation antigénique du virus influenza type A et le phénomène épidémique. [63]

A la veille d'entrer dans la Deuxième Guerre Mondiale, on s'est inquiété, aux Etats-Unis, d'une répétition de la pandémie grippale de 1918 et de ses effets sur les forces armées. Ceci a conduit les militaires américains à établir une « commission de la grippe » et à

classer en « haute priorité », le développement d'un vaccin. T. Francis et J.E. Salk, qui ont donc le soutien de l'armée américaine, préparent en 1942/43 un vaccin inactivé par le formol, mélange des virus A souches PR8 et WS et, B souche Lee. Les premiers essais fructueux à grande échelle du vaccin antigrippal sont achevés en 1943. Dans les rangs de l'armée, T. Francis note en 1944 : *une réduction appréciable des manifestations cliniques de la grippe A*. [39, 112, 167]

En 1946, un virus appartenant à une souche FM1 différant sensiblement des souches PR8 et WS [112] est détecté en Australie dans des épidémies limitées.

Redoutant une forte épidémie, on utilise le vaccin de T. Francis à l'automne ; la grippe arrive au printemps 1947, la protection est nulle : il cause une épidémie extensive tandis qu'en Europe il sévit sporadiquement, puis sous forme d'une épidémie extensive en 1948-49. [109] [71] L'échec de la vaccination à protéger contre l'épidémie due à un variant antigénique du virus grippal A, conduit au terme d'« antigenic shift » et à la désignation de la souche FM1 1947 par la « commission de la grippe » comme un sous-type A', sur la base des tests d'inhibition de l'hémagglutination. [39] Il est aussi appelé A1 par certains auteurs. [30]

C'est donc à la suite de cette variation que la notion de sous-type est intégrée dans la classification : sous-types A ou A0 pour les souches de 1933 à 1946 et A' ou A1, pour celles d'après 1946.

F. Burnet se lance dans l'étude approfondie de la biologie des virus grippaux.

Il ressort de tout ceci que le virus A présente un cas unique de variabilité biologique : ses caractéristiques antigéniques changent brutalement toutes les quelques années : « shift », et, de façon progressive dans le temps : « drift », ce dernier changement donnant naissance à des variants antigéniques mineurs. Cette plasticité serait responsable des *caprices épidémiologiques de la grippe*.

Pour lutter contre le fardeau saisonnier qu'elle représente, une vaccination efficace nécessite donc une stricte vigilance pour déceler l'apparition de nouvelles souches. C'est pourquoi l'OMS, nouvellement créée en 1948, décide d'établir un réseau mondial de surveillance de la grippe et de ses virus. [112]

La même année, J. Hirst met en évidence que certains sérums animaux possèdent un facteur qui inhibe l'hémagglutination des virus grippaux du type A, de façon non spécifique. [24]

En 1949, comme l'avait également remarqué R. Taylor dès 1947 [60, 74], un virus issu d'un cas clinique isolé de grippe est trouvé antigénétiquement distinct des types A et B, avec une réponse en anticorps spécifique de ce nouveau virus. L'année suivante, un virus similaire est isolé à l'occasion d'une épidémie de grippe dans une institution. [134]

En 1950 T. Francis décrit aussi l'isolation d'un tel virus et le nomme « influenza C ». [112]

A la fin des années 1940, la connaissance de la maladie grippale a donc formidablement progressé. Johan Hultin étudiant en microbiologie aux Etats-Unis, écoute un intervenant extérieur à son université parler de la pandémie de grippe de 1918 ; ce dernier pense que (...) *quelqu'un devrait aller dans le grand nord et trouver une victime dans une tombe du permafrost (...)* afin de chercher un virus grippal conservé dans cette source gelée et l'étudier à la lumière des concepts modernes et avec les nouveaux outils de la virologie.

J. Hultin demande aussitôt à en faire son sujet d'étude ; en juin 1951, il accompagne une équipe de biologistes de son université en Alaska, sur la côte de la péninsule Seward, à Brevig Mission... Certains des prélèvements ramenés montreront des signes de pneumonies virales, mais aucun ne pourra conduire à la culture de virus, ni à l'infection d'animaux ; par la suite ils seront égarés et, certains de conclure à l'époque, que seule une capsule à remonter le temps pourrait fournir ce spécimen... [142]

F. Davenport et al publient en 1953 : *Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus* [71], où ils exposent les résultats d'études sérologiques. On constate une prédominance d'anticorps contre le virus de la grippe porcine dans le groupe de personnes le plus âgé (nées avant le milieu des années 1920) et une absence dans le groupe des plus jeunes chez qui on retrouve des anticorps contre les nouveaux sous-types [109]. Ces résultats sont indépendants de la présence de porcs dans les populations concernées. Un virus du type de celui du porc aurait donc été prévalent chez l'homme jusqu'au milieu des années 1920 et absent ensuite. [60]

En 1955 on individualise enfin le virus de la maladie de Newcastle et celui de la « peste aviaire vraie » que l'on classe comme le virus de la grippe humaine, dans la famille des Orthomyxoviridae-genre influenza A. La distinction des cas cliniques de peste aviaire nécessite donc toujours une analyse de laboratoire. [159]

En 1957, à l'occasion des premiers cas de grippe en Asie, on observe un changement de sous-type viral très net. [63] Bien qu'indiscutablement du groupe A, le virus isolé représente un sous-type absolument nouveau dans sa structure antigénique et il semble que ce soit le plus grand changement jamais observé sur les virus grippaux. [114] Le virus est appelé A2 [63], sa diffusion rapide en Orient fait prédire une pandémie. [55]

Gestion de la sécurité sanitaire aux Etats-Unis : en mai 1957, avec les rapports d'une pandémie potentielle de grippe en Extrême-Orient, les responsabilités d'évaluation du risque de la « commission de la grippe » sont claires. Il n'y a pas de preuve qu'A2 puisse devenir un meurtrier de la variété du virus de 1918, mais pas d'assurance non plus qu'il ne le puisse pas. On ne se précipite pas et, attendant fin juin, on conclut qu'il y aura une probable occurrence de cas sporadiques l'été et une épidémie à la fin de l'automne qui augmentera modérément le nombre de morts. Le mot d'ordre est : *alerter, sans alarmer* le public.

A2 fait effectivement le tour du monde en quelques mois et fait l'objet de nombreuses études [63]. Par exemple aux Etats-Unis, la surveillance des souches circulantes permet d'attribuer à ce virus trois pics de mortalité. [55] Des cas de pneumonies hémorragiques ont été observés mais on n'a pas retrouvé d'excès de virulence pour la souris [114] et la mortalité n'est pas comparable à la pandémie de 1918.

La pandémie occasionnée stimule l'initiative de l'OMS. Ainsi dans les années 1960, la plupart des centres nationaux de référence sont officialisés et, un second centre mondial est créé, aux Etats-Unis, au cdc d'Atlanta. [71]

Elle a aussi accru la connaissance des pandémies et la complexité des futures évaluations du risque ... A2 est apparu exactement 10 ans après A' ce qui suggère à certains, une périodicité des pandémies [39]. D'autre part, une étude réalisée avant 1957 permet de montrer que quelques-uns des vieillards de plus de 70-75 ans possédaient des anticorps contre A2, certes à des taux peu élevés mais avec une réponse de type anamnétique à une vaccination contre cette souche. Ceci incite à penser qu'ils ont eu précédemment un contact avec un virus analogue au virus A2 [24, 114] et que les virus grippaux peuvent réapparaître, se « recycler ». [39]

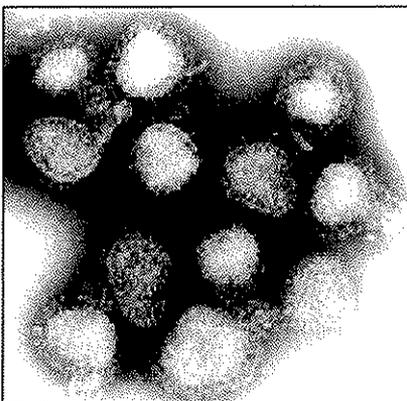
Cependant très peu de gens présentaient en fait des anticorps dirigés contre ce sous-type, ce qui explique sa large et rapide diffusion. [55]

A la **fin des années 1950**, la vaccination anti-grippale prend son essor, le Japon et l'URSS essayant à une grande échelle la vaccination par virus vivants atténués, tandis que la France et les Etats-Unis dirigent leurs recherches vers les vaccins inactivés. [112]

Jusqu'en 1964 sont réalisées, aux Etats-Unis, en Australie et en Grande-Bretagne, de nombreuses études sérologiques (dont celles de R. Shope et F. Davenport), sur un très grand nombre de personnes groupées par tranches d'âge et, s'étendant sur une large période. Grâce à cette méthodologie, il a été possible de suivre l'apparition, l'évolution et la période d'activité d'un virus donné dans la population. Cela a montré que chaque souche est active à une période déterminée. Ces études ont également permis de démontrer que la première imprégnation d'un virus grippal chez l'enfant, imprime son antigène dans les cellules immunocompétentes et détermine la réponse de l'organisme à l'atteinte des virus grippaux rencontrés ultérieurement au cours de sa vie. C'est ainsi que l'on émet l'hypothèse que le virus grippal de la pandémie de 1889 avait des analogies avec A2. [24]

Des nouveaux variants de A2 sont observés en 1963 et durant l'hiver 1967/68 [55], mais en **1968**, c'est autre chose... L'extension foudroyante de l'épidémie à Hong-Kong est le signe d'un virus nouveau vis-à-vis duquel aucune immunité n'existe dans les populations. Cependant l'identification précise du virus isolé à partir des premiers cas mi-juillet, n'est pas facile : les éléments recueillis par les laboratoires font apparaître des différences, mais aussi des analogies entre le virus ancien et le nouveau. Ce dernier est d'abord considéré comme un variant mineur de A2. L'OMS lance néanmoins un avertissement à la mi-août. [63]

Aux Etats-Unis, dès que les rapports d'épidémies de grippe apparaissent en Extrême-Orient en juillet 1968, la « commission de la grippe » se procure rapidement les souches et recommande un nouveau vaccin. Mais l'épidémie est modérée et elle est terminée aux Etats-Unis avant que le virus soit reconnu comme un « shift antigénique ».



Souche de l'agent responsable de la pandémie de 1968 (« grippe de Hong Kong »). Les projections extérieures de la surface contiennent les récepteurs par lesquels le virus s'attache aux cellules épithéliales du tractus respiratoire. In : School of Veterinary Medicine Downloadable Graphics Files - Virus Images. In: UCDAVIS School of Veterinary Medicine. [en ligne].

Rétrospectivement, un épisode relaté par C. Hannoun, permit une étude épidémiologique intéressante ; il s'agit ironiquement d'un congrès international de médecine tropicale se déroulant à Téhéran en septembre 1968 ... qui y amena la grippe et, dont certains participants repartirent, grippés, aux quatre coins du monde. Cet exemple met en lumière le mécanisme des « sauts » observés au cours de certaines épidémies, événements liés à des circonstances rares, parfois uniques, dans la plupart des cas difficiles à retrouver, qui peuvent avoir des conséquences importantes en entraînant l'introduction d'un virus dans une région jusque là indemne. [63]

Cette « grippe de Hong-Kong » et son virus arrivent 11 ans après A2 qui est remplacé ; la plupart des personnes de plus de 85 ans ont des anticorps pré-existants ... [39]

Les recherches sur les variations complexes du virus sont relancées. [62] Depuis quelques années, grâce aux techniques biochimiques appliquées, la séparation de différentes protéines virales : la neuraminidase (N), l'hémagglutinine (H) ainsi que de la nucléoprotéine (NP), a pu être effectuée. [24] Des immun-sérums spécifiques de chacun des antigènes sont obtenus. [24] En 1968, les études pratiquées aux centres d'Atlanta et de Londres, à l'aide de sérums spécifiques, démontrent pour la première fois que le nouveau sous-type A résulte de la modification brutale d'un de ses deux antigènes de surface caractéristiques : l'H. [80]

On suppose alors que des variations dans l'étendue et la gravité de la maladie grippale peuvent être liées à des variations des antigènes de grippaux. Les manifestations répétées du virus grippal posant des problèmes majeurs en raison de leur incidence sur la santé d'une population et sur la vie économique du pays, on va s'attacher à l'étude de ces antigènes grippaux et de leurs variations.

Cela conduit à la révision de la classification des virus grippaux en 1971:

- La structure interne du virus est constituée d'une nucléoprotéine qui correspond à l'antigène interne ou antigène soluble (S) qui détermine le **type** auquel appartient le virus : A, B ou C. Les anticorps correspondant à cet antigène sont spécifiques du type de virus qui est en cause ; ils apparaissent très tôt dans l'organisme, lors d'une affection naturelle et assez rapidement ils ne sont plus décelables : ils ne sont pas protecteurs.

- La classification des virus grippaux d'un même type repose sur les différences importantes qui existent entre les protéines de l'enveloppe du virus. On identifie

donc des **sous-types** en fonction de leurs antigènes de surface, chacun de ces antigènes étant doté d'une spécificité particulière ; pour les types A et B :

○ L'H a la propriété de se fixer « in vitro » sur les hématies et, « in vivo », sur des récepteurs cellulaires de l'organisme. Les anticorps élaborés par l'organisme contre cet antigène sont spécifiques de **souches**, ils sont protecteurs, ils ont la propriété d'inhiber le pouvoir du virus, d'agglutiner les hématies et celui de se multiplier.

○ La N a la propriété de faire éluer le virus des récepteurs cellulaires sur lesquels il est fixé. Elle provoque une modification chimique de ces récepteurs : elle modifie ainsi la membrane cellulaire de façon importante. Les anticorps élaborés par l'organisme sont capables d'inhiber l'activité de cette enzyme mais pas le pouvoir infectieux. La N intervient autant que l'H dans les variations antigéniques du virus grippal de type A.

○ L'enveloppe contient également des composés de l'hôte qui sont incorporés, constituant ce que l'on appelle l'antigène hôte.

On observe que les variations des antigènes d'enveloppe (H et N) se manifestent, soit progressivement en n'apportant que des modifications antigéniques mineures (ce qu'on appelle « drift », ou glissement, dérive, antigénique), soit brutalement par des variations importantes d'un ou plusieurs antigènes d'enveloppe (ce qu'on appelle « shift », ou cassure antigénique). On va associer les notions de cassure, changement de sous-type et pandémie. De façon similaire, on pense que les fréquentes épidémies hivernales sont liées à ce nouveau sous-type et au fait que, graduellement, se manifeste un glissement et donc des variations antigéniques mineures. [24, 39, 80]

Tout ceci vaut particulièrement pour le type A ; on pense d'ailleurs que toutes les vastes épidémies à évolution pandémique ont été provoquées par un virus de type A.

Le virus B présente depuis 1940 uniquement des variations antigéniques mineures qui ne donnent pas lieu à une classification en sous-types.

Pour le virus C (qui ne possède qu'un antigène de surface réunissant les deux fonctions d'H et N), n'ont été observés que des cas sporadiques ; il était représenté jusqu'aux années 1970 par des souches identiques ; on a noté à ce moment-là quelques variants antigéniques mineurs.

La classification révisée est la suivante : A ou A0 devient H0N1, A' ou A1 devient H1N1, A2 devient H2N2 et, le virus de 1968 devient H3N2. Un cinquième sous-type : HSwN1 (parfois appelé HSw1N1) est ajouté, représentant les virus grippaux de type A, dont on pense qu'ils ont sévi dans les années 1920. Les porcs auraient alors été infectés par les

hommes et ces souches HSwNI, dérivées de l'homme, se seraient ensuite adaptées pour survivre chez les porcs. [24, 70]

L'amélioration de la compréhension du mécanisme des variations du virus grippal permet alors l'amélioration des stratégies de préparation et d'utilisation des vaccins (ainsi que des antiviraux spécifiques) : il est décidé de la standardisation des vaccins à l'échelle internationale. Grâce à la surveillance épidémiologique et à l'identification des nouvelles souches réalisées par l'ensemble de ses centres, l'OMS, au cours de réunions annuelles, définit et recommande les souches qui doivent entrer dans la composition des vaccins, après examen de la situation mondiale. [71, 80]

Mais le choix des souches vaccinales n'est pas simple. En effet, si la surveillance de la grippe a permis d'approfondir son épidémiologie, elle a aussi permis de se rendre compte de l'hétérogénéité des variants en circulation : dans une même région, des virus d'origine et de type différents peuvent provoquer des foyers presque simultanés. On constate même que dans certains cas, deux virus grippaux antigéniquement différents l'un et l'autre, peuvent infecter une même personne. [71, 30]

D'autre part, de la fin des années 1950 aux années 1970 on va progressivement concevoir l'idée d'une interaction génétique entre virus grippaux d'origine humaine et virus grippaux d'origine animale. [24]

Il est entendu que l'étendue et la gravité de la maladie varient d'une épidémie à l'autre en fonction des caractéristiques antigéniques des virus en cause et qu'il faut aussi tenir compte des différences de sensibilité des populations exposées à l'atteinte du virus, du degré d'immunité que peut posséder une population donnée, etc. ... Mais pour expliquer les changements de sous-types, plusieurs hypothèses vont être développées, dont celles-ci :

- au fur et à mesure de l'apparition d'un nouveau sous-type, l'activité des souches appartenant au sous-type précédent semble disparaître : c'est ainsi qu'en 1957, H1N1 a disparu. Ceci serait principalement le fait de mutations en inter-relation avec l'immunité des populations ; cette hypothèse oblige à admettre un nombre limité de variations antigéniques.

- une autre théorie se rapporte aux modifications du virus dues à des conditions externes, en particulier celles apportées par passage sur des sujets partiellement immunisés et provoquant une certaine adaptation aux anticorps. Elle fait intervenir les inhibiteurs sériques de l'hémagglutination non spécifiques de souche, présents chez différentes espèces animale (J.

Hirst 1948) et, la notion de mixité de la population virale au sein d'une même souche, les unes sensibles à ces inhibiteurs, les autres résistantes.

La variation dans la constitution antigénique du virus se ferait par sélection de particules résistantes, par exemple lors d'un changement d'espèce animale hôte (et d'inhibiteur) et de passages en série sur ce nouvel hôte, la souche devenant résistante et virulente pour cet animal. Au cours de cette adaptation, l'animal pourrait infecter l'homme avec une population de particules hétérogènes, sans manifestations pathologiques et, au fur et à mesure de l'adaptation du virus à l'homme, par sélection de particules, l'épidémie éclaterait.

G. Cateigne cite plusieurs arguments qui, selon elle appuie cette théorie : des épizooties de grippe ont été mises en relation avec des épidémies humaines, mais n'ont jamais éclaté parallèlement (dans certains récits cependant, l'intervalle semble être difficilement appréciable...) ; chez les humains on observe dans le sérum, des inhibiteurs non spécifiques - toujours à taux faible- lors de l'apparition d'un nouveau sous-type A ; l'hémagglutinine du virus isolé en 1933 est apparentée à celle du virus porcin isolé en 1931 ; en 1957 la nouvelle souche isolée est en fait constituée de particules virales hétérogènes, les unes sensibles, les autres non, à un inhibiteur sérique de cheval -mais sans lien de parenté retrouvé- ; en 1968 l'H du nouveau virus est apparentée à celle de la souche qui provoqua les épizooties de 1963 et 1965 chez le cheval...

Il pourrait donc y avoir corrélation entre les épidémies humaines à allure pandémique et les épizooties à large diffusion, avec lien de parenté antigénique. [24]

Tenter de mettre en évidence un réservoir animal du virus grippal humain devient le but de bien des chercheurs. Une prospection est alors effectuée de façon individuelle mais aussi organisée par l'OMS [114]. Les virus grippaux isolés de différentes espèces animales : aviaire, équine, porcine se montrent tous de type A : ils peuvent provoquer de graves et larges épizooties parmi l'espèce animale touchée.

Une prospection très étendue est effectuée spécialement parmi l'espèce aviaire [24].

C'est ainsi que dans les années 1960, on identifie d'autres virus influenzae aviaires A que celui de 1955 [142]. Des souches de ces différents sous-types A sont isolées à partir de canards sauvages (R. Slemons 1974 [142]), de canards domestiques, d'oies, de dindons, d'hirondelles de mer, de mouettes, etc... [24] La mise en évidence du virus influenza A chez des oiseaux migrateurs (1967) et la persistance de ces virus dans les lacs froids de Norvège (1972) permet d'avancer l'hypothèse d'un transport de virus grippaux par ces oiseaux. [71].

En 1967 R. Webster et son équipe proposent que les virus grippaux pandémiques puissent être apparentés aux virus aviaires. [142]

On recherche une origine animale au virus de 1968 en comparant son hémagglutinine avec celles des souches animales disponibles (relations immunologiques [24]).

Les études réalisées autour de la pandémie de 1968 font penser que le virus de cette pandémie est passé de l'homme au porc, confortant l'hypothèse dominante depuis 1918.

R. Webster et M. Kaplan pensent eux, qu'il y a eu transfert du porc à l'homme en 1918 et que cela a pour origine les élevages de porcs du Middle West. [60]

De tout ceci est issu l'hypothèse de la recombinaison génétique basée sur la connaissance de la fragmentation du génome ARN du virus (8 segments) et sur les avancées rapides de la virologie moderne qui prend le virus Influenza comme l'un de ses modèles favoris. [71]

En 1970, P. Lépine s'interroge : *Pour quelle raison le monde asiatique nous apparaît-il comme le réservoir du virus de la grippe ?*

Faut-il incriminer la densité de population rendant les contacts interhumains rapprochés à courts intervalles, la rigueur de l'hiver qui peut abaisser la résistance des individus ou l'existence éventuelle d'un réservoir extrahumain ? [84]

A. Colard en 1974 : *une notion plus complète des interactions entre les virus porcine, équine, aviaire et le virus humain, une meilleure connaissance des réservoirs de virus qui, quelque part dans les steppes de l'Asie centrale ou dans les monts Kirghiz, ourdissent leurs sataniques invasions (...)* sont nécessaires. [30]

C / Virologie moderne et phylogénie

1 - Années 1970-1980, « alerte à la swine flu », « grippe russe », premières remises en question des théories en vigueur et premiers pas de la biologie moléculaire et du séquençage génétique

a) En 1976, à l'époque de la « swine flu », on connaît donc déjà les variations du virus de la grippe et ses conséquences [63] et, on suspecte fortement des relations entre virus influenza animaux et humains, particulièrement au moment de pandémie.

Le concept d'une pandémie tous les 10-11 ans est entré dans la littérature sur la grippe, l'idée de l'arrivée imminente d'un nouveau sous-type pandémique est ainsi répandue. Poussant cette logique, on dit que des pandémies sont apparues en 1968, 1957, 1947, 1929, 1918, 1900 et 1890.

D'autre part, l'interprétation des résultats de séro-archéologie (vastes enquêtes sérologiques rétrospectives à l'aide des immun-sérums spécifiques des antigènes d'enveloppe [71]) a conduit à penser que H2 était responsable de la pandémie de 1890, H3 de celle de 1900 et, le virus porcine, de celle de 1918 ; on a retrouvé H2 en 1957 et H3 en 1968 ; donc pour certains, le prochain virus pandémique sera le virus porcine de 1918. [39]

Vers la fin de janvier, alors que plusieurs souches de A(H3N2) circulent sans présenter de variation, un jeune homme du camp militaire de Fort Dix aux États-Unis, atteint de grippe mais non exempté de service, présente un malaise à la fin d'un exercice et va décéder en quelques heures avec des signes de détresse respiratoire fulminante.

Le virus grippal isolé, envoyé au laboratoire de la grippe du cdc d'Atlanta attire immédiatement l'attention car il est différent de celui que l'on s'attend à trouver : ses antigènes de surface présentent des analogies avec ceux du virus de la grippe porcine HswN1. On ne retrouve pas de contact avec les porcs pour ce jeune homme, mais plusieurs recrues viennent de régions d'élevage : on craint donc une transmission inter-humaine. [63]

Bien qu'il y ait eu un mort, les autres cas de grippe du camp sont modérés ; en haut lieu, on ne rapproche pas cette maladie de la grippe de 1918. Pourtant, les nouveaux média vont mettre largement en avant la spéculation d'une association de la grippe porcine avec la pandémie la plus dévastatrice jamais connue.

Une telle situation n'a jamais été rencontrée. La conjonction de la gravité du cas initial et de la nature du virus peuvent représenter un réel motif d'inquiétude eu égard aux théories admises à cette époque. Mais une publicité nationale sans précédent, faisant parfois circuler des rumeurs infondées et, selon certains, un excès de zèle de la part de certains responsables aux agendas préexistants, vont contribuer à rendre l'évaluation et le management de l'incertitude et du risque délicats. [39, 46, 63]

Le ministre de la santé et le Président décident de lancer une production massive de vaccins (200 000 000 de doses) et de vacciner la quasi totalité de la population pour prévenir l'extension de ce virus considéré comme redoutable. Le programme est interrompu après l'administration de 45 000 000 vaccins en 77 jours, en raison de la suspicion d'une fréquence

anormale de syndromes de Guillain-Barré ; alors que les résultats des études montrent trois autres souches du même virus chez des soldats atteints de formes légères et quelques dizaines de soldats possédant des anticorps, ce qui suggère qu'ils ont été infectés de façon inapparente, on n'observe pas d'autres formes graves. [63, 108]

Une transmission accrue de l'animal à l'homme ne conduit pas forcément à une pandémie, au moins à court terme. [163]

La panique survenue aux États-Unis n'a d'ailleurs pas gagné beaucoup de pays étrangers. En France « seulement » 2 millions de doses de vaccin monovalent contre ce virus sont commandées puis stockées en attendant des précisions et ne seront jamais utilisées. En Angleterre, une observation prudente est conservée, en attendant l'évidence d'une diffusion significative ; de petites quantités de vaccins tués sont fabriquées pour des essais cliniques, notamment de détermination de doses et, la recherche sur les vaccins vivants atténués relancée. [63, 108]

Notons qu'en 1976, dans le compte-rendu d'une réunion de l'OMS en avril, le dernier paragraphe est consacré à la nécessité d'une prudence extrême dans le développement de vaccins vivants contre les souches HSwN1 de Fort Dix en raison du danger de transmission à l'homme ou à l'animal ; ce dernier paragraphe ferait écho à des rapports selon lesquels d'autres chercheurs, ne faisant pas partie de l'Europe de l'ouest, envisagent de développer et tester de tels vaccins.

D'autre part, en même temps que l'épidémie de Fort Dix, le *Working group on Pandemic Influenza* s'est réuni en Suisse : on y a discuté du nombre croissant de preuves qui relie l'origine des cassures antigéniques aux réservoirs animaux de virus grippaux, de la validité des modèles de prédiction de pandémie basés sur une périodicité et, du bien-fondé de la classification de la souche de 1947 en sous-type (il semble qu'elle échoue maintenant à répondre à la définition de la cassure antigénique). [39]

Ces réflexions vont aboutir à la mise en place du programme de surveillance animale de l'OMS [80], à la remise en cause progressive du « modèle périodique » et de la classification des virus grippaux ...

b) En 1977, en Russie, un an après la mise en garde de l'OMS, le sous-type H1N1 qui avait cessé de circuler après 1957, réapparaît.

Bien que le dogme du remplacement d'un sous-type ou d'un variant par un autre ait déjà été ému dès les années 1960 lorsque l'on a régulièrement mis en évidence l'hétérogénéité antigénique des variants en circulation, ou encore, les réactions sérologiques anamnétiques lors de l'apparition d'un nouveau sous-type, on est tout de même surpris et inquiet ; d'autant que le sous-type H3N2 semble continuer à circuler. [71]

Cette réapparition suggère à certains, dans le contexte de guerre froide de l'époque, une réintroduction intentionnelle d'une souche de laboratoire [63] ! D'autres pensent certainement plutôt à une échappée accidentelle du fait d'essais sur des vaccins vivants ... Selon les rapports de l'OMS, ce virus isolé en Russie en décembre, se serait manifesté dès le mois de mai en Chine continentale. [80]

La pandémie n'a pas lieu. On explique cela par le fait qu'H1N1 est alors un sous-type nouveau seulement pour la population de moins de 20 ans, l'atteinte de la population plus âgée étant ainsi moins importante [71] en raison d'un grand nombre de réactions de type anamnétique en son sein.

c) La révision de la classification (définitive en 1980) combine les sous-types antigéniquement proches en fonction de la source d'isolation et met fin à l'erreur de classification de la souche de 1947, puisqu'elle réunit dans un même sous-type H1, les H désignées auparavant comme appartenant au sous-type porcin HSw et humains H0 et H1. [39]

Chaque souche est désignée d'une façon précise : *type/espèce hôte si non humaine/lieu de premier isolement/numéro alloué par le laboratoire/année d'isolement*. [108]

Les sous-types des virus A vont être progressivement dénommés indépendamment de l'espèce hôte. [70]

Certains remettent en cause la validité des modèles de prédiction de pandémie basés sur la périodicité puisque, finalement en partant de 1890, un total de 4 pandémies sont séparées de : 28 ans (1918), 39 ans (1957) et 11 ans (1968). Selon eux, on peut exclure la réémergence de H1N1 en 1977, pour laquelle on a des indices d'un « événement non naturel » ; alors il s'est écoulé 40 ans depuis la dernière pandémie. [39] En 1977, W. Beveridge rapportait que les 20 pandémies grippales majeures entre 1729 et 1968 étaient survenues à des intervalles irréguliers de 3 à 28 ans. [46]

Selon W. Dowdle, *aucun schéma prévisible de périodicité des pandémies n'existe*. [39]

Quant à la croyance qu'un « shift antigénique » est nécessaire pour, et produit inévitablement, une saison grippale sévère, elle inspire également, sinon le doute, au moins la

prudence. H. Fineberg conseille, pour s'en convaincre, une revue attentive de la mortalité annuelle par grippe aux États-Unis et souligne que, comme W. Dowdle le rapporte, sur les 6 pics d'excès de mortalité due à la grippe A aux États-Unis (1936, 1943, 1953, 1957, 1960 et 1963), seul celui de 1957 coïncidait avec un « shift ». [46, 163]

d) A partir des **années 1980**, le développement de la biologie moléculaire et du décodage génétique va permettre d'établir plus précisément la structure du virus grippal, de connaître son mode de multiplication et les mécanismes de ses variations antigéniques. [80]

Faisons le point sur ce qui ressort de nouveau dans une revue de littérature de 1980 sur les virus influenza humains et animaux [37] :

- Ils possèdent plusieurs protéines internes dont deux antigènes internes NP et M,
- On a recensé un cas de virus B équin ; pour le type A, on a recensé « dans la nature » quinze sous-types d'H et neuf de N,
- Les anticorps anti-N n'interfèrent ni avec l'adsorption du virus à la surface de la cellule hôte, ni avec sa réplication ; ils bloquent le relâchement des particules virales matures de la cellule hôte, inhibant ainsi la transmission du virus,
- L'antigène-hôte provoque l'élaboration d'anticorps fixant le complément, il est commun à tous les types d'influenza mais spécifique du type cellulaire ayant servi à la multiplication du virus,
- Le « drift » a été observé sur les trois types, le « shift » sur le type A seulement ; le premier est toujours expliqué par l'apparition de mutations sous la pression d'anticorps ; pour le deuxième on évoque trois mécanismes : des mutations, une transmission directe de virus mammifères ou aviaires aux humains, une recombinaison génétique entre souches humaines et mammifères ou aviaires ; cette dernière hypothèse est évoquée par de nombreuses constatations expérimentales et épidémiologiques, notamment, l'étude et la comparaison des cartographies nucléotidiques et peptidiques des sous-unités d'H humaines et animales. On suggère ainsi que la souche H3N2 de 1968 soit issue d'une recombinaison entre une souche mammifère ou aviaire et H2N2 [50],
- Les porcs ne semblent pas sensibles aux virus aviaires, mais on retrouve chez eux des virus aviaires et, le contraire également,
- Il existe certaines preuves de l'importance des canards comme réservoirs de virus influenza infectieux pour les humains ; des études ont montré que l'H de la souche aviaire

A/chik/scot/59 (Hav5N1) est sérologiquement reliée à l'H du virus humain HSwIN1 associé à la pandémie 1918. Concernant cette pandémie, on croit possible le passage d'un virus aviaire chez le porc et/ou l'homme, ou bien, que l'infection humaine a résulté d'une recombinaison entre un virus aviaire et un virus porcin ; il est aussi possible que le virus aviaire ait été impliqué dans la pandémie et que le porc ait été infecté par l'homme après, cette dernière explication correspondant mieux avec le type de relation entre les deux antigènes d'enveloppe de ces virus.

- La transmission des oiseaux aux humains et aux autres mammifères semble à première vue impossible, surtout si le transfert ne se fait que par voie respiratoire. Mais des virus influenza de canards, dont on a montré la multiplication dans les intestins de ces animaux, ont été retrouvés dans leurs matières fécales et dans l'eau, ce qui offre un mécanisme de transmission aux espèces domestiques, aviaires et mammifères ; la dissémination des virus influenza pouvant être favorisée par le comportement migratoire de ces oiseaux. [80]

La transmission à l'homme nécessiterait néanmoins un hôte intermédiaire qui pourrait bien être le porc.

En 1981, ayant constaté que la « peste aviaire vraie » est apparentée à d'autres infections aviaires d'allure plus « grippale », causées également par des virus influenza A, on va désormais distinguer :

- une affection localisée au tractus respiratoire (« véritable » grippe aviaire) n'étant rencontrée qu'avec des virus influenza aviaires faiblement pathogènes : virus IAFP ou virus FP,

- et la « peste aviaire vraie » causée par des virus influenza aviaires hautement pathogènes : virus IAHP ou virus HP.

Les symptômes dus aux virus influenza aviaires chez les volailles sont très différents selon le pathotype, mais également selon l'espèce atteinte, l'âge, l'immunité acquise, le risque de surinfection et les facteurs d'environnement. Chez les volailles, seuls les sous-types H5 et H7 se sont révélés HP et responsables de peste aviaire (ils existent aussi sous forme FP). Divers épisodes d'IAHP ont été officiellement déclarés dans le monde, notamment la première épizootie aviaire que l'on a su attribuer à un virus influenza, en 1959 en Écosse, due à un virus de sous-type H5N1. Tous ces épisodes ont pu être maîtrisés par des mesures de prophylaxie sanitaire ou médicale. Malgré quelques cas de transmission à l'homme rapportés dans la

littérature (sous-type H7N7), les IAHP et FP ne concernent que les acteurs de la filière « volailles ». [159, 160]

2 - Années 1980-1990, mariage de l'informatique et de la biologie moléculaire

a) Le fardeau grippal saisonnier est toujours là. Les programmes de vaccination ont bien engendré une baisse de mortalité, mais uniquement dans les pays développés. De plus, le risque pandémique demeure et la lutte contre les maladies infectieuses entre à cette époque dans une nouvelle ère, celle de l'épidémio-vigilance face aux maladies émergentes.

Les chercheurs tentent donc d'en savoir toujours plus sur ces virus influenza, sur leurs variations, leurs ascendances, sur les bases moléculaires de la virulence de certains et celles de la transmission inter-espèces ... L'informatique connaissant un formidable développement, va venir à leur secours car ils disposent de plus en plus d'informations, notamment de séquences de gènes viraux. Ils vont allier génétique, biologie moléculaire, biochimie, informatique...

Ainsi naît la phylogénie moléculaire par exemple, qui consiste à comparer une nouvelle séquence génétique obtenue à celle de gènes viraux déjà connus grâce à un processus informatique (programme PAUP : phylogenetic analysis using parsimony). Celui-ci quantifie et répertorie les nucléotides sur lesquels reposent les similitudes et les différences entre la séquence analysée et les séquences de gènes connus. Les résultats sont présentés sous la forme de diagrammes, d'arbres phylogénétiques, sortes « d'arbres généalogiques ». [80]

b) Voici quelques-unes des premières avancées ainsi réalisées.

- En 1979, un virus grippal H1N1 aviaire est introduit dans la population porcine du nord de l'Europe sans recombinaison et il y forme une lignée stable. [88] Il y a donc chez le porc une lignée H1N1, classique nord-américaine et une lignée H1N1, aviaire européenne.
- Les virus influenza aviaires semblent franchir la barrière d'espèces plus facilement que les virus grippaux parasites d'autres espèces-hôtes, D. Alexander émet l'hypothèse, en **1982**, que les oiseaux sauvages (surtout aquatiques) sont la source primaire de tous les virus influenza, l'humanité étant regardée comme une des sources secondaires de propagation. [70] Ces oiseaux abriteraient le pool des gènes influenza

- aviaires de type A sans être obligatoirement malades (à cette époque une seule épizootie a été signalée chez des sternes en 1961 en Afrique du sud). [160]
- On commence à étudier les mutations nécessaires aux virus d'une espèce pour se répliquer dans une autre et on va faire du gène de l'H (hémagglutinine) une cible privilégiée de ces mutations, notamment la partie codant pour le site de fixation au récepteur ; le corollaire fait du récepteur de l'H une clé de la spécificité d'espèces. [70] En effet, les virus grippaux se fixent par leur H à des récepteurs cellulaires constitués d'acides sialiques terminaux (AS) fixés à des glycanes, eux-mêmes attachés à des molécules de la membrane cellulaire. On remarque une préférence des virus aviaires pour des récepteurs avec un AS terminal lié en 2,3 sur le glycanes et la préférence des virus humains pour des récepteurs avec un AS terminal lié en 2,6 sur le glycanes. En 1983, lorsque l'on réduit la spécificité de fixation des virus à ce trait de la structure des récepteurs, on note pourtant déjà que certains virus continuent d'agglutiner des GR « chez » lesquels on n'observe pas la « liaison préférée » et que, la configuration interne du glycanes peut aussi affecter la fixation... [99]
 - En 1986, E. Hope Simpson, un médecin généraliste américain, ayant contribué à la reconnaissance d'une relation entre le zona et la varicelle, propose que le virus influenza ait des capacités de latence ; l'hypothèse du « porteur latent » pourrait selon lui expliquer que des foyers de grippe se déclarent simultanément à des endroits différents. Comme il remet quelque peu en cause la transmission inter-humaine, il est quelque peu remis à sa place... Il fait également référence à R. Shope qui, ayant remarqué que des épidémies éclataient chez les porcs simultanément sans communication entre les élevages, pensait que le virus restait latent dans le troupeau et était activé par des stimulus météo... (R. Shope aurait aussi montré que le virus grippal porcine subsistait chez des vers parasites, les nématodes ; et qu'au cours du stade pulmonaire de ce parasite du porc, il pouvait déclencher la grippe chez cet animal). [84, 107, 151]
 - En 1989 on montre que les gènes des protéines de surface humaines H2 et H3, ainsi que N2, ont des liens de parenté avec leurs homologues de virus aviaires qui suggèrent des recombinaisons. De même les gènes d'une protéine interne appartenant au complexe polymérase, PB1, de ces souches pandémiques, semblent avoir une origine aviaire. En revanche ces mêmes gènes des souches H1N1 humaines de 1988 semblent

proches de leurs homologues des souches H1N1c porcines, relation de parenté déjà montrée à cette époque pour les gènes d'autres protéines internes. [73]

- **1990** : La phylogénie moléculaire permet de déterminer des « vitesses de changement nucléotidique » au cours de l'évolution et des analyses de régression amènent à évaluer que l'ancêtre commun des virus grippaux humains et porcins H1N1 serait apparu entre 1910 et 1914 ; les études de cinq de leurs gènes suggèrent qu'il avait des gènes aviaires. On formule alors l'hypothèse qu'un virus H1N1 aviaire soit apparu dans les populations porcines et humaines avant la pandémie de 1918, ait rapidement et indépendamment évolué dans les réservoirs d'hôtes porcins et humains et qu'une souche virulente dérivée de cet ancêtre ait causé la pandémie puis ait été introduite chez les porcs (ce qui n'empêche pas que le porc ait pu jouer un rôle dans l'apparition de cette souche).

Les études phylogénétiques ne peuvent déterminer dans quel hôte ce virus hypothétique serait apparu en premier, ou s'il est apparu chez les deux en même temps. Mais des preuves récentes d'introduction et de persistance de virus aviaires H1N1 et humains H3N2 chez le porc, la susceptibilité de l'homme aux virus porcins et réciproquement, incitent à penser le porc comme un hôte intermédiaire ; d'autant que l'on a peu de preuves d'une introduction directe de gènes aviaires chez l'homme. [55, 57]

c) Ainsi au début des années 1990, le mode de transmission inter-espèces des virus grippaux ou de leurs gènes depuis le réservoir aviaire à la population humaine n'est pas résolu.

L'origine des pandémies en Chine et en Asie et, l'isolation de virus humains et aviaires chez le porc en Chine, mais sans circulation persistante à la différence des virus porcins classiques en Amérique du Nord ou des nouveaux virus porcins d'origine aviaire circulant en Europe, pointeraient-ils du doigt le mode d'agriculture orientale : élevage conjoint du porc et du canard ? [56]

On poursuit les recherches.

- Des séquences d'acides aminés de certaines protéines virales sont invariables dans une espèce donnée, ce qui suggère à certains qu'un nombre limité de combinaisons H et N soient viables chez l'homme [134] ; de même la tendance au « recyclage » suggère un nombre limité de mutations tolérables pour un même sous-type. [74]

- Le séquençage de l'H de la souche pandémique H3N2 confirme en 1994 une recombinaison avec un virus d'origine aviaire [71], son étude phylogénétique montre qu'elle proviendrait d'un virus de canards sauvages. [90]
- Les virus d'épidémies inter-pandémiques présentent des variations antigéniques dont le réservoir est l'homme. On a prouvé sérologiquement qu'ils provoquent des infections endémiques cliniquement inapparentes ou atypiques et, parfois, des infections persistantes chez des bronchitiques chroniques.
- Le croisement des conclusions des différents Centres Nationaux de Recherche (CNR = laboratoires français spécialisés dans l'étude et la surveillance d'un type de pathogène) a fait apparaître que les foyers des épidémies de grippe sont dispersés et qu'ils ne diffusent pas dans le même sens d'un hiver à l'autre. [71]
- Une étude a montré qu'en Italie, entre 1985 et 1989, des porcs étaient infectés par des virus hybrides aux HI et NI issues de virus aviaires, les autres protéines étant issues de virus H3N2 humains. Ces observations qui ne sont donc pas cantonnées à l'Asie appuient la théorie du porc-hôte intermédiaire, chez qui surviendraient des réassortiments entre virus humain et aviaire, à l'origine de souches potentiellement pandémiques. [88, 90]
- L'adaptation d'un virus aviaire « entier » à un nouvel hôte nécessiterait une sélection parmi plusieurs variants dont l'existence reposerait sur une mutation du complexe polymérase, mutation qui doit persister pour qu'un autre changement d'hôte se fasse. [88]
- **1996** : la plupart des cas d'infection humaine par des virus porcins rapportés n'ont donné lieu qu'à une transmission inter-humaine très limitée (« cul de sac épidémiologique »). Hormis le cas de Fort Dix, d'autres épisodes de transmission de virus des porcs aux hommes ont été répertoriés. Onze morts sont survenues, chez des personnes immuno-déficientes, ou non. Il a été montré qu'il existait souvent des cas concomitants d'infections bénignes, voire même qu'il était aussi possible que des transmissions du porc à l'homme ne soient pas détectées.

Aux Pays-Bas, deux enfants habitant des régions différentes ont été infectés de façon bénigne par des virus issus de réassortiments de virus humain (H3 et N2) et aviaire (autres protéines) qui circulaient chez les porcs entre 1983 et 1985. [135] On explique que l'épisode n'a pas été suivi d'une pandémie par le fait que les antigènes H3 et N2

étaient déjà connus et que les gènes portant d'importants éléments d'adaptation à l'espèce hôte (gènes internes) étaient d'origine aviaire.

A noter que ces antigènes H3 et N2 se sont révélés proches de ceux d'un variant qui n'avait pas circulé chez l'homme depuis 19 ans, ce qui suggère l'existence d'une transmission verticale chez le porc qui aurait ainsi un rôle de conservatoire de virus humains en plus de ses rôles de creuset de mélange et, de maillon de transmission interspécifique. [90]

Dans les périodes interpandémiques on ne trouve pas chez l'homme de virus réassortis avec des virus aviaires.

d) Il est alors suggéré de surveiller les populations en contact avec les porcs, d'examiner soigneusement les virus qui pourraient être transmis des porcs aux hommes afin de déterminer leur potentiel pandémique et d'être méfiant vis-à-vis de virus d'origine aviaire contre lesquels la population humaine ne serait pas immunisée. [135]

Autres avancées :

- Chez la volaille le fait que l'infection par un virus influenza soit localisée ou systémique semble lié à l'absence ou à la présence d'une séquence aminée multibasique au niveau du site de clivage entre les sous-unités HA1 et HA2 de l'H, le clivage rendant l'H complètement fonctionnelle et le virus grippal infectieux. En effet la présence de cette séquence est associée à une « clivabilité » par les protéases intracellulaires ubiquitaires et, son absence rend le clivage uniquement possible par des protéases extracellulaires des arbres respiratoire ou gastro-intestinal.

Des souches IAFP sont devenues HP par acquisition d'une telle séquence comme cela a été montré avec les épizooties dues à des virus H5N2 en 1983 aux Etats-Unis ou en 1994 à Mexico, H7N1 en 1999 en Italie, ou H7N3 en 2002. D'une manière générale, les souches IAHP, semblent comporter cette séquence. [76, 98, 143, 160]

On pense donc qu'il n'y a pas de réservoir naturel des virus IAHP et qu'ils émergent lorsque des virus FP « sautent » d'oiseaux aquatiques à des volailles domestiques, poulets, dindons, etc. [102]

- L'ARN polymérase, en charge de la répllication des virus à ARN tel le virus grippal, est très peu fidèle et n'est pas douée d'une activité d'édition et de correction ; des erreurs surviennent donc, qui peuvent être silencieuses (synonymes) ou s'exprimer. Le taux de mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour l'H grippale atteint 10

puissance-3 au lieu de 10 puissance-6 qui est le taux rencontré pour les synthèses normales dans les cellules eucaryotes. Les mutations s'accumulent dans le temps (moins pour les virus B et encore moins pour les virus C) et aboutissent à l'émergence progressive et continue de nouvelles lignées de virus grippaux A. [90]

- On pense que les virus aviaires se répliquent surtout dans la partie terminale du tube digestif et la région cloacale qui comportent des « récepteurs 2,3 » ou récepteurs « type aviaire » alors que les virus de mammifères se répliquent dans l'appareil respiratoire haut qui comportent des « récepteurs 2,6 » ou récepteurs « type humain ». Les porcs présentent des « récepteurs 2,3 et 2,6 ». [98] La restriction d'hôte mettrait donc en jeu une spécificité de fixation au récepteur ainsi qu'une distribution spécifique de ces récepteurs.

e) A la fin des années 1990, les résultats des recherches s'accordent donc avec l'idée que les réservoirs animaux jouent un rôle important dans l'apparition de nouveaux virus chez l'homme, renforçant ainsi le sentiment qu'une vigilance extrême s'impose.

Ainsi, on peut lire dans une communication de l'Académie de Médecine française de mars 1997 : *Des facteurs écologiques comme la migration des canards sauvages qui s'accompagne de brassages de populations d'oiseaux sauvages et des facteurs zootechniques, parmi lesquels l'élevage conjoint de porcs et de canards favoriseraient le phénomène de recombinaison entre virus aviaires et humains. Après son apparition un virus d'un nouveau sous-type se transmet mal et doit s'adapter à l'homme. Cette adaptation nécessite une population humaine dense : c'est un facteur démographique. Elle nécessite du temps dont il faut tirer profit pour mettre en place des moyens de lutte, et ce dès la détection d'un virus potentiellement pandémiogène. Même si la probabilité est forte que l'émergence d'un nouveau virus se produise en extrême orient, il ne faut pas négliger la possibilité que cela se produise en Europe.* [90]

3- Années 1990-2000 : “le come-back d’une illustre actrice et l’entrée en scène d’une jeune première”

a) Acte I : la « grippe espagnole »

Mars 1997 est également la date à laquelle sont communiqués les premiers résultats des recherches sur le virus de 1918.

Au début des années 1990, Jeffrey Taubenberger et son équipe de biologistes moléculaires de l’armée américaine, ont appris à maîtriser la technique [8] permettant d’extraire et de séquencer des fragments d’acides nucléiques provenant de tissus anciens préservés par fixation au formol et inclusion dans la paraffine et ce, afin d’étudier les maladies infectieuses et néoplasiques du passé. Cherchant un domaine d’application, ils décident en 1995 d’essayer cette nouvelle méthode sur des tissus provenant de personnes décédées de la « grippe espagnole ». En effet, la maîtrise de cette méthode permet d’espérer décoder une partie de l’énigme de la pandémie de 1918 ; ou tout au moins, de confronter cet épisode aux connaissances acquises. Quel était le type du virus ? Ses caractéristiques antigéniques ? Va-t-on trouver une explication à son extrême virulence ? Les mécanismes de transmission inter-espèces telles les cassures génétiques de 1957 et 1968 étaient-ils déjà en cause ? On pense également que la caractérisation de ce virus pourrait aider à approfondir la connaissance des mécanismes par lesquels de nouveaux virus grippaux évoluent, circulent dans la population humaine.

Ils disposent de prélèvements d’autopsie de militaires tués en 1918-1919, issus de la collection du dépôt national de tissus de l’institut de pathologie des forces armées ; ce sont des tissus préservés et des coupes histologiques teintées à l’éosine et à l’hématoxyline. Après sélection de tissus susceptibles d’être positifs, ils identifient des fragments ARN grippaux dans un échantillon en 1996 : le cas 1918 numéro 1. Neuf séquences partielles appartenant à 5 des 10 gènes du virus grippal sont obtenues et soumises ensuite à des analyses phylogénétiques.

Des fragments de séquences de quatre gènes sont publiés en mars 1997.

Les analyses confirment un virus de type A, de sous-type H1N1 (une souche différente de toutes les souches précédemment caractérisées) et notent l’absence d’insertion d’acides aminés basiques au site de clivage de l’H.

L’étude phylogénétique de l’H place le cas 1918 numéro 1 dans le groupe mammifère, proche des H1 des premières souches virales porcines. Les relations entre les H1

des souches humaines, porcines et aviaires sont concordantes avec celles précédemment retrouvées. L'étude phylogénétique de la NP la place dans le clade humain/porcin.

Tout ceci suggère bien un ancêtre commun aviaire aux lignées humaines et porcines H1N1, la souche de 1918 ne pouvant avoir été cet ancêtre commun puisque les gènes de ses protéines H, N et NP sont classés avec leurs homologues mammifères et non aviaires ; l'ancêtre est entré dans la population mammifère avant 1918.

En dépit de ces résultats prometteurs on redoute, sans autre matériel positif, de ne pouvoir obtenir la séquence entière du génome du virus de 1918 car les séquences ARN récupérées sont trop fragmentées. Un « deuxième tour de criblage » des tissus de l'armée permettra de retrouver un second cas en 1997. [80, 142, 143, 149]

b) Acte II : la « grippe aviaire »

▣ Scène 1

En mai 1997, à Hong-Kong, est isolé, du cas de l'enfant de trois ans mort après avoir présenté un syndrome de Reye, une pneumonie grippale et un syndrome de détresse respiratoire, un virus influenza mais pas de bactérie. Le virus n'est pas identifié lors des réactions d'inhibition de l'hémagglutination réalisées avec les sérums de furet correspondant aux récents isolats de sous-types humains et porcins.

La réaction de fixation du complément et l'immuno-fluorescence indirecte retrouvent un virus de type A. L'utilisation d'anti-sérums spécifiques des différents types de H retrouve une H5, puis l'amplification des gènes de H et N par Polymerase Chain Reaction (PCR) des ARN retrouvés dans les cultures, confirme une H5 et identifie une N1 [36, 140]. Tout cela a pris entre trois et quatre mois. [25]

La contribution de ce virus A/HongKong/156/97 (H5N1) à la mort de l'enfant n'est pas certaine mais c'est un sous-type nouveau chez l'homme ; il n'a jamais été isolé chez le porc non plus. Il est en revanche très proche du virus A/chicken/HongKong/258/97 (H5N1) isolé dans deux élevages de poulets décimés entre fin mars et début mai, par une épizootie de peste aviaire. [36, 157]

Etant donné toutes les connaissances accumulées sur les virus influenza, cette première identification d'un sous-type H5N1 HP chez l'homme suscite de vives discussions sur son potentiel à déclencher une nouvelle pandémie grippale humaine. Celui-ci ne peut être connu par avance et, il est décidé de débiter une intense surveillance de l'épidémiologie et de la

clinique de l'infection à H5N1 HP par le réseau de surveillance grippale de l'OMS [36] : identification précoce d'autres cas éventuels, études sérologiques pour savoir si des virus similaires circulent dans la population, études sur le virus.

Il s'agit de déterminer si ce cas constitue un premier pas vers la reconnaissance d'un virus avec un potentiel pandémique, ou, un événement isolé. [140]

▣ Scène 2

En décembre, une infection à H5N1 HP a été confirmée chez six autres personnes à Hong-Kong et deux cas possibles ont été identifiés, avec en tout un mort. Les cas confirmés proviennent de différents coins de Hong-Kong, sauf quelques cas ayant des rapports entre eux. La surveillance s'intensifie et on fait le point sur ce qui a été trouvé.

- Bien qu'aucun lien épidémiologique clair n'ait été établi entre le premier cas et des poulets infectés, il est survenu quasi en même temps que les deux épizooties à H5N1 HP dans les élevages de poulets et on a rapporté la présence de quelques poulets malades à l'école de l'enfant. [140]

- Les enquêtes épidémiologiques réalisées par les autorités locales avec l'aide d'experts de l'OMS retrouvent pour tous les cas (sauf pour un cas douteux) d'infection humaine par H5N1 HP, des contacts potentiels (par exemple fréquentation des marchés) avec des poulets dans les jours précédents le début de leur maladie (y compris pour les cas qui ont eu des rapports entre eux). [157]

- On constate que le virus H5N1 HP continue de circuler dans les populations de volailles depuis mars. [25] Ce sous-type a été signalé dans la province de Guangdong en Chine fin 1996. [68]

- Des études sérologiques chez des fermiers dans le sud de la Chine révèlent des séroprévalences de 1 à 38 % pour les virus aviaires de sous-types H4 à H13, dont 7 % pour les virus H5.

- L'étude de la séquence nucléotidique de l'H révèle de multiples acides aminés basiques au site de clivage de ses deux sous-unités ; ainsi que des sites de glycosylation, (autre trait associé à la virulence) et un motif basique adjacent au site de clivage dont on pense qu'il peut, peut-être, élargir les types d'enzymes susceptibles d'activer l'H virale et, aboutir ainsi à un changement du tropisme viral et à un élargissement des espèces que le virus peut infecter.

- Les analyses phylogénétiques montrent qu'il y a deux lignées de gènes H5 : l'eurasienne et la nord américaine, la souche Hong-Kong/97 appartient à la première. Tous les gènes de cette souche semblent d'origine aviaire, sans indice de réassortiment génétique avec des gènes de virus grippaux A humains récents. Les études des séquences de six des isolats retrouvent des gènes aviaires très proches les uns des autres.

- Ce virus reste hautement pathogène pour les oiseaux après réplication dans les cellules mammifères. [140]

Tout ceci conjugué au fait que ces nouveaux cas sont survenus à l'entrée de la saison habituelle de grippe à Hong-Kong, fait craindre aux officiels de la santé publique qu'une souche humaine circulante se recombine (chez le porc, par exemple) avec une souche de ce virus aviaire H5N1 HP qui semble très virulent et que le virus réassortant soit capable de diffuser efficacement de personne à personne. [62, 137]

Ainsi, le 28 décembre les autorités vétérinaires commencent l'abattage de tous (1,6 million) les poulets présents dans les entreprises de vente en gros ou chez les marchands ambulants à l'intérieur de Hong-Kong et stoppent l'importation de poulets en provenance des régions voisines.

Après janvier 1998 aucun nouveau cas humain causé par un virus aviaire n'est détecté. [137]

L'association temporelle avec le sacrifice de poulets à Hong-Kong suggère que la « grippe aviaire » peut être contrôlée par l'élimination de la source.

□ Scène 3

L'épisode de 1997 est largement utilisé par les scientifiques qui depuis longtemps déjà alertent sur le fait qu'il y aura une autre pandémie de grippe et qu'il faut s'y préparer. [9] Des « plans pandémiques » ont déjà été élaborés par différents pays et l'OMS depuis plusieurs années, mais on estime qu'ils sont trop peu nombreux à avoir formellement établi des comités nationaux de préparation et des plans spécifiques à chacun.

Il est conseillé une amélioration de la préparation nationale et internationale dans sept domaines : extension de l'engagement international pour des réponses précoces aux menaces pandémiques ; surveillance de la grippe dans les régions clés (régions de forte densité de population avec de grands marchés aux animaux vivants) ; nouveaux tests économiques non basés sur les œufs ; procédures de contingence pour le travail diagnostique avec les virus HP là où il n'existe pas de laboratoires biosécurisés ; capacité des services de santé des nations en

voie de développement à communiquer électroniquement aux niveaux national et international ; licences pour de nouvelles techniques de production de vaccins ; amélioration de l'équité dans la fourniture en produits pharmaceutiques, aussi bien que dans les capacités des services de santé basiques, pendant une crise grippale globale. [137]

Dans plusieurs pays, des plans d'alerte pandémique sont donc élaborés ou revus et, les autorités sensibilisées à se préparer pour faire face à l'éventualité d'une pandémie. Les points les plus délicats sont : la mise en œuvre de la fabrication massive d'un vaccin, la politique de communication vers le public pour éviter la surprise mais aussi les effets de panique et, la surveillance des épidémies et des virus pour ne pas risquer de manquer l'apparition d'un nouveau variant ; tout ceci est d'autant plus délicat qu'il y a un fort décalage dans la préparation entre les pays. [62]

Comme je l'ai déjà mentionné, d'autres cas de transmissions de virus aviaires aux hommes avaient été identifiés par le passé, mais ils n'avaient jamais été recensés comme cause de maladie respiratoire sévère, ou de mort d'homme ; il semble également qu'ils n'aient même jamais été détectés à l'occasion d'une épizootie. Un « épisode à H5 HP » aux Etats-Unis n'avait pas permis de mettre en évidence une quelconque transmission. [140, 155, 160]

Des études des séquences nucléotidiques de souches H5N1 HP isolées de poulets suggèrent qu'elles sont issues d'un réassortiment entre virus H5 adaptés au poulet et des virus d'oiseaux aquatiques sauvages. Donc, le poulet doit jouer un rôle dans l'évolution du virus et être un intermédiaire dans la transmission zoonotique. [155]

Ainsi, l'IAHP longtemps considérée comme une maladie spécifique aux volailles en dépit des liens de parenté suspectés et de quelques cas de transmission, va, avec l'apparition de la « grippe du poulet » en 1997, être classée parmi les zoonoses ; et être encore plus surveillée, car il existe désormais *un risque avéré de la poule vers l'homme*. [160]

c) Entracte

Cet événement a montré que le passage par le porc n'était pas une nécessité absolue. On continue néanmoins la surveillance virologique chez les porcs. Ainsi, entre 1998 et 2000, cette surveillance prospective met en évidence à Hong-Kong la première preuve de transmission inter-espèces de virus H9N2 aviaires aux porcs et documente leur co-circulation avec des virus humains contemporains H3N2. [115]

En mars **1999**, une nouvelle menace pandémique est évoquée lorsqu'un virus H9N2, identique à celui isolé chez une caille fin 1997, est isolé chez deux enfants à Hong-Kong. [87]

Il se révèle moins pathogène que H5N1 HP. On note que bien qu'il présente avec lui des différences au niveau de ses antigènes de surface, ce virus H9N2 présente des gènes internes identiques. Ce trait commun est relevé comme facilitant l'infection d'humains par des virus aviaires. [87] La plupart de ces gènes sont apparentés à ceux des isolats aviaires circulant en Asie, ce qui indique que des réassortiments avec des souches humaines n'ont pas eu lieu. [133]

Les recherches sur les virus grippaux se poursuivent ; une étude publiée en septembre **2001** montre que parmi les virus H5N1 retrouvés chez l'homme en 1997, on distingue deux groupes de virulence ; ces souches diffèrent uniquement par une seule substitution d'acide aminé dans une des protéines de leur complexe polymérase, PB2 et dans leur H. Toutefois, le remplacement de la N d'une souche peu virulente par celle d'une souche virulente, en accroît légèrement la virulence alors que les séquences d'acides aminés sont les mêmes... [66]

Comme le montre l'exemple relaté sur le site internet de l'Institut Pasteur [163], d'une épidémie de grippe survenue à Madagascar en **2002**, une notification à l'OMS d'un nombre de cas de grippe beaucoup plus important que les années précédentes fait désormais l'objet d'une mission immédiate, en charge de bien caractériser l'épidémie et de s'assurer qu'aucun nouveau variant du virus ne circule. En effet, si tel était le cas, il faudrait peut-être le prendre en considération pour les recommandations du prochain vaccin. De plus, le virus en cause peut éventuellement être un virus grippal totalement nouveau capable de déclencher une pandémie. Notons que pour le ou les rédacteur(s) de l'article mentionné, des virus grippaux nouveaux émergent tous les 10 ou 30 ans, mais la base scientifique de cette information n'est pas détaillée.

d) Acte III : la « grippe aviaire »

▫ Scène 1

Début **2003** de nouveaux cas humains de « grippe aviaire » à H5N1 HP surviennent en Asie, mais passent quelque peu inaperçus, probablement en raison de l'épidémie de SRAS.

Même chose pour l'épizootie d'influenza aviaire HP survenue aux Pays-Bas de mars à mai 2003, dans des élevages industriels de volailles, due à un virus A de sous-type H7N7 et durant laquelle des cas de « grippe aviaire » sont rapportés chez l'homme. Dans un premier temps sont confirmés un peu plus de 80 cas parmi les travailleurs de la volaille et 3 cas chez

des personnes n'ayant aucun contact avec la volaille ; le symptôme prédominant est une conjonctivite, mais un vétérinaire développe un syndrome de détresse respiratoire fatal. [18]

En novembre 2003, un cas fatal de grippe à virus aviaire A(H5N1) HP survient en Chine dans la province de Beijing chez un jeune homme de 24 ans ; ce cas est initialement attribué au SRAS. Il sera rétrospectivement confirmé en août 2006, comme le 20^{ème} cas humain en Chine !

Des cas d'infections de volailles (et parfois des cas sporadiques chez d'autres animaux) avec le virus H5N1 HP sont signalés en Asie, surtout à partir de décembre 2003, lorsqu'une épizootie massive décime des élevages de poulets en Corée. [159] Les mesures de prophylaxie sanitaire ne semblent pas suffire, cette fois, à maîtriser l'émergence de l'épizootie. Certains invoquent une sous-déclaration des cas.

▣ Scène 2

Le nombre de pays touchés augmente : Corée, Thaïlande (premiers cas d'atteinte de félins), Vietnam... C'est dans ce dernier pays que l'alerte est à nouveau donnée le 11 janvier 2004. Des cliniciens ont détecté dans un hôpital de Hanoï un nombre inhabituel de cas humains de maladie respiratoire aiguë sévère, avec un taux de mortalité élevé et de cause inconnue. [164] L'OMS est rapidement prévenue et son réseau de laboratoires identifie la cause de la maladie : le virus influenza aviaire A(H5N1) HP.

Ces contaminations humaines, bien qu'exceptionnelles, surviennent juste après l'épisode de SRAS.

D'autre part, on se rappelle que la possibilité d'une nouvelle pandémie grippale, mettant en jeu des virus animaux et notamment aviaires, est annoncée déjà depuis plusieurs années, voire décennies. Or on assiste là à une répétition de l'alerte de 1997, mais avec cette fois le sentiment que le problème va être plus difficile à régler.

Il va alors s'opérer un amalgame ; on va facilement considérer que « cet H5N1 » va être le responsable de cette future pandémie, avec confusion entre une affection animale économiquement catastrophique touchant plusieurs pays et la prédiction d'une pandémie de grippe humaine dont on ne peut pourtant pas prévoir les modalités exactes (Type viral ? Où ? Quand ?...).

On assiste à une importante médiatisation du risque hypothétique, accompagnée d'avis scientifiques souvent divergents [160, 164, 166]. Le 28 janvier 2004, on pouvait lire sur le site internet du journal français *Libération*, un journaliste qui, le lendemain de l'alerte lancée par

l'OMS, en reprenait les termes et écrivait : *Si le virus de la grippe du poulet, qui fait actuellement des ravages en Asie, se combinait avec celui de la grippe humaine, la pandémie n'impliquerait pas seulement des centaines, mais tuerait des millions de personnes dans le monde (...) c'est une grave menace mondiale pour la santé humaine, une catastrophe pour la production agricole (...) une psychose d'autant plus forte que cette crise rappelle celle du SRAS, autre maladie transmise à l'homme par l'animal et qui a tué en 2003 huit cent personnes essentiellement en Asie.* Les experts pensent que l'épidémie peut être enrayée à deux conditions : l'abattage systématique de tous les animaux infectés ou exposés et, une transparence totale des pays concernés. Sinon la grippe aviaire pourrait coûter *des dizaines de milliards de dollars* avant de causer *des millions de morts*. [166]

Ainsi, les pays asiatiques et le reste du monde vont être incités à accroître la vigilance concernant les cas sévères d'influenza frappant les poulets et les humains, car ils pourraient annoncer le début d'une pandémie. [157]

▣ Scène 3

Les pouvoirs publics de différents pays, à nouveau, élaborent, renforcent leurs plans d'urgence en cas de pandémie, exploitant également la collaboration internationale sans précédent instaurée lors de l'épisode du SRAS. [157]

Les recherches scientifiques aussi, vont se focaliser sur H5N1 : si l'on a déjà constaté que d'autres virus IAHP ou IAFP ont fait l'objet d'une transmission à l'homme, ils ont causé moins de cas, ont montré une virulence moins importante et surtout, n'ont pas manifesté la même propension à l'expansion chez l'animal [157]. Or ceci renforce l'idée qu'il sera le responsable de la prochaine pandémie.

On argue que, de toute façon, la connaissance des facteurs de virulence et de transmission de virus tels H5N1 à l'homme pourra fournir des éclaircissements sur la pathogénicité de la grippe, suggérer des thérapies antivirales nouvelles et, aider à reconnaître précocement les souches ayant un potentiel pandémique. [5]

En effet, alors que des recombinaisons impliquant les gènes codant pour les protéines de surface apparaissent comme un événement critique pour la production de virus pandémiques, un nombre significatif de données suggère que les virus grippaux peuvent aussi acquérir des adaptations spécifiques pour diffuser et se répliquer efficacement dans un nouvel hôte, via leurs autres gènes [145]. Elles peuvent se faire soit par mutation soit par recombinaison. [153]

Bien que les séquences de deux souches pandémiques soient connues, on n'a pas encore déterminé ces autres changements nécessaires à l'émergence d'une souche ayant un potentiel pandémique [144].

Définir les changements minimaux requis pour l'adaptation permettant à un virus réassortant de fonctionner chez l'homme devient alors le but de bien des chercheurs.

e) Acte IV : la « grippe espagnole »

▣ Scène d'exposition

On se souvient que l'étude du virus de 1918 est supposée elle aussi servir cette cause ; elle a néanmoins pris depuis 1997, une autre dimension qui n'a sûrement pas manqué d'être renforcée par les derniers événements. Rappelons-nous que depuis longtemps déjà ce virus est supposé dériver d'un virus aviaire entré entier dans la population mammifère, quelques années avant 1918... Quant à ce qu'il s'est passé ensuite... ce que l'on connaissait de la grippe jusqu'à maintenant incitait à penser que le porc avait dû être un hôte intermédiaire. Depuis 1997, on voit les choses différemment...

Et la course à la caractérisation du génome de ce virus s'est poursuivie. En apprenant près de 50 ans après son expédition en Alaska, les premiers résultats de J. Taubenberger et al, J. Hultin a immédiatement offert de renouveler l'expérience de 1951. Il est ainsi retourné en Alaska en 1997 pour y effectuer de nouveaux prélèvements afin d'y rechercher des traces plus subtiles de virus : les ARN. Un cas supplémentaire de « grippe espagnole-ARN positif » est obtenu après examen de tissus pulmonaires prélevés sur quatre victimes de 1918 exhumées d'une fosse commune à Brevig Mission : des segments d'ARN de virus influenza de longueur légèrement plus petite qu'à partir des tissus d'autopsie, mais offrant plus de séquences d'amorce, sont extraits.

Les séquences génétiques codant pour le domaine HA1 de l'H₁, issues des trois prélèvements maintenant disponibles, peuvent être obtenues. Comme elles diffèrent entre elles d'un seul nucléotide, il est supposé que les virus étaient sûrement à peu près identiques et décidé de séquencer les sept autres segments de gènes à partir du matériel provenant d'Alaska. [142, 149]

Une autre expédition espérant trouver une source gelée « européenne » (dans l'île Spitzberg) est tentée en 1998, mais la couche dans laquelle on espérait la trouver, avait dégelé plus qu'il n'était prévu et cette expédition ne fut pas concluante. [64]

Déterminer la séquence complète du virus de 1918 va prendre 9 ans au total. Une fois le génome caractérisé, des études phylogénétiques sont réalisées de façon à déterminer quels étaient les ancêtres de ce virus star.

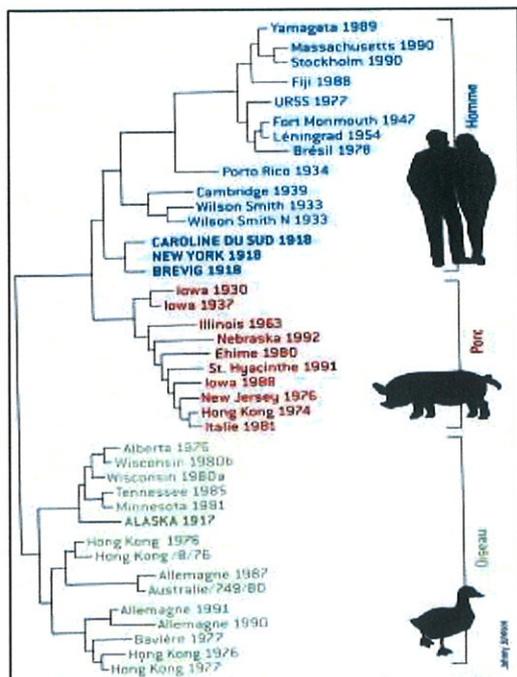
▣ Scène 1

En 1999 la séquence complète du gène de l'H confirme les premiers résultats obtenus avec l'étude des fragments d'H [64]. De toutes les H1 des mammifères, celle du virus de 1918 est la plus proche de son homologue aviaire [124] et, en a conservé certaines caractéristiques [64]. Contrairement aux souches des pandémies suivantes qui semblent faire partie du clade aviaire et dériver du groupe des virus aviaires eurasiens, la souche de 1918 est équidistante des groupes eurasien et nord américain.

Les séquences des H de 1918 sont phylogénétiquement distinctes des souches aviaires actuelles. Mais l'existence d'une souche aviaire plus similaire au virus pandémique vers 1918 est néanmoins jugée possible, son H ayant pu entrer dans la population humaine avec de petites variations. Ou bien, le virus pandémique pourrait résulter d'une adaptation aux mammifères antérieure à 1918 (1900-1915), il aurait ainsi accumulé suffisamment de

changements pour que son gène H soit plus proche des mammifères. [124]

Ayant retrouvé des prélèvements issus d'un oiseau aquatique sauvage capturé en 1917 positif pour l'ARN viral grippal de type A, on en a déterminé le sous-type H qui s'est avéré être le même que celui du virus de 1918. Mais cette H est phylogénétiquement plus proche de celle des virus aviaires modernes que de celle du virus pandémique, ce qui suggère qu'il y a eu peu de glissement dans les séquences aviaires depuis 85 ans et que le virus de la « grippe espagnole » n'a pas reçu son H directement d'un oiseau en 1918. [86]



3. En recherchant des indices sur l'origine de l'hémagglutinine du virus de 1918, les auteurs ont analysé des séquences de gènes du sous-type H1 de diverses souches de grippe et ont construit un arbre phylogénétique montrant leurs relations évolutives. Des échantillons de la souche de 1918 (Caroline du Sud, New York, Brevig) appartiennent à la famille des virus de grippe adaptés à l'homme. La distance du gène H1 de 1918 par rapport à celui de la famille aviaire indique qu'il était à l'origine une souche de grippe aviaire, mais qu'il avait pendant un certain temps évolué dans un hôte non identifié avant d'émerger en 1918. À l'appui de cette conclusion, une souche aviaire contemporaine trouvée dans une bernache cravant (Alaska, 1917) présente une certaine distance évolutive par rapport à la souche de 1918, et ressemble aux souches de grippe aviaires modernes.

Arbre phylogénétique de l'H du virus de 1918.

In : Le virus retrouvé de la grippe espagnole.

Dossier Pour la science

▣ Scène 2

D'autres chercheurs ré-analysent la séquence du gène de l'H du virus de 1918. Pour eux, ce gène serait le résultat d'une recombinaison entre virus humain et porcine ; ils restent fidèles à la version de 1990 : un ancêtre aviaire se serait établi chez les mammifères, aurait divergé en deux lignées avant 1918. Ces deux lignées auraient ensuite produit le gène H étudié par recombinaison lors d'une co-infection. Cette recombinaison qui a probablement changé la virulence du virus aurait eu lieu au début, ou immédiatement avant la pandémie. Les gènes H humains suivants semblent descendre d'une lignée parentale et non directement du virus de 1918. [52]

▣ Scène 3

Phylogénétiquement le gène de la N de 1918 apparaît être intermédiaire entre les mammifères et les oiseaux, suggérant qu'il ait été introduit dans le clade mammifère juste avant 1918. [125]

Les H1N1 humains modernes ont cinq sites de glycosylation (la glycosylation masque les épitopes antigéniques permettant un échappement au système immunitaire de l'hôte) de plus que les virus aviaires ; le virus de 1918 a seulement les quatre sites conservés aviaires. [144]

Le gène NS de la souche de 1918 est phylogénétiquement proche de celui de l'ancêtre commun des souches suivantes humaines et porcines. [7]

L'étude de la séquence du gène M de la souche de 1918 retrouve un gène adapté aux mammifères et très similaire à celui de l'ancêtre commun de tous les gènes M humains et porcins classiques, et suggère que ce segment a circulé dans les souches humaines plusieurs années au moins avant 1918. [126]

▣ Scène 4

Certaines études ont montré que des souches virales passaient d'une capacité de fixation aux récepteurs « type aviaire » à une capacité de fixation aux récepteurs « type aviaire et humain » du fait d'un seul changement d'acide aminé, la souche de 1918 présente ce changement. [144]

On ne retrouve dans l'H de la souche de 1918 aucun des changements génétiques connus associés à la virulence. [124] Or sa nouveauté antigénique ne peut pas tout expliquer.

Toutefois en 2001, on connaît encore bien peu de choses des traits génétiques qui affectent la virulence des virus influenza ; d'autant que le degré de maladie causé par une souche

particulière est complexe et implique de nombreuses caractéristiques y compris des facteurs d'hôte tel le statut immunitaire et des facteurs viraux tels que l'adaptation à l'hôte, la transmissibilité, le tropisme tissulaire et l'efficacité de la réplication virale.

On reconnaît que la base génétique de chacune de ces caractéristiques n'est pas encore complètement caractérisée, mais est probablement de nature polygénique. [144]

□ Scène 5

Les résultats des études phylogénétiques portant sur le virus de 1918 peuvent donner lieu à différentes interprétations... [52, 64, 80, 127] Mais rien n'est prouvé.

C. Hannoun souligne en 2001 que (...) *l'un des résultats majeurs de ces analyses est sans doute la remarquable conservation de la séquence des gènes de l'H et de la N trouvés dans les trois échantillons (...)*. Il souligne aussi que la surveillance des animaux comme des humains doit être poursuivie et qu'il ne faut pas oublier que l'une des interprétations des résultats de l'étude du virus de 1918 : (...) *l'adaptation d'un virus aviaire à l'homme, n'est certainement pas un phénomène courant, qui n'a pas eu lieu en 1997 à Hong-Kong. Les mesures énergiques prises pour abattre tous les poulets de la ville ont contribué à l'élimination de la maladie humaine sans toutefois faire disparaître le réservoir aviaire...* [64]

Pour A. Reid et J. Taubenberger en septembre 2003 : (...) *si l'on arrive à déterminer si les souches pandémiques peuvent réellement émerger par différentes voies pathologiques, cela affectera la portée et l'attention de la surveillance et des efforts de prévention.* [127]

La réapparition de la « grippe aviaire » en 2003-2004 va donner raison à C. Hannoun et déclencher la dernière alerte pandémique, toujours en vigueur aujourd'hui. Ainsi, sans être une réelle confirmation qu'une autre voie d'émergence de souche pandémique existe, la réapparition de H5N1 va affecter durablement la surveillance et la prévention de la maladie grippale

D / Quoi de neuf depuis le déclenchement de la dernière alerte pandémique ?

1 - Avancées scientifiques

a) Séro- et viro- archéologie et phylogénie

Les sous-types de virus grippaux A ne sont connus avec certitude que depuis 60 ans, supputés pour les épisodes datant de 60 à 120 ans, et ignorés pour les épisodes antérieurs [103]. La preuve d'un « recyclage » à des intervalles réguliers a été déduite de la détermination de la prévalence d'anticorps dans la population âgée avant l'émergence des sous-types H2N2 en 1957 et H3N2 en 1968 [55], mais il s'est avéré qu'elle n'avait pas des bases suffisamment solides (révisions des données de séro-archéologie dès 1973, confirmées par la viro-archéologie) [46]. Et il a été finalement conclu que c'était H3 et non H2 qui avait probablement été responsable de l'épidémie de 1889. [39, 142, 144]

Pour le sous-type H1N1, il existe, selon certains auteurs, des indices orientant vers un « événement non naturel » lors de son « recyclage de 1977 ». Des analyses récentes suggèrent une absence de circulation entre 1950 et 1977 puisqu'il correspondrait exactement à la souche A/Fort Worth/50 H1N1 isolée aux Etats-Unis dans l'état du Texas en 1950 [39, 56]. Cette remarquable stabilité génétique a fait suggérer, en plus du « lâcher » accidentel ou volontaire d'un laboratoire de recherche, qu'il « dormait » chez les animaux [9, 80,163], qu'il était latent chez des individus humains[107], qu'il provenait d'une source gelée...

Quant à son « recyclage » de 1918... Les chercheurs ont longtemps pensé que la présence d'anticorps anti-H1 parmi les personnes âgées en 1918 pourrait expliquer la fameuse courbe en W, d'autant que l'atteinte et la mortalité des personnes âgées avait semblé moins importante que les années précédentes. Mais selon R. Dowdle, la courbe de mortalité chez les plus de 65 ans, bien que freinée, a une croissance continue ; et le taux de mortalité dans cette population est plus important que celui observé chez ceux qui présentaient des anticorps préexistants en 1968 et 1977, lequel était remarquablement faible. La preuve du « recyclage » de H1 en 1918 ne serait donc pas irréfutable.

Finalement, des preuves solides de « recyclage » n'existeraient que pour H3. Puisque le virus H1N1 est réapparu en 1977, l'expérience immunologique de tous les groupes d'âge avec ce virus n'en fait pas un candidat idéal pour un « recyclage », si tant est que celui-ci existe.

Toutefois selon cette théorie et si, comme certains le spéculent, les épidémies humaines de grippe sont restreintes à trois sous-types, H1 et H3 étant déjà en circulation, reste H2. [39]

Des études récentes ont montré que le virus de 1918 avait laissé une empreinte immunologique « pour la vie » aux personnes qui avaient moins de 25 ans à cette époque là. [39]

Les données définitives concernant les virus des deux dernières pandémies montrent un virus de 1957 réassortant d'une souche H1N1 humaine et d'un virus aviaire acquérant ainsi H2, N2 et PB1, le virus de 1968, étant lui, un réassortant d'une souche H2N2 humaine et d'un virus aviaire acquérant ainsi H3 et PB1. [5]

La phylogénie, en dehors des virus contemporains, est toujours appliquée aux gènes du virus de 1918, dont l'amplification et le séquençage sont patiemment poursuivis à partir du matériel archéologique déjà disponible, auquel vont être ajoutés d'autres ARN du virus de 1918, obtenus par le « criblage » de tissus d'autopsie de la collection du Royal Hospital de Londres. Suite des résultats :

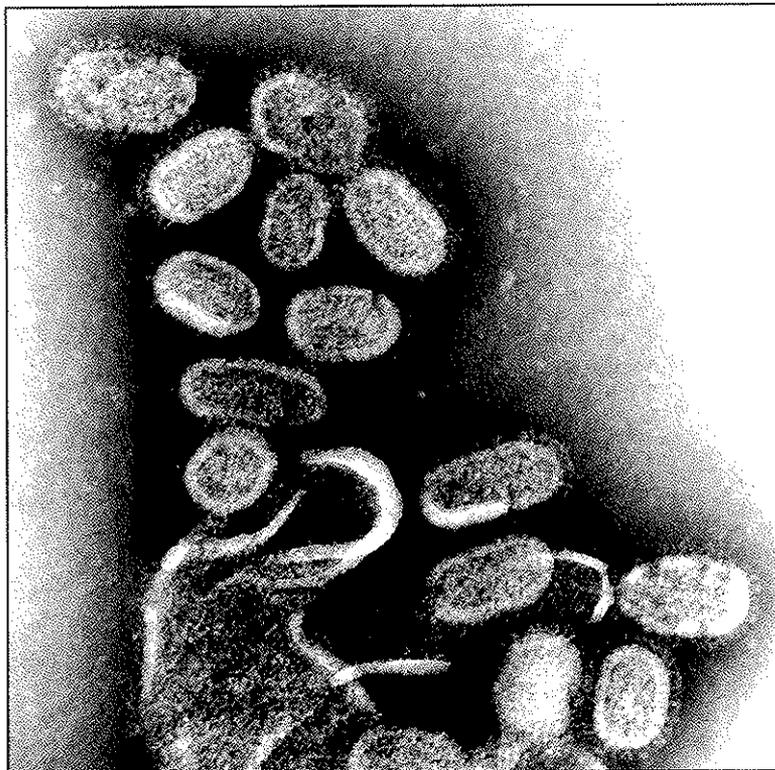
- Les séquences partielles du gène de l'H sont obtenues à partir de deux nouveaux cas, elles sont toujours très conservées.
- Les résultats des analyses phylogénétiques sont présentés cette fois pour les séquences peptidiques et nucléotidiques, ce qui peut donner une impression de parenté plus importante puisqu'au cours de l'évolution tous les changements nucléotidiques ne sont pas apparents sur la séquence de la protéine. Ainsi les gènes de NP et du complexe polymérase P sont présentés en 2004 et 2005 comme étant très proches de leurs équivalents aviaires actuels, au niveau acides aminés. Mais de nombreuses différences nucléotidiques synonymes suggèrent un isolement évolutif du pool des gènes aviaires et les deux types de séquences tombent dans le clade des mammifères. L'hypothèse d'un réassortiment avec un virus aviaire peut être soutenue avec la séquence de NP, mais est infirmée par la séquence de P.
- Finalement, les données du séquençage viral et de l'analyse phylogénétique suggèrent que le virus entier était nouveau pour l'homme en, ou peu avant, 1918 et qu'il n'était vraisemblablement pas un virus réassortant mais plutôt un virus dérivé d'un virus grippal aviaire. Deux hypothèses pour l'entrée dans le clade mammifère :

* entrée, plusieurs années avant 1918, d'un virus aviaire qui se serait adapté.

* acquisition, peu de temps avant 1918, d'une source non actuellement représentée dans les banques de données de séquences grippales. Il pourrait avoir existé un hôte actuellement inconnu qui, bien que similaire aux souches aviaires actuellement caractérisées au niveau acide aminé, soit assez différent au niveau nucléotidique.

La structure cristallisée de l'H suggère que la totalité de la structure de son site de fixation au récepteur est semblable à celle d'une H5 aviaire, preuve supplémentaire qu'elle dérive d'une H aviaire. [124, 149, 142, 139, 145]

Le développement de la technologie de génétique inverse appliquée aux virus grippaux en 1999 a rendu ensuite possible des expériences avec des « virus recombinants » comportant un ou plusieurs des gènes grippaux de 1918 ; expériences réunissant des chercheurs de différents instituts et réalisées dans des centres de niveau 3+ de biosécurité. [142, 149]. On espère que ces expériences permettront, notamment à l'aide de virus infectieux complets, de déterminer les caractéristiques génétiques qui conduisirent à la virulence exacerbée du virus de 1918... [64] En tous cas, l'analyse antigénique de recombinants possédant H et N montre une relation avec la souche porcine de 1930 et les virus H1N1 isolés dans les années 1930 [146] ; la souche reconstituée de 1918 est fatale aux œufs de poulets embryonnés ce qui est un trait pathogène des virus H1N1 aviaires [147].



Virus de 1918 reconstitués-microscopie électronique

(This negative stained transmission electron micrograph (TEM) showed recreated 1918 influenza virions that were collected from the supernatant of a 1918-infected Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) cell culture 18 hours after infection)

In : Wikipedia L'encyclopédie libre.
[en ligne].

b. Variations

* Un programme international « Influenza Genome Sequencing Project », dont le but est de séquencer le génome de milliers de virus grippaux non pré-sélectionnés pour une particulière virulence ou des caractéristiques inhabituelles, montre que, même dans une aire géographique relativement restreinte on trouve une diversité génétique surprenante indiquant que le réservoir de souches de grippe A chez l'homme -et le potentiel concomitant d'échange génétique- est peut-être plus grand que précédemment suspecté.

Les études phylogénétiques révèlent la présence de multiples clades distincts circulant dans la population, mais aussi que des lignées mineures peuvent contribuer à une variation génétique dans la lignée dominante, résultant en une nouvelle souche antigénique, épidémiologiquement signifiante. Ainsi une approche basée sur des échantillons séquencés révèle des souches co-circulantes, avant même qu'elles deviennent antigéniquement nouvelles. On espère inclure la « grippe aviaire » dans ce projet. [51]

* Les variants des virus grippaux A (H1N1) et B issus de « drift » co-circulent souvent avec de multiples lignées co-existantes, permettant la ré-émergence de vieilles souches. Au contraire, les virus grippaux A (H3N2) subissent un « drift antigénique » beaucoup plus souvent et les nouveaux variants tendent à remplacer les anciens.

Certains auteurs estiment toujours que le « shift antigénique » survient approximativement trois fois en 100 ans.

Bien que le réassortiment soit principalement responsable du « shift », il peut contribuer au « drift » [23]. C'est ce qu'à montré l'étude de l'évolution des virus H1N1 après la pandémie de 1918, qui est marquée par une série d'occurrences hautement inhabituelles incluant :

- La pseudo pandémie de 1947 (distribution pandémique mais mortalité très basse) et plusieurs autres épidémies sévères des années 1920 aux années 1950 : 1928/29, 1932/33, 1936/37 et 1943/44 au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, ainsi qu'une nouvelle épidémie inhabituelle en 1950/51, dans laquelle la mortalité au Royaume-Uni et au Canada aurait excédé celle des pandémies de 1957 et 1968.
- Une disparition de 20 ans et une réapparition soudaine en 1977,
- et depuis, des cycles d'alternance de dominance avec le sous-type H3N2 (H1N1 prédomine périodiquement durant des saisons moyennement épidémiques).

Des réassortiments ont été détectés entre des souches co-circulantes de H1N1 et H3N2 et, plus récemment, à l'intérieur du sous-type H3N2.

Les analyses phylogénétiques fournissent de solides preuves de l'occurrence d'une recombinaison entre clades du sous-type H1N1 impliquant de multiples segments, pour les épidémies de 1947 et 1951. [96]

c. Bases moléculaires de la virulence

* La virulence d'un isolat de virus grippal pour un hôte donné reflète sa capacité à entrer dans une cellule de l'hôte, à se répliquer à l'intérieur, puis à sortir et diffuser à de nouvelles cellules de l'organisme hôte [6]. Mais elle est aussi déterminée par des facteurs qui influencent ses interactions avec la population des organismes hôtes et qui influencent aussi la transmission inter-espèces.

* Le virus de 1918 reconstitué s'avère tuer les souris plus rapidement que tout autre virus grippal jamais testé. [149]

* La virulence de certaines souches modérées de grippe peut être accrue par la co-infection avec certaines bactéries : certaines d'entre-elles produisent des protéases qui clivent l'H, alors que d'autres accroissent les concentrations en plasmine ou thrombine chez l'hôte, qui peuvent également cliver l'H.

Pour les virus reconstitués à partir de séquences de 1918, le virus complet, celui portant l'H et la N et même celui ne contenant que la N, répliquent sans apport exogène de protéase ce qui suggère que la N de 1918 facilite le clivage de l'H. Mais ni les séquences de l'H ni celles de la N ne comportent les éléments connus pour faciliter le clivage. Ce virus illustre donc l'existence d'autres mécanismes de clivage de l'H médié par la N. [147]

Chez l'homme, il semble exister d'autres facteurs dans le déterminisme d'une infection systémique que la présence d'une séquence aminée multibasique au site de clivage de l'H. [76] Ainsi pour les virus H5N1 chez l'homme il n'y a pas de preuve de diffusion extra-respiratoire bien qu'il y ait une défaillance multi-viscérale et qu'ils possèdent cette séquence réputée comme la base de la virulence chez l'animal. Ceci est en faveur d'une pathogénie chez l'homme en rapport avec une réponse immunitaire aberrante. [153] Le virus reconstitué de 1918 ne diffuse pas dans les autres organes que les poumons chez la souris. [147]

En plus de la glycosylation de H, sa sialylation peut jouer un rôle dans l'augmentation de la virulence. [5, 139, 149]

Dans une autre étude, l'échange de H et N entre souches faiblement et hautement pathogènes ne change pas cette fois la pathogénicité qui est déterminée chez les souris et les furets par le complexe polymérase. [98] La comparaison entre le virus de 1918 entier et les recombinants montre que les gènes de l'H, de N et des polymérases (notamment PB1) sont indispensables pour une réplication et une virulence virale optimales et, que l'ensemble des huit gènes provoque une exceptionnelle virulence dans les modèles examinés. [111, 147]

* La **PB1** aviaire semble pouvoir avoir une activité accrue donc une transcription plus efficace, procurant des avantages sélectifs aux virus qui la possèdent ; elle est aussi remarquablement conservée dans les virus aviaires. Les trois virus pandémiques du XXème siècle ont eu une PB1 « avian-like ». [5, 139, 149]

Le virus H1N1 de la pandémie de 1918 et les récents virus aviaires émergents H5N1 sont uniques parmi les virus grippaux A pour leur importante virulence pour les humains et leur létalité pour une variété d'espèces animales sans adaptation préalable. [6] On a trouvé dans le virus de 1918, mais aussi dans les virus H5N1 ayant récemment affecté des humains et dans le virus H7N7 ayant causé la mort du vétérinaire aux Pays-Bas en 2003, un même changement d'acide aminé au niveau de la protéine **PB2** dont on a montré qu'il était crucial pour l'adaptation à l'homme et pour la haute pathogénicité chez les souris. [139]

Les H5N1 des oiseaux du lac Qinghai possèdent aussi cet acide aminé [76], ainsi que leurs descendants qui continuent à circuler dans le nord de la Chine, en Europe et en Afrique.

Il continue à être isolé de cas humains et mammifères mais n'est pas invariablement présent. [47, 98]

La protéine **PB1-F2** des virus grippaux A (dernière des protéines virales découvertes, codée par le gène PB1) promeut l'apoptose et contribue à la pathogénicité dans le modèle murin. En comparant des virus de l'épidémie à H5N1 HP de 1997, on a trouvé une mutation corrélée à la pathogénicité, elle se situe sur la séquence codant cette protéine [6, 31]. Cette mutation a été retrouvée dans une des souches de 1918.

Des virus recombinants comportant cette mutation se sont révélés induire de hauts niveaux de cytokines dans les poumons des souris infectées. Elle pourrait être un des facteurs contribuant à la haute létalité observée avec le virus pandémique de 1918. [31]

* Rôle du gène **NS** et de la protéine **NS1** : les H5N1 HP de 1997 semblent avoir une capacité à activer les voies de transduction du signal plus importante que les autres virus grippaux, capacité qui se traduit par une régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires. Cette propriété a été mise en rapport avec leur gène NS et l'une des protéines qu'il code NS1; ils sont aussi associés à une résistance aux effets antiviraux de l'interféron, donc à la réponse cellulaire anti-virale. Deux études ont mis en évidence une substitution d'acide aminé importante pour l'action de cette protéine, substitution qui est différente dans ces deux études. Les virus H5N1 de 2003 seraient ainsi autant inducteurs de cytokines mais moins résistants. On n'a pas retrouvé dans la protéine NS1 du virus de 1918 de changement d'acide aminé associé à une virulence accrue. [146]

On a identifié récemment un ligand (motif PL) à un domaine PDZ à l'extrémité C-terminale de NS1 ; un domaine PDZ est un domaine modulateur de protéine que l'on trouve sur des protéines impliquées dans des voies de signalisation. Ce motif PL semble différer entre virus grippaux humains et aviaires résultant en différents modèles de fixation aux domaines PDZ humains. L'étude de la structure cristallisée du domaine effecteur de NS1 pourrait fournir des indices sur les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la modulation de la réponse cellulaire de l'hôte par NS1. [98, 146] Contrairement aux capacités pro-apoptotiques de N et PB1-F2, NS1 semble avoir une capacité inhibitrice. [5, 139, 149]

* Le gène **M** est relativement conservé dans tous les virus grippaux ; la séquence de 1918 ne correspond à aucune des séquences connues et les changements d'acides aminés associés à une virulence ne sont pas retrouvés. [146]

* Les études de virulence chez l'animal couplées aux techniques moléculaires ont donc permis d'impliquer l'H, le complexe polymérase et les protéines PB1-F2 et NS1 comme déterminants de haute virulence.

Cependant, d'importants « trous » dans la connaissance des mécanismes par lesquels ces facteurs contribuent au processus de la maladie demeurent.

Les données actuelles orientent vers deux facteurs d'importance :

- premièrement, la haute virulence est associée avec des niveaux substantiels de réplication virale in vivo. Mais on ne sait pas encore si cela signifie que les niveaux de réplication sont élevés dans chaque cellule ou si le nombre de cellules infectées est

particulièrement grand. De plus, il reste à déterminer comment l'augmentation de la réplication virale contribue à la virulence.

- deuxièmement, la haute virulence est associée à de puissantes réponses inflammatoires, peut-être excessives. Il est possible que ces réponses soient la cause directe des dommages observés dans les maladies sévères. La dysrégulation de la réponse immunitaire innée est corrélée avec la sévérité de la maladie, mais on n'a pas déterminé si l'issue fatale est un résultat direct de cette dysrégulation, ou si les réponses immunes dysrégulées sont secondaires au haut niveau de réplication virale. D'autre part il n'y a pas de preuve que les réponses pro-inflammatoires soient la cause du décès. Il est possible que certaines de leurs composantes soient bénéfiques (les résultats des études sont contradictoires).

En fait les mécanismes par lesquels des gènes viraux spécifiques ou des protéines promeuvent la virulence n'ont pas été clarifiés. [6]

d. Bases moléculaires de la transmission inter-espèces

* Malgré quelques incohérences [99], on a initialement établi à la fin des années 1980 et au début des années 1990, une théorie de la restriction d'hôte basée sur l'affinité spécifique de l'H d'une espèce pour certains AS et pour certains types de liaison AS-glycanes et, sur une spécificité dans la distribution des récepteurs chez l'hôte.

Cette explication est devenue trop simpliste lorsqu'on a montré qu'un virus grippal H5N1 entièrement aviaire isolé d'un individu infecté en 1997, fixait des récepteurs « type aviaire » et non des récepteurs « type humain » (1999), ce qui a conduit à revoir la distribution des récepteurs in vitro sur la trachée et les bronches de l'homme et à y trouver des récepteurs « type aviaire » sur des types cellulaires précédemment considérés comme spécifiques des virus humains et réciproquement (2004). On a également trouvé des différences appréciables de répartition entre le haut (plutôt des récepteurs « type humain ») et le bas (plutôt « type aviaire ») de l'appareil respiratoire (2006).

On a pu ainsi expliquer une infection de l'homme par des virus aviaires, peu fréquente et peu contagieuse, mais avec un tableau clinique d'infection des voies respiratoires inférieures, progressant rapidement vers la pneumonie. [76, 98, 140, 155, 164]

La spécificité de fixation au récepteur étant déterminée par les acides aminés qui recouvrent la poche de liaison au récepteur de l'H [98], on a pensé que des mutations au niveau des gènes codant ces acides aminés, qui seraient associées à une capacité des virus

aviaires à reconnaître les récepteurs cellulaires « type humain », étaient celles nécessaires à une transmission plus efficace entre humains.

De nombreuses études ont donc cherché à identifier ces mutations. Le but étant à terme, de pouvoir prédire le potentiel pandémique de virus émergents. [4, 17, 98]

Mais ces théories ont à nouveau été remises en cause par des découvertes récentes :

- une infection par un virus aviaire de l'appareil respiratoire haut (2007), des individus infectés avec des H5N1 récents présentant plus d'ARN dans leur pharynx que des individus infectés avec des H3N2 ou des H1N1 (2006) [98], sans mutation retrouvées,
- les souches de 1918, quoiqu'ayant une séquence H très conservée, présentent des spécificités de fixation différentes [54],
- certaines souches se liant aux récepteurs « types aviaire et humain » isolées de cas d'infection humaine à H5N1 ne se transmettent pas pour autant chez les mammifères, alors que d'autres si [26],
- selon les sous-types étudiés, on a retrouvé des mutations corrélées à des changements d'affinité, différentes [99], etc. ...

On a ainsi dû admettre que la distribution et même, la détection des récepteurs terminés par des AS liés à des glycanes, n'étaient peut-être pas si claires que ce qui avait été rapporté ; et que d'autres composants du virus et du récepteur devaient agir comme des déterminants pour une répllication et une transmission virales réussies.

En ce qui concerne la détection, il semble que l'on n'ait pas assez tenu compte du fait que les lectines utilisées pour reconnaître les récepteurs « type aviaire » ont deux isoformes qui ont une affinité différente pour le glycanes qu'elles reconnaissent. De plus, ces mêmes lectines présenteraient des variations en fonction du fabricant.

Pour ce qui est de la distribution, on a démontré récemment :

- que la configuration interne du glycanes affecte aussi la liaison du virus [99],
- qu'une caractéristique structurale de la liaison AS-glycanes interviendrait aussi dans la spécificité de fixation de l'H [26].

Les virus ont donc des affinités pour d'autres traits structuraux des récepteurs que la position de liaison de l'AS terminal. [99]

De récentes études « labellisées » ont montré que les cellules qui fixent les virus n'assurent pas toutes sa répllication, suggérant que d'autres événements intracellulaires déterminent une répllication virale productive (l'AS fournit peut-être une interaction de faible

affinité permettant au virus de « surfer » à la surface cellulaire avant qu'un récepteur secondaire plus spécifique n'autorise l'internalisation et la réplication).

* La théorie qui voulait qu'un virus aviaire, pour être transmis directement à un autre hôte, présente une mutation de sa polymérase est également revue puisque des virus aviaires ont été transmis directement à des mammifères sans mutations. [5]

L'acide aminé de PB2 qui semble être décisif pour la pathogénicité pour l'homme des H5N1 est supposé jouer aussi un rôle dans l'adaptation à l'homme. Mais dans d'autres études, ce sont d'autres acides aminés à d'autres positions qui semblent jouer un rôle dans la restriction d'hôte et sans toujours apporter la pathogénicité... [47, 98]

Le gène NP est connu pour être impliqué dans de nombreuses fonctions virales et pour interagir avec les protéines hôtes, il pourrait lui aussi jouer un rôle dans la spécificité d'hôte. [164]

* Les virus H5N1 isolés chez l'homme depuis 1997 présentaient des caractéristiques moléculaires qui incitaient à considérer les volailles terrestres comme des hôtes intermédiaires. Depuis 2003 on a observé que certains isolats humains ne montraient pas les traits d'adaptation aux volailles. [98]

* On pensait que la spécificité de liaison au récepteur humain et la capacité de se répliquer efficacement chez les mammifères (médiée par des mutations dans le complexe de réplication) étaient les deux facteurs permettant une transmission efficace chez les humains et, que l'acquisition de ces deux traits par un virus animal en faisait un virus potentiellement pandémique et hautement pathogène.

Cependant, un virus humain isolé en Turquie en 2006 contenant « la » mutation de PB2 et une mutation dans l'H facilitant la liaison aux récepteurs « type humain » n'a pourtant pas causé de pandémie, ce qui suggère que d'autres mutations sont nécessaires pour une transmission interhumaine efficace. [98]

2 - Evénements concomitants

a) Rappel de faits divers

Février 2004 : une première transmission interhumaine du virus A(H5N1) HP dans un cluster familial au Vietnam ne peut être écartée [164], on rassure cependant sur le caractère rare et limité probable, faisant le parallèle avec 1997 où plusieurs cas de transmission humaine avaient été évoqués, mais où ces contaminations semblaient occasionner des symptômes moins sévères si bien que la chaîne de transmission demeurait courte. On se préoccupe plus à l’OMS, de la diffusion grandissante de la maladie parmi les volailles qui pourrait offrir des chances plus grandes de recombinaisons virales. [20]

L’infection à virus aviaire A(H5N1) HP est en effet détectée dans un nombre croissant de pays d’Asie. [164] Les épizooties sont imprévisibles et sans précédent par leur envergure avec une diffusion géographique très large et de sévères conséquences économiques pour les pays affectés qui, pour une bonne moitié, expérimentent la « grippe aviaire » chez la volaille pour la première fois. [32]

Sévissant essentiellement dans les élevages de volailles, on retrouve aussi des cas d’infection, sporadiques et parfois groupés, chez des oiseaux sauvages, des chats et autres félins, des civettes palmistes, des porcs, des martres.

Des cas humains sporadiques sont signalés également.

Pour aucune de ces populations on ne constate d’augmentation de la mortalité globale. [164]

On pense réduire les possibilités d’adaptation de ces souches H5N1 à l’homme avec les politiques actuelles d’abattage des élevages de poulets infectés et la surveillance intensive des cas humains en Asie du sud-est (ce qui a été employé avec succès aux Pays-Bas en 2003). [153]

Juillet 2004 : on identifie le génotype dominant Z du virus H5N1 HP chez le poulet. Ce virus H5N1 est devenu progressivement plus létal pour la filière aviaire, les mammifères et, il peut tuer désormais des oiseaux sauvages aquatiques longtemps considérés comme un réservoir non sensible.

On considère le possible rôle des oiseaux sauvages dans la propagation de l’épizootie [164]. Mais au départ, la diffusion du virus H5N1 HP chez les oiseaux ne suit pas les voies de migration (depuis la fin des années 1990 les échantillons provenant de milliers d’oiseaux aquatiques franchissant le détroit de Bering et, de centaines d’autres arrivant à

Hong-Kong, se sont tous révélés négatifs). De plus, certaines contaminations semblent reliées à des mouvements de poulets infectés dus aux hommes [102]. Le virus H5N1 HP a trouvé une nouvelle niche écologique chez les poulets mais il n'est pas encore complètement adapté à cet hôte. [164]

D'autres cas de transmission à l'homme d'IA sont notifiés : H7N3 à l'occasion d'une épizootie dans la volaille au Canada, H7N2 isolé chez un patient à New York. [145]

Est également décrit le premier cas humain d'infection sévère à H5N1 HP sans symptômes respiratoires, avec fièvre et diarrhée, venant suggérer que le tableau clinique d'une telle infection peut être plus varié que supposé et, de fait, plus difficile à détecter. [164]

Octobre 2004 : les canards domestiques peuvent constituer un réservoir silencieux [164]. Ajoutant encore à l'inquiétude, un récent rapport d'un institut vétérinaire chinois annonce que des porcs d'élevages de certaines parties de la Chine ont été infectés par le virus de la « grippe aviaire ». [32]

Janvier 2005 : autre cas probable de transmission interhumaine du virus H5N1 HP lors de l'exposition non protégée à un patient gravement malade. [148]

Un cas humain est décrit sans anomalies pulmonaires radiologiques, avec diarrhée et encéphalite. [164]

Avril 2005 : mort massive d'oiseaux sauvages aux bords du lac Qinghai, lieu de confluence de centaines de milliers d'oiseaux migrateurs dans le centre de la Chine. [164] L'événement ne peut malheureusement pas être étudié tout de suite du fait d'un refus des autorités chinoises [102]; on apprend quelques mois plus tard qu'il s'agit du génotype Z. [164]

Ce dernier événement, ainsi que la capacité des H5N1 récents à causer des infections avec manifestations systémiques chez l'homme, font craindre une adaptation aux espèces mammifères. La haute pathogénicité n'est pas requise pour la transmissibilité mais peut faciliter la transmission du virus. [98]

Juillet 2005 : l'épizootie à virus H5N1 HP semble se rapprocher de l'Europe avec l'atteinte d'élevages de poulets en Russie et au Kazakhstan. A chaque fois on a signalé des oiseaux migrateurs morts à proximité. [164]

Août 2005 : Le virus grippal H5N1 HP est présent en grandes quantités dans les réservoirs d'oiseaux sauvages qui peuvent infecter les animaux domestiques, incluant chevaux, porcs et volailles. [69]

Octobre 2005 : une étude des virus animaux qui ont circulé en Asie en 2005 suggère que plusieurs acides aminés situés près d'un site de fixation au récepteur sont en train de subir des changements dont certains pourraient affecter l'antigénicité et la transmissibilité. [164]

Les résultats finaux d'analyses sur l'épidémie de 2003 aux Pays-Bas suggèrent que la transmission interhumaine a pu survenir à une plus grande échelle que précédemment pensé. Peu de personnes ont suivi les mesures personnelles de sécurité conseillées et, alors que les mouvements de volatiles étaient très surveillés, ceux des travailleurs de la volaille provenant parfois de régions éloignées ne l'étaient pas du tout. [18]

C'est également lors de ce mois, alors que l'épizootie gagne l'Europe (en octobre, le virus H5N1 HP est détecté en Turquie et en Roumanie dans des élevages de poulets ; en Croatie chez des oiseaux migrateurs ; au Royaume-Uni chez un perroquet mis en quarantaine dans un aéroport), que sont annoncés les résultats des derniers séquençages et des études de reconstruction du virus pandémique létal de 1918. Ce virus était entièrement d'origine aviaire, et des similarités avec le virus H5N1 HP ont été trouvées [139, 164]

Janvier 2006 : premiers cas humains de grippe à virus aviaire H5N1 HP en Turquie.

Février 2006 : le virus est en Afrique, au Nigeria, dans des élevages de poulets. Il arrive également en Europe où il est détecté sur des oiseaux sauvages en Grèce, Italie, Slovénie, Allemagne et en France le 17.

C'est dans notre pays qu'est détectée la première atteinte européenne d'un élevage par le virus A H5N1 le 25 février. [164]

La lignée H5N1 HP du lac Qinghai est maintenant dominante dans le nord de la Chine et a diffusé en Europe et en Afrique. [98]

Une étude montre que des sous lignées distinctes génétiquement et antigéniquement de virus H5N1 se sont établies chez les volailles dans différentes régions de l'Asie du sud-est, indiquant une endémicité du virus de longue date ; cette étude rapporte également l'isolation de virus H5N1 HP d'oiseaux migrateurs apparemment en bonne santé dans le sud de la Chine. Ses données montrent que le virus a continué de diffuser à partir de sa source dans le sud de la Chine aux autres régions, à travers le transport de volailles et la migration des oiseaux sauvages. L'identification de sous lignées régionales permet en effet de comprendre les mécanismes de perpétuation et de diffusion de H5N1 HP. [29] Ainsi la transmission dans la population des volailles reste le moyen principal de diffusion et est supposée maintenir l'endémicité, tandis que, les oiseaux migrateurs, dont certains porteurs sains, sont suspectés pouvoir transporter le virus sur de longues distances. [104, 164]

Mode de transmission possible des virus influenza aviaire H5N1 entre les oiseaux migrateurs, les volailles domestiques et les humains. In: Fauci A.S. *Emerging and re-emerging infectious diseases : influenza as a prototype of the host-pathogen balancing act*. Cell, 2006, 124, 4, p. 665-670.

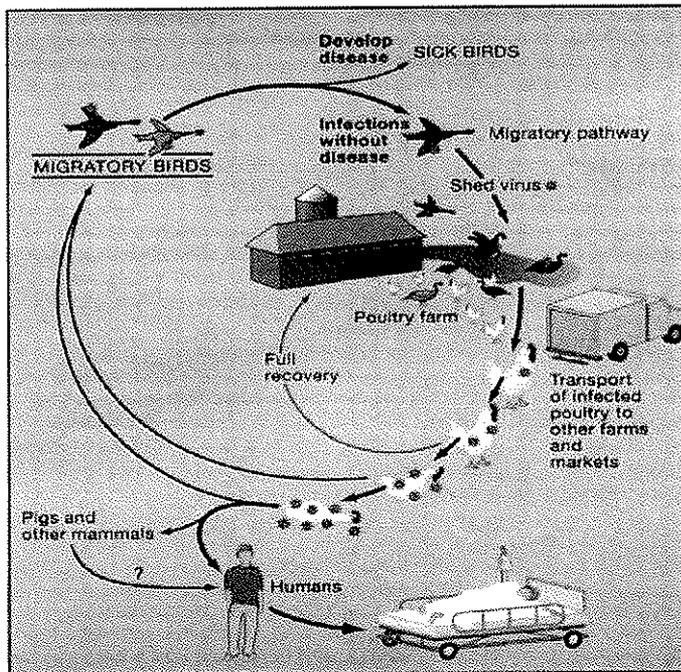


Figure 2. Possible Mode of H5N1 Avian Influenza Virus Transmission among Migratory Birds, Domestic Poultry, and Humans

Migratory birds harboring a low pathogenic strain of influenza virus are generally without symptoms of disease but can excrete virus. If a low pathogenic avian influenza A virus is transmitted to domestic poultry through direct or indirect contact or by exposure to fecal droppings, the virus can progressively mutate following passage from one susceptible bird to the next. This is illustrated in the figure by the increase in the number of infectious virions (green) following each passage of the virus from bird to bird until a mutant virus emerges that replicates to high levels and can kill the infected bird. Poultry harboring low pathogenic virus can make a full recovery, but those with highly pathogenic mutant forms of the virus almost always succumb to the virus and die. A highly pathogenic strain of H5N1 avian influenza virus replicates more efficiently and can be transmitted among poultry and from poultry to pigs and other mammals, including humans, through direct or indirect contact and via transport of infected poultry to other farms and markets. Susceptible migratory birds can become infected with the highly pathogenic mutant forms of the virus. Recently, migratory birds have started to show signs of disease from infection with the highly pathogenic H5N1 strain and may be able to transmit the more virulent virus to other birds, both wild and domestic, along their flight path, leading to rapid spread of the virulent virus.

Tout ceci implique d'avoir une surveillance plus étendue et portant sur des virus d'une plus grande diversité génétique et antigénique et ce, à la source, c'est-à-dire la volaille domestique.

Cette diversité génétique remet aussi en question la sagesse d'une dépendance à un seul « virus candidat » pour élaborer un vaccin humain pour la préparation pandémique ; le choix de « virus candidat » doit refléter cette diversité. Qui plus est le « drift antigénique » observé à l'intérieur des sous lignées souligne la nécessité d'une mise à jour continuelle du « virus candidat » choisi pour de futurs vaccins H5N1. [29]

Avril 2006 : des souches IAFP de nombreux canards colvert sont très proches de souches IAHP ayant sévi en Italie et en Hollande, c'est pourquoi l'OIE recommande maintenant de déclarer aussi les IAFP H5 et H7.

De 1959 à 1999, près de 23 millions d'oiseaux ont été concernés par les épizooties de peste aviaire, alors que depuis 1999 on a pu observer des épizooties meurtrières plus fréquentes où plus de 200 millions d'oiseaux ont été éliminés en cinq ans.

L'épizootie asiatique à H5N1 HP proviendrait en fait d'un virus isolé chez l'oie en 1996, qui a subi un réassortiment avec un virus de caille et un virus de sarcelle, devenant pathogène pour les oiseaux sauvages dont le canard en 2002 ; sans que le risque pour l'homme ne disparaisse. L'évolution permanente du virus H5N1 HP et la pérennisation de l'infection dans les pays asiatiques a permis l'observation d'une réversion du pouvoir pathogène pour le canard qui peut l'héberger sans y être sensible. Par ailleurs il est également retrouvé en Chine chez des oiseaux sauvages terrestres ; tout ceci en restant pathogène pour le poulet. [160]

Juin 2006 : l'excrétion virale des canards sauvages infectés par le H5N1 s'effectue beaucoup plus fortement par le pharynx ce qui rend nécessaire des prélèvements supplémentaires par tamponnement pharyngé pour les programmes de surveillance.

L'étude d'un cluster indonésien montre que les transmissions interhumaines ont lieu entre apparentés par le sang suggérant une prédisposition génétique. [104]

Décembre 2006 : les souches isolées de cas humains égyptiens montrent une mutation reliée in vitro à une sensibilité modérément diminuée à l'antiviral le plus couramment employé. [164]

Novembre 2007 : alors que la plupart des cas humains et des clusters de probable transmission interhumaine sont survenus en Indonésie depuis janvier 2006, ce pays refuse de partager les échantillons de H5N1 avec l'OMS pour la plus grande partie de 2007. Ce refus stresse, il est considéré comme dangereux pour la santé publique mondiale. Prenant conscience que ce qui dérange ce pays c'est de partager les échantillons, puis que les compagnies pharmaceutiques produisent des vaccins qui bénéficieront aux pays riches, il est proposé que 500 millions de doses de vaccins plus des médicaments et autres fournitures, soient annuellement fournis à l'Asie et stockés à Hong-Kong... [48]

Pendant toute cette période et depuis, sont signalés régulièrement :

- des atteintes d'élevages de volailles, dues surtout au virus IAHP A(H5N1) ; fréquentes en Asie, Afrique et au Moyen-Orient, assez peu en Europe,
- des détections sur des oiseaux sauvages morts ou sains dans le cadre de la surveillance, a priori uniquement de virus IAHP A(H5N1), dans ces mêmes pays,
- des cas humains d'infection à virus aviaire A(H5N1) HP dans les pays les plus touchés par l'épizootie,

On ne constate plus de tendance marquée à l'expansion.

**CAS HUMAINS CONFIRMES D'INFECTION A VIRUS INFLUENZA AVIAIRE A(H5N1) NOTIFIES
A L'OMS. In : Organisation Mondiale de la Santé. [en ligne].**

Au 10 septembre 2008 :

	2003		2004		2005		2006		2007		2008		TOTAL	
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
<i>Azerbaïdjan</i>	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
<i>Bengladesh</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
<i>Cambodge</i>	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
<i>Chine</i>	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
<i>Djibouti</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
<i>Egypte</i>	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
<i>Indonésie</i>	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	20	17	137	112
<i>Irak</i>	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
<i>République Dém. du Laos</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
<i>Myanmar</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
<i>Nigéria</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
<i>Pakistan</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
<i>Thaïlande</i>	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
<i>Turquie</i>	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
<i>Viet Nam</i>	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
TOTAL	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	36	28	387	245

b) Répercussions

Il est intéressant de noter que l'information, en février 2004, de la survenue probable d'une transmission interhumaine du virus H5N1 HP fait suite à l'alerte pandémique lancée par l'OMS quelques jours avant et qu'elle est, de la même façon, relayée par la presse grand public dès le lendemain de sa publication par l'OMS ; on peut lire alors : (...) *si l'hypothèse de l'humanisation du virus se confirmait, ce serait un drame (...). Si le virus commençait à se transmettre d'humain à humain, il pourrait se répandre dans le monde entier.* Scénario catastrophe agrémenté de remarques sur : l'inexistence de moyens thérapeutiques, un tableau clinique de la « grippe du poulet » chez l'homme comparable à celui d'une grippe banale qui

peut s'aggraver brusquement et conduire au décès..., l'Asie à nouveau frappée un an après le SRAS, les paroles d'experts qui mettent en cause la promiscuité particulière entre l'homme et l'animal et les pratiques agricoles que l'on peut observer sur ce continent, etc. ... [167]

Trois semaines plus tard, on titre : *Grippe aviaire : la menace d'une épidémie majeure s'éloigne*, suivi d'un commentaire selon lequel l'OMS aurait depuis début janvier soufflé le froid et le chaud... Un médecin de cette organisation justifie alors ce changement de discours : le risque théoriquement important au départ demeure mais, étant donné qu'en dépit de la hausse du nombre des foyers d'infection de volatiles et des contacts fréquents entre les poulets et les hommes, la « grippe aviaire » s'est statistiquement peu répandue chez l'homme (trente victimes dont vingt décès), l'hypothèse privilégiée est maintenant celle selon laquelle le virus de la « grippe aviaire » va muter sur une longue période... Cet expert fait également quelques commentaires sur la difficulté de gérer l'incertitude, de communiquer sur un risque hypothétique, comme dans le cas de la « grippe aviaire », zone grise où l'on peut se voir reprocher aussi bien une lenteur dans la communication (référence au SIDA), qu'un matraquage injustifié (mais qui aurait pu l'être : référence au SRAS). [161]

Opinion publique rassurée ?

Quoiqu'il en soit, la « grippe aviaire » ou « grippe du poulet » ne va devenir très médiatisée qu'un peu plus tard. Selon une étude, publiée en janvier 2007, qui revient sur ces événements en étudiant la presse britannique de 2000 à début 2005, elle n'a pas été un sujet attirant une couverture médiatique significative avant la fin 2004. Ainsi cette étude a retrouvé en 2000 : 5 articles ; en 2001 (fièvre aphteuse et 11 septembre) : un seul ; en 2002 : 3 ; en 2003 (année du SRAS et d'une « grippe aviaire » H7N7 aux Pays-Bas) : 14 ; en 2004 : 112 ; et de janvier à juillet 2005 : 156 !!!! Selon l'analyse exposée dans cet article, au Royaume-Uni cette « première vague » de 2005 semble avoir été déclenchée par une activité croissante de groupes de pression, de professionnels et de politiciens, après l'annonce faite par l'OMS en décembre 2004, de l'urgence pour tous les pays de développer ou de créer des stratégies de préparation pandémique ; annonce suivie d'un rapport en janvier 2005, intitulé : *Grippe aviaire : évaluer la menace* et dont le premier chapitre posait la question : *Les épidémies de H5N1 en 2004 : une pandémie en attente ?* ; ce rapport a été accompagné dans les journaux scientifiques d'articles sur les cas suspects de transmission interhumaine.

Dans les premiers mois de 2005, le Royaume-Uni est en pleine campagne électorale. Des experts et des représentants variés de l'opposition accusent dans la presse le gouvernement de ne rien faire à propos de la « grippe aviaire ». Ce contexte particulier semble

avoir conduit à une alternance entre un discours scientifique d'avertissements précoces, une rhétorique de la peur de la part des journaux, un discours gouvernemental empreint de prudence, une rhétorique de la responsabilité dans les médias, le tout aboutissant à un climat général d'incertitude.

Cependant, pour les auteurs de l'étude, au niveau mondial c'est aussi une campagne concertée de scientifiques utilisant une rhétorique de la peur et de l'avertissement qui a conduit les médias à « s'asseoir et écouter » et, avec eux, les gouvernements du monde entier. Ont été utilisées des références historiques et des statistiques alarmistes telles les pandémies antérieures avec en premier lieu celle de 1918, l'épidémie de SRAS de 2003, ainsi que des métaphores renvoyant à des événements naturels catastrophiques (d'autant plus parlantes qu'il y eut « le » tsunami en décembre 2004 puis plus tard Katrina en août 2005).

Conséquences : plans de préparation gouvernementaux, mobilisation des chercheurs pour étudier ce virus H5N1 HP, évaluer l'efficacité des antiviraux, mais aussi information des individus sur les moyens d'éviter l'infection par la « grippe aviaire ». [97]

La « seconde vague », fin 2005, a une autre source : le virus était auparavant loin d'ici dans des pays étrangers affectant d'autres individus, mais vers la fin de 2005, il a diffusé aux portes de l'Europe.

C'est aussi fin 2005 que paraissent les derniers résultats des études de caractérisation du génome du virus de 1918. Compte-tenu des données de séquençage, des données phylogénétiques, des données sérologiques et historiques, de ce qui est connu de la biologie des virus grippaux A et de la récente infection humaine par le virus influenza aviaire H5N1, les auteurs de ces études vont privilégier, parmi les différents scénarios possible pour l'origine du virus de 1918, celui d'une infection des hommes par un virus aviaire plusieurs années avant 1918 et d'une adaptation directe. Ils vont également souligner des ressemblances avec le virus H5N1 HP. [150] Ces conclusions vont être largement relayées par les médias.

D'autre part, et même les spécialistes aviaires qui au départ étaient pour le moins septiques [102, 104] doivent en convenir, certaines preuves impliquent les oiseaux sauvages et migrateurs, dans la diffusion du virus H5N1 HP :

- la mort de milliers d'oiseaux migrateurs au lac Qinghai au printemps (mais elle n'a pu être étudiée tout de suite et a été suivie d'une épidémie dans des élevages à proximité, tout ceci rendant la relation difficile à élucider),

- et surtout la mort de plus de 100 canards, mouettes, oies et cygnes due au virus H5N1 HP au bord d'un lac reculé de Mongolie (ne pouvant cette fois être expliquée par des activités humaines).

Ce virus H5N1 représente un changement de paradigme dans la connaissance des virus influenza aviaires.

Le contrôle de la diffusion de pays à pays va devenir difficile... De plus en plus de scientifiques appellent alors à une surveillance globale accrue et à profiler tous les virus circulant chez les oiseaux sauvages. Là encore, importante médiatisation. Et avant même la confirmation de l'entrée de H5N1 en Europe, certains pays prennent des mesures de confinement des volailles domestiques. [102]

Avec l'arrivée du virus sur le sol européen, cette fois H5N1 (HP) va devenir l'ennemi public numéro un. Les plans de préparation à une pandémie sont finalisés dans les pays industrialisés, sous la direction de l'OMS ; les chercheurs sont mobilisés pour trouver un vaccin efficace contre cet H5N1 et l'industrie pharmaceutique pour accroître rapidement la production d'antiviraux. En plus de la surveillance, il faut maintenant se préparer. [97]

Février 2006, communication à l'occasion d'un nouveau partenariat entre l'Institut Pasteur et le Département de la Santé des Etats-Unis [Health and Human Services (HHS) qui est une agence du Gouvernement des Etats-Unis dont dépendent les Center for Disease Control and Prevention (CDC) et les National Institutes of Health (NIH)] en vue d'une meilleure préparation à la survenue d'une pandémie de grippe humaine : *Les professionnels de la santé craignent que la propagation persistante et continue du virus aviaire H5N1 – hautement pathogène et maintenant endémique – en Asie de l'Est et au-delà, ne se transforme en véritable menace. Le virus H5N1 a soulevé la crainte d'une possible contamination humaine parce qu'il est particulièrement virulent, qu'il est propagé par les oiseaux migrateurs, qu'il peut se transmettre des oiseaux aux mammifères et dans des cas limités aux humains et que, comme d'autres virus de la grippe, il continue d'évoluer. Depuis 2003, un nombre croissant de cas humains du virus H5N1 ont été recensés en Thaïlande, au Vietnam, au Cambodge, en Indonésie et en Turquie, et plus de la moitié des personnes touchées par le H5N1 sont décédées. Tous ces cas semblent bien avoir été le résultat d'un contact avec de la volaille infectée par le virus. L'inquiétude actuelle est que le H5N1 ne mute à terme sous une forme capable de se transmettre d'homme à homme.* [163]

Cette intense « mobili-médiati-sation » a eu un impact psychologique fort sur le public dont l'une des réactions a été, à l'automne 2005, un recours immédiat au vaccin antigrippal

qui a conduit à des ruptures de stock et à un accès parfois difficile pour les personnes en ayant besoin [44, 97]. On a même rapporté que des citoyens pris de panique avaient acheté des médicaments de source incertaine par internet... pour une maladie qui n'existait pas encore. [16]

La médiatisation de ce risque hypothétique s'est accompagnée d'une psychose mondiale avec des conséquences catastrophiques pour le commerce des volailles en Europe à la fin du mois d'octobre 2005 dans des pays pourtant indemnes de peste aviaire. [160] Finalement les pays touchés ont été aussi pointés du doigt pour leur inaction motivée par la protection d'un marché. [97]

Mais trop d'avertissements précoces peuvent conduire au cynisme et au désengagement et trop de métaphores évoquant des catastrophes naturelles, à une lassitude de la prédiction de désastres. De plus ces métaphores évoquent l'impuissance totale de l'homme à les contrôler, alors que la « grippe aviaire » semble avoir une origine humaine également (modes d'élevage et commerce avicole) et des possibilités de contrôle à la source ; elles peuvent donc devenir non contributives en obscurcissant les solutions à mettre en place. De même les références historiques peuvent obscurcir le fait que la souche HPAI n'a actuellement tué que relativement peu de gens qui étaient, de plus, en contact direct avec les volailles... [97]

Ainsi, dès octobre 2005 des voix s'élèvent pour rassurer et pointer du doigt la grande confusion qui règne dans les média entre l'arrivée en Europe de la « grippe aviaire » à virus H5N1 HP dans des vols d'oiseaux et l'arrivée d'une pandémie de grippe, confusion qui pourrait non seulement causer une anxiété inutile et une peur d'oiseaux sauvages inoffensifs, mais aussi saper, en les décrédibilisant, les efforts de préparation pour une pandémie. Car il est fort possible qu'une pandémie grippale ne survienne pas avant plusieurs années, voire même qu'elle ne soit pas causée par le virus aviaire H5N1 HP : il y a beaucoup d'autres souches grippales humaines et animales candidates [100, 139]. Certains craignent même que si aucune pandémie ne survient bientôt, les gens pensent que la grippe n'est pas un problème de santé publique si important. Une « opposition » se développe donc contre ce qui est perçu comme un battage médiatique sur la menace de la « grippe aviaire ». [16, 97]

Des membres de cette opposition vont même jusqu'à railler les espoirs d'éradication par les politiques d'abattage. D'autres argumentent avec les théories selon lesquelles :

- Les sous-types affectant l'homme sont limités, avec un schéma de répétition, ne comprenant pas H5,

- Un accroissement de transmissibilité de H5N1 chez l'homme s'accompagnerait d'une baisse de sa virulence [19],

- La forte mortalité de la pandémie de 1918 serait due à une exacerbation de virulence liée à l'entassement des populations comparables à l'entassement des volailles dans les élevages ; une éventuelle pandémie n'aurait donc probablement pas un tel impact. [103]

Une controverse est même lancée courant 2006, autour des dernières révélations sur le virus de 1918 ; J. Taubenberger et al sont pris à partie par d'autres auteurs pour avoir privilégié une conclusion sur l'origine du virus ; conclusion qui a été comme je l'ai dit, largement reprise par la presse populaire et les journaux scientifiques, en même temps qu'une déclaration mettant en relation la pathogénicité du virus de 1918 avec son émergence en tant que virus grippal aviaire adapté à l'homme, implication jugée alarmiste dans le contexte de l'époque. [1, 150] J'ai déjà fait part de l'argumentaire de J. Taubenberger et al et je n'ai pas eu le loisir de lire les textes de 2005, mais il semble que J. Taubenberger ait aussi été l'auteur de déclarations sur les dangers d'une confusion entre « grippe aviaire » et pandémie grippale... [97] Quoiqu'il en soit, tout le monde est d'accord pour dire que le risque d'une pandémie grippale avec une souche HP existe...

Mais comme d'autres membres de l'opposition le font remarquer, il existe aussi bien d'autres risques similaires, tels : un virus Ebola acquérant une transmission aérienne efficace, un virus HIV superbug (comportant de nombreuses mutations, de nombreuses résistances médicamenteuses et une diffusion rapide de l'infection) comme celui isolé en février 2005 à New York, heureusement seulement chez une personne...

La grippe hivernale elle-même cause, de façon cumulée, plus de maladies et de morts que la grippe pandémique (il y a eu notamment beaucoup plus de morts depuis la seconde guerre que pendant la pandémie de 18).

Des critiques de l'escalade dans le stockage de médicaments antiviraux ont aussi essayé de se faire entendre, en citant des revues de littérature n'ayant pas pu réunir de preuves en faveur de l'efficacité des inhibiteurs de la N dans la « grippe aviaire » ou des études rapportant des résistances croissantes de certaines souches de H5N1 HP à ces médicaments. Ces auteurs vont même parfois jusqu'à évoquer le fait qu'un *habile marketing* ait pu accompagné la quête d'un contrôle sur cette menace pandémique... Ces médicaments tant plébiscités en sont d'ailleurs devenus bien trop chers pour les pays les plus touchés.

Même l'OMS et certains de ses experts, aux intérêts douteux dit-on, ont parfois été remis en cause pour avoir augmenté la panique et supporter le gaspillage des investissements

dans de grands stocks de médicaments dont l'usage n'est pas clair ; au lieu de gérer cette *pandémie de panique iatrogénique* en tenant leur rôle d'institution ayant un mandat international pour intervenir dans le domaine de la santé et ainsi, aider les pays en développement pour leur permettre de gérer tous les types d'urgences, et pas seulement une hypothétique pandémie grippale.

Les alertes sanitaires semblent toutefois inhérentes à nos sociétés modernes et L. Bonneux et W. Van Damme suggèrent de ne pas se laisser distraire, notamment par le *fix rapide sponsorisé par l'industrie*, mais de faire plutôt usage de cette peur d'une pandémie grippale catastrophique pour : renforcer les services de santé et veiller à avoir une capacité suffisante pour des lits de soins aigus, a fortiori dans les pays en développement ; accroître la capacité des pays riches à produire des vaccins et augmenter la couverture vaccinale ; puis s'attaquer au large agenda des autres maladies que l'on peut prévenir et soigner dans le monde. [16]

Laissons « le dernier mot » à A. Nicoll du CDC européen :

*A la question le risque lié à la « grippe aviaire » et à la grippe pandémique a-t-il été exagéré ? La réponse est **oui et non** (...)*

*A la question est-ce que la prochaine pandémie sera due à un virus H5N1 ? La réponse est **nous ne savons pas**. Et la question de le déterminer a moins de valeur que de se préparer à une pandémie (...)*

*A la question, la prochaine pandémie sera-t-elle grave ? La réponse est **nous ne savons pas**. Elles ne sont pas standard. Quand une pandémie survient, le plus important est d'isoler le virus et de mener des études épidémiologiques précoces, rapides et focalisées pour déterminer le mode de transmission, les taux d'attaque selon l'âge et les taux de mortalité, afin de guider les contre-mesures. Antiviraux et surtout vaccins doivent être améliorés et planifiés mais des mesures également importantes et tout de suite disponibles telles que l'auto-isolation précoce, le lavage des mains, l'hygiène respiratoire, peuvent être de salutaires mesures de santé publique.*

Quoiqu'il en soit, en 2005, la plupart des autorités européennes et des politiques ont commencé à porter à ce sujet l'attention qu'il mérite et à investir dans le développement des ressources nécessaires aux contre-mesures. Souhaitons qu'avec le déclin inévitable de l'intérêt des médias pour ce sujet, ces autorités soutiendront l'investissement et les niveaux d'activité préparatoire. Certainement que le risque de pandémie ne va pas décliner. [100]

Une pandémie grippale est donc une éventualité. Le virus H5N1 est l'un des candidats potentiels pour cette éventualité, mais il semble que le risque lié à ce virus ait pu être exagéré pour diverses raisons.

Avant de discuter de tout cela, il nous semble intéressant de replacer cet "acte V" dans son contexte. En effet, dans le dernier quart du XXe siècle, s'est engagée une lutte contre les maladies infectieuses d'un genre nouveau, la lutte contre les zoonoses et autres maladies émergentes.

3 - LA GRIPPE, ZOONOSE EMERGENTE, A RISQUE, PARMIS D'AUTRES

A / Un point sur les zoonoses

1- Franchir la barrière d'espèce

a) Définitions

Le concept de zoonoses a fait l'objet de nombreuses définitions dont la plus classique, adoptée dans les années 1950, indique : *les zoonoses sont des maladies et/ou des infections qui se transmettent naturellement des animaux à l'homme et vice-versa*. Selon Barbara Dufour et Marc Savey cette définition est intéressante car elle se limite aux maladies transmissibles et exclut le bioterrorisme, mais elle soulève des difficultés d'interprétation ; c'est pourquoi plusieurs auteurs ont proposé une définition fondée sur celle des agents étiologiques des zoonoses : ce sont *des agents transmissibles (bactéries, virus, parasites ou prions) qui ne sont pas inféodés à un seul hôte et peuvent provoquer une infection ou infestation (avec ou sans maladie clinique) chez au moins deux espèces de vertébrés dont l'homme*. Cette définition serait plus conforme à la perception contemporaine des zoonoses qui englobe les maladies communes à l'homme et à l'animal (listériose, botulisme) et distingue parmi les maladies transmises à l'homme par des insectes, les zoonoses (fièvre jaune) de celles qui n'en sont pas (paludisme). [40]

Ce concept peut comprendre d'autres maladies si l'on se place, comme R. Bengis et al [10], du point de vue de la source, de l'origine animale de la maladie pour l'homme. Dans ce cas, le virus du SRAS et le virus Ebola, pour lesquels l'événement initiateur de l'épidémie est supposé être une transmission d'un virus de l'animal à l'homme, sont des agents de zoonoses ; de même, la grippe humaine A et le SIDA, dont les virus résulteraient d'une adaptation à l'homme de virus animaux, sont aussi des zoonoses, ce qui est contesté par la définition précédente. [10, 40]

Le concept de zoonose peut aussi être appréhendé selon le mode de transmission. Il existe des anthroozoonoses dont l'agent infectieux peut être transmis à l'homme directement (brucellose, rage), ou indirectement par des vecteurs (maladie de Lyme, virus west Nile) ou via une transmission cyclique souvent parasitaire, ou encore, à partir de l'environnement. [15, 40, 131]

Dernier point de vue : Les zoonoses les plus fréquentes de nos jours sont celles provoquées par des agents pathogènes ingérés, responsables de diarrhées (*Salmonella*, *Campylobacter*). En 2000, l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) a entrepris un processus de hiérarchisation des zoonoses non alimentaires afin de préciser les priorités et les moyens à mettre en oeuvre pour améliorer leur connaissance, leur prévention et enfin leur contrôle ; cette hiérarchisation prend en compte plusieurs paramètres, dont l'utilisation potentielle dans le cadre du bioterrorisme plus qu'une réelle incidence en France. [119]

Quel que soit le point de vue que l'on adopte, une chose est sûre : étant donné qu'en général les micro-organismes pathogènes n'affectent qu'un nombre restreint d'espèces voire une seule [131], dans chaque cas de zoonose, l'agent pathogène doit pouvoir « franchir la barrière d'espèce » à un moment ou l'autre. Pour cela il doit remplir plusieurs conditions, *un cahier des charges* [83, 131].

b) Phénomène biologique complexe

Cet obstacle somme toute salutaire se résume sous le nom de « barrière d'espèce », un concept simplificateur recouvrant en réalité une série complexe d'étapes dont le franchissement est nécessaire pour que s'effectue le passage entre les espèces. Chacune de ces étapes implique des interactions ligands-récepteurs dont la modification à l'adaptation requise est indispensable pour permettre le franchissement de l'étape considérée.

La barrière d'espèce est donc par essence multifactorielle. Il s'agit de plusieurs barrières en une :

- barrière physico-chimique : commune à toutes les espèces ; la température de l'hôte, par exemple,
- barrière moléculaire : dans son périple complexe lui permettant de coloniser une surface muqueuse, de l'envahir puis de diffuser dans l'hôte, le micro-organisme est amené à engager spécifiquement et avec une haute affinité une liaison avec un ou plusieurs récepteurs,
- barrière métabolique : certains micro-organismes peuvent dépendre très étroitement de facteurs tissulaires,
- barrières immunologiques innées et adaptatives.

La diversité des étapes et des facteurs impliqués souligne la complexité de cette barrière et explique les difficultés rencontrées en matière de modélisation, à tenter d'humaniser des animaux comme la souris pour les rendre sensibles à des agents infectieux humains.

Il existe en effet deux manières principales et complémentaires d'identifier et analyser « la barrière d'espèce » :

- définir chez la souris les éléments nécessaires à l'infection par un pathogène spécifiquement humain et construire sur ces bases une souris transgénique multiple humanisée, supposée reproduire les détails de la maladie humaine. Bien qu'une telle approche ait déjà permis d'identifier et de valider plusieurs éléments constituant la barrière homme-souris, un modèle murin transgénique reproduisant fidèlement les symptômes clinico-biologiques et mimant la physiopathologie et la réponse immunitaire retrouvée chez l'homme semble difficile à obtenir. [131]
- analyser précisément au niveau du pathogène et de l'hôte les éléments moléculaires et cellulaires qui ont (ou non) permis l'émergence, c'est à dire identifier les modifications génétiques cumulées qui ont permis le passage inter-espèce (ex: capacité à utiliser des récepteurs alternatifs au sein de la nouvelle espèce, évasion du système immunitaire par variation antigénique, etc. ...).

Les déterminants biologiques de cette transmission sont difficiles à appréhender dans leur ensemble comme on l'a vu avec l'étude de A/Ch/HK/97 H5N1. L'identification de ce virus létal comme le progéniteur direct des récents isolats H5N1 humains fournit une excellente opportunité d'étudier les facteurs requis pour qu'un virus franchisse la barrière d'espèce et devienne virulent chez l'homme [5]. Son étude a ainsi permis de définir un certain nombre de paramètres dont la résultante contribue à tracer les contours de la barrière d'espèce. [131]

Ainsi pour certains pathogènes humains, les bases moléculaires et cellulaires de la spécificité d'espèce ont été plus ou moins complètement élucidées. [83]

Mais si le terme de « barrière » frappe bien les esprits, il apparaît relativement réducteur, car le passage éventuel de « la barrière d'espèce » implique un changement complet, une reprogrammation du « cahier des charges », nécessaire à la réalisation de l'ensemble des événements. Ces changements peuvent survenir à l'occasion de mutations, voire chez certains virus d'échanges génétiques par recombinaison ou réassortiment, ou d'adaptation au fur et à mesure de l'évolution. [131]

Dans certains cas, sous la pression sélective dans le nouvel hôte, ces événements sélectionnés vont finalement amener à l'adaptation, temporaire ou définitive, au nouvel hôte, en l'occurrence l'humain. En effet, le passage de la barrière effectué, reste pour l'agent à être

efficacement transmis d'homme à homme, sans quoi l'épisode restera sans lendemain et avortera.

Le travail multidisciplinaire mentionné ci-dessus est important car il pourrait aussi permettre de comprendre pourquoi un passage d'espèce peut rester partiel et ne pas donner lieu à une véritable explosion épidémique, comme c'est actuellement le cas pour le virus influenza H5N1 de la grippe aviaire. [131]

Le virus influenza et l'histoire des pandémies et épidémies grippales illustrent l'interaction de facteurs qui limitent la transmission et l'établissement consécutif d'une infection, à de nouvelles espèces d'hôtes.

Les barrières d'espèces concernant la grippe peuvent être classées en interactions virus-hôtes survenant à l'intérieur des individus et en interactions hôte-hôte, aussi bien à l'intérieur, qu'entre les espèces.

La probabilité qu'un virus devienne endémique dans de nouvelles espèces-hôtes dépend de l'interaction de différents processus. Pour tout transfert d'espèces il doit y avoir des contacts suffisants entre donneur et receveur et suffisamment de compatibilité entre le virus et le nouvel hôte pour permettre la réplication et la possibilité de transmission aux autres membres de l'espèce receveuse. Si la transmission survient, la structure du réseau de contacts dans l'espèce receveuse, associée aux variations dans la transmission au sein de ce réseau sont critiques pour déterminer si le virus va persister ou mourir. [76]

L'évolution virale peut aider à surmonter les barrières d'espèces, principalement en affectant les interactions virus-hôtes ; cependant élaborer une capacité à maintenir la transmission dans une nouvelle espèce hôte représente un défi adaptatif majeur du fait d'un nombre souvent grand de mutations requises.

Ainsi, la relative rareté des sauts d'espèces réussis témoigne des adaptations complexes requises pour atteindre une transmission soutenue dans la nouvelle espèce. [76]

Cette transmission interhumaine efficace est liée à plusieurs éléments d'adaptation encore mal connus. [131]

c) Phénomène au centre du concept d'émergence des agents infectieux

A peu près 60 % des maladies infectieuses humaines sont ou ont été transmises par des hôtes animaux. [5]

La plupart des maladies infectieuses émergentes humaines sont nées de réservoirs animaux [76] : 75% des infections émergentes depuis les années quatre-vingt ont leur source dans la faune sauvage. [10]

Les agents pathogènes potentiellement zoonotiques sont extrêmement nombreux et le risque associé à cette pression zoonotique est encore amplifié par la grande plasticité génétique des microorganismes (ex : la grippe). [89]

Ceci place le franchissement de la barrière d'espèce au centre du concept d'émergence des agents infectieux [131] et donc, de la surveillance.

Grâce à l'étude de ce phénomène on a pu dégager des processus et facteurs qui conduisent à l'émergence ou la réémergence de zoonoses.

Les modèles de croissance et de consommation de la population humaine réduisent actuellement l'importance de nombreuses barrières géographiques, environnementales, ou comportementales qui limitent les contacts et les transmissions potentielles de virus entre espèces donneuses et receveuses, ainsi que la diffusion dans l'espèce receveuse :

- par exemple pour la « grippe aviaire », des facteurs entremêlés ont pu réduire certains obstacles à la transmission interspécifique de virus aviaires : augmentation massive de la production de volailles en Asie du sud-est, contacts étroits entre les volailles et l'avifaune aquatique, contacts dans les marchés d'animaux vivants, consommation de volailles crues, absence de précaution dans la préparation... sans négliger le rôle de modes naturels de diffusion puisque, notamment, la diffusion à l'Europe de l'ouest en 2005 du virus H5N1 semble être le fait d'une combinaison entre les oiseaux migrateurs sauvages et le marché des volailles et de leurs produits. [76]

A propos de la mise en cause des oiseaux migrateurs, faisons une petite digression avec François Moutou : *Il faut rappeler que les anatidés et, plus précisément le canard colvert, ancêtre de tous les canards domestiques, sont des gibiers recherchés et donc manipulés par l'homme, y compris dans leur milieu naturel, parfois élevés à des fins de lâchers cynégétiques et que, les canards sauvages se rapprochent volontiers de leurs congénères domestiques si on leur en donne l'occasion... Cela est particulièrement marqué en zones d'élevage de plein air de palmipèdes (étangs, mares), voire de poulet ou de dindes, mais aussi en ville, où souvent, des canards, des cygnes d'ornement sont appréciés sur les plans d'eau artificiels urbains et périurbains. Involontairement, ils jouent le rôle d'appelants, bien connu des chasseurs de gibier d'eau, et attirent aux passages*

migratoires leurs congénères sauvages. Dans les deux cas, on crée des conditions favorables de mélanges, ou d'échanges, de souches virales, entre oiseaux sauvages et domestiques, puis entre oiseaux et mammifères, dont l'homme. Inversement l'organisation actuelle de certains élevages de volailles de type industriel, relativement étanches envers le monde extérieur, rend peu probable le passage direct de virus ou d'agents infectieux de l'extérieur vers l'intérieur (mais favorise peut-être leur adaptation et/ou une acquisition de virulence et certainement leur diffusion, s'ils entrent et ne sont pas contrôlés). Il faudrait souligner une réelle contradiction entre d'un côté les mesures prises et les craintes liées aux oiseaux sauvages et de l'autre, les déplacements d'oiseaux par l'homme, ou les déplacements involontaires des vecteurs par toute sorte de moyens, à travers le monde, depuis déjà des siècles et de plus en plus actuellement. Le phénomène des invasions biologiques, présenté par Williamson est un vrai sujet d'actualité, souvent négligé, mais probablement beaucoup plus présent dans sa réalité et dans ses conséquences, y compris sanitaires, que les migrations des oiseaux. Nos systèmes de surveillance, actuels ou à venir, risquent de révéler d'abord les résultats des déplacements artificiels d'espèces et de maladies. En tant que mammifères nous avons probablement raison de nous méfier des virus dont les hôtes et les réservoirs naturels sont les oiseaux sauvages, autant que de nous-mêmes, en ce qui concerne les déplacements. La réalité biologique de ces virus pourrait prendre de l'importance. [94]

Plus généralement, d'autres facteurs d'émergence de zoonose sont repérés (cette liste n'étant pas exhaustive) :

- L'expansion des populations humaines (déforestation [83]) et leur besoin de se nourrir.
- L'augmentation des contacts avec les animaux sauvages et leurs produits (contact accru par la déforestation, le rapprochement des habitations, loisirs..., exposition professionnelle [131]).
- Les changements de l'écosystème de nature anthropogéniques (déforestation, etc...), avec des influences climatiques et géographiques sur les pathogènes et les vecteurs (introduction dans une nouvelle zone géographique [179] : les changements climatiques modifient les trajets des mammifères, oiseaux voire insectes migrateurs qui transportent des agents pathogènes [15] ; diminution des prédateurs ; augmentation ou diminution de l'hôte animal [49]).
- L'augmentation des mouvements d'animaux et de produits animaux organisés (ou provoqués en ce qui concerne les animaux/déforestation) par l'homme. Le système de

consommation actuelle augmente sans cesse notre dépendance envers des produits venus de loin ; s'ajoute à cela l'augmentation de l'attrait pour les produits et les animaux domestiques exotiques [15] [83].

- L'entrée de microbes associés à la faune sauvage dans des systèmes agricoles basés sur l'élevage intensif.
- Elevage intensif d'espèces primitivement sauvages.
- Fréquence et rapidité croissante des voyages locaux et internationaux.
- Changements des microbes eux-mêmes ou de leur spectre d'hôtes.
- Amélioration du diagnostic et des techniques épidémiologiques, entraînant la détection récente d'agent existant ou nouveau. Les maladies émergentes sont très fréquemment des zoonoses du simple fait que les événements infectieux présentant un danger pour l'homme sont très surveillés [89].
- Vaccins vivants et xénogreffes (des améliorations ont été apportées depuis la mise en évidence de cette possibilité) [83].

[10]

2- Histoires des zoonoses

* Il est fort probable que même si nos plus lointains ancêtres ne craignaient pas que les autres animaux leur transmettent les agents de maladies infectieuses ou parasitaires, ce phénomène se soit produit tout au long de l'histoire de l'humanité, au fil des variations climatiques, des migrations et des changements de mode de vie qui ont jalonné l'évolution humaine. [105]

Ainsi les humains, qui sont présumés avoir eu leurs origines sous des climats tropicaux, ont certainement été affectés par les mêmes maladies parasitaires que les autres primates de ces régions. [132]

Selon le concept de « pathocénose » défini par Mirko Grmek pour exprimer l'interdépendance complexe de toutes les maladies présentes dans une population, s'il faut bien, en premier lieu, établir les relations des maladies contemporaines d'une époque historique précise, il est nécessaire de suivre également leurs changements dans le temps.

Ce qui amène à la notion de « dynamique de la pathocénose » avec deux phases plus marquantes : d'une part, les périodes d'équilibre de la pathocénose et d'autre part, les périodes de bouleversement telles que : la révolution agricole du néolithique, les débuts de

l'urbanisation, les périodes des grandes migrations, l'expansion coloniale, la révolution industrielle... [58]

Il est probable que ces périodes de bouleversement aient conduit à l'émergence ou à la réémergence, ainsi qu'à l'extinction de pathologies, dont les zoonoses.

Ceci rejoint la notion de « transition épidémique », développée par Norbert Gualde. Ce dernier distingue dans l'histoire de l'humanité quatre transitions épidémiques, dont la première accompagne l'entrée dans la période néolithique : *premier grand bouleversement écologique d'origine anthropique avec l'apparition des agriculteurs qui ont initié la sédentarisation des « chasseurs-cueilleurs », augmentant la population humaine, redistribuant les territoires de diverses espèces de plantes et d'animaux tout en les sélectionnant artificiellement (...) la culture agricole allait modifier la nature et ouvrir la voie aux facteurs humains des épidémies (...) domestication des plantes (...) puis (...) domestication animale (...). Nous pouvons imaginer comment vivaient les premiers agriculteurs : partageant leur « demeure » avec leurs animaux domestiques au milieu de déchets divers, consommant une nourriture souvent contaminée et une eau souillée. Ces hommes du Néolithique ont souffert de nombreuses maladies infectieuses dont attestent les séquelles anatomiques découvertes sur les squelettes (...) traces de staphylococcies, tuberculose, lèpre, syphilis (...).*

On pense qu'ils ont contracté nombre de graves maladies infectieuses à partir des animaux, des suites de leur domestication. Parmi elles : la variole, la diphtérie, la peste, la tuberculose, la lèpre...

Ceci est également argumenté par le fait que l'on trouve pour ces maladies, et beaucoup d'autres, un équivalent microbien chez les animaux domestiques.

Les chasseurs-cueilleurs avaient probablement déjà contracté des pathogènes animaux, mais pour une raison de masse critique de peuplement, n'avaient pas dû connaître d'épidémie. Avec la révolution agricole, des groupes d'individus beaucoup plus nombreux qu'auparavant vont permettre à beaucoup de germes de s'adapter définitivement à l'homme, car pour se maintenir, ces germes privés de leur réservoir animal, vont pouvoir circuler sur un mode épidémique. Les groupes ont atteint une taille qui peut supporter une transmission persistante de micro-organismes infectieux de personne à personne et les humains deviennent finalement les réservoirs établis de nombreux agents [132].

Les problèmes d'irrigations rencontrés par ces premiers agriculteurs, ainsi que le besoin d'espace, ont connus des solutions ayant certainement favorisé le développement d'autres agents infectieux pour eux. [59]

* En ce qui concerne l'histoire connue des zoonoses, elle remonte pour certaines d'entre-elles, à la plus haute antiquité.

Parmi les maladies rapportées avant le XXème siècle, plusieurs avaient été en effet suffisamment bien décrites pour être identifiées en leur temps avec une quasi certitude, comme des zoonoses ; elles sont encore présentes de nos jours :

- La rage : les maladies humaine et animale ont été rapportées, semble-t-il, dix-huit siècles avant J-C dans des textes babyloniens et, le danger de la morsure des chiens était bien associé à l'existence d'un « virus » au sens de poison, dans la gueule de l'animal enragé ; la transmission possible à l'homme de la rage du chien a été affirmée durant toute l'antiquité romaine.
- La fièvre charbonneuse : bien qu'elle ait été reconnue tardivement comme une entité morbide bien définie chez l'animal, la transmissibilité à l'homme le fut dès l'antiquité, mais ignorée par la suite.
- La morve : affection connue plusieurs siècles avant notre ère, dont le caractère contagieux entre les chevaux fut admis dès le IVème siècle mais la possibilité d'une transmission du cheval à l'homme, âprement discutée jusqu'au XIXème.
- La tuberculose : le caractère zoonotique de la maladie animale a été reconnu au XIXème siècle mais le danger de la consommation des produits issus d'animaux tuberculeux aurait déjà été signalé dans le talmud.
- La peste humaine : certains peuples d'Asie auraient fait depuis des siècles la relation entre la mortalité qu'ils observaient chez certains rongeurs et la survenue d'une épidémie de peste humaine.

Des mesures de prophylaxie sanitaires ont été édictées très tôt pour certaines, par exemple, l'antiquité pour la rage, parfois oubliées pour longtemps et, réellement remises au goût du jour quand la notion de contagiosité fut admise. Quant aux mesures de prophylaxie médicale, elles ne furent mises en place qu'avec la connaissance des micro-organismes en cause et, compte tenu de leurs inconvénients, sont réduites aujourd'hui au minimum. [14, 15]

De tous temps, le succès de ces mesures a dépendu de l'étude clinique et épidémiologique correcte de ces zoonoses.

* Aujourd'hui encore le succès de la surveillance, du contrôle et de l'éradication éventuelle d'une maladie animale émergente, dépend de ces mêmes études.

Toutefois, les zoonoses existantes sont très nombreuses et très diverses, tant par leur agent pathogène que par leur mode de transmission ou leurs hôtes. Par ailleurs les vertébrés, dont l'homme, peuvent être tour à tour, en fonction des cycles, hôte réservoir, incident ou messenger et, à cette diversité des cycles zoonotiques correspond une grande diversité des mesures de lutte possibles ; cette lutte nécessite donc de bien étudier le cycle zoonotique.

Le cas des virus influenza aviaires illustre certaines difficultés rencontrées dans ce cadre : la lutte contre le réservoir d'une zoonose est un moyen d'action très performant puisqu'en amont de la contamination humaine mais si le réservoir prépondérant est une espèce sauvage, il est le plus souvent difficile de lutter efficacement.

D'autre part, les modalités de lutte contre les zoonoses n'échappent pas aux contraintes de faisabilité (économique, écologique et humaine) rencontrées pour toutes les autres maladies (confer problème de lutte contre la « peste aviaire » en Asie, ou en Egypte). [40, 89]

Certaines zoonoses donnent l'impression d'être en voie de maîtrise dans les pays industrialisés : brucellose, tuberculose, rage ; mais il y a des indices de possibilités de réémergence.

Il existe un grand nombre d'autres zoonoses, dont une centaine sont considérées comme « majeures » ; seulement un petit nombre sont pratiquement vaincues : peste humaine, morve, fièvre charbonneuse... à noter que les agents de ces deux dernières maladies ont, par le passé, comme l'agent de la tularémie, servi (ou été étudiés) comme des armes biologiques, les germes zoonotiques pouvant permettre dans ce domaine, de faire d'une pierre deux coups. [15]

* Quoiqu'il en soit, aujourd'hui, il faut lutter et, le plus tôt possible, réaliser les enquêtes épidémiologiques ainsi que l'évaluation de la capacité de cette maladie à affecter la santé publique, et ce, même si son caractère zoonotique n'est pas avéré. [14]

Car il semble que la fréquence des événements d'émergence dans l'espèce humaine de pathogènes à partir d'un pool zoonotique, s'accroît. Les animaux sont eux aussi frappés par des infections nouvelles. [131]

Certains pensent que le problème de l'émergence régulière de nouvelles zoonoses est bien réel ; le phénomène tendrait même à prendre de l'importance : sur 176 zoonoses recensées par l'Office International des Epizooties (OIE), 28 sont apparues depuis les années 1970, au nombre desquelles la maladie de Lyme et la fièvre Ebola.

Alors que d'autres mettent en avant que ces affections sont d'autant mieux détectées

qu'elles surviennent dans des zones géographiques disposant d'une infrastructure scientifique développée. [14, 89]

Fin du XXème, début du XXIème, tout le monde est d'accord pour dire que l'homme est finalement une espèce animale parmi d'autres et que, l'inverse étant vrai aussi, les autres animaux jouent un rôle essentiel dans l'apparition et l'évolution de nombreuses maladies humaines. Ceci nécessite que médecines humaine et animale cheminent ensemble et qu'au niveau international, il y ait une collaboration de l'OMS et de l'OIE pour la surveillance de ces phénomènes. Ce sentiment est devenu encore plus prégnant suite à la reconnaissance de l'expansion de l'épizootie de « grippe aviaire » à virus H5N1 HP.

Ainsi les conclusions d'un rapport de l'académie des sciences de 2006, fondées sur la notion qu'il y aura toujours des maladies infectieuses et que les zoonoses jouent, et joueront un rôle croissant dans l'émergence des infections humaines, proposent de relever le défi que pose ces maladies... Elles soulignent que cette ambition nécessite de mobiliser des ressources financières, humaines et technologiques sans précédent, au service d'une recherche multidisciplinaire en biologie (au sens large), en épidémiologie, en sciences sociales et humaines et, en économie de la santé. Un tel effort est, selon les rédacteurs, seul garant de l'acquisition des connaissances indispensables à la maîtrise des maladies infectieuses. Mais, ainsi que le souligne le rapport, son succès suppose que soient remplies plusieurs conditions : une collaboration entre une recherche académique de haut niveau et la recherche industrielle ; une meilleure coordination des systèmes nationaux et transnationaux de veille, d'alerte et d'intervention ; une prise de conscience de la nécessité d'intégrer l'ensemble de la pathologie humaine et animale dans un concept global de recherche et d'enseignement et une meilleure éducation de la population, lui permettant de mieux connaître, comprendre et maîtriser le risque infectieux.

Car le défi en question est : (...) *assurer la transition de l'approche réactive actuelle vers une approche anticipatoire et proactive de la maîtrise des zoonoses émergentes ou ré-émergentes* (...) ... [105, 120]

C'est ainsi que, pour tenter d'éradiquer, voire contenir ces maladies, l'on étudie les bases moléculaires du franchissement de la barrière d'espèce, espérant ainsi avoir des capacités de détection de plus en plus précoces. [76]

B / L'émergence

* Si franchir la barrière d'espèce est au centre du concept d'émergence, ce concept recouvre aussi d'autres aspects.

Et si l'on pressent bien que la notion de maladie émergente fait référence à un phénomène aussi vieux que le monde, elle a connu plusieurs réactualisations au XXème siècle.

Emerger vient du latin *emergere* « sortir de, apparaître », verbe auquel répond le nom d'action *emersus*, d'où le français « émergence », antonymie d'immersion.

Le nom émergence est attesté en 1720 comme un terme d'optique (émergence d'un rayon), puis en anatomie (émergence d'un nerf), en géologie et enfin, au XXème siècle, en biologie et en philosophie des sciences, pour désigner la mise en évidence d'un phénomène ou l'apparition d'un concept nouveau, dans des conditions qui ne le laissaient pas prévoir.

La théorie de l'émergence en philosophie des sciences fait appel à des notions de changement d'états ou de niveaux, de causalité, d'organisation ; un niveau émergent ne peut être déduit de niveaux plus bas, ni réduit à ces constituants ; il existe des interrelations, entre constituants du même niveau et de niveaux différents et, avec des systèmes extérieurs ; une démarche scientifique appliquée à l'émergence nécessite donc le recours à la modélisation.

Dans le cadre des maladies infectieuses, un état épidémiologique initial préexiste, connu ou non, et pour que la maladie émerge il faut qu'un autre état apparaisse. Plusieurs facteurs plus ou moins associés sont à l'origine de l'émergence d'une maladie, qui s'accompagnera ou non d'une émergence sociale.

Les facteurs concourant à une émergence sociale sont : pas ou peu d'interprétations étiologiques ni de théories fonctionnelles, contexte inconnu, notion de transmissibilité, pronostic supposé grave quelque soit sa réalité, inefficacité thérapeutique et des systèmes de soins, enjeux de la maladie pour la communauté et, nécessité d'une gestion sociale du risque éventuel. [49]

* L'histoire des maladies infectieuses affectant l'humanité est riche de phénomènes émergents. Nous avons évoqué l'émergence de zoonoses au Néolithique ; après le Néolithique, la dissémination des maladies infectieuses s'intensifia à mesure que les civilisations progressèrent. Les caravanes de commerçants transportaient de nouveaux pathogènes dans des populations susceptibles et qui ne se doutaient de rien. Les explorateurs

et plus tard, les armées conquérantes amenèrent des micro-organismes infectieux sur les nouveaux continents. Des rats clandestins et autres vermines dans les cales des bateaux gagnèrent la terre par les amarres lorsque les navires se mettaient à quai, apportant puces, poux et pathogènes mortels dans un nouveau monde. Ainsi des épidémies sporadiques de



peste, variole, typhus et rougeole ravagèrent des villes, décimèrent des armées et modifièrent le cours de l'histoire. [132]

Invasion coloniale
de Diego Rivera.

In : ARMELAGOS G. Des réseaux planétaires pour les microbes. La Recherche.

Pendant des siècles, ces épisodes furent vécus avec d'autant plus de peur et d'appréhension que les connaissances sur la nature des germes en cause, les modes de prévention et les traitements restèrent rudimentaires.

* Puis vinrent Edward Jenner et la prévention de la variole, L. Pasteur et la vaccination contre le choléra des poules, le charbon et la rage, prémisses de la microbiologie et de l'immunologie [141]. Les réservoirs de micro-organismes ainsi que leurs cycles de vie furent identifiés ; l'épidémiologie et l'histoire naturelle de nombreuses maladies infectieuses furent décrites et des mesures de contrôle initiées avec succès. Des programmes de traitement de l'eau, de contrôle des vecteurs et de réduction des rongeurs suivirent. [132]

Enfin en 1930, Alexander Flemming et ses moisissures, bientôt sources d'innombrables antibiotiques [141], qui ont conduit le corps médical à considérer que, sauf cas particulier, le traitement des infections bactériennes ne posait plus de difficultés. [113]

Des programmes de vaccinations furent mis au point. [19]

Collectivement ces mesures de contrôle diminuèrent considérablement l'incidence, la prévalence et le taux de mortalité de nombreuses maladies infectieuses [132], principalement dans les pays développés, où l'on constata que le traitement des infections bactériennes par les antibiotiques faisait augmenter l'espérance de vie de 6 à 7 ans. [113]

La poursuite du développement de l'épidémiologie, aidée par la nouvelle discipline des bio-statistiques, fut d'une aide précieuse [49]. On lança de grandes campagnes de vaccination visant l'éradication de certaines maladies infectieuses (variole, poliomyélite...). [141]

Le programme élargi de vaccinations fut débuté en 1974 afin de réduire la mortalité infantile dans le monde. [19]

Ainsi en quelques décennies, l'homme crut avoir tourné la page de ses peurs et des épidémies incontrôlables.

* Certes, tout n'était pas résolu.

- Le cancer résistait et devenait dès le début du XXème siècle une préoccupation réelle dans les pays industrialisés ; mais on identifia rapidement des agents physiques et chimiques responsables ; on pensa donc qu'en les éradiquant et, avec l'aide des progrès de la science, on s'en débarrasserait bientôt. [141]

- Le phénomène de résistance des bactéries aux antibiotiques était connu avant l'utilisation thérapeutique de la pénicilline : en 1942, en milieu hospitalier, 90 à 95 % des souches de staphylocoques dorés étaient sensibles à la pénicilline d'origine naturelle ; après cinq ans d'utilisation, 50 à 60 % des souches étaient devenues résistantes. Mais jusqu'au milieu des années 1980, on considérait la résistance limitée au milieu hospitalier et à certains germes et l'on ne s'en préoccupait pas trop car les nouveaux antibiotiques permettaient généralement de vaincre ces bactéries. A tel point que dans les années 1980, certains laboratoires abandonnent toute recherche dans ce domaine. [113]

- En 1967, à Marburg en Allemagne, 32 personnes employées d'une société pharmaceutique, qui avaient été en contact avec une cargaison de singes provenant d'Ouganda, tombèrent malades et 7 moururent ; l'agent responsable fut identifié après trois mois : un virus jusqu'ici inconnu de forme filamenteuse, que l'on appela Marburg et dont le syndrome fut classé parmi les fièvres hémorragiques.

En 1969 à Lassa au Nigéria, une sage-femme missionnaire américaine, atteinte d'un syndrome infectieux et hémorragique grave, fut évacuée dans la ville voisine de Jos où elle

décéda le lendemain ; elle y contamina 2 autres religieuses américaines dont l'une mourut rapidement. L'autre fut rapatriée aux Etats-Unis et guérit ; les prélèvements mirent en évidence un arénavirus responsable d'infection chronique chez un rongeur et furent à l'origine de deux contaminations de laboratoires dont une mortelle (événement qui contribua à la

conception des laboratoires P4). Un an plus tard, une grave épidémie éclatait dans l'hôpital de Jos.



Dans le laboratoire P4 créé par la fondation Mérieux à Lyon, on ne plaisante pas ! Il s'agit ici de manipuler les plus dangereux des agents biologiques, comme le virus d'Ebola, que la secte Aum a tenté de se procurer au Zaïre. © Raphaël Collard/Rémi Bénély/Caméra

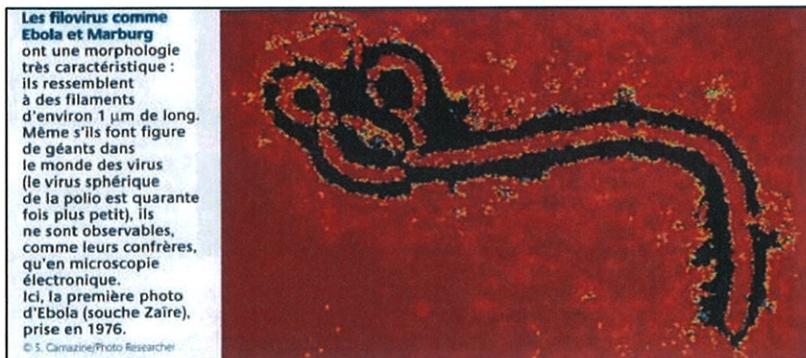
Laboratoire P4. In : POSTEL-VINAY O. Le dossier du bioterrorisme. La Recherche.

En 1976, au Zaïre, à l'hôpital de Yambuku, au bord de la rivière Ebola, 280 personnes moururent de fièvre hémorragique causée par un autre virus filamenteux jusqu'alors inconnu.

Presque en même temps une vague causée par un autre sous-type de ce même virus secoua le Soudan...

Première photo en microscopie électronique du virus Ebola.

In : BECKER S. Ebola : la riposte s'organise. La Recherche



Les filovirus comme Ebola et Marburg ont une morphologie très caractéristique : ils ressemblent à des filaments d'environ 1 µm de long. Même s'ils font figure de géants dans le monde des virus (le virus sphérique de la polio est quarante fois plus petit), ils ne sont observables, comme leurs confrères, qu'en microscopie électronique. Ici, la première photo d'Ebola (souche Zaïre), prise en 1976. © S. Camazine/Photo Recherche

Mais ces épisodes lointains n'étaient-ils pas le reflet de la nécessité d'aider les pays du tiers-monde ? [8, 12, 141]

- Il y avait bien aussi ces affections de l'esprit aussi mystérieuses qu'invalidantes, dont certaines très graves, telle la schizophrénie et d'autres moins, les angoisses, aboutissant à une consommation croissante de psychotropes dans les pays développés. [141]

- Des pathologies dégénératives telles les démences Alzheimer y faisaient de plus en plus de victimes bien portantes ; qui régressent mentalement, petit à petit, inexorablement, pour atteindre un stade végétatif et agoniser, pendant parfois de longs mois ou années.

- La mortalité liée aux maladies infectieuses restait extraordinairement élevée dans les pays aux conditions socio-économiques précaires, où l'explosion démographique entraînait de profonds changements de comportements et d'environnement. [12]

- On découvrait de nouvelles pathologies bactériennes, ou dans certains cas, l'agent jusqu'ici inconnu de maladies plus anciennes (maladie du légionnaire, maladie de Lyme). [27, 113]

Malgré tout, un vent d'optimisme continue donc de souffler avec, notamment, l'annonce par l'OMS en 1979 de l'éradication de la variole (dernier cas en 1977), vaincue par une campagne de vaccination systématique qui a duré dix ans. [12, 158]

On parle alors de déclin des maladies transmissibles. [158]

* Arrivent 1981 et la publication, dans le bulletin hebdomadaire du CDC d'Atlanta, de 5 cas de pneumopathie atypique, provoquée par un parasite habituellement inoffensif pour l'homme, *Pneumocystis Carnii*. Les cinq hommes, tous homosexuels, souffrent d'un grave syndrome d'immunodépression lié à l'abaissement notable du nombre de lymphocytes circulants.

Cette nouvelle passe quasiment inaperçue, mais elle marque selon Pierre Tambourin, une date décisive ; celle où le monde occidental réalise que son combat contre les maladies infectieuses n'est pas achevé...

Il ajoute : *lorsque l'on a dû admettre que l'on se trouvait face à une nouvelle épidémie, connaissant une rapide extension mondiale qui n'épargnait pas les pays industrialisés [12], nos certitudes vacillèrent, nos doutes et nos angoisses réapparurent (...) avec leur cortège de comportements indignes.* [141]

Au milieu des années 1980, des bactéries multi-résistantes apparaissent et se disséminent hors des hôpitaux ; on découvre que les bactéries peuvent s'échanger les

informations génétiques de cette résistance de diverses façons.

Ainsi, au cours des années 1980, les entérocoques, bactéries précédemment faciles à éliminer car sensibles à la quasi-totalité des antibiotiques, ont présenté des souches multi-résistantes, devenues progressivement sensibles à un seul antibiotique, de dernier recours : la vancomycine. Malheureusement l'utilisation massive de cet antibiotique dans certains hôpitaux américains a finalement sélectionné des souches insensibles à tous les antibiotiques disponibles. Cette épidémie d'entérocoques multi-résistants s'est étendue inexorablement faisant redouter un transfert de cette résistance aux staphylocoques, bien plus virulents.

La mauvaise utilisation et le non respect de la prescription sont aussi responsables de l'apparition de souches résistantes (pneumocoques/beta-lactamines et macrolides) et de multi-résistances (tuberculose aux Etats-Unis [132]).

Les patients immunodéprimés deviennent des réservoirs de bactéries résistantes.

Un laisser-aller dans les conditions d'hygiène hospitalière permet une dispersion de ces agents.

La pratique d'addition d'antibiotiques à la nourriture animale, pour en favoriser la croissance et donc la production de viande, participe aussi à l'émergence de résistances microbiennes.

Après une période de confiance aveugle dans les antibiotiques, force est alors d'admettre la dissémination rapide des bactéries résistantes aux antibiotiques, phénomène ancien que l'on n'a pas voulu voir. [113]

La « révolution culturelle » du SIDA a coïncidé avec d'extraordinaires progrès techniques appliqués aux agents infectieux, notamment, en biologie moléculaire.

Ceci a permis de découvrir de nombreux virus inconnus car se répliquant mal in vitro, tels que les virus C, E et F des hépatites, les hantavirus, le virus herpès du sarcome de Kaposi, mais aussi de découvrir l'origine virale de certains cancers ; ainsi que des virus sans pouvoir pathogène apparent (bornavirus). [12]

Cette situation n'est pas sans rappeler ce qui se passa dans les premiers jours de l'application des méthodes de cultures cellulaires pour isoler les virus. Ainsi en 1956, se tenait une conférence historique à l'Académie des sciences de New York, intitulée « Virus en quête de maladies » ; Cependant à l'époque on pouvait entendre : *Ces années-ci, l'isolation d'un nouvel agent viral est progressivement passée d'une excitante prouesse technique de premier ordre à une occurrence banale presque exaspérante.*

Trente cinq ans plus tard, témoignant de l'inquiétude naissante, E. Kilbourne dit : (...) *de nouveaux virus continuent d'émerger soit tels des envahisseurs issus des animaux sauvages au sein de notre environnement de plus en plus perturbé, soit venus de l'intérieur de nous-mêmes, à mesure que la pratique médicale moderne « leads to the sharing of our neighbor's blood and tissues ».* [74]

Des agents infectieux d'une nature nouvelle, les prions ou « protéines infectieuses » ont aussi été caractérisés et leur rôle dans certaines maladies dégénératives du système nerveux, notamment la maladie de Creutzfeld-Jakob, établi.

Les nouveaux outils moléculaires ont également permis d'approcher les mécanismes moléculaires de la variabilité génétique des agents pathogènes et leur phylogénie, permettant entre autre, de réaliser le danger représenté par les zoonoses et la multitude d'agents zoonotiques.

Selon Patrick Berche, à cette époque, *un nouveau regard a été porté sur ce qu'est une maladie infectieuse et des questions fondamentales ont été posées : quelle est l'origine des virus nouveaux ou des agents infectieux inconnus ? Comment évoluent-ils ? Quelle est la signification des maladies infectieuses en regard de l'Evolution ?*

* Va alors commencer la lutte.

- On s'attache à rechercher quels sont les **facteurs d'émergence**. (on rejoint ici ce qui a été dit sur les zoonoses).

En tête de liste figure des changements écologiques et comportementaux rapprochant les êtres humains de réservoirs animaux jusqu'ici peu accessibles. C'est le cas pour l'origine de maladies telles les fièvres hémorragiques à arbovirus, filovirus et hantavirus, le SIDA. Des contacts passés ont dû engendrer des cas sporadiques passés inaperçus ; mais aujourd'hui, ils déclenchent des épidémies en raison de l'amplification des modes de transmission liés à la surpopulation (voie sexuelle, aérosols...), à l'environnement pollué (diarrées virales transmises par l'eau), à des techniques médicales (la transfusion, les seringues non stérilisées : Lassa, hépatite C en Egypte), ou encore à certains comportements (partage de seringues entre drogués). [12]

Citons d'autres conditions favorables à un rapprochement homme/animal :

° Défense du milieu naturel avec la protection d'espèces animales.

- ° Contact plus étroit avec la nature et développement du tourisme rural ou de l'écotourisme.
- ° Densification des résidences secondaires.
- ° Développement considérable de la gent canine et féline en milieu urbain (la France, par exemple, est un pays zoophile, avec 8 millions de chiens et 8,7 millions de chats).
- ° Retour à des modes d'élevages en plein air [131].

Citons également d'autres facteurs pointés du doigt : érosion de la biodiversité, urbanisation croissante, mouvements de population à cause de guerres, famines et autres désastres d'origine humaine ou naturelle, manque d'hygiène, culture cellulaire [49].

De plus, à tout moment ces « maladies nouvelles » peuvent être propagées à travers le monde par les voyages aériens. [13]

Ainsi, nous vivons d'après N. Gualde, avec l'ère de la globalisation, une *quatrième transition* épidémique où l'amplification considérable des échanges de biens, d'animaux et des déplacements humains, a très largement favorisé la dispersion des maladies infectieuses. Les relations entre pandémie et globalisation sont particulièrement bien illustrées par le SIDA.

A noter que pour lui, la « grippe espagnole », modèle d'éruption microbienne plus explosif, fut en son temps déjà une pandémie globalisante.

Associée aux technologies modernes, la globalisation permet aux microbes d'aller plus loin et plus vite. Ceci rend plus que jamais notre relation avec les microbes dangereux, instable, chaotique. [59]

- Côté scientifiques, certains s'inquiètent et cherchent à **sensibiliser leurs collègues**.

Le concept moderne d'infection émergente a été formulé en 1989 par Stephen Morse lors d'une conférence consacrée aux virus étant apparus sous formes épidémiques plus ou moins récemment, le virus du SIDA y étant cité en exemple type. [27]

On constate une augmentation nette des publications sur le sujet, avec une extension aux microbes en général, après 1993. [49]

En 1995 est lancé un nouveau journal médical, *Emerging Infectious Diseases* (EID), publié par les CDC ; D. Satcher dans l'éditorial du 1^{er} numéro de janvier-mars 1995 explique : *De nombreuses maladies infectieuses ont persisté et ont montré une remarquable capacité à ré-émerger après de longues périodes de stabilité.*

(...) nous devons être conscients de la tendance cyclique des maladies. Une revue attentive des tendances des maladies infectieuses montre un équilibre fragile entre les humains et les

micro-organismes infectieux. Les maladies infectieuses sont toujours largement endémiques et conservent un important réservoir d'agents ayant le potentiel pour disséminer rapidement et largement (...) En dépit d'un siècle de progrès scientifiques, les maladies infectieuses restent cause d'énormes souffrances humaines, de réduction de ressources peu abondantes, d'entraves au développement social et économique et contribuent à l'instabilité globale. La possibilité d'une plus large dissémination encore, surgit comme une menace continue (...) En 1995, le virus du SIDA se propage à une vitesse qui n'aurait pu être imaginée dans les temps médiévaux (...). [132]

- Cette prise de conscience accompagne **un autre changement des mentalités.**

Il est intéressant de noter que l'on a clairement pointé du doigt, dès 1987, une érosion de l'infrastructure de santé publique parmi les facteurs principaux contribuant à l'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses. [49, 89, 132]

A partir du début des années 1990, les progrès de la médecine associés à l'augmentation des informations disponibles sur les maladies, notamment via internet, ont modifié les exigences de santé des pays industrialisés ; l'évolution de ces exigences n'est pas un phénomène récent [39], mais il s'agit là d'un tournant marqué.

Les problèmes soulevés par les maladies infectieuses sont de plus en plus médiatisés.

Ils vont surgir violemment sur la scène politique avec par exemple, en France, « l'affaire du sang contaminé » et « la crise de la vache folle ».

Une lutte contre les maladies infectieuses émergentes va désormais pouvoir s'organiser, les décideurs politiques étant d'autant plus intéressés que le retentissement économique d'une épidémie sur une région peut être dramatique. [49]

- **Organisation de la lutte.**

En partenariat avec de nombreuses organisations publiques et privées aux Etats-Unis et ailleurs, les CDC vont alors développer un plan stratégique pour combattre les menaces microbiennes émergentes pour la santé. Les pierres d'angle de cette stratégie sont : surveillance basée sur les analyses de laboratoire de façon à améliorer la capacité de réponse aux menaces urgentes pour la santé, meilleures communications en réseaux et amélioration des infrastructures de santé publique.

Le nouveau journal EID doit servir de forum pour échanger de l'information sur : les tendances naissantes dans le domaine des maladies infectieuses ; les analyses des facteurs

contribuant à cette émergence de maladies ; le développement et la mise en oeuvre de mesures préventives... Il doit aussi servir à attirer l'attention du monde entier sur les infections émergentes. De façon à promouvoir les échanges à travers le réseau électronique global, il sera disponible sous forme papier et électronique.

Les maladies infectieuses doivent être regardées comme un des composants d'une écologie globale, dynamique et complexe, qui est façonnée et polie par des changements technologiques, sociétaux, économiques, environnementaux et démographiques, sans oublier les changements et adaptations microbiens.

On parle également de s'aider de la science du comportement afin d'aider les populations à changer de style de vie pour prévenir la maladie, d'interdisciplinarité **et surtout d'urgence**, car on remarque une tendance extrêmement dynamique à l'émergence. [132]

Depuis longtemps on redoute la grippe ; en 1992 elle est repérée comme le prototype de l'infection émergente. Bien qu'elle ait été reconnue dans les données historiques les plus anciennes, de part le potentiel de mutation très important de ses virus, elle représente encore une formidable menace pour la santé. Elle présente de plus dans le monde actuel, un potentiel de diffusion et de morbidité accru.

A tel point que le gouvernement des Etats-Unis a réactivé l'*Interagency Group for Influenza Pandemic Preparedness*. [55]

Progressivement va se développer l'idée que la lutte contre les maladies infectieuses émergentes, qui rejoint en cela la lutte contre les zoonoses émergentes, ne doit pas s'arrêter à *attendre qu'une pandémie se déclare* mais qu'il faut créer de nouveaux moyens pour arrêter les épidémies avant qu'elles n'arrivent, ou au moins préparer leur arrivée. [49]

La première alerte à la « grippe aviaire » et sa gestion en 1997 sont alors considérées comme l'illustration du fait que de telles stratégies sont nécessaires et payantes.

- Cependant, on se heurte à l'**impossibilité de tout anticiper et surveiller**, donc à la difficulté de choisir ce qui doit l'être. Ainsi le concept de maladies émergentes est l'objet de multiples remaniements.

Les définitions des organismes de santé publique englobent souvent toutes les *maladies nouvelles*, sans distinction entre des pathogènes nouvellement découverts sans risque augmenté (par exemple maladie de Whipple et *Tropherima Wipplei*), les maladies à risques faibles mais fortement médiatisées (nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jakob (nv-MCJ)), les maladies sans risque augmenté mais à déclaration obligatoire (listériose)

et les maladies à risque croissant. [49] [168]

Certains se proposent de définir *les maladies à risque émergent*, en faisant reposer la notion d'un risque émergent sur la notion de seuil de révélation.

A la différence d'un seuil épidémique celui-ci ne dépend pas uniquement de l'incidence, mais de l'intrication du poids des symptômes et du nombre de cas observables. Si les symptômes sont forts, soit du fait d'un risque réel, soit du fait d'un risque plus subjectif pour la population comme pour le nv-MCJ, il suffit de quelques cas pour que le seuil soit dépassé.

Ainsi l'importance relative du risque dans une population donnée et l'évolution des besoins de santé de la population sont deux facteurs primordiaux dans l'émergence d'une maladie, à côté de la définition épidémiologique.

Pour aider une décision de santé publique peuvent être conçus ensuite des niveaux de risque, des échelles d'émergence en s'aidant de modèles statistiques.

De ce point de vue, qui va avec la volonté de rechercher des pré-alertes, de faire de l'épidémio-vigilance, ce qui est en jeu n'est plus un seuil épidémique, mais un seuil de responsabilité dans le processus décisionnel face à un risque.

La sécurité sanitaire implique aujourd'hui une obligation de décision et d'action, faisant évoluer du même coup la responsabilité administrative en matière médicale. Ceci découle du fait que, face à un risque (réel ou supposé), l'inadéquation entre les attentes de la société et les décisions peut entraîner une crise sanitaire, avec déstabilisation des pouvoirs publics.

Dans ce cadre, les médias sont à l'interface ; en effet, ils permettent d'un côté la communication des pouvoirs publics et de l'autre, jouent un rôle croissant dans la perception du risque et l'émergence sociale d'une maladie ; leur part est donc primordiale. [49]

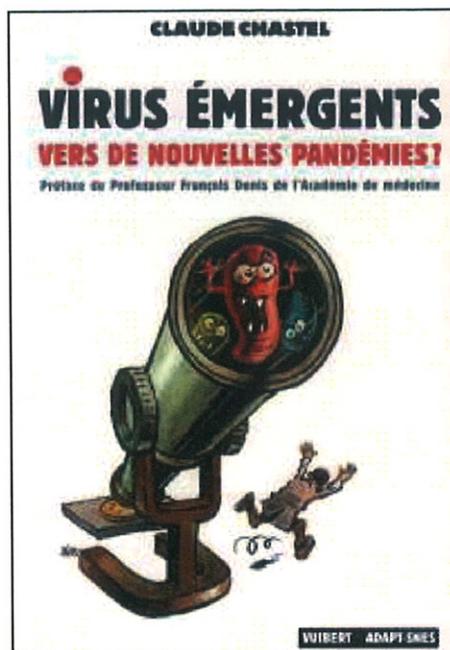
D'autres auteurs soulignent que les pathogènes émergents sont des pathogènes dont on prend conscience qu'ils existent et menacent l'homme, que des maladies très anciennes qui ont toujours connu dans leur histoire naturelle, des recrudescences épidémiques, comme la tuberculose, le paludisme et la bilharziose, ne doivent pas être qualifiées de ré-émergentes ; bref, que les définitions sont trop larges.

Parmi ceux-ci, Claude Chastel propose une redéfinition de l'émergence virale : *apparition spontanée, soudaine ou progressive, de nombreux cas d'une infection due à un virus apparemment nouveau -sur le plan antigénique, génomique, voire générique- et doué d'une forte invasivité ou mortalité*. Il propose également une classification en fonction de la *réussite émergentielle*, notion qui prend en compte le nombre de morts et la capacité de diffusion dans

la population mondiale. Ainsi, il distingue différents types d'émergence virale : *réussie* (SIDA, hépatite C, grippe), *à fort potentiel de réussite* (virus West Nile, virus de la fièvre de la vallée du Rift), *à potentiel de réussite limité* (Ebola et d'autres virus de fièvres hémorragiques), *non moins inquiétante mais pour le moment non réussie* (virus H5N1 HP aviaire). Cette classification pourrait selon lui, aider à déterminer quelles sont les émergences qui doivent être privilégiées par des stratégies spécifiques de lutte et des budgets correspondants...

(...) *un moyen d'éviter que seul le poids médiatique oriente le choix des décideurs*, dit-il en mars 2002.

In : CHASTEL C. Virus émergents.
Vers de nouvelles pandémies ?



- En effet, une autre difficulté réside dans le fait que les média actuels ont une fâcheuse **tendance à privilégier les informations à caractère sensationnel**, ce qui peut avoir des conséquences importantes. Or cette tendance a été royalement servie récemment.

L'année précédant la déclaration de C. Chastel a vu « le 11 septembre » et ses attentats à New York, bientôt suivis de la propagation délibérée de spores d'anthrax par des bio-terroristes via le système postal américain.

Avec cet acte, tout le monde a, à nouveau, pris conscience des ravages qu'une maladie infectieuse, d'origine naturelle ou intentionnelle, était susceptible de provoquer dans un monde extrêmement mobile et étroitement interconnecté.

L'attention s'est alors portée sur plusieurs caractéristiques des maladies infectieuses modernes dont les flambées constituent une menace particulièrement inquiétante : période d'incubation silencieuse, vitesse de propagation mondiale élevée favorisée par le trafic aérien, risque d'importantes perturbations sociales et économiques, amplifiées par les systèmes de communication électronique et l'étroite interdépendance des économies.

Plusieurs scénarios ont été élaborés et, en plus de l'anthrax, la variole (longue période d'incubation, taux de mortalité élevé, aucun remède connu, population des moins de 30 ans non immune depuis l'arrêt de la vaccination en mai 1980) a été retenue comme

agent *virtuellement émergent* [19], car pertinent dans le cadre d'un emploi par des bioterroristes.

Tout ceci a été à l'origine de la constitution d'importants stocks de médicaments, d'innombrables fausses alertes paralysantes et d'une intense réflexion sur des plans de préparation (par exemple le plan *biotox* en France, qui a débouché entre autres, sur la revaccination des membres d'une équipe nationale dédiée à de lutte contre le bioterrorisme).

- Mais **en 2003**, ce n'est pas un agent issu du bioterrorisme qui vient surprendre tout le monde, mais **un virus inconnu** à l'origine du SRAS, première *nouvelle maladie* grave du XXIème siècle.

En plus des caractéristiques mentionnées ci-dessus, le SRAS touchait particulièrement les professionnels de santé et se transmettait facilement dans les milieux hospitaliers, y compris voire même plus, dans les pays riches, ce qui a amené encore une importante remise en question.

Le SRAS a aussi illustré les conséquences sociales et économiques imaginées lors des scénarios précédents, avec en plus du coût des traitements, de l'absentéisme et des pertes de productivité, un coût important lié à la chute d'échanges et d'investissements étrangers. *Heureusement les conséquences dévastatrices dans les pays riches ont été brèves.*

L'OMS a déclenché une alerte mondiale mi-mars, appelant à éliminer les possibilités de propagation, interrompre la transmission et empêcher la maladie de s'implanter de manière permanente. Le SRAS a, de ce point de vue, illustré certains des avantages de la mondialisation :

- possibilité d'exploiter la rapidité des communications électroniques et les nouvelles technologies de l'information pour mettre en place une réponse d'urgence,
- et volonté de la communauté internationale de constituer un front uni face à une menace commune. Il n'a fallu qu'un mois pour identifier l'agent causal : un virus appartenant à la famille des coronavirus.

Et moins de quatre jours pour que l'OMS annonce que toutes les chaînes de transmission interhumaine étaient rompues : cette première *nouvelle maladie* du XXIème siècle a été mise en échec par des outils de contrôle mis au point au XIXème siècle (détection des cas, isolement, quarantaine, suivi des contacts) dont l'effet a été amplifié par les dernières technologies en matière de communication du XXIème siècle.

La possibilité ouverte avec elle de vaincre les maladies infectieuses émergentes a conféré une importance encore plus grande aux dispositifs nationaux et internationaux de surveillance des maladies épidémiques, qui ont donc été maintenus en alerte.

En janvier 2004 de nouvelles inquiétudes ont surgi lorsque des cliniciens vietnamiens de Hanoï ont détecté un nombre inhabituel de cas de maladie respiratoire aiguë avec un taux de mortalité élevé et de cause inconnue... [156]

4 – DISCUSSION

Ce travail nous a permis de balayer l'histoire de la maladie grippale, aussi bien en ce qui concerne l'historique des épidémies passées que l'évolution des connaissances scientifiques sur l'origine de cette maladie. Il a également tenté de replacer la situation de départ dans son contexte de découverte (la fin du XXème et le début du XXIème siècle) marqué, en ce qui concerne la lutte contre les maladies infectieuses, par un changement profond des mentalités.

Il nous a permis de réfléchir, entre autres choses, aux questions posées en introduction.

Les sujets abordés étant très intéressants mais vastes et complexes, ce travail ne doit nullement être considéré comme exhaustif.

D'autre part, pour la revue de littérature concernant les connaissances scientifiques sur l'origine de la maladie grippale, malgré une équation de recherche, il a fallu faire un choix d'articles parmi un très grand nombre ; choix qui a donc introduit une part de subjectivité.

A / L'histoire de la grippe

1) Généralités

La grippe serait une maladie infectieuse présente dès l'Antiquité en Europe. Ce fait a été largement discuté par Mirko Grmek dans son ouvrage *Les Maladies à l'aube de la civilisation occidentale*, au chapitre consacré à l'étude de la « toux de Périnthe » décrite au Livre VI 7,1 des *Epidémies* (Corpus Hippocratique). L'opinion de M. Grmek est que cette description, qui relate des faits s'étant déroulés vers 400 avant Jésus-Christ dans le Nord de la Grèce, rédigée peut-être par Hippocrate lui-même (dans ce cas vers - 407), ne correspond pas à une seule maladie, comme ce qui a été dit depuis le début du XIXème siècle, mais à une « constitution épidémique » qui régna durant un hiver.

Pour lui, le diagnostic de la « toux de Périnthe » ne peut se comprendre que si l'on brise son unité. Parmi les éléments nosologiques qui le composent, il est possible de reconnaître, des maladies de carence, des infections bactériennes (notamment des exacerbations de la diphtérie et de la phtisie pulmonaire endémique, ainsi qu'une petite épidémie de coqueluche) et des viroses (le syndrome grippal dû plutôt à des rhinovirus et à des entérovirus qu'à la grippe au sens strict).

Ainsi, il remet en question l'origine grippale évoquée par certains auteurs. Il nous apprend que les auteurs du début du XIX^{ème} ont envisagé que la « toux de Périnthe » ait été une épidémie de grippe, en décrétant sa simultanéité avec l'épidémie romaine décrite par Tite-Live, dont on a pensé qu'elle était due à la grippe. Les éléments dont on dispose : *tout en faisant un grand nombre de malades, il provoqua peu de morts*, ne peuvent pas permettre de faire un diagnostic. Or selon M. Grmek, le récit de Tite-Live ne renseigne sur aucun symptôme précis ; de même que deux autres textes provenant des historiens de Rome Denys d'Halicarnasse et Dion Cassius, qui sont également cités par certains à l'appui de la présence de la grippe dans l'Antiquité, dont les *notices sont laconiques et vagues au point qu'aucun diagnostic rétrospectif n'est permis*.

Il discute également d'un autre rapprochement entre la grippe et la « toux de Périnthe » fait à la suite de la vague épidémique de 1889/90 ; cette identification aurait d'ailleurs été acceptée par nombre de cliniciens et historiens de l'époque, comme en témoigne la remarque d'A. Ortoni signalée dans la première partie. Cependant cette identification s'appuierait, selon M. Grmek, surtout sur l'observation hippocratique d'un rôle étiologique des changements climatiques et sur l'impression générale qui se dégage du tableau clinique brossé par Hippocrate.

Pour lui, ce qui est à retenir de la description de la « toux de Périnthe » comme favorable au diagnostic de grippe n'est pas pathognomonique. Faute d'informations épidémiologiques fondamentales sur la situation à Périnthe, telles que l'incidence de la population atteinte, la durée de l'évolution, le taux de mortalité, etc., on peut en conclure à l'existence d'un syndrome grippal sans plus. Il va même jusqu'à conclure plus loin que *l'allure générale des événements épidémiologiques à Périnthe n'est point favorable au diagnostic de grippe*.

Si l'on considère maintenant l'historique des épidémies de grippe, on constate que le schéma épidémiologique contemporain appliqué aux épidémies anciennes présentant des symptômes d'apparence grippale, ne va pas au-delà du XIV^{ème} siècle. Et le fait qu'il ne soit pas valable pour l'Antiquité, ne peut pas, selon M. Grmek, s'expliquer par le silence des sources historiques, au moins en ce qui concerne Rome.

Ainsi la présence de la grippe dans l'Antiquité en Méditerranée est remise en cause, du moins sous la forme virulente actuellement connue, car, souligne M. Grmek, *le myxovirus influenzae possède une telle plasticité génétique qu'il a certainement subi des modifications profondes de l'Antiquité à nos jours. Son ancêtre des temps classiques n'était pas nécessairement aussi*

pathogène pour l'Homme que la souche qui a décimé la population mondiale en 1918. On peut même se demander si au temps d'Hippocrate la densité démographique avait atteint le niveau indispensable pour le maintien de ce germe sous une forme virulente. [58]

Quant à sa présence après l'antiquité et jusqu'à la Renaissance, en dehors du fait que le schéma épidémiologique ne s'applique pas à cette période, on s'accorde pour dire que les données sont insuffisantes pour permettre un diagnostic rétrospectif catégorique d'épidémie grippale. [80]

Certains soulignent le fait qu'à cette époque en Europe, on n'a pas trace d'importants mouvements de population, ni de relations avec l'Asie centrale et l'Extrême-Orient. Et que, de ce fait et conformément à la théorie de « l'origine asiatique du mal », la grippe n'y circulait peut-être pas encore. [30] Il serait intéressant de compléter le travail en étudiant ce qu'il s'est passé en orient à l'époque classique et, d'une façon générale, les écrits disponibles entre cette époque et la Renaissance, puis entre la Renaissance et le XVIIIème siècle.

Il est bien difficile de dire qui, de la diffusion des savoirs, des changements de représentation du monde, de la densification des populations et des nouveaux échanges commerciaux, serait responsable de la « naissance » de la grippe à la Renaissance en Europe.

Les évocations d'une maladie à chaque fois nouvelle font penser à une introduction ou une réintroduction de virus à partir de foyers extrême-orientaux, notamment à l'occasion de contacts entre l'Europe et les pays d'Asie par la route de la soie.

Puis le schéma ultérieur évoque une accélération du rythme des épidémies à mesure que les populations, des villes notamment, grossissent et que les contacts et les échanges entre-elles s'intensifient.

Mais l'évolution continuelle des sciences médicales et l'unification progressive des divers aspects cliniques du syndrome grippal qui en a résulté, ont pu contribuer à donner l'impression de changements dans la « vie » de la maladie.

Elle est très souvent considérée comme une maladie « nouvelle », « étrange », etc.... Ce trait peut être la conséquence d'une maladie survenant de façon très sporadique et focalisée au début de sa « vie », rendant difficile une approche unificatrice. On peut imaginer que la grippe soit ensuite réapparue plus fréquemment et de façon plus générale, à mesure que les contacts se faisaient plus fréquents et les voyages plus rapides. Ce changement de

« vie » l'obligeant peut-être à opérer des modifications de comportement pour survivre.

Cependant ce qualificatif « nouvelle » peut aussi témoigner du caractère inhabituel de certaines épidémies, caractérisées alors par une ampleur et/ou des signes cliniques et/ou une mortalité jamais vus, ou non observés depuis de nombreuses années, que l'on a du mal, de ce fait, à mettre en relation avec un mal plus commun.

Il est ainsi curieux de constater qu'elle est considérée par certains comme une maladie nouvelle à plusieurs reprises au XIX^{ème} siècle, alors que certains noms dont on l'affuble dès le XV^{ème} siècle [60] ainsi que des caricatures de grippés retrouvées dès le XVI^{ème} siècle [30], témoignent d'un caractère familier. De plus, la grippe semble être considérée comme une maladie bénigne par nombre d'auteurs du XIX^{ème} siècle.

Autre source de méprise, le début des statistiques de mortalité dans le milieu du XIX^{ème} siècle ; il montrait une mortalité importante seulement durant la première, voire la deuxième année d'une pandémie, cela a pu supporter la croyance que la grippe ne survenait pas entre les grandes épidémies recensées.

Chaque épidémie majeure a fait avancer considérablement la compréhension scientifique de la maladie. C'est seulement à l'occasion de la pandémie de 1889-1890 que l'on semble avoir établi le tableau sémiologique correct et à peu près exhaustif de cette maladie. Elle devient un sujet de préoccupation médicale de premier ordre et les publications paraissent, toujours plus nombreuses...

Comme P. Lépine l'a dit, il est bien difficile de tracer la courbe épidémique de la maladie grippale à travers les âges. Le fait de surprendre semble en tous cas, être un trait de caractère marqué de cette maladie.

2) Caractère inhabituel

a- Formes cliniques et mortalité

D'après les premières descriptions cliniques attribuées à la grippe, elle semble avoir eu très tôt les caractères qu'on lui connaît lors des épidémies saisonnières. Dès le XIV^{ème} siècle c'est une maladie fébrile avec des douleurs diffuses, très contagieuse, dangereuse chez les personnes âgées, faibles et les femmes enceintes.

Certains signes ou tableaux que l'on a moins l'habitude de voir, « viennent » ensuite. Des hémorragies, des pneumonies et des catarrhes suffocants sont ainsi mentionnés dès le

XVIème siècle ; des troubles digestifs dès le XVIIème ; l'affaiblissement des forces dès le XVIIIème.

La mention de ces signes cliniques par les chroniqueurs n'est que rarement connotée d'étonnement, en lien avec leur occurrence, une fréquence inhabituelle ou une forte mortalité associée. Cependant, on peut imaginer qu'à des époques ayant connu nombre de pestilences, la mort étonnait peut-être moins qu'aujourd'hui.

L'épidémie de 1557 a cependant vu beaucoup de complications pulmonaires. Celle de 1803 a présenté de fréquentes *éruptions intestinales*. Cette expression semble avoir été employée par J. Récamier parce qu'il *regarde la grippe comme une fièvre éruptive*, où l'éruption est parfois *intérieure* (Archives Générales de médecine, IIIème série-tome Ier, 1837, p. 261). Nous n'avons pas réussi à déterminer s'il s'agissait de considérations post-mortem, ni à quels symptômes précis il faisait allusion. Probablement s'agit-il d'une diarrhée, peut-être une diarrhée sanguinolente dont il a déjà été fait mention plus tôt. Nous n'avons pas non plus trouvé de définition formelle de cette expression qui semble avoir été parfois utilisée en référence à des lésions anatomiques des plaques de Peyer, retrouvées sur les morts de fièvre typhoïde et, par extension, pour désigner l'atteinte digestive de cette affection.

L'épidémie de 1918 a été marquée par de fréquentes complications pulmonaires dont un nombre conséquent de SDRA.

Comme on l'a vu en faisant cet historique des épidémies de grippe du passé, de nombreuses épidémies ont présenté une mortalité *inhabituelle, inattendue*, qui a *surpris, étonné*, a été *extraordinaire* ; ou bien qui ont été *très meurtrières, redoutables* ; ou encore, qui ont causé de l'*effroi, rempli de tristesse et de deuil*, et ceci dès le XVIème siècle.

Il nous semble cependant difficile, comme en témoigne l'exposé de J. Pétrequin à propos de l'épidémie de 1837, d'en déduire quoi que ce soit de comparatif avant le XXème siècle où, une seule épidémie a été excessivement meurtrière en regard des autres, celle de 1918.

b- Age des sujets qui décèdent :

Dans l'ensemble, les chroniqueurs mentionnent plutôt la mort des vieillards ou des personnes faibles, des pauvres, ainsi que des enfants qui sont toutefois moins cités.

On note quelques exceptions :

- plusieurs épidémies meurtrières du XVIème siècle ne mentionnent pas la mortalité habituelle suggérant qu'elle ait pu être générale,

- l'épidémie de 1693 où les personnes âgées échappent à l'infection,
- en 1712 une épidémie redoutable pour les enfants,
- en 1775 une épidémie semblant habituelle mais où est signalée la mort de personnes bien constituées,
- l'épidémie de 1889 où le décès de jeunes gens est signalé,
- et celle de 1918, avec une mortalité inhabituelle des jeunes gens et une mortalité des sujets âgés un peu moins importante qu'à l'habitude.

c- Transmission de l'animal à l'homme

Des relations entre « pestes » humaines et animales ont été évoquées de longue date, y compris avec les oiseaux.

En ce qui concerne la grippe, il s'agit d'événements non fréquents, imprécis, dont la chronologie d'occurrence n'est ni constante, ni certaine et qui n'engagent pas toujours les mêmes espèces animales (parfois plusieurs à la fois). Ces relations entre gripes animales et humaines semblent plus souvent relevées lors d'épidémies sévères.

Aucun élément scientifique moderne n'a été obtenu avant les années 1930 ; les théories se sont précisées à partir des années 1950 et en 1976 nous avons connu la première alerte pandémique suite à un transfert de virus grippal de l'animal à l'homme.

3) La crainte d'une pandémie grippale

Nous n'avons trouvé le mot « pandémie » pour caractériser un événement grippal qu'à partir de textes de 1918.

Auparavant, il était invariablement question d'« épidémie de grippe ».

Au début du XIX^{ème} siècle, ce mot est utilisé pour qualifier *l'invasion générale de quelque maladie qui attaque en même temps et dans le même pays un grand nombre d'individus et qui paraît dépendre d'une cause commune et générale, et recouvre :*

- *l'endémie, qui est une affection produite par des causes qui agissent continuellement ou périodiquement dans certains lieux, de sorte que le mal s'y maintient continuellement ou à des époques fixes et,*
- *l'épidémie, qui ne se montre que de loin en loin et accidentellement à des époques indéterminées, n'a qu'une durée limitée après laquelle la cause semble cesser d'agir ; on voit aussi la maladie disparaître complètement. [110]*

Ce concept a probablement évolué au cours du XIX^{ème} siècle, notamment avec les grandes épidémies de choléra, la marche inévitable à travers l'Europe de la seconde (1831-33) ayant été suivie pendant plus d'un an dans les journaux quotidiens. [142]

Dans l'édition 1997 du *Garnier Delamare*, on trouve les définitions suivantes :

Pandémie : propagation d'une maladie infectieuse à presque tous les habitants d'une région plus ou moins étendue, parfois à l'humanité toute entière.

Endémie : persistance dans une région, d'une maladie particulière, soit qu'elle y règne constamment, soit qu'elle revienne à des époques déterminées.

Epidémie : développement d'une maladie ou d'un phénomène pathologique qui atteint simultanément de nombreux individus répartis dans un territoire plus ou moins étendu et soumis à des influences identiques et inhabituelles. On emploie souvent ce terme pour désigner simplement l'apparition intermittente et la diffusion rapide d'une maladie infectieuse contagieuse. Ex : la grippe.

L'acceptation contemporaine du mot « pandémie » correspond à la propagation d'une maladie infectieuse à l'humanité entière ; elle est parfois utilisée pour des maladies non infectieuses.

En ce qui concerne la grippe, elle recouvre aussi des notions découlant des résultats des recherches contemporaines : il s'agit de l'atteinte en quelques mois de l'humanité entière par un même virus grippal. Il nous semble difficile de l'attribuer rétrospectivement à une épidémie du passé.

On peut cependant remarquer que l'on retrouve des descriptions d'épidémies atteignant une très grande proportion de la population dès le XV^{ème} siècle.

Le mouvement de la grippe autour du monde a lui été appréhendé dès le XVI^{ème} siècle et il semblait fréquemment débiter en Orient. Il faut noter qu'il n'est pas toujours mentionné lors d'une épidémie sévère ; celle qu'évoque Voltaire en 1768 ne semblant pas l'avoir été particulièrement (mais il parle peut-être d'un trait déjà connu de la maladie grippale sans pour autant l'avoir observé cette année là).

Le « phénomène de vagues » apparaît décrit plus tard, au XVIII^{ème}. Mais c'est la surveillance virologique moderne qui a montré qu'un nouveau sous-type viral circulait souvent deux ou trois années consécutives avant qu'une variation antigénique ne survienne ; une accentuation de la mortalité étant constatée soit, lors de l'apparition de la nouvelle variation (ex: H1N1 de 1947 à 1950/51, de 1977 à 1980), soit au fil des épidémies dues au

même variant (ex: H3N2 de 1968 à 1969/70). [114] Donc sans les analyses modernes, il est impossible de savoir, si lors des épidémies passées, il s'agissait de vagues ou de nouvelles épidémies saisonnières.

La pandémie grippale de 1918 a été très sévère et a présenté un côté inhabituel certain, de par la fréquence des complications, dont des formes cliniques inhabituelles et, l'augmentation de la mortalité y compris dans une tranche d'âge habituellement épargnée. Survenant au début de l'ère scientifique moderne, elle a été, et, est toujours très étudiée.

Les SDRA des cas humains de « grippe aviaire », détectés grâce à l'amélioration de la surveillance et de la connaissance de la maladie grippale, ont certainement fait resurgir son souvenir.

La crainte d'une pandémie grippale par la communauté scientifique est un phénomène qui n'apparaît qu'au XXème siècle avec, d'une part, l'accumulation des connaissances sur les virus grippaux, notamment sur leur extrême variabilité antigénique et, d'autre part, l'analyse des épidémies passées et actuelles.

Un virus aux caractéristiques antigéniques nouvelles présente alors un risque pandémique et, le souvenir de la pandémie de 1918 resurgit à chaque fois que l'on dispose d'indices évoquant un virus pandémogène, ce qui rend certainement plus difficile la gestion du risque.

Cette gestion s'est à nouveau compliquée avec l'acquisition de la certitude que les virus pandémiques nous viennent du monde animal et notamment des oiseaux.

Et lorsque dans l'acte V nos deux protagonistes, la « grippe espagnole » et la « grippe aviaire », ont été réunis, la pièce a pris des allures de psychodrame

B / L'ère scientifique moderne

1- La grippe

Si l'étude de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'origine de la maladie grippale permet bien de comprendre que ce virus H5N1 est un virus grippal potentiellement pandémique, son accession au rang d'ennemi public numéro 1 semble due avant tout, à un « effet boule de neige ».

a- Sur-médiatisation et vie publique

Depuis 2006, pas de nouveau déferlement dans la presse.

Pourtant des foyers d'épizootie à virus H5N1 HP sont régulièrement notifiés, plutôt en Asie et en Afrique ; des cas d'infections animales sporadiques, sont également retrouvés, surtout en Europe. Il y a encore des cas humains, avec toujours une aussi forte proportion de décès mais sans tendance à l'augmentation et, toujours issus d'une transmission directe par contact rapproché avec un animal malade...

Pour reprendre les termes des Bulletins Hebdomadaires Internationaux de l'Institut de Veille Sanitaire, invariablement formulés ainsi depuis un an de consultation : *les informations dont nous disposons à ce stade n'indiquent pas de modification dans la transmission du virus* ... [162]

Comme le prédisait A. Nicoll, l'intérêt de la presse s'est épuisé. Mais celui des autorités ne semble pas avoir connu le même sort.

Côté gouvernemental et santé publique en effet, on note une volonté de former, d'informer avec des sites internet dédiés, des exercices, des campagnes télévisuelles sur les moyens de limiter la transmission des infections respiratoires.

La France serait d'après l'OMS, l'un des pays les mieux préparé. Notre plan pandémique a été être enrichi au mois d'octobre 2008, d'un *guide pratique de la vie quotidienne* en situation de pandémie ; en effet les nouveaux objectifs sont la mobilisation des acteurs de terrain et de la population.

Côté opinion publique, il semblerait que l'on soit partagé entre la conscience d'un risque contre lequel on pourra peu de choses, l'incrédulité sur ce risque et même quelques théories du complot ; toutefois, lorsque des campagnes de sensibilisation à un risque pandémique sont faites à l'intérieur des entreprises, l'incrédulité diminue.

Notons qu'un médecin chargé d'enseignement auprès des médecins généralistes disait à l'une de mes amies il y a un peu plus d'un an, à peu près ceci : c'est terrible, les professionnels qui seraient peut-être confrontés les premiers aux manifestations précoces d'une pandémie grippale et, en premières lignes ensuite, n'y sont guère préparés, sensibles, voire n'y croient pas du tout... Il serait intéressant de consulter, ou de faire, une étude sur le sujet aujourd'hui.

La sur-médiatisation de 2005-2006 a probablement été contre productive.

Il faut dire que le sujet est arrivé en France, en plein conflit social. Pendant plusieurs

semaines, experts, politiques, journalistes, etc., tout le monde a insisté sur l'aspect préoccupant de ces épizooties aviaires et la nécessité d'actualiser les plans d'alerte pandémique... Puis, la « grippe aviaire » a quitté brusquement le devant de la scène, chassée par l'impopularité d'une mesure sociale gouvernementale.

Ainsi en France, la « grippe du poulet » sera peut-être un peu trop restée dans les mémoires, comme le sujet faisant diversion.

Certains ont dit qu'une campagne de presse avait été initiée par les scientifiques qui ont saisi l'opportunité de la « grippe aviaire » pour se faire enfin entendre sur le risque pandémique lié à la grippe.

On ne peut cependant pointer du doigt un responsable tant on a vu que la gestion de la sécurité sanitaire devient une chose de plus en plus complexe.

Cette gestion est d'autant plus difficile que l'on a tendance, peut-être du fait de l'absence d'attaque réelle, à surestimer instinctivement le risque d'événement rare et, à sous-estimer celui d'événements communs. De plus, la panique dans les épidémies semble être une part de la condition humaine. [16]

Quoiqu'il en soit, dans la société dans laquelle nous sommes, la réponse aux menaces infectieuses est évidente : il faut agir. [19] L'expert se doit d'alerter, le responsable politique d'agir.

Déjà le 28 août 1957, le US Surgeon General Leroy Burney, au meeting de l'Association of State and Territorial health Officers, disait à propos de la menace de la « grippe asiatique » : "I am sure that what any of us do, we will be criticized either for doing too much or for doing too little... If an epidemic does not occur, we will be glad. If it does, then I hope we can say... that we have done everything and made every preparation possible to do the best job within the limits of available scientific knowledge and administrative procedure". [39]

Etre responsable politique face à la préparation pour la « grippe aviaire » est donc problématique parce qu'une pandémie grippale est un événement de faible probabilité, mais aux conséquences importantes. Dans de tels cas, les pas vers la préparation seront toujours sujets à critiques : jugés non nécessaires dans le cas probable d'un non-événement, ou inadéquates si un événement catastrophique survient. [46]

D'autre part, dans notre monde global avec une couverture médiatique globale et une compétition pour des nouvelles sensationnelles, n'importe quel scénario apocalyptique qui puisse capter l'imagination du public, risque de déclencher une tempête médiatique. [16]

Certains auteurs ont suggéré que les médias de masse devraient éviter de couvrir les risques de santé publique et que les agences de santé publique devraient avoir des plans pour l'information du public à mettre en place promptement, en utilisant tous les types de média de masse de manière opportune, avant que les médias présentent des informations potentiellement non filtrées concernant des risques relatifs à la santé. [44]

Mais ceci est une censure et en tant que telle, n'est probablement pas acceptable dans nos sociétés ; elle comporte en outre un risque de dérapage. D'autre part, les nouvelles et diverses formes de média et communication publiques incluant mail, blog, sites web, câble et téléphones portables, offrent la possibilité de faire circuler l'information avec des messages instantanés et sont des voies de communication non contrôlables.

b- HxNy.

Nous avons noté que sur toutes les épizooties IAHP répertoriées depuis 1959, il faut attendre 1995 pour voir les premières déclarations venues « d'orient » et encore s'agissait-il du Pakistan... ; de même pour les cas de transmission d'IA à l'homme, certes peu nombreux.

Lors des dernières pandémies, les informations venant de Chine ne sont parvenues qu'avec retard. En 2006 encore les autorités chinoises étaient réticentes à laisser des étrangers étudier ce qui se passait sur leur territoire....

A notre avis l'intensification de la surveillance à partir de décembre 1997 a pu faire croire à un phénomène nouveau, à un nombre croissant de cas humains. Il est d'ailleurs probable que le nombre réel de cas soit beaucoup plus élevé.

On ne peut nier que ce virus H5N1 HP est venu bousculer les précédents historiques, comme c'est souvent le cas en matière de connaissance des virus influenza ; jamais un virus aviaire n'a été aussi létal pour les volailles, ni aussi largement répandu, ni aussi longtemps en circulation, avec ainsi un risque de mutation, de recombinaison...accru. [103]

C'est une affection animale qui a de telles conséquences économiques qu'il devient nécessaire de classer le contrôle du virus grippal aviaire en plus haute priorité. [39]

Cependant, les mécanismes d'émergence de nouveaux variants pandémiques, s'ils sont en partie identifiés aux hybridations survenant dans des réservoirs sauvages ou à des

adaptations directes de virus animaux à l'homme, ne sont pas accessibles à des méthodes de prévention, ni même encore, à des méthodes de détection précoce. [62]

Et il y a tant de lacunes dans ce qui est connu sur les virus influenza, qu'il n'y a aucune base scientifique pour prédire quoi que ce soit.

Malgré les divergences tous les scientifiques sont d'accord pour dire qu'il faut se préparer à l'éventualité d'une pandémie grippale [103]. Mais, en dépit de la place faite en « Une » au virus H5N1 HP et de toutes les études faites sur lui, notamment vaccinales [2, 17], c'est bien aujourd'hui, HxNy qu'il faut craindre. [65]

Et dans ce contexte, les interventions non pharmacologiques pourraient être aussi, voire même, plus importantes.

c- Pistes à explorer.

Comme on l'a vu, les lacunes portent aussi bien sur la connaissance des bases moléculaires de la transmission inter-espèces que sur celle des bases moléculaires de la virulence [76, 99] : la comparaison des séquences des virus grippaux aviaires et humains a identifié des signatures AA type aviaire ou type humain. Leur conservation suggère une fonction biologique, cependant une preuve expérimentale directe d'une implication dans la restriction d'hôte, la virulence et/ou la pathogénicité manque pour la plupart de ces signatures AA.

La bioinformatique et la poursuite du séquençage, la combinaison des approches bioinformatique et expérimentale sont prometteuses, mais il doit être gardé à l'esprit qu'un ensemble défini de mutations qui déterminent la pathogénicité et la transmissibilité n'existe peut-être pas. [98]

Et il y a bien d'autres zones d'ombre.

Depuis 1977, H1N1 et H3N2 circulent chez les humains, mais on ne sait pas comment l'immunité croisée et d'autres mécanismes dictent l'interaction cyclique entre ces deux sous-types. [96]

De même il reste à découvrir quelle combinaison entre l'échappement immunitaire et les dynamiques spatiales permet à la grippe inter-pandémique de persister malgré sa courte période d'infection et une transmission fortement saisonnière.

La diversité génétique intra-hôte des virus ARN est importante et trop rarement examinée.

Le sous-type H2N2 est celui qui serait, parmi les sous-types humains, le plus « pandémio-gène ». Son risque de réémergence naturelle est théorique ; le risque de réémergence des suites d'une négligence humaine serait tout aussi réel.

Il a fait l'objet d'une notification de l'OMS en avril 2005, ordonnant la destruction de toutes les souches d'un échantillon distribué fin 2004-début 2005 à 18 pays et, recommandant une augmentation des niveaux de biosécurité des laboratoires vis-à-vis de ce sous-type. Selon certains, il s'agirait d'une présence accidentelle dans des lots destinés à vérifier les performances des laboratoires, selon d'autres, elle aurait été intentionnelle. Impossible de le savoir, en tous cas, toute personne née après 1968 n'est pas immunisée contre ce virus...

Dans le même registre, certains ont fait part de leurs objections à propos de la reconstruction du virus de 1918 ; celle-ci, bien que témoignage brillant des progrès de la science pourrait présenter un danger du fait de la disponibilité du génome et des méthodes de reconstruction sur internet, puisque ce virus grippal hautement virulent et contagieux, auparavant difficilement accessible, pourrait constituer une arme idéale. [149]

Mais les « explorateurs du passé » n'ont pas l'intention de s'arrêter là. Ils ont mis de nouveaux projets sur les rails depuis 2004. Il s'agit d'étendre la connaissance des virus grippaux qui circulaient avant et après 1918, en utilisant des échantillons supplémentaires de tissus d'autopsies des archives du Royal Hospital de Londres ; et de les comparer expérimentalement avec le virus de 1918 pour déterminer s'il y avait des traits génétiques spécifiques expliquant sa particulière virulence, notamment chez les adultes jeunes. [142, 145, 149]

On aimerait effectivement en savoir plus sur l'exceptionnelle virulence de la « grippe espagnole ». Les ravages causés tenaient sans doute à la conjonction de plusieurs facteurs : la nouveauté antigénique du virus, sa virulence particulière, le contexte... [63] Différents éléments évoqués amènent d'autres questions...

- Pression physiologique et environnementale sur les jeunes ou action virale sélective ? Cette dernière paraît difficile à imaginer. [60] On peut noter cependant que les enfants réagissent différemment à l'infection grippale suivant leur âge.

- D'autre part, dans les années 1970, a été évoquée la question de la relation entre la maladie et l'auto-immunité et différents mécanismes ont été évoqués impliquant l'antigène hôte ; ceci a fait émettre l'hypothèse de son action dans les « réactions d'hypersensibilité » que l'on observe parfois chez certains sujets. A-t-on continué à explorer cette piste ? [24]

- Association virus/bactéries ? On a très vite remarqué que la grippe était une infection

prédisposant aux infections secondaires [21, 71] et plus récemment que certaines bactéries pouvaient faciliter le clivage de l'H et donc peut-être, rendre le virus plus dangereux.

Lors d'une éventuelle pandémie, nous disposerions des antibiotiques pour limiter la mortalité, mais peut-être faudrait-il tenir compte de l'augmentation considérable des résistances bactériennes...

Des vaccins contre deux des trois bactéries majeures impliquées dans les surinfections existent, mais la couverture actuelle n'est pas généralisée à toute la population ... [21]

2- La lutte contre les maladies infectieuses

L'étude de l'histoire de la grippe et de l'évolution des connaissances sur son origine permet de comprendre que la survenue d'une pandémie grippale est une éventualité, mais elle montre aussi que des théories de faible niveau de preuve ont parfois contribué à distordre la perception de ce risque. Une pandémie grippale ne sera pas obligatoirement très meurtrière et l'on ne peut prédire la date de sa survenue. De plus elle est loin d'être le seul risque infectieux auquel l'homme soit exposé.

Mais la « grippe aviaire », zoonose émergente à risque, même si elle rejoint en cela une longue liste de maladies, a émergé dans ce contexte où l'homme du XXIème siècle cherche et pense réussir (« grippe aviaire » de 1997, SRAS) à anticiper tous les dangers infectieux, notamment ceux issus des animaux, de façon à agir le plus tôt possible pour les maîtriser.

En effet ayant constaté qu'en dépit des biais existants, le phénomène d'émergence d'agents infectieux, notamment zoonotiques, connaissait une expansion sans précédent, on s'est lancé depuis une vingtaine d'années dans une nouvelle stratégie de surveillance : l'épidémio-vigilance, c'est-à-dire, détecter des maladies émergentes avant qu'elles n'apparaissent..

Or, il me semble que, comme le dit Paul Benkimoun : *nous devons nous rappeler humblement que nos moyens, pour puissants qu'ils soient, ne parviendront jamais à former une carapace à toute épreuve pour protéger l'homme des dangers extérieurs. Aucune frontière n'est hermétique pour les agents infectieux. Atteindre le risque zéro est une chimère.* [11]

On a pu noter peu après l'annonce de l'éradication de la variole, l'émergence du SIDA. Parfois, on a constaté qu'à l'éradication d'un germe faisait suite son remplacement par un proche cousin (Salmonella pullorum gallinarum, spécifique des volailles, éliminé, a été

remplacé par *Salmonella typhimurium* et enteritidis, dangereuses pour l'homme...) [83] ; on a constaté aussi l'extension de son réservoir aux espèces sauvages (la rage, au temps de L. Pasteur, était celle des chiens alors qu'elle est devenue à la fin du XXème siècle, celle des renards roux qui y sont d'ailleurs extrêmement plus sensibles, des chiens viverrins et des chauve-souris). [15, 83]

Si l'on arrivait à anticiper et empêcher l'émergence d'une zoonose, il y a fort à parier qu'une autre émergerait à sa place.

Cette attitude de lutte contre les maladies émergentes dont on reconnaît que le propre est de surprendre, s'est initiée dans les années 1980 quand l'homme, surpris par l'augmentation des résistances microbiennes, l'apparition du SIDA et d'autres nouvelles maladies infectieuses, a réalisé que les maladies infectieuses existeront toujours ...

Mais n'est-on pas, là encore, gagné par l'espoir fou de vaincre les maladies infectieuses ? Est-il raisonnable d'engager de tels moyens dans cette cause qui semble perdue d'avance ?

Cela dit, la société actuelle, qui a aussi été façonnée par les espoirs soulevés au début du siècle avec les premières victoires sur les microbes, nous permettrait-elle de ne pas crier au loup à la moindre pré-alerte ?

Difficile de répondre.

Il est possible qu'en ce début de XXIème siècle, il y ait suffisamment de « tueuses » majeures avec les infections des voies respiratoires inférieures (dont la grippe), le SIDA, les maladies diarrhéiques, le paludisme, la tuberculose et surtout les maladies dites de dégénérescence (artériosclérose, cancer, mais aussi maladies auto-immunes), maladies antagonistes des maladies infectieuses, non moins redoutables. Les multiples zoonoses émergentes pourraient faire alors partie du grand nombre de maladies rares qui doivent cohabiter avec un très petit nombre de maladies très fréquentes dans chaque pathocénose.

Peut-être sommes-nous en fait dans une situation d'équilibre, le prochain bouleversement pouvant provenir d'une crise économique mondiale déclenchant des guerres, des famines, etc. qui constitueront alors une porte ouverte aux maladies infectieuses, dont peut-être, l'une de ces maladies que l'on redoute tant alors qu'elles n'existent pas encore. A moins qu'il provienne de l'épuisement des ressources énergétiques actuelles, avant que l'homme n'ait trouvé le moyen de s'en passer. En sus de toutes les difficultés que l'on

pourrait rencontrer dans une telle situation et des conflits qu'elle ne manquerait pas de déclencher, comment faire alors pour avoir des yeux partout et empêcher l'inévitable, comment faire pour produire des antiseptiques, des antibiotiques et des vaccins ... Et si les changements écologiques d'origine anthropiques causaient tout à coup une brusque variation climatique ...

L'humanité a connu une extraordinaire expansion, mais ce n'est peut-être pas inéluctable. A-t-on réellement un pouvoir sur cela ?

Les maladies infectieuses restent la première cause de mortalité dans les pays pauvres, les taux de mortalité, après avoir légèrement diminué, ont ré-augmenté pour atteindre des taux proches de ceux observés en Europe et en Amérique du nord jusqu'au XIXème, avec un accroissement de plus de 50% des suites de l'apparition du SIDA.

Certains pensent que contrôler le mauvais état de santé des populations et la croissance démographique sont des clés de la lutte et qu'il faut donc favoriser l'éducation dans les pays pauvres. Nos vraies limites viendraient ainsi plus du comportement des pays industrialisés envers les pays plus démunis. [13]

Mais avec l'éducation à l'occidentale vient souvent le mode de vie à l'occidental, qui n'est pas exempt de facteurs favorisant l'émergence.

Nos vraies limites viennent peut-être plutôt du fait que *l'épidémie, c'est l'homme* (N. Gualde), que *les maladies infectieuses sont les compagnes de nos vies* (C. Nicolle), et qu'il nous est extrêmement difficile de l'accepter.

Peut-être gagnerait-on dans un premier temps à *confesser notre ignorance* au lieu de *vouloir paraître en possession de tous les mystères qui nous sont voilés* (C. Bourgelat).

CONCLUSION

Les cas de « grippe aviaire » détectés à la fin du XX^{ème} siècle et au début du XXI^{ème} siècle grâce à l'amélioration continue, des connaissances sur l'origine de la maladie grippale et, de la surveillance, représentent une situation inédite dans l'histoire de la maladie grippale.

La capacité de surprendre l'homme semble d'ailleurs être un trait de caractère marqué de cette maladie ; il est retrouvé tout au long de son histoire.

Ces cas cliniques évoquent des cas probablement observés de tous temps, mais avec une grande fréquence lors de la « grippe espagnole » que l'on s'accorde à considérer comme la pandémie de grippe la plus meurtrière de l'histoire et la dernière des grands épidémies ayant décimé l'humanité en très peu de temps.

L'évolution des connaissances scientifiques a permis d'attribuer la cause de la maladie grippale à un virus dans les années 1930, puis de révéler qu'il était doué d'une plasticité génétique très importante, responsable des *caprices épidémiologiques* de la grippe ; maladie capable de frapper chaque hiver les communautés humaines et, de temps à autre, dans un même souffle, d'atteindre l'humanité toute entière, parfois avec une violence extrême.

Par la suite on s'est rendu compte que cette extraordinaire plasticité génétique « s'approvisionnait » dans la communauté des virus humains, mais également dans celle encore plus grande des virus animaux et notamment, ceux des oiseaux.

Ces derniers semblent être en fait le réservoir de tous les virus grippaux, qui trouvent ainsi d'autres moyens de transport, difficilement contrôlables.

Les avancées extraordinaires de la science ont même permis d'étudier le virus de l'*infâme grippe espagnole*. L'une des hypothèses sur son origine s'est avérée être un transfert de la population aviaire à l'homme un peu avant 1918, suivi d'une adaptation directe.

De plus, certaines similitudes avec le virus H5N1 ont été retrouvées.

Dans notre monde moderne globalisé, adepte du risque zéro, où les contacts incessants et ultrarapides entre les diverses parties du monde ne pourraient que servir un virus potentiellement pandémique, où la théorie du retour régulier des pandémies grippales fait annoncer depuis des dizaines d'années, l'imminence d'une pandémie et où, l'information est véhiculée à la seconde, notamment par des médias de masses avides de scénarios apocalyptiques, on comprend que la détection des cas de « grippe aviaire » ait fait soufflé un vent de panique.

Les connaissances actuelles sur la biologie des virus grippaux font certes du virus H5N1 un virus potentiellement pandémique. Mais il nous semble que cette panique tire aussi ses racines d'autres craintes nées à la fin du XXème siècle.

Nous pensons à la crainte des zoonoses, crainte si l'on peut dire, ancestrale, qui fait référence au fascinant et effrayant franchissement de la barrière d'espèce entre l'animal et l'homme, par des pathogènes invisibles à l'oeil nu.

Ce phénomène semble connaître depuis les années 1980, une croissance qui a fait prendre conscience de l'importance de cette source de maladies infectieuses et qui inquiète, dans un contexte de lutte contre les maladies infectieuses émergentes.

Dans les années 1980, on s'est en effet rendu compte, que le vent d'optimisme qui soufflait depuis la fin du XIXème siècle et l'avènement du microbe comme source de tous les maux de l'homme, faisant croire à une possible maîtrise des maladies infectieuses, n'était que du vent...

Loin de se débarrasser des microbes, l'homme, par les changements de l'écosystème qu'il imprime et ses nouveaux comportements de consommation et de circulation, crée lui-même les conditions d'émergence d'agents pathogènes, dont certains sont potentiellement très dangereux.

Mais la révolution des mentalités opérée depuis le début du XXème siècle a induit un changement profond du mode de gestion de la sécurité sanitaire. Et face à ces « nouvelles réalités », l'on a été pressé d'agir. Le mode d'action choisi semble présenter quelques difficultés de réalisation en termes de faisabilité économique, logistique, etc. Il comporte en outre, un risque d'épuisement et de « perte de crédit ». Qu'importe ; en lui sont placés beaucoup d'espoirs.

Ainsi est née l'alerte à la pandémie de « grippe aviaire » au début du XXIème siècle. La « grippe aviaire » est une zoonose émergente, à risque, parmi beaucoup d'autres. Son importante émergence sociale n'est pas synonyme de fort potentiel d'émergence. Elle est le reflet de nos sociétés occidentales modernes qui ne tolèrent pas le risque, sont en constante recherche d'un coupable et qui se retrouvent parfois paralysées par une effroyable épidémie qui n'existe pas encore... En dépit du progrès, nous n'avons pas réussi à nous affranchir de la crainte de la mort.

BIBLIOGRAPHIE

ARTICLES, MONOGRAPHIES, THESES

1. ANDRESEN M. Pandemic threat overblown by both experts and media. CMAJ : Canadian Medical Association journal, 2006, 15, 175, 4 p. 341.
2. Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines. Weekly Epidemiological Record, 2006, 81, 34/35, p. 328-330.
3. ARMELAGOS G. Des réseaux planétaires pour les microbes. La recherche, 1998, 314, p.74-77.
4. AUEWARAKUL P., SUPTAWIWAT O., KONGCHANAGUL A. et al. An avian influenza H5N1 virus that binds to a human-type receptor. Journal of virology, 2007, 81, 18, p. 9950-9955.
5. BAIGENT S.J., MCCAULEY J.W. Influenza type A in humans, mammals and birds: determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission. BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, 2003, 25, 7, p.657-671.
6. BASLER C.F., AGUILAR P.V. Progress in identifying virulence determinants of the 1918 H1N1 and the Southeast Asian H5N1 influenza A viruses. Antiviral research, 2008, 79, 3, p. 166-178.
7. BASLER C.F., REID A.H., DYBING J.K. et al. Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98, 5, p. 2746-2751.
8. BECKER S. Ebola : la riposte s'organise. La Recherche, 2002, 351, p. 28-31.
9. BELSHE R.B. Influenza as a zoonosis: how likely is a pandemic? Lancet, 1998, 14, 351, 9101 p. 460-461.
10. BENGIS R.G., LEIGHTON F.A., FISCHER J.R. et al. The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 2004, 23, 2, p. 497-511.
11. BENKIMOUN P. Garde-barrière. Impact Medecin Hebdo, 1996, 326, p. 3.
12. BERCHE P. L'émergence de nouvelles maladies virales. Dossier Pour la science, 1995, 9, p. 25.

13. BERCHE P. Veille sanitaire et infections émergentes. In : COHEN G., LE MINOR L., MATHIOT C. La veille microbiologique. Paris : Elsevier, 2001, 90 p. (Annales de l'institut Pasteur) p. 1-2.
14. BLANCOU J., MESLIN F.-X. Le point sur les zoonoses bref rappel sur l'histoire des zoonoses. Revue scientifique et technique de l'oie, 2000, 19, 1, p. 15-22.
15. BLANCOU J., PARODI A.-L., CHASTEL C. Have we defeated the principal zoonoses? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006, 190, 3, p. 565-577.
16. BONNEUX L., VAN DAMME W. An iatrogenic pandemic of panic. BMJ (Clinical research ed.), 2006, 1, 332, 7544, p. 786-788
17. BOOY R., BROWN L.E., GROHMANN G.S. et al. Pandemic vaccines: promises and pitfalls. The Medical journal of Australia, 2006, 185, 10, Suppl, p. 62-65.
18. BOSMAN A., MEIJER A., KOOPMANS M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. Euro surveillance, 2005, 6, 10, 1, E050106.2.
19. BRICAIRE F., BOSSI P., PENE P. et al. Emerging viral diseases. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006, 190, 3, p. 597-609.
20. BROWN H. WHO confirms human-to-human avian flu transmission. Lancet, 2004, 363, 9407, p. 462.
21. BRUNDAGE J. F., SHANKS G.D. What really happened during the 1918 influenza pandemic? The importance of bacterial secondary infections. The Journal of infectious diseases, 2007, 196, 11, p. 1717-1718.
22. BUISSON Y., NICAND E., SALIOU P. La grippe en face. Montrouge : Xavier Montauban, 2007, 224 p.
23. CARRAT F., FLAHAULT A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. Vaccine, 2007, 28, 25, 39-40, p. 6852-6862.
24. CATEIGNE G. Les antigènes grippaux. Vie médicale, 1970, 2, 31, p. 4175-4190.
25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December. Morbidity and mortality weekly report, 1997, 46, 50, p. 1204-1207.
26. CHANDRASEKARAN A., SRINIVASAN A., RAMAN R. Et al. Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin. Nature biotechnology, 2008, 26, 1, p. 107-113.
27. CHASTEL C. En quête de nouveaux espaces. La Recherche, 2002, 351, p. 25-28.

28. CHASTEL C. Virus émergents. Vers de nouvelles pandémies ? Paris : Vuibert, 2006, 316 p. (Inflexions)
29. CHEN H., SMITH G.J., LI K.S. et al. Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia : implications for pandemic control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103, 8, p. 2845-2850.
30. COLLARD A. La grippe et son histoire. *Revue médicale de Bruxelles*, 1974, 30, p.61-77.
31. CONENELLO G.M., ZAMARIN D, PERRONE L.A. et al. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 influenza A viruses contributes to increased virulence. *PLoS pathogens*, 2007, 3, 10, p. 1414-1421.
32. CONLY J.M., JOHNSTON B.L. Avian influenza - The next pandemic? *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology*, 2004, 15, 5, p. 252-254.
33. Contagion de l'Influenza. *Le Progrès médical*, 1890, 5 avril, p. 282.
34. DARMON P. La grippe espagnole submerge la France. *L'Histoire*, 2003, 281, p. 79-85.
35. DAY M. Chance of bird flu mutating into virus transmissible between humans is "very low". *BMJ (Clinical research ed.)*, 2006, 332, 7546, p. 873.
36. DE JONG J.C., CLAAS E.C., OSTERHAUS A.D., et al. A pandemic warning? *Nature*, 1997, 389, 6651, p. 554.
37. DEA S., ELAZHARY M. A., ROY R. S. Influenza viruses in man and animals. A literature review. *The Canadian veterinary journal*, 1980, 21, 6, p. 171-178.
38. DEDET J.-P. La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Paris : Dunod, 2007, 262 p. (UniverSciences)
39. DOWDLE W.R. Influenza pandemic periodicity, virus recycling, and the art of risk assessment. *Emerging infectious diseases*, 2006, 12, 1, p. 34-39.
40. DUFOUR B., SAVEY M. Approche épidémiologique des zoonoses. *Bulletin Epidémiologique/Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*, 2006, 20, p. 5-6.
41. DUJARRIC DE LA RIVIERE R. La prophylaxie de la grippe. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1921, 41, p. 640-651.
42. DUJARRIC DE LA RIVIERE R. La grippe est-elle une maladie à virus filtrant? *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, séance du 21 octobre 1918, p. 606-607.
43. EATON M.D. Transmission of Epidemic Influenza Virus in Mice by Contact. *Journal of bacteriology*, 1940, 39, 3, p. 229-241.

44. FALAGAS M.E., KIRIAZE I.J., Reaction to the threat of influenza pandemic: the mass media and the public. *Critical care (London, England)*, 2006, 10, 2, p. 408.
45. FANNING T.G., SLEMONS R.D., REID A.H. et al. 1917 avian influenza virus sequences suggest that the 1918 pandemic virus did not acquire its hemagglutinin directly from birds. *Journal of virology*, 2002, 76, 15. p. 7860-7862.
46. FINEBERG H.V. Preparing for avian influenza: lessons from the "swine flu affair". *The Journal of infectious diseases*, 2008, 15, 197 Suppl. 1, p. 14-18.
47. GABRIEL G., HERWIG A., KLENK H.D. Interaction of polymerase subunit PB2 and NP with importin alpha is a determinant of host range of influenza A virus. *PLoS pathogens*, 2008, 4, 2, e11.
48. GARRETT L., FIDLER D.P. Sharing H5N1 viruses to stop a global influenza pandemic. *PLoS medicine*, 2007, 4, 11, e330, p. 1712.
49. GAUDART J. Les maladies infectieuses émergentes. Thèse d'exercice : médecine. Santé publique. Aix-Marseille : Université d'Aix-Marseille 2, 2001, 103 p.
50. GETHING M.J., BYE J., SKEHEL J. Et al. Cloning and DNA sequence of double-stranded copies of haemagglutinin genes from H2 and H3 strains elucidates antigenic shift and drift in human influenza virus. *Nature*, 1980, 287, 5780, p. 301-306.
51. GHEDIN E., SENGAMALAY N.A., SHUMWAY M. et al. Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution. *Nature*, 2005, 437, 7062, p. 1162-1126.
52. GIBBS M.J., ARMSTRONG J.S. and GIBBS A.J. Recombination in the hemagglutinin gene of the 1918 "spanish flu". *Science*, 2001, 293, 5536, p. 1842-1845.
53. GINTRAC H. Grippe. In : *Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie « Le Jaccoud »*. Tome 16. Paris : J.-B. Baillière, 1864-1886, 40 volumes. p. 727-753.
54. GLASER L., STEVENS J., ZAMARIN D. et al. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. *Journal of virology*, 2005, 79, 17, p. 11533-11536.
55. GLEZEN W. P. Emerging infections: pandemic influenza. *Epidemiologic reviews*, 1996, 18, 1, p. 64-76.
56. GORMAN O.T., BEAN W.J., KAWAOKA Y., et al. Evolution of influenza A virus nucleoprotein genes: implications for the origins of H1N1 human and classical swine viruses. *Journal of virology*, 1991, 65, 7, p. 3704-3714.
57. GORMAN O.T., DONIS R.O., KAWAOKA Y. et al. Evolution of influenza A virus PB2 genes: implications for evolution of the ribonucleoprotein complex and origin of human influenza A virus. *Journal of virology*, 1990, 64, 10, p. 4893-4902.

58. GRMEK, M. D. Les Maladies à l'aube de la civilisation occidentale. Paris : Payot, 1994, 532 p. (Bibliothèque historique)
59. GUALDE N. Comprendre les épidémies : la coévolution des microbes et des hommes. Paris : Les Empêcheurs de penser en rond, 2006, 1, 402 p.
60. GUEDEL N. La grippe espagnole de 1918-1919 et sa répercussion sur la ville de Lyon. Thèse d'exercice : médecine. Lyon : Université de Lyon 1, 1991, 116 p.
61. HAESER H. Bibliotheca Epidemiographica sive Catalogus librorum de historia morborum epidemicorum cum generali tum speciali conscriptorum. Editio altera aucta et prorsus recognita. 1862. 230 p.
62. HANNOUN C. La grippe dans l'histoire, l'histoire de la grippe. La Revue du praticien. 1997, 47, 10, p. 1055-1058.9-85.
63. HANNOUN C. La grippe et ses virus. Paris : Presses Universitaires de France, 1995, 126 p. (Que sais-je? ; 976)
64. HANNOUN C. Sur la piste du virus de la grippe espagnole. Virologie, 2001, 5, 1, p.45-52.
65. HAQUE A., HOBER D., KASPER L.H. Confronting potential influenza A (H5N1) pandemic with better vaccines. Emerging infectious diseases, 2007, 13, 10, p.1512-1518.
66. HATTA M., GAO P., HALFMANN P. et al. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. Science, 2001, 7, 293, 5536, p. 1840-1842.
67. Histoire de la grippe, par le docteur Baldwin. Gazette médicale de Paris, 1833, tome 1, n° 48, p. 386-387.
68. HOEY J. Avian influenza. Canadian Medical Association journal, 1998, 158, 3, p. 369.
69. HOLMES E.C., TAUBENBERGER J.K., GRENFELL B.T. Heading off an influenza pandemic. Science, 2005, 309, 5737, p. 989.
70. HOPE-SIMPSON R.E., GOLUBEV D.B. A new concept of the epidemic process of influenza A virus. Epidemiology and infection, 1987, 99, 1, p. 5-45.
71. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. La grippe : stratégies de vaccination. Paris : INSERM, 1994, 162 p. (Expertise collective ; 1264-1782)
72. KASHYAP A.K., STEEL J., ONER A.F. et al. Combinatorial antibody libraries from survivors of the Turkish H5N1 avian influenza outbreak reveal virus neutralization strategies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105, 16, p. 5986-5991.

73. KAWAOKA Y., KRAUSS S., WEBSTER R.G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics. *Journal of virology*, 1989, 63, 11, p. 4603-4608.
74. KILBOURNE E. D. Pandora's box and the history of the respiratory viruses: a case study of serendipity in research. *History and philosophy of the life sciences*, 1992, 14, 2, p. 299-308.
75. KREITZ J.H., DE MUTSERT G., VAN BAALEN C.A. et al. Cross-recognition of avian H5N1 influenza virus by human cytotoxic T-lymphocyte populations directed to human influenza A virus. *Journal of virology*, 2008, 82, 11, p. 5161-5166.
76. KUIKEN T., HOLMES E.C., MCCAULEY J. et al. Host species barriers to influenza virus infections. *Science*, 2006, 312, 5772, p. 394-397.
77. L'épidémie actuelle. *Le Progrès médical*, 1890, 25 janvier, p. 76.
78. L'épidémie actuelle. *Le Progrès médical*, 1890, 4 janvier, p.12-14.
79. L'épidémie de grippe. *Le Progrès médical*, 1890, 8 février, p. 117.
80. LAFFORGUE Y. La grippe espagnole : histoire et actualité d'une pandémie inexpliquée. Thèse d'exercice : médecine. Rennes : Université de Rennes I, 2003, p.107.
81. LAURENT A. Des récurrences de la grippe en 1891 et des mesures prophylactiques que réclament les épidémies de grippe, non seulement en vue de leur réapparition périodique, mais encore en vue des cas de récurrence individuelle qui suivent ces épidémies. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, 1891, n° 13, p. 478-481.
82. Le Micrococcus de l'Influenza. *Le Progrès médical*, 1890, 4 janvier, p. 10-12.
83. LE PERFF M.-G. Franchir la barrière de l'espèce. *Impact Medecin Hebdo*, 1996, 326, p.6-13.
84. LEPINE P. Les grandes épidémies de grippe. *Vie médicale*, 1970, 2, 31, p. 4151-4156.
85. Levels of transmission to humans than previously thought. *Euro surveillance*, 2005, 6, 10, 1, E050106.2.
86. Le virus retrouvé de la grippe espagnole. *Dossier Pour la science*, 2006, 50, p. 48-55.
87. LIN Y.P., SHAW M., GREGORY V. et al. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses: relationship between H9N2 and H5N1 human isolates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 15, 97, 17, p. 9654-9658.
88. LUDWIG S., STITZ L., PLANZ O. et al. European swine virus as a possible source for the next influenza pandemic? *Virology*, 1995, 1, 212, 2, p. 555-561.

89. Maladies émergentes et zoonoses en Méditerranée. La lettre de veille du Centre International de Hautes Etudes Agronomiques Méditerranéennes, 2007, 3, p. 1-8.
90. MANUGUERRA J.C., HANNOUN C. Influenza: interspecies transmissions and viral rearrangement. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 1997, 18, 181, 3, p.421-430.
91. MCLEOD M.A., BAKER M., WILSON N. et al. Protective effect of maritime quarantine in South Pacific jurisdictions. Emerging infectious diseases, 2008, 3, p.468-470.
92. MILLER I. No cause for alarm. Beaver, 2000-2001, 80, 6, p. 33-37.
93. MOJON B. Note sur la grippe qui a régné à Paris en 1803. Gazette médicale de Paris, 1837, tome 5, n°11, p. 162-164.
94. MOUTOU F. Agents infectieux et migrations aviaires. In : COHEN G., LE MINOR L., MATHIOT C. La veille microbiologique. Paris : Elsevier, 2001, 90 p. (Annales de l'institut Pasteur) p. 78-90.
95. NEGRE L. Dujarric de la Rivière. - Étiologie et prophylaxie de la grippe. Revue d'hygiène et de médecine préventive, 1929, 51, p. 302.
96. NELSON M.I., VIBOUD C., SIMONSEN L., et al. Multiple reassortment events in the evolutionary history of H1N1 influenza A virus since 1918. PLoS pathogens, 2008, 4, 2, e1000012, p. 1-12.
97. NERLICH B., HALLIDAY C. Avian flu: the creation of expectations in the interplay between science and the media. Sociology of health & illness, 2007, 29, 1, p. 46-65.
98. NEUMANN G., SHINYA K., KAWAOKA Y. Molecular pathogenesis of H5N1 influenza virus infections. Antiviral therapy, 2007, 12, (4 Pt B), p. 617-626.
99. NICHOLLS J.M., CHAN R.W., RUSSELL R.J. et al. Evolving complexities of influenza virus and its receptors. Trends in microbiology, 2008, 16, 4, p. 149-157.
100. NICOLL A. Avian and pandemic influenza--five questions for 2006. Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 2005, 10, 12, p. 210-211.
101. NICOLLE Ch., LEBAILLY Ch. Quelques notions expérimentales sur le virus de la grippe. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, séance du 21 octobre 1918, p. 607-610.
102. NORMILE D. Avian influenza. Are wild birds to blame? Science, 2005, 310, 5747, p.426-428.
103. NORMILE D. Avian influenza. Pandemic skeptics warn against crying wolf. Science, 2005, 310, 5751 p. 1112-1113.

104. NORMILE D. Avian influenza. Wild birds only partly to blame in spreading H5N Science, 2006, 3, 12, 5779, p. 1451.
105. ORTH G. Les zoonoses, passé, présent et avenir. Conclusion. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006, 190, 3, p. 625-627.
106. ORTICONI A., BARBIE L. La pandémie grippale de 1918. Relations de la grippe humaine avec certaines épizooties animales. Essais de sérothérapie spécifique. Revue d'hygiène et de police sanitaire, 1919, 41, p. p386-428.
107. OXFORD J.S. What is the true nature of epidemic influenza virus and how do new epidemic viruses spread? Epidemiology and infection, 1987, 99, 1, p. 1-3.
108. Pandemic and interpandemic influenza A. British Medical Journal, 1976, 1, 6012, p.730-731.
109. Pandemic Influenza. American journal of public health and the nation's health, 1955, 45, 9, p. 1164-1165.
110. Pandémie. In : Dictionnaire des sciences médicales « Le Panckoucke ». Volume 39. Paris : Panckoucke, 1812-1822, 60 volumes. p. 187.
111. PAPPAS C., AGUILAR P.V., BASLER C.F. et al. Single gene reassortants identify a critical role for PB1, HA, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105, 8, p. 3064-3069.
112. PARIENTE L. Gripes d'hier et d'aujourd'hui. Paris : Louis Pariente, 1987, 6p.
113. PARIS J.-M. Les maladies bactériennes. Dossier Pour la science, 1995, 9, p. 7.
114. PAYNE A. M. Some aspects of the epidemiology of the 1957 influenza pandemic. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1958, 51, 12, p. 1009-1015.
115. PEIRIS J.S., GUAN Y., MARKWELL D. et al. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "human" H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? Journal of virology, 2001, 75, 20, p. 9679-9686.
116. PEIRIS J.S., YU W.C., LEUNG C.W. et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. Lancet, 2004, 363, 9409, p. 61761-9.
117. PETIT. Grippe. In : Dictionnaire des sciences médicales « Le Panckoucke ». Volume 19. Paris : Panckoucke, 1812-1822, 60 volumes. p. 351-367.
118. PETREQUIN J. Recherches pour servir à l'histoire générale de la grippe de 1837 en France et en Italie. Gazette médicale de Paris, 1837, tome 5, n°51, p. 801-810.

119. PHILIPPON A., EUZEBY J. Bacterial zoonoses : emerging concepts. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006, 190, 3, p. 579-595.
120. PILLET C. Les zoonoses, passé, présent et avenir. Introduction. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006, 190, 3, p. 564.
121. POSTEL-VINAY O. Le dossier du bioterrorisme. La Recherche, 2000, 348, p. 70-74.
122. RAIGE-DELORME J. Grippe. In : Dictionnaire de médecine « Adelon ». 2^{ème} éd. Tome 14. Paris : Béchet Jeune et Labé, 1832-1846, 30 volumes. p. 281-325.
123. REID A.H., FANNING T.G., HULTIN J.V. et al. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999, 16, 96, 4, p. 1651-1656.
124. REID A.H., FANNING T.G., JANCZEWSKI T.A. et al. Novel origin of the 1918 pandemic influenza virus nucleoprotein gene. Journal of virology, 2004, 78, 22, p.12462-12470.
125. REID A.H., FANNING T.G., JANCZEWSKI T.A. et al. Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus neuraminidase gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, 97, 12, p. 6785-6790.
126. REID A.H., FANNING T.G., JANCZEWSKI T.A. et al. Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus matrix gene segment. Journal of virology, 2002, 76, 21, p.10717-10723.
127. REID A.H., TAUBENBERGER J.K. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. The Journal of general virology, 2003, 84, p. 2285-2292.
128. RICHELOT G. Recherches sur les épidémies de grippe, et en particulier sur l'épidémie qui a régné en 1833 à Paris. Archives générales de médecine, 1835, série 2, n° 07, p.328-344
129. RIEUX J. La grippe (Le Journal médical français). Revue d'hygiène et de police sanitaire, 1919, 41, p. 123-124.
130. ROOK A.J. Influenza Prospects. British medical journal, 1964, 31, 2, 5417, p.1085-1086.
131. SANSONETTI P., TUBIANA M., BINET J.-L. et al. How to define the species barrier to pathogen transmission ? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2006, 190, 3, p. 611-623.
132. SATCHER D. Emerging infections: getting ahead of the curve. Emerging infectious diseases, 1995, 1, 1, p. 1-6.

133. SHAW M., COOPER L., XU X. et al. Molecular changes associated with the transmission of avian influenza A H5N1 and H9N2 viruses to humans. *Journal of medical virology*, 2002, 66, 1, p. 107-114.
134. SHAW M.W., ARDEN N.H., MAASSAB H.F. New aspects of influenza viruses. *Clinical microbiology reviews*, 1992, 5, 1, p. 74-92.
135. SHU L.P., SHARP G.B., LIN Y.P. et al. Claas Genetic reassortment in pandemic and interpandemic influenza viruses. A study of 122 viruses infecting humans. *European journal of epidemiology*, 1996, 12, 1, p. 63-70.
136. SMITH R. Social measures may control pandemic flu better than drugs and vaccines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2007, 334, 7608, p. 1341.
137. SNACKEN R., KENDAL A.P., HAAHEIM L.R. et al. The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong 1997. *Emerging infectious diseases*, 1999, 5, 2, p. 195-203.
138. STRAIGHT T.M., OTTOLINI M.G., PRINCE G.A. et al. Antibody contributes to heterosubtypic protection against influenza A-induced tachypnea in cotton rats. *Virology journal*, 2008, 20, 5, p.44.
139. Study of 1918 influenza pandemic virus provides information on origin and virulence mechanisms. *Euro Surveill*, 2005, 10, 10, E051020.1.
140. SUBBARAO K., KLIMOV A., KATZ J. et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 1998, 279, 5349, p. 393-396.
141. TAMBOURIN P. Les maladies émergentes. Préface. *Dossier Pour la science*, 1995, 9, p. 4-5.
142. TAUBENBERGER J. K., HULTIN J. V., MORENS D. M. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. *Antiviral therapy*, 2007, 12, 4 Pt B, p. 581-591.
143. TAUBENBERGER J. K., REID A. H., KRAFFT A. E., et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*, 1997, 275, 5307, p.1793-1796.
144. TAUBENBERGER J. K., REID A.H., JANCZEWSKI T. A. et al. Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 2001, 356, 1416, p. 1829-1839.
145. TAUBENBERGER J.K. The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 2006, 150, 1, p. 86-112.
146. TAUBENBERGER J.K. The virulence of the 1918 pandemic influenza virus: unraveling the enigma. *Archives of virology. Supplementum*, 2005, 19, p. 101-115.

147. TUMPEY T.M., BASLER C.F., AGUILAR P.V. et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*, 2005, 310, 5745, p.77-80.
148. UNGCHUSAK K., AUEWARAKUL P., DOWELL S.F. et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *The New England journal of medicine*, 2005, 352, 4, p. 333-340.
149. VAN AKEN J. Ethics of reconstructing Spanish flu: is it wise to resurrect a deadly virus? *Heredity*, 2007, 98, 1, p. 1-2.
150. Was the 1918 pandemic caused by a bird flu? *Nature*, 2006, 440, 7088, p. E8-10.
151. WATKINS J. Type A influenza. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1986, 36, 283, p. 82.
152. WORMS R., VERNANT J.P., OFFROY P.H. La grippe A2 Hong-Kong, 1968, p. 4159-4172.
153. ZAMBON M. The inexact science of influenza prediction. *Lancet*, 2004, 21, 363, 9409, p. 582-583.
154. ZELLER H. Chasseurs en terrain viral. *La Recherche*, 2002, 351, p. 32-35.
155. ZHOU N.N., SHORTRIDGE K.F., CLAAS E.C. et al. Rapid evolution of H5N1 influenza viruses in chickens in Hong Kong. *Journal of virology*, 1999, 73, 4, p.3366-3374.

RESSOURCES INTERNET

156. AGUERREBERRY L., LOPEZ E., LOPEZ H. La grippe « espagnole ». In : ifrance. [en ligne]. Disponible à : <http://ti-trust.ifrance.com/tpe/index.htm>. (page consultée en juillet 2008)
157. ASAMOA-BAAH A. Comment vaincre les nouvelles maladies infectieuses ? In : L'observateur OCDE. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.observateurocde.org/news/fullstory.php/aid/980/>. (page consultée en août 2008)
158. AUBRY P. Pathologies émergentes actualités 2007. In : Médecine tropicale. [en ligne]. Disponible sur : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/emergente.htm>. (page consultée le 11/01/2007)
159. BLANCOU J. La longue histoire des pestes aviaires. In : Académie Vétérinaire de France. [en ligne]. Disponible sur <http://academieveterinaire.free.fr/fiche/historique.html>. (page consultée en juillet 2008)

160. BRUGERE-PICOUX J. L'influenza aviaire à virus hautement pathogènes. In : Académie Vétérinaire de France. [en ligne]. Disponible sur <http://academieveterinaire.free.fr/fiche/influenza.html>. (page consultée en août 2008)
161. HAZAN P. Grippe aviaire : la menace d'une épidémie majeure s'éloigne. In : Libération.fr. [en ligne]. Disponible sur <http://www.liberation.fr/page.php?Article=180175>. (page consultée le 20/02/04)
162. Institut de veille sanitaire. [en ligne]. Disponible sur : <http://invs.sante.fr/international/index.htm>. (site consulté en août 2008)
163. Institut Pasteur. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/index.jsp>. (site consulté en juillet 2008)
164. Organisation Mondiale de la Santé. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/>. (site consulté en juillet 2008)
165. School of Veterinary Medicine Downloadable Graphics Files -- Virus Images. In: UCDAVIS School of Veterinary Medecine. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Images/Murphy/Downloadable%20Graphics%20Files.htm>. (page consultée en août 2008)
166. SCHWARTZBROD A. La propagation du virus alarme l'OMS. In : Libération.fr. [en ligne]. Disponible sur <http://www.liberation.fr/page.php?Article=174401>. (page consultée le 29/01/04)
167. SCHWARTZBROD A. La grippe aviaire d'homme à homme ? In : Libération.fr. [en ligne]. Disponible sur <http://www.liberation.fr/page.php?Article=175632>. (page consultée le 02/02/04)
168. Wikipedia L'encyclopédie libre. [en ligne] Disponible sur : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Accueil> (site consulté en juillet 2008)

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	2
INTRODUCTION	3
1 - LES EPIDEMIES DE GRIPPE DU PASSE	4
A / De l'antiquité à l'épidémie de 1889	4
1 - Traces incertaines	4
a) Epidémies humaines	4
b) Gripes animales	7
2 - Quelles traces ont évoqué des épidémies de grippe ?	8
a) Vème siècle avant Jésus-Christ (J-C)	8
b) 1er siècle avant J-C	8
c) Entre 475 et 1173	8
d) XIVème siècle	8
e) XVème siècle	9
f) XVIème siècle	9
g) XVIIème siècle	11
h) XVIIIème siècle	12
i) XIXème siècle	16
B / 1918, la « grippe espagnole »	23
1 - Mortalité	23
a) Difficultés pour l'évaluer	23
b) Estimations par pays	24
c) Au total	24
d) Comparaisons	25
e) Mortalité inhabituelle	26
2 - Contexte	27
a) Général	27
b) Quelques particularités	29
3 - Marche de l'épidémie	30
a) Origine incertaine	30
b) Deux ou trois vagues ?	31
4 - Clinique	33
C / La grippe depuis 1918	38
1 - De 1918 à 1957	38
2 - 1957 : la « grippe asiatique »	39
a) Morbi-mortalité	39
b) Contexte d'alerte	40
c) Marche de l'épidémie	41
d) Clinique	41
	173

3 - La « grippe de Hong-Kong »	42
a) Mortalité	42
b) Contexte d'alerte	43
c) Marche de l'épidémie	43
d) Clinique	44
4 - De 1968 à 1976	45
5 - 1976/1977	45
a) Alerte à la « swine flu » de Fort Dix	45
b) La « grippe russe »	46
6 - Fin du XXème / début du XXIème	46
2 - EVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR L'ORIGINE DE LA MALADIE GRIPPALE	49
A / A la recherche de l'agent causal de la grippe	49
1 - Fausses pistes	49
a) De l'antiquité au XVIIIème siècle	49
b) Du XVIIIème siècle aux années 1880	49
c) L'Ère bactériologique	53
2 - L'hypothèse virale	55
B / Les pionniers de la grippe	61
C / Virologie moderne et phylogénie	71
1 - Années 1970-1980, « alerte à la swine flu », « grippe russe », premières remises en question des théories en vigueur et premiers pas de la biologie moléculaire et du séquençage génétique	71 77
2 - Années 1980-1990, mariage de l'informatique et de la biologie moléculaire	83
3 - Années 1990-2000 : "le come-back d'une illustre actrice et l'entrée en scène d'une jeune première"	83
a) Acte I : la « grippe espagnole	83
b) Acte II : la « grippe aviaire »	84
c) Entracte	87
d) Acte III : la « grippe aviaire »	88
e) Acte IV : la « grippe espagnole »	91
D / Quoi de neuf depuis la dernière alerte pandémique ?	95
1 - Avancées scientifiques	95
a) Séro- et viro- archéologie et phylogénie	95
b) Variations	98
c) Bases moléculaires de la virulence	99
d) Bases moléculaires de la transmission inter-espèces	102
2 - Événements concomitants	105
a) Rappel de faits divers	105
b) Répercussions	110

3 - LA GRIPPE, ZOONOSE EMERGENTE, A RISQUE, PARMI D'AUTRES	118
A / Un point sur les zoonoses	118
1 - Franchir la barrière d'espèce	118
a) Définitions	118
b) Phénomène biologique complexe	119
c) Au centre du concept d'émergence des agents infectieux	121
2 - Histoires des zoonoses	124
B / L'émergence	129
4- DISCUSSION	143
A / L'histoire de la grippe	143
1 - Généralités	143
2 - Caractère inhabituel	146
a) Formes cliniques et mortalité	146
b) Age des sujets qui décèdent	147
c) Transmission de l'animal à l'homme	148
3 - La crainte d'une pandémie grippale	148
B / L'ère scientifique moderne	150
1 - La grippe	150
a) Sur-médiatisation et vie publique	151
b) HxNy	153
c) Pistes à explorer	154
2 - La lutte contre les maladies infectieuses	156
CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	161
TABLE DES MATIERES	173

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3163

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Réflexions sur l'histoire de la maladie grippale

La grippe est toujours considérée dans notre société comme un problème de santé publique majeur en raison, d'une part, de son coût en vies humaines et de son coût économique annuels et, d'autre part, de la survenue possible, à tout moment, d'une pandémie grippale.

La grippe est ainsi venue nous surprendre en ce début de XXIème siècle, avec ses cas de « grippe aviaire » nous faisant croire à l'imminence d'une pandémie.

Mais l'étude de l'histoire de la maladie grippale nous enseigne que, surprendre, est sa seule habitude.

Il est ainsi bien difficile de tracer la courbe épidémique de la grippe à travers les âges et, l'on discute encore de sa naissance au monde occidental, Antiquité ou Renaissance ?

Une chose apparaît certaine, elle est due à un virus, du genre Myxovirus Influenzae, doué d'une plasticité génétique remarquable.

Mais sous la présentation simplifiée de sa variabilité génétique et antigénique, se cachent en fait des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire plus complexes et, nous sommes encore loin d'avoir percé à jour tous les secrets des membres de cette famille.

On ne peut étudier leur histoire, sans étudier la grippe, dans l'histoire et, plus précisément, dans l'histoire de la lutte contre les maladies infectieuses.

Par exemple, la « grippe espagnole » causa en son temps et son contexte, une « pandémie globalisante » et, était probablement une zoonose émergente, mais non reconnue comme telle puisqu'à cette époque, l'agent causal de la grippe n'était lui-même pas reconnu ; la lutte était inégale.

Au contraire, la « grippe aviaire » a émergé au XXIème siècle en tant que zoonose reconnue, à risque, dans un contexte où l'homme s'est engagé dans une lutte de tous les instants contre les agents émergents. Certes, il a gagné des batailles ; mais le combat est-il plus égal ?

DISCIPLINE : Médecine

MOTS-CLES : Grippe
Histoire de la médecine
Pandémie
Grippe aviaire
Zoonose

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES

2, rue du Docteur Raymond Marcland - 87025 LIMOGES Cedex