



HAL
open science

Les pandémies grippales dans l'histoire : le rôle du pharmacien dans les plans de pandémie

Carole Becard

► **To cite this version:**

Carole Becard. Les pandémies grippales dans l'histoire : le rôle du pharmacien dans les plans de pandémie. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01346842

HAL Id: dumas-01346842

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346842>

Submitted on 19 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n°91

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 juillet 2016 à Bordeaux

Par **Carole Bécard**

Née le 8 septembre 1984 à Montmorency

LES PANDÉMIES GRIPPALES DANS L'HISTOIRE
LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LES PLANS DE PANDÉMIE

Directrice de thèse

Mme Françoise Tessier

Jury

Madame Véronique Dubois	Professeur	Présidente
Madame Françoise Tessier	Maitre de conférences	Juge
Madame Bernadette Bichet	Pharmacien	Juge

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur Françoise Tessier, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir soutenue dans ce projet. Votre patience et vos conseils avisés m'auront permis de le mener à terme.

À Madame le Professeur Véronique Dubois, je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur et le plaisir de présider ce jury, ainsi que de prendre le temps de juger ce travail.

À Madame le Docteur Bernadette Bichet, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury et de juger ce travail.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à dédier ce travail à ma mère qui nous a quitté trop tôt. Elle m'a toujours soutenue et aurait été, je l'espère, fière de moi. Je remercie mon père pour son soutien et sa patience pendant ces longues années d'études. Je souhaite aussi remercier le reste de la famille et Becky pour m'avoir aidée quand le moral n'était pas au beau fixe.

Je remercie de tout mon cœur Estelle, Nicolas (et leurs enfants), Rania et sa tribu, ainsi que Marianne pour m'avoir soutenue, aidée lors de cette année qui ne fut pas facile tous les jours. Merci à vous tous pour votre bonne humeur et surtout pour m'avoir supportée tout ce temps ! Un merci spécial pour Estelle, grâce à qui j'ai pu faire cette thèse avec Mme Tessier.

Un grand merci à toute l'équipe de la Pharmacie de l'Avenue ; Sophie, Sébastien, Sylvie et Mariane pour le soutien et pour m'avoir si bien accueillie ! Je les remercie pour toute leur gentillesse et aussi leur bonne humeur.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
LISTES DES FIGURES	8
LISTES DES TABLEAUX	10
ABRÉVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
<u>I. LES VIRUS DE LA GRIPPE</u>	14
<u>I.1. La morphologie, la classification et la structure des virus de la grippe</u>	14
<u>I.2. L'épidémiologie et le mode de transmission</u>	17
<u>I.3. L'action des agents physiques et chimiques</u>	18
<u>I.4. La physiopathologie de la grippe</u>	18
<u>I.5. Les signes cliniques</u>	19
I.5.1. La grippe habituelle	19
I.5.2. Les complications et les critères d'hospitalisation	20
I.5.2.1. La pneumonie virale primaire – La grippe maligne	20
I.5.2.2. La pneumonie bactérienne secondaire (surinfection)	21
I.5.2.3. Les atteintes bronchiques et respiratoires hautes	21
I.5.2.4. Les complications extra-respiratoires	22
I.5.2.5. Les critères d'hospitalisation	22
<u>I.6. Le diagnostic paraclinique</u>	23
<u>I.7. Le traitement</u>	23
I.7.1. Le traitement symptomatique	23
I.7.2. Le traitement antiviral spécifique	24
I.7.2.1. L'inhibiteur de la protéine M (Amantadine)	24
I.7.2.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase (Oseltamivir, Zanamivir)	24
<u>I.8. La prévention</u>	27
I.8.1. La prévention collective	27
I.8.2. La prévention individuelle – La vaccination	27

<u>II. LES PANDÉMIES DANS L'HISTOIRE</u>	30
<u>II.1. Introduction</u>	30
II.1.1. Épidémie et pandémie	30
II.1.2. Quelques définitions	34
II.1.3. Le caractère saisonnier de la grippe et le « basculement hémisphérique »	36
II.1.4. La surveillance de la grippe – La veille épidémiologique de la grippe	36
II.1.4.1 À l'échelle internationale et européenne	37
II.1.4.2. Au niveau national	37
<u>II.2. La découverte du virus et les premières pandémies</u>	41
II.2.1. À partir de quand a-t-on commencé de parler de virus ?	41
II.2.2. La découverte du virus de la grippe	42
II.2.3. Les premières pandémies	44
<u>II.3. Les principales pandémies du XX^e et XXI^e siècle</u>	50
<u>II.3.1. La grippe espagnole (1918-1920)</u>	50
II.3.1.1. Introduction	50
II.3.1.1. Le contexte économique et social	52
II.3.1.2. Les origines géographiques du virus	52
II.3.1.3. Les victimes célèbres	54
II.3.1.4. La grippe espagnole aux Etats-Unis	54
II.3.1.5. La grippe traverse l'Atlantique	59
II.3.1.6. Les caractéristiques de la première vague	62
II.3.1.7. La seconde et troisième vague	63
II.3.1.8. La symptomatologie de la grippe de 1918	64
II.3.1.9. Les traitements en 1918	65
II.3.1.10. Les mesures prises	68
II.3.1.11. Les mystères de la grippe espagnole	70
II.3.1.12. Le bilan	71
<u>II.3.2. Les premières pandémies de l'ère moderne</u>	72
II.3.2.1. La grippe asiatique (1957-1958)	73
II.3.2.2. La grippe de Hong-Kong de 1968	76

<u>II.3.3. Les alertes pandémiques</u>	79
II.3.3.1. L'alerte de 1976	79
II.3.3.2. La grippe russe de 1977	82
<u>II.3.4. La grippe A (H1N1) de 2009</u>	83
II.3.4.1. La grippe au Mexique	83
II.3.4.2. La grippe s'étend au nord de l'Amérique	87
II.3.4.3. L'épidémie de grippe en Europe	88
II.3.4.4. L'extension au reste du monde	90
II.3.4.5. L'analyse du virus	92
II.3.4.6. Les différents niveaux d'alerte	93
II.3.4.7. Les statistiques faussées et controverses	98
II.3.4.8. L'exemple du pèlerinage à La Mecque	99
II.3.4.9. Les dérives	100
II.3.4.10. Bilan	101
<u>III. LES PLANS DE PANDÉMIE ET LE PHARMACIEN</u>	103
<u>III.1. Introduction</u>	103
III.1.1. Objectifs et organisation des plans de lutte	103
III.1.2. Le plan de continuité d'activité (PCA)	106
III.1.3. Le plan national de lutte contre une pandémie grippale	107
III.1.3.1. L'hygiène des mains	108
III.1.3.2. Les masques de protection	109
<u>III.2. L'exemple de la société SOS O₂ lors de la pandémie A (H1N1) de 2009</u>	111
III.2.1. Présentation de la société	111
III.2.2. La procédure 9 – Astreintes et traitement des urgences	111
III.2.2.1. La gestion de l'alerte	111
III.2.2.2. La gestion et l'évaluation de l'intervention	113
III.2.3. Les décisions du gérant de la société	114
III.2.4. Les actions sur le terrain en 2009	115
III.2.5. La chronologie des actions menées	117
<u>III.3. À l'officine</u>	118
<u>III.4. En collectivité – Exemple d'une maison de retraite</u>	121

<u>IV. LES CONSEILS À L'OFFICINE</u>	122
<u>IV.1. Attitude devant un cas possible de grippe</u>	122
<u>IV.2. Les recommandations pour une personne malade à domicile</u>	122
<u>IV.3. Les recommandations pour l'entourage</u>	123
<u>IV.4. Les masques anti-projections</u>	124
<u>IV.5. Les questions des patients</u>	124
<u>CONCLUSION</u>	128
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	130

LISTES DES FIGURES

Numéro	Légende et source	Page
<i>Figure 1</i>	Image au microscope du virus de la grippe A/H1N1 http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-grippe-h1n1-aurait-ete-15-fois-plus-meurtriere-questime-39647/	14
<i>Figure 2</i>	Structure du virus de la grippe A http://www.microbes-edu.org/etudiant/virus-respi.html	15
<i>Figure 3</i>	Cycle de réplication du virus de la grippe http://slideplayer.fr/slide/3043294/	18
<i>Figure 4</i>	Mode d'action des inhibiteurs de la neuraminidase http://zonestock.ovh.org/infogrippe//index.php?option=com_content&task=view&id=114&Itemid=26	25
<i>Figure 5</i>	Le cycle épidémiologique http://e-sante.futura-sciences.com/epidemie-augmentation-maladie-apparition-malades.html	31
<i>Figure 6</i>	La recombinaison du virus de la grippe par réassortiment http://www.wikiwand.com/fr/Grippe	32
<i>Figure 7</i>	Hypothèse de réassortiment génétique du virus A http://pcf.evry.pagesperso-orange.fr/grippe.htm	33
<i>Figure 8</i>		33
<i>Figure 9</i>	Les pays Européens participant à un système comparable à GrippeNet.fr https://www.grippenet.fr/fr/grippenet/historique-du-projet/	39
<i>Figure 10</i>	Virus de la grippe espagnole au microscope électronique reconstitué par génie génétique http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20140430.OBS5630/grippe-espagnole-le-mystere-du-virus-resolu.html	51
<i>Figure 11</i>	Soldats hospitalisés pour grippe en mars 1918 au Camp Funston au Kansas http://www.jle.com/fr/revues/mst/e-docs/la_pandemie_de_grippe_espagnole_de_1918_1919_a_la_reunion_303214/article.phtml?tab=texte	55
<i>Figure 12</i>	Parade de Philadelphie du 28 septembre 1918 http://history1900s.about.com/od/photographs/ig/1918-Spanish-Flu-Pictures/Liberty-Loan-Parade-at-Philly.htm	58

Figure 13	Nombre de cas de grippe notifiés en Suisse de juillet 1918 à février 1919 http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=391&LanguageId=1	63
Figure 14	Hôpital de fortune au Kansas en 1918 https://www.reseau-canope.fr/apocalypse-10destins/fr/dossiers-pedagogiques/les-populations-civiles-entre-engagements-et-souffrances.html	65
Figure 15	Hôpital de campagne en Louisiane en 1918 http://history1900s.about.com/od/photographs/ig/1918-Spanish-Flu-Pictures/An-Army-Tent-Hospital.htm#step-heading	66
Figure 16	Propagande pour le port du masque http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/lazare-un-mutant-ancetre-de-la-grippe-a_781360.html	69
Figure 17	Contrôleur refusant un passager sans masque http://history1900s.about.com/od/photographs/ig/1918-Spanish-Flu-Pictures/Street-Car-Conductor.htm#step-heading	69
Figure 18	Les pandémies et l'introduction de virus aviaires de 1890 à nos jours http://fr.slideshare.net/Bonnieoliver/swine-flu-31789807	72
Figure 19	Région de Kweichow (bleue) et région du Yunnan (rouge) https://fr.wikipedia.org/wiki/Yunnan	73
Figure 20	Province de Guangdong en Chine https://fr.wikipedia.org/wiki/Guangdong	76
Figure 21	L'origine du virus H1N1 de la pandémie de 2009 https://fr.wikipedia.org/wiki/Grippe_A_(H1N1)_de_2009	92
Figure 22	Affiche de campagne de prévention http://www.inpes.sante.fr/grippeAH1N1/communication.html	95
Figure 23	La méthodologie pour bien se laver les mains http://www.leblog.produitshygiene.fr/se-laver-les-mains/	108
Figure 24	Masque chirurgical http://aerokyn.com/masques-chirurgicaux-visiteur.html	109
Figure 25	Masque FFP2 http://www.firn.fr/acatalog/Masques_de_protection.html	109
Figure 26	Hiérarchisation des niveaux d'alerte au sein de l'entreprise SOS Oxygène	114
Figure 27	Lettre de l'Ordre des Pharmaciens à l'attention des pharmaciens d'officine	120

LISTES DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Comparaison entre cassure et glissement antigénique	32
Tableau 2	Les principales pandémies du XXe et XXIe siècle	34
Tableau 3	Chronologie de la découverte des virus Virologie médicale – A. Mammette	41
Tableau 4	Stade d’alerte de l’OMS et de la France (2009)	86
Tableau 5	Stade d’alerte de l’OMS et de la France (2016)	106
Tableau 6	Chronologie des actions menées	117
Tableau 7	Ordre de priorité pour la vaccination contre la grippe A (H1N1) au 7 septembre 2009 http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_recos_priorites_vaccin._Ah1n1-07-09-09.pdf	119
Tableau 8	Comparaison Grippe – Rhume	125

ABRÉVIATIONS

- A** **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de mise sur le marché.
ARN : Acide RiboNucléique
ARS : Agence Régionale de la Santé
- B** **BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- C** **CCS** : Centre de Crise Sanitaire.
CDC : Centers for Diseases Control and Prevention.
CEMCMI : Congrès Européen de Microbiologie Clinique et des Maladies Infectieuses.
CNR : Centre National de Référence
- E** **EISS** : European Influenza Surveillance Scheme
- D** **DASRI** : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux.
DGS : Direction Générale de la Santé.
DROM : Département et Régions d'Outre-Mer.
- F** **FFP2** : Filtreing Facepiece Particles de classe 2
- G** **GROG** : Groupe Régionaux d'Observation de la Grippe.
- H** **H, HA** : Hémagglutinine
- I** **InVS** : Institut de Veille Sanitaire.

- M** **MRC** : Medical Research Council (Conseil de recherche médicale anglais).
- N** **N** : Neuraminidase
- O** **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
 OSCOUR : Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences
- P** **PCA** : Plan de Continuité d'Activité.
- R** **RBS** : Receptor Binding Site (Site de liaison du virus au récepteur)
- S** **SDN** : Société Des Nations.

INTRODUCTION

« Il est difficile de réaliser que la grippe est la maladie la plus dangereuse qui ait jamais frappé l'humanité. La raison principale est qu'elle se cache sous les traits d'une affection saisonnière bénigne, ce qu'elle est également. » Cette phrase de Claude Hannoun [9], médecin français, spécialiste de la grippe et Professeur honoraire à l'Institut Pasteur, illustre très bien ce qu'est la grippe.

La grippe, considérée souvent comme une maladie bénigne, n'est pourtant pas si anodine, même pour une personne sans pathologie sous-jacente. Ses conséquences sur l'ensemble de la population en termes de morbidité et de mortalité, ont une influence directe sur l'activité sociale et économique d'un pays. En effet, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la grippe saisonnière serait responsable de 3 à 5 millions de cas graves et de 250 000 à 500 000 décès chaque année dans le monde. En France, la grippe concerne chaque année entre 2 et 8 millions de personnes avec entre 1 500 et 5 000 décès.

Le coût direct des épidémies grippales (traitements et hospitalisations) serait d'environ de plusieurs centaines de millions d'euros en France chaque année. Le coût global, direct et indirect, lié à la grippe, regroupe les coûts médicaux et pharmaceutiques, les hospitalisations, les indemnités journalières et les pertes professionnelles. La grippe saisonnière représente donc aujourd'hui un coût important pour la société.

Mais qu'en est-il lorsque le virus échappe à tout contrôle ? Lorsque la grippe prend des proportions gigantesques, touche tous les continents et tous les âges de la population, quand l'épidémie passe au stade de pandémie ? L'objectif de cette thèse est de retracer l'historique des pandémies à travers l'histoire, de voir comment elle a été perçue à chaque époque, et le rôle du pharmacien dans ces pandémies.

I. LES VIRUS DE LA GRIPPE

La grippe est une maladie virale très contagieuse qui évolue sur un mode épidémique (surtout en hiver). Elle se présente habituellement sous forme d'un syndrome fébrile de durée limitée mais elle peut être à l'origine d'une mortalité importante chez les personnes d'âges extrêmes ou souffrant de maladie chronique. L'impact socio-économique, chaque hiver, est important du fait des consultations médicales, de l'absentéisme et de la désorganisation de la société. La grippe est une maladie à prendre au sérieux et un problème majeur de santé publique. La vaccination constitue une prévention efficace.

I.1. La morphologie, la classification et la structure des virus de la grippe

Sources : [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8].

Le virus de la grippe, *Myxovirus influenzae*, se présente sous forme de particules rondes ou parfois filamenteuses de 80 à 120 nm. Il est enveloppé. Il appartient à la famille des *Orthomyxoviridae* et au genre Influenza. Le genre Influenza se répartit en trois types distincts sans immunité croisée (A, B et C) qui se différencient par la base de l'antigénicité de la nucléoprotéine (NP). La nucléoprotéine est la protéine structurale majeure qui interagit avec les segments d'ARN du virus pour former, avec l'ARN polymérase, la ribonucléoprotéine. Cette protéine est un adaptateur important participant aux différentes interventions entre la cellule hôte et le virus.

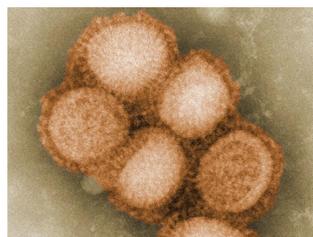


Figure 1 : Image au microscope du virus de la grippe A/H1N1

Les virus de type A sont présents chez l'homme et certains animaux comme les oiseaux (notamment sauvages et migrateurs), le porc, le cheval, le phoque, la baleine ou encore le vison. Les oiseaux représentent le réservoir naturel le plus important du type A. Les types B et C sont essentiellement de type humain, ils peuvent cependant se retrouver chez le phoque pour le type B et chez le chien et le porc pour le type C.

Le patrimoine génétique du virus de la grippe est un ARN monocaténaire segmenté : il comprend 8 ribonucléoprotéines dans les types A et B, 7 ribonucléoprotéines dans le type C ; toutes constituées de segments d'ARN recouverts de nucléoprotéines. La segmentation de l'ARN favorise les recombinaisons génétiques entre les différentes souches, ce qui en fait un virus instable.

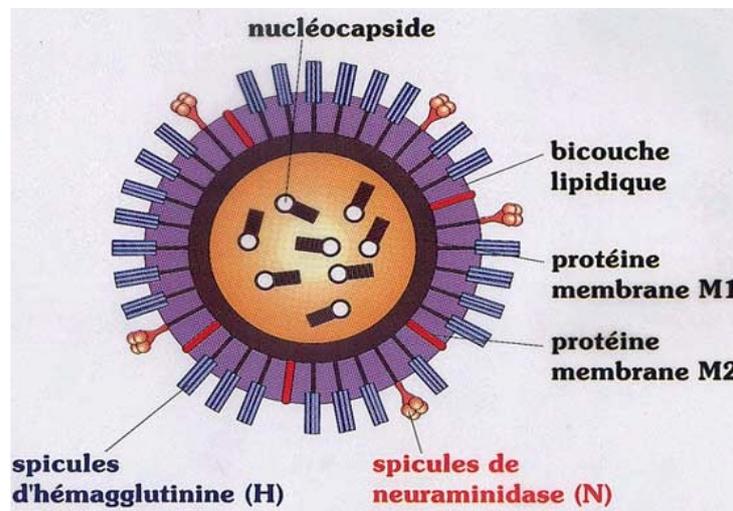


Figure 2 : Structure du virus de la grippe de type A

L'enveloppe est une membrane glucido-protidique provenant de la membrane cytoplasmique de la cellule infectée. Elle comporte, pour les virus A et B, des spicules (glycoprotéines) de deux sortes : des hémagglutinine (H ou HA) et des neuraminidases (N ou NA). Les virus de type C possèdent une seule sorte d'hémagglutinine (hémagglutinine estérase). Elles sont reconnues comme des antigènes par les anticorps des individus infectés. Les hémagglutinines (trimère de deux glycoprotéines) permettent l'attachement du virus sur les récepteurs des cellules de l'arbre respiratoire grâce à une région RBS (site de liaison du récepteur). Les neuraminidases (tétramère d'une seule protéine glycosylée) permettent aux virus produits par une cellule infectée d'être libérés de la cellule après bourgeonnement et de se disséminer dans l'arbre respiratoire.

Seuls les virus de type A ont des sous-types dont la classification repose sur les spécificités antigéniques des hémagglutinines (seize ont été caractérisées, numérotées de H1 à H16) et des neuraminidases (neuf ont été caractérisées, numérotées de N1 à N9). H et N sont soumises à des variations antigéniques indépendantes. Il existe une grande variabilité des virus de type A, ce qui entraîne une absence d'immunisation durable et une difficulté de prophylaxie vaccinale.

Les hémagglutinines (H1 à H16) représentent environ 40% des glycoprotéines de surface et sont formées de l'association de deux sous-unités reliées par un pont disulfure. Elles permettent la fixation du virus à la surface des cellules infectées, les cellules de l'épithélium cilié de l'arbre respiratoire. Les hémagglutinines favorisent également la fusion des membranes virales et cellulaires pendant la phase de pénétration du virus. Ce sont des déterminants antigéniques (induisent donc la production d'anticorps) et possèdent une haute labilité génétique (cassures, glissements). On parle de cassures s'il s'agit de changements majeurs des gènes, de H et/ou N, responsables de l'apparition de nouveaux sous-types chez A ; et de glissements, chez les types A et B, si les modifications antigéniques sont mineures ce qui entraîne l'apparition de nouveaux variants. Les hémagglutinines H7 et H5 sont responsables d'une forte virulence.

Les neuraminidases (N1 à N9) permettent la diffusion globale des virions (virus nouvellement formés). Les mutations des neuraminidases sont plus lentes et entraînent moins de virulence que pour celles des hémagglutinines.

Les souches A sont dénommées selon le type antigénique, l'hôte d'origine (s'il n'est pas l'homme), l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et pour la souche A, la nature des antigènes (hémagglutinines et neuraminidases). Par exemple, la souche A/Moscow/10/1999(H3N2) est la souche numéro 10 d'un virus de type A et de sous-type H3N2 découvert à Moscou en 1999. En effet, les virus de type A sont subdivisés en sous-types puis en variants en fonction de leurs deux sortes de glycoprotéines de surface. Il existe 16 spécificités de H et 9 de N, 144 combinaisons sont donc possibles. Tandis que les oiseaux peuvent héberger toutes les combinaisons existantes, un petit nombre de sous-types de virus A ont été isolés chez l'homme : A (H1N1), A (H1N2), A (H2N2), A (H3N2), A (H5N1), A (H7N3), A (H7N7) et A (H9N2).

I.2. L'épidémiologie et le mode de transmission de la grippe

Sources : [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8].

La répartition géographique de la grippe dans l'hémisphère Nord varie selon les saisons, la grippe apparaît en hiver, de novembre à février dans les pays tempérés de l'hémisphère Nord et de juin à août dans l'hémisphère sud (on parle de grippe saisonnière pour les épidémies classiques annuelles). Les virus B et C sont strictement humains tandis que les virus de type A sont capables d'infecter l'homme, les cheveux, les mammifères marins, les oiseaux et les porcs. (à supprimer) Seuls les oiseaux migrateurs, sauvages et domestiques, hébergent tous les sous-types A, ils sont donc considérés comme réservoirs de ce type.

L'épidémiologie du virus grippal B est plus simple, l'infection étant limitée à l'homme et au phoque. Il n'y a pas de cassure antigénique, ni recombinaison. Il y a des glissements générateurs d'épidémies modérées. Des cas sporadiques sont observés avec le virus de type C.

Les virus de la grippe sont très contagieux et facilement transmis. La transmission interhumaine est surtout directe et se fait par l'intermédiaire de projections de sécrétions respiratoires (gouttelettes). La transmission par contact indirect est possible, la survie du virus dans le milieu extérieur étant dépendante de la température et du taux d'humidité. Le virus est extrêmement contagieux et l'incubation brève car la distance entre l'entrée et les cellules cibles est courte. La contagiosité est possible un jour avant les symptômes et jusqu'à 7 jours après l'apparition des signes cliniques. Ces virus enveloppés sont détruits dans le tube digestif et ne sont pas retrouvés dans les selles chez l'homme. Par contre, les virus aviaires peuvent se multiplier dans le tractus intestinal des oiseaux et l'homme peut être contaminé par les volailles domestiques uniquement par voie aérienne contractant alors une grippe aviaire, toutefois, il faut une forte exposition comme lors d'abattage ou de déplumage.

I.3. L'action des agents physiques et chimiques

Sources : [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8].

Le virus grippal n'est pas résistant, ceci est dû au fait que c'est un virus enveloppé. Il se conserve quelques jours à 4°C et des années à - 70°C. Il est inactivé par chauffage (à 56°C pendant 30 minutes), les ultra-violets, les détergents et les savons. Les virus Influenza sont sensibles à la chaleur qui les inactive rapidement, il n'y a donc aucun risque à consommer de la volaille éventuellement contaminée en France car ce virus ne résiste pas à une cuisson à 70°C. Il reste tout de même pathogène durant environ une semaine à température corporelle.

I.4. La physiopathologie de la grippe

Sources : [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8].

La maladie est localisée au niveau de l'arbre respiratoire, bien que l'on observe des signes généraux très diffus et intenses. Le virus pénètre par inhalation et se multiplie aussitôt dans l'arbre respiratoire cilié qui va du nez jusqu'aux bronchioles. Dans les formes habituelles, l'infection ne va pas au-delà car il n'y a pas de multiplication dans l'alvéole, le virus ne dépassant pas la membrane basale.

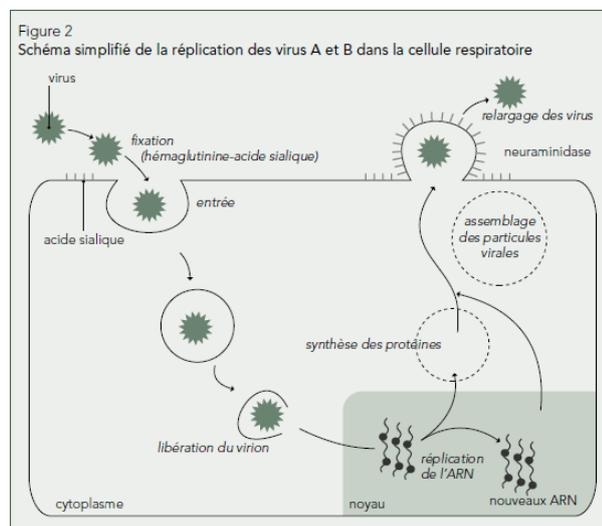


Figure 3 : Cycle de la réplique du virus de la grippe

Sauf exception, il n'y a pas de virémie, la multiplication virale est donc localisée à la « porte d'entrée ». L'incubation est brève, un à trois jours. On observe une nécrose et une lyse de l'épithélium respiratoire cilié, les lésions sont intenses mais réversibles. La nécrose est accompagnée d'hypersécrétion modérée. Cette nécrose explique la toux, l'épistaxis (inconstante), les signes généraux intenses et la fièvre (de plus, les protéines virales sont pyrogènes).

La fièvre et les myalgies proviennent de la sécrétion de cytokines (interférons et interleukines), il y a une réaction inflammatoire de la sous-muqueuse avec un œdème interstitiel, un afflux de macrophages, une desquamation hémorragique des cellules alvéolaires, un œdème pulmonaire et une thrombose capillaire.

Pour une infection grippale cliniquement exprimée, il y a 3 à 9 infections asymptomatiques mais la grippe peut tuer. Les épidémies de grippe se traduisent toujours par un excès de décès (mortalité moyenne estimée à 0,1%). Les personnes chez lesquelles la grippe est la plus à redouter sont celles d'âges extrêmes, les insuffisants respiratoires chroniques, les immunodéprimés et les femmes enceintes.

I.5. Les signes cliniques

Sources : [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8].

I.5.1. La grippe habituelle

L'invasion est brutale avec des malaises, des frissons, une fièvre élevée, des céphalées et des myalgies. Lors de la phase d'état, on observe habituellement un état infectieux sévère (fièvre à 40°C, tachycardie, frissons, asthénie, anorexie), avec des signes respiratoires (rhinorrhée, douleurs pharyngo-laryngées, dysphagie, dysphonie, brûlures retro-sternales, toux sèche douloureuse), des arthralgies, des myalgies, de vives céphalées et une photophobie possible.

La grippe habituelle est de durée limitée et ressemble, à la phase d'invasion, à de nombreuses maladies infectieuses, on doit y penser dans un contexte d'épidémie. La fièvre peut diminuer rapidement au 2^e ou 3^e jour pour remonter après 24 heures (le V grippal). La guérison est spontanée en 4 à 7 jours avec une diminution de la fièvre. La toux et l'asthénie peuvent subsister plusieurs semaines.

Chez les sujets âgés, la grippe peut être responsable d'hospitalisation, les symptômes étant les mêmes que pour les adultes, mais aggravés en cas de décompensation cardiovasculaire et de troubles neuropsychiques. Une surinfection respiratoire est possible et est souvent plus grave.

En ce qui concerne la femme enceinte, le virus peut traverser la barrière placentaire, ce qui peut entraîner un risque mortel. Il y a un risque, pour le fœtus, d'avortement, de prématurité ou de malformations neurologiques si la grippe survient durant le premier trimestre. Le risque d'hospitalisation au troisième trimestre est majoré en cas d'épidémie de grippe. Chez l'enfant, les symptômes ne sont pas spécifiques : somnolence, signes gastro-intestinaux, fièvre ou convulsions. Les anticorps naturels maternels protègent les enfants durant les premiers mois de vie, tout comme l'allaitement est un facteur protecteur. L'immunisation par vaccin inactivé des femmes enceintes vis-à-vis de la grippe est recommandée quel que soit le trimestre.

I.5.2. Les complications et les critères d'hospitalisation

Sources : [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8].

I.5.2.1. La pneumonie virale primaire – La grippe maligne

La grippe maligne est rare, elle est souvent mortelle et est due au virus lui-même. Elle est associée à la nécrose de la muqueuse respiratoire ciliée et à un œdème pulmonaire massif qui remplit les alvéoles et distend les poumons. L'insuffisance aiguë apparaît quelques jours après une grippe banale, avec une évolution souvent mortelle ou peut être responsables de séquelles (fibrose).

Les circonstances favorisant cette pneumonie grippale maligne sont les déficiences cardiaques ou respiratoires : bronchites chroniques de l'adulte, dilatation des bronches, mucoviscidose, cardiopathies du sujet âgé ou malformations cardiaques congénitales de l'enfant. Ces sujets fragiles situés aux âges extrêmes de la vie, ainsi que la femme enceinte, supportent mal l'hypersécrétion bronchique qui accompagne l'infection grippale. La sécrétion inappropriée de cytokines est également tenue pour responsable de la grippe maligne.

Un certain nombre de pneumonies mortelles surviennent sans cause favorisante connue, chez les sujets non situés aux âges extrêmes de la vie.

I.5.2.2. La pneumonie bactérienne secondaire (surinfection)

La pneumonie bactérienne secondaire est la plus fréquente des complications. Elle est biphasique : on observe les symptômes de la grippe avec une amélioration entre le 2^e et le 5^e jour, puis une détérioration secondaire avec une récurrence fébrile, une toux productive et une dyspnée.

On peut observer des pneumonies bactériennes secondaires à *Haemophilus influenza*, à *Staphylococcus aureus* (plus grave), à *Streptococcus pneumoniae*, à *Neisseria*, à bacille gram négatif et à anaérobie, c'est-à-dire les bactéries commensales de l'arbre respiratoire supérieur qui migrent dans l'arbre respiratoire inférieur, normalement stérile. C'est en cas de surinfection bactérienne que l'on voit le classique « V grippal » de la courbe thermique et l'hyperleucocytose à polynucléaires.

I.5.2.3. Les atteintes bronchiques et respiratoires hautes

Les atteintes bronchiques se manifestent par une bronchite aiguë, une exacerbation de bronchite chronique, une exacerbation de mucoviscidose et une décompensation de l'asthme. Les atteintes respiratoires hautes peuvent être une otite moyenne aiguë virale ou bactérienne et une sinusite virale ou bactérienne.

I.5.2.4. Les complications extra-respiratoires

Ce sont des myosites, des complications cardiaques (myocardiques, péricardiques), neurologiques (méningites, méningo-encéphaliques, polyradiculonévrites) et un syndrome de Reye.

I.5.2.5. Les critères d'hospitalisation

Les critères d'hospitalisation sont divisés en deux groupes : les critères médicaux et les critères psychologiques et sociaux. Les critères psychologiques et sociaux, à évaluer par le médecin, sont l'isolement, un état de panique, un souhait de la personne et/ou de sa famille du fait de difficultés et une précarité familiale.

Les critères médicaux chez l'enfant sont des difficultés alimentaires, une tolérance clinique médiocre de la fièvre malgré les mesures adaptées, des signes de déshydratation aiguë, l'existence de troubles de la vigilance, des signes de détresse respiratoire ou un contexte particulier comme un très jeune âge (moins de trois mois), des antécédents de prématurité et/ou des situations à risque connues.

Les critères médicaux chez l'adulte conduisant à une possible hospitalisation sont des troubles de la vigilance, une désorientation, une confusion, une pression artérielle systolique inférieure à 90 millimètre de mercure, une température inférieure à 35°C ou supérieure ou égale à 40°C, une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute et une fréquence cardiaque supérieure à 120 par minute.

I.6. Le diagnostic paraclinique

Sources : [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8].

Le diagnostic de la grippe est facile en période épidémique avec le syndrome respiratoire aigu fébrile. Les données épidémiques sont fournies par les réseaux de surveillance de la grippe au niveau national (réseaux sentinelles et anciennement GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe).

La numération et la formule sanguine sont le plus souvent normales ou présentant une leuconéutropénie ou une possible hyperleucocytose même sans surinfection. La radiographie du thorax peut être normale (dans 90% des cas) avec une auscultation pulmonaire le plus souvent normale. On peut aussi observer des images para-hilaires de pneumopathie atypique ou des opacités limitées, micronodulaires et systématisées.

Le diagnostic de certitude virologique est rarement fait sauf pour les formes sporadiques, les manifestations respiratoires ou extra-respiratoires sévères (digestives, convulsions) ou pour les études épidémiologique et cognitives pour évaluer l'efficacité d'un antiviral ou d'un vaccin. Les méthodes utilisées sont la recherche d'antigènes, la biologie moléculaire, la culture cellulaire.

I.7. Le traitement

Sources : [1], [2], [3], [5], [6], [7], [8].

I.7.1. Le traitement symptomatique

Le traitement symptomatique repose sur une hydratation correcte, une alimentation équilibrée et surtout du repos. On utilise des antipyrétiques, des sédatifs de la toux, et seulement en cas de complication bactérienne avérée, on administrera des antibiotiques. En effet, la grippe étant due à des virus et non à une bactérie, les antibiotiques sont totalement inefficaces. La grippe maligne nécessite une hospitalisation en réanimation.

I.7.2. Le traitement antiviral spécifique

Le traitement antiviral ne constitue pas une alternative à la vaccination antigrippale. En effet, il ne protège pas d'un éventuel contact avec une autre souche.

I.7.2.1. L'inhibiteur de la protéine M (Amantadine)

L'Amantadine (Mantadix[®]) est inefficace sur les souches B car elle ne peut bloquer la protéine M2 de ces virus, qui ont une autre protéine équivalente. Elle inhibe la décapsidation du virus par blocage de l'activité du canal ionique de la protéine M2 et donc inhibe la multiplication des virus de type A.

Son utilisation est très limitée, elle n'est, en pratique, pas utilisée mais pourrait rendre service si une pandémie apparaissait avec une souche sensible et/ou en association antivirale en prophylaxie et curatif. Elle est souvent mal tolérée (troubles neurologiques et cardiovasculaires).

I.7.2.2. Les inhibiteurs de la neuraminidase (Oseltamivir,

Zanamivir)

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont actifs sur les virus de type A et B, le risque de résistance semble faible mais serait lié au mésusage (posologie et durée du traitement inadaptées). Les neuraminidases sont les enzymes de surface des virus grippaux responsables de la libération des particules virales nouvellement formées à partir des cellules infectées. Les inhibiteurs de la neuraminidases inhibent donc la dissémination virale.

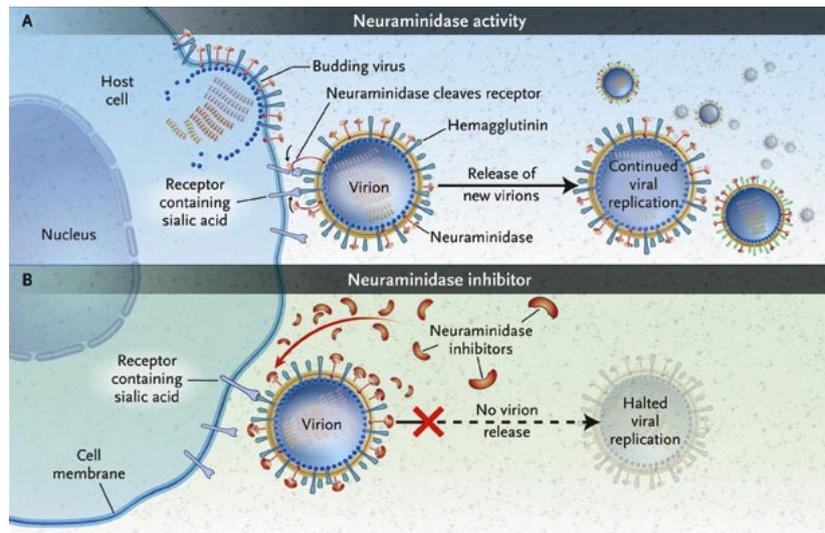


Figure 4 : Mode d'action des inhibiteurs de la neuraminidase

L'Oseltamivir (Tamiflu®)

Pour être efficace, l'Oseltamivir doit être administré dans les 48 heures suivant l'arrivée des symptômes. Il permet de diminuer la durée d'un ou deux jours et la sévérité des symptômes.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Tamiflu® porte sur deux situations différentes : le traitement et la prophylaxie de la grippe. Pour le traitement, il peut être administré chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an. L'AMM a été étendue pour les enfants de moins d'un an en cas de pandémie. En ce qui concerne la prophylaxie de la grippe, il faut différencier plusieurs cas :

- En post-exposition : chez l'adulte, l'enfant de moins et de plus d'un an ayant un contact étroit avec un cas de grippe avéré.
- En prophylaxie épidémique si le vaccin ne contient pas les bonnes souches, les souches circulantes n'étant pas les mêmes.
- Dans le cas d'une pandémie, ce sont aux autorités sanitaires de donner les directives concernant les indications.

Les effets indésirables sont des nausées, des vomissements transitoires qui sont améliorés par la prise du médicament au cours des repas. Il est nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes

concernant son utilisation chez la femme enceinte. Il ne doit être utilisé que si le bénéfice pour la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

Le Zanamivir (Relenza[®]) :

Si le Zanamivir est administré moins de 48 heures après le début de l'épisode grippal, il réduit la durée d'un jour et demi et la sévérité des symptômes de 30 à 40%. On n'a pas pu démontrer, ceci dû à un nombre limité de patients traités, l'efficacité et la tolérance chez les patients asthmatiques, chroniques respiratoires, les immunodéprimés et les malades chroniques non stabilisés. L'expérience clinique est limitée chez les personnes âgées. Il a une AMM pour la traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans avec des symptômes grippaux typiques et en période de circulation du virus dans les 48 heures (36 heures pour les enfants) suivant le début des symptômes.

L'AMM concerne aussi la prophylaxie au cas par cas :

- Post-exposition après contact avec des cas cliniquement diagnostiqués dans l'entourage familial.
- Saisonnière (grippe A et B) : possible en situations exceptionnelles c'est-à-dire en cas d'inadéquation antigénique entre la souche en circulation et les souches vaccinales ou face à une pandémie.

C'est une poudre à inhaler par voie buccale lors de profondes inspirations avec un dispositif spécifique. L'efficacité n'est pas démontrée chez l'enfant à haut risque ni chez l'enfant de 5-6 ans suggérant une délivrance inadéquate.

Les effets indésirables sont très rares : bronchospasmes et/ou altération des fonctions respiratoires brutales et/ou grave (BPCO), dyspnée, sensation d'oppression ou constriction de gorge. Il ne sera administré seulement si une surveillance médicale est possible et des moyens médicaux disponibles en cas de broncho-striction. Il peut y avoir des très rares éruptions cutanées et des troubles neurologiques.

Sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus, il ne doit pas être administré pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement en l'absence de données disponibles dans ces conditions.

I.8. La prévention

Sources : [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [72].

I.8.1. La prévention collective

Les mesures d'hygiène ont pour but de limiter la transmission du virus. Ce sont la protection contre la toux des personnes infectées et l'utilisation de masques protecteurs. Le masque chirurgical est réservé aux malades afin d'éviter la contamination d'autres personnes et le masque FFP2, contre les aérosols solides ou liquides, est utilisé par les professionnels de santé.

Il ne faut pas éternuer dans ses mains, mais dans le pli du coude, il faut se couvrir la bouche lors de toux et le nez quand on éternue avec un mouchoir en papier à usage unique, jeter les mouchoirs en papier et les masques chirurgicaux utilisés dans une poubelle à couvercle puis se laver les mains. Pour les personnes entourant le patient, il faut éviter le plus possible leur contact, limiter les trajets et se laver régulièrement les mains (avec de l'eau et du savon ou une solution hydro-alcoolique).

I.8.2. La prévention individuelle – La vaccination

Les virus de la grippe subissent des modifications génétiques : des glissements antigéniques, responsables d'épidémies saisonnières et des cassures ou sauts antigéniques, responsables de pandémies. Il est donc important de connaître et de surveiller ces variations pour la préparation des vaccins. Pour se protéger d'une épidémie, il faudrait, en théorie, que la souche vaccinale soit la souche de l'épidémie saisonnière en cours mais il n'est pas possible, au point de vue temps, d'isoler la souche hivernale en cours, de préparer le vaccin et de le diffuser à la population à temps. On ne peut donc que se servir de la souche de l'épidémie précédente qui protège de façon partielle pour l'hiver suivant, à condition qu'il n'y ait pas eu, entre temps, de saut antigénique (modification majeure des gènes). En cas de modification antigénique importante, les vaccins dont on dispose sont inefficaces.

Les vaccins saisonniers grippaux sont trivalents depuis 1977, où il a eu coexistence de différents sous-types, alors que jusque-là un sous-type remplaçait un autre. En effet, on a d'abord eu H1N1, H2N2, H3N2. Ils tiennent donc compte des souches en circulation :

- Des souches A H3N2 variants éloignés de la souche d'origine de 1968.
- Des souches A H1N1 qui comme les H3N2, « glissent » tous les ans ou tous les 2 ans.
- Des souches de grippe B qui « glissent » plus lentement.

La composition trivalente des vaccins saisonniers s'explique par ce qui s'est passé pendant l'hiver 1977-1978. En effet, au lieu de la dominance d'un seul sous-type, il y a eu coexistence de deux sous-types : une souche H3N2 très modifiée par rapport à la souche H3N2 de 1968 et souche du sous-type H1N1 qui avait prévalu de 1947 à 1957 réapparue. La règle qui voulait qu'un sous-type chasse le précédent n'a pas été vérifiée et depuis 1977, on isole tous les ans des souches A H3N2 et A H1N1. Il était prévu que cette souche H1N1 allait entraîner une pandémie chez les sujets nés après 1957, or l'hiver 1977-78 a été caractérisé par une épidémie de grippe classique, même chez les jeunes.

Nous ne comprenons donc que partiellement l'épidémiologie de la grippe et la politique de vaccination s'en ressent fortement.

La composition du vaccin de chaque année est fixée par l'OMS en fonction des données épidémiologiques et virologiques recueillies à travers le monde. La suspension virale inactivée est préparée sur des œufs de poules embryonnés. Il est efficace chez 70 à 90% des adultes en bonne santé de moins de 65 ans, mais il est moins efficace chez les personnes âgées et fragiles. L'immunité apparaît après 10 à 15 jours et dure 9 à 12 mois et la tolérance est bonne (quelques cas de courbatures fébriles et réactions au point d'injection). Les épidémies de grippe surviennent entre novembre et avril, il est donc recommandé de se faire vacciner dès le mois d'octobre. La vaccination peut être renforcée en faisant un rappel.

La vaccination est recommandée, à l'automne dans l'hémisphère Nord et au printemps dans l'hémisphère Sud (hiver austral), chez les personnes de plus de 65 ans et les sujets à risque ayant des affections broncho-pulmonaires chroniques (asthme, dysplasie broncho-pulmonaire, mucoviscidose), des néphropathies, des drépanocytoses, un diabète.

Les autres sujets à risque sont les patients ayant un déficit immunitaire cellulaire (VIH), les personnes de tout âge séjournant en établissement de long et moyen séjours.

Depuis 2008, il est également recommandé chez l'entourage familial des enfants de moins de six mois ayant des facteurs de risque (prématuré, enfant ayant une cardiopathie congénitale, des déficits immunitaires congénitaux, des pathologies pulmonaires, neurologiques et des affections de longue durée). Les autres indications potentielles sont la grossesse quel que soit le trimestre, les personnels navigants, de l'industrie du voyage, les guides et les voyageurs.

La vaccination est officiellement recommandée pour le personnel de santé en contact régulier et prolongé avec les sujets à risque.

Les contre-indications temporaires sont les maladies infectieuses aiguës en évolution et l'injection récente de gammaglobulines. La seule contre-indication définitive est l'allergie à l'ovalbumine : il existe toutefois un test de tolérance par voie intradermique.

En plus de la vaccination par voie intramusculaire, deux vaccins par voie nasale ont été créés : le Fluenz (trivalent) avec les mêmes souches que les vaccins grippaux habituels et le Fluenz tétra (quadrivalent) avec une souche B supplémentaire. Ces deux formulations de vaccins vivants atténués ne sont plus commercialisées en France depuis 2014. L'AMM concernait la prévention de la grippe chez les enfants de 2 à 18 ans. Aucun avantage clinique n'a été démontré par rapport aux autres vaccins.

II. LES PANDÉMIES DANS L'HISTOIRE

II.1. Introduction

II.1.1. Épidémie et pandémie

Sources : [5], [9], [10], [11], [13], [17], [19].

Une épidémie est une forte augmentation dans l'espace et dans le temps des cas d'une maladie. La différence avec une pandémie est l'étendue et la gravité de la maladie, ce qui entraîne un grand nombre de cas graves et d'une mortalité élevée dans de nombreux pays et en même temps. Le terme pandémie entre dans la langue française en 1740 dans le Petit Robert. Pandémie vient de pans = tous/tout et demos = le peuple, c'est donc une épidémie qui atteint un grand nombre de personnes dans une zone géographique très étendue (plusieurs continents ou monde entier). Elle se caractérise par la diffusion rapide d'un nouveau sous-type de virus résultant d'une transformation génétique conséquente face à laquelle les individus ne sont pas immunisés.

Pour le virus de la grippe, les pandémies sont dues à des modifications radicales qui changent complètement la constitution antigénique des neuraminidases et/ou des hémagglutinines alors que les épidémies sont dues à des modifications plus légères.

Les virus de la grippe subissent en permanence des modifications de leur structure appelées mutations. Ils mutent à un rythme soutenu (surtout les virus de type A). Les hémagglutinines et les neuraminidases sont soumises à des variations antigéniques indépendantes. Il existe deux mécanismes distincts : le glissement antigénique constant et la cassure antigénique, plus rare qui se produit, en théorie, tous les dix à trente ans. Les épidémies limitées annuelles, dites saisonnières sont dues à des glissements antigéniques. Les glissements antigéniques surviennent tous les ans ou tous les deux ans, ce sont des modifications légères de N ou H. Ils concernent les virus A et B et déterminent l'apparition de nouveaux variants et donc la variabilité génétique des virus grippaux.

Le virus possédant des caractéristiques immunologiques nouvelles par rapport aux virus habituellement circulants, l'immunité de la population est faible voire nulle, si le virus est très différent, ce qui a pour conséquence de permettre à la maladie de se propager rapidement.

Les glissements sont dus à l'apparition de mutations ponctuelles. Ces mutations peuvent être bénéfiques pour les virus, car elles peuvent concourir à un échappement antigénique. L'accumulation de ces petites mutations contribue à l'émergence de nouveaux virus : les variants. De ce fait, il existe donc beaucoup plus de virus différents que les 144 combinaisons possibles pouvant donner des sous-types.

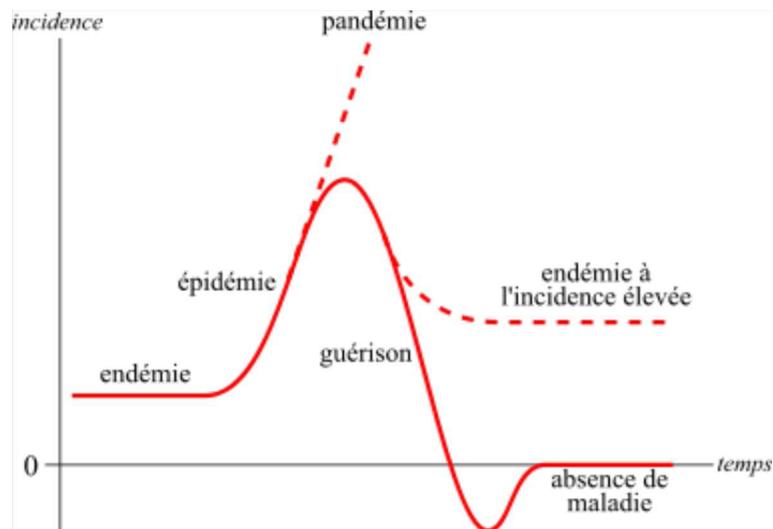


Figure 5 : Le cycle épidémiologique

Les pandémies, quant à elles, sont le résultat de modifications radicales par recombinaisons génétique des hémagglutinines et/ou des neuraminidases que l'on appelle cassure ou saut antigénique. Ces modifications, apparaissant de manière brutale sans raison connue, ne concernent que les virus de type A, qu'ils soient humains ou animaux, et font apparaître, à l'intérieur des virus de type A autant de sous-types différents. En général, chaque nouveau sous-type remplace le sous-type précédent (excepté en 1977 où il y a eu résurgence d'un sous-type ancien) et crée une pandémie, puisque le virus est radicalement nouveau pour la population mondiale. En effet, la population humaine ne possède pas les nouveaux anticorps nécessaires pour neutraliser ce nouveau virus.

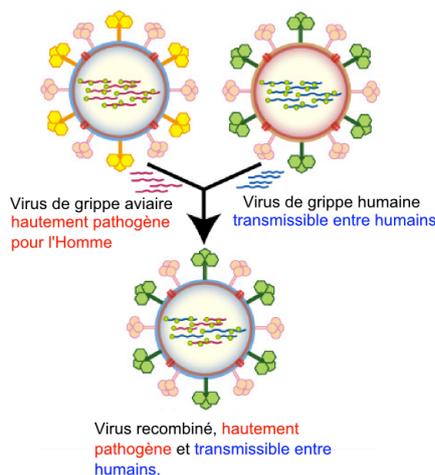


Figure 6 : La recombinaison du virus de la grippe par réassortiment

Les cassures antigéniques ou sauts antigéniques sont dus à des changements majeurs, ils peuvent résulter de réassortiments (échanges) de gènes de H et/ou N avec les virus Influenza animaux. Les oiseaux aquatiques, notamment sauvages, migrateurs, sont le réservoir du virus. Le porc qui possède des récepteurs à la fois pour les virus influenza A aviaires et les virus influenza A humains, est un hôte intermédiaire qui permet que les réassortiments génétiques s’y fassent. Les nouveaux sous-types A naissent généralement en Chine rurale où cohabitent les hommes, les porcs et les canards. Cependant, des passages directs de souches aviaires à l’homme sont possibles, quoi que rares. Pour les souches de virus influenza A, on précise d’ailleurs le caractère de l’hémagglutinine et de la neuraminidase : H et N pour humaine, Heq et Neq pour équine, Hsw et Nsw pour porcine et Hav et Nav pour aviaire.

	Cassures	Glissements
Types de virus	Type A	Type A et B
Mécanismes	Réassortiments de gènes avec des virus animaux Changements majeurs des gènes des neuraminidases et des hémagglutinines	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	Majeures	Mineures
Conséquences taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Conséquences immunitaires	Pas ou peu d’immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée entre deux variants consécutifs
Conséquences épidémiologiques	Pandémies	Epidémies annuelles

Tableau 1 : Comparaison entre cassure et glissement antigénique

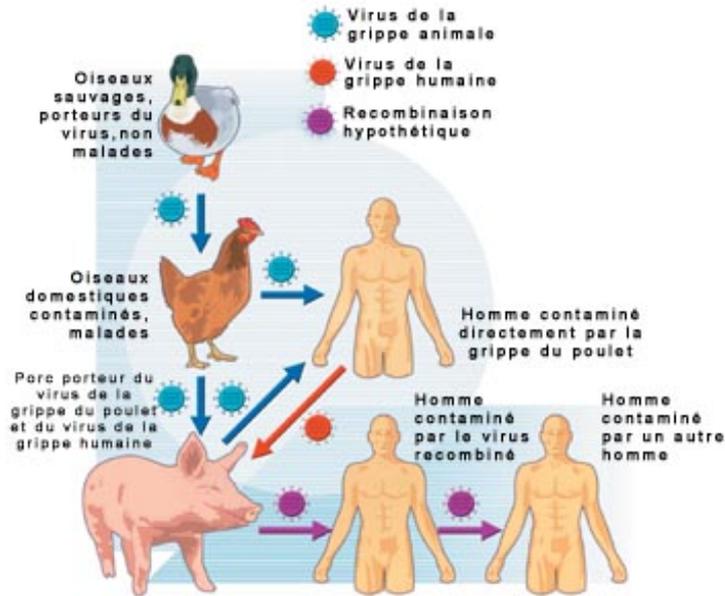


Figure 7 : Hypothèse de réassortiment génétique du virus influenza A

En cas d'introduction directe du virus chez l'homme, c'est l'exposition répétée aux virus aviaires chez les volailles infectées qui entrainerait l'apparition des premiers cas humains. L'humanisation du virus peut se faire par acquisition de mutations d'adaptation notamment au site récepteur (RBS : région de H différents chez les virus aviaire et humain, en partie responsable de spécificité d'hôte). Deux mécanismes peuvent donc provoquer l'introduction du virus chez l'homme : le réassortiment inter ou intra-espèces et l'introduction directe du virus de l'oiseau chez l'homme par exposition répétée aux virus aviaires des volailles infectées.

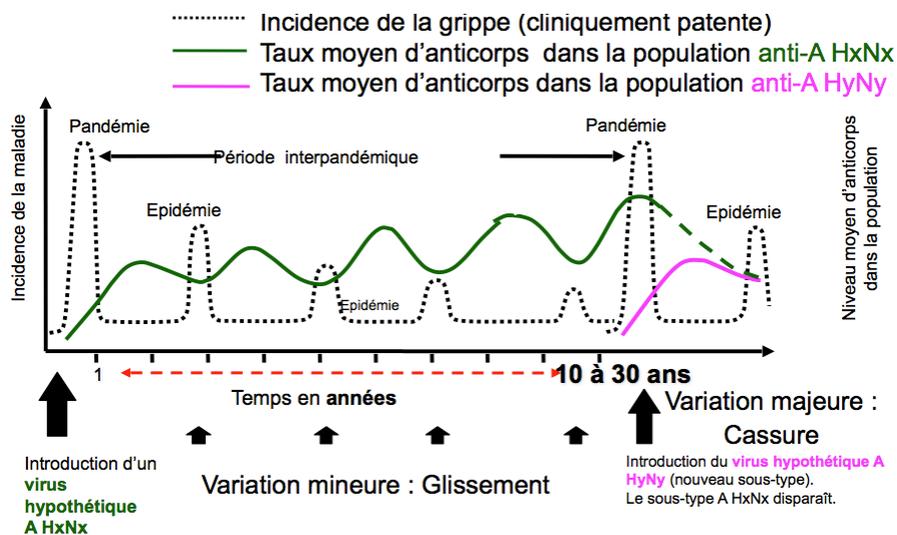


Figure 8

Trois grandes pandémies ont sévi au XX^e siècle et une au XXI^e siècle. Pour ces pandémies, nous verrons les dates de survenue et de disparition, le contexte économique et social, les statistiques (nombre de cas, nombre de pays touchés, mortalité, incidence, profil des personnes touchées), le traitement et les mesures hygiéno-diététiques mis en place, ainsi que les mesures prises au niveau des différents gouvernements.

Ce tableau récapitule les données principales concernant ces pandémies :

Pandémie	Date	Décès	Sous-type
Espagnole	1918-1920	30-100 millions	H1N1
Asiatique	1957-1958	1-4 million	H2N2
Hong-Kong	1968-1969	0,75-1 million	H3N2
A (H1N1)	2009-2010	18 172	H1N1

Tableau 2 : Les principales pandémies du XX^e et XXI^e siècle

II.1.2. Quelques définitions

Sources : [5], [9], [19]

Cas suspect

Un cas suspect est une personne présentant un syndrome respiratoire aigu brutal avec des signes généraux (fièvre supérieure à 38°C ou courbature ou asthénie) et des signes respiratoires (toux ou dyspnée).

Cas confirmé

Un cas devient confirmé lorsque le résultat de la PCR est la souche circulante.

Contact étroit

Les contacts étroits concernent des personnes particulièrement exposées aux contaminations par gouttelettes :

- Personnes partageant le même lieu de vie que le cas index : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat.
- Contact direct, en face à face, à moins d'un mètre du cas index au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion ; flirt, amis intimes, voisin de classe ou de bureau, voisin du cas index dans un avion ou un train.

Virulence et contagiosité

La virulence est la capacité d'un virus ou d'un agent infectieux d'induire une maladie grave et au degré de rapidité de multiplication d'un virus dans un organisme donné. La contagiosité est la capacité d'un virus ou d'un agent infectieux à être transmis d'une personne à l'autre de façon directe ou indirecte. Une pandémie peut donc être le résultat de la transformation d'un virus virulent peu contagieux en un virus contagieux.

Résurgence

La résurgence est le phénomène de réapparition d'un même virus 60 à 80 ans après la première apparition. Des études ont montré que les virus de la grippe espagnole pourraient de nouveau se manifester. Une souche d'un virus A (H1N1) est réapparue en 1977 mais de nombreuses personnes possédaient une immunité, il n'a donc pas pu recréer une véritable pandémie. Depuis, il cohabite avec le virus A (H3N2) et tous deux donnent des variants.

II.1.3. Le caractère saisonnier de la grippe et le « basculement hémisphérique »

Sources : [9], [66].

La grippe est une maladie saisonnière apparemment influencée par le froid. L'hiver, dans l'hémisphère nord, se déroule d'octobre à avril ; et dans l'hémisphère sud, d'avril à octobre. Le virus de la grippe suit les changements de température dans le monde, d'ailleurs, le nom du virus de la grippe, dans de nombreux pays, vient de l'expression italienne « influenza di freddo » qui signifie l'influence du froid.

Le virus serait apparemment plus stable dans un air sec et froid. D'après le Nature Chemical Biology de 2008, le virus est enveloppé d'une couche de molécules grasses qui durcit et le protège quand les températures baissent. Cette enveloppe, constitué d'acides gras, se dissout dans l'appareil respiratoire ; le virus peut alors infecter une cellule.

II.1.4. La surveillance de la grippe – Veille épidémiologique de la grippe

Sources : [4], [5], [9], [12], [13], [14], [15], [16], [17].

La grippe, du fait de sa morbidité annuelle importante, est la préoccupation de tous. La connaissance précoce de l'arrivée de l'épidémie saisonnière peut limiter le nombre de malades et le retentissement sur la société (absences, saturation des systèmes de soin, rupture de stock de médicaments).

II.1.4.1. À l'échelle internationale et européenne

Depuis 1952, les autorités sanitaires nationales et internationales ont mis en place une surveillance des virus de la grippe aux niveaux virologique, épidémiologique et clinique. Quatre centres mondiaux de surveillance de la grippe appartenant à l'OMS sont répartis dans le monde : à Atlanta, Londres, Melbourne et Tokyo. Ces centres recueillent les données provenant des 134 centres nationaux de 104 pays. Les objectifs principaux sont de repérer précocement les nouveaux sous-types de grippe A ayant le potentiel de provoquer une pandémie et d'identifier les variations antigéniques afin d'assurer l'adaptation de la composition des vaccins et d'en optimiser l'efficacité. Ces informations sont très importantes pour la composition des vaccins, composition décidée en février pour l'hémisphère Nord et en septembre pour l'hémisphère Sud.

Au niveau européen, c'est l'European Influenza Surveillance Scheme (EISS) qui s'occupe de la collecte et de la publication des données virologiques et épidémiologiques. La Norvège, la Suisse, Chypre, ainsi que tous les pays membres de l'Union Européenne exceptés Malte et la Finlande, transmettent leurs données à l'EISS.

II.1.4.2. Au niveau national

En France, la surveillance épidémiologique de la grippe est coordonnée par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). La collecte et la transmission des données cliniques, épidémiologiques et virologiques reposent sur la contribution active des professionnels de santé et depuis 2012, de la population elle-même.

Depuis 1984, en France, deux réseaux avaient été mis en place. Ces deux réseaux complémentaires recueillaient tous les jours des données qui permettent de répondre à de nombreuses questions : Quels sont les virus (types, sous-types, variants) circulant dans chaque région ? Y a-t-il un risque d'épidémie justifiant une alerte ? Si oui, s'agit-il d'un virus connu ? Un virus mutant ? Quel danger représente-t-il ? L'ampleur de l'épidémie au cours du temps ?

Le réseau Sentinelles

Le réseau Sentinelles fait partie de l'Inserm (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Il a été créé en 1984 grâce à une collaboration entre l'Inserm et l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). Il est composé d'environ 1 500 médecins généralistes libéraux dits « médecins Sentinelles », ces médecins répartis sur tout le territoire français sont volontaires. Par leurs signalisations, ils permettent de constituer une base de données sur huit problèmes de santé : les suicides, la diarrhée aiguë, la maladie de Lyme, les oreillons, l'urétrite masculine, la varicelle, le zona et les syndromes grippaux.

Les « médecins Sentinelles » envoient leurs observations, le réseau Sentinelles publie hebdomadairement un rapport avec le taux d'incidence, le nombre moyen de cas par médecin Sentinelles et les cartes avec les foyers épidémiques et des prévisions pour les trois semaines suivantes lors des épidémies. Ils déclarent le nombre de cas observés correspondant aux critères de la pathologie : ici la grippe et les syndromes grippaux. Ils envoient la description des cas, l'âge et le sexe des patients, les données sont anonymisées. Les données sont ensuite vérifiées afin de détecter les éventuelles données incohérentes. En cas d'incohérence, elles sont revues avec le médecin Sentinelles qui les a déclarées.

Les GROG – Les Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

Créé en 1984, les GROG regroupaient des médecins généralistes mais pas seulement : on y retrouvait aussi des pédiatres, SOS médecins, les médecins militaires, les médecins coordinateurs d'EHPAD, le service médical d'entreprises et les pharmaciens. Les données fournies portaient sur l'identification du nombre d'infections respiratoires aiguës, le niveau d'activité (nombre de patients), les données concernant l'absentéisme et les arrêts de travail. Les prélèvements rhino-pharyngés étaient envoyés dans les laboratoires de virologie spécialisés. Une synthèse était effectuée de façon hebdomadaire, et pouvait permettre de donner l'alerte lorsqu'un seuil épidémiologique prédéfini était atteint.

Les professionnels de santé effectuaient des prélèvements d'octobre à avril dans le nez et la gorge pour la recherche du virus. Les prélèvements collectés étaient envoyés à un

réseau de laboratoires hospitaliers. Les prélèvements positifs étaient transmis au Centres Nationaux de Référence (CNR) : un à l'institut Pasteur de Paris pour le Nord de la France et un aux Hospices civils de Lyon pour le Sud. Les souches les plus pertinentes au niveau virologiques étaient ensuite envoyées vers l'un des Centres Mondiaux de Référence (CMR).

Depuis 2009, une surveillance commune dans ces deux réseaux a été mise en place, dans le cadre du réseau unifié « Sentinelles-GROG-InVS », sur la base d'une définition commune des cas de syndromes grippaux à signaler : fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires.

Le 17 septembre 2014, le réseau GROG a fait savoir, après 30 années de services, qu'il n'était pas en mesure de reprendre son activité de surveillance épidémiologique de la grippe pour la saison 2014/2015. En effet, l'InVS a choisi de ne financer qu'un seul réseau de surveillance : le réseau Sentinelles.

Le site internet GrippeNet

En 2012, le réseau Sentinelles et l'Institut de Veille Sanitaire ont mis en place un site internet GrippeNet. Ce site permet le suivi des épidémies de grippe en France par le recueil de données transmises directement par la population française. Ces informations proviennent notamment de personnes atteintes de syndromes grippaux et qui ne consultent pas de médecins. Elles complètent donc les données du réseau Sentinelles et de l'institut de veille sanitaire. Ce réseau GrippeNet est aussi associé à un projet européen regroupant dix pays européens : Influenzanet.



Figure 9 : Les pays Européens participant à un système comparable à GrippeNet.fr

Toute personne habitant en France peut participer en s'inscrivant sur le site internet. Elle peut y rapporter les symptômes ressentis. Les données récoltées sont totalement anonymes et basées sur la base du volontariat. Cette étude permet de compléter les données de l'InVS car de nombreuses personnes ne consultent pas pour une grippe. En France, plus de 4500 personnes ont participé à la première saison entre janvier et avril 2012. Pour la saison 2015/2016, un nouveau groupe spécifique est intégré dans la surveillance : les femmes enceintes.

Le réseau Oscour

En milieu hospitalier, les données de surveillance sont basées sur le nombre de passages aux urgences hospitalières pour grippe et le nombre d'hospitalisations pour grippe clinique. Ces données sont renseignées par le réseau OSCOUR[®], composé en 2013 de 380 établissements hospitaliers en France métropolitaine. Le réseau OSCOUR[®] transmet quotidiennement à l'InVS les données recueillies. La veille épidémiologique hospitalière permet donc de détecter une augmentation inhabituelle des consultations aux urgences et des hospitalisations pour grippe. Tout changement dans les caractéristiques des patients atteints est également recherché. Une surveillance exhaustive des cas graves de grippe admis en service de réanimation a été mise en place depuis 2009. Elle est gérée par les Cellules de l'InVS en Région (Cire).

La surveillance virologique par les Centres Nationaux de Référence (CNR)

La surveillance virologique est coordonnée par le Centre National de Référence et se fait à partir des prélèvements effectués au niveau nasopharyngé par les médecins Sentinelles chez des patients présentant un syndrome grippal depuis moins de 48 heures. Le virus grippal est isolé, identifié (sous-typage A, B ou C) puis séquencé par PCR. Les objectifs de la surveillance virologique sont donc de déterminer les caractéristiques des virus grippaux circulant, de tester les résistances aux antiviraux et de vérifier l'adéquation avec le vaccin antigrippal annuel.

II.2. La découverte du virus et les premières pandémies

II.2.1. À partir de quand a-t-on commencé à parler de virus ?

Sources : [18], [20], [21], [31].

Les travaux de Louis Pasteur (1822-1895) sur la rage et de Robert Koch (1843-1910) sur le bacille responsable de la tuberculose (bacille de Koch) ont déclenché ce que l'on a appelé « la chasse aux microbes ». Avec les travaux de Pasteur sur la rage, les chercheurs se sont mis en tête que certains agents de maladies infectieuses étaient tellement petits qu'ils ne pouvaient être observés au microscope : les virus.

Les grandes étapes de la recherche sur les virus sont représentées par ce tableau :

Grandes étapes	Avancées techniques et ou conceptuelles
XIXe siècle : définition sur des caractères négatifs	<ul style="list-style-type: none"> – Invisibles en microscopie. – Non cultivables (contrairement aux bactéries). – Non arrêtés par les filtres (contrairement aux bactéries)
1898 : notion de virus filtrants	<ul style="list-style-type: none"> – « Principe filtrant » : sève de tabac malade. – Découverte du virus de la mosaïque du tabac (VMT). – Premiers virus : animal (fièvre aphteuse), humain (fièvre jaune), bactérien (bactériophage).
Années 1930 : de l'invisible au moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> – Apport de la biochimie : VMT « cristal protéique infectieux » puis VMT ribonucléique (ARN). – Apport de la cristallographie : VMT en bâtonnet. – Apport de la microscopie électronique (années 40) : le virus se voit. – Le phage du colibacille contient de l'ADN.
Années 1950 : les cultures cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> – Culture des virus. – Premiers vaccins. – Coloration négative en microscopie électronique : capsidite à symétrie hélicoïdale ou cubique.
Définition de Lwoff en 1957	<ul style="list-style-type: none"> – Compréhension de l'interaction entre virus et cellules.

Tableau 3 : Chronologie de la découverte des virus

En 1892, Dmitri Iosifovich Ivanovski (1864-1920), biologiste et botaniste russe, a démontré qu'il existait des agents microbiologiques plus petits que les bactéries et responsables de la mosaïque du tabac. Cet agent n'est pas retenu par le filtre Chamberland, le filtre de Chamberland est un filtre de porcelaine conçus par le scientifique du même nom. Les filtres étaient, à l'époque, le moyen de recueillir les bactéries. Ces micro-organismes non retenus par ces filtres, ajouté au fait qu'ils ne soient pas visibles au microscope optique poussent les scientifiques à penser que ces micro-organismes ne sont pas des bactéries. Ivanovski pensait donc que l'agent de la mosaïque du tabac était soit une micro-bactérie, soit une toxine.

Martinus Willem Beijerinck, (1851-1931), botaniste et microbiologiste néerlandais, est considéré comme l'un des fondateurs de la virologie. Il s'est servi de filtres les plus fins possible pour démontrer que l'agent responsable de la mosaïque du tabac est plus petit qu'une bactérie. Pour lui, les virus étaient de nature liquide, il les nomma « *contagium vivum fluidum* » (germe vivant soluble).

En 1925, un virus était défini comme un « *agent responsable d'une maladie infectieuse, de nature particulière et de taille comprise entre 0,01 et 0,03 μm* ». Le premier microscope électronique est créé en 1931. Grâce à ces microscopes, les biologistes ont pu observer pour la première fois la morphologie des virus. Avec les progrès de la biologie moléculaire, on a pu découvrir que les virus contenaient soit de l'ARN, soit de l'ADN. C'est André Lwoff (1902-1994), biologiste français, qui en 1957, a donné la définition du virus que l'on utilise aujourd'hui.

II.2.2. La découverte du virus de la grippe

Sources : [18], [20], [21], [30], [31].

L'agent de la grippe a été découvert en 1931 par un Richard Shope, un virologue américain (1901-1966). Avant les travaux de Richard Shope, l'agent responsable de la grippe était pour les médecins et scientifiques une bactérie, *Bacillus influenzae*. C'est lui qui le premier, a identifié le virus grippal chez le porc. Cette découverte a été suivie par

l'isolement du virus chez l'être humain en 1933 par l'équipe de Patrick Laidlaw, Smith et Andrewes du Medical Research Council (MRC).

Avant 1931, la recherche de l'agent de la grippe commençait par le prélèvement des sécrétions, du sang, des urines et des tissus des patients pour les observer au microscope. Ils parvenaient à cultiver de minuscules bactéries sur des milieux nutritifs, et à isoler un bacille poussant seulement sur des milieux enrichis de sang. Malgré de nombreuses contradictions, ce bacille a été considéré comme responsable de la grippe. En effet, il était retrouvé dans les crachats de sujets malades mais aussi de sujets sains, ainsi que dans d'autres infections (otites, méningites, sinusites). Ce bacille, nommé à l'époque *Bacillus influenzae* ou bacille de Pfeiffer (nom de son découvreur), est aujourd'hui connu sous le nom d'*Haemophilus influenzae*.

Pendant la pandémie de grippe espagnole (1918-1920), les recherches visaient la réalisation le plus rapidement possible d'une vaccination efficace. Oswald Avery, chercheur américain de l'Institut Rockefeller de New York, se rend au camp militaire de Devens pour étudier ce bacille. Le camp de Devens est le lieu idéal pour l'étudier car de nombreux soldats y sont morts de la grippe en septembre 1918. Cependant, le bacille de Pfeiffer était retrouvé chez de nombreux patients mais pas de façon constante. La culture du bacille a été difficile à faire, il n'a réussi qu'à partir de tissus pulmonaires de 22 des 30 soldats morts. Malgré des résultats assez contradictoires, la conclusion fut que la grippe est bien due à ce bacille. En effet, l'analyse des résultats montre la présence de bacille pur ou associé à des pneumocoques, soit seulement des pneumocoques ou staphylocoques. Ce bacille a même été retrouvé chez plus de 30% des sujets sains. Cette difficulté à détecter le bacille se retrouve aussi pour les chercheurs des Etats-Unis, d'Allemagne et de France.

En 1918, René Dujarric de la Rivière (1885-1969), médecin et biologiste français, à l'Institut Pasteur découvre que l'agent de la grippe est dû à un virus filtrant. Il fallu tout de même attendre les recherches de Richard Shope pour considérer l'hypothèse de Dujarric comme fondée. À cette époque, l'idée qu'il existait d'autres entités que les bactéries, champignons et toxines paraissait assez fantaisiste.

De nombreux chercheurs furent témoins, lors d'épizootie d'infections respiratoires chez des élevages de porcs, d'une maladie très semblable à la grippe humaine. Cette ressemblance allait jusqu'à la contagiosité et la transmission de porc à porc. Richard Shope a aussi observé ce phénomène lors d'une épizootie de grippe porcine où la mortalité a atteint 4% de l'élevage. Il parvint, à partir de sécrétions respiratoires de porcs infectés après filtration, à transmettre la grippe à des cochons sains.

En 1933, au Royaume-Uni, l'équipe de Laidlaw, Andrewes et Smith réussit à mettre en évidence un virus filtrable, à partir d'exsudats de gorge de furets. Ils observèrent que ce virus était transmissible et qu'il induisait une immunité contre la réinfection car ces furets étaient, ensuite, résistants à la grippe.

Ensuite, Richard Shope a réussi à montrer que les anticorps des malades ayant survécus à la grippe de 1918 sont capables de les protéger contre les grippe porcines. En effet, il montre la capacité des anticorps humains à protéger les humains contre le virus du porc.

Le professeur Claude Hannoun, responsable d'une unité de recherche sur la grippe à l'Institut Pasteur puis du GROG, durant l'hiver 1948-49, fut le premier en France à isoler le virus de la grippe, et à mettre au point un vaccin efficace contre cette souche.

II.2.3. Les premières pandémies

Sources : [18], [20], [21], [31].

Il est assez compliqué d'interpréter le peu de données historiques disponibles, car les symptômes grippaux ne sont pas spécifiques et se retrouvent donc dans d'autres maladies infectieuses. Cependant, on a pu trouver quelques descriptions plutôt convaincantes au cours des derniers siècles. On peut, à posteriori, conclure que ces épisodes sont dus à la grippe en prenant en compte le contexte, la symptomatologie et un déroulement épidémique explosif suivi d'une disparition brusque. Bien que le virus de la grippe n'était pas connu, les scientifiques et médecins connaissaient la contagiosité de la

maladie et de sa propension à se propager de manière fulgurante. De plus, ils savaient que cette pathologie entraînent les mêmes symptômes chez tous les patients.

La préhistoire

Les hommes ont commencé la domestication et l'élevage des animaux au Néolithique, il y a plus de 10 000 ans. Durant cette domestication, les hommes ont probablement côtoyé des cochons ce qui a pu entraîner de petites épidémies. Ces épidémies étaient restreintes du fait de la sédentarité et de l'éloignement des diverses populations.

L'antiquité

La première documentation de ce qui pourrait s'apparenter à la grippe a été faite au V^e siècle avant notre ère. Diodorus Siculus (historien grec) la décrit en 430 avant JC lors d'une épidémie touchant l'armée d'Athènes en Italie. Hippocrate (médecin grec 460-377 avant JC) la décrit aussi en 412 avant JC pendant une épidémie sévissant dans le nord de la Grèce à Périnthe. Il la décrit dans l'ouvrage *Des épidémies* :

« Dans beaucoup de cas, ces fièvres durent sous les Pléiades et jusqu'à l'hiver. De nombreuses victimes plus spécialement des enfants, présentent au début une fièvre et des convulsions, qui peuvent se prolonger, mais sans danger, sauf chez ceux qui sont préalablement malades. Ces fièvres sont les plus prolongées et les plus violentes de toutes celles que nous connaissons, et sont accompagnées de douleurs vives, commençant doucement, puis s'exacerbant, avec des courtes rémissions et des paroxysmes, et une fatigue importante. »

Le Moyen-Âge

Peu de traces dans les écrits sont retrouvées durant le Moyen-âge. À cette époque, les populations sont sédentaires, les maladies restent donc localisées et sans conséquences graves. En 1105, l'historien et prêtre anglais Orderic Vital (1075-1141 ou 1143) écrit : « *Au mois de mai, une peste inflammatoire courut à travers tout l'Occident, et tous les yeux pleurèrent, par suite du catarrhe qui éprouva cruellement.* » Une épidémie rappelant fortement la grippe durant les années 1173 et 1174, a sévi en Europe et notamment en Italie. À cette époque, il faut comprendre le terme « peste » comme « fléau ».

Aux XIV^e et XV^e siècles, plusieurs historiens décrivent des épidémies évoquant la grippe. Une épidémie touche le Sud de la France en 1387 avec 90% de la population malade et une forte mortalité chez les personnes âgées. Cette épidémie a été décrite par un médecin, Valescus de Tarente.

Le mot pour décrire la grippe « Influenza » est apparu à Florence à la seconde moitié du XV^e siècle, ce terme signifie « influence » en italien. L'« Influenza » est « une épidémie à début brutal, dont l'arrivée est liée à une mauvaise conjonction des planètes et à des phénomènes naturels néfastes, comme des tremblements de terre ou des vents froids ». L'expression « Influenza di freddo » (influence du froid) est utilisée car l'épidémie apparaît lors des refroidissements saisonniers, vers la fin de l'automne. À cette époque, la grippe ou Influenza est déjà considérée comme différente des « catarrhes » ou « rhumes de cerveau ».

La Renaissance

En 1485, une épidémie de grippe touche tout le territoire anglais et plusieurs milliers de personnes. Cette épidémie a bloqué les ports et a provoqué le décès du lord-maire et de son successeur. Une autre épidémie frappe l'Angleterre à l'été puis l'automne 1510 puis s'est étendue à toute l'Europe. La mortalité fut estimée à 1% de la population.

Tomasino de Bianchi, (1473-1554), apothicaire puis banquier, décrit la grippe comme une maladie qui dure trois jours avec une forte fièvre, des maux de tête et qui disparaît. Cette maladie entraîne une toux qui peut durer jusqu'à huit jours, les patients guérissent petit à petit et n'en meurent pas. À cette époque, la grippe possède plusieurs surnoms comme la céphalée catarrhale, le coquelicot ou la *tussis quinta* (la cinquième toux).

En 1546, le Dr Girolamo Fracastoro (1478-1553), médecin et philosophe italien emploie le terme « contagion », dans son ouvrage *De contagione et contagiosis morbis (De la contagion et des maladies infectieuses)*. C'est la première fois que cette notion est utilisée. Son thème d'étude est la syphilis, qui provoqua une grosse épidémie en Europe. Il propose une théorie selon laquelle les maladies infectieuses se propagent par l'intermédiaire d'organismes vivants suffisamment petits (invisibles à l'œil nu) et capables de se reproduire. Il établit trois modes des transmissions selon les maladies. Ces modes de transmission ne sont pas si différents que ceux que l'on connaît actuellement :

- *Direct : les individus infectés par les organismes entrent en contact direct avec des personnes saines.*
- *Indirect : les organismes ont comme support l'air et divers objets qui entrent en contact avec les individus sains.*
- *À distance : les organismes seraient attirés par les « humeurs » de certains individus. « Humeur », ici, signifie prédispositions génétiques. Le Dr Fracastoro avait observé que les personnes d'une même famille pouvaient être atteintes de la même maladie sur plusieurs générations.*

C'est grâce à ces modes de transmission qu'il a expliqué la propagation des épidémies qui sévissaient au XVI^e siècle, épidémies de syphilis, de peste, de tuberculose et de grippe.

Le XVIII^e siècle

Le Dr John Arbuthnot (1667-1735), médecin et mathématicien écossais, et le Dr John Huxham (1672-1768), médecin anglais, décrivent la pandémie de 1729-1730. Le point de départ se situe en Russie en avril 1729, touchant Moscou et Astrakhan (situé près de la mer Caspienne). Elle évolua en trois vagues successives, les dernières étant plus

sévères que les premières. En quelques mois, toute l'Europe est frappée. En Septembre 1729, la Suède et l'Autriche sont touchées, puis en novembre, c'est au tour de la Hongrie, la Pologne, l'Allemagne, l'Angleterre, l'Irlande, la France, l'Espagne et l'Italie vont subir le même sort. Même le roi Louis XV a été touché. Les patients crachent du sang et meurent de pneumonie. Le Dr Arbuthnot note « *la remarquable uniformité des symptômes de la maladie dans toutes ces localisations géographiques* ». Un rapport de la Société médicale d'Édimbourg fait état de la propagation de la grippe via des bateaux.

D'après l'encyclopédie de Diderot, la contagion est définie comme la « qualité d'une maladie par laquelle elle peut passer d'un sujet affecté à un sujet sain et produire chez ce dernier une maladie de la même espèce ». Le terme « grippe » apparaît au XVIII^e siècle pendant l'épidémie de 1743 et aurait une origine germanique. « Grippen » signifie « griffe, roc ou accrochage », ceci évoquant le caractère brutal de la maladie (« qui agrippe les patients »).

La pandémie de 1781-1782 a été décrite par Edward Gray dans son livre *An account of the epidemic catarrh of 1782* publié en 1784. L'agent de la grippe apparaît en Chine en octobre 1781 puis se propage en Indonésie puis en Russie (Moscou est touché en décembre 1781 et Saint-Petersbourg en février 1782), et gagne l'Europe en huit mois. L'extension se fait vers l'Europe de l'ouest, via la France en juin 1782 puis touche le Portugal et l'Espagne. L'Amérique du Nord est également frappée dès les premiers mois de l'épidémie. D'après lui, « *il a été aussi remarqué que ceux qui étaient atteints plus tard dans le temps après l'apparition de la maladie, présentaient habituellement une maladie plus sévère et beaucoup plus longue* ». On aperçoit ici, des observations sur le changement de virulence du virus de la grippe pendant la seconde vague des pandémies. L'épidémie, d'abord bénigne, devient plus dangereuse et provoque une forte mortalité. Cette pandémie aurait fait 10 millions de morts. La maladie fut particulièrement sévère pour les jeunes adultes.

Le XIX^e siècle

Le XIX^e siècle a été caractérisé par la révolution industrielle, l'expansion démographique et le développement des moyens de transport avec les chemins de fer et les bateaux à vapeur. En Europe, le développement des usines de produits manufacturés et l'exploitation des mines de charbon attirent les paysans vers les villes. Les populations s'amassent dans les villes et autour de celles-ci dans des conditions de vie plus que précaires. La promiscuité permet la propagation rapide du virus au sein des villes et les transports au sein des pays et des continents. Les bateaux à vapeur permettent de traverser l'océan atlantique en quelques jours contre six semaines avec les voiliers. L'amélioration des voies de communication a permis de propager la grippe et d'autres affections comme le Choléra et la fièvre jaune.

La grippe russe (1889-1901) précédant celle de la grippe espagnole est passée inaperçue, bien que longue, elle fut relativement bénigne. Elle se répand tout de même dans le monde entier et se termine en 1901. Les parties du monde touchées sont l'Europe, les Etats-Unis, l'Asie, l'Australie, le Pacifique et l'Alaska. On a pu dénombrer environ un million de décès dans le monde entier (250 000 en Amérique et 150 000 en Europe) avec une mortalité plus élevée chez les personnes âgées.

II.3. Les principales pandémies du XX^e et XXI^e siècle

II.3.1. La grippe espagnole (1918-1920)

II.3.1.1. Introduction

Sources : [9], [18], [19], [21], [25], [30], [32], [67], [68]

Quand on parle de 1918, on pense immédiatement à la fin de la Première Guerre Mondiale et à l'armistice mais beaucoup moins à la grippe espagnole. Pourtant, la pandémie de 1918 est la plus dévastatrice de l'histoire moderne, une des plus grandes catastrophes sanitaires de l'humanité. C'est la pandémie la plus mortelle de l'histoire en un laps de temps aussi court (devant les 34 millions de morts de la peste noire), elle a fait plus de victimes que la Première Guerre Mondiale (environ 9 millions de personnes). Les estimations, pour la grippe, varient selon les sources, allant de 40-50 millions selon l'Institut Pasteur à 100 millions de morts selon des réévaluations récentes de l'OMS. Environ 675 000 personnes sont mortes aux Etats-Unis et 408 000 en France.

Elle aurait touché plus de 30 à 50% de la population mondiale soit un milliard de malades dans le monde. Un quart des personnes hospitalisées mourraient chaque nuit. Les écarts entre les chiffres sont dus au fait, qu'à l'époque les moyens épidémiologiques n'étaient pas fiables. D'une part, le virus de la grippe n'avait pas encore été découvert, donc il aurait été difficile de recenser le nombre exact de cas de grippe. D'autre part, le recensement n'existait pas dans la majorité des régions de la planète et les structures sanitaires telles que nous les connaissons étaient inexistantes.

La souche du virus de la grippe espagnole était une souche A (H1N1) qui était particulièrement virulente et contagieuse. La population touchée n'a pas été celle touchée habituellement, elle concernait surtout les personnes jeunes.

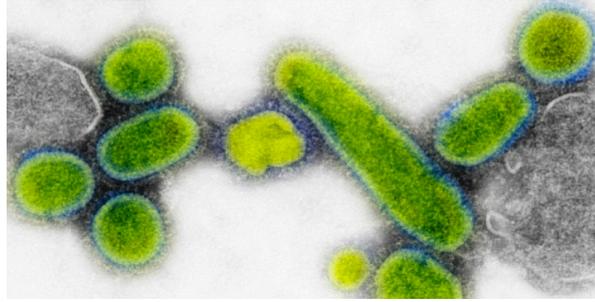


Figure 10 : Virus de la grippe espagnole au microscope électronique reconstitué par génie génétique

La période d'incubation était de 2 à 3 jours avec une période symptomatique de 3 à 5 jours. Les signes cliniques étaient de la fièvre, avec un affaiblissement des défenses immunitaires. On observait des complications mortelles dans 3% des cas (20 fois plus que pour les gripes saisonnières). La maladie déclenchait une réaction excessive du système immunitaire. Les poumons se gorgeaient de fluide, on pouvait observer les marbrures et des saignements de nez. Les malades ne pouvant guérir périssaient étouffés par leurs propres fluides corporels. La proportion de personnes jeunes touchées a été beaucoup plus importante que celle des sujets d'âge extrême. Ceci est assez contradictoire car, en général, les sujets d'âge extrême sont les personnes cibles. Ces jeunes adultes, à cette époque, étaient les personnes qui se déplaçaient le plus et qui côtoyaient de nombreuses personnes.

Des personnes décédées de la grippe espagnole ont été exhumées en Alaska en 2004, il a été possible de retrouver ces cadavres car ils ont pu être bien conservés dans le pergélisol (sol gelé des pays nordique). Un séquençage du génome de l'ARN a été effectué à partir d'un prélèvement de poumon d'une femme décédée en Alaska. C'est l'équipe du Dr Jeffrey Taubenberger de l'Institut de pathologie des forces américaines qui a réalisé la synthèse du virus. Le séquençage a révélé que le virus de 1918 était d'origine aviaire. Cette étude a été publiée dans les revues Science et Nature d'octobre 2005. L'analyse du virus en 2005 a montré que ce virus était extrêmement virulent et provoquait des détresses respiratoires aiguës très sévères. En effet, les souris ayant reçu le virus reconstitué ont succombé d'une pneumonie foudroyante.

Deux hypothèses sont envisagées à propos du « père » de la grippe espagnole qui est un virus aviaire. Il a subi des modifications permettant la transmission humaine. La première hypothèse énonce que des mutations majeures se seraient produites sur le gène

codant pour l'hémagglutinine, modifiant totalement sa structure. L'hémagglutinine ainsi modifiée serait adaptée aux récepteurs des cellules respiratoires humaines. En ce qui concerne la seconde hypothèse, une recombinaison d'un virus humain et porcine préexistant se serait faite avec un virus aviaire. Cette recombinaison aurait abouti à un virus capable d'infecter les cellules humaines efficacement et ayant gardé la virulence du virus aviaire dont il provient, ce qui pourrait expliquer le taux de mortalité.

II.3.1.2. Le contexte économique et social

L'hiver 1918-1919, dur et froid, est marqué par la fin de la Première Guerre Mondiale. Les soldats et les populations civiles ont été très affaiblies, dénutries et très sensibles aux épidémies. Un lien entre la mortalité et la pauvreté a clairement été montré. Il semblerait que la grippe espagnole aurait eu un impact sur la Première Guerre Mondiale et aurait précipité la fin de celle-ci. Le premier antibiotique, la Pénicilline, a seulement été découvert en 1928, il y a eu donc une mortalité très importante due aux surinfections bronchiques bactériennes.

II.3.1.3. Les origines géographiques du virus

Sources : [9], [18], [21], [30], [32], [33], [67], [68]

Il a été établi que le virus de la grippe de 1918 est originaire de Chine, dans la région de Canton, en février 1918. Son origine géographique exacte reste toutefois incertaine. Cette région est la source fréquente d'épidémies de grippe, du fait de la cohabitation étroite entre les populations humaines, porcines et aviaires. Le virus s'est rapidement propagé aux Etats-Unis puis en Europe. En effet, le virus a parcouru les Etats-Unis en sept jours. On a pu observer des foyers d'infections dans plusieurs pays et continents en même temps en moins de trois mois. Au printemps 1918, en Chine, l'épidémie est bénigne mais à forte contagiosité. Les Etats-Unis ont été touchés par l'intermédiaire d'un groupe de soldats américains qui revenaient de la région de Canton vers une base militaire de Boston.

La seconde hypothèse est que le virus de la grippe espagnole aurait pour origine un camp militaire aux Etats-Unis en mars 1918. Ce camp militaire serait celui de Funston dans l'Etat du Kansas. Il y aurait aussi eu comme point de départ Détroit, dans la prison de San Quentin en Caroline du Sud. Cette hypothèse, encore défendue, ne semble pourtant pas correspondre au chemin habituel du virus de la grippe.

La pandémie s'est déroulée en trois vagues meurtrières successives : la première au printemps 1918, la seconde de mi-septembre à décembre 1918 et la troisième de février à mai 1919. Elle disparaît ensuite brutalement. La seconde vague fut d'une extrême violence et la troisième à peine moins agressive.

Pourquoi une pathologie en provenance de Chine a été dénommée Grippe espagnole ?

L'Espagne n'était pas impliquée dans la Première Guerre Mondiale. Ce pays neutre et sans censure, publia massivement les informations sur les épidémies. De plus, le roi d'Espagne Alfonso XIII, sa famille et sa cour tombèrent malades. Ceci a aussi été publié dans les journaux espagnols. En effet, la censure, en France par exemple, a été très importante pendant la Première Guerre Mondiale pour garder au beau fixe le moral des troupes. Il y a même eu de la désinformation, dans les journaux : d'après eux, les troupes allemandes étaient touchées par la grippe, mais pas les troupes françaises. La grippe espagnole, mal dénommée, a pourtant débutée en Chine puis aux Etats-Unis bien avant de toucher l'Espagne.

La propagation du virus a pu se faire par les échanges entre les pays européens et leurs colonies ainsi que le développement des transports par bateau et par train. Les mouvements des troupes de soldats ont aussi beaucoup participé à la circulation du virus à travers le monde. En effet, le virus a été apporté en Europe par les soldats américains venant porter main forte aux Alliés et est revenu aux Etats-Unis lorsque les soldats à la fin de la Première Guerre Mondiale retournent chez eux.

II.3.1.4. Les victimes célèbres

Guillaume Apollinaire, poète français, meurt le 9 novembre 1918 de la grippe espagnole, à l'âge de 30 ans, même si sa fiche militaire indique qu'il était mort pour la France. D'autres personnes connues ont succombé de la grippe, comme le dramaturge Edmond Rostand, Rodriguez Alves (président du Brésil), ou encore le peintre Gustav Klimt. Mark Sykes, conseiller britannique qui décède lors des accords de paix, à Paris. Le président Wilson, présent à Paris pour négocier les accords de paix, tombe gravement malade et reste alité pendant plusieurs semaines. Theodore Roosevelt et Walt Disney en réchappent, le roi d'Espagne, Alphonse XIII et sa famille sont aussi atteints.

II.3.1.5. La grippe espagnole aux Etats-Unis

Sources : [9], [21], [24], [24], [27], [29], [28], [30], [32], [33]

À la fin du mois de janvier 1918, des patients, dans la région du Kansas, ont présenté une grippe avec une symptomatologie assez forte : signes respiratoires, forte fièvre, courbatures, toux sèche et violents maux de tête. Un médecin a observé en mars 1918 trois décès sur 18 patients touchés, puis la maladie disparaît soudainement. Il a été établi que ces cas étaient des prodromes de la grippe espagnole.

Les Etats-Unis ont déclaré leur entrée en guerre le 6 avril 1917. Après la déclaration de guerre des Etats-Unis contre l'Allemagne, une gigantesque machine industrielle se met en place pour la fabrication d'armes, de canons, d'avions, de navires et de tanks. Le pays concentre donc toutes ses activités sur la guerre, 30 millions sur les 105 millions d'Américains sont concernés, civils comme soldats. Le scénario est identique pour toutes les grandes villes américaines. Elles rassemblent près de huit millions de personnes travaillant dans les usines de production d'armement et de matériel militaire. Les villes n'ont pas eu de temps de prévoir cette arrivée soudaine, les travailleurs s'entassent donc dans des conditions très précaires.

La promiscuité est encore pire pour les soldats. Environ 200 000 hommes se retrouvent dans des camps militaires prévus pour 120 000 soldats. 4 millions de soldats ont été mobilisés dont 2 millions seulement partiront pour la France. Il faut construire dans la précipitation d'immenses camps d'entraînement au lendemain de la déclaration de guerre. Les troupes sont envoyées par train de camps en camps, beaucoup vont mourir de la grippe sans avoir vu la France.

Les camps sont un assemblage de baraques et de tentes surpeuplées et mal chauffées. Les soldats, durant cet hiver 1917-1818 particulièrement rude, sont entassés et insuffisamment vêtus. En un laps de temps très court, on a vu des centaines de milliers de militaires se regrouper dans des bases militaires. À cette époque, il existe une quarantaine de bases militaires dans le pays, toutes proches des grandes villes. Le 1^{er} mars 1918, le premier cas de grippe parmi les soldats a été diagnostiqué, puis en trois semaines, des milliers de soldats ont été touchés avec 38 décès. La mortalité à cette période est plus élevée que celle observée habituellement, la grippe est de plus très contagieuse.

Les soldats, ballotés de camps en camps disséminent la grippe à travers tout le pays, ainsi que d'autres maladies. Par exemple, une épidémie de rougeole sévit dans les camps en 1917-1918. Malgré les alertes envoyées à Washington par les médecins des camps, peu d'efforts ont été accomplis pour réduire la propagation des maladies, ce qui sera dénoncé plus tard par le service médical des armées. Les hôpitaux des camps militaires sont très vite débordés.



**Figure 11 : Soldats hospitalisés pour grippe en mars 1918 au Camp Funston au Kansas
(National Museum of Health and Medicine)**

L'exemple du camp Devens

Le camp Devens est un camp militaire situé à 60 kilomètres au nord-ouest de Boston. Le camp, en travaux, est prévu pour héberger environ 36 000 soldats. Au mois d'août, 15 000 soldats arrivent, mais en septembre ils sont déjà 45 000. À la fin du mois d'août, l'hôpital du camp est vide puis quelques cas de grippe se déclarent en une semaine. Le 8 septembre, 1 543 soldats sont touchés par le virus de la grippe en une seule journée, puis on dénombre environ 1 000 malades par jour. L'hôpital étant trop petit pour accepter tous les patients, de nombreux malades sont entassés dans les couloirs sur des lits de camps ou même à terre.

Les symptômes que présentent les soldats sont ceux d'une grippe maligne. En effet, on observe une forte fièvre (40-41°C), des frissons, des maux de tête violents, un pénible mal de gorge, une toux avec des crachats parfois sanglants, des courbatures, des myalgies, des nausées, une diarrhée, un emphysème sous-cutané (épanchement d'air sous la peau du cou et le corps) et même parfois un pneumothorax. Beaucoup sont prostrés et léthargiques, certains saignent du nez, des conjonctives, des oreilles et on peut aussi retrouver du sang dans les selles. La mort survient en dix jours mais parfois en 48 heures. Lors des autopsies, lorsqu'il y en a une, les médecins légistes découvrent des stigmates de pneumonie bactérienne, les poumons étant congestionnés avec une mousse sanglante.

La vitesse de propagation du virus associée à la forte mortalité font que les morts n'ont pas le droit à un enterrement privé. Ils sont empilés dans les baraques pour être ensuite mis dans des fosses communes. L'urgence est d'enterrer tous ces corps avant que ne se propagent d'autres épidémies que la grippe. À la fin du mois de septembre, 14 000 cas de grippe ont été déclarés, soit un quart des soldats avec mortalité de 5,4%. Le personnel médical est submergé (250 médecins et 200 infirmières), un tiers est atteint même avec le port de masques de protection.

Des mesures sont alors prises, assez simples mais efficaces. Les malades sont placés en stricte quarantaine. Les entrées et sorties du camp sont interdites et ce, jusqu'à la fin de l'épidémie. La population du camp est réduite à 10 000 soldats pour lutter contre le surpeuplement (ce qui a permis de propager le virus dans les autres camps). L'épidémie s'arrête d'un seul coup au début du mois d'octobre. Parmi les 40 camps d'entraînement les

plus importants, 36 ont été touchés avec un taux d'attaque très élevé. Le scénario est le même pour tous les camps, en quelques jours, des milliers de soldats sont grippés avec un pic en 2 à 3 semaines. Puis l'épidémie s'éteint au bout d'un mois avec cependant une très forte mortalité.

La population civile touchée

Après les camps militaires, la grippe touche la population civile. Les villes touchées se situent près des camps militaires et les grands ports de la côte atlantique (ports permettant le départ des soldats vers le front). Ensuite, le virus suit les grands fleuves et les voies ferrées. Une épidémie a été détectée au printemps 1918 dans les usines Ford à Détroit à la prison de San Quentin en Californie. En effet 500 prisonniers sur 1 900 ont contracté la grippe en avril-mai 1918. Toutefois, les statistiques épidémiologiques sur le virus de la grippe ne sont pas très fiables à cette époque, du fait d'un système peu efficace de recueil de données. On sait tout de même qu'elle est présente sur tout le territoire en mars-avril grâce aux certificats de décès des cinquante plus grandes villes du pays. En juillet 1918, la maladie est à ce moment peu grave, le taux de mortalité étant de 2,1 pour mille dans les camps militaires.

En septembre 1918, l'épidémie de grippe touche Philadelphie. En quelques mois, la ville a créé beaucoup d'activités pour l'effort de guerre, tels que des chantiers navals, de nombreuses usines fabriquant des munitions, locomotives, véhicules. Des dizaines de milliers de personnes se regroupent dans et autour de Philadelphie. Le nombre d'habitants va aller jusqu'à 1,75 millions d'habitants. Le grand nombre de personnes entassées dans des conditions de vie précaires représente un terrain propice pour les épidémies.

Les autorités sanitaires américaines, lors de la première vague, ne sont pas très actives, d'après eux, le nombre de civils malades étant trop faible. Le docteur Wilmer Krusen, directeur du département de la santé publique et de la charité, dans une citation en public, énonce que « *la grippe n'est pas une menace pour la ville* » et ne prend donc aucune mesure de quarantaine ou de prévention. Une réunion est tout de même organisée pour prévenir la dissémination de la grippe dans la ville. Les thèmes de la réunion portent sur l'interdiction des meetings publics, la fermeture des écoles et des entreprises, la mise

en place d'un quarantaine rigoureuse des chantiers navals, l'isolement à domicile des malades et surtout le maintien ou non de la parade prévue le 28 septembre 1918. Wilmer Krusen refuse toutes ces mesures de prévention car il craint de paniquer sans raison les habitants de Philadelphie.

L'unique décision prise est de faire une campagne de publicité sur les précautions d'hygiène pour éviter la dissémination par la toux et les éternuements. La parade du 28 septembre 1918 a pour but de collecter des fonds pour soutenir l'effort de guerre. Malgré les inquiétudes et les pressions, elle n'a pas été annulée et regroupa plusieurs centaines de personnes arpentant les rues toute la journée.



Figure 12 : La parade de Philadelphie du 28 septembre 1918

Trois jours plus tard, il n'y a plus une place dans les hôpitaux et on observe de nombreux décès. Au 1^{er} octobre, on comptabilise déjà 117 morts. Le décès peut survenir en une journée ou même une demi-journée après le commencement des symptômes. Le 3 octobre, Wilmer Krusen décide enfin de prendre des mesures de précautions comme celle d'interdire les rassemblements publics. Il est décidé de fermer les écoles, les églises, les théâtres, seuls les saloons échappent à cette décision ! En dix jours, des centaines de milliers de personnes tombent malades et on assiste à des centaines de décès. Devant le nombre important de morts, les autorités se retrouvent débordées pour les enterrements. Les cadavres restent parfois plusieurs jours à leur domicile avant d'être empilés dans des fosses communes.

Parmi 118 communes des Etats-Unis, le taux de mortalité varie de 2,7 à 4,6%. À l'automne 1918, dans les dix plus grandes villes des Etats-Unis, le taux moyen d'attaque était de 28%, ce taux d'attaque correspond aussi à celui dans les bases militaires.

En Alaska

Les 48 Etats du continent américain sont touchés par le virus de la grippe. Le gouverneur de l'Alaska, Thomas Riggs, souhaite éviter que son Etat soit à son tour pris par la grippe. Il instaure des contrôles extrêmement rigoureux des bateaux en provenance des zones dévastées par la grippe. Malgré ces précautions, l'Alaska est durement touchée à partir d'octobre 1918.

L'épidémie démarra par le biais d'un bateau en provenance de Seattle. Pourtant, toutes les personnes montant sur le bateau, équipage et passagers, sont examinées ; tout le monde paraît en bonne santé. Aucune personne ne tombe malade durant le voyage et tous sont soumis à une quarantaine de cinq jours à l'arrivée. En plus de la quarantaine effectuée sur les personnes, les biens (bagages, courrier, fret) sont traités par fumigations. Toutes ces précautions n'ont eu aucun effet. En effet, près de la moitié de la population du port, quelques jours plus tard tombe malade. D'après le Gouverneur Riggs, mille personnes sont mortes durant cet épisode, dont 90% d'Eskimos. À partir de ce port de Nome, le virus se propage de ville en ville, de la même manière que pour les camps de militaires.

La grippe a principalement tué les populations Inuits. En six mois, presque 10% de la population d'Alaska décède. L'Alaska n'est pas le seul territoire à subir ce sort, on observe le même scénario aux îles Aléoutiennes au Labrador et dans le nord du Canada.

II.3.1.6. La grippe traverse l'Atlantique

Sources : [9], [18], [21], [22], [23], [30], [32], [33]

La diffusion rapide du virus à travers le monde s'est faite grâce aux voies maritimes, le virus pénétrant d'abord dans les pays par les ports pendant les escales des navires. La grippe touche l'Europe en avril 1918 par le biais des soldats américains. Les premiers foyers sont détectés dans les ports de Brest et de Bordeaux aux alentours du 15 avril 1918. La propagation aux troupes françaises et britanniques fut très rapide. Du 1^{er} juin au 1^{er} août, 200 825 soldats britanniques sur 2 millions sont été touchés. Les symptômes sont de courte

durée et assez bénins. Pendant cette période, très peu de décès ont été observés. Les soldats sont inaptes durant quelques jours et guérissent rapidement. Les Français l'appellent « la fièvre de 3 jours » et les Allemands « la fièvre des Flandres ».

La diffusion du virus aux populations civiles fut très rapide, Paris a été touché à la fin du mois d'avril avec un pic épidémique à la fin du mois de juin. Puis, viennent l'Allemagne, l'Angleterre, l'Italie, et l'Espagne au mois de mai. Entre mai et juillet, C'est au tour du Portugal, de la Grèce, de la Suisse, de la Hollande, la Norvège, du Danemark, et enfin de la Russie de subir l'arrivée du virus. Le pic de la pandémie arrive pile au moment de l'armistice. En octobre 1918, on dénombre 3 904 décès à Paris puis 8 333 en l'espace de six mois. Dans la semaine du 10 au 17 octobre 1918, on a observé plus de 1 000 morts à Paris, en moyenne, on dénombreait 300 morts par semaine.

L'exemple du navire Léviathan

En septembre 1918, l'offensive Meuse-Argonne est prévue par l'armée américaine dans le secteur de Verdun, elle se déroula entre le 26 septembre et le 11 novembre 1918. C'est d'ailleurs cette campagne qui poussa l'armée allemande à la défaite et à l'armistice. Cette offensive nécessite urgemment des soldats « frais », ceux étant au front sont épuisés. Des dizaines de milliers de soldats américains sont envoyés en Europe en toute hâte. Le chirurgien général (directeur général américain de la santé) Gorgas veut éviter l'envoi de soldats grippés et veut que les soldats subissent une semaine de quarantaine avant le départ pour le front. Les responsables militaires rejettent cette demande, les pertes de soldats dues à la grippe « étant considérées comme minimales en ces temps de boucheries généralisées ».

Le Léviathan avait, au départ de New York le 29 septembre 1918, à son bord 9 000 soldats et 2 000 hommes d'équipage. Le voyage qui avait pour destination le port de Brest a duré huit jours. Après moins de deux jours de voyage dans les conditions sanitaires mauvaises, on observe près de 700 malades de la grippe ainsi qu'un décès. Les patients sont mis à l'écart dans des pièces sans ventilation. Les hommes encore sains se retrouvent dans une partie condamnée du bateau impropre à la présence humaine.

En quelques jours, 2 000 personnes tombent malades ce qui a pour effet d'instaurer la peur parmi les hommes. Un groupe de soldats refuse de laver les planchers souillés par les malades et de transporter les cadavres, les corps sont alors jetés par dessus bord. À l'arrivée au port de Brest, 969 personnes sont admises à l'hôpital et 31 meurent de la grippe. Le virus, à partir du Léviathan, se propage dans les cantonnements militaires de la région.

La propagande

Chaque épidémie/pandémie possède son lot de rumeurs, celle de 1918 n'y a pas échappé. La première question qui a été posée portait sur l'origine de la pandémie. Venait-elle d'Asie, l'Amérique ou d'Europe ?

La censure au niveau des journaux sur l'épidémie de grippe n'était pas totale, mais les informations étaient délivrées de manière à ne pas démoraliser les troupes et la population civile. Elles restaient très patriotiques. À l'époque, c'est-à-dire juste avant la fin de la première Guerre Mondiale, l'ennemi, l'Allemagne est le coupable idéal. Un rapport de la préfecture de police, en France en septembre 1918, sous-entend que la source de l'épidémie serait des bacilles introduits dans des conserves par l'Allemagne.

De la part des deux camps, Alliés et Axe, la propagande va bon train. Le Journal Le Matin, grand quotidien français (interdit à la libération en 1944 car devenu collaborationniste) énonce que la grippe a choisi son camp et aide les Alliés. Voici un passage d'un article publié durant l'été 1918 : « *En France, elle (la grippe) est bénigne ; nos troupes, en particulier, y résistent merveilleusement. Mais de l'autre côté du front, les Boches semblent très touchés. Est-ce le symptôme précurseur de la lassitude, de la défaillance des organismes dont la résistance s'épuise ? Quoi qu'il en soit, la grippe sévit en Allemagne avec intensité.* »

D'autres rumeurs, autres que l'origine du virus, circulent. Par exemple, en France du personnel aurait été embauché par des fleuristes pour faire des couronnes mortuaires et les enterrements se feraient de nuit pour ne pas impressionner la population. L'historien

Pierre Darmon explique que, tout simplement, des enterrements se faisaient la nuit faute de temps pour les effectuer de jour.

Au front

Les soldats américains présents en France sont moins touchés que dans les camps militaires des Etats-Unis et également en comparaison au nombre de soldats européens grippés. Ceci est dû au fait que beaucoup de soldats américains ont été exposés à la première vague (bénigne) du printemps et ont ainsi développé une immunité envers le virus.

La seconde vague n'épargne pas le front à l'automne 1918. Les mesures de quarantaine ne sont pas mises en place. En effet, les soldats grippés et blessés sont évacués dans les mêmes véhicules et ne sont pas séparés dans les hôpitaux de combat. Ceci a concouru à propager le virus dans la population civile.

II.3.1.7. Les caractéristiques de la première vague (printemps 1918)

Durant la première vague, le virus se caractérisait par une contagiosité extrême mais une mortalité assez faible (entre 1 et 2 pour 1 000). Sa forte contagiosité expliquait la rapide propagation à travers le monde. Le taux d'attaque est assez important : 40% des patients touchés avaient entre 20 à 35 ans. Ceci mérite d'être noté car la grippe saisonnière frappe surtout les âges extrêmes de la vie. Il semblerait que les personnes au-dessus de 40 ans auraient été protégées car le même virus aurait circulé durant l'épidémie de 1889. Ces personnes auraient donc été immunisées. Pour tous les pays, la chronologie se déroule de la même manière : l'épidémie s'estompe rapidement et disparaît complètement en été.

II.3.1.8. La seconde (mi septembre à décembre 1918) et

troisième vague (février à mai 1919)

Sources : [9], [18], [21]

La seconde vague débute en septembre 1918 et se manifeste aux Etats-Unis par l'intermédiaire des soldats de retour du front ; comme la première vague. Durant cette seconde vague, le virus atteint l'Australie qui avait été indemne jusqu'à lors malgré des mesures de précautions très poussées comme les mesures de quarantaine. Elle fut beaucoup plus meurtrière que la première vague, selon les estimations, le nombre de décès a été multiplié par dix durant cette période. Certains malades pouvaient présenter les premiers symptômes le matin et décéder le soir même. La troisième vague, quant à elle se situe dans l'année 1919, de février à mai 1919. Puis le virus disparaît brutalement au milieu de l'année 1919.

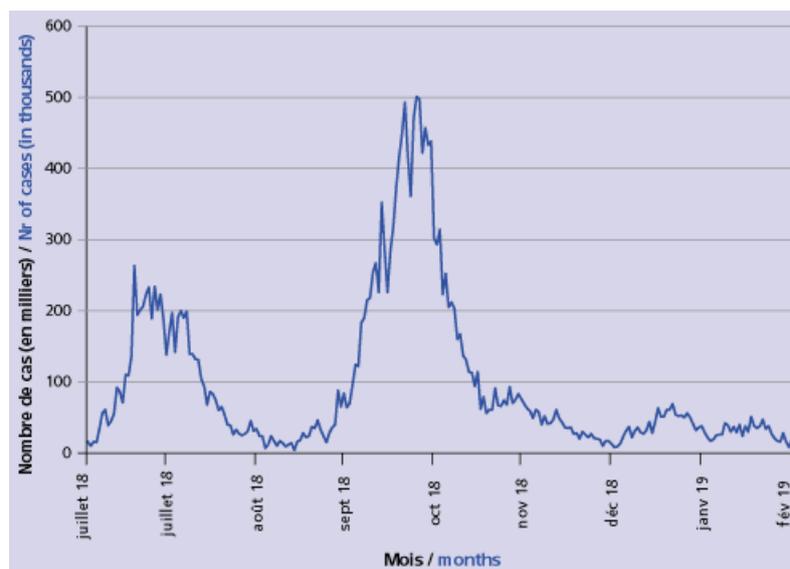


Figure 13 : Nombre de cas de grippe notifiés en Suisse de juillet 1918 à février 1919

Le graphique représentant le nombre de cas de grippe notifiés en Suisse de juillet 1918 à février 1919 illustre bien les trois vagues ainsi que l'importance de la seconde vague. Il est sensiblement le même pour tous les pays du monde. Il a été démontré que les personnes touchées par la grippe lors de la première vague furent épargnées lors de la seconde vague.

II.3.1.9. La symptomatologie de la grippe de 1918

Sources : [9], [18], [19], [21], [26], [30], [32], [33]

Les symptômes de la grippe ont été précisément décrits par un externe de l'hôpital Saint-Antoine dans sa thèse d'exercice pendant la pandémie de 1918 :

« Début des symptômes 5 jours avant par des frissons et de la courbature, surtout lombaire, léger mal de gorge. Dyspnée assez accentuée et constante pendant tout le cours de la maladie. À l'examen, on trouve à droite en arrière dans la moitié inférieure, de la matité, un foyer avec du souffle et des râles sous-crépitants. À gauche, - ni matité, ni souffle - mais râles sous crépitants sur toute la hauteur du poumon. Le pouls est à 100, la tension artérielle est à 8 maxima, on ne peut mesurer la minima. Le foie est augmenté de volume, il déborde les fausses côtes. La malade a du délire, une agitation continue, de l'insomnie. Ces symptômes résistent à l'administration de chloral et de bromure. La température, qui était de 39,6°C à l'entrée, oscille entre 37,6°C et 39,8°C durant les onze jours de la maladie. Malgré un traitement actif : saignée au début, argent colloïdal quotidien, huile camphrée, strychnine, enveloppements froids, abcès de fixation, injection sous-cutanées d'oxygène, la malade succombe au 16^e jour de sa grippe. Autopsie – poumon à droite : gros foyer de pneumonie occupant la plus grande partie du lobe moyen, foyers de bronchopneumonie disséminés sur tout la hauteur du poumon. À gauche : foyers de bronchopneumonie multiples, mais plus importants à la base. Pas de lésions des sommets. »

Les médecins Jo train (1879-1940) et Baule (1885-1946) insistent sur la gravité de cette grippe pulmonaire.

« Parfois, la maladie, d'allure grave au début, tourne court dès le 5^e jour, la toux se calme, l'expectoration diminue sans cesser tout à fait, la température tombe et le malade entre en convalescence avant la fin de la 1^{ère} semaine : cas heureux au point de vue individuel, défavorables au point de vue collectif, le malade, qui se croit guéri, étant trop souvent un foyer de contagion. »

Devant le type de personnes touchées (moins de 40 ans), une question se pose : ce virus est-il nouveau ou est-ce une résurgence du virus de la grippe asiatique (russe) de 1889. Ce qui étaye la seconde hypothèse est que la grippe frappe surtout les jeunes hommes, les personnes plus âgées ayant développé une immunité au virus.

II.3.1.10. Les traitements en 1918

Sources : [9], [18], [21], [24], [30], [32], [33], [38],

Les populations des deux fronts (France, Royaume-Uni, Allemagne), tout comme les soldats, sont rudement touchées par la grippe durant l'automne 1918 (2^e vague). On observe un pic au mois d'octobre avec 4 574 décès à Paris. Les médecins, ainsi que la population, sont démunis face à ce fléau. Le premier antibiotique, la Pénicilline, a seulement été découvert en 1928, il y a eu donc une mortalité très importante due aux surinfections bronchiques bactériennes. Les précautions principales consistaient à faire boire les malades et leur faire prendre des bains froids pour faire baisser leur température.

Que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, les médecins et les hôpitaux sont submergés par le nombre incalculable de malades hospitalisés chaque jour. Des hôpitaux de fortune sont installés un peu partout : églises, gymnases, salles de réunion, tentes.



Figure 14 : Hôpital de fortune au Kansas (USA) en 1918

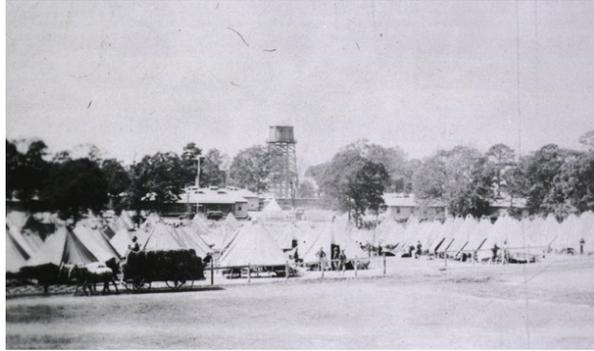


Figure 15 : Hôpital de campagnes en Louisiane en 1918

Les moyens thérapeutiques ne sont pas vraiment spécifiques ni très efficaces. Les remèdes de fortune employés sont du camphre, de la caféine, de la digitaline, de l'acide salicylique, de la quinine, de l'huile de ricin, des vaporisations d'antiseptiques, d'eucalyptus ou encore de menthol, et même du rhum. Les grogs sont considérés comme de bons stimulants. D'après l'historien Pierre Darmon, l'utilisation des grogs pour traiter la grippe entraîne une flambée du prix du rhum et une rupture de stock. En octobre 1918, la ville de Paris finit par mettre 500 hectolitres de rhum à disposition des pharmaciens pour qu'il soit vendu sur ordonnance. Les médecins utilisent la sérothérapie à l'aide de sérums de convalescents et l'administration de solutions d'or colloïdal et d'argent pour leurs vertus antimicrobiennes et antiseptiques.

Voici « la formule en 13 étapes » contre la grippe espagnole tirée du Petit Parisien du 26 octobre 1918 :

« Nous croyons devoir signaler le traitement en vigueur dans un hôpital militaire de la région parisienne, qui a donné des résultats sensibles :

- Le premier jour de la maladie, prendre dans la journée, toutes les trois heures, un cachet d'Aspirine, et de citrate de caféine.*
- Le deuxième jour de la maladie et tous les jours suivants, jusqu'à la baisse de la température, prendre toutes les deux heures, de 7 heures du matin à 9 heures le soir, un cachet de Cramine Lumière, un cachet de citrate de caféine, et un cachet de benzoate de soude.*
- Thé au rhum ou cognac, thé avec, par tasse, un quart de citron pressé, champagne à la température de la chambre. Grogs chauds (faire brûler le cognac avant l'emploi). Tisanes d'orge, de chiendent, de queue de cerise, lait bouilli coupé de*

son volume d'eau bouillie et additionné de quelques cuillerées à café d'eau de fleur d'oranger.

- Matin, midi et soir, quelques gouttes (4 à 5) d'huile goménolée dans chaque narine et dans les oreilles.*
- Toutes les heures, et chaque fois que l'on aura pris du lait, gargarismes chauds à l'eau bouillie, par verre d'eau bouillie, une cuillerée à soupe d'eau oxygénée à 10 volumes ; additionner le gargarisme, selon le goût, de quelques gouttes d'alcool de menthe.*
- Faire infuser dans l'eau bouillante, des feuilles d'eucalyptus, pour vaporiser la chambre du malade.*
- Prendre la température du malade, (et l'inscrire), quatre fois par jour ; la température de la chambre ne dépassera pas les 19°C ; position assise dans le lit bien couvert, boule d'eau chaude aux pieds seulement.*
- Acétate d'ammoniaque, teinture de cannelle, teinture de quinquina, sirop d'écorce d'orange amère, sirop de quinquina (8 cuillerées à soupe par 24 heures).*
- Même si le malade ne tousse pas, larges cataplasmes sinapisés ou ventouses sèches, matin et soir, et sic cuillerées à soupe par 24 heures de terpine, d'eau de Laurier-cerise, de rhum, de sirop diacode et d'eau de tilleul.*
- Le deuxième jour de la maladie, prendre en deux fois, à une heure d'intervalle, dans un thé, un paquet de sulfate et de sulfate de sodium. Le soir de la purgation, un cachet d'Utopien, le lendemain et le jour suivant, un matin et soir.*
- Dans la convalescence, application de coton iodé sur la poitrine ; dédoubler le paquet, mettre en avant, mettre en arrière, et laisser en place une dizaine de jours.*
- Si la toux persiste, pendant dix jours, tous les soirs : 10 gouttes de teinture d'iode dans une tasse de lait chaud.*
- Trois fois par jour, au début de chaque repas, une cuillerée à soupe d'arséniat de soude, de teinture de noix vomique, de glycérophosphate de soude, de teinture de coca, de teinture de kola, de glycérine et de sirops de quinquina.*

Ce traitement, en plus d'être totalement inefficace et loin d'être simple à appliquer (l'observance ne devait pas être très bonne) coutait assez cher pour l'époque. En effet, la totalité coutait 45 francs, ce qui à cette époque représente une somme considérable (4 à 5 jours de salaire d'un ouvrier moyen).

En Angleterre, le journal News of the world du 3 novembre 1918 donnait quant à lui, des recommandations plus simples pour lutter contre la grippe :

« Chaque matin et chaque soir, nettoyez l'intérieur du nez à l'aide de savon, astreignez-vous matin et soir à vous moucher, respirez ensuite profondément, faites chaque jour une sérieuse promenade et mangez énormément de porridge. »

II.3.1.11. Les mesures prises

Sources : [9], [21], [24], [25], [27], [28], [29], [32], [33].

La première vague n'a pas réellement retenu l'attention du public, ni des autorités sanitaires, surtout que les informations ont été tenues secrètes et censurées dans les journaux. Pendant l'été 1918, en France, l'Académie de médecine n'estimait pas l'épidémie comme potentiellement dangereuse. Selon eux, ce n'était qu'une simple épidémie de grippe, donc aucune raison de prendre des mesures de précautions comme les mises en quarantaines, la désinfection, l'isolement des malades, recommander le port de masques ou fermer les lieux publics. Cette société savante décidera enfin ces mesures à l'automne 1918, seconde vague du virus.

En France, en octobre 1918, le ministère de l'Intérieur prend de nombreuses décisions pour limiter l'impact de la grippe sur la population civile. Les lieux publics sont fermés, les foyers sont vaporisés d'antiseptiques et la fréquence du ramassage des ordures est augmentée. De nombreuses affiches dans le monde entier sont placardées pour encourager le port de masque de protection. En France, des panneaux publicitaires fleurissent pour encourager le port des masques de protection. On y voit deux personnes masquées dans une foule non protégée.

Elles portaient une pancarte avec pour inscription :
« *Le boche est vaincu, oui, mais la grippe ne l'est pas.* »
« *Masquez-vous les uns les autres, l'essayer c'est l'adopter.* »



Figure 16 : Propagande pour le port du masque

Aux Etats-Unis, dans les tramways et les bus, les contrôleurs et poinçonneurs ont pour ordre de ne pas laisser monter les personnes non munies de masques de protection.



Figure 17 : Contrôleur refusant un passager sans masque

Des décisions assez logiques ont été prises dans les camps militaires : stricte quarantaine avec suspension immédiate de toutes les entrées et sorties du camp, jusqu'à la fin de l'épidémie et réduction de la population des camps pour lutter contre le surpeuplement.

II.3.1.12. Les mystères de la grippe espagnole

En 1918, la cause de la grippe reste incertaine. D'après les connaissances de l'époque, l'agent de la grippe serait une bactérie nommée *Bacillus influenzae*, mais certains chercheurs doutent déjà et commencent à évoquer un autre organisme qu'une bactérie : un virus.

Autre énigme : la variation de la virulence en fonction du temps

Il semblerait que l'augmentation de la virulence du virus de la grippe, qui correspond à la seconde vague, ait été observée au même moment et partout dans le monde. Cette constatation ne peut pas être expliquée par la vitesse de propagation des germes, qui à l'époque était assez lente. D'après Claude Hannoun, « *cette apparition simultanée pourrait être l'inéluctable conséquence de la sélection de mutants très virulents circulant très rapidement dans des populations massivement contaminées.* »

Autre mystère : la distribution des victimes de la grippe selon l'âge

Durant l'épidémie, la majorité des décès concerne les jeunes adultes (20-35 ans), les personnes de plus de 60 ans ne sont pas touchés. Ceci s'explique du fait que cette tranche d'âge regroupe les soldats enrôlés dans la Première Guerre Mondiale, ces millions d'hommes en contact étroit tout au long de la guerre est un facteur parfait pour propager le virus. De plus, il semblerait que les personnes de plus de 60 ans aient acquis une immunité car ils auraient été exposés à la précédente pandémie.

Autre intrigue : la perte rapide de la virulence au décours de la pandémie et la disparition brutale du virus.

II.3.1.13. Le bilan

Sources : [9], [21], [24], [29], [33].

La pandémie de la grippe espagnole fut une catastrophe sans précédent qui a marqué les esprits jusqu'à aujourd'hui peut-être parce que c'est l'une des premières qui a été aussi bien répertoriée et documentée par rapport aux précédentes pandémies. Elle est considérée comme la plus grande catastrophe sanitaire de l'humanité. Elle a fait, en quelques mois, plus de morts que la Grande Guerre mais elle a été totalement occultée par celle-ci. Le Professeur Crosby (historien américain), Université d'Austin au Texas, parle même de « pandémie oubliée ».

Un premier bilan fait en 1927 évalue à 21 millions de morts pour une population mondiale de 1,8 milliards d'habitants soit 1,16% de la population. En 1942, Macfarlane Burnet, virologue australien, estime à 5% le taux de mortalité dû au virus de la grippe soit entre 50 et 100 millions de décès. La grippe aurait contaminé un humain sur deux soit un milliard d'individus. Le virus a touché la société si profondément qu'au Etats-Unis, l'espérance de vie a baissé de dix ans.

Le bilan de la première Guerre Mondiale fait état de 1 400 000 morts et 253 000 disparus en France, et 2 millions en Allemagne. Au total, la Première Guerre Mondiale a fait 8,5 millions de morts et 21 millions de blessés. La grippe espagnole aggravera ces pertes, estimées à 408 000 décès en France, 400 000 en Allemagne et Autriche, 128 000 à 220 000 au Royaume Uni, 450 000 en Russie, 375 000 en Italie et 128 000 en Espagne.

La grippe espagnole a permis de prendre conscience de la nature internationale de la menace des épidémies et des impératifs de l'hygiène et d'un réseau de surveillance. C'est à cette période que le Comité d'hygiène international a été créé, ce comité deviendra plus tard l'OMS.

II.3.2. Les premières pandémies de l'ère moderne

Source : [9], [19], [18], [21], [32], [33].

La pandémie de 1918 diffère des pandémies suivantes, pas seulement par sa virulence et le taux de mortalité engendré mais aussi par l'époque. Entre la pandémie de grippe espagnole et la suivante, la grippe asiatique, il s'est écoulé 50 ans avec son lot de progrès. L'OMS a été créée, de nombreux antibiotiques, antiviraux et médicaments pour lutter contre la grippe et ses complications sont disponibles. Les systèmes de soins se sont énormément développés : réseaux de médecin et de pharmaciens, hôpitaux, techniques de soins intensifs.

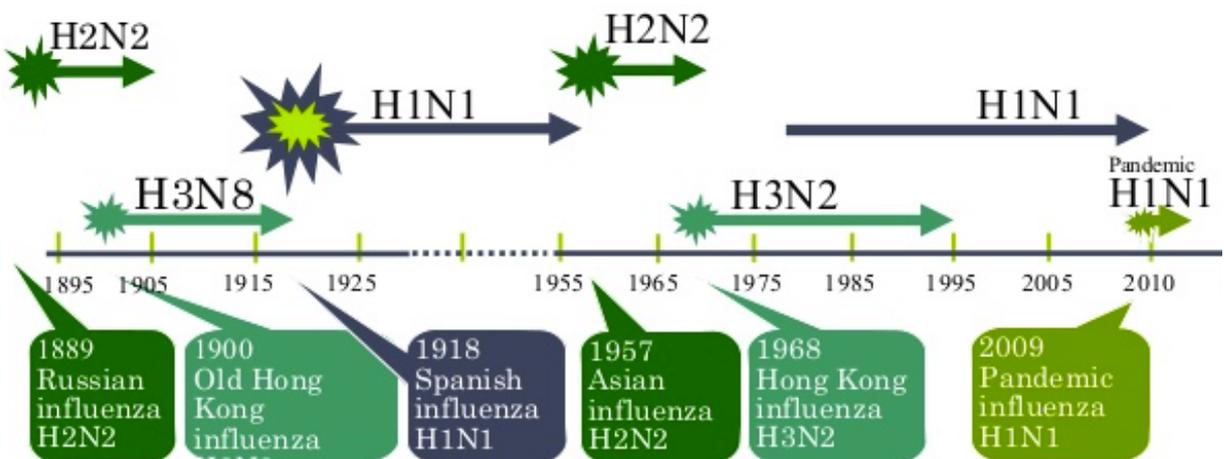


Figure 18 : Les pandémies et l'introduction de virus aviaires de 1890 à nos jours

II.3.2.1. La grippe asiatique (1957-1958)

Source : [9], [16], [18], [19], [21], [32], [33].

La grippe asiatique de 1957 est due à un nouveau virus A (H2N2). Le foyer parti de Chine en février, touche Hong Kong en avril et les Etats-Unis au mois de juin. La diffusion du virus s'est faite très rapidement, en effet, le virus a touché la Chine entière en trois semaines et s'est répandu dans le monde entier en seulement six mois.

Les premiers cas ont été détectés à la fin du mois de février 1957 dans la province de Kweichow, au sud de la Chine, à peu près à 600 kilomètres d'Hong-Kong, puis à la première semaine de mars dans la province du Yunnan. À la mi-mars, la Chine toute entière est touchée par la grippe. L'Asie est envahie au mois de mai (Singapour, Taïwan, Japon) puis vient le tour de l'Australie. En juin, le virus est retrouvé sur les autres continents avec un pic épidémique en octobre.



Figure 19 : Région de Kweichow (bleue) et région du Yunnan (rouge)

Les patients présentent un syndrome grippal sévère. Les personnes touchées étaient de très jeunes enfants et des personnes âgées, toutefois on a observé quelques complications pulmonaires graves chez des jeunes adultes sains. Bien que le virus soit très contagieux (40-50% de la population) et fortement pathogène, le virus a fait 3 millions de morts en l'espace de 8 mois (dix fois moins grave que la pandémie de 1918 en terme de mortalité).

Le virus en cause en 1957 est une souche A (H2N2), ce nouveau virus est une combinaison entre des virus humains et aviaires. Les scientifiques s'attendaient à ce que ce virus soit de nouveau une souche A (H1N1), comme tous ceux qui ont circulé dans le monde depuis 1918. La population humaine ne possède donc aucune immunité qui serait issue des infections antérieures. Une fois la souche déterminée, l'OMS déclencha l'alerte pandémique.

En seulement six mois, ce nouveau virus a réussi à faire le tour du monde et ce grâce au développement des voies de communication, et surtout la voie maritime. La grippe arrive dans les territoires via les ports, puis se répand dans les villes puis les zones rurales. Elle diffuse aussi par voie terrestre en ce qui concerne la Russie, la Scandinavie et l'Europe de l'Est. Les lignes aériennes étant encore peu développées, le virus s'est peu propagé de cette manière.

Au mois de mai 1957, la souche H2N2 a été identifiée. L'OMS demande la mise en route de la production du vaccin. Chaque pays, ne voulant pas dépendre des autres, fabrique son propre vaccin, ce qui engendre une disparité entre les pays riches et les pays pauvres. En août, le vaccin est disponible dans la plupart des pays occidentaux mais en quantité insuffisante pour une vaccination de masse. Par conséquent, il a été décidé de commencer la vaccination par les groupes à risque, donc les personnes âgées, enfants en bas âge, personnes atteintes de pathologies chroniques.

L'épidémie touche l'Europe et l'Amérique du Nord en septembre 1957 associé à un pic en octobre, qui correspond à la rentrée scolaire et donc un rassemblement d'enfant propice à une propagation du virus. Les écoles, crèches, centres aérés et autres sont des lieux parfaits pour accélérer la propagation du virus. Peu après la rentrée scolaire, plus de la moitié des enfants ont contracté la grippe, ce chiffre est même très augmenté dans les internats. Ce phénomène a été observé également dans les camps militaires américains, tout comme pendant l'épisode de la grippe espagnole. Une fois la décision prise de fermer les lieux publics (écoles, théâtres, cinémas), le nombre de cas a chuté.

La grippe A (H2N2) a très durement touché le Royaume-Uni. En effet, les hôpitaux et personnels de santé sont débordés. Le taux d'absentéisme est en moyenne de 12-20% chez les infirmières et même jusqu'à un tiers dans certains hôpitaux. Les patients affluent dans les hôpitaux, on observe une hausse de 25 000 à 30 000 cas par rapport à la grippe saisonnière de l'année précédente. La mortalité, d'environ 20%, est due à des pneumonies bactériennes, le plus souvent dues à au pneumocoque ou au staphylocoque. Elle est aussi due au fait que ces bactéries sont résistantes à la Pénicilline et aux autres antibiotiques.

La première vague s'éteint en novembre 1957 et reprend brusquement en janvier 1958. Elle est observée en Europe, Amérique du Nord, en Russie et au Japon. Puis, elle se termine au printemps 1958. Le vaccin est enfin disponible à la fin de l'année 1957 pour une campagne de vaccination de masse, mais il est déjà trop tard pour commencer à vacciner la population.

La grippe asiatique a fait environ deux millions de morts, surtout en Inde et en Chine. Entre 1957 et 1960, Mao met en place le « Grand Bond en avant », un ensemble de réformes permettant de rattraper le niveau d'industrialisation de l'Europe. Toute la population est obligée de participer, surtout les paysans. La population chinoise est surexploitée, elle doit participer à la production sidérurgique et continuer les récoltes. La main d'œuvre inexpérimentée produit des biens d'une qualité exécrable pendant que les récoltes, faute de temps, pourrissent. Cette politique entraîne une famine entraînant des millions de morts, on ne connaîtra jamais le nombre réel de victimes de la grippe en Chine.

Le taux d'attaque est de 25 à 30% de la population mondiale. Le taux de mortalité global est d'un décès pour 4 000 patients, en Angleterre où la grippe a durement sévi, ce taux de mortalité passe à 1,3-3,5 pour 1 000. Des études épidémiologiques ont noté que des anticorps ont été retrouvés contre ce nouveau virus chez 40 à 50% des personnes testées pendant cette pandémie. Ces anticorps ont été détectés chez des personnes nées avant 1889, année qui a vu une épidémie qui serait due à une souche H2. On observe ainsi un fort taux de mortalité chez les personnes âgées nées après 1889 (30 000 décès au Royaume-Uni et environ 80 000 aux Etats-Unis). Le virus semble épargner ces personnes ayant vécu au moment de l'épidémie 1889. Ce mécanisme a déjà été observé lors de la pandémie de la grippe espagnole, les personnes âgées étant relativement protégées de la souche H1N1.

« Malgré cet échec, l'expérience de la grippe asiatique marque un net progrès en terme d'organisation et de distribution, en regard du chaos en 1918 ».

En fin de pandémie, la virulence du virus H2N2 diminue, le virus est maintenant relégué au stade de grippe saisonnière jusqu'en 1968. Après 1958, la souche de la grippe asiatique a évolué et conduit à une nouvelle pandémie entre 1968 et 1969 : la grippe de Hong-Kong.

II.3.2.2. La grippe de Hong-Kong de 1968

Source : [9], [16], [18], [19], [21], [32], [33]

La grippe de Hong Kong (1968) est due à un nouveau virus A (H3N2). On a pu observer, en juillet 1968, une poussée épidémique de 6 semaines à Hong Kong. La pandémie, qui aurait pour origine la province de Guangdong en Chine atteint très rapidement Hong-Kong. 15% de la population a été touchée mais le taux de mortalité, à ce moment là, est assez faible. Le virus, au début de l'épidémie, possède une faible virulence. Au total, le virus a causé 1 à 4 millions de décès dans le monde. Les personnes touchées étaient des personnes très âgées et immunodéprimées. En effet, il n'y a eu aucun mort chez les personnes entre 1 et 44 ans, les personnes touchées avaient en général, moins d'un an ou plus de 75 ans. L'épidémie s'est répandue assez rapidement au début puis a décliné.



Figure 20 : Province de Guangdong en Chine

Le 13 juillet 1968, cette épidémie de grippe démarre à Hong-Kong. Elle prend très vite de l'ampleur avec un pic au bout de deux semaines. Après six semaines, 15% de la ville est frappée soit 500 000 personnes, cependant la mortalité observée est assez faible. Très rapidement, le 17 juillet 1968, le virus parvient à être isolé en culture à Hong-Kong, il est ensuite envoyé aux centres de référence internationaux de l'OMS situés à Londres et à Atlanta. Après analyse du génome, même si les scientifiques s'attendaient à retrouver une souche H2N2 comme celle de la pandémie de la grippe asiatique, il se trouve que la souche incriminée est une souche H3N2. Ce nouveau virus porteur de la neuraminidase N2 n'est pas reconnu par les anticorps dirigés contre H1 et H2. Le 16 août 1968, l'OMS lance une alerte pandémique mondiale.

Le virus A (H3N2) de 1968 a suivi le même trajet que le virus A (H2N2) de 1957 mais avec une chronologie un peu différente. Lors de cette première vague, aucune surmortalité n'a été observée. Au mois d'août 1968, tout le Sud-Est asiatique est déjà touché : Singapour, les Philippines, Taïwan, le Vietnam, la Malaisie et la Thaïlande. En septembre 1968, c'est au tour de l'Inde (Bombay, Madras), l'Iran et du nord de l'Australie. Le Japon ne verra arriver le virus seulement qu'en janvier 1969. L'Angleterre est touchée en septembre 1968 puis vient le reste de l'Europe.

En septembre 1968 a eu lieu un congrès de médecine tropicale à Téhéran, regroupant des médecins du monde entier. Dès le premier jour du congrès, des cas de grippe ont été détectés parmi les 1 036 participants, Claude Hannoun (spécialiste de grippe), fut lui aussi contaminé. Le virus sévissait depuis le mois d'août dans le sud-est de l'Asie. Il n'y avait aucune trace de grippe à Téhéran avant l'ouverture du congrès, la théorie est que la maladie aurait été introduite dans le pays par l'un des congressistes. L'OMS a effectué une enquête épidémiologique parmi les participants, 844 y répondirent. Les résultats montrent qu'il y a eu 373 personnes malades (soit 36% de l'effectif total) et que la maladie était parfaitement classique sur le plan clinique. Huit participants dont deux provenaient de régions infectées, ont présenté les premiers symptômes avant le 7 septembre, date de l'ouverture du congrès.

Le virus a été retrouvé dans la population de Téhéran dès le 9 septembre. Au moment de rentrer vers leurs pays respectifs, 50 médecins présentaient encore des symptômes de la grippe et étaient peut-être encore contagieux. 18 congressistes ont déclaré,

avoir contaminé une ou plusieurs personnes de leur entourage en rentrant chez eux. Il semblerait qu'à partir de ce congrès, le virus a été introduit aux Etats-Unis, en Thaïlande, Belgique, Libéria, Sénégal, Pakistan, Koweït et Angleterre. Cet exemple montre bien le mode de transport mondial du virus, qu'il est très facile de disséminer le virus dans le monde et que personne n'est à l'abri (même les médecins !).

Les Etats-Unis ont été touchés à partir de septembre 1968 en commençant par la côte ouest de la Californie. Le virus de la grippe aurait été rapporté par les soldats américains de retour du Vietnam aux bases militaires de côte du Pacifique. Depuis 1965, les Etats-Unis participent à la guerre du Vietnam (touché par la grippe depuis août 1968). Comme pendant la grippe espagnole, le virus s'est propagé ensuite à partir des camps militaires vers la population civile. À la mi-octobre, quinze des cinquante Etats sont touchés puis à la mi-décembre, l'ensemble du territoire américain. En deux mois, on observe 53,5 millions de personnes grippées, ce qui correspond à un taux d'attaque d'environ 27% de la population américaine.

La première vague fut relativement bénigne durant l'hiver 1968-1969. La seconde vague, en 1969-1970, quant à elle, fut plus sévère avec un excédent de mortalité (évalué à 40 000 en France).

Les voyages en avion en 1968 se sont bien démocratisés par rapport à 1957, de nombreux charters transportent des millions de passagers à travers le monde. Pourtant, le virus a quand même mis plus d'un an à faire le tour du monde, relativement lent par rapport aux précédentes pandémies. En effet, on peut considérer que la pandémie, comparée aux précédentes, fut modérée, et ce, en raison d'une immunité partielle vis-à-vis de la neuraminidase N2.

Le virus de Hong Kong A (H3N2) a emprunté ses gènes H3 à un virus aviaire tout en gardant le gène N2 des souches humaines H2N2 précédentes (le gène NA avait aussi une origine aviaire antérieure). Il a été nommé « virus A2 Hong Kong », ce qui n'est pas exact, il aurait fallu le nommer virus A (H3N2).

La production du vaccin a démarré seulement après mois après l'isolement du virus. Cependant, il n'a été produit que 20 millions de doses quand la pandémie a atteint son point culminant aux Etats-Unis. Il semblerait que malgré l'afflux de patients, les différents systèmes de santé et les hôpitaux aient mieux résisté à la grippe de 1957, du fait d'une amélioration de la prise en charge des patients et de l'utilisation d'antibiotiques plus efficaces.

II.3.3. Les alertes pandémiques

Sources : [9], [18], [19], [21]

Aux XX^e et XXI^e siècle, sur six « essais », les virus de la grippe ont réussi quatre fois une percée pandémique grave. En 1976 et 1977, on a assisté à ce que l'on peut qualifier d'alerte pandémique.

II.3.3.1. L'alerte de 1976

Sources : [9], [18], [21], [21]

À la fin du mois de janvier 1976, les Etats-Unis ont du faire face à une épidémie de syndromes respiratoires assez sévères. Cette épidémie s'est déclarée dans le camp militaire de Fort dix. Elle a commencé par le décès d'un jeune soldat après un exercice difficile, il meurt en quelques heures de détresse respiratoire fulminante. Dans ce camp, sont rassemblés 19 000 soldats dont un tiers de jeunes recrues. Tous les soldats sont vaccinés contre la grippe saisonnière dès leur arrivée au camp. Cependant quelques soldats tombent malades ; ils présentent une fièvre, de la toux et des courbatures. Certains sont hospitalisés et présentent un syndrome grippal.

Le 4 février 1976, le soldat Lewis tombe malade à son tour. Suite à une randonnée dans le froid et la neige, éprouvante pour lui, il s'évanouit pendant la marche. Transporté en urgence à l'hôpital, il meurt d'une pneumonie quelques heures plus tard.

Du 19 janvier au 9 février 1976, quelques dizaines de soldats tombent malades, mais seulement un meurt. Après le décès du soldat Lewis, une surveillance renforcée est instaurée dans le camp militaire. Des prélèvements sont effectués sur les soldats souffrants et envoyés au CDC. Sur les 19 prélèvements effectués, 11 ressortent positifs pour un virus de la grippe A. Les résultats du typage du virus arrivent le 12 février 1976, le virus est un virus A (H3N2) sauf pour deux soldats pour lesquels il s'agit d'un virus H1N1 dont celui du soldat décédé.

D'après le CDC, la souche virale isolée à partir des poumons du soldat mort est une souche de H1N1. Cependant, ce virus est plus proche au niveau structurel du virus de la grippe porcine que celui des virus humains. La souche est nommée « A/Victoria/Hsw1N1 » (Hsw pour Hemagglutinine Swine Porcine). Le plus souvent, ces cas, avec un virus de la « grippe du porc » sont observés dans les régions d'élevage de porc chez des éleveurs ou des personnes en contact avec les porcs. Cependant, le soldat Lewis n'a apparemment pas été en contact avec des cochons et le virus n'a été retrouvé dans aucun élevage du New Jersey.

Bien qu'elle n'ait fait qu'une victime, l'épidémie a déjà un surnom : « the killer flu ». Mais, la gravité du soldat Lewis et la nature du virus sont un sérieux motif d'inquiétude. Le gouvernement, hanté par le souvenir de la grippe espagnole, redoute que cette épidémie, confinée au camp de Fort Dix, ne se propage dans la population civile. Les deux dernières pandémies de 1957 et 1968 et l'arrivée tardive du vaccin sont des souvenirs encore très frais dans la mémoire du gouvernement et de la population. Le président des Etats-Unis, Gerald Ford (1913-2006), ordonne la production de 200 millions de doses et commande la vaccination de la quasi totalité de la population pour prévenir la propagation de ce virus considéré comme redoutable. Sur avis d'un comité d'experts de la grippe, il a été décidé de vacciner l'ensemble de la population américain le plus rapidement possible. La vaccination débute le 1^{er} octobre 1976, 45 millions d'Américains seront vaccinés entre le 1^{er} octobre et le 16 décembre 1976.

Deux problèmes se posent après la production de ce fameux vaccin. Ce virus n'a finalement pas le potentiel épidémique attendu et l'épidémie n'est pas sortie des limites du camp. Les cas sont isolés et majoritairement bénins. L'épidémie s'éteint dans le camp en un mois. De plus, de nombreux effets indésirables imputés à ce vaccin ont été observés. Au

mois de novembre 1976, on signale des cas du syndrome de Guillain-Barré dans le Minnesota. Cette maladie neurologique auto-immune rare est survenue 7 à 14 jours après la vaccination. Elle se caractérise par la production d'anticorps auto-immuns qui détruisent la myéline (substance qui recouvre les fibres nerveuses) des patients. Les symptômes principaux sont une paralysie des membres et parfois des muscles respiratoires. Ils régressent dans 90% des cas mais 5-15% des patients ont gardé des séquelles, et l'on a pu observer jusqu'à 10% de décès. Au final, 423 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été répertoriés à la suite de la vaccination avec 17 morts.

Devant l'arrêt de l'épidémie et les effets indésirables du vaccin, le gouvernement décide l'abandon de la vaccination massive de la population. En France, deux millions de doses de vaccin ont été fabriquées. Il a été décidé de le stocker en attendant de voir si le virus dépasserait les frontières du continent américain. Le vaccin n'a jamais été utilisé et fut détruit quelques années plus tard.

Au final, 230 personnes ont été touchées avec un mort et on peut en conclure qu'il faut être très prudent avant de déclencher une alerte pandémique et un programme de vaccination généralisée.

II.3.3.2. La grippe russe de 1977

Sources : [9], [18], [19], [21]

En 1977, une épidémie se déclare chez les enfants et les sujets jeunes (moins de 25 ans) dans la région de Leningrad (maintenant Saint-Pétersbourg). Cette nouvelle épidémie de grippe due à un virus A (H1N1) démarre dans différentes régions de Russie et de Sibérie. A partir de la Russie, le virus touche Taïwan, les Philippines, Singapour et fait le tour du monde en dix mois. En janvier 1978, le Japon, les Etats-Unis, le Royaume-Uni et plusieurs pays d'Europe sont touchés. En février, c'est au tour du Moyen-Orient, des pays de l'Europe du Sud, de la Scandinavie et de toute l'Amérique du Nord. La progression du virus a été tellement rapide que les autorités sanitaires n'ont pas eu le temps d'inclure la nouvelle souche dans le vaccin saisonnier, mais elle le sera dans celui de l'année d'après. Il a cependant été observé que le taux d'attaque et la virulence de ce virus furent assez faibles.

Après analyse de ce nouveau virus A (H1N1), il semblerait qu'il possède une très grande similarité au niveau génétique avec une souche isolée en 1950 à Fort Warren aux Etats-Unis. Ceci explique que seules ces personnes de moins de 25 ans aient été touchées par le virus car ils ne l'avaient jamais « rencontré ». Comment se fait-il que ce virus apparu en 1950 n'ait subi aucune mutation en 27 ans ? L'hypothèse la plus vraisemblable serait la fuite accidentelle du virus provenant d'un laboratoire russe suite à une manipulation malencontreuse.

II.3.4. La grippe A (H1N1) de 2009

La pandémie de 2009 est la première pandémie du XXI^e siècle. Le virus responsable était une souche virale H1N1, résultant de phénomènes de recombinaisons à partir de virus de porc, de virus humain et aviaire, et qui s'est transmis d'homme à homme. Il était différent du virus H1N1 de la grippe saisonnière habituelle, virus d'origine humaine. Cette épidémie liée à un virus « grippe-porcine-mexicaine » de type A (H1N1) inconnu jusque-là, a été identifiée d'abord au Mexique en mars 2009 chez des enfants et des jeunes adultes (25 à 45 ans) par l'intermédiaire d'adultes en contact rapproché avec des porcs infectés symptomatiques ou non. D'après les données de l'OMS, elle a duré 17 mois et s'est achevée en août 2010.

Le virus s'est diffusé dans le monde entier en quelques semaines mais a eu un faible impact clinique (inférieur à celui de la grippe saisonnière). La propagation interhumaine a commencé au Mexique et s'est ensuite faite aux Etats-Unis, au Canada puis dans le reste du monde. Le taux de mortalité est resté proche de la grippe saisonnière. Ce virus a touché les gens jeunes car ils n'avaient pas d'immunité antérieure contrairement aux sujets nés avant 1957.

II.3.4.1. La grippe au Mexique

Sources : [19], [21], [32], [35], [36], [39], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [51], [52], [55]

Le premier cas répertorié officiellement se situe à La Gloria dans la province de Veracruz au Mexique, à 250 kilomètres à l'est de Mexico. Il s'agit d'un enfant de cinq ans, Edgar Hernandez, baptisé « le patient zéro » par les médias. La petite ville de La Gloria est isolée au milieu des montagnes avec, à huit kilomètres, une porcherie appartenant à un consortium américano-mexicain qui élève un million de porcs et représente une des principales ressources économiques de la région.

Selon les autorités mexicaines, l'épidémie a débuté entre fin janvier et mi-février 2009, période correspondant aussi à la grippe saisonnière. Le taux d'attaque était de 60% avec 30% des adultes touchés. Plusieurs centaines d'habitants de La Gloria, surtout des enfants et des adultes jeunes, ont présenté des troubles respiratoires à partir de fin février. Les autorités sanitaires ont évoqué un banal épisode de grippe saisonnière puis finissent par reconnaître que l'épidémie due à ce virus a débuté le 9 mars. En avril, La Gloria est mise en quarantaine mais cette mesure fut peu efficace. La population de cette petite agglomération est convaincue que la maladie vient de l'élevage de porc proche de la ville. Le porte-parole de l'usine soutient qu'aucun symptôme de grippe n'a été détecté, que ce soit chez les employés ou chez les animaux.

D'autres cas sont relevés dans diverses régions du Mexique. L'alerte sanitaire est déclenchée le 18 mars 2009 à Mexico puis rapidement étendue à de provinces du pays. La presse n'a divulgué l'épidémie qu'à partir du 1^{er} avril 2009. À la moitié du mois d'avril, on a observé une hausse du nombre de patients hospitalisés pour pneumonie, avec un nombre très élevé de décès pour des sujets de 20 à 40 ans. Les autorités sanitaires mexicaines ont décidé de fermer toutes les écoles et les universités jusqu'à nouvel ordre. Toutes les activités culturelles ont été suspendues pendant dix jours, (spectacles, théâtres, musées, concerts, cinémas, fêtes), ce qui a eu des conséquences économiques assez importantes. Les regroupements dans les lieux publics sont interdits et des masques de protection sont distribués par l'armée. La population est invitée à limiter ses déplacements, à éviter les transports en commun, et même à ne pas s'embrasser ni de se serrer la main.

Le 24 avril 2009, trois foyers distincts ont été observés : le district fédéral de Mexico, la région de San Luis Potosi et de Mexicali. De nombreuses dépêches annoncent que la grippe A (H1N1) a déjà tué au moins vingt personnes au Mexique, et contaminé des centaines de malades. À la fin du mois d'avril, on compte 159 décès soit une mortalité de 6,3%, plus de 50% des cas étaient de jeunes de 5 à 19 ans. Quelques jours plus tard, la grippe touche les Etats-Unis et de nombreux pays. Le 5 mai, un rapport officiel fait état de 11 357 cas suspects dont 822 confirmés par prélèvements. La mortalité des cas confirmés est estimée à 1,6%, ce taux étant très proche de celui de la grippe espagnole. L'épidémie au Mexique régresse en mai avant de s'arrêter en juin.

Le 25 avril 2009, l’OMS prévoit un « potentiel pandémique » pour le nouveau virus A (H1N1) et envisage que ce virus peut muter et devenir beaucoup plus virulent. L’organisation demande à tous les pays d’augmenter leur niveau de veille épidémiologique.

Bien que la symptomatologie soit identique pour la plupart des patients, les décès se produisent de plusieurs manières. Ils peuvent arriver soit précocement en quelques jours, par pneumonie aigue virale avec détresse respiratoire aigue pouvant toucher des personnes non immunodéprimées, soit plus tardivement, au bout d’une à deux semaines, par pneumonie bactérienne (surinfection) traitable avec des antibiotiques. La dernière possibilité est la défaillance multiviscérale chez le groupe des sujets à risque : grossesse, immunodépression, obésité, diabète, atteintes pulmonaires chronique, âge extrême.

À ce moment de l’épidémie, la question qui se posait était de savoir si le virus était un nouveau virus distinct de celui de la grippe saisonnière ou non. En effet, il était nécessaire de répondre à cette interrogation du fait de l’apparition de cas graves de grippe chez de jeunes adultes. Des analyses ont été effectuées sur des prélèvements de patients de La Gloria et le virus A H1N1 a été étudié. L’analyse du génome a conclu à une souche « hybride » d’origine porcine incluant des virus humains et aviaires. La dénomination est passée de « grippe mexicaine » (décrite par les autorités mexicaines) à « grippe porcine ». Le terme « grippe porcine » n’est pas tout à fait adapté car le virus n’a pas été isolé chez les animaux.

Cinq jours après l’annonce officielle de l’épidémie, on a pu observer une chute de 30% des ventes de l’usine de porcs proche de La Gloria. La population a peur de manger du porc. Le gouverneur assure que le virus ne vient pas des porcs mais qu’il est originaire de Chine, apporté par des voyageurs, ce qui n’a jamais été prouvé. Les autorités mexicaines cherchent par tous les moyens à trouver le premier cas, et si possible très loin de La Gloria.

Les autorités sanitaires mexicaines ont annoncé le 24 avril qu’il était préférable d’utiliser des médicaments antiviraux plutôt que d’avoir recours à une campagne de vaccination, contrairement à ce qu’avait été préconisé quelques heures auparavant. Ce changement est dû à l’annonce de l’OMS : les vaccins antigrippaux disponibles ne sont pas efficaces pour cette souche virale.

Le 11 juin 2009, l’OMS fait passer le niveau d’alerte au niveau 6 : état de pandémie mondiale.

Phase OMS		Situations du plan français
Situations relatives à la maladie animale		
Période inter-pandémique OMS		
Phase 1	Pas de nouveau virus grippal circulant chez l’homme Circulation d’un virus grippal animal avec risque de transmission à l’homme très faible	Situation 1
Phase 2	Pas de nouveau virus grippal circulant chez l’homme Circulation d’un virus grippal animal (épizootie aviaire) avec risque potentiel de transmission à l’homme	Situation 2A – Épizootie à l’étranger Situation 2B – Épizootie en France
Situations relatives à la maladie humaine		
Période d’alter pandémique (pré-pandémique) OMS		
Phase 3	Infection humaine par un nouveau virus mais pas de transmission interhumaine	Situation 3A – Cas humains isolés à l’étranger Situation 3B – Cas humains isolés en France
Phase 4	Cas groupés de transmission interhumaine limitée et localisée	Situation 4A – Cas humains groupés, limités et localisés à l’étranger Situation 4B – Cas humains groupés, limités et localisés en France
Phase 5	Extension des cas groupés, encore limités géographiquement localisée, mais le virus s’adapte à l’homme	Situation 5A – Grandes foyers non maîtrisés de cas humains Situations 5B – Grandes foyers non maîtrisés de cas humains en France
Période pandémique OMS		
Phase 6	Forte transmission interhumaine du virus, propagation rapide et intense dans la population	Situation 6 – Pandémie
Fin de vague pandémique		

Tableau 4 : Stades d’alerte de l’OMS (Pilly 2012)

II.3.4.2. La grippe s'étend au nord de l'Amérique

Sources : [9], [21], [32], [35], [36], [39], [41], [42], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [52],

[55]

La progression du virus aux Etats-Unis a commencé par San Diego, située à l'extrême sud-ouest du pays, tout près de la frontière avec le Mexique. Tous les virus isolés, que ce soit au Mexique ou aux Etats-Unis, sont génétiquement identiques, après analyse du génome. On peut en déduire que le virus retrouvé aux Etats-Unis provient bien du Mexique et qu'il s'est propagé très rapidement sur de grandes distances. D'après les études, environ 60% des patients atteints de cette grippe aux Etats-Unis avaient moins de 18 ans et beaucoup avaient voyagé au Mexique.

On observe le déclin de l'épidémie au Mexique pendant qu'elle explose aux Etats-Unis. À la fin du mois de mai, des cas de grippe ont été apportés dans les 50 états. Le 29 avril 2009, on dénombre le premier décès imputable au virus aux Etats-Unis, il s'agissait d'un nourrisson mexicain qui est mort au Texas. Au début du mois de mai 2009, plus de 430 écoles sont fermées, ce qui concernent environ 245 000 élèves.

La première vague est relativement bénigne mais très contagieuse. La seconde vague s'est déroulée à l'automne 2009, au Canada et aux Etats-Unis, où le virus est présent dans tous les Etats. Le président, Barak Obama déclare l'état d'urgence le 24 octobre 2009. En Mars 2010, d'après les données du CDC, 60 millions d'américains ont été touchés dont 270 000 hospitalisés avec 12 270 morts dont 1 180 enfants.

II.3.4.3. L'épidémie de grippe en Europe

Sources : [9], [19], [21], [35], [36], [41], [51], [56], [57], [58], [59]

Le 27 avril 2009, le virus touche l'Europe, les pays touchés sont l'Espagne, la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse. En Allemagne, le gouvernement songe à vacciner un tiers de la population. L'Italie, en juillet 2009, est officiellement indemne mais prévoit 3 à 4 millions de cas pendant l'hiver suivant.

En Angleterre, au début du mois de juillet, le décès d'un médecin sans facteur de risque après avoir contracté la grippe inquiète les autorités locales. 10 000 cas ont déjà été confirmés. Les autorités sanitaires abandonnent la confirmation systématique du virus H1N1 chez les patients présentant des symptômes de la grippe, le nombre réel de cas à ce moment là, pourrait être beaucoup plus important, peut-être des centaines de milliers de cas.

L'Ukraine est totalement paralysée au niveau économique et social. Les journaux comparent l'épidémie à la peste. En effet, en un mois, sur une population d'environ 45 millions de personnes, 1,6 millions de personnes ont été touchées dont 87 000 hospitalisés avec 399 décès.

Les premiers cas importés en France ont été rapportés fin avril – début mai. En France, dès le 26 avril 2009, une conférence de presse quotidienne a été mise en place par le ministère de la Santé, à l'époque dirigé par Mme Roselyne Bachelot. Durant cette conférence de presse, il a été annoncé la création d'un « centre de crise » destiné à renseigner les Français résidant au Mexique à donner des conseils aux voyageurs. Selon le professeur Didier Houssin, responsable de la Direction générale de la Santé, ces précautions sont importantes car les déplacements, aériens ou maritimes, sont inévitables et *« qu'il n'est pas exclu qu'une personne malade, donc potentiellement contagieuse, puisse entrer en France ou en Europe »*.

À partir du mois d'avril, le site du gouvernement <http://pandemie-grippale.gouv.fr/> fournit un bulletin épidémiologique tous les deux jours contenant le nombre de cas signalés, confirmés, groupés ou en cours d'investigation sur le territoire français et dans le reste du monde. L'Institut de Veille Sanitaire publie aussi un bulletin hebdomadaire, et a mis en place un dispositif de veille pour les cas suspects afin de les identifier, de les confirmer ou infirmer le plus rapidement possible afin de prendre les mesures adéquates.

Le 11 juin 2009, alors que Margaret Chan (directrice de l'OMS) annonce officiellement la 1^{ère} pandémie du XXI^e siècle et déclare passer au niveau d'alerte 6, la France décide de rester au niveau 5A. Cette prise de position a permis d'éviter la mise en place de mesures injustifiées (fermeture des lieux publics, restriction des transports) qui auraient pu avoir de lourdes conséquences économiques pour le pays et qui en ont eu lieu dans d'autres pays.

Le 15 juillet 2009, le ministre de la Santé et le ministre de l'Intérieur, Roselyne Bachelot et Brice Hortefeux, annoncent avoir passé commande de 94 millions de vaccins auprès de trois laboratoires pour un montant d'un milliard d'euros. L'arrivée des vaccins est prévue pour le mois d'octobre. À cette date, on dénombre 1 000 cas de grippe en France contre 200 000 en Angleterre. D'après un groupe d'experts de l'OMS, deux doses sont nécessaires pour être immunisé contre ce virus A (H1N1), d'où les 94 millions de vaccins commandés.

En plus du vaccin, l'Etat commande des masques et du Tamiflu (antiviral) pour la prophylaxie. Le Tamiflu est efficace, en prophylaxie, s'il est administré dans les 48 heures après le contact avec un sujet grippé. Il permet de limiter la contagion et raccourcir d'un à deux jours la durée de la grippe.

II.3.4.4. L'extension au reste du monde

Sources : [9], [21], [34]

Les jours qui suivent l'apparition du virus en Europe (fin avril), le virus progresse dans d'autres régions du monde.

Asie

Au début du mois de mai, le virus touche l'Asie et en particulier la Corée du Sud et Hong-Kong. Les autorités chinoises décident de mettre en quarantaine des dizaines de malades pour éviter la propagation de l'épidémie.

Le cas du Japon est particulier du fait de son insularité. Tant qu'une île est indemne, tout doit être mis en œuvre pour qu'elle le demeure. Au mois d'avril, le ministère japonais des Affaires étrangères annonçait que tout était en place pour empêcher le virus d'entrer sur le territoire japonais.

Cependant, le 20 mai 2009, d'après l'AFP (Agence France-Presse), le nombre de cas est de 228 et le virus a atteint l'ouest de l'archipel. Plus de 4 400 écoles ont été fermées. Les autorités renoncent à effectuer le dépistage du virus chez les personnes présentant des symptômes de grippe devant le trop grand nombre de personnes atteintes. À partir de ce jour, les statistiques seront fausses.

86% des 3 000 personnes touchées (dont plus de mille en une semaine) ont entre 10 et 19 ans. Le virus est-il plus virulent pour cette tranche au Japon qu'aux Etats-Unis ? Le Japon est un des plus gros consommateurs de Tamiflu au monde. Il est alors en 4^e place des pays les plus touchés par le virus A (H1N1) après le Mexique, les Etats-Unis et le Canada.

Afrique

Au début du mois de juin, le continent africain se retrouve confronté à l'épidémie avec un premier décès en Egypte.

Amérique centrale et du Sud

En Argentine, on y dénombre plus de 100 000 personnes infectées et 137 morts au mois de juillet 2009. L'hiver, dans l'hémisphère Sud a lieu d'avril à octobre. Bien que les autorités de Buenos-Aires aient décrété l'état d'urgence, tout n'est pas mis à la disposition des professionnels de santé. Les médecins par exemple, manquent de matériel pour le diagnostic rapide et les pharmacies doivent faire face à une pénurie de gel hydro-alcoolique et de masques de protection.

Les mesures prises par les autorités locales sont semblables aux autres pays : les tribunaux sont fermés (45 000 fonctionnaires ont été mis en congé), les théâtres sont fermés, les commerces, transports en commun, bars et restaurants sont vides. Quelques mesures sont surprenantes, en effet les cinémas ont l'autorisation de rester ouverts cependant, chaque spectateur doit être séparé d'un autre par un fauteuil inoccupé. De plus, dans ce pays d'inconditionnels du football, les matchs sont maintenus et les stades sont pleins !

Océanie

Le 14 juillet 2009, l'Australie comptabilise plus de 10 000 malades dus au virus de la grippe A (H1N1).

II.3.4.5. L'analyse du virus

Sources : [9], [19], [21], [30], [34]

Le 6 mai 2009, le séquençage génétique du virus est effectué à Ottawa. Ce virus est un virus de type A et de sous-type H1N1. Il s'agit d'une combinaison de gènes d'origine aviaire, porcine et humaine. Il est initialement appelé « Swine-origin influenza virus A/H1N1 » mais prendra ensuite le nom de influenza virus A (H1N1) 2009. Comme les virus responsables des pandémies 1957 et 1968, ce virus est un virus descendant de la souche virale à l'origine de la grippe espagnole de 1918. Le virus A (H1N1) n'est pas réellement nouveau car d'après des enquêtes sérologiques, des anticorps spécifiques contre l'hémagglutinine de ce virus ont été retrouvés, surtout chez les personnes nés avant 1957. Vu que la réponse immunitaire peut être réactivée plus de 40 ans après son installation, il y a eu rappel de la réponse humorale mémoire.

Ce nouveau virus est issu d'une souche humaine, d'une souche aviaire et de deux souches porcines. La première souche provient de virus des élevages d'Europe et d'Asie et la seconde de virus des élevages américains.

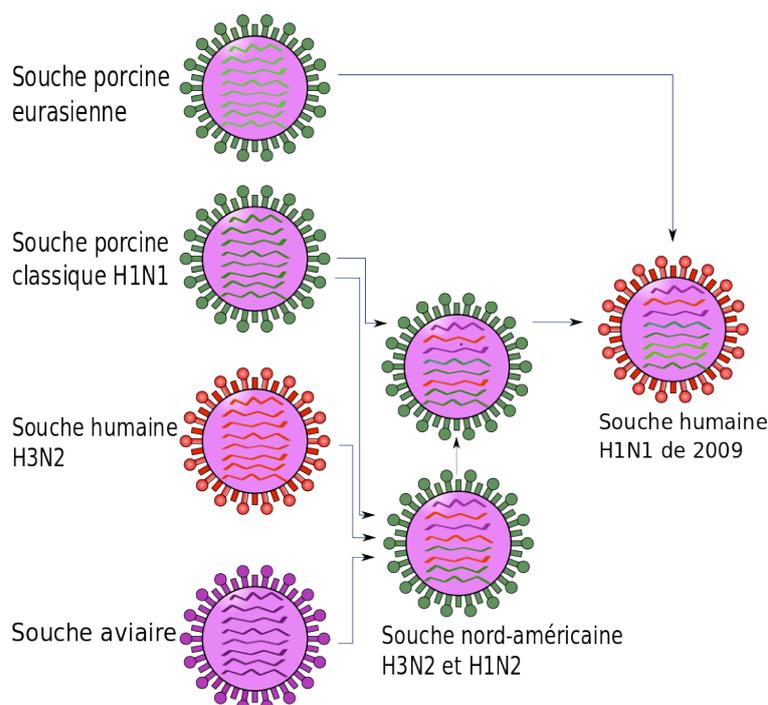


Figure 21 : L'origine du virus H1N1 de la pandémie de 2009

II.3.4.6. Les différents niveaux d'alerte en 2009

Sources : [9], [16], [19], [21], [34], [40], [41], [51], [56], [57], [58], [59], [69]

Au tout début de l'épidémie, les autorités américaines et mexicaines ont fait de nombreux rappels de précautions élémentaires : se laver fréquemment les mains, rester à la maison lorsque l'on est malade ou garder ses enfants malades afin de ne pas contaminer d'autres personnes, se protéger lorsque l'on tousse.

La propagation de l'épidémie est d'autant plus rapide de nos jours, du fait des moyens de transports beaucoup plus rapides (avions, TGV) et aussi du fait de la grande majorité de la population mondiale est regroupée dans les grandes villes. En effet, on dénombre à peu près 2,3 milliards de voyageurs par avion par an. Le virus, à partir du Mexique et des Etats-Unis a voyagé aussi par avion. On a pu noter une forte corrélation entre le nombre de passagers et l'impact de la grippe dans chaque pays

Les différentes phases d'alerte de l'OMS vont de la phase 1 (pas de nouveau virus grippal circulant chez l'homme) à la phase 6 (forte transmission interhumaine dans la population avec extension géographique rapide). Le passage d'une phase à une autre est proposé par un conseil d'experts au directeur général de l'OMS, après examen de toutes les données disponibles. C'est le directeur de l'OMS qui prend seul, la décision de modifier la phase en cours.

Au début du mois de mai, 17 pays déclarent à l'OMS quelques cas isolés de personnes au retour du Mexique. Le 25 avril 2009, 11 cas de grippe A (H1N1) 2009 ont été confirmés aux États-Unis, dans 3 états différents (Californie, Texas et Kansas) et 1 000 cas suspects sont dénombrés au Mexique (dont 70 décès suspects). L'OMS demande à tous les pays à augmenter leur niveau de veille épidémiologique. Le 26 avril 2009, l'alerte pandémique de niveau 3 est décrétée par l'OMS. Le 27 avril 2009, le Dr. Margaret Chan, directeur de l'OMS, déclare le passage de la phase 3 à la phase 4, du fait d'une transmission interhumaine du virus induisant de multiples épidémies communautaires. Le 29 avril 2009, l'OMS déclare le passage de la phase 4 à la phase 5. Cette décision s'appuie sur les données épidémiologiques récoltées dans les différents pays du monde qui

démontrent une transmission interhumaine du virus de plus en plus importante et la multiplication des cas suspects et confirmés dans de nombreux pays et sur plusieurs continents.

L'OMS appelle tous les pays du monde à se préparer à une « pandémie imminente » et le 11 juin 2009, le Dr Margaret Chan annonce officiellement la première pandémie du XXI^e siècle et remonte le niveau alerte au dernier degré : le niveau 6. L'OMS déclenche donc le niveau 6 d'alerte qui correspond à « l'état de pandémie mondiale ». On fait état au mois de juin de 26 563 personnes contaminées dans 73 pays avec 140 décès.

Les campagnes de prévention

Malgré les recommandations de l'OMS à tous les pays de ne pas fermer les frontières et de ne pas restreindre les voyages, chaque gouvernement a décidé de ce qu'il considère important pour protéger sa population. Des documents sont distribués aux voyageurs pour leur rappeler les bons gestes à adopter. À la fin du mois d'avril 2009, le Japon, recommande tout de même, à ses ressortissants séjournant au Mexique de rentrer le plus tôt possible. Ceci n'a eu pas grand intérêt car plus de la moitié des cas ont été invisibles et seules les précaution de base étaient utiles : le lavage des mains régulier et le port de masque de protection.

En France, le ministère de la Santé a fait passer des spots à la télévision et à la radio, ainsi que des affiches posées dans de nombreux lieux publics : hôpitaux, universités, écoles, administrations... L'objectif principal était de rappeler les gestes d'hygiène de base comme l'affiche ci-dessus, pour éviter la propagation du virus.



Figure 22 : Affiche de campagne de prévention

Les campagnes de vaccination

Une étude américaine, réalisée par le CDC et publiée en mai 2009, démontre que les vaccins antigrippaux saisonniers ne sont pas adaptés à ce virus pandémique. Ils ne protègent donc pas. Cette étude montre aussi qu'un tiers des personnes de plus de 60 ans possèdent dans des anticorps protecteurs contre cette souche. Ceci explique pourquoi la plupart des malades avaient moins de 60 ans.

Durant le mois de juillet 2009, le virus se propage à travers le monde de plus en plus rapidement. L'OMS s'interroge sur le nombre trop important de maladies graves causées par le virus chez les personnes de 30 à 50 ans. Mme Chan, exige des laboratoires de production un vaccin au plus vite, dès qu'ils auront terminé celui contre la grippe saisonnière.

Avec la reprise de l'épidémie dans l'hémisphère nord à partir du mois d'octobre, une grande campagne de vaccination est lancée dans tous les pays d'Europe. Chaque pays a son propre objectif en matière de pourcentage de population protégée. Par exemple, le Royaume-Uni, la Grèce, la France et la Suisse ont choisi de vacciner 70% de leur population, tandis que l'Allemagne et les pays du nord de l'Europe prévoient de vacciner seulement 30% de leur population, ce qui suffirait selon eux à stopper la propagation du virus.

En France, la vaccination, débutée le 20 octobre 2009, se fait sur la base du volontariat. En priorité, les personnes concernées sont les groupes à risque (qui représentent 20% de la population soit 13 millions de personnes), les personnels de santé, les pompiers, les militaires et policiers. Les groupes à risque sont les mêmes catégories de personnes que pour le vaccin de la grippe saisonnière, c'est-à-dire les personnes atteintes de diabète, d'obésité, d'immunodépression, de bronchopathie chronique, les enfants de moins de deux ans (1,1 millions) et les femmes enceintes (400 000). Pour administrer toutes ces doses, à partir du 24 novembre 2009, les étudiants en médecine (externes et internes), les médecins généralistes et les médecins militaires sont réquisitionnés. Des lieux de type gymnases ou salles polyvalentes ont été réservés pour effectuer ces vaccinations, le but étant d'avoir au moins trois centres de vaccination par département.

Une campagne de communication a été mise en place et diffusée du 9 novembre au 6 décembre 2009 pour promouvoir la vaccination auprès du grand public. Cette campagne d'information s'articule autour du slogan : « Grippe A (H1N1) : La meilleure protection, c'est la vaccination ». Dans cet objectif, un spot TV, un spot radio et une annonce presse ont été créés.

Les sujets prioritaires pour la vaccination sont, en premier lieu, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont potentiellement en contact avec des malades grippés ou avec des patients porteurs de facteurs de risque. L'objectif est de protéger le système de prise en charge des malades : d'une part, en limitant les carences en personnel de santé pour cause de grippe lors du pic épidémique et donc en permettant une bonne continuité du système de soins, et d'autre part en évitant la contamination des personnes fragiles par du personnel de santé porteur de l'infection, pouvant être à l'origine de flambées nosocomiales. Au Canada, par exemple, le personnel

hospitalier non vacciné est écarté des soins et ne peut entrer en contact avec les malades tant qu'il n'a pas été vacciné.

Au fur et à mesure des vaccinations, malgré les prévisions des experts, on s'est aperçu qu'une dose de vaccin était suffisante pour obtenir une bonne protection contre la grippe. Au final, 5,3 millions de personnes ont été touchées et seulement 3,5 millions de personnes vaccinées. Cependant, seulement 312 décès ont été observés, c'est-à-dire moins que la grippe saisonnière (1 000 à 2 000 morts par an). Le vaccin pandémique n'est pas le seul, grâce auquel le taux de mortalité a été si bas en 2009 en France, on le doit aussi aux mesures préventives, à l'utilisation des antiviraux et antibiotiques (pour les surinfections) et la qualité de la prise en charge des patients dans les services de réanimation pour les détresse respiratoire, ainsi qu'à une protection partielle du vaccin saisonnier. Le 13 janvier 2010, selon le Réseau Sentinelles, la « pandémie grippale » a officiellement pris fin en France.

Comment expliquer cette différence avec des pays comme le Mexique, les Etats-Unis ou encore l'Angleterre toute proche ? Cela peut s'expliquer en partie par les mesures de précaution prises assez rapidement après l'annonce de l'OMS du début de la pandémie. Ensuite, les mesures préventives et curatives, comme l'utilisation du Tamiflu et des antibiotiques (en cas de surinfection), la prise en charge des patients en détresse respiratoire dans les services de réanimation ainsi que la protection partielle du vaccin saisonnier. Ce vaccin saisonnier est composé en outre, d'une souche H1N1, différente de celle de la pandémie mais parente.

Roselyne Bachelot, le 4 janvier 2010 annule la commande de 50 millions de doses de vaccins (sur les 90 millions commandées initialement), du fait du faible pourcentage de vaccination et qu'une seule dose est suffisante pour protéger la population. La facture est de 668 millions d'euros (elle est de 1,3 milliards d'euros pour le Royaume-Uni !).

II.3.4.7. Les statistiques faussées et controverses

Sources : [9], [19], [21], [34], [37], [51]

Les chiffres de l’OMS à la fin du mois de juillet font état de 147 607 cas authentifiés et 1 012 morts. Afin de ne pas fausser les statistiques et d’éviter de les confondre avec les cas de grippe saisonnière ou de rhume, seuls les cas confirmés par test virologique (prélèvement nasopharyngé et identification de la souche du virus) sont comptabilisés par l’OMS.

L’InVS et les autorités sanitaires internationales ont précisé la définition d’un cas possible afin de détecter le plus précocement possible les cas de grippe A (H1N1). À partir du 26 avril 2009, un cas possible est une personne présentant un syndrome respiratoire aigu et brutal avec des signes généraux (fièvre de plus de 38°C, myalgie, asthénie) et des signes respiratoires (toux, dyspnée) ayant séjourné dans les sept jours avant le début des signes dans une zone où sévit le virus. Ces symptômes doivent amener les médecins à pratiquer un prélèvement nasopharyngé pour confirmer le diagnostic. Cependant, au vu de la propagation extrêmement rapide du virus, la notion de retour d’une zone touchée est supprimée le 8 juillet 2009. La définition d’un cas est de nouveau modifiée, et devient un syndrome grippal avec une fièvre élevée (plus de 38°C), d’apparition brutale, avec myalgie et signes respiratoires. Les cas sont confirmés si le virus a bien été détecté dans le prélèvement dans un laboratoire agréé ou dans un Centre National de Référence.

Du fait de protocoles longs, couteux et compliqués, beaucoup de cas ne rentrent pas dans les statistiques de l’OMS, que ce soit dans les pays riches ou dans les pays en développement. Au mois de mai, la surveillance virologie a été abandonnée, du fait du trop grand nombre de malades. Le *British Medical Journal* confirme cette hypothèse par une étude montrant que le nombre de cas et que la mortalité est plus important que les statistiques officielles, ainsi que la vitesse de propagation du virus. La prise en compte d’une mutation du virus pourrait, à cause du manque de données fiables, être retardée et avoir de lourdes conséquences comme une augmentation de la virulence due à un croisement avec le virus de la grippe saisonnière par exemple. Il est donc très difficile de prévoir l’avancée du virus.

Malgré un plan de lutte contre le risque de pandémie grippal mis au point et prêt à être mis en œuvre depuis des années, la prise en charge a été difficile en France. Beaucoup diront que l'Etat en a trop fait, a dépensé trop d'argent pour ce qui a été une « petite grippe » d'après l'opinion publique. Cependant, les personnes politiques ont usé du principe de précaution inscrit dans la Constitution depuis le 1^{er} mars 2005 (Loi Barnier). S'ils n'avaient rien fait, les conséquences auraient pu être catastrophiques.

La plus banale des épidémies peut tourner à la catastrophe ou la plus menaçante peut tourner court. Ne rien faire, c'est refuser de mettre en œuvre la protection que l'état doit à ses citoyens. Par contre, en faire trop, c'est dépenser l'argent public pour rien ou pour des buts commerciaux inavouables. Le juste milieu est difficile à atteindre !

II.3.4.8. L'exemple du pèlerinage à La Mecque

Sources : [19], [21], [35], [36], [53], [54], [70], [71]

Les rassemblements publics ayant été déconseillés, la question de maintenir le plus célèbre d'entre eux se posa. Le pèlerinage à La Mecque réunit, chaque année, plus de 2,5 millions de personnes dans la ville sainte de l'Islam, prévu traditionnellement à la fin du mois de novembre. Cette question a été discutée les 18 et 19 mai 2009 lors du 19^e Congrès Européen de Microbiologie Clinique et des Maladies Infectieuses (CEMCI). Vu qu'il semblait inconcevable d'annuler le pèlerinage mais que son maintien pouvait empêcher une bonne gestion de la pandémie, Albert Osterhaus, spécialiste de virologie au centre Erasmus à l'université de Rotterdam a dit : « *Imaginez, vous avez un virus qui commence à se transmettre à travers le monde, vous rassemblez des gens de tous les pays, vous les mettez ensemble pendant deux semaines, et vous renvoyez tout le monde à la maison. S'il y a un mécanisme par lequel vous voulez qu'un virus se répande, c'est bien celui-là* » Le rassemblement a finalement été maintenu avec quelques restrictions : les déplacements ont été déconseillés aux sujets fragiles (enfants et personnes âgées) et aux femmes enceintes. Le grand mufti de Dubaï a conseillé aux fidèles de « reporter les omras (petits pèlerinages à La Mecque) de deux à trois semaines jusqu'à la stabilisation de la situation », d'écarter

les rangs durant les prières collectives dans les mosquées et de privilégier les prières à l'air libre.

Trouver un juste milieu entre l'importance de certaines manifestations et les menaces sanitaires n'est pas toujours évident. Cet exemple montre les difficultés à régler les problèmes sanitaires face aux rituels religieux. Alors que les autorités mexicaines ont décidé d'interdire temporairement les messes dominicales, le pèlerinage à La Mecque aura bien eu lieu. Les autorités saoudiennes ont décidé que les pèlerins souhaitant venir sur le territoire de l'Arabie Saoudite, doivent avoir des certificats de vaccination contre la méningite, la grippe saisonnière et contre la grippe A (H1N1) s'il est disponible.

L'Arabie Saoudite aurait délivré 1,6 million de visas pour le pèlerinage, sans compter les pèlerins du royaume. Pour protéger toute cette population de la grippe, des mesures ont été mises en place : 20 000 personnes affectées aux services médicaux, des cliniques mobiles, des ambulances, des caméras thermiques pour détecter les personnes ayant une température élevée.

Malgré 67 cas prouvés de grippe H1N1 et l'annonce du décès de quatre pèlerins le 21 novembre 2009, le ministre saoudien de la Santé a écarté tout risque de pandémie

II.3.4.9. Les dérives

Sources : [9], [21], [50], [54]

Les dérives des précautions

L'ancien président Egyptien Hosni Mubarak (1928-2011) en a profité pour faire sacrifier 300 à 400 000 porcs élevés par la minorité copte chrétienne d'Egypte, minorité vivant dans un pays musulman où le cochon est considéré comme impur. Le 27 avril 2009, le ministre égyptien de la Santé, Hatem El-Gabali, a déclaré : « *Il a été décidé de commencer immédiatement à égorger tous les porcs en Egypte en faisant tourner les abattoirs à leur maximum.* ». Cette décision politique a été prise alors qu'il n'y avait aucun

cas de grippe répertorié dans le pays et faisant fi du mode de transmission du virus, à savoir les aérosols et non l'ingestion de viande.

Le « Swine flu party »

Le principe du « Swine flu party » s'est déjà retrouvé avec la varicelle. Il a eu beaucoup de succès chez les jeunes en Angleterre et aux Etats-Unis. Le but est de contracter la maladie, en l'occurrence, la grippe A (H1N1), le plus rapidement possible pour développer des anticorps, et ce, avant que le virus ne mute. Les jeunes se réunissent dans un même endroit avec un ami atteint du virus, pour échapper aux conséquences plus graves qui seraient dues aux mutations. Le National Health Service (NHS ou Système de la santé publique du Royaume-Uni) considère que cette pratique est irresponsable car ces personnes pourraient d'une part contracter une forme grave du fait de facteurs de risque non connus, et d'autre part diffuser l'épidémie.

II.3.4.10. Bilan

Sources : [40],

D'après l'OMS, d'avril 2009 au 13 juin 2010, le virus A (H1N1) a touché 622 millions de personnes dans 214 pays. La mortalité a été de 0,03% (18 172 décès), en définitive un taux plus faible que celui de la grippe saisonnière qui est d'environ 0,1%. Le virus était très contagieux, mais beaucoup moins virulent que celui de la grippe de 1918, avec un taux de mortalité très inférieur à celui de la grippe saisonnière. Les raisons de la perte de virulence après le Mexique sont encore inconnues.

Malgré la couverture vaccinale très faible (seule 7,9% de la population française a été vaccinée), le virus A (H1N1)2009 n'a pas été à l'origine d'une surmortalité, et le bilan de la pandémie 2009-10 s'est avéré moins lourd que ce qui avait pu être redouté, se rapprochant d'une épidémie grippale moyenne en termes de morbi-mortalité. Bien que le nombre de décès pour grippe n'ait pas été majoré lors de la pandémie, leur répartition en

fonction de l'âge a été inhabituelle, plus de la moitié d'entre eux étant survenus dans la catégorie d'âge 5-64 ans pour les raisons évoquées précédemment (rappel immunitaire).

La fabrication du vaccin pandémique a été jugée trop rapide par l'opinion publique, instaurant un climat de défiance par rapport à ces vaccins et à la précipitation des autorités sanitaires et de l'OMS. Cette méfiance a été renforcée par les polémiques en lien avec les composants de type adjuvants ou conservateurs mettant en cause la sécurité du vaccin. Et elle subsiste toujours pour les vaccins saisonniers des années suivantes.

III. LES PLANS DE PANDÉMIE ET LE PHARMACIEN

III.1. Introduction

III.1.1. Objectifs et organisation des plans de lutte

Sources : [5], [59], [60], [62], [63], [64], [65],

Une pandémie, grippale (ou non), peut entraîner un risque non seulement sur le plan humain mais aussi sur le plan de l'organisation de la société et de la vie économique. Ce sont des dispositifs visant à détecter l'apparition d'un nouveau virus grippal et à en réduire la diffusion en phase pré-pandémique. Si la pandémie est déclarée, il s'agit d'organiser une réponse adaptée du système de santé à l'augmentation des besoins de prise en charge et de limiter l'impact global sur la société. En 2004, la cinétique et l'impact d'une pandémie ont été modélisés par l'Institut de veille sanitaire (InVS) d'après les chiffres des pandémies précédentes. En dehors des conséquences sanitaires, une pandémie pourrait provoquer une désorganisation du système de santé (saturation des services d'urgence et de soins), une désorganisation de la vie sociale et économique, ainsi qu'une paralysie partielle des services nécessaires au fonctionnement de la société et de l'État.

C'est le Premier Ministre qui détermine les mesures de gestion correspondant au stade atteint par la pandémie sur le territoire national (tel que décrites dans le plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale » n°859/SGDSN/PSE/PSN d'octobre 2011) et réunit un comité des ministres concernés. La protection de la population demeure l'objectif prioritaire et le ministre chargé de la santé garde la responsabilité de la gestion des questions sanitaires par l'activation du centre de crise sanitaire (CCS). Ce plan s'appuie sur une organisation territoriale zonale avec des centres hospitaliers référents situés dans chaque zone de défense civile, centres représentés par un hôpital universitaire comportant un service de maladies infectieuses.

L'objectif principal du plan gouvernemental de prévention et de lutte contre les pandémies grippales est de protéger la population, qu'elle soit en métropole, dans les DROM (Départements et Régions d'Outre-Mer) ou à l'étranger. Il y est question :

- De préparer les pays à l'apparition du virus et à la prise en charges des patients.
- En période d'alerte, de freiner la diffusion du virus, de permettre un accès aux moyens de prévention, de soins et le maintien de l'activité sociale et économique du pays.
- D'assurer la protection des ressortissants à l'étranger.
- De maintenir une communication coordonnée, transparente et continue auprès de la population.

Il existe une surveillance nationale, européenne, internationale pour la détection précoce de la circulation virale, la détermination du début et de l'évolution des épidémies, les surveillance antigéniques des virus et l'adéquation vaccinale.

Après la pandémie de 2009, un nouveau plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » a été mis en place en 2011. La progression de l'épidémie a été définie en quatre stades, ces stades correspondant aussi à quatre objectifs de conduite à tenir. Les quatre stades de l'épidémie sont :

- Stade 1 : Phase de détection précoce des premiers cas arrivant sur le territoire.
- Stade 2 : Phase de développement des cas isolés autochtones ou de petites foyers sur le territoire.
- Stade 3 : Augmentation rapide du nombre de cas signant la vague épidémique.
- Stade 4 : Passage en dessous du seuil épidémique, phase de retour à la situation normale.

Des mesures et conduites à tenir correspondent à chaque stade de l'épidémie. A la phase d'alerte, il faut évaluer la situation et anticiper sa gestion (veille internationale, organisation pour la détection des cas, équipement de protection individuelle). Un plan antigrippal doit contenir un protocole adapté à la situation.

Les principales mesures sont :

- Stade 1 : Contrôle sanitaire aux frontières, prise en charge médicale des cas et des cas-contacts, mise en place des mesures barrières, préparation d'un vaccin pandémique, distribution des produits de santé, préparation du système de soins pour faire face à un afflux de patients.
- Stade 2 : Mise en œuvre des mesures barrières (fermeture des crèches et établissements d'enseignement), des mesures de protection de populations spécifiques, des mesures visant à limiter la contamination interhumaine avec en particulier les masques de protection, limiter les déplacements, restreindre les activités collectives.
- Stade 3 : Limiter la contagion par des mesures barrières, assurer la prise en charge des cas, réduire la charge sur le système de santé pour éviter la saturation, limiter l'absentéisme au travail et assurer la continuité de la vie sociale et économique, assurer le maintien des missions des services essentiels et des secteurs d'activité d'importance vitale, renforcer la capacité de réponse sanitaire, stratégie vaccinale.
- Stade 4 :
 - Il faut évaluer la situation (conséquences sanitaires de la vague et coûts socio-économiques), assurer une assistance aux populations précarisées et aux entreprises sinistrées, adapter le système sanitaire et préparer une nouvelle vague avec en particulier le début ou la poursuite de la vaccination, assurer un retour d'expérience et une révision des plans.
 - La vaccination spécifique, seul moyen efficace pour enrayer et atténuer une pandémie, a deux objectifs sanitaires :
 - Collectif en limitant la diffusion de la maladie dans la population.
 - Individuelle en réduisant le risque de formes graves et de décès dans les populations vulnérables.

En ce qui concerne la vaccination, les décisions portent sur l'acquisition des vaccins et des dispositifs d'injection, la stratégie de vaccination (nombre de doses, populations visées, couverture vaccinale à atteindre, lieux de vaccination), et les modalités d'organisation de cette campagne de vaccination.

Phase OMS		Situations du plan français
Situations relatives à la maladie animale		
Période inter-pandémique OMS		
Phase 1	Pas de nouveau virus grippal circulant chez l'homme	Situation 1
Phase 2	Pas de nouveau virus grippal circulant chez l'homme, malgré un virus animal occasionnant un risque substantiel de maladie humaine	Situation 2A – Épizootie à l'étranger Situation 2B – Épizootie en France
Situations relatives à la maladie humaine		
Période d'alter pandémique (pré-pandémique) OMS		
Phase 3	Infection humaine par un nouveau virus (pas de transmission interhumaine ou cas rares et isolés liés à des contacts rapprochés)	Situation 3A – Cas humains isolés à l'étranger Situation 3B – Cas humains isolés en France
Phase 4	Cas groupés (« clusters ») de transmission interhumaine limitée et localisée (virus incomplètement adapté aux humains)	Situation 4A – Cas humains groupés, limités et localisés à l'étranger Situation 4B – Cas humains groupés, limités et localisés en France
Phase 5	Extension des cas groupés, encore géographiquement localisée (le virus s'adapte à l'homme)	Situation 5A – Grandes foyers non maîtrisés de cas humains Situations 5B – Grandes foyers non maîtrisés de cas humains en France
Période pandémique OMS		
Phase 6	Forte transmission interhumaine dans la population, extension géographique rapide	Situation 6 – Pandémie
Fin de vague pandémique		

Tableau 5 : Stades d'alerte de l'OMS et de la France (2016)

III.1.2. Le plan de continuité d'activité (PCA)

Sources : [60], [62], [64], [65].

En période de grippe saisonnière, des millions de cas de grippe sont observés en France. D'après les chiffres, l'absentéisme estimé va de deux à douze millions de journées de travail en fonction de l'intensité de l'épidémie. Ceci a des conséquences économiques et sociales, le coût de la grippe en médecine ambulatoire est évalué à 230-940 millions d'euros.

Le plan national prévoit que les entreprises élaborent le plus rapidement possible un plan de continuité d'activité pour un fonctionnement optimal. En effet, on peut craindre un fort taux d'absentéisme. Pour cela, il est nécessaire de préserver les salariés non encore atteints pour le maintien de l'activité de l'entreprise. Il est important de rappeler à tous les salariés les règles d'hygiène en cas de syndrome grippal ou infectieux comme se couvrir la bouche ou nez lors d'une toux ou d'un éternuement, utiliser des mouchoirs à usage unique à jeter immédiatement à la poubelle et se laver régulièrement les mains.

La conduite à tenir devant un cas possible de grippe est d'isoler le salarié, lui faire porter un masque chirurgical, prendre contact avec le SAMU qui fournira la conduite à tenir. Si le salarié présente des symptômes chez lui, il faut lui conseiller de ne pas venir travailler et de prendre contact avec son médecin ou le centre 15.

III.1.3. Le plan national de lutte contre une pandémie grippale

Sources : [60], [61], [62], [63]

Le plan national vise à assurer la mise en place d'un dispositif visant :

- En phase pré-pandémique : à détecter l'apparition d'un nouveau virus grippal et à en contenir la diffusion.
- En cas de pandémie déclarée : à organiser une réponse adaptée du système de santé à l'augmentation massive et rapide des besoins de prise en charge et à en limiter l'impact global sur la société.

Quel que soit les situations, il existe des mesures de précautions assez simples et très efficaces à mettre en place pour éviter la contamination des personnes saines et donc la propagation du virus. Les principales mesures relèvent de la prévention :

- Limiter les déplacements, pas de réunions publiques.
- On évite de se serrer la main et de s'embrasser.
- Port de masque « chirurgical » en cas de symptômes.
- Lavage des mains fréquent.

III.1.3.1. L'hygiène des mains

L'hygiène des mains concerne toute la population, pas seulement les personnes en lien avec les patients atteints de grippe. Une personne apparemment saine peut être en phase d'incubation et donc être contagieuse. De plus, cela permet de se prévenir d'autres maladies contagieuses.



Figure 23 : La méthodologie pour bien se laver les mains

La durée du lavage des mains doit être au minimum de 30 secondes en sept étapes. Les incontournables de l'hygiène des mains sont d'avoir les manches courtes ou relevées, les mains et poignets sans bijou (ni alliance, ni montre) et d'avoir les ongles courts sans vernis. Les sept étapes de la désinfection des mains sont :

- 2) Paume contre paume : désinfection des paumes.
- 3) Paume contre dos : désinfection des doigts et des espaces interdigitaux.
- 4) Doigts entrelacés : désinfection des espaces interdigitaux et des doigts.
- 5) Paume contre doigts : désinfection des doigts.
- 6) Pouces : désinfection des pouces.
- 7) ongles et poignets.

III.1.3.2. Les masques de protection

La transmission du virus de la grippe se fait par voie aérienne via les gouttelettes. Le port d'un masque permet de lutter contre la transmission du virus. Pour être efficace, les mailles du masque doivent être adaptées au diamètre des particules de virus, les gouttelettes allant de 0,2 à 5 microns.

Les masques chirurgicaux pour le patient

Le masque piège les gouttelettes émises lors de l'expiration par la personne qui le porte. Porté par le patient, il protège le patient, les soignants et l'entourage en empêchant la projection des sécrétions. Il protège contre les agents infectieux transmissibles par voie gouttelettes mais pas par voie aérienne. Il est efficace durant huit heures mais il est recommandé de le changer s'il devient humide. L'élimination du masque se fait dans une poubelle munie d'un couvercle et d'un sac plastique puis via la filière des ordures ménagères. Il est fortement conseillé de se laver les mains avant de remettre un nouveau masque.



Figure 24 : Masque chirurgical

Les masques FFP pour le soignant

Les masques FFP2 (Filtering Facepiece Particles ou pièce faciale filtrante contre les particules) limitent l'inhalation d'aérosols de particules et gouttelettes en suspension dans l'air. Ils protègent le soignant d'une infection transmissible par voie aérienne. Il en existe trois catégories par ordre d'efficacité (FFP1, FFP2 et FFP3). En général, c'est le masque FFP2 qui est le plus souvent utilisé. Il protège le porteur durant trois à huit heures. Il est préconisé pour le personnel de soins lors de phase possible de transmission interhumaine.



Figure 25 : Masque FFP2

Les bonnes pratiques d'utilisation du masque FFP2 sont :

- Avant de manipuler le masque, se laver les mains ou les désinfecter avec un soluté hydro-alcoolique.
- Ajuster les masques ou appareils de protection respiratoire : dépliage complet, liens bien serrés ou élastiques en bien place, pince-nez ajusté.
- Une fois en place, ne pas manipuler le masque ou l'appareil de protection respiratoire car il existe un risque de détérioration de celui-ci et de contamination des mains.
- Se laver les mains après avoir enlevé le masque.
- Éliminer le masque ou l'appareil de protection respiratoire utilisé dans la filière des Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI).

III.2. L'exemple de la société SOS Oxygène lors de la pandémie A (H1N1) de 2009

III.2.1. Présentation de la société

La société SOS Oxygène, créée en 1991, est une société de service autour de prestations médico-techniques pour la fourniture d'oxygène médical à domicile. Il existe cinquante agences réparties sur le territoire français. L'oxygène médical possède le statut de médicament, sa délivrance doit donc être sous la responsabilité d'un pharmacien. J'ai eu l'opportunité d'être en contact avec le pharmacien responsable de l'agence girondine.

III.2.2. La procédure 9 – Astreintes et traitement des urgences

III.2.2.1. La gestion de l'alerte

Une procédure propre à l'entreprise a été élaborée en cas d'alerte. Cette alerte n'est pas forcément spécifique à une pandémie de grippe, elle peut être appliquée aussi en cas d'alerte météorologique ou infectieuse. L'alerte peut provenir de l'ARS, des médias ou encore des bulletins météo. Toute personne susceptible d'être informé d'une alerte se doit de faire passer l'information au pharmacien responsable, au directeur et au responsable technique. L'alerte est ensuite validée ou non par le pharmacien.

Niveau 0

L'alerte ne concerne pas les patients-clients de l'entreprise, elle est donc classée et archivée.

Niveau 1

L'agence est concernée par l'alerte ce qui nécessite la mise en place obligatoire d'une cellule de veille. Cette cellule de veille est composée d'un pharmacien, du directeur de l'agence, d'un responsable technique et de toute autre personne si nécessaire. Les missions de cette cellule sont :

- Le suivi de l'alerte et de son traitement.
- La diffusion de l'alerte auprès du personnel.
- L'information et formation du personnel = rôle du pharmacien responsable.
- La gestion de la situation : le directeur pour l'organisation, le responsable technique pour le matériel, le pharmacien pour expertise et validation.
- La décision du passage au niveau supérieur.
- Le rapport des actions au pharmacien coordinateur et au gérant.

Niveau 2

En passant au niveau 2, la nécessité d'intervention a été décidée par le pharmacien, il décide alors :

- de mobiliser le personnel nécessaire : doublement de l'astreinte, mise en veille des agences limitrophes par échanges de fax avec coordonnées personnelles à joindre.
- d'augmenter les stocks disponibles : accélération des rotations de matériel, augmentation de commande de gaz, remplissage supplémentaire de liquide sans attendre le seuil de déclenchement.
- de lister les patients les plus dépendants, avec pour chacun le matériel à disposition, la posologie, afin de graduer et d'échelonner les interventions. Cette liste sera régulièrement actualisée.

Niveau 3

Le niveau 3 et dernier niveau est celui de la mobilisation, il est mis en place si le niveau 2 s'aggrave. Le pharmacien décide (en concertation avec l'équipe technique), et valide le passage au niveau 3. Une gestion téléphonique est faite afin d'évaluer la situation, de

rassurer les patients, de les inciter à utiliser leurs matériel de secours si besoin, afin d'éviter des déplacements inutiles. Une programmation de tournée d'intervention, afin d'approvisionner les patients est planifiée.

III.2.2.2. La gestion et l'évaluation de l'intervention

Les moyens en personnel

Tous les techniciens habilités par le pharmacien en période d'alerte doivent être joignables et mobilisables à tout moment. (Pour cela, la liste des numéros de téléphone professionnels et personnels doit être mise à jour.) Un doublement de l'astreinte est à envisager et ainsi qu'une délégation de personnel d'une agence SOS oxygène proche si nécessaire.

Les moyens en matériel

- Équipement adaptés des véhicules en fonction des conditions climatiques (chaines, pneus neige, pelles).
- Équipements des techniciens : masques chirurgicaux, gants jetables.
- Stock minimum d'intervention en prévision d'une alerte et en fonction de l'activité : commande de gaz en sus, accélération du nettoyage-désinfection afin de libérer des dispositifs médicaux.

L'évaluation de l'intervention

Le suivi des opérations sera tracé et un compte rendu sur la gestion de l'alerte et des interventions sera effectué et archivé.

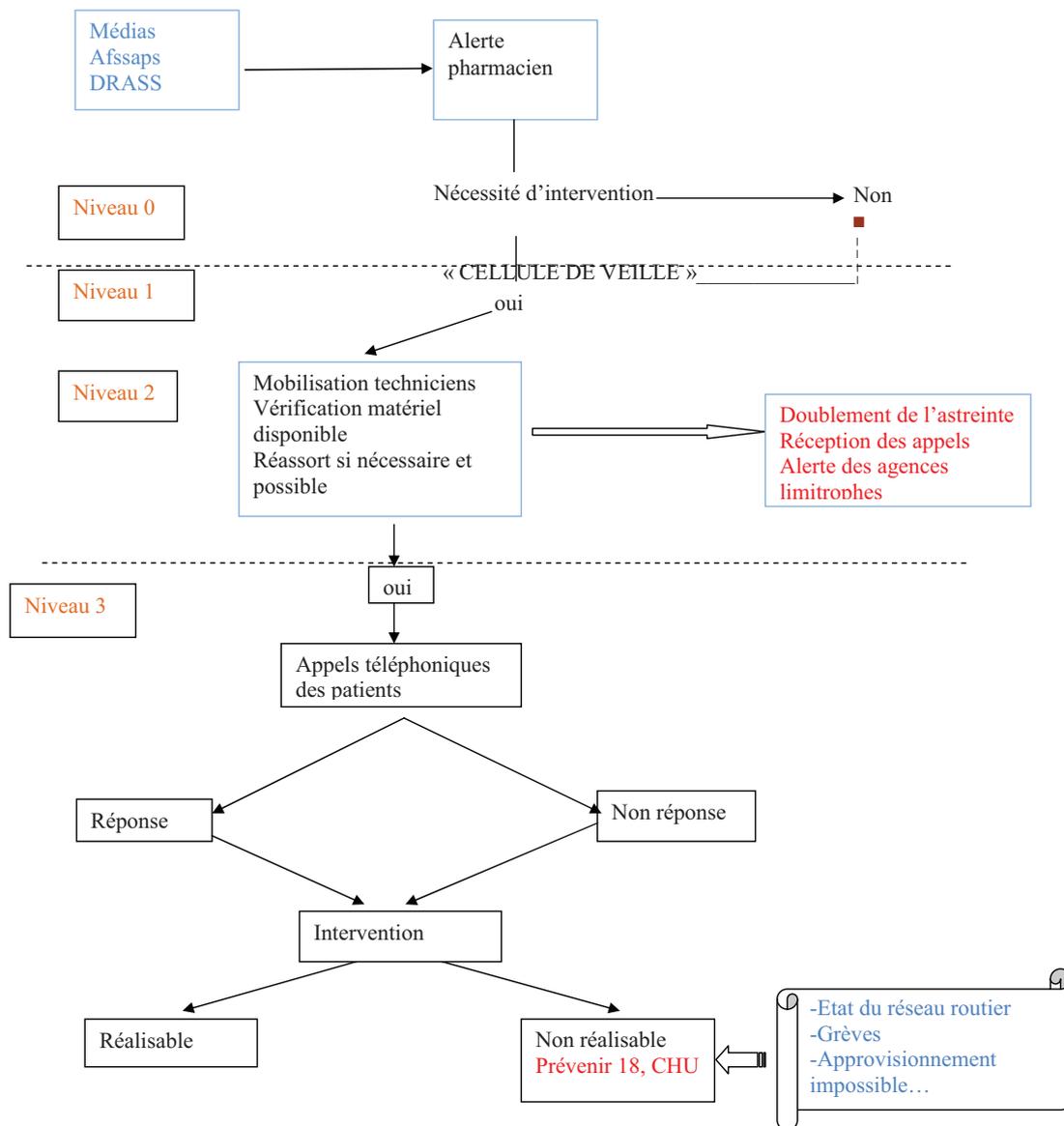


Figure 26 : Hiérarchisation des niveaux d'alerte au sein de l'entreprise SOS Oxygène

III.2.3. Les décisions du gérant de la société

Les mesures concrètes à prendre dans l'éventualité d'une pandémie portent sur le plan technique, administratif et commercial. Les mesures sur le plan technique sont de :

- Maximiser le stock de concentrateurs d'oxygène et de ventilateurs prêts à l'emploi (ce qui suppose le plus faible possible de ces matériels en zone « sale – nettoyage désinfection » ou en entretien).
- Veiller à maintenir le stock d'oxygène liquide ou de bouteilles au niveau maximal fixé.

- En cas de pandémie, dans l'hypothèse maximale d'une indisponibilité de 50% du personnel technique, les mesures à prendre sont les suivantes :
 - o Maximiser le personnel disponible (report des congés, stages).
 - o Priorité aux patients sous respirateurs, aux BPCO et aux patients très dépendants (liste à établir dès la phase 1).
 - o Mise systématique d'un concentrateur de secours chez tous les patients d'oxygène liquide (remise en service de matériels anciens, si nécessaire, ou recours aux agences voisines).
 - o Application stricte des règles spécifiques d'hygiène et de sécurité préconisées par nos pharmaciens, en de telles circonstances.
- Informer les patients quant à la permanence du service et rappeler les mesures d'hygiène qu'ils devront pratiquer.
- Gestion rigoureuse des commandes et des stocks de matériels et de consommables.
- Information et formation systématique du personnel technique sur le virus.

Sur le plan administratif :

- Information et formation systématique du personnel par nos pharmaciens, notamment les informations à communiquer aux patients (téléphone, courriers).
- En cas de pandémie dans l'hypothèse maximale d'une indisponibilité de 50% du personnel administratif, les mesures à prendre sont les suivantes :
 - o Maximiser le personnel disponible (report des congés, stages).
 - o Priorité à la présence téléphonique et à la facturation.

III.2.4. Les actions sur le terrain en 2009

Organisation

La cellule de veille, mise en place après le déclenchement de l'alerte, était composée du directeur d'agence, du responsable technique et d'un pharmacien. Le responsable technique était en charge des besoins en matériel et personnel, et le pharmacien du suivi de l'alerte ainsi que des actions.

Protection du personnel

La protection du personnel passait par les tenues et l'hygiène, mais surtout par sa formation. Le pharmacien était en charge de la formation du personnel. Tout le personnel devait assister à cette formation, des feuilles de présence en attestent. Durant cette formation, le personnel était informé sur le virus de la grippe, les moyens de protections qui passaient principalement par des mesures d'hygiène et les mesures prises concernant l'alerte. Les protocoles (c'est-à-dire, Où ? Quand ? Comment ?) étaient établis par le pharmacien. Les décisions sur la tenue et l'hygiène du personnel étaient prises en concertation avec le pharmacien, le directeur d'agence ainsi que le responsable technique.

Les objectifs principaux de cette formation étaient de protéger les patients et donc la population en diminuant la propagation du virus et en assurant la continuité de l'activité. L'entreprise devait elle aussi tout mettre en place pour protéger son personnel et assurer les services envers ses patients. De ce fait, il convenait d'écarter tout personnel susceptible d'être un cas de grippe.

Les mesures à prendre portaient sur :

- Les rappels d'hygiène :
 - o Mode de transmission : aérien, gouttelettes, manu-portés, contact.
 - o Mesures barrières (gants, blouses, masques).
 - o Précautions standards (gants, solution hydro-alcoolique, nettoyage des surfaces, emballage).
- Le renforcement des mesures d'hygiène de base :
 - o À l'agence : renforcement du nettoyage.
 - o Dans les véhicules : prévoir le stock de masques FFP2, masques chirurgicaux, gel hydro-alcoolique, gants, mouchoirs, poubelles.

Plan de continuité de l'activité (PCA)

Hiérarchisation des tâches (DR, RT)

Liste des patients obligatoirement suivis : patients à forte posologie sous oxygène et ventilation.

Renforcement des procédures : désinfection des DM, dispensation, reprise au domicile.

Besoin en personnel

Doublement voire triplement des astreintes en fonction des secteurs géographiques.

Doublement voire triplement des techniciens sur une tournée géographique.

Prévoir la suppression éventuelle des congés.

Prévoir le rappel du personnel (avoir un fichier à jour des numéros de téléphone).

Prévoir la mise à disposition des commerciaux pour les tâches techniques.

Besoin en matériel

Augmenter les stocks liquides, bouteilles et concentrateurs.

Prévoir des concentrateurs en double pour les patients liquides obligatoires.

Les masques patients seront fournis par leur officine sur prescription.

Les masques techniciens devraient être du type FFP2.

III.2.5. La chronologie des actions menées

À partir de l'alerte lancée par l'ARS, la mise en place des procédures pour être prêt dans l'hypothèse de passage au niveau 3 s'est faite en l'espace d'un mois.

23/07/2009	Prise en compte de l'alerte Passage au niveau 1 de la procédure Mise en place de la cellule de veille
30/07/2009	Information et formation du personnel (plan pandémie, hygiène)
	Réunion de la cellule de veille (étude des moyens en matériel et personnel)
05/08/2009	Directives du gérant
06/08/2009	Réunion de la cellule de veille (mise en place des directives)
20/08/2009	Formation du personnel

Tableau 6 : Chronologie des actions menées

Il n'y a eu aucun contact avec le virus H1N1 en Gironde, donc le niveau 3 n'a pas été atteint chez les patients suivis par SOS Oxygène.

III.3. À l'officine

Sources : [62], [63], [64], [65].

Il est indispensable que les officines soient préparées avant l'arrivée d'une éventuelle pandémie. Elles, aussi, peuvent subir un absentéisme due au virus de la grippe, que ce soit la maladie ou l'obligation de veiller sur un proche malade. Le plan de continuité d'activité concerne donc également les officines.

Lors de la pandémie de 2009, les pharmacies ont été fournies en masques chirurgicaux et masques FFP2. Ils ont été délivrés gratuitement par le ministère de la Santé dans le but d'être donnés à la population qui en ferait la demande. Il a fallu prévoir un stock de Tamiflu[®] suffisamment conséquent pour répondre aux prescriptions des médecins. Pour cela, le laboratoire Roche, producteur du Tamiflu[®], a augmenté sa production. Ce stock devait être suffisant mais ne devait pas être trop important, le virus étant totalement imprévisible, l'épidémie pouvait s'arrêter du jour au lendemain et l'officine se retrouver avec un stock de Tamiflu trop important. Comme pour le vaccin pandémique, tout est histoire de pondération.

Le pharmacien d'officine et toute son équipe ont, pour premier rôle, d'informateur. Professionnel de santé de proximité, il a un rôle clé dans la diffusion des informations provenant de l'Etat ou des ministères auprès de la population, que ce soit en matière de protection (protection barrière, vaccination) ou de traitement. Il doit faire en sorte de se tenir informer le plus régulièrement possible. De nombreux documents sont à disposition des officines, comme, par exemple la lettre d'information provenant de l'Ordre National des Pharmaciens.

Dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien d'officine, attribuées par la loi HPST de juillet 2009, les pharmaciens doivent contribuer aux soins de premier recours, qui comprennent notamment la prévention et le conseil pharmaceutique. Le pharmacien a donc le devoir d'expliquer les dangers liés à l'infection grippale et à certains comportements à risque.

Son rôle d'information passe par l'affichage dans l'officine, d'affiches fournies en général par le ministère de la Santé. Les affiches, seules ne suffisent pourtant pas. Il est essentiel de communiquer avec les patients pour bien faire passer les messages, dans le but aussi de les rassurer par rapport aux informations qu'ils peuvent obtenir par les médias ou Internet.

Il délivre les vaccins contre la grippe saisonnière. Les groupes de population à vacciner en priorité sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du 2 ^e trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des 2 ^e et 3 ^e trimestre de la grossesse
Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, le ou les adulte(s) en charge de la garde de l'enfant, incluant le personnel de la petite enfance) : stratégie de « cocooning »	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois, qui ne peuvent pas être vaccinés
Nourrissons âgés de 6 à 23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères
Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque	2	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères
Nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque	3	Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque	3	Réduire le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 2 à 18 ans sans facteur de risque	4	Réduire la transmission
Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque	5	Réduire le risque de formes graves et de décès

Tableau 7 : Ordre de priorité pour la vaccination contre la grippe A (H1N1) au 7 septembre 2009

Conseil de la santé publique Haut Conseil de la santé publique

Depuis 2009, la vaccination pour la femme enceinte est recommandée quel que soit le trimestre. Pour les personnes qui souhaitent se faire vacciner, il faut les envoyer dans les centres de vaccination. En effet, le vaccin pandémique ne passe pas par les pharmacies.

Professionnel de santé de proximité, il est un référent disponible et facilement accessible, en qui les patients ont confiance, et dont la sollicitation est souvent préalable à celle du médecin traitant.



Ordre National des Pharmaciens
Conseils Centraux A, C, D et E 29 avril 2009

Risque de pandémie grippale d'origine porcine

La vigilance du pharmacien

Conduite à tenir

Le contexte et la situation actuelle de risque de pandémie peuvent évoluer à tout moment, il est **INDISPENSABLE** de :

- 1 -se tenir régulièrement informé à partir des canaux officiels d'information, (www.sante-sports.gouv.fr ou 0825.302.302)
- 2 - rappeler et appliquer les conseils classiques d'hygiène : lavage fréquent des mains, mouchoirs à usage unique, éviter les contacts inutiles...
- 3 - rassurer les patients dans des termes simples, non alarmistes
- 4-orienter les voyageurs vers le site du Ministère des Affaires Etrangères (www.diplomatie.gouv.fr)
- 5 - ne pas céder à la demande spontanée des patients demandant des traitements : Tamiflu® (Oseltamivir) et Relenza® (Zanamivir) sont des médicaments de liste I nécessitant une ordonnance pour la dispensation
- 6-mettre en garde le public contre les risques de contre façon liés à l'achat de médicaments sur Internet.
- 7- rappeler aux patients la place de ces médicaments dans l'arsenal thérapeutique (curatif)
- 8- ne pas constituer des stocks d'anticipation d'antiviraux : des réserves en quantité suffisante ont été faites et seront distribuées à la demande des autorités dès que nécessaire.

Les pharmaciens sont habilités à vendre les masques chirurgicaux ou de type FFP2 utilisables en cas de pandémie.

Les grossistes- répartiteurs sont solidaires des officinaux, mais ne disposent pas couramment de stocks importants d'antiviraux.

En cas de déclenchement de plan pandémique par les autorités (niveau 5*), le circuit pharmaceutique sera alimenté en masques et médicaments antiviraux provenant des stocks gouvernementaux. Ils seront délivrés gratuitement sur prescription aux patients contaminés.

Jean-Charles TELLIER Président section A	Jean-Luc DELMAS Président section C
Jérôme PARESYS-BARBIER Président section D	Norbert SCAGLIOLA Président section E

**échelle d'alerte de l'OMS niveau 4 : montée en puissance du risque pandémique, niveau 5 : pandémie imminente, niveau 6 : pandémie officiellement déclarée*

Figure 27 : Lettre de l'Ordre des Pharmaciens à l'attention des pharmaciens d'officine

III.4. En collectivité – Exemple d’une maison de retraite

Sources : [5]

Dans le cadre de la loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire) de 2009, une maison de retraite peut choisir un pharmacien référent, tout en laissant libre le choix de son pharmacien au patient. En cas de pandémie, avant tout, il est essentiel de demander au directeur de la maison de retraite s’il possède déjà un « protocole pandémie » pour ne pas interférer et s’il existe un médecin référent.

Le directeur doit signaler à l’officine la présence d’une épidémie ou non au sein de son établissement et si de nouveaux cas apparaissent. De ce fait, il faut définir ce que l’on appelle les patients « incontournables » c’est-à-dire les patients à risque : patients très fragiles qui pourraient très facilement contracter la grippe.

Pour la société SOS Oxygène, les patients « incontournables » sont les patients, qui touchés par la grippe, sont susceptibles de voir leur pathologie respiratoire décompenser. Dans leur cas, il faut doubler le matériel liquide pour les concentrateurs et la mise en place de poste de secours gazeux.

Afin de ne pas propager le virus dans la maison de retraite, il faut définir des circuits entrée-sortie et des horaires de livraison, et adapter la tenue vestimentaire (masque chirurgical, blouse, gants).

IV. LES CONSEILS À L'OFFICINE

Sources : [34]

IV.1. Attitude devant un cas possible de grippe

Les principales mesures sont des mesures barrières :

- Hygiène stricte des mains avec solutions hydro-alcoolique ou du savon.
- Respect si possible d'une distance d'1,20 m.
- Masques chirurgicaux pour le patient.
- Élimination des déchets dans une poubelle fermée.

IV.2. Les recommandations pour une personne malade à domicile

La personne malade ou suspectée d'avoir la grippe doit :

- Rester à l'écart des autres et dans la mesure du possible dans une pièce isolée et régulièrement aérée.
- Réduire ses déplacements et limiter ses contacts avec l'entourage.
- Ne pas embrasser ni serrer les mains.
- Porter un masque chirurgical disponible en pharmacie lorsqu'elle est en présence d'une autre personne. Le masque est à changer toutes les 4 heures ou à chaque fois qu'il est mouillé ou endommagé.
- Se couvrir la bouche avec un mouchoir en papier à usage unique à jeter dans une poubelle munie d'un sac et d'un couvercle.
- Se laver les mains régulièrement à l'eau et au savon ordinaire. Ce lavage doit être répété très souvent dans la journée, plus particulièrement après mouchage, éternuements, expectoration, toux.

Dans la chambre, le malade doit disposer de mouchoirs en papier à usage unique et d'une poubelle munie d'un sac et d'un couvercle. Les déchets doivent être éliminés dans un sac en plastique bien fermé par un lien, par la filière des ordures ménagères.

IV.3. Les recommandations pour l'entourage

Les visites

- Ne pas embrasser ni serrer les mains du malade.
- Réduire les visites au strict minimum et choisir une seule personne de l'entourage, si possible, pour s'occuper du malade.
- Visites déconseillées aux enfants de moins de 15 ans.
- Visites déconseillées aux personnes atteintes de maladies chroniques cardio-respiratoires, aux femmes enceintes, aux immunodéprimés.
- Port d'un masque de type chirurgical pour le patient et le visiteur (interruption du port du masque dès la guérison du patient).
- Hygiène rigoureuse des mains : au domicile, lavage des mains au savon ordinaire, distinct de celui du malade, en particulier après chaque contact.
 - Avec le malade.
 - Avec le matériel utilisé par le malade.
 - Avec ses effets personnels.
 - Avec des surfaces ayant été touchées par le malade (poignées de ports, meubles, chasse d'eau).

Nettoyage des objets du malade

- Lavage au savon et à l'eau chaude des objets courants du patient (serviettes, couverts, linge...).
- Chaque membre de la famille dispose de son propre linge.
- La vaisselle et le linge peuvent être lavés en commun avec la vaisselle ou le linge du reste de la famille dans un lave-vaisselle ou un lave-linge.

IV.4. Les masques anti-projections

Le port d'un masque chirurgical par les personnes malades est utile pour minimiser les risques de propagation de la maladie. Les conseils d'utilisation sont les suivants :

- Bien se laver les mains avant de mettre le masque et chaque fois après avoir touché, enlevé ou jeté le masque.
- La surface colorée doit se trouver à l'extérieur et la surface plus pâle doit être tournée vers la bouche.
- Le bord contenant un fil métallique doit être placé vers le haut.
- Le masque doit couvrir le nez et la bouche et être étiré sans forcer en dessous du menton.
- Les liens doivent être attachés serrés pour que le masque couvre le visage de façon étanche.
- Appuyer sur le fil métallique intégré au bord supérieur pour ajuster et mouler le masque sur la racine du nez.
- Ne pas partager son masque utilisé avec d'autres personnes.
- Changer le masque chirurgical environ toutes les quatre heures ou si le masque est humide ou endommagé.
- Jeter les masques utilisés dans une poubelle munie d'un couvercle et d'un sac plastique.

IV.5. Les questions des patients

En période de pandémie, beaucoup de patients sont amenés à se poser de nombreuses questions. En tant que pharmacien d'officine, il faut leur donner le plus de réponses tout en étant le plus rassurant possible.

Faut-il s'inquiéter ?

Il existe plusieurs raisons d'être rassuré : tous les soignants sont mobilisés et les moyens de surveillance actuels permettent d'identifier rapidement le virus.

Comment se transmet le virus ?

Le virus se transmet d'homme à homme par l'intermédiaire de sécrétions mais il existe des moyens de prévention tels que les mesures d'hygiène et les masques de protection.

Quels sont les signes ?

Les signes cliniques sont ceux de la grippe saisonnière, parfois les symptômes peuvent être d'intensité plus grave.

Comment faire la différence entre une grippe et un simple rhume dû à d'autres virus ?

Symptôme	Grippe	Rhume
Fièvre	Début brutal 38-40°C pendant 3-4 jours	Rare
Toux	Habituelle	Occasionnelle
Maux de tête	Habituels et peut être sévère	Rares
Douleurs musculaires – courbatures	Habituelles, importante au début de la maladie et peut durer 2-3 semaines ou plus	Rares
Maux de gorge	Habituels	Habituels
Gêne respiratoire	Habituelle et peut être sévère	Parfois mais faible ou modérée
Nausées, vomissements et diarrhées	Rares	Rares
Larmolement des yeux	Rare	Habituel
Écoulement nasal	Rare	Habituel
Éternuement	Rare	Habituel
Complications	Insuffisance respiratoire Peut aggraver des maladies chroniques Peut engager le pronostic vital	Nez bouché, douleurs de l'oreille.

Tableau 8 : Comparaison grippe et rhume

Est-il risqué de manger du porc ou des volailles d'élevage ?

Une température de cuisson habituelle (71°C, à cœur) est de nature à détruire toutes les formes de virus et de bactéries pathogènes pour l'espèce humaine. Bien que cinq jours après l'annonce officielle de l'épidémie de 2009, on a pu observer une chute de 30% des ventes de l'usine de porcs proche de La Gloria, il n'y a aucun risque à manger de la viande de porc.

De plus, les animaux malades, porcs ou oiseaux, ont peu de chance de se retrouver dans la chaîne de production de viande.

Quelles mesures d'hygiène conseiller pour éviter la propagation ?

Les mesures d'hygiène à conseiller pour éviter la propagation sont un lavage des mains très soigneux, l'usage éventuel de masque, la fermeture de certains lieux publics, un usage réfléchi des antibiotiques et la vaccination dès disponibilité.

Quels traitements sont efficaces ?

Les antibiotiques ne sont utiles seulement qu'en cas de surinfection bactérienne, ils sont inefficaces sur les virus. Il existe deux antiviraux : le Tamiflu® et le Relenza®, les virus grippaux y sont en général sensibles. Ils ne peuvent être pris sans avis médical et sans prescription. Pour être le plus efficace, ils doivent être pris dans les 48 heures après l'apparition des symptômes. Ils permettent de réduire l'intensité et la durée des symptômes.

Quel est le délai pour un vaccin ?

Le délai pour obtenir un vaccin est de plusieurs mois, durant lesquels il faut identifier la souche et fabriquer le vaccin.

Le vaccin annuel contre la grippe saisonnière sera-t-il efficace en cas de pandémie ?

Non, en général, c'est une souche différente.

Peut-on prévoir l'évolution de la pandémie, son ampleur et sa gravité ?

Il est difficile de prévoir l'évolution d'une pandémie. En général, le virus se propage dans le monde entier en deux vagues : une première vague peu virulente et une seconde beaucoup plus meurtrière. Mais il existe des plans et des protocoles établis par le gouvernement permettant de protéger la population

Quelles précautions faut-il prendre pour un voyage ?

Il faut suivre les consignes affichées dans les aéroports et suivre les recommandations de bon sens : se laver les mains... Il faut se souvenir que la saison de grippe n'est pas la même si l'on est dans l'hémisphère Nord ou l'hémisphère Sud. Il est conseillé de se rendre dans un centre de vaccination (service santé voyage dans les CHU).

Au retour, si une fièvre se présente, il faut consulter au plus vite, tout en sachant que les risque de paludisme ou de dengue sont beaucoup plus importants.

En conclusion, pas de panique, mais bon sens, prudence et vigilance.

CONCLUSION

Il est possible d'affirmer avec une certitude presque absolue que l'homme sera confronté à de nouvelles pandémies de grippe mais il est impossible de prévoir leur apparition ni leur ampleur. Cependant depuis 1968, l'immunité acquise contre les souches des précédentes pandémies et la vaccination ont limité l'expansion du virus et peuvent aider à prévenir le risque de nouvelles pandémies.

Que nous apprennent les pandémies de l'histoire ?

L'émergence d'un nouveau sous-type de grippe A et le début épidémique se situent en général en Asie où cohabitent hommes, oiseaux et porcs : combinaison indispensable pour créer de nouvelles souches. L'évolution d'une pandémie est souvent biphasique, la seconde phase étant le plus grave. Après la pandémie, ces virus rentrent dans le rang et redeviennent des virus saisonniers, parfois cohabitant avec d'autres. Les populations à risque de décès ou de complications graves peuvent varier mais la cible « adulte sain » est fréquente. Les pandémies du XX^e siècle sont associées à l'émergence d'un nouveau sous-type de virus de grippe A, à partir de réservoirs animaux.

Toutes les pandémies ne sont pas des catastrophes, certaines échouent et il est très probable que d'autres pourraient à l'avenir avoir un impact limité. Certains virus sont capables de développer grâce à des mutations spontanées et aléatoires, trois caractéristiques les rendant néfastes : une forte transmissibilité chez l'homme, un pouvoir pathogène exacerbé et l'acquisition d'une résistance aux antiviraux. L'acquisition et l'évolution de ces caractéristiques sont impossibles à prévoir.

Entre la pandémie de la grippe de 1918 et celle de 2009, presque un siècle s'est écoulé, avec son lot de progrès au niveau médical, scientifique, technologique et social. Ces progrès ont permis une meilleure anticipation, prévention et protection des populations. On peut désormais isoler, identifier un virus, sa virulence et lutter contre lui à l'aide d'antigrippaux ou de vaccins. La coordination internationale, avec l'OMS est également, très importante, elle est le relai des informations pour que tous les pays du monde puissent y faire face.

Cependant, il ne faut pas oublier que ces virus, parce qu'il ne s'agit pas d'un seul virus, ont une exceptionnelle capacité à muter et que ces mutations sont totalement imprévisibles. De futures pandémies, plus redoutables que les précédentes, peuvent surgir à n'importe quel moment. L'OMS et les autorités sanitaires ont le devoir de rester vigilants. Le pharmacien doit suivre avec attention les recommandations des autorités sanitaires et faire le relais auprès du public.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut Pasteur. Grippe [en ligne]. 2012.
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/grippe>
2. Hureau JM. Virologie médicale. Paris: ESTEM; 2003.
3. Institut de veille sanitaire. Grippe : généralités / Point sur les connaissances [en ligne]. 2012.
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances>
4. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/grippe>
5. [Pilly E., Maladies infectieuses et tropicales 2016., 25^e édition, 2014](#)
6. Grippe, Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale, juin 2013 – faculté de Grenoble
7. Item 82 grippe – université médicale virtuelle francophone – 2008-09
8. Pandémies grippales – capacité de médecine de catastrophe – avril 2014 H. Coignard - SAMU de Paris, Maladies infectieuses et tropicales, Necker-Enfants Malades, Paris V
Disponible sur : <http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/grippe-cata-coignard-2014.pdf>
9. Hannoun, Claude, La grippe, ennemie intime. Itinéraire d'un virologue., Paris., Balland., 2009.
10. Grippe A : H1N1 (fédération française de pneumologie).
11. <http://www.invs.sante.fr/>

12. <https://www.grippenet.fr/>
13. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/grippe>
14. « Réseau Sentinelles, INSERM/UPMC, <http://www.sentiweb.fr> »
15. <http://www.grog.org/>
16. Denise, Anne-Sophie., Vaccination antigrippale : impact de la pandémie A(H1N1)2009 sur les campagnes de vaccination saisonnière et comparaison de la morbi-mortalité de 2006 à 2012., 2013
17. <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?site=fr>
18. Léophonte, Paul., Les gripes en question Comprendre un fléau, Edition Privat, 2007
19. Derenne., Jean-Philippe., La grande menace de la grippe aviaire, Fayard, 2005
20. Virologie médicale – Collection Azay (A. Mammette)
21. Berche., Patrick., Faut-il avoir peur de la grippe Histoire des pandémies, Odile Jacob, 2012
22. Bienvault., Pierre., La grippe espagnole, une arme de communication dans la guerre 14-18, La croix, novembre 2003
23. Darmon P., « La grippe espagnole submerge la France », L'Histoire, n°281, novembre 2003
24. Burnet F. M., Clark E., influenza. A survey of the last fifty years, Melbourne, McMillan, 1942
25. Lautaret R. L., « Alaska's greatest disaster : The 1918 spanish influenza epidemic », Alaska Journal, 1986

26. Barbier M. La grippe de 1918-1919 dans un service de l'hôpital Saint-Antoine. Thèse pour le doctorat en Médecine, Paris, 1919
27. Seattle Daily Times, 6 et 24 novembre 1918 ; Fairbanks Daily News-Miner, 8 novembre 1918
28. Opie E. L., Freeman A. W., Blake F. G. et al., « Pneumonia at Camp Funston : Report to the surgeon-general », JAMA, 1919
29. www.pandemie-grippale.gouv.fr
30. Berche., P., La découverte du virus de la grippe., Feuillet de biologie., N311., mars 2013
31. Coignard., H., Pandémies grippales - Capacité médecine de catastrophe avril 2014, SAMU de Paris
Disponible sur : <http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/grippe-cata-coignard-2014.pdf>
32. Taubenberger JK, Morens DM. Influenza : the once and future pandemic. Public health reports. [en ligne]. 2010.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862331/>
33. Hannoun C. Histoire naturelle de la grippe. La revue du praticien. 2008;58(15):1645–51.
34. Flahaut A., Nau J.-Y., A(H1N1) Journal de la pandémie, Paris, Plon, 2009
35. Nau Jean-Yves., L'OMS redoute une pandémie., Slate, [en ligne].avril 2009. [réf Du 24 avril 2009].
Disponible sur : <http://www.slate.fr/story/4395/grippe-%C3%A9pid%C3%A9mie-mand%C3%A9mie-oms-alar-me-porcine-mexique-etats-unis>

36. Nau Jean-Yves., Que faut-il savoir de ce virus « mexicain et porcine » ?, Slate [en ligne]., avril 2009. [réf Du 25 avril 2009]
 Disponible sur : <http://www.slate.fr/story/4409/ce-quel-faut-savoir-du-virus-mexicain>
37. <http://www.protegez-vous.ca/sante-et-alimentation/grippe-h1n1-scandale/grippe-a-h1n1-critiques-et-doutes.html>
38. http://www.1914-1918.be/grippe_espagnole.php
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 8;58(17):467–70.
40. Tarantola A, Aït-el -Belghiti F, Barboza P, Baudon C, Cohuet S, Degail M-A, et al. Grippe A(H1N1)v : naissance d'une pandémie. Bilan mondial au 5 juin 2009. BEH Web. 2009 juin;(1).
41. Dr Chan M. Grippe A(H1N1) Déclaration du Directeur général de l'OMS *Internet+. OMS. 2009.
 Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090429/fr/index.html
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 22;58(19):521–4.
43. Institut de veille sanitaire. Cas humains de grippe porcine, Mexique et USA. Point au 26 avril 2009. [en ligne]. 2009.
 Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Pandemie-A-H1N1-2009-archives/Donnees-de-surveillance>

44. México Dirección General Adjunta de Epidemiología, « Brote de influenza humana A H1N1 México », 30 avril, 4-5 mai 2009
45. Fraser C., A Cauchemez S. et al., « Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : Early findings », Science, 2009
46. Smithfield Foods Inc, « Smithfield foods says North American influenza not present in any of its worldwide operation and pork is safe to eat », 28 avril 2009,
Disponible sur : <http://investors.smithfieldfoods.com>
47. Butler D., « Swine flu goes global », Nature, [en ligne]. 2009 Avril [réf Du 29 avril 2009].
Disponible sur : <http://www.nature.com/news/2009/090429/full/4581082a.html>
48. Chowell G., Bertozzi S M., Colchero M. A. et al, « Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza », NEJM, 2009
49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)., « Update : Novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico » [en ligne]. Mars-May 2009.
Disponible sur : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5821a2.htm>
50. Obama B., « declaration of a national emergency with respect to the 2009 H1N1 influenza pandemic », Maison Blanche, 24 octobre 2009
51. InVS, Bulletins hebdomadaires de surveillance de la grippe A/H1N1, 2009
52. Kwan K., Arino J Hu W. et al., « Spread of a novel influenza A (H1N1) virus via global airline transportation », NEJM (The New England Journal of Medicine), [en ligne]. 2009 Juillet [réf Du 9 juillet 2009].
Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc0904559>

53. Ministères des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes., Pèlerinage à la Mecque : information et conseils aux voyageurs, novembre 2009
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/pelerinage-a-la-mecque-information-et-conseils-aux-voyageurs.html>
54. Associated Press, « Egypt ordres slaughter og all pigs over swine flu. No cases reported in the country ; some farmers refusing to cooperate », 29 avril 2009
55. Nishiura H., Klinkenberg D., Roberts M., Heesterbeek J. A., « Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases : A case study of an influenza pandemic », PLoS one. [en ligne]. 2009 août [réf Du 31 août 2009].
Disponible sur : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006852>
56. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Grippe A(H1N1) : l'INPES se mobilise. Equilibres. 2009 mai;(49):3.
57. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Grippe : un nouveau dispositif de communication - Dossier de presse [en ligne]. 2009.
Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/09/dp090824.pdf>
58. Haut conseil de la santé publique. Avis du 7 septembre 2009 - Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v. 2009.
59. <http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses,2753.html>
60. Secrétariat général de la défense nationale., Plan gouvernemental de prévention et de lutte « Pandémie grippale »., Novembre 2011
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-de-prevention-et-de-lutte-pandemie-grippale-2011.html>
61. Les masques de protection (WK Pharma).

62. Fiche mémo Grippe – Formation, information communication (ministère chargé de la santé).
63. Grippe A (H1N1) : préconisation en cas de pandémie – mise à jour le 17 juillet 2009 (SOS O₂).
64. Cespharm., ministère de la santé., Pandémie grippale : quelques repères pour le pharmacien, novembre 2009
65. Ministère chargé de la santé, « Pandémie grippale », Guide pratique pour les pharmaciens d'officine, [en ligne]. Novembre 2009.
Disponible sur : http://www.maison-du-pharmacien.org/IMG/pdf/Guide_pandemie_grippale.pdf.
66. Polozov I, Bezrukov L, Gawrisch K, Zimmerberg J. Progressive ordering with decreasing temperature of the phospholipids of influenza virus. Nature Chemical Biology [en ligne]. 2008 Mars [réf Du 2 mars 2008].
Disponible sur <http://www.nature.com/nchembio/journal/v4/n4/abs/nchembio.77.html>
67. Tumpey TM, Basler CD, Aguilar PV, Zeng H, Solórzabo A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, Garcia-Saster A. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science. [en ligne]. 2005 Octobre [réf Du 7 octobre 2005].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210530>
68. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature. [en ligne]. 2005 Octobre [réf Du 6 octobre 2005].
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16208372>
69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effectiveness of 2008-09 Trivalent Influenza Vaccine Against 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) [en ligne]. Mai 2009.
Disponible sur : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5844a5.htm>

70. Grippe : Mort de 4 pèlerins à La Mecque. Le Figaro.fr [en ligne]. Novembre 2009 [réf. Du 21 novembre 2009].
Disponible sur : <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2009/11/21/01011-20091121FILWWW00493-grippe-mort-de-4-pelerins-a-la-mecque.php>
71. La Mecque : Début du pèlerinage, sur fond de menace de grippe H1N1. La Dépêche [en ligne]. Novembre 2009 [réf. Du 25 novembre 2009].
Disponible sur : <http://www.ladepeche.fr/article/2009/11/25/723108-mecque-debut-pelerinage-fond-menace-grippe-h1n1.html>
72. Avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé sur Fluenz Tetra [en ligne]. Avril 2015 [réf. Du 29 avril 2015].
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetraivalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant