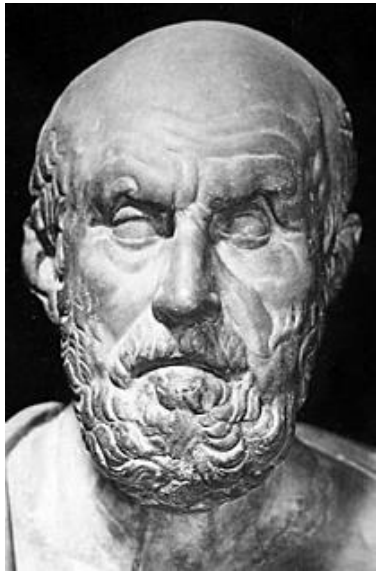
Histoire de la grippe

Yves Buisson

Académie nationale
de médecine

Première notification il y a 2400 ans



Hippocrate de Kos
460 – 377 av J-C

Marmaraereglisi (Turquie)
ex Perintus (Grèce)

1ère référence : Hippocrate décrit la "*fièvre de Perinthus*" ou "*toux de Perinthus*"

→ épidémie hivernale et printanière, se produisant régulièrement chaque année

→ infection des voies respiratoires supérieures avec quintes de toux, suivie de pneumonies et autres symptômes :

« Toux sèche amenant des dépôts sur les membres (...) Cela appartient donc à la catégorie des fièvres que je pense avoir régné à Périnthe et avoir accompagné ou suivi la toux épidémique de cette ville (...) Des toux sèches produisant une courte irritation, à la suite d'une fièvre très chaude, ne causant pas la soif en proportion. La langue non plus n'est pas brûlée ; la toux est l'effet non des vers, mais de la gêne de la respiration, cela est évident : c'est en parlant ou en bâillant que les malades toussent, hors de là, ils ne toussent pas ; cela arrive surtout dans les fièvres avec lassitude »

Manque de spécificité du "syndrome grippal"

Apparition brutale, en moins de 48 heures :

- d’une fièvre élevée autour de 39°C
- de frissons
- d’une toux sèche et douloureuse
- de douleurs articulaires et musculaires diffuses
- de maux de tête
- d’une fatigue intense avec prostration, abattement et perte d'appétit

► **symptômes présents au cours de nombreuses infections virales**

Évolution sémantique

- **XIVème siècle à Florence** : caractère saisonnier hivernal
  - ➢ influence du froid : *influenza di freddo*
  - ➢ influence des astres ; *influenza di stelle*

- **France** : horion, tac, follette, coqueluche, coquette, …
  - ► grippe = saisir brusquement (anglais : to grip)

- **Angleterre et pays anglosaxons** : *influenza* → *flu*

Pandémies historiques attribuées à la grippe

Définition : à partir d'un foyer infectieux initial, propagation dans le monde entier (épidémie non limitée géographiquement)

- **Avant 1700**

1580 : 1ère pandémie de grippe authentifiée, née en Asie, propagée à l'Afrique, puis à l'Europe et en Amérique avec une létalité élevée (8000 morts à Rome)

- **De 1700 à 1900**

1729 : épidémie née en Russie, propagée en Europe en 6 mois et dans tout le monde connu en 3 ans, avec des taux de mortalité élevés

1781 : épidémie née en Chine, propagée à la Russie et en Europe, puis en Amérique du Nord

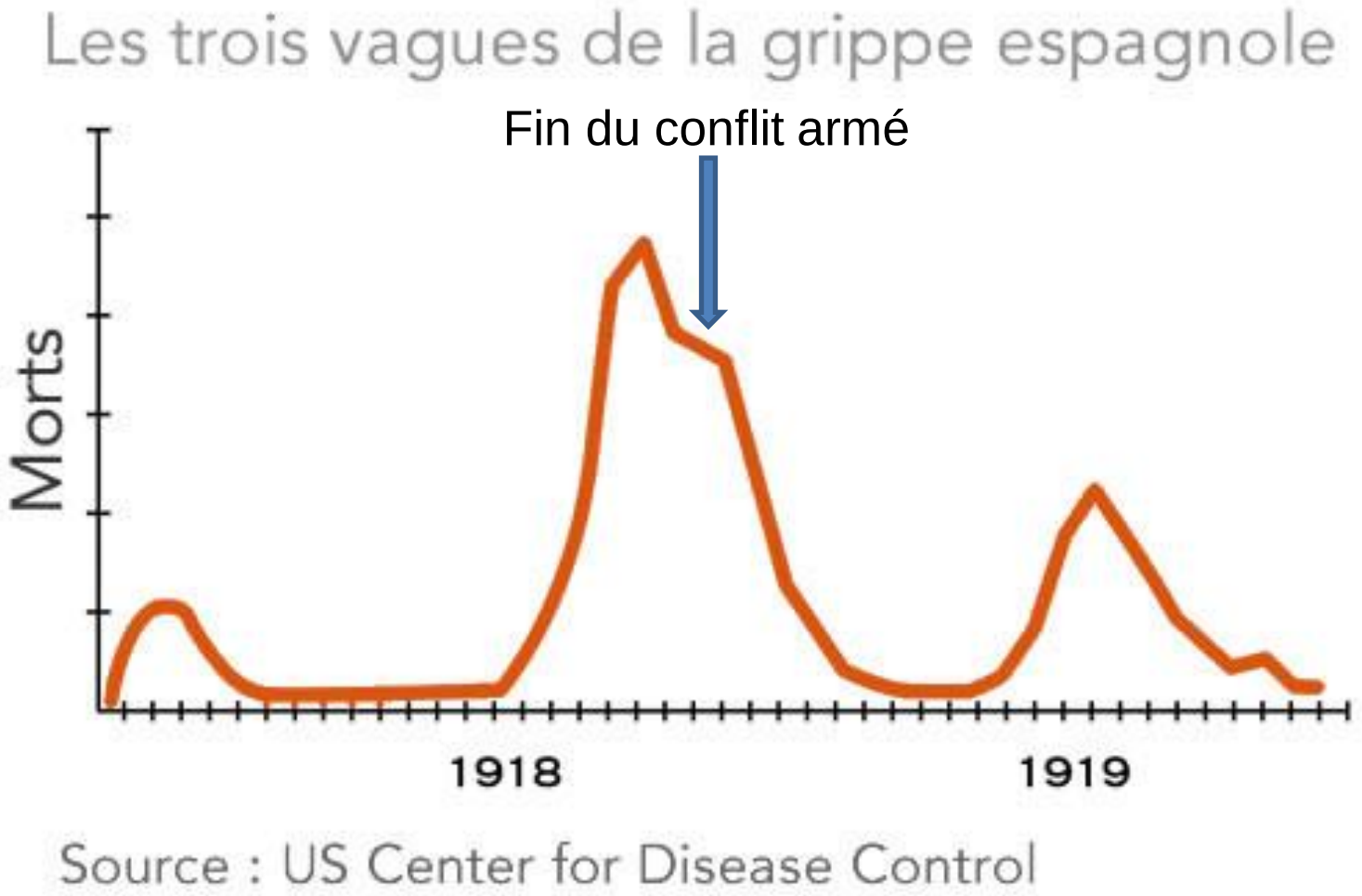
1830 - 1833 : épidémie née en Chine, propagée vers les Philippines, l'Inde et l'Indonésie, en Russie et en Europe, puis en Amérique du Nord en 1831-32 et encore en Europe en 1832-33

1889 - 1894 : "grippe russe" apparue à St Pétersbourg → diffusion mondiale avec plusieurs vagues pendant 5 années : serait un Covid dû au coronavirus HCoV-OC43

1898 - 1900 : pandémie propagée d'Europe à l'Inde, l'Australie, l'Amérique du Nord et du Sud

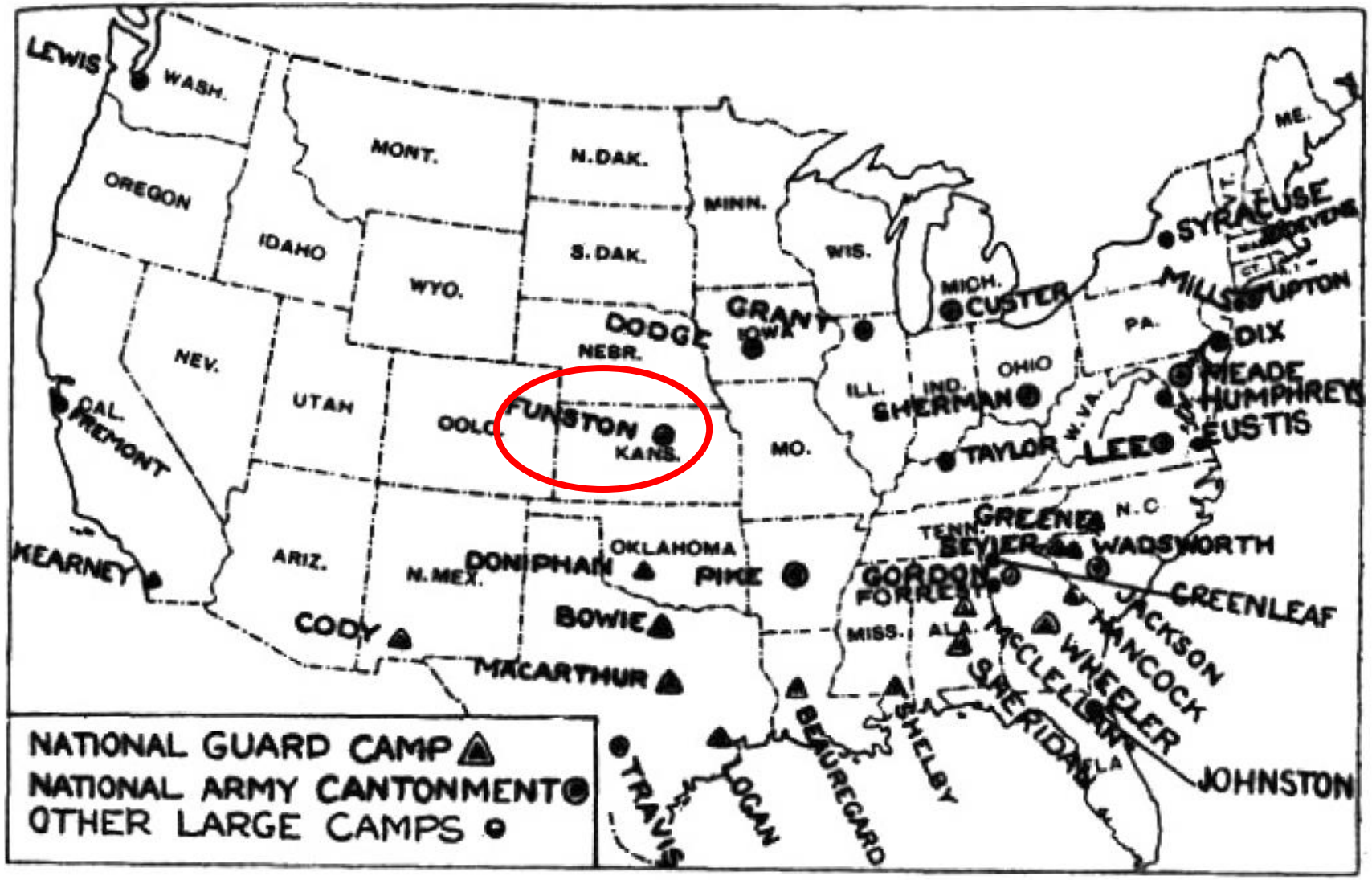
1918-1919 : la grippe espagnole

- 40 à 50 millions de décès, probablement > 100 millions
- sujets jeunes : 99% des décès < 65 ans ; > 50% entre 20 et 40 ans



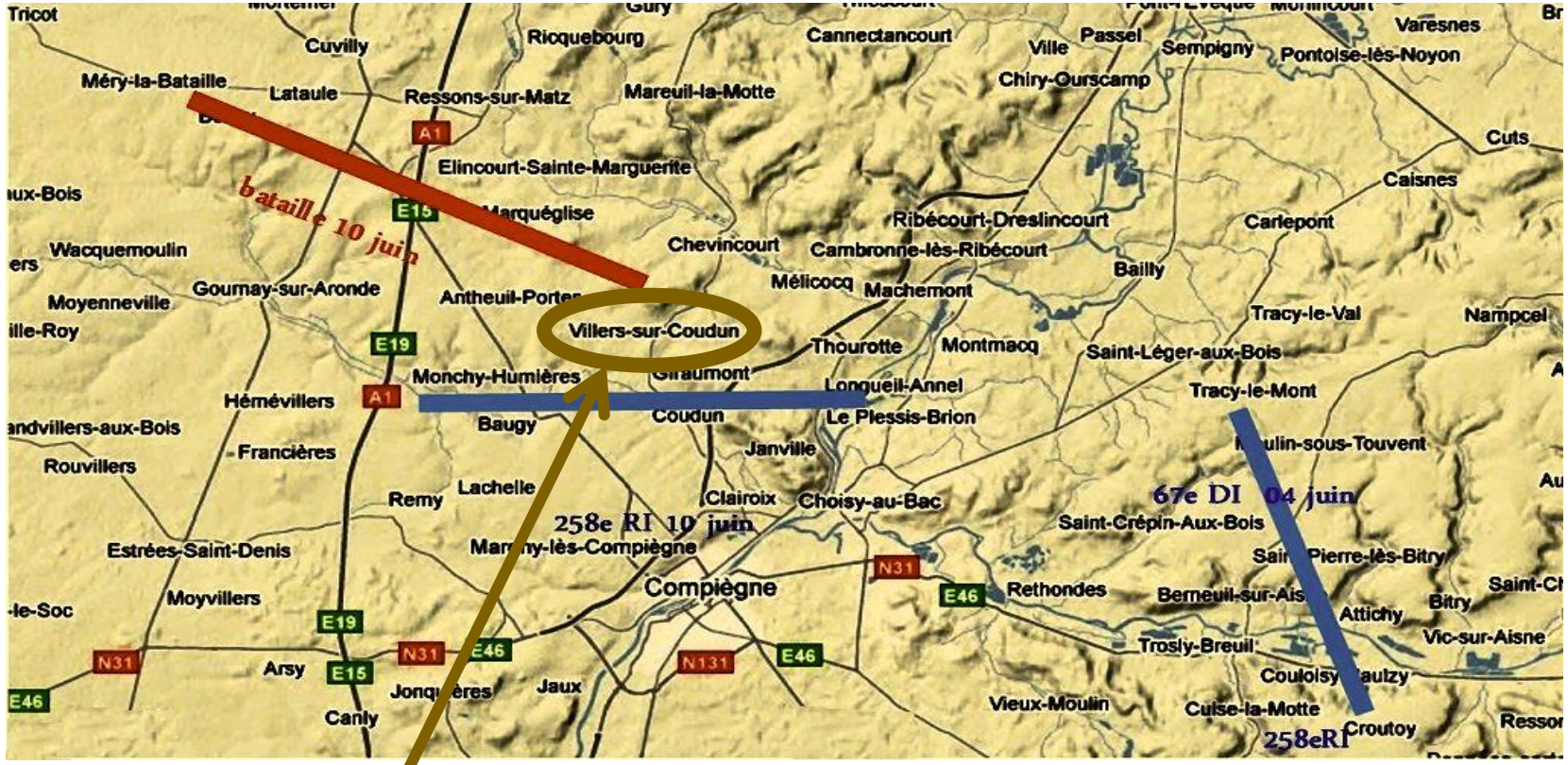
6 avril 1917 : entrée en guerre des États-Unis

→ formation des recrues dans 32 grands camps pouvant accueillir 25 000 à 55 000 hommes



Mars 1918 : premier foyer épidémique identifié
dans le camp Funston (Fort Riley, Kansas)
→ taux d’attaque : 25% en 15 jours

Avril 1918 : premiers cas en France



Tranchées de Villers-sur-Coudun

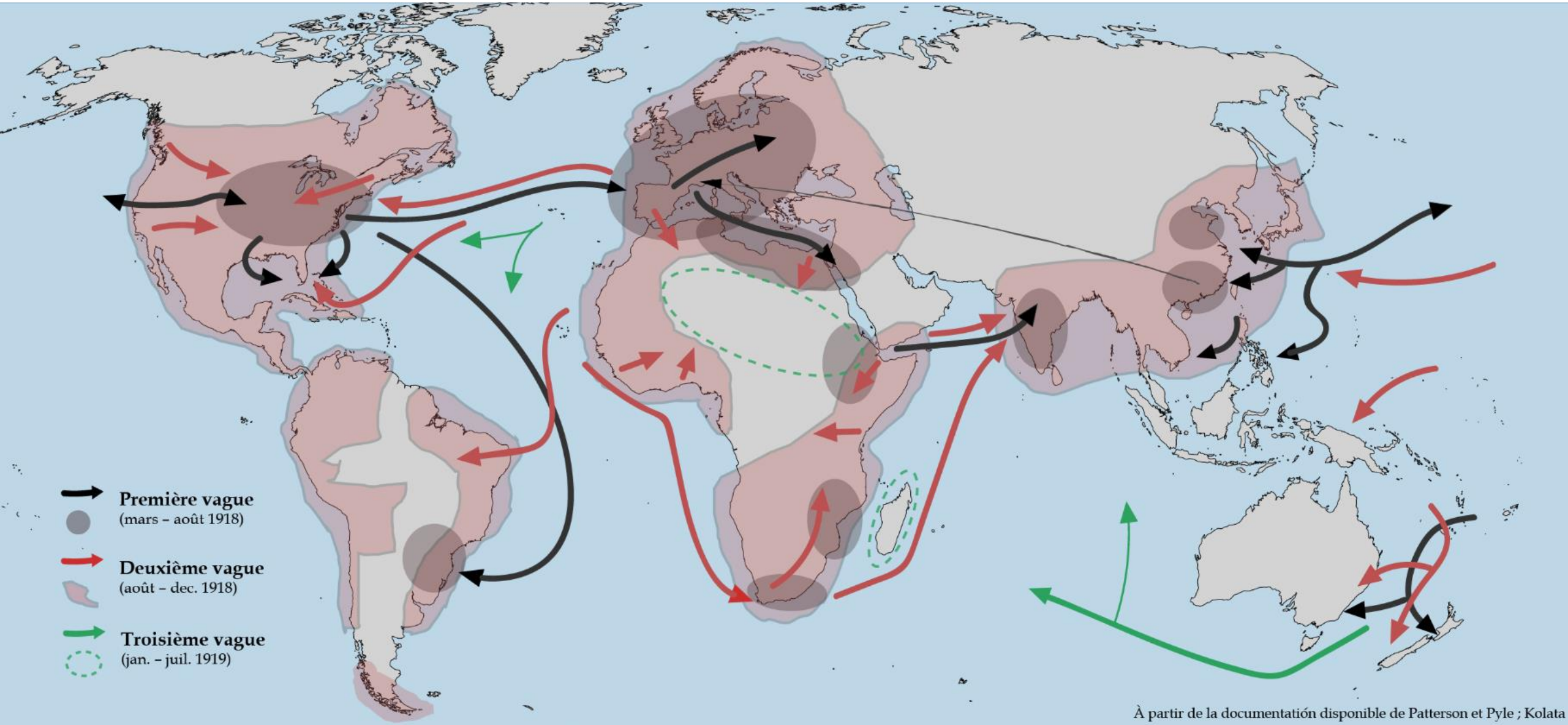
Caractéristiques épidémio-cliniques de la 1ère vague

- début brutal, céphalées intenses, vertiges, asthénie, prostration, douleurs généralisées, poussée fébrile forte et éphémère
- "relative" bénignité : létalité ~ 2 p. 1000
- haute contagiosité → extension rapide dans les unités militaires et la population civile

  - incidence élevée dans les troupes coloniales d'Indochine et d'Afrique du Nord

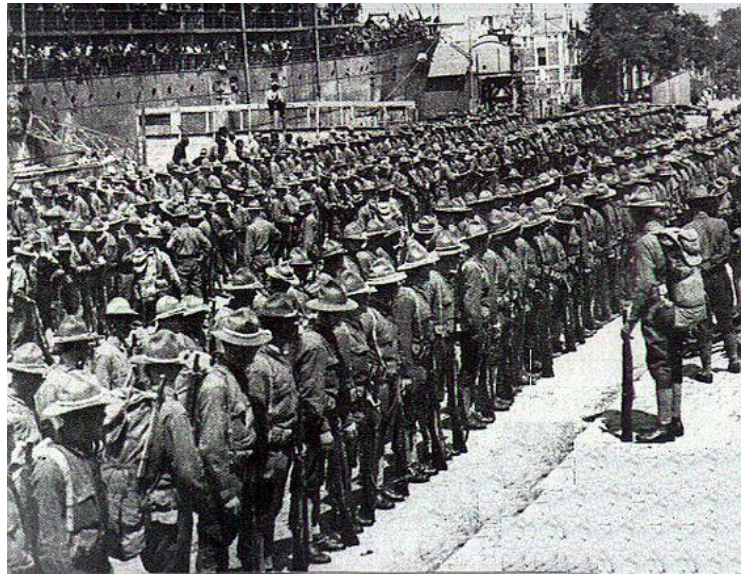
  - Près de 100% de létalité chez les gazés

Les trois vagues pandémiques



American Expeditionary Force (AEF)

- 3 mai 1917 : création de l'AEF sous les ordres du Général Pershing
- débarquement des contingents dans les ports de Saint-Nazaire, Brest, Bordeaux, Cherbourg ↗ pendant l'été… **avec la grippe**
- 11 novembre 1918 : 2 millions d'hommes



Lourd bilan des pertes par grippe dans l'AEF :

► 360 000 cas déclarés

► 25 000 décès

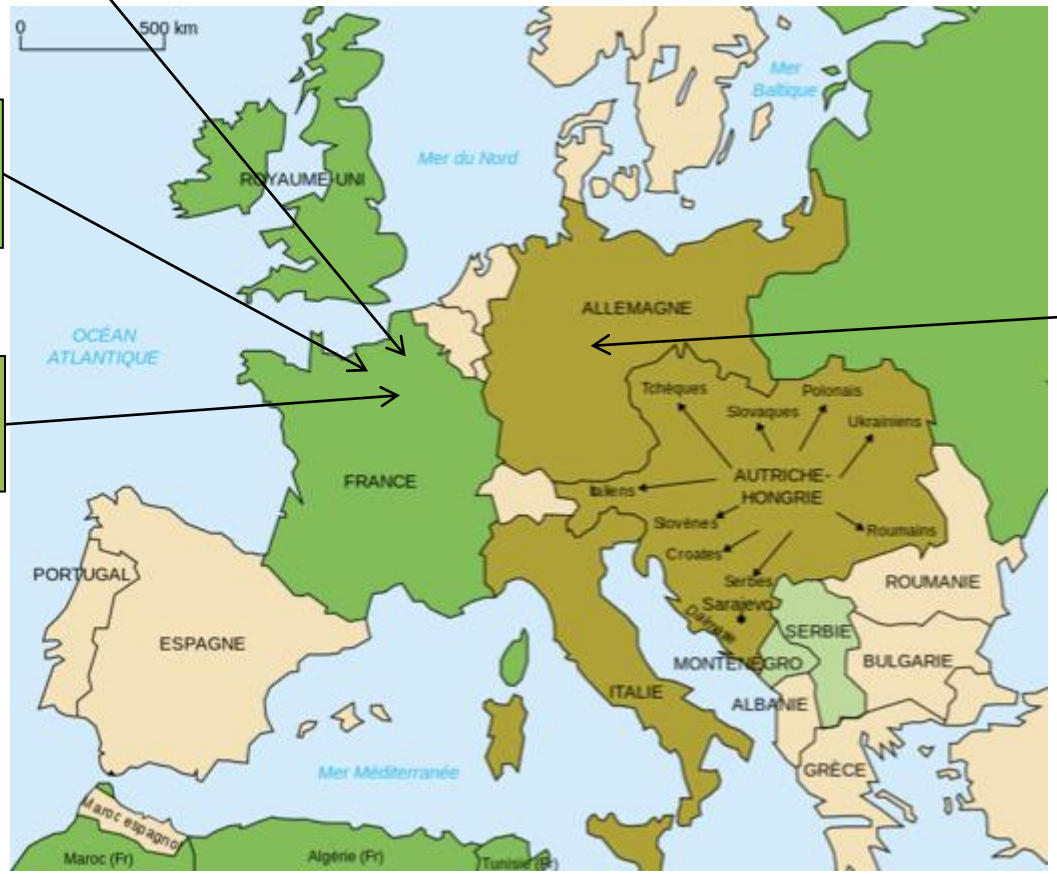
Pertes élevées de chaque côté du front

⇒ faible impact sur le cours de la guerre

Armée britannique
313 000 cas

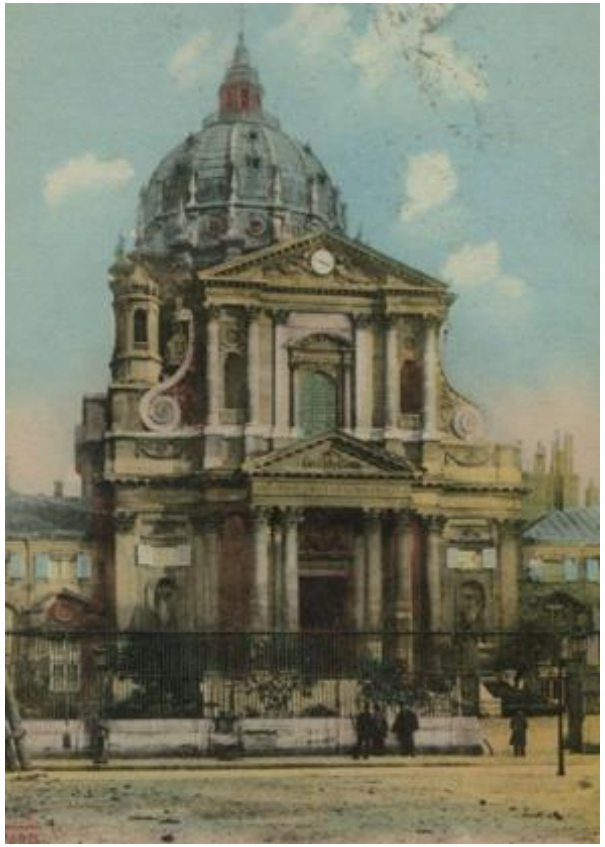
Corps exp. US
360 000 cas

Armée française
402 000 cas



Armée allemande
> 700 000 cas

Pas de recommandations thérapeutiques



« Il ne saurait être question de donner une formule unique de traitement, car nous ne connaissons pas, jusqu'à présent, de médication spécifique de la grippe. Le traitement de cette affection est purement symptomatique. »

« *Note sur la symptomatologie et la thérapeutique de la grippe* »
29 septembre 1918, Archives du Service de santé des armées

Traitements disponibles

fébrifuges	quinine, antipyrine, aspirine
tonicardiaques	caféine, spartéine, rhum adrénaline
anti-infectieux	sels métalliques (or, argent, étain, arsenic colloïdal) sels d'argent (collargol) huile de camphre abcès de fixation par injection de térébenthine sérums de convalescents vaccins microbiens
eupnéiques	révulsions badigeonnages iodés sinapismes à la moutarde ventouses scarifiées
réanimation (OAP)	saignée oxygène

Prophylaxie : le dénuement

Circulaire de mars 1895 *« mesures à prendre en temps d'épidémie de choléra, de grippe, de peste et typhus »*

« Si la maladie tend à se propager dans un corps de troupes, le général commandant le corps d'armée pourra, sur l'avis du directeur du Service de Santé, ordonner l'allocation temporaire d'une infusion légère de thé sucré (3 grammes de thé et 10 grammes de sucre par homme et par jour).
Le combustible sera fourni par le corps »

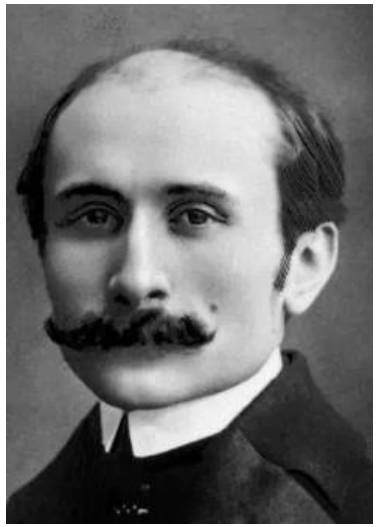
- isolement des malades

- lavage des mains,
- port de gants de caoutchouc
- masques de gaze ± antiseptiques
  (eucalyptol, baume du Pérou, térébenthine)

Gargarismes à l'eau salée pour prévenir la grippe
Camp Dix, New Jersey, septembre 1918

Victimes célèbres de la grippe espagnole

Guillaume Apollinaire
1880 - 1918



Edmond Rostand
1868 - 1918

Egon Schiele
1890 - 1918

Theodore Roosevelt
1850 - 1919

Walt Disney
1901 - 1966

Quel est l'agent pathogène ?

Richard Pfeiffer
(1858-1945)

Berlin, pandémie 1889-90 : laboratoire de Robert Koch isolent en 1892 une bactérie "hémophile" dans 80% des crachats de grippés :
Bacillus influenzae
puis
Haemophilus influenzae

Shibasaburo Kitasato
(1852-1931)

?

Mais
- ne remplit pas les critères du postulat de Koch
- échec des tentatives de vaccination

L’agent de la grippe est un virus filtrant

René Dujarric de la Rivière (1885-1969)

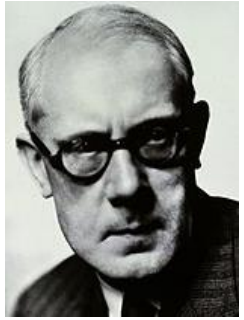
- 1911 : médecin, il suit le cours de microbiologie de l'Institut Pasteur
- 1914-1918 : affecté à l'ambulance du 45ème RI, puis aux laboratoires cliniques, et au Laboratoire central de l'Armée
- octobre 1918 : comme **Charles Nicolle** à l’Institut Pasteur de Tunis, il démontre que la grippe est due à un virus filtrable par auto-inoculation d’un filtrat de sécrétions nasales de grippés

Identification des virus de la grippe

Richard Shope
1901 - 1966

1931 : Richard Shope (Rockefeller Institute) isole l'agent de la grippe du porc

1933 : 1er isolement du virus de la grippe humaine par passage sur furet (Londres, National Institute for Medical Research)



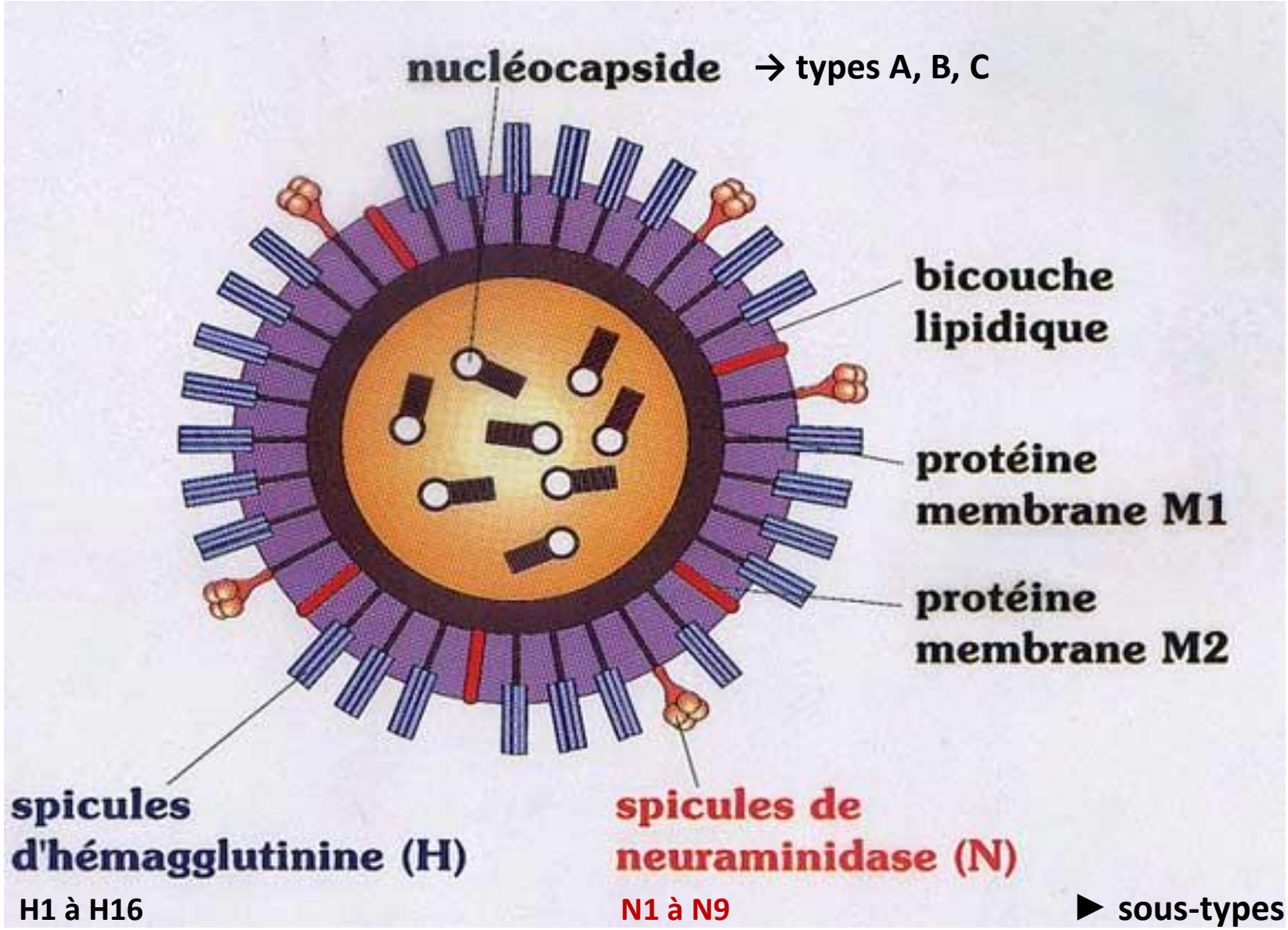
Wilson Smith
1897 - 1965

Christopher Andrewes
1896 - 1988

Patrick Laidlaw
1881 - 1940

1940 : isolement du virus B
1947 : isolement du virus C

Les virus de la grippe : types et sous-types

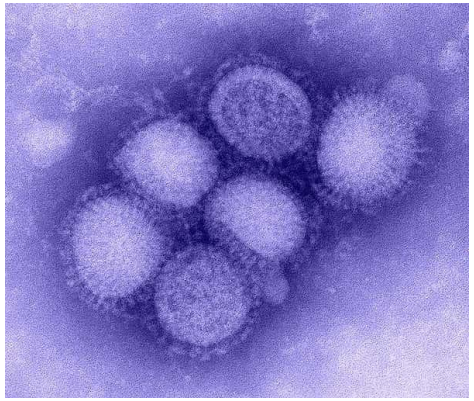


Mammifères :
- H1, H2, H3
- N1 et N2

Vers un vaccin contre la grippe

- **1931** : Ernest Goodpasture cultive les virus de la grippe sur l'œuf de poule embryonné
- **1935** : Wilson Smith prépare un 1er candidat vaccin inactivé
- **1940** : Macfarlane Burnet prépare un candidat vaccin atténué
- **1943** : 1ère observation en microscopie électronique

Culture sur œuf de poule embryonné



1ère vaccination antigrippale à grande échelle

Thomas Francis Jr et Jonas Salk

Sous pression des autorités militaires américaines
→ préparent un vaccin bivalent A+B sur liquide allantoïque

Dès 1943 → vaccination des soldats du corps expéditionnaire US

Fin 1945 : les troupes sont totalement vaccinées (~7 millions d'hommes)

1er vaccin français contre la grippe

- 1947 : à l'Institut Pasteur, 1er isolement d'une souche de virus de la grippe en France par Claude Hannoun

- dès 1955, production à l'échelle industrielle sur œuf de poule embryonné

Variabilité génétique du virus grippal

- **par glissement** :

  modifications génétiques mineures et permanentes

  → même sous-type, un peu plus différent chaque année

  ⇒ **épidémies saisonnières**

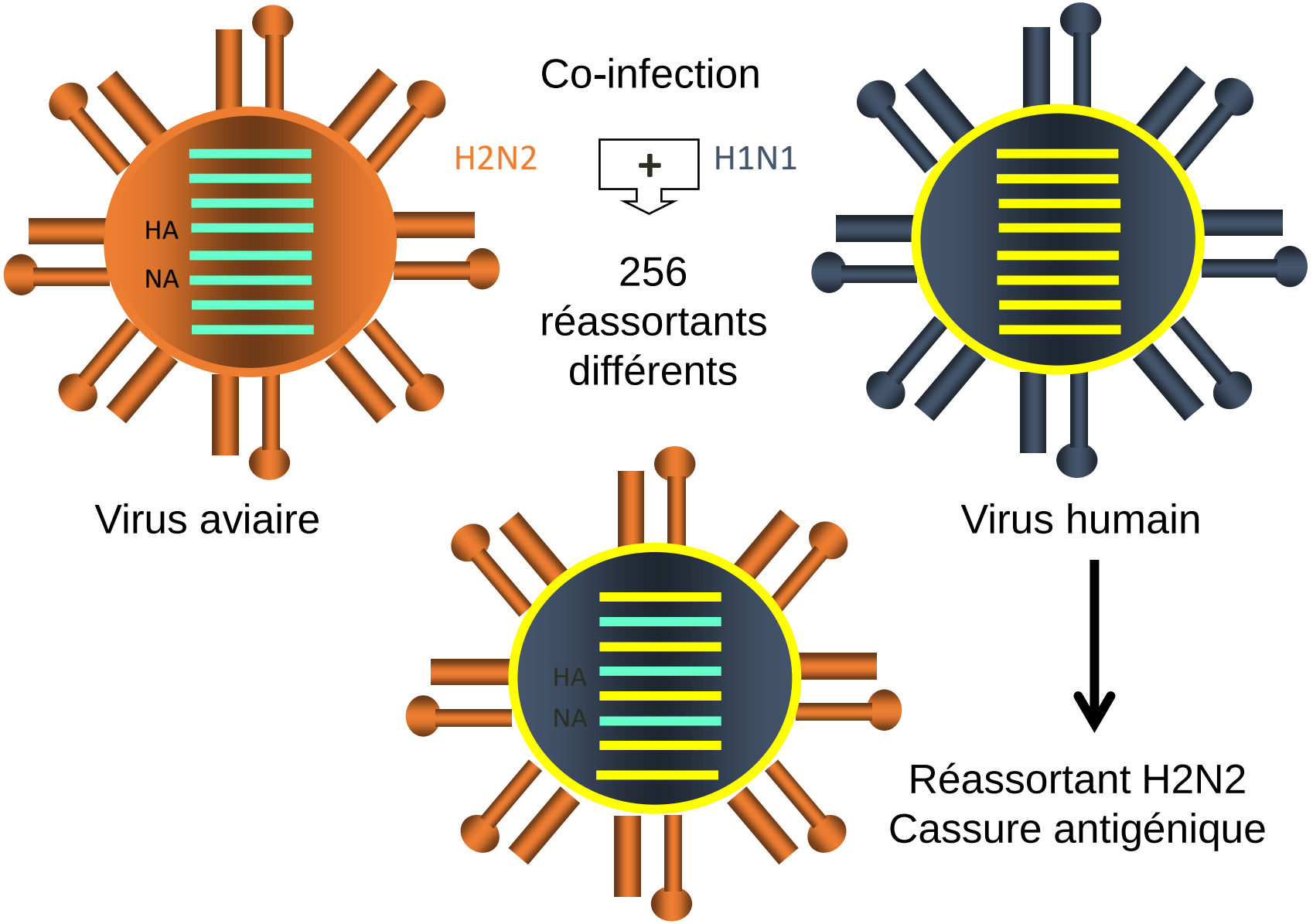
- **par cassure** :

  modification génétiques majeures et brutales

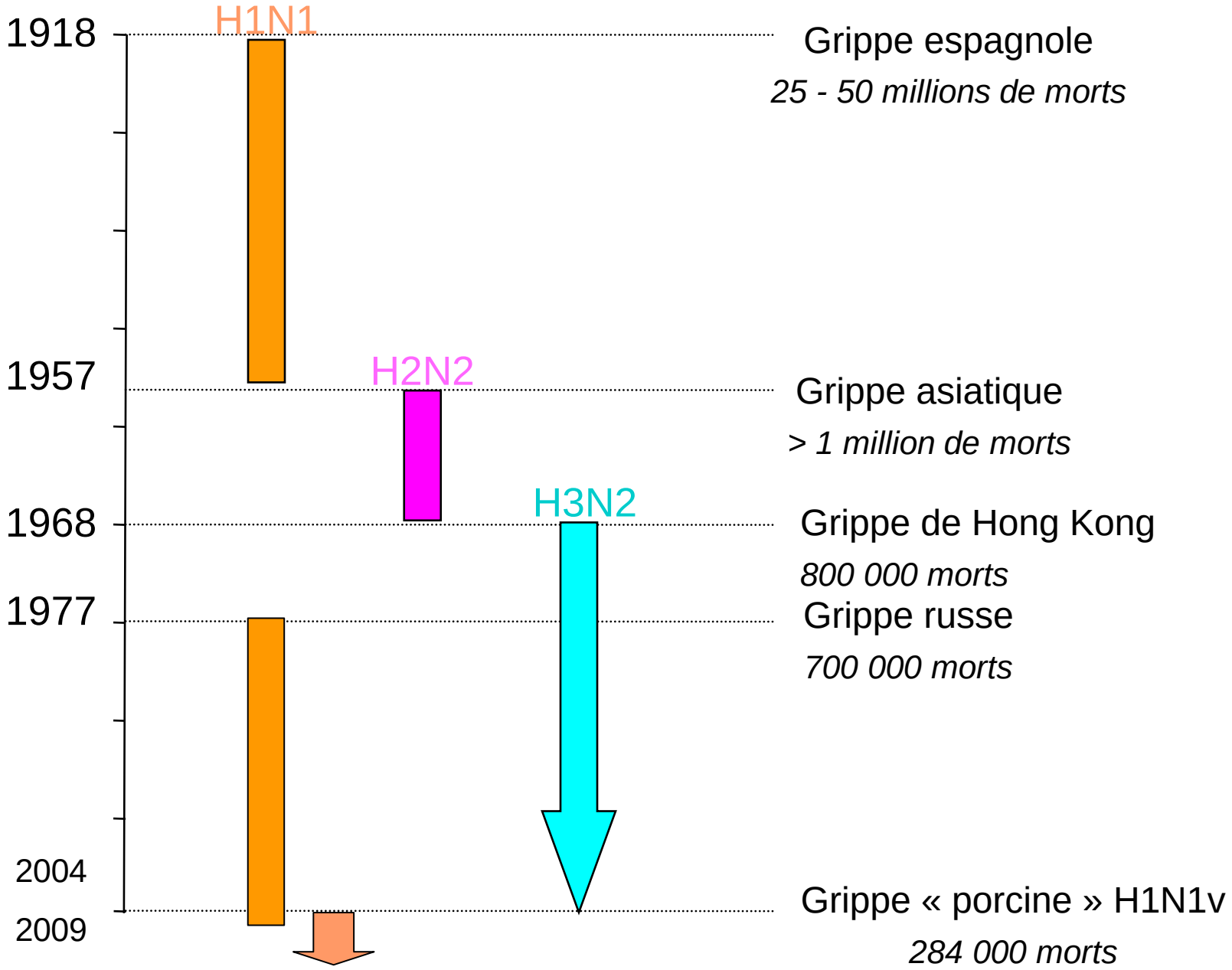
  → nouveau sous-type, totalement différent

  ⇒ **pandémie**

Grippe A : réassortiment génétique de 1957



Pandémies de grippe A



Virus de la grippe (peste) aviaire

La grippe est d'origine aviaire

- très grande diversité de virus grippaux chez les oiseaux sauvages (canards)
- la plupart sont peu pathogènes
- certains deviennent très virulents et passent des oiseaux sauvages aux oiseaux domestiques
  - → contagion majeure entre poulets d'élevage
  - → diffusion rapide entre ≠ élevages
  - → mortalité proche de 100%
  - → lourdes pertes économiques

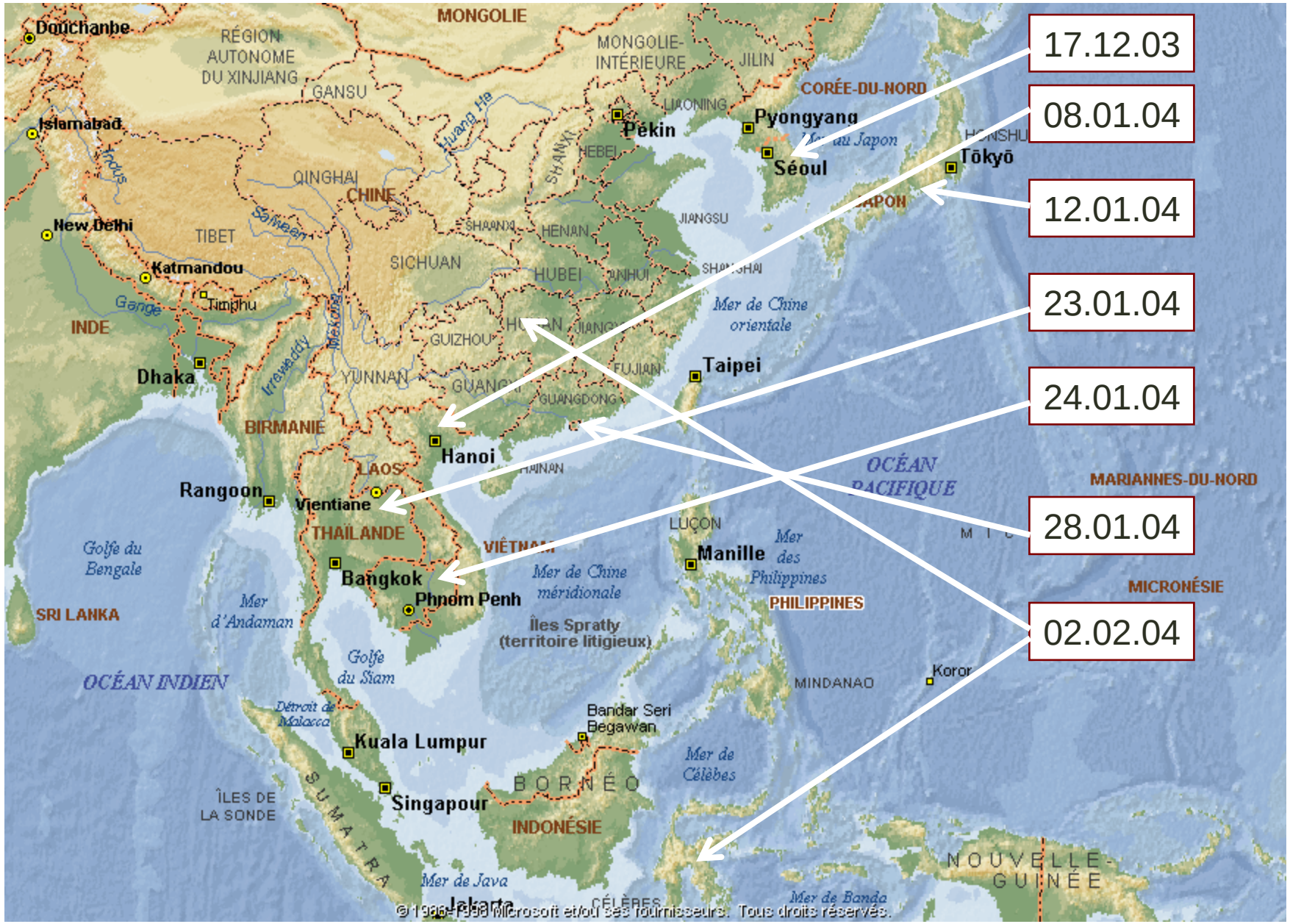
Epizootie A/H5N1 (1996-1997)

Hong-Kong : épizooties dans les élevages de volailles

→ 18 cas humains dont 6 décès

→ abattage de 1 500 000 poulets

Ré-émergence du virus H5N1 (Asie, 2003-2004)



Diffusion des virus A/H5N1 entre pays asiatiques
favorisée par le commerce illégal, le transport
et la vente de volailles vivantes

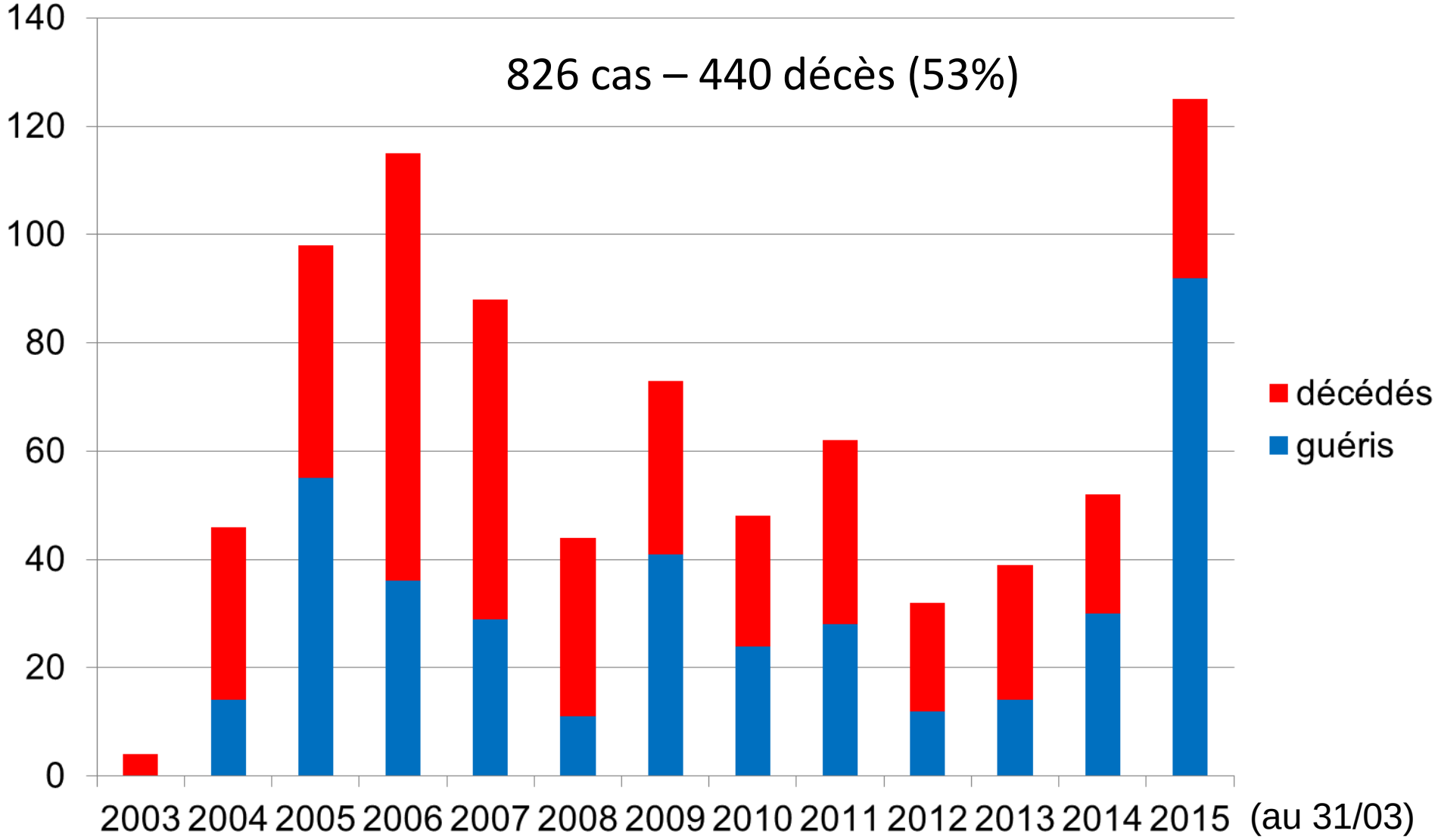
Transmission

- animal → homme : possible
- homme → homme : exceptionnelle

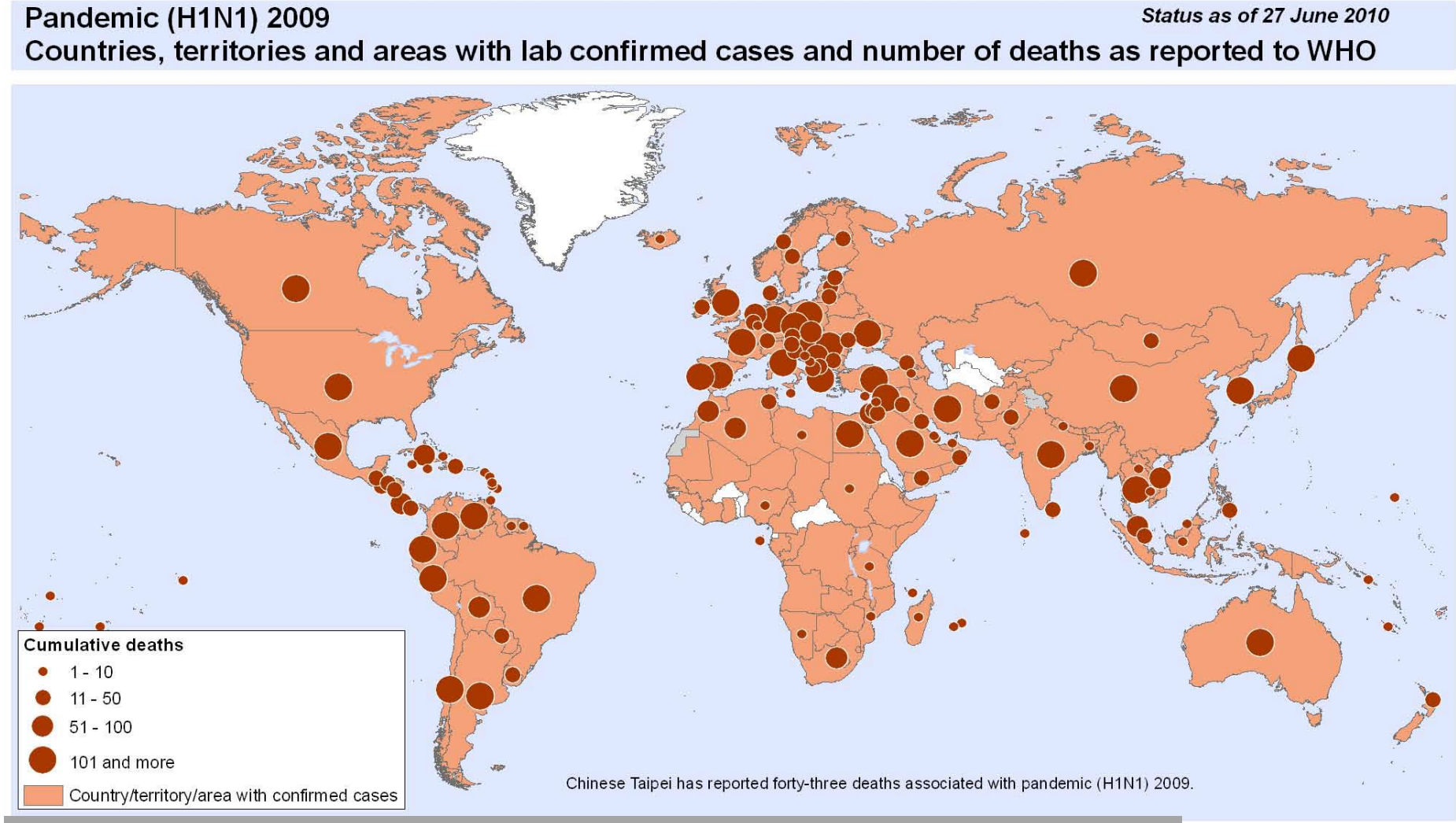
1 cas humain pour 1 million d'oiseaux infectés

Cas humains de grippe A/H5N1

déclarés de décembre 2003 à mars 2015



La première pandémie grippale du XXIème siècle



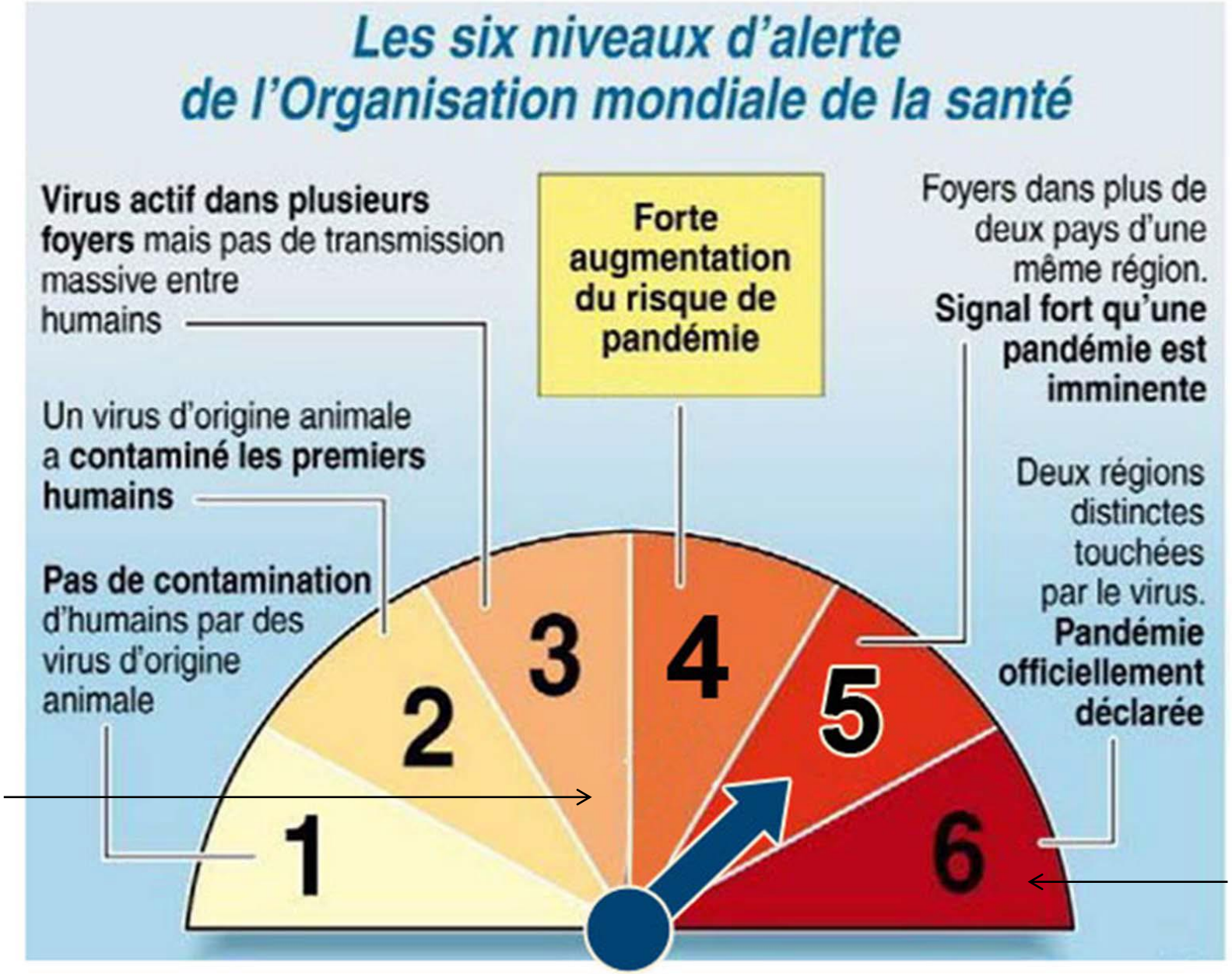
Taux de mortalité mondial 2009 : 0,04 p.1000 (80% < 65 ans)
→ estimation : 284.000 décès

World Health Organization

© WHO 2010. All rights reserved

Map produced: 01 July 2010, 08:15 GMT

LE SYSTÈME D'ALERTE DE L'OMS



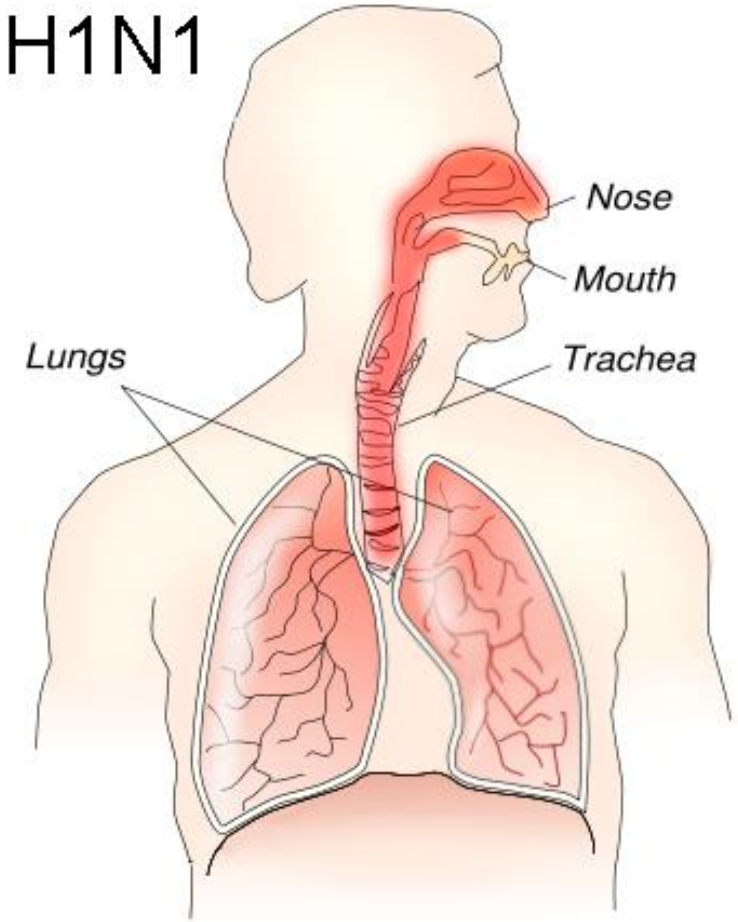
H5N1

H1N1v

Virus grippal	Taux de transmission interhumaine	Taux de mortalité
Aviaire H5N1	quasi nul	53 %
Pandémique H1N1	très élevé	0,04 ‰

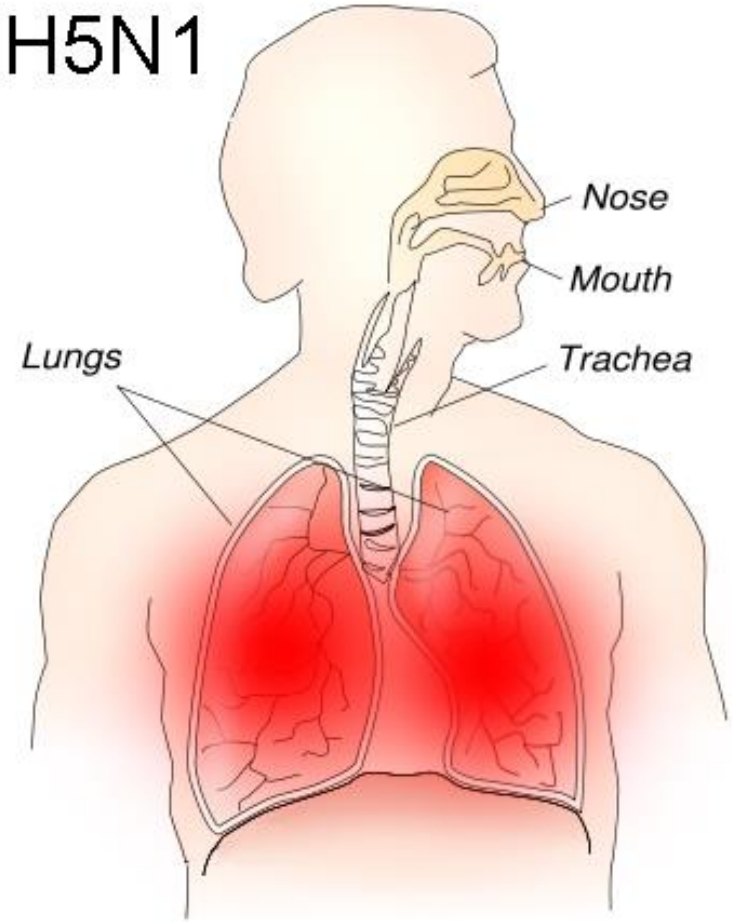
Pourquoi ?

Grippe saisonnière



Forte contagiosité
Faible mortalité

Grippe aviaire



Faible contagiosité
Forte mortalité

Traitements antiviraux de la grippe

- **les inhibiteurs de la protéine M2 (adamantanes)**

  1964 : W.L. Davies découvre l'activité antivirale de l'amantadine

  1965 : A. Tsunoda découvre la rimantadine

  ⇒ blocage de la multiplication virale

  ► effet limité aux virus de type A, resistance croissante, effets secondaires

- **les inhibiteurs de la neuraminidase**

  1993 : Von Itzstein développe le zanamivir (Relenza®) → AMM en 1999

  puis l'oseltamivir (Tamiflu®) → AMM en 2001

  ⇒ blocage de la libération des virions par la cellule infectée

  ► actifs sur les virus de type A et B et sur les virus aviaires

  ► efficace en thérapeutique dans les 48 premières heures de l'infection

  ► efficace en prophylaxie en contexte épidémique

  ► peu d'effets secondaires, mais apparition de résistances

Vaccination antigrippale

- 1957 : grippe asiatique H2N2
- 1968 : grippe de Hong-Kong H3N2
- 1977 : grippe russe H1N1

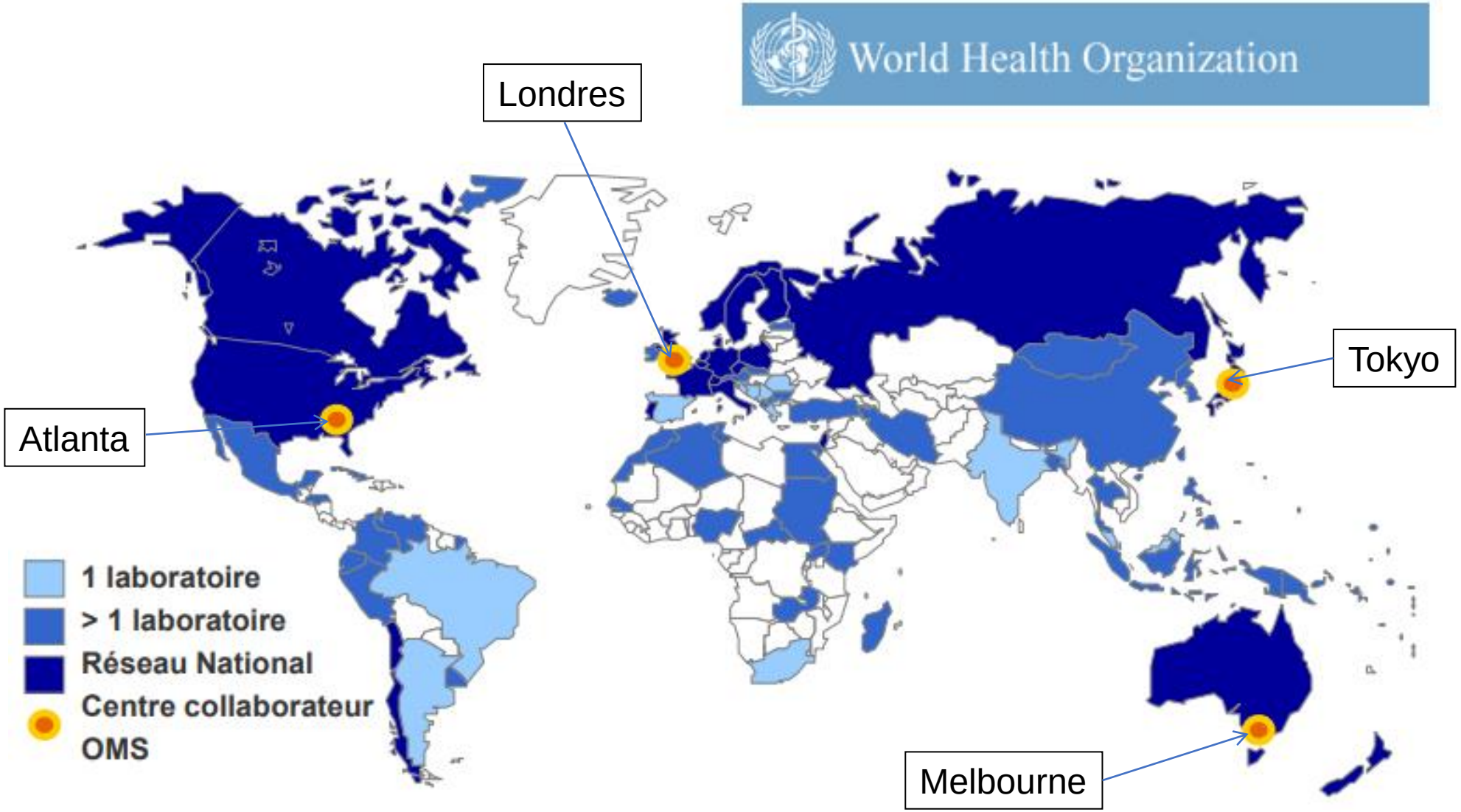
} échecs des vaccins monovalents

► vaccins inactivés (virions fragmentés ou sous-unités) injectables
trivalents : → 2 souches A : H1N1 et H3N2
→ 1 souche B

► composition réévaluée chaque année → réactualisation

➢ efficacité variable suivant les années : 60 à 80%
➢ personnes âgées : protection de 70 à 85 % contre complications graves et décès pendant environ 9 mois
➢ risque de mutation (glissement antigénique) ⇒ surveillance continue

Depuis 1947 : surveillance mondiale en temps réel



6 mois pour préparer le vaccin contre la grippe saisonnière

Culture virale sur œufs embryonnés

Vaccin vrac Monovalent A/H3N2 | Vaccin vrac Monovalent A/H1N1 | Vaccin vrac Monovalent B

CONTRÔLES

Vaccin grippe
mélange des 3 vaccins vracs monovalents

Vaccin trivalent

CONTRÔLES

Répartition en seringues et flacons
Conditionnement

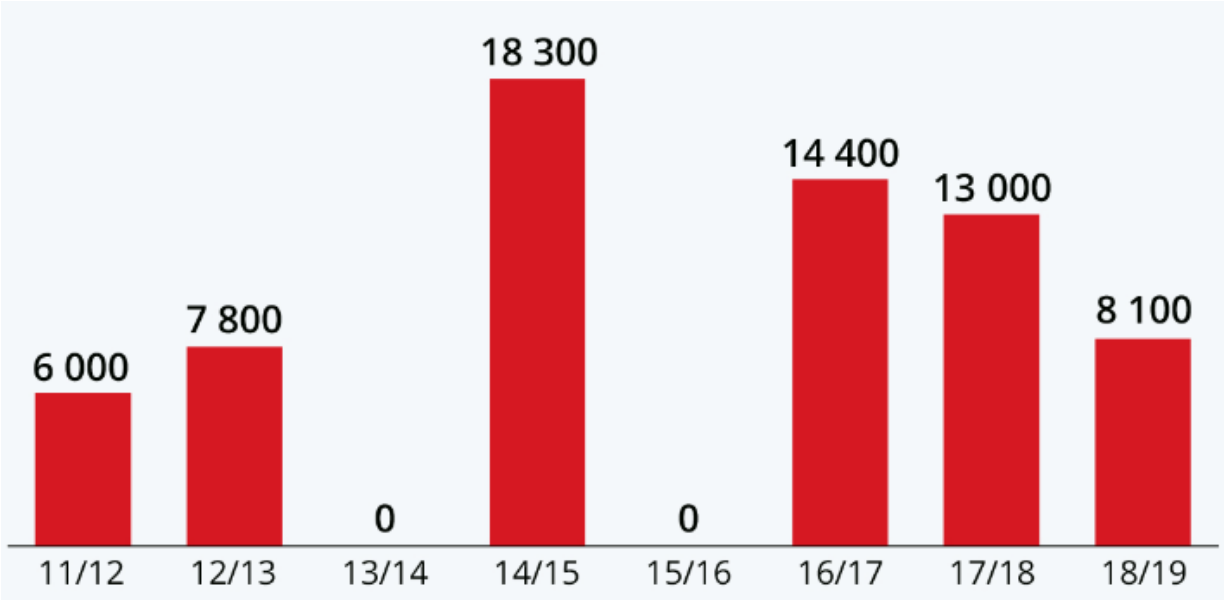
CONTRÔLES

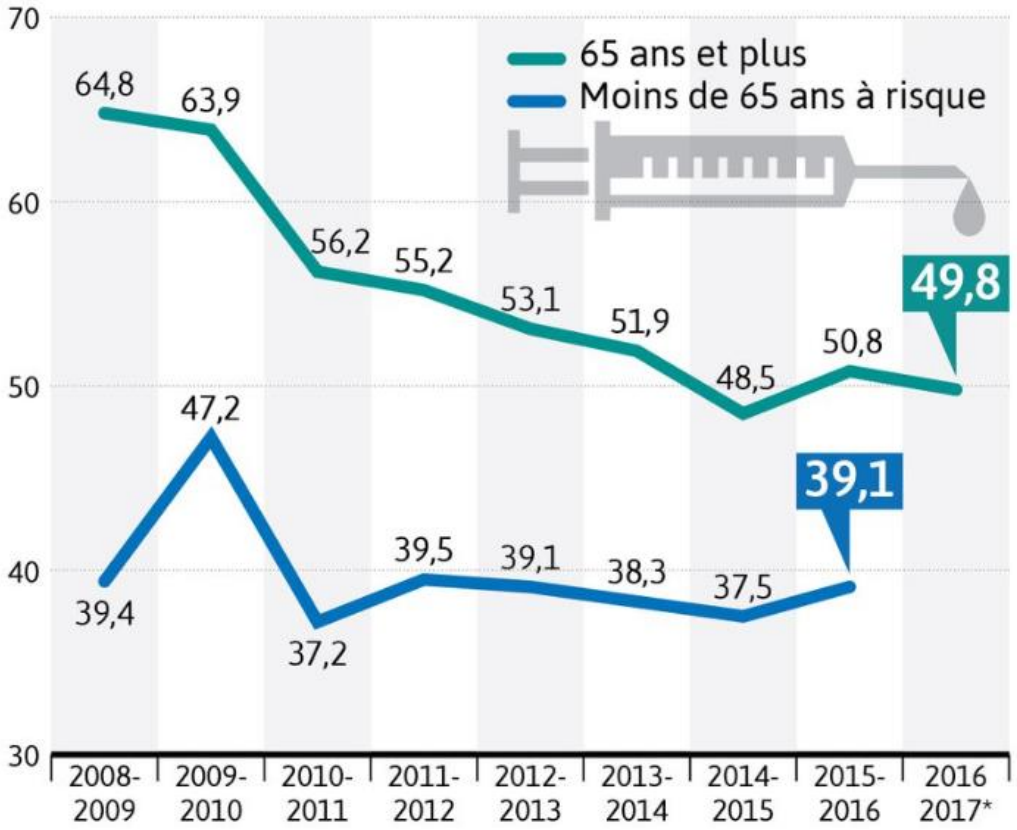
février

août

Mortalité par grippe saisonnière
et évolution de la couverture vaccinale

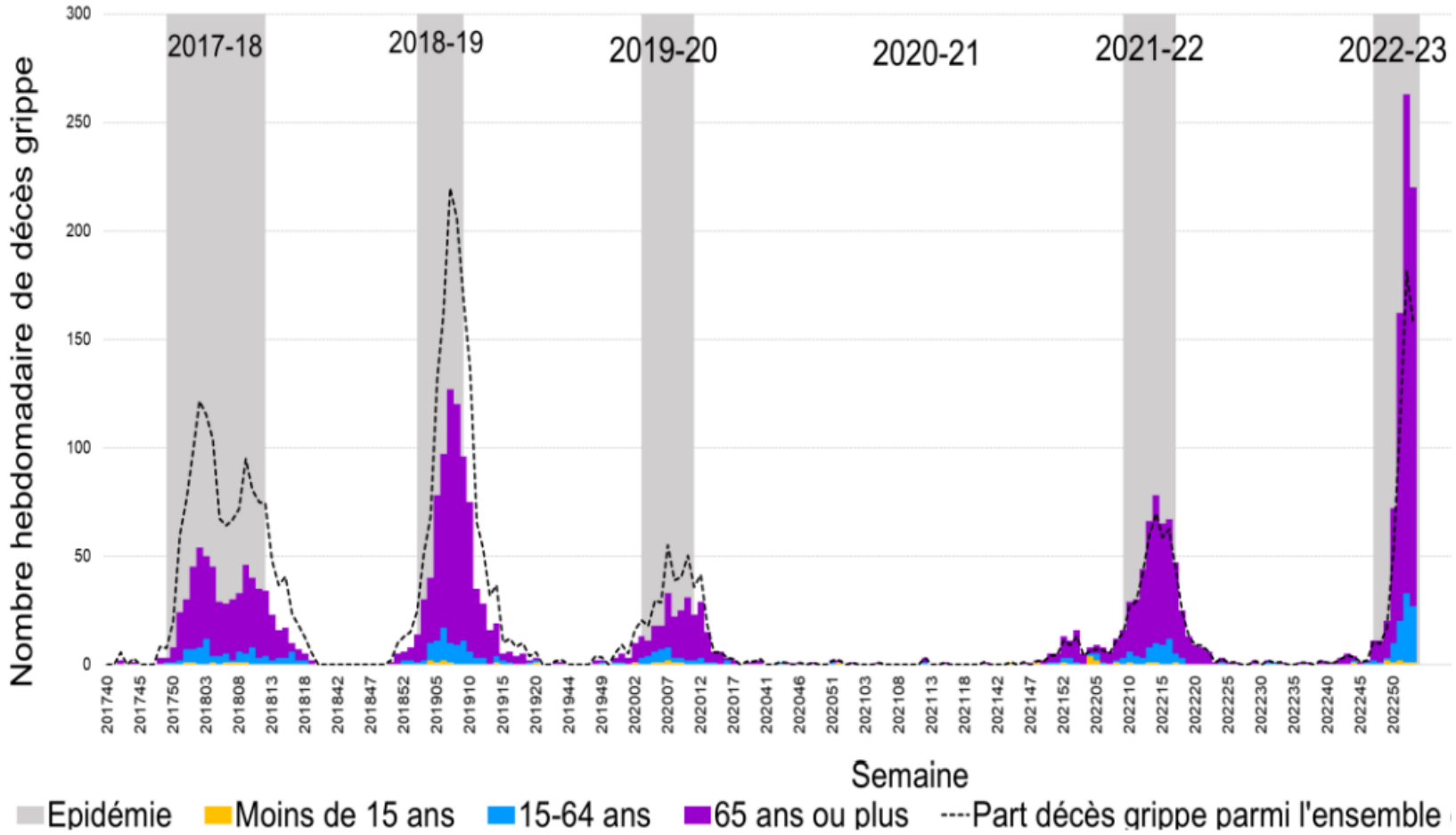
Excès de mortalité attribuable à la grippe
Saisonnière depuis la saison 2011-2012





Nombre de décès certifiés avec mention de grippe dans les causes de décès par classe d'âge

saisons 2017-18 à 2022-23 (données au 10/01/2023)



Santé publique France

Vaccination actuelle des personnes à risque

- âge de 65 ans et plus
- maladies chroniques (immunodépression, diabète, insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale …)
- grossesse
- obésité (IMC égal ou supérieur à 40 kg/m^2)
- entourage des nourrissons de moins de 6 mois à risque (qui ne peuvent pas être vaccinés) et des personnes immunodéprimées

► **progrès et perspectives dans la vaccination antigrippale** :

- vaccin quadrivalent haute dose (Efluelda®) pour les personnes > 65 ans
- vaccin antigrippe universel à base d'ARN messager
- vaccin combiné « grippe + Covid »