




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUES GÉNÉRALES ET ANALYSES PROSPECTIVES

La grippe est-elle encore le modèle des infections virales émergentes ?

Is still flu the right model for emerging viral infections?

H. Agut*, D. Boutolleau, C. Deback

ER1 DETIV UPMC, CERVI, service de virologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Reçu le 20 août 2010 ; accepté le 8 septembre 2010

Disponible sur Internet le 12 octobre 2010

KEYWORDS

Emerging disease;
Epidemic;
Pandemic;
Flu;
Virological diagnosis

Summary Emerging viral infections are a crucial challenge to the organization of human public health policies. In the past decades, numerous viral pathogens have barged into the field of medicine, being viruses either newly appeared in the population or newly identified or exhibiting unexpected epidemiological properties. Several factors have been reported to promote such emergences, including viral traffic from animals, ongoing viral genetic evolution, host factors, environmental and social changes. As an example, HIV-1 pandemic perfectly illustrates the evolutionary success of a simian retrovirus introduced into the human population as well as its dramatic impact both on the demographic and economic status of many countries. Influenza viruses remain a classic persisting model of emerging pathogens, which is supported by the coalescence of many contributing characteristics, particularly an animal reservoir consisting of birds and mammals and a segmented RNA genome prone to point mutations and reassortments. Two recent examples, the avian flu due to A/H5N1 virus and the pandemic flu due to A/H1N1 2009, show the difficulties both for predicting the outcome of flu emergences and defining the right strategy for their control. Despite their complexity, influenza virus infections provide a permanent incitement to improve our knowledge and monitoring of viral emergences. © 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS-CLÉS

Maladie émergente ;
Épidémie ;
Pandémie ;
Grippe ;
Diagnostic virologique

Résumé Les infections virales émergentes sont un défi pour l'organisation des politiques de santé publique dans nos sociétés. Au cours des dernières décennies, de nombreux pathogènes viraux ont fait irruption en médecine, qu'il s'agisse de virus nouvellement apparus dans la population humaine, de virus déjà présents mais nouvellement identifiés ou de virus connus exprimant des propriétés épidémiologiques inattendues. Plusieurs facteurs interviennent dans la survenue des émergences virales, parmi lesquels la circulation des virus à partir des animaux, l'évolution génétique constante des virus, les facteurs génétiques humains, les changements environnementaux et sociaux. La pandémie à VIH-1 fournit un bon exemple de la réussite émergente d'un rétrovirus simien introduit chez l'homme et de son effet délétère sur

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : henri.agut@psl.aphp.fr (H. Agut).

la démographie et l'économie de nombreux pays. Les virus grippaux restent un modèle classique et persistant d'émergence virale, du fait de la convergence de plusieurs propriétés favorisantes, en particulier, un réservoir animal constitué par les oiseaux et les mammifères ainsi qu'un génome à ARN segmenté propice à la survenue de mutations ponctuelles et de réassortiments génétiques. Deux exemples récents, la grippe aviaire due au virus A/H5N1 et la pandémie due au virus A/H1N1 2009, montrent les difficultés à prédire le déroulement des émergences virales et définir la stratégie de contrôle la mieux adaptée. En dépit de leur complexité, les infections grippales sont une incitation permanente à mieux connaître et mieux gérer les émergences virales.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La pandémie grippale 2009 a remis, avec une acuité particulière, la grippe au premier plan des préoccupations sanitaires de la population mondiale, en particulier dans les pays industrialisés. D'autres émergences virales que la grippe ont été aussi médiatisées au cours des dernières années, ce qui a permis de populariser ce concept et suscité une réflexion scientifique, médicale, sociétale de grande ampleur sur le sujet. Cette observation qui concerne la santé humaine pourrait être faite également, et peut-être avec plus d'acuité encore, pour la santé des animaux et des plantes. Le propos de cet article se limitera aux infections humaines associées à des risques naturels ou accidentels, le risque intentionnel tel que celui associé aux activités de bio-terrorisme étant exclu. Les virus de la grippe partagent avec les autres virus émergents de nombreuses propriétés générales qu'il est utile de revoir brièvement. Cependant, les virus grippaux ont des caractéristiques spécifiques, en particulier, le caractère zoonotique, la diversité des types et sous-types, la plasticité génétique, la transmissibilité, qui, cumulées, les situent vraiment à part dans le monde de la virologie et de l'infectiologie. L'accumulation des connaissances les concernant conduit finalement à l'affirmation en apparence paradoxale qu'une émergence grippale est à la fois inéluctable et imprévisible tant dans son calendrier que dans ses effets. Les récentes épidémies à virus A/H5N1 et A/H1N1 2009 n'ont pas apporté de démenti à cette affirmation. On comprend alors mieux les questions, les incompréhensions, les erreurs suscitées par la gestion en temps réel de la pandémie de 2009, en France notamment, gestion pour laquelle il est intéressant de donner une opinion de virologue. Les conclusions d'une telle analyse confirment la complexité des émergences virales quand elles concernent les virus grippaux mais aussi la conviction que la grippe reste un des meilleurs modèles de ce processus biologique.

Généralités sur les émergences virales

Diversité des émergences virales

La liste des émergences virales survenues lors des dernières décennies est impressionnante (Tableau 1). Le premier enseignement de cette liste est que le phénomène d'émergence virale concerne un très grand nombre de familles virales, qu'il s'agisse de virus à ADN ou ARN,

de virus nus et enveloppés. Il serait donc vain, du moins en première approche, de rechercher des règles fondées sur la structure ou le fonctionnement intracellulaire des virus pour prédire ou expliquer leur émergence [1]. Il faut reconnaître aussi que le concept d'émergence virale est hétérogène, recouvrant des phénomènes différents les uns des autres qu'on peut regrouper grossièrement en plusieurs catégories et illustrer par quelques exemples :

- l'apparition d'un virus inconnu jusque-là, responsable d'une nouvelle maladie aiguë ou chronique : le sida dû au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) dû au *Coronavirus SARS-CoV* ; les fièvres hémorragiques dues aux virus *Marburg*, *Ebola*, *Lassa* ; le syndrome respiratoire à *Hantavirus* dû aux virus *Sin Nombre*, *Andes* ; l'infection respiratoire par le virus de la grippe aviaire A/H5N1 ; les atteintes conjonctivales dues au virus de la grippe aviaire A/H7N7 ;
- l'apparition d'un virus inconnu jusque-là, responsable d'une maladie déjà connue pour laquelle d'autres virus causaux ont été déjà identifiés : le virus grippal A/H3N2 responsable de la grippe de Hong Kong ; le virus *Australian bat* responsable d'une forme d'encéphalite rabique ; les virus *Hendra* et *Nipah* responsables d'encéphalites aiguës ; les virus *Monkeypox* et *Cowpox* responsables de syndromes infectieux et de lésions cutanées proches de ceux de la variole et de la vaccine respectivement ;
- la modification significative et rapide des propriétés épidémiologiques ou physiopathologiques d'un virus déjà connu qui apparaît dans une région jusque-là épargnée, réapparaît dans une région d'où il avait disparu pendant de nombreuses années, se transmet plus facilement ou plus rapidement, provoque une nouvelle maladie : l'implantation nouvelle mais durable du virus *West Nile* sur le continent nord-américain en 1999 ; l'épidémie de virus *Chikungunya* à la Réunion en 2005–2006 ;
- l'identification d'un virus inconnu jusque-là, responsable d'une maladie déjà connue : l'*Herpesvirus* humain 6 (HHV-6) responsable de l'exanthème subit ; l'*Herpesvirus* humain 8 (HHV-8) responsable de la maladie de Kaposi ; le virus de l'hépatite C responsable de l'hépatite à transmission parentérale non A-non B ; le virus de l'hépatite E responsable de l'hépatite à transmission féco-orale non A-non B ; le virus de *Norwalk*, les *Astrovirus*, les *Rotavirus* agents de gastro-entérites aiguës de l'adulte et de l'enfant ;

Tableau 1 Les émergences virales des 40 dernières années (liste non-exhaustive).

Année ^a	Nom du virus	Famille virale	Maladie associée chez l'Homme ^b
1968	Grippe A/H3N2	<i>Orthomyxoviridae</i>	Pandémie de grippe de Hong-Kong
1969	<i>Lassa</i>	<i>Arenaviridae</i>	Fièvre hémorragique
1971	<i>Marburg</i>	<i>Filoviridae</i>	Fièvre hémorragique
1972	<i>Norwalk</i>	<i>Caliciviridae</i>	Gastro-entérite
1973	<i>Rotavirus</i>	<i>Reoviridae</i>	Gastro-entérite
1975	<i>Astrovirus</i>	<i>Astroviridae</i>	Gastro-entérite
1975	<i>Erythrovirus</i> B19	<i>Parvoviridae</i>	Mégalérythème épidémique
1976	Grippe A/H1N1	<i>Orthomyxoviridae</i>	Grippe dite porcine
1976	<i>Ebola</i>	<i>Filoviridae</i>	Fièvre hémorragique
1976	<i>Hantaan</i>	<i>Bunyaviridae</i>	Fièvre avec syndrome rénal
1977	Grippe A/H1N1	<i>Orthomyxoviridae</i>	Epidémie de grippe (réémergence A/H1N1)
1980	HTLV-I	<i>Retroviridae</i>	Leucémie à lymphocyte T, myélite
1983	VIH-1	<i>Retroviridae</i>	Sida
1985	VIH-2	<i>Retroviridae</i>	Sida
1986	<i>Herpesvirus</i> humain 6	<i>Herpesviridae</i>	Exanthème subit
1989	Hépatite C	<i>Flaviviridae</i>	Hépatite
1990	<i>Herpesvirus</i> humain 7	<i>Herpesviridae</i>	Exanthème subit ?
1990	Hépatite E	<i>Hepeviridae</i>	Hépatite
1991	<i>Guanarito</i>	<i>Arenaviridae</i>	Fièvre hémorragique
1993	<i>Sin Nombre</i>	<i>Bunyaviridae</i>	Syndrome pulmonaire à <i>Hantavirus</i>
1994	<i>Herpesvirus</i> humain 8	<i>Herpesviridae</i>	Maladie de Kaposi
1994	<i>Sabia</i>	<i>Arenaviridae</i>	Fièvre hémorragique
1994	<i>Hendra</i>	<i>Paramyxoviridae</i>	Atteinte respiratoire/neurologique
1996	<i>Andes</i>	<i>Bunyaviridae</i>	Syndrome pulmonaire à <i>Hantavirus</i>
1996	Australian bat <i>Lyssavirus</i>	<i>Lyssaviridae</i>	Encéphalite
1997	Grippe A/H5N1	<i>Orthomyxoviridae</i>	Grippe dite du poulet de Hong Kong
1998	<i>Erythrovirus</i> V9	<i>Parvoviridae</i>	Anémie
1998	<i>Nipah</i>	<i>Paramyxoviridae</i>	Encéphalite
2001	<i>Métapneumovirus</i>	<i>Paramyxoviridae</i>	Infection respiratoire
2003	Monkeypox	<i>Orthopoxviridae</i>	Éruption cutanée fébrile
2003	<i>Coronavirus</i> SARS	<i>Coronaviridae</i>	Syndrome respiratoire aigu sévère (SARS)
2003	Grippe A/H7N7	<i>Orthomyxoviridae</i>	Conjonctivite
2003	Grippe A/H5N1	<i>Orthomyxoviridae</i>	Grippe aviaire (réémergence A/H5N1)
2004	<i>Coronavirus</i> NL63	<i>Coronaviridae</i>	Infection respiratoire
2005	Chikungunya	<i>Togaviridae</i>	Arthrite fébrile
2005	<i>Bocavirus</i>	<i>Parvoviridae</i>	Infection respiratoire
2006	XMRV	<i>Retroviridae</i>	Cancer de la prostate??
2007	<i>Polyomavirus</i> KI et WU	<i>Polyomaviridae</i>	Infection respiratoire
2008	<i>Polyomavirus</i> Merkel	<i>Polyomaviridae</i>	Tumeur de Merkel
2009	Cowpox	<i>Orthopoxviridae</i>	Éruption cutanée
2009	Grippe A/H1N1 2009	<i>Orthomyxoviridae</i>	Pandémie de grippe 2009

^a Année de la première description du virus.

^b Maladie caractéristique ou révélatrice (ne représente pas nécessairement la totalité du spectre pathogène du virus).

- l'identification d'un variant majeur d'un virus déjà connu, responsable d'une maladie elle-aussi connue dont l'épidémiologie est fixée : l'*Érythrovirus* V9 responsable d'infections cliniquement proches de celles provoquées par l'*Érythrovirus* (anciennement *Parvovirus*) B19.

On notera le caractère arbitraire de cette classification, le chevauchement possible entre les différentes catégories et la difficulté conséquente à y positionner certaines émergences virales, en particulier, celles concernant les virus grippaux. Ainsi, l'apparition d'un variant majeur d'un virus donné s'accompagne parfois d'une modification notable de

son épidémiologie ou de sa pathogénicité ; la frontière entre variant majeur et nouveau virus est souvent tenue, donnant lieu à d'âpres discussions taxonomiques. On s'accordera sur le fait que les deux dernières catégories correspondent à des progrès des connaissances, des émergences « cognitives » : elles ont un impact sur la santé humaine quand elles sont traduites en techniques de diagnostic, méthodes de prévention, traitements curatifs spécifiques. Au contraire, les trois premières correspondent à des événements ayant par eux-mêmes un impact immédiat, inattendu et souvent (mais pas toujours) important sur la santé humaine. Ce sont elles qui méritent le plus le qualificatif d'émergences virales.

Facteurs d'émergence

Plusieurs facteurs, très souvent intriqués entre eux, sont reconnus comme moteurs d'une émergence. La modestie impose de dire que cette reconnaissance se fait le plus souvent *a posteriori*.

Un élément majeur est le passage viral des animaux aux êtres humains [1]. Le monde animal, qui souffre de nombreuses épidémies virales, recèle un immense potentiel d'émergences virales chez l'homme. Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut pas dire la même chose du monde végétal. Schématiquement, quand un virus animal infecte accidentellement un organisme humain (le terme d'infection étant ici utilisé dans son acception entière, incluant la pénétration intracellulaire, le déroulement du cycle viral complet, la production de particules virales et la diffusion dans l'organisme), trois issues sont possibles. L'infection humaine finalement avorte et le virus reste un virus animal exclusif. L'infection humaine réussit, conduisant au développement d'une maladie plus ou moins grave, éventuellement transmissible d'homme à homme, mais l'animal reste le réservoir principal du virus : on a affaire à une anthrozoonose ou, de façon abrégée, une zoonose. L'infection humaine réussit si bien que le virus s'adapte à son nouvel hôte et devient un virus humain préférentiel, voire exclusif, transmis essentiellement par voie interhumaine.

Dans ce contexte, la liste classique des facteurs intervenant positivement ou négativement dans les émergences virales est la suivante :

- la barrière d'espèce : c'est un concept parfois flou car lui-même multifactoriel, probablement surestimé et très discuté actuellement. Il traduit l'incapacité globale d'un virus animal à provoquer une infection humaine cliniquement ou biologiquement observable [1]. On conçoit que l'absence à la surface cellulaire d'un récepteur capable de fixer le virus ou l'absence d'une protéine cytoplasmique ou nucléaire indispensable pour édifier un complexe de réplication soient des obstacles incontournables. On a peut-être eu trop tendance, à partir de cette vision figée des choses, à accréder l'idée d'une barrière d'espèce infranchissable dans la grande majorité des cas. Cependant, la barrière d'espèce peut correspondre aussi à une déficience dans l'efficacité de transmission virale, auquel cas elle peut être contournée à l'occasion de divers événements : mutations du génome viral, en particulier, dans le cas des virus à ARN ; augmentation de la charge virale dans le réservoir animal ; arrivée d'un vecteur, par exemple un arthropode piqueur, capable de transporter le virus, éventuellement le concentrer et l'inoculer directement par voie parentérale ; augmentation de la population humaine cible ; changement des pratiques agro-alimentaires ou médicales ;
- la génétique du virus, de l'homme, de l'animal réservoir et du vecteur éventuel qui modulent la variabilité génétique (et donc l'adaptabilité) du virus, sa capacité répliquative, le volume du réservoir viral animal, la durée de vie de l'animal infecté, l'intensité de la réponse immunitaire humaine et animale, la transmissibilité du virus ;
- les facteurs environnementaux, en particulier le climat, les ressources en eau, les ressources végétales naturelles qui ont un impact décisif sur les effectifs des populations de réservoirs animaux (rongeurs, oiseaux) et de vecteurs, les contacts entre hommes et animaux, les pratiques agropastorales ;
- les facteurs socioculturels, politiques et économiques qui gouvernent la survenue des conflits, les migrations de populations, l'évolution démographique, les changements des pratiques alimentaires, technologiques, scientifiques et médicales, le développement du commerce et des voyages internationaux, les politiques de santé publique.

Réussite émergentielle

La réussite émergentielle, concept développé, en particulier, par Claude Chastel, introduit une évaluation quantitative dans la prise en compte des émergences virales [2]. Au-delà de la simple description d'un cas princeps, elle évalue la capacité d'un virus nouvellement introduit dans l'espèce humaine à infecter son nouvel hôte et à y être transmis de façon répétée et durable. Les facteurs pilotant cette réussite émergentielle sont peu ou prou ceux déjà évoqués pour la survenue d'une émergence. Citons parmi eux : la nature et la distribution géographique du réservoir animal ; la capacité répliquative, la variabilité génétique observée et le potentiel évolutif du virus ; les modalités de transmission interhumaine ; la persistance de la promotion (involontaire) de l'émergence ou, au contraire, les actions de prévention adoptées ; le pouvoir pathogène du virus chez l'animal réservoir, le vecteur et l'homme.

Ces considérations quantitatives conduisent à définir plusieurs niveaux de réussite émergentielle, illustrés par des exemples récents :

- une émergence établie est celle qui caractérise l'infection à VIH-1 [3]. Un virus de l'immunodéficience simienne infectant le chimpanzé (SIVcpz) et donnant chez son hôte naturel peu ou pas de signes cliniques, a franchi la barrière d'espèce et infecté l'homme. Ce passage est probablement survenu à plusieurs reprises lors de l'histoire humaine, favorisé par les pratiques de chasse, de préparation et de consommation de viande de singe. Certains de ces événements, que les études phylogénétiques situeraient au début du xx siècle dans les territoires du centre de l'Afrique, ont conduit à l'adaptation du virus simien à l'homme, adaptation qui s'est associée au développement d'un pouvoir pathogène affectant, en particulier, le fonctionnement du système immunitaire et du système nerveux central. L'infection humaine s'est développée au niveau mondial, favorisée par son caractère chronique et insidieux (la maladie n'apparaît qu'après plusieurs années d'évolution), les échanges internationaux, les pratiques sexuelles, la toxicomanie par voie intraveineuse, certaines techniques médicales, la transmission materno-infantile. La pandémie à VIH-1 touche actuellement plus de 30 millions de personnes sur tous les continents. Il faut noter que l'infection humaine à VIH-2, un virus très proche du VIH-1 qui trouverait son origine dans le SIV d'un autre singe, le mangabey enfumé,

n'a pas connu la même expansion et est restée confinée dans certains pays de l'ouest de l'Afrique ;

- une émergence partielle ou d'avenir incertain est celle du *Coronavirus SARS-CoV*. Ce virus est responsable du SARS, infection respiratoire aiguë, grevée d'une forte mortalité (environ 10% des cas) qui a touché plusieurs milliers de personnes dans 30 pays différents en 2003, notamment dans le contexte d'infections nosocomiales. L'émergence s'est produite en Chine du Sud, semble-t-il à partir d'un *Coronavirus* de la civette, mammifère faisant l'objet d'une consommation humaine et présent sur les marchés. Une intense mobilisation médicale et scientifique a conduit à l'interruption de cette épidémie. Le virus n'a plus été détecté, laissant planer le doute sur sa persistance dans la communauté humaine ou dans un réservoir animal. Son potentiel épidémique fondé sur une transmissibilité interhumaine avérée fait craindre une résurgence toujours possible [4] ;
- une émergence avortée ou non-établie peut être illustrée par celle du virus *Hendra*, un *Paramyxovirus* identifié en 2004. Ce virus a été responsable d'infections respiratoires ou neurologiques gravissimes chez des chevaux et quelques êtres humains au contact des équidés malades en Australie. Le virus infecterait de façon asymptomatique des chauves-souris frugivores qui en seraient les réservoirs. Rien n'indique que ces passages ponctuels aux équidés, puis à l'homme aboutissent un jour à une épidémie importante associée à une transmissibilité interhumaine [5].

La réussite émergentielle est mesurée surtout en fonction de la pathogénicité induite à court terme. Elle ne sera pas évaluée, ni même l'émergence reconnue, pour des virus donnant très peu, voire pas du tout de signes cliniques chez l'homme infecté. Cette attention particulière donnée aux virus les plus immédiatement agressifs est parfaitement compréhensible en termes de priorité sanitaire mais elle biaise notre perception de l'émergence d'un virus dans l'espèce humaine en confondant son potentiel infectieux et son pouvoir pathogène. Or, les lois darwiniennes appliquées à l'évolution des virus ne privilégient pas forcément les plus pathogènes : un virus qui réussit son émergence, c'est-à-dire s'implante durablement dans l'espèce humaine, serait plutôt un virus donnant une infection chronique et paucisymptomatique, ce qui tend à augmenter son potentiel de transmissibilité et son maintien dans la biosphère. Il est vrai aussi que les notions d'épidémie et de pandémie se réfèrent explicitement jusqu'à présent à la propagation dans la population d'une maladie et non pas d'une infection. Quoi qu'il en soit, l'utilisation imprécise du terme « émergence virale » peut conduire à des confusions ayant un impact non-négligeable sur la gestion des crises sanitaires.

Virus grippaux

Les virus de la grippe, qui ont été très étudiés, cumulent de nombreuses caractéristiques favorisant l'émergence. Celles-ci concernent, en particulier, leur structure et leur fonctionnement ainsi que leurs propriétés épidémiologiques [6].

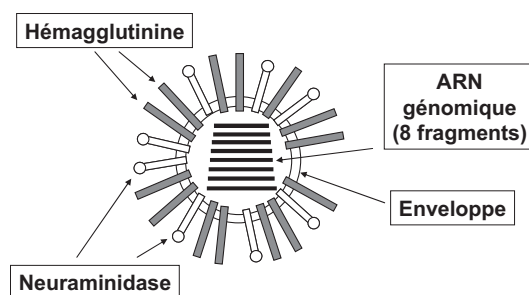


Figure 1 Représentation schématique de la structure d'un virus grippal.

Propriétés génétiques, structurales et fonctionnelles des virus grippaux

Les virus de la grippe, encore appelés virus influenza, sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire segmenté appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae* (Fig. 1). On distingue trois types A, B, C parmi lesquels les virus A ont le potentiel épidémique le plus élevé au sein du monde animal, en particulier, chez les oiseaux et les mammifères qui sont leurs hôtes habituels.

Le génome viral est constitué, pour les virus A et B, de huit fragments d'ARN différents. Ces ARN sont de polarité négative, c'est-à-dire porteurs de séquences nucléotidiques complémentaires de celles des ARN messagers viraux. Leur répllication et leur transcription sont effectuées par des ARN polymérases ARN-dépendantes, codées par le génome viral et notoirement infidèles : la survenue fréquente de mutations ponctuelles a pour conséquence une grande variabilité génétique des virus grippaux comme pour d'autres virus à ARN. La fragmentation du génome leur confère un degré de variabilité encore plus élevé : en cas d'infection d'une même cellule par des virus grippaux différents, la redistribution aléatoire des fragments dans les particules virales produites conduit à des échanges génétiques de grande ampleur par réassortiment, donnant naissance à des virus recombinants ayant des propriétés très différentes de celles des virus parentaux.

Parmi la douzaine de protéines différentes codées par le génome viral, deux sont des glycoprotéines portées par l'enveloppe virale, essentielles tant pour la pénétration des virions dans les cellules cibles et la production de nouvelles particules en fin de cycle que pour les interactions avec le système immunitaire de l'hôte : l'hémagglutinine (H ou HA) et la neuraminidase (N ou NA). Pour les virus A qui expriment la plus grande variabilité génétique, on décrit 16 formes différentes de H, désignées de H1 à H16, et neuf formes différentes de N, désignées de N1 à N9. Les différents sous-types de virus A sont ainsi définis par la nature de H et N : par exemple, A/H1N1, A/H3N2, A/H5N1.

Les récepteurs spécifiques des virus grippaux à la surface des cellules cibles sont constitués de molécules d'acide sialique sur lesquelles les virus se fixent par leurs protéines HA. Les résidus d'acide sialique sont présentés à la surface des cellules par des molécules de galactose auxquelles ils sont reliés par des liaisons α -2,3 ou α -2,6. La spécificité de ces liaisons qui conditionne la fixation des différentes formes de HA détermine en partie le tropisme et le pouvoir pathogène

des virus grippaux. La première spécificité est caractéristique des cellules aviaires et des voies aériennes basses chez l'homme ; la seconde des voies aériennes supérieures chez l'homme ; les cellules porcines portent les deux spécificités. En fin de cycle, la NA intervient pour cliver les résidus d'acide sialique de la surface cellulaire et faciliter la libération des particules virales produites par bourgeonnement qui peuvent ainsi infecter d'autres cellules. Les inhibiteurs de la NA, tels que le zanamivir et l'oseltamivir, bloquent ce processus et ont, par ce mécanisme, une action antivirale cliniquement observable.

Propriétés épidémiologiques des virus grippaux

Les propriétés génétiques et fonctionnelles des virus grippaux expliquent en grande partie les propriétés épidémiologiques.

La grippe est fondamentalement une infection du monde aviaire, en particulier, des oiseaux sauvages. C'est sur ce terrain que l'on trouve, en particulier, la plus grande variété de formes différentes de HA et NA pour les virus A. La grippe aviaire sévit sous deux formes. Certaines souches virales sont très hautement pathogènes : elles disséminent rapidement et donnent des formes graves de la maladie ayant une mortalité élevée, qu'on appelle aussi peste aviaire. D'autres souches donnent des infections cliniquement moins évidentes, paucisymptomatiques voire asymptomatiques, mais néanmoins hautement contagieuses. La pathogénicité dépend des propriétés génétiques du virus et peut donc changer dans le temps au gré des variations génétiques ; elle paraît également dépendre des conditions environnementales et peut être exacerbée, en particulier, par les conditions d'élevage industriel.

À partir du réservoir aviaire, les virus grippaux ont infecté les mammifères, en particulier, les porcs et les hommes, et se sont progressivement adaptés à leurs hôtes chez lesquels ils provoquent des maladies contagieuses ayant surtout des manifestations et une transmission respiratoires : grippe porcine, grippe humaine. La grippe évolue par épidémies dont la survenue dépend du type viral, des propriétés antigéniques du sous-type en circulation, de l'immunité déjà existante de la population cible et d'une certaine saisonnalité. La grippe porcine est ainsi principalement due à des souches de type A (ont été observées des épidémies à virus A/H1N1, A/H1N2, A/H3N2 et A/H3N1), donnant une maladie respiratoire très contagieuse mais en général peu grave, qui sévit toute l'année avec une recrudescence à l'automne et en hiver. La grippe humaine est due à des virus de type A (seuls trois sous-types ont été décrits : A/H1N1, A/H2N2, A/H3N2), de type B qui provoquent des infections en général moins sévères que les types A et de type C, moins bien connus, qui infectent aussi les animaux domestiques (chats, chiens). Dans les pays tempérés, les épidémies de grippe humaine sont saisonnières avec une prédominance hivernale très marquée.

Dans chaque écosystème, et en particulier chez l'homme, les virus grippaux évoluent sur le plan génétique et cette variabilité génétique est le moteur de la survenue des épidémies. La survenue de mutations ponctuelles entraîne une dérive ou glissement antigénique (*drift*) des souches virales, source des épidémies saisonnières,

qui concerne les virus A, B et C. Les nouveaux variants échappent en partie à l'immunité déjà présente dans la population et vont progressivement remplacer les anciens virus encore en circulation, imposant une révision annuelle de la composition antigénique des vaccins antigrippaux humains. Seuls les virus de type A peuvent être l'objet d'un remaniement génétique beaucoup plus important dénommé cassure ou saut antigénique (*shift*). Il y a alors un changement radical des propriétés antigéniques d'une des glycoprotéines de surface, HA ou NA. La population générale n'a aucune immunité contre ce nouveau virus qui se répand très rapidement et supprime tous les virus saisonniers présents : le résultat en est une épidémie mondiale à développement rapide, une pandémie. Les cassures sont le résultat de réassortiments génétiques donnant des virus recombinants nouveaux ou de l'introduction directe d'un virus grippal d'une autre espèce animale ayant acquis brusquement la capacité d'infecter l'être humain et de se transmettre efficacement de façon interhumaine. Il faut noter le rôle favorisant de l'infection porcine qui peut être provoquée de façon concomitante par des virus humains et des virus aviaires, constituant un « creuset » tout à fait propice à la survenue de réassortiments. Au cours du xx siècle, quatre pandémies grippales ont été identifiées : la grippe espagnole de 1918 due à un virus A/H1N1 d'origine aviaire ; la grippe asiatique de 1957 due à un virus A/H2N2 résultat d'un réassortiment tout comme la grippe de Hong Kong de 1968 due à un virus A/H3N2 ; la grippe russe de 1977 due à la résurgence d'un virus A/H1N1 de la fin des années 1950. Passée la phase pandémique, chacun de ces virus est devenu un virus saisonnier évoluant progressivement par dérive antigénique. Au début du xx siècle, les trois principaux virus grippaux saisonniers circulants étaient A/H1N1, A/H3N2 et un type B.

Description de deux émergences grippales récentes

Une émergence d'avenir incertain : la grippe aviaire A/H5N1

En 1997, est apparue à Hong Kong la grippe dite du poulet, une épizootie due à un virus aviaire A/H5N1 hautement pathogène. Elle a été à l'origine de 18 cas d'infection humaine dont six mortels. L'abattage de plusieurs millions de poulets a permis de circonscire cette épidémie. Cependant, le virus s'est maintenu, tout en évoluant comme attendu sur le plan génétique, dans les communautés d'oiseaux sauvages, dont certains migrateurs, et dans les élevages avicoles. En 2004, le virus est réapparu de façon intense dans le Sud-Est asiatique, au Vietnam et en Thaïlande. Il s'est ensuite répandu massivement à travers le monde grâce à la fois au commerce des volailles et aux migrations des oiseaux sauvages, touchant successivement la Chine, l'Asie centrale, le Moyen-Orient, l'Europe, l'Afrique, l'Amérique. Cette expansion a été facilitée par plusieurs propriétés du virus : il est relativement résistant dans le milieu extérieur ; il est excrété en très grande quantité par les oiseaux infectés dans le tractus respiratoire mais aussi dans le tractus digestif donnant lieu à une transmission directe mais aussi indirecte par les plumes, les déjections, les eaux contaminées ; il provoque des infec-

Tableau 2 Évolution du nombre de cas de grippe A/H1N1 2009 au cours du temps (source OMS).

Date (Année 2009)	Nombre de cas confirmés ^a							
	Mexique	États-Unis	Royaume-Uni	Espagne	France	Italie	Chili	Australie
24 avril	18 (854 ^b)	7	—	—	—	—	—	—
26 avril	18	20	—	—	—	—	—	—
28 avril	26	64	2	2	—	—	—	—
1 ^{er} mai	156	109	8	13	—	—	—	—
8 mai	1,112	896	32	81	5	5	—	1
15 mai	2,446	4,298	71	100	14	9	—	1
1 ^{er} juin	5,029	8,975	229	178	24	29	250	297
15 juin	6,241	17,855	1,226	488	80	67	1,694	1,823
1 ^{er} juillet	8,690	27,717	6,538	717	277	123	6,211	4,090
13 juillet	11,699	37,246	9,734	1,034	455	180	9,549	8,337

^a Cas de grippe A/H1N1v confirmés par diagnostic virologique. Avec l'augmentation du nombre de cas, le recours aux tests virologiques a notablement diminué, de façon variable selon les pays.

^b Nombre initial établi d'après des critères cliniques.

tions asymptomatiques chez certaines espèces d'oiseaux, telles le canard colvert, qui sont alors de bons vecteurs de l'infection alors qu'il est très pathogène pour d'autres espèces [7]. Lorsqu'il infecte des sujets humains en contact étroit avec les élevages de volailles, il manifeste là-aussi un très fort pouvoir pathogène en provoquant une maladie respiratoire (et parfois digestive), mortelle dans plus de 50% des cas : en juin 2010, on dénombrait 499 cas cumulés d'infections humaines avec 295 décès depuis 2003. Jusqu'à présent, la transmissibilité interhumaine du virus, condition indispensable pour le développement d'une pandémie humaine, n'a jamais été formellement démontrée, malgré plusieurs publications ou communiqués alarmistes. Évidemment, alimentée par le souvenir de la grippe espagnole de 1918 et de ses dizaines de millions de morts, la crainte est grande que cette propriété ne soit finalement acquise à la faveur de mutations ou d'un réassortiment avec un virus grippal humain lors d'une infection mixte chez l'homme, ou chez un hôte intermédiaire tel que le porc. Cette crainte a suscité des plans préventifs de lutte contre la possible future pandémie A/H5N1, incluant la rédaction et diffusion de très nombreux documents de gestion de crise sanitaire, le stockage en masse d'oseltamivir et le développement d'un vaccin prototype. Cependant, à ce jour et fort heureusement, aucun signe n'indique qu'une pandémie, voire seulement une poussée épidémique localisée à une région du globe, soit en cours de survenue. Hormis sa grande pathogénicité chez l'homme et l'intensité de l'épizootie chez les oiseaux, la grippe A/H5N1 a donc actuellement le même statut en termes d'émergence que les gripes A/H7N3, A/H7N7 et A/H9N2 qui, au cours des dernières années, ont aussi touché l'homme à partir d'oiseaux infectés.

Une émergence réussie : la grippe pandémique A/H1N1 2009

En 2009, la pandémie grippale tant redoutée est arrivée mais venant non pas des oiseaux et de l'Asie comme on le craignait, mais des porcs et du continent américain. La grippe porcine avait jusque-là fait peu d'incursions chez

l'homme. Les infections humaines par les virus grippaux porcins étaient très peu fréquentes et, en général, peu symptomatiques [8]. L'épisode le plus connu était une épidémie due à un virus A/H1N1 survenue en 1976 à Fort-Dix aux États-Unis. Sa célébrité tenait moins à l'intensité de cette épidémie (quelques centaines de cas, un seul décès) qu'à l'organisation en urgence d'une campagne de vaccination qui a concerné 40 millions d'Américains et a été accusée de nombreux effets secondaires, un fâcheux précédent au moins en termes de communication [9].

Le 24 avril 2009, l'OMS lançait un message d'alerte concernant plusieurs cas humains de grippe A/H1N1 d'origine porcine aux États-Unis (cinq en Californie et deux au Texas). Cette alerte avait été précédée par plusieurs centaines de cas au Mexique, apparus depuis la mi-mars, dus au même virus et dont le nombre était en augmentation très rapide [10,11]. Cette vague de cas survenus au Mexique était d'emblée inquiétante car les sujets atteints étaient jeunes, les cas de pneumopathies graves fréquents et la mortalité beaucoup plus élevée que dans le cas de la grippe saisonnière : 59 décès ont été déclarés sur 854 cas de pneumopathie, soit une mortalité de 7%. Il a été montré rapidement que le virus responsable A/H1N1 résultait d'un triple réassortiment entre souches porcines américaines et européennes, elles-mêmes porteuses de gènes d'origine aviaire et humaine [12–14]. Plusieurs noms lui ont été donnés dont A/H1N1v et dernièrement A/H1N1 2009 (dénomination qui sera utilisée ici). Les premières données sérologiques obtenues avec des échantillons préépidémiques ont montré un certain degré de réactivité croisée vis-à-vis de A/H1N1 2009 chez les adultes et non chez les jeunes enfants [15,16]. Ce résultat qui pouvait traduire une infection antérieure ou une immunisation vaccinale avec un virus proche, impliquait peut-être un certain degré de protection croisée chez les personnes les plus âgées, hypothèse en partie validée par les faits. Des tests diagnostiques spécifiques du nouveau virus, fondés sur la PCR en temps réel, ont été rapidement mis au point et appliqués, permettant de reconnaître sans ambiguïté l'infection et suivre son évolution [17–19]. L'infection par le nouveau virus s'est rapidement étendue

en Amérique du Nord et Centrale, en Europe de l'Ouest, puis à l'ensemble de la planète, avec une explosion du nombre de cas dans l'hémisphère sud où commençait l'hiver austral (Tableau 2) [20–22]. La cotation des phases pré-pandémiques et pandémiques de l'OMS est ainsi passée de quatre (transmission interhumaine avérée) le 27 avril, à cinq (transmission interhumaine avérée dans deux pays distincts au moins) le 28 avril, puis à six (pandémie avérée, avec une épidémie due au même virus dans au moins deux continents) le 11 juin, moment où la notification précise du nombre de cas a été suspendue. Cette expansion mondiale a été suivie de vagues épidémiques dans les pays de l'hémisphère nord jusqu'à la fin de l'année 2009 [21,23]. La fin de la pandémie a été annoncée le 11 août 2010. Il est très probable que ce virus, maintenant bien adapté à l'espèce humaine, va être à l'origine d'épidémies saisonnières, évoluer sur le plan génétique et infecter d'autres communautés animales, dont le porc, un « retour » quelque peu paradoxal mais habituel pour les virus grippaux (les virus A/H1N1 porcins actuels sont les lointains descendants du virus humain pandémique de 1918).

Il faut éliminer tout doute concernant la nature de l'infection grippale à virus A/H1N1 qui a été observée en 2009. Malgré les déclarations lénifiantes de certains et les interférences avec les contraintes sociopolitiques dans la classification de cette épidémie, il s'agit sans risque d'erreur d'une pandémie liée à une émergence virale : nouveau virus humain issu d'un réassortiment chez l'animal, expansion rapide et planétaire, quasi-disparition de la circulation des sous-types viraux saisonniers, absence d'immunité spécifique dans la population générale vis-à-vis du nouvel agent.

Une bonne nouvelle a été que ce virus était beaucoup moins pathogène qu'on ne le craignait initialement : les données de l'OMS au 1^{er} août 2010 rapportent, au niveau mondial, 18 449 décès à mettre en perspective avec les centaines de millions de personnes infectées. Pour la France, on estime qu'entre 7,7 et 14,7 millions de personnes (entre 13 et 24 % de la population métropolitaine) ont été infectées pour un nombre de décès de 312, un taux de mortalité très inférieur à celui de la grippe saisonnière (estimé de 0,1 à 0,3 %) [24]. La mortalité beaucoup plus élevée de la grippe A/H1N1 2009 observée initialement au Mexique reste donc pour l'heure inexpliquée. Il faut reconnaître que l'infection dans son ensemble et les formes graves, en particulier, ont concerné majoritairement les personnes de moins de 65 ans, un profil général différent de celui des gripes saisonnières qui explique sans doute la moindre morbidité et la moindre létalité observées. Autre bonne nouvelle, les variations génétiques du virus pendant cette période ont été mineures, ne provoquant ni exacerbation du pouvoir pathogène, ni augmentation de la résistance à l'oseltamivir, ni échappement à la réponse immune induite par la vaccination spécifique.

Gestion française de la pandémie grippale 2009

Organisation de la réponse à la pandémie

Si les échanges de connaissances médicales et scientifiques ont bien fonctionné durant la pandémie, on peut

regretter que le monde politique n'ait pas proposé une solution concertée internationale pour la prise en charge sanitaire et sociale de cette infection initialement très préoccupante. Confronté à la menace pandémique, le gouvernement français disposait déjà, à la fin d'avril 2009, d'un plan de prévention et de prise en charge construit à partir de l'expérience de la grippe saisonnière et, surtout, de la conception d'une stratégie de lutte contre la grippe aviaire A/H5N1 élaborée en 2005 [25]. La cible, modélisée par l'Institut national de veille sanitaire (InVS) était une pandémie grippale de grande amplitude et de haute gravité : neuf à 21 millions de malades, 91 000 à 212 000 décès, 500 000 à un million d'hospitalisations, la pandémie évoluant en une ou deux phases d'une dizaine de semaines chacune. La stratégie prioritaire était de freiner autant que possible la diffusion du virus tout en prenant en charge de façon optimale les malades et en ne fermant pas les frontières, stratégie à moduler en deux étapes en fonction du développement de l'épidémie. La stratégie de freinage (dite « stratégie sanitaire I »), en phase 5, devait permettre de gagner plusieurs semaines avant l'arrivée du pic pandémique, d'étaler dans le temps ce pic et de réduire immédiatement le nombre de malades et de décès. En phase 6, elle laissait la place à une stratégie de réponse à la pandémie (dite « stratégie sanitaire II ») fondée sur un traitement ambulatoire des patients, la promotion de l'hygiène et de la protection individuelle pour ralentir la diffusion du virus, une surveillance épidémiologique générale.

Mise en place fin avril 2009, la stratégie de freinage pré-pandémique visait avant tout à une prise en charge aussi précoce que possible des personnes infectées après leur entrée sur le territoire français :

- prise en charge par le Samu après le signalement initial ;
- identification comme cas possible par l'InVS sur l'association d'un syndrome respiratoire aigu brutal et d'un séjour dans un pays où sévissait A/H1N1 2009 (initialement le Mexique et les États-Unis) ;
- hospitalisation dans un service de maladies infectieuses au sein d'une structure d'isolement ;
- prélèvement nasopharyngé ;
- diagnostic virologique spécifique ;
- traitement par l'oseltamivir si ce diagnostic était positif, traitement éventuellement étendu aux sujets en contact étroit avec le malade mais avec une distribution exclusivement hospitalière du médicament ;
- arrêt de la prise en charge spécifique si le diagnostic était négatif ou après que l'efficacité du traitement eût été vérifiée cliniquement ou virologiquement.

Avec la volonté d'un confinement maximal des sources possibles de virus, l'acheminement du prélèvement vers le laboratoire de virologie devait se faire dans un triple emballage sécurisé, y compris au sein de l'hôpital et les examens virologiques devaient être effectués dans un laboratoire de sécurité dans des conditions BSL3 (L3 ou P3). Pour compléter le dispositif, du fait du caractère nouveau du virus grippal, le diagnostic positif de l'infection effectuée dans un laboratoire hospitalier référent de premier niveau était à confirmer par le Centre national de référence (CNR) avant que ce résultat ne fût comptabilisé par l'InVS dans le cadre

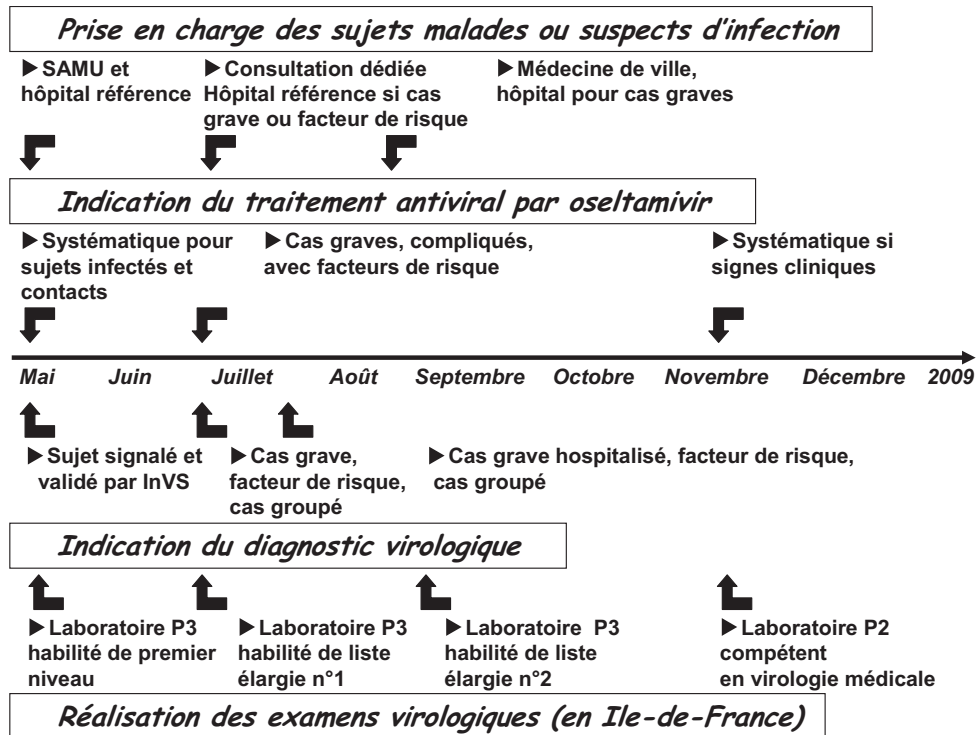


Figure 2 Évolution de la prise en charge clinique et biologique au cours de la pandémie grippale 2009 en France. Pour chaque rubrique, sont indiquées, au-dessus (prise en charge clinique) ou au-dessous (prise en charge virologique), les différentes modalités de prise en charge dans l'ordre de leur entrée en vigueur. Les flèches noires verticales indiquent la date approximative de cette entrée en vigueur par rapport à l'échelle de temps mentionnée au centre de la figure.

de la surveillance de l'épidémie et transmis à l'ensemble des organismes impliqués dans l'exécution du plan.

Cette stratégie a été ensuite modifiée et allégée, permettant d'affirmer l'infection dès le diagnostic effectué dans le laboratoire hospitalier référent, d'élargir le nombre de laboratoires de virologie habilités à effectuer le diagnostic, d'autoriser la prise en charge des malades dans des consultations hospitalières dédiées, puis en médecine ambulatoire, d'accéder plus facilement à un traitement préventif ou curatif par l'oseltamivir (Fig. 2). Parallèlement, les mesures d'hygiène communautaire ont été promues par voie de presse et les services hospitaliers ont optimisé la prise en charge des formes gravissimes de grippe, notamment par le développement de l'oxygénation extracorporelle. Enfin, un plan de vaccination universelle spécifique contre le virus A/H1N1 2009, incluant aussi la vaccination contre la grippe saisonnière, a été mis en application dès la rentrée 2010.

Succès et limites de la stratégie de lutte antigrippale

Les premières semaines de lutte contre la pandémie, en mai et juin 2009, ont confirmé le bon degré de préparation, de motivation et d'organisation des structures hospitalières médicales, biologiques, sociales et administratives engagées dans cette lutte. L'activation du plan grippe a constitué un exercice en temps réel sur la gestion d'une alerte prépan-

démique et a été, de ce point de vue, un succès. Les équipes se sont engagées massivement et se sont adaptées rapidement à l'évolution elle-aussi très rapide des connaissances sur le virus A/H1N1 2009. La mise en œuvre de la PCR en temps réel spécifique de A/H1N1 2009 permettait aussi en théorie de donner aux cliniciens et aux autorités de pilotage du plan grippe une vision correcte de la pénétration du virus en France, de surveiller l'évolution génétique du nouveau virus à travers l'expertise des CNR et de programmer l'agenda de la vaccination.

Les limites de cette stratégie sont, cependant, assez vite apparues. Outre la fatigue croissante des équipes impliquées, plusieurs facteurs ont contribué à remettre en doute la pertinence de la stratégie de freinage et des coûts ainsi engendrés : la gravité clinique de l'infection moins grande que prévue, l'extension épidémique inexorable sur le plan international, l'attitude pragmatique des pays anglosaxons qui sont revenus assez vite à des principes de surveillance et de prise en charge proches de ceux d'une grippe saisonnière. Par ailleurs, l'espoir d'échapper durablement à la pandémie A/H1N1 2009 laissait un peu incrédules nombre de spécialistes en France, même si notre pays est ainsi resté officiellement en phase 5A (prépanémique) jusqu'en décembre 2009 ! L'absence de coordination européenne s'est largement fait sentir tout comme la complexité du plan de lutte français et la multitude de ses intervenants. La gestion préférentiellement hospitalière de l'alerte sanitaire s'est associée à un manque d'information vis-à-vis des médecins généralistes et de la population géné-

rale, à un moment où cette information devenait de plus en plus difficile à transmettre. Les contradictions et les incohérences qui se sont progressivement introduites dans les indications des examens virologiques et dans l'utilisation de l'oseltamivir ont culminé avec l'organisation de la campagne vaccinale et la multitude de questions qu'elle a suscitées. Cette opération était en soi une gageure, du fait de son ampleur dans un délai aussi court. D'autres éléments sont venus compromettre encore davantage son exécution et renforcer les suspicions : existence de deux formes de vaccin avec et sans adjuvant, conditionnement multidoses, création de centres dédiés, absence de recours à la médecine de ville. Certaines informations essentielles ont manqué, telles que la fréquence des infections pauci- ou asymptomatiques dans la population française, faute d'un nombre suffisant de laboratoires habilités à en faire le diagnostic virologique. Or, ce diagnostic virologique s'est révélé parfaitement pertinent pour suivre l'évolution de l'épidémie à A/H1N1 2009, récusant l'existence d'une poussée en septembre (il s'agissait d'autres virus respiratoires, *Rhinovirus* en particulier!), établissant le pic à la fin d'octobre et annonçant le reflux dès la fin novembre, contrairement aux prédictions des modèles théoriques [24].

Mieux gérer les émergences virales du futur ?

Les enseignements que l'on peut tirer de l'observation des émergences virales passées et, tout particulièrement de la récente pandémie A/H1N1 2009, sont multiples. Le premier serait probablement de reconnaître que, malgré les progrès décisifs de nos connaissances en virologie et en épidémiologie, les émergences virales restent pour l'essentiel imprévisibles, même si elles sont inévitables. La grippe en fournit un exemple particulièrement édifiant.

L'ignorance ne doit, cependant, pas conduire à faire n'importe quoi et appliquer un principe de précaution mal assimilé qui ferait abstraction des rapports coût-bénéfice et risque-bénéfice des interventions prévues, paramètres en général évaluables en toutes circonstances. Il ne faut donc pas hésiter à promouvoir des mesures générales éprouvées, applicables systématiquement et non pas de façon opportuniste, même si elles sont triviales :

- les mesures d'hygiène générale concernant les pratiques communautaires, le lavage des mains, les protections individuelles car elles sont efficaces contre toutes les maladies infectieuses ; plusieurs collègues ont ainsi observé que le nettoyage des mains avec les solutions hydro-alcooliques pendant la pandémie grippale a entraîné un recul spectaculaire des cas de... gastro-entérites virales ;
- la recherche et le partage des connaissances sur les virus, leurs propriétés structurales, fonctionnelles, épidémiologiques ainsi que les méthodes pour les détecter et les molécules pour les inhiber ; la caractérisation rapide du virus A/H1N1 2009 qui a rendu immédiatement possible son diagnostic et son traitement n'a été possible que parce qu'il existait un immense fond de données et pratiques disponibles. Alors que la fin de la pandémie vient d'être annoncée et que tout un chacun insiste sur la faible pathogénicité du virus A/H1N1 2009, il faut impérative-

ment continuer à l'étudier, notamment en ce qui concerne sa dynamique évolutive chez l'homme et dans le monde animal ainsi que l'immunité de la population vis-à-vis de lui ;

- la mise au point de plans de gestion des émergences virales, si possible au niveau européen, en y intégrant trois dimensions indispensables : la capacité à évoluer rapidement en fonction des données du terrain, y compris dans le sens d'une simplification (adaptabilité) ; la capacité à être transmis rapidement à toutes les composantes de la société (communication) ; la capacité à être compris de façon univoque par tous les auditeurs (clarté sémantique) ; en particulier, il faudrait clairement définir les termes d'épidémie et de pandémie (infection ou maladie?) maintenant que l'on dispose d'outils diagnostiques performants, et s'interroger, avec les spécialistes des sciences humaines et sociales, sur les attendus de nos sociétés confrontées aux risques viraux.

Conclusions

La réponse à la question du titre de cet article est incontestablement positive. Malgré sa complexité, la grippe reste un modèle remarquable tant théorique que pratique pour la compréhension des émergences virales. L'analyse des émergences grippales des dernières décennies confirme leur caractère imprévisible tout comme leur survenue inéluctable. Il faut souligner encore une fois le risque majeur qu'elles représentent pour la santé humaine et animale, et partant pour l'organisation sociale et économique. Si la référence obligée à la pandémie de grippe espagnole de 1918 peut lasser à la longue, considérer que la pandémie « bénigne » de 2009 (tout de même, au moins 18 449 décès et des formes d'une gravité inhabituelle chez des sujets jeunes!) est représentative des alertes sanitaires à venir serait une erreur d'appréciation. La lutte contre les émergences virales exclut la désinvolture mais ne doit pas céder non plus à la facilité d'un principe de précaution inflationniste et irresponsable que nos sociétés humaines ne peuvent matériellement se permettre. L'analyse scientifique rigoureuse, la promotion des principes de base de la lutte contre les maladies infectieuses, la coopération internationale sont autant de pistes sérieuses pour essayer de maîtriser les futures émergences virales et faire mentir un peu Charles Nicolle quand il écrivait « Il aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine... ».

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des équipes des services de virologie médicale, de maladies infectieuses, de réanimation et d'accueil des urgences des hôpitaux franciliens ainsi que les CNR, les Samu d'Île-de-France, les équipes administratives de ces hôpitaux et du siège de l'Assistance

publique—Hôpitaux de Paris pour leur collaboration exemplaire dans la lutte contre la pandémie A/H1N1 2009.

Références

- [1] Vabret A. Emergence and species barriers. *Med Mal Infect* 2004;34:506–13.
- [2] Chastel C. Émergences virales chez l'homme et réussite émergentielle. *Virologie* 2000;4:273–9.
- [3] Etienne L, Peeters M. Origine du VIH : une réussite émergentielle. *Virologie* 2010;14:171–84.
- [4] Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Human *Coronaviruses*. *Pathol Biol (Paris)* 2009;57:149–60.
- [5] Wild TF. *Henipaviruses*: a new family of emerging *Paramyxoviruses*. *Pathol Biol (Paris)* 2009;57:188–96.
- [6] Hannoun C. La petite histoire du virus grippal H1N1 : de 1918 à 2009. *Bull Soc Fr Microbiol* 2010;25:9–20.
- [7] de Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2–13.
- [8] Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balish A, Xu X, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005–2009. *N Engl J Med* 2009;360:2616–25.
- [9] Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. "Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, guillain-barre syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis* 2009;200:321–8.
- [10] Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674–9.
- [11] Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680–9.
- [12] Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197–201.
- [13] Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–15.
- [14] Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:115–9.
- [15] Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:521–4.
- [16] Garcia-Garcia L, Valdespino-Gomez JL, Lazcano-Ponce E, Jimenez-Corona A, Higuera-Iglesias A, Cruz-Hervert P, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009;339:b3928.
- [17] Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) Virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:728–9.
- [18] Crawford JM, Stallone R, Zhang F, Gerolimatos M, Korologos DD, Sweetapple C, et al. Laboratory surge response to pandemic (H1N1) 2009 outbreak, New York City metropolitan area, USA. *Emerg Infect Dis* 2010;16:8–13.
- [19] Boutolleau D, Houhou N, Deback C, Agut H, Brun-Vezinet F. Detection of pandemic (H1N1) 2009 virus in patients treated with oseltamivir. *Emerg Infect Dis* 2010;16:351–2.
- [20] D'Ortenzio E, Renault P, Jaffar-Bandjee MC, Gauzere BA, Lagrange-Xelot M, Fouillet A, et al. A review of the dynamics and severity of the pandemic A(H1N1) influenza virus on Reunion island, 2009. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:309–16.
- [21] Page de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) pour la grippe A/H1N1 v. (Accessed at <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/fr/index.html> on 30 December 2009).
- [22] Page de l'Institut national de veille sanitaire. (Accessed at <http://www.invs.sante.fr/> on 29 December 2009).
- [23] Page de l'European Centre for Disease Prevention and Control. (Accessed at http://www.ecdc.europa.eu/en/Health_topics/novel_influenza_virus/2009_Outbreak/ on 10 December 2009).
- [24] Vaux S, Brouard C, Fuhrman C, Turbelin C, Cohen C, Valette M, et al. Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1) 2009 en France métropolitaine, 2009–2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2010;24-25-26:259–64.
- [25] Page du Site Interministériel traitant des menaces pandémiques virales. (Accessed at <http://www.pandemie-grippale.gouv.fr/> on 6 June 2009).