

UNIVERSITE PARIS 13
« UFR DES LETTRES, SCIENCES DE L'HOMME ET DES SOCIETES »

N° attribué par la bibliothèque

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS 13

Discipline : Histoire

Présentée et soutenue publiquement

par

Ana Isabel ARANZAZU

27 mars 2015

Titre :

***LE RESEAU DE SURVEILLANCE DE LA GRIPPE DE L'OMS : CIRCULATION,
INNOVATION ET SANTE PUBLIQUE***

Directeurs de thèse :

Madame Elisabeth BELMAS
Monsieur Maurice CASSIER
Monsieur Patrice BOURDELAIS

JURY

Madame Marie JAISSON (présidente du jury)
Monsieur Christian BONAHE (rapporteur et examinateur)
Monsieur Michel GROSSETTI (rapporteur et examinateur)
Monsieur Joël COSTE (examinateur)
Monsieur Frédéric KECK (examinateur)

LE RESEAU DE SURVEILLANCE DE LA GRIPPE DE L'OMS :
CIRCULATION, INNOVATION ET SANTE PUBLIQUE

RÉSUMÉ

La présente thèse se propose de construire l'histoire du réseau mondial de surveillance de la grippe de l'OMS entre 1947 et 1997. Ce dispositif de santé publique internationale est responsable de la surveillance permanente des mutations du virus grippal et du transfert des souches à l'industrie pharmaceutique pour la production des vaccins. Cette histoire étudie les diverses stratégies employées par l'OMS visant à assurer la constitution et la globalisation du réseau grippe : le développement, la standardisation et la diffusion des techniques de laboratoire et des méthodes de surveillance épidémiologique ; la production et la distribution gratuite des réactifs ; la certification et la diffusion des informations scientifiques et épidémiologiques sur la grippe ; la mise au point des normes de régulation de la circulation et du partage des souches, des informations épidémiologiques et des techniques à l'intérieur comme à l'extérieur du réseau de surveillance de la grippe. Cette analyse aborde aussi les relations entre science, économie et politique internationale impliquées dans la création et dans l'extension de ce programme. Par ailleurs, cette histoire examine les défis posés par la globalisation du système de surveillance de la grippe, notamment les difficultés rencontrées par les pays en développement, non producteurs du vaccin antigrippal, pour collaborer à la surveillance de la grippe. Le présent travail analyse l'implication de l'OMS dans la régulation de la production et du contrôle du vaccin antigrippal ainsi que les relations établies par l'OMS avec les industriels producteurs de ce vaccin.

TITRE en anglais : WHO influenza surveillance network : sharing, innovation and public health

RÉSUMÉ en anglais

This dissertation traces the history of the WHO global influenza surveillance network between 1947 and 1997. This international public health system is responsible for the continuous monitoring of influenza virus mutations and the transfer of strains to the pharmaceutical industry for the production of vaccines. This story explores the various strategies employed by WHO in order to ensure the constitution and the globalization of the influenza network: development, standardization and dissemination of laboratory techniques and epidemiological surveillance methods; production and free distribution of reagents; certification and dissemination of scientific and epidemiological information on influenza; development of regulatory standards concerning the circulation and sharing of strains, epidemiological information and knowledge inside and outside of the influenza surveillance network. This analysis addresses the relationship between science, economics and international politics involved in the creation and the growth of this program. Furthermore, this story examines the challenges posed by the globalization of the influenza surveillance system, including the difficulties faced by developing countries – not producing influenza vaccine – to collaborate in the influenza surveillance. The involvement of WHO into the regulation of the production and the control of influenza vaccine and the relationship established by WHO with the industries producing the vaccine is also considered in the present study.

DISCIPLINE: Histoire

MOTS-CLÉS: grippe, OMS, santé publique, circulation, innovation, globalisation

INTITULE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE: CRES-PLYADE, Université Paris

13 – CERMES 3, Campus Villejuif.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	9
1. Problématique.....	9
2. Littérature sur le programme de la grippe de l'OMS.....	19
3. Sources.....	23
4. Sur la mise en place de l'OMS.....	26
5. Délimitation des problématiques.....	29
PREMIERE PARTIE.....	31
1.1 La construction d'un programme de surveillance de la grippe sous l'égide de l'OMS.....	34
1.1.1 La recherche sur la grippe avant la création de l'OMS.....	34
1.1.2 La mise en place du programme de la grippe de l'OMS.....	50
1.1.3 Les deux centres internationaux du programme de la grippe.....	56
1.2 L'autorité partagée au programme de la grippe de l'OMS.....	65
1.2.1 Les comités d'experts de la grippe.....	65
1.2.2 Les vaccins contre la grippe des deux côtés de l'Atlantique.....	72
1.2.3 Les divergences entre les experts de la grippe aux Etats-Unis: de New York à Montgomery.....	81
1.3 La construction d'un programme de collaboration internationale pour la surveillance de la grippe.....	87
1.3.1 Les stratégies de l'OMS en faveur de la surveillance de la grippe.....	88
1.3.2 La constitutions d'un réseau international de laboratoires pour la surveillance de la grippe.....	99
1.3.3 La mise en place des centres nationaux de la grippe dans le contexte de la guerre froide.....	111
Conclusion de la première partie.....	118
DEUXIEME PARTIE.....	123
2.1 Les pandémies grippales de 1957 et 1968 et la redéfinition du programme de la grippe de l'OMS.....	128
2.1.1 Le programme de la grippe et la pandémie de 1957.....	133
2.1.2 Le programme de la grippe de l'OMS et la pandémie de 1968.....	141
2.1.3 La redéfinition des objectifs du programme de la grippe.....	148
2.2 La globalisation du système de surveillance de la grippe.....	152
2.2.1 L'extension du programme de la grippe aux pays en développement.....	152
2.2.2 Les enjeux de globalisation de la surveillance de la grippe.....	171
2.2.3 La mise en place d'autres systèmes de surveillance à l'exemple du programme de la grippe.....	193
2.3 Le CDC d'Atlanta et le contrôle international de la grippe.....	218
2.3.1 Modifier la dénomination du centre collaborateur du CDC d'Atlanta et les normes de circulation dans le réseau de la grippe de l'OMS.....	221
2.3.2 Le plan du CDC d'Atlanta pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine.....	227
2.3.3 La collaboration du CDC avec l'URSS et les pays de l'Europe de l'est.....	236
Conclusion de la deuxième partie.....	243
TROISIEME PARTIE.....	247
3.1 La sélection des souches pour la production du vaccin grippal.....	249
3.1.1 La mise en place d'un centre mondial à Genève : le Directeur Général recadre les objectifs du programme de la grippe.....	249

3.1.2 Renouveler les souches du vaccin : deux théories opposées.....	254
3.1.3 La réunion annuelle pour le choix des souches pour la production du vaccin.....	261
3.2 L'OMS, l'industrie pharmaceutique et le vaccin grippal.....	276
3.2.1 Les efforts pour standardiser un vaccin changeant	276
3.2.2 Les fabricants du vaccin grippal: nouveaux partenaires du programme de la grippe	289
3.2.3 Les fabricants des médicaments antiviraux participent au programme de la grippe	300
3.3 La production du vaccin antigrippal en France : un exemple de la circulation et de l'appropriation de la régulation du vaccin grippe formulée par l'OMS.....	306
3.3.1 Le développement d'un vaccin expérimental au Laboratoire de la grippe de l'Institut Pasteur	307
3.3.2 Le début de l'industrialisation du vaccin grippal	313
3.3.3 La production industrielle du vaccin grippal.....	322
Conclusion de la troisieme partie	331
 CONCLUSION	 335
 SOURCES, SOURCES IMPRIMÉES ET BIBLIOGRAPHIE.....	 353
1. Sources	353
2. Sources imprimées	359
3. Bibliographie.....	369
 ANNEXES	 377
1. Chercheurs sur la grippe (avant la creaction de l'OMS), 1933-1947	377
2. Aspects administratifs du programme de la grippe de l'OMS, 1947-1957.....	379
3. Aspects administratifs du programme de la grippe de l'OMS, 1957-1997.....	383
4. Elements Budgetaires du programme de la grippe de l'OMS.....	393
5. Documents officiels du programme de la grippe de l'OMS	396

INTRODUCTION

1. PROBLEMATIQUE

Le programme de surveillance la grippe de l'OMS est actuellement composé d'un réseau international de 141 laboratoires installés dans 111 pays, de 6 centres collaborateurs, de 4 laboratoires de régulation et de la coordination du programme de la grippe au siège de l'OMS à Genève¹. Les laboratoires du réseau sont responsables de l'isolement des nouvelles mutations du virus et de la collecte des informations épidémiologiques associées à la grippe. Cette surveillance permanente est nécessaire en raison des transformations imprévisibles du virus. En effet, le virus de la grippe qui mute constamment, génère des épidémies dans les cas de glissements antigéniques ou mutations mineures (antigenic drift) et provoque des pandémies dans les cas de mutations majeures ou cassures antigéniques (antigenic shift). La variabilité permanente du virus oblige à renouveler tous les ans les souches utilisées pour la fabrication des vaccins. Avant chaque saison épidémique, l'OMS recommande aux industriels les souches pour la composition des vaccins. Depuis 1997, le système de surveillance de la grippe a également participé au développement des vaccins contre une éventuelle pandémie de grippe aviaire (H5N1). A cette date, aucune preuve de la transmission d'homme à homme n'ayant été apportée, l'alerte a été maintenue car le virus montrait une forte virulence. Après la réémergence du virus responsable de la grippe aviaire chez les humains en 2003, plusieurs programmes ont été engagés afin de soutenir le développement des nouveaux vaccins et d'accroître la capacité de production des vaccins.

Cette thèse se propose d'aborder l'histoire du système mondial de surveillance de la grippe de l'OMS, en tant que dispositif de santé publique internationale établi afin de réduire les conséquences des épidémies ou des pandémies grippales, concernant la mortalité, la morbidité et les pertes économiques. Ce système de surveillance fonctionne à partir d'une économie

¹ La dénomination du programme de la grippe de l'OMS et de son réseau de laboratoires a changé à plusieurs reprises. Initialement, ce dispositif de santé publique a été appelé « Programme de la grippe de l'OMS » (WHO Influenza Programme). Au cours des années suivantes, l'ensemble des laboratoires a été nommé indifféremment « Système mondial de centres de la grippe de l'OMS » (The World System of Influenza Centres) ou « Réseau de centres de la grippe du programme de la grippe de l'OMS » (Network of Influenza Centres). A partir 1978, le programme a pris le nom de « Réseau de surveillance de la grippe de l'OMS ». Par la suite, le terme *mondial* a été ajouté au réseau et au programme. Ils sont ainsi devenus : « Réseau mondial de la grippe de l'OMS » (GISN : WHO Global Influenza Surveillance Network) et « Programme mondial de la grippe » (GIP : Global Influenza Programme). En 2011, l'Assemblée mondiale de la santé a changé à nouveau de ce dispositif, remplaçant le terme réseau par celui de système et ajoutant la fonction de contrôle. L'appellation complète actuelle est : « Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte de l'OMS » (GISRN : WHO Global Influenza Surveillance and Response System).

reposant sur la transformation des virus (entités naturelles pathogènes) isolés par les laboratoires du réseau en vaccins (technologies de santé publique), distribués à la population des pays en mesure d'assurer la vaccination, suivant les politiques des systèmes nationaux de santé.

Le principe régulateur de cette économie n'est pas antérieur au système de surveillance. Une analyse des différents documents afférents au programme de la grippe de l'OMS provenant notamment des archives de cette institution permettra de suivre la constitution et la globalisation du programme de la grippe ainsi que la transformation des objectifs de ce programme et la mise en place graduelle des normes qui régulent le partage des souches et des connaissances entre les acteurs concernés. Cependant, la transformation progressive des objectifs du programme et la mise en œuvre de la régulation du partage entre les laboratoires ne relèvent pas de la responsabilité exclusive de l'OMS. Ces processus sont le résultat de la coopération entre les fonctionnaires de l'OMS, les directeurs des centres collaborateurs et les comités d'experts de la grippe. L'histoire de la constitution d'un réseau de laboratoires de plus en plus global et composé d'acteurs hétérogènes, passe également par l'examen du rôle de coordination de l'OMS. Cette analyse montre comment des acteurs si différents, en raison de leurs divergences économiques et géopolitiques, mais aussi de leur autorité scientifique, ont pu travailler ensemble.

Elle expose également comment l'OMS, une organisation intergouvernementale qui ne détient pas l'expertise scientifique et ne dispose que d'un budget restreint pour soutenir le travail des laboratoires, a réussi à construire son pouvoir et son autorité. Même si le programme de la grippe était coordonné par des médecins ayant des connaissances en virologie, l'absence des laboratoires à Genève limitait le rôle des fonctionnaires de l'OMS à l'administration du programme et laissait les décisions d'ordre scientifique dans les mains des experts, notamment anglais et américains, qui détenaient une prépondérance non seulement scientifique, mais aussi économique et politique.

Le système de surveillance de la grippe de l'OMS présente un intérêt particulier pour les sciences sociales et pour l'histoire de la santé publique internationale. La création du programme de la grippe s'est déroulée simultanément avec la construction de la nouvelle organisation responsable de la santé publique internationale. En tant que programme fondateur de l'OMS (conçu en 1947 par la Commission intérimaire chargée de la mise en

place de cette institution), celui-ci illustre des aspects particuliers de la mise en œuvre et du fonctionnement de cette institution dont l'expertise, le pouvoir et l'autorité étaient encore en cours à l'époque de sa création. Par ailleurs, ce système de surveillance novateur a été utilisé par l'OMS comme modèle pour la mise en place des centres de référence pour la surveillance d'autres maladies transmissibles et même des maladies non transmissibles. Le présent travail, qui se focalise sur l'analyse des diverses problématiques autour de la mise en place et de l'extension de ce dispositif de collaboration internationale conçu pour le contrôle de la grippe, s'ajoute aux nombreuses histoires écrites sur l'OMS qui portent sur divers programmes de cette institution travaillant pour le contrôle des maladies spécifiques ou des problèmes en relation avec la santé².

Avec pour objectif de présenter le programme de la grippe comme un cas particulier du processus de configuration de la santé publique internationale³, ce travail envisage une réflexion sur les finalités, sur les acteurs, sur les stratégies et sur les moyens employés dans la constitution et dans la globalisation de ce dispositif. Pour aboutir à cette fin, nous croyons nécessaire de répondre aux questions suivantes: Quels ont été les objectifs de santé publique internationale poursuivis par le système de surveillance de la grippe? Qui ont été les responsables de la mise en place de ce programme? Quels ont été les moyens et les stratégies employés par ces acteurs dans la construction et dans la globalisation du programme⁴? Comment les architectes du programme ont encadré la circulation et les échanges des matériels biologiques, des informations et des connaissances entre les partenaires hétérogènes

² Le travail de Sunil Amrith sur la tuberculose constitue un exemple d'histoire de l'OMS portant sur le rôle de cette institution dans le contrôle international de la tuberculose. Voir : AMRITH, S. *Plague of Poverty, The World Health Organization, tuberculosis and international development, c. 1945–1980*. Thèse, Christ's College, Cambridge, 2002. S. AMRITH. *Decolonizing International Health: India and Southeast Asia, 1930-65*. Basingstoke, Palgrave Macmillan, 2006. S.AMRITH. In Search of a 'Magic Bullet' for Tuberculosis: South India and Beyond, 1955–1965. *Social History of Medicine*, 2004, Vol. 17, N. 1, pp. 113-130.

³ Etant donnée la période choisie pour cette étude (1947-1997), il s'agit plutôt de santé publique internationale et non de santé globale. Ce dernier terme a été adopté par l'OMS à partir de 1992 comme stratégie pour regagner sa place en tant que leader international dans le domaine de la santé après des années de crise et de perte de légitimité de cette institution. Sur cette idée voir : T. BROWN, M. CUETO et E. FEE. The World Health Organization and the Transition from International to Global Public Health. *American Journal of Public Health*, 2006, Vol. 96, N. 1, pp. 62-72. Pour une discussion approfondie de la définition et de la signification de la santé globale voir: D. FASSIN. That obscure object of global health. In M. INHORN & E. WENTZALL (eds.). *Medical Anthropology at the Intersections*. Durham, Duke University Press, 2012, chapitre 4, pp. 96-115.

⁴ Le terme « globalisation du système de surveillance » doit être compris dans ce contexte comme l'extension du programme aux différentes régions du monde. Depuis la création du programme de la grippe, la collaboration internationale est devenue une condition sine qua non pour atteindre les objectifs de santé publique de ce dispositif : la protection contre les épidémies et pandémies grippales. Les documents officiels du programme de la grippe contenant cette idée de collaboration internationale seront analysés au cours de la première partie de la thèse. Différentes versions complètes de ces documents officiels sont présentées dans les annexes.

qui ont intégré ce réseau? Quels avantages ont reçu les laboratoires et les Etats-membres qui participaient à ce programme ?

Pour répondre à ces questions, nous examinerons les documents conservés dans les archives de l’OMS et d’autres documents, qui seront explicités par la suite, à la lumière des diverses problématiques qui portent : sur les stratégies conçues afin d’assurer la constitution et la globalisation de ce programme de santé publique ; sur la mise au point des normes de régulation de la circulation des souches, des informations épidémiologiques et des techniques entre les laboratoires du réseau de surveillance de la grippe ; sur les relations science, économie et politique internationale implicites dans la constitution et dans la globalisation de ce programme de santé publique ; sur les défis posés par la globalisation du système de surveillance de la grippe; sur la participation de l’OMS dans la régulation de la production du vaccin grippal. Ces problématiques seront décrites brièvement à la suite.

Stratégies pour la construction et pour la globalisation du système de surveillance de la grippe

L’organisation de la surveillance globale de la grippe a demandé à l’OMS l’implémentation des diverses stratégies nécessaires afin d’assurer la participation des acteurs hétérogènes, la plupart ne possédant ni les connaissances ni les ressources demandées pour la recherche en virologie appliquée à la grippe. Notre analyse montrera comment ont été mises en œuvre les suivantes stratégies :

1. La création des capacités : l’OMS a participé à la création des capacités requises pour étendre la surveillance de la grippe aux pays qui n’étaient pas en mesure d’installer des laboratoires spécialisés en virologie. À cette fin, l’OMS leur a accordé un soutien financier pour leur dotation en matériel de laboratoire et pour l’octroi de bourses pour la formation du personnel aux techniques de laboratoire dans les centres collaborateurs.

2. L’innovation appliquée au développement des techniques de surveillance virologique : les centres internationaux ou collaborateurs (Londres et ultérieurement Atlanta) ont développé, standardisé et diffusé des techniques d’isolation et de diagnostic nécessaires pour le

fonctionnement des laboratoires nationaux⁵. Plus tardivement, l’OMS a travaillé aussi à la standardisation des méthodes de surveillance épidémiologique, indispensables pour orienter le travail des autorités sanitaires nationales chargées de recueillir des données sur l’occurrence de la grippe.

3. Les aides financières pour le fonctionnement des centres nationaux: l’OMS a disposé d’un budget annuel pour soutenir la production et la distribution régulière et gratuite des réactifs pour l’isolation des souches et pour le diagnostic de la grippe à tous les centres nationaux du réseau. Éventuellement (selon les disponibilités budgétaires), l’OMS a apporté un soutien financier et a fourni du matériel pour la mise en place et le fonctionnement des laboratoires en virologie dans les pays en développement.

4. La certification et la diffusion des informations scientifiques et épidémiologiques sur la grippe: l’OMS (qui ne possède pas de laboratoires au siège pour la recherche sur la grippe et dont le travail se borne à la coordination de ces programmes) a veillé à l’institutionnalisation de l’expertise scientifique sur la grippe par la création des comités scientifiques et des panels d’experts ainsi que par l’organisation des conférences et des consultations internationales. Le programme a coordonné également la définition d’une nomenclature commune du virus grippal et la publication régulière d’informations épidémiologiques et scientifiques. Les centres collaborateurs, avec le soutien de l’OMS, ont été responsables de la formation aux techniques standardisées pour la surveillance virologique d’une partie du personnel des centres nationaux de la grippe.

Mise au point des normes régulant la circulation et le partage du matériel biologique et des connaissances

Les documents officiels du programme de la grippe de l’OMS, rédigés par les fonctionnaires de l’OMS avec la participation des directeurs des centres collaborateurs, contiennent les

⁵ La standardisation des techniques de laboratoire comme condition de la mise en place du programme de surveillance de la grippe de l’OMS a été l’objet essentiel des analyses menées par l’historien des sciences Michel Bresalier, dédiées à ce programme au cours de la période 1947-1957. Voir : M. BRESALIER. Sharing viruses and vaccines: Economies of exchange in global influenza control, 1947-1957. In: *Standard Exchanges ESF Program Drugs*, Institut d’Anatomie pathologique, Université de Strasbourg, 6-7 décembre 2012. M. BRESALIER. Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization’s Influenza Programme through the Developing Chick Egg, 1947-1957. Conférence internationale *Drugs, Standards and the practices of globalization*, ESF Program DRUGS, CERMES3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

normes qui régulent la circulation et le partage des souches virales et des connaissances entre les laboratoires partenaires du réseau de surveillance. Nous nous proposons d'illustrer au cours de cette étude la manière dont les acteurs mentionnés ont négocié la mise en œuvre des configurations suivantes des échanges entre les partenaires du réseau de la grippe.

1. La circulation des souches isolées par les centres nationaux vers les centres collaborateurs, chargés de leur caractérisation.
2. La circulation des souches caractérisées par les centres collaborateurs vers les laboratoires pharmaceutiques producteurs du vaccin grippal, vers les centres nationaux (sur demande), et vers d'autres laboratoires intéressés à la recherche sur le virus grippal (sur demande).
3. L'échange des informations épidémiologiques sur la grippe entre les autorités nationales de santé publique, l'OMS, les centres collaborateurs et les centres nationaux.
4. La circulation à partir des centres collaborateurs vers les centres nationaux des connaissances et des techniques pour la surveillance virologique et épidémiologique et éventuellement des technologies de production des vaccins.

Avant la menace de grippe aviaire de 1997, aucune restriction imposée soit par la propriété intellectuelle soit par des accords de transfert de matériel n'entravait la circulation des souches et des technologies à l'intérieur ou à l'extérieur du réseau. Également, aucune compensation (financière ou d'accès aux technologies) n'était prévue pour les laboratoires qui partageaient leurs souches avec le réseau de surveillance.

Une histoire teintée de géopolitique

La relation entre science, économie et politique internationale est présente dans la constitution et dans la globalisation du programme de la grippe. La spécificité de l'OMS en tant qu'organisation inter-gouvernementale dont la mise en œuvre des programmes a été laissée aux initiatives des Etats-membres, autorise l'introduction d'une lecture géopolitique de la construction et de la globalisation du programme de la grippe. Il est possible de mettre en relation l'histoire du programme avec des situations politiques et économiques relatives aux

pays qui ont joué un rôle essentiel dans sa construction et sa reformulation. Deux situations particulières seront analysées au cours de la thèse :

1. Une histoire anglo-américaine : l’OMS étant une institution intergouvernementale, certains Etats membres, en raison de leur pouvoir politique et économique, ont joué un rôle important dans la définition des objectifs et des normes des programmes de cette organisation. La mise en œuvre des stratégies et des normes pour assurer la constitution et l’extension du programme de la grippe est le résultat d’une *création conjointe* entre les fonctionnaires de l’OMS et les directeurs des centres collaborateurs (anglais et américain), ainsi que des membres des comités d’experts convoqués par l’OMS.

2. Les difficultés résultant de la désignation des centres nationaux en Union Soviétique et en Chine constituent un exemple des effets de la Guerre Froide au sein de l’OMS. Si cette dernière a connu à la fois des retraits et des exclusions des Etats membres, le programme de la grippe a souffert de la perte potentielle des laboratoires en mesure de collaborer avec le réseau de surveillance de la grippe et de la perte réelle des centres nationaux déjà désignés. Malgré les contraintes politiques, le programme de la grippe devait obtenir la participation de ces pays, jugée indispensable pour assurer le contrôle de la maladie.

La participation de l’OMS dans la régulation de la production du vaccin grippal

Un autre aspect de la constitution de l’autorité de l’OMS émerge en étudiant le rôle de cette organisation dans la régulation du vaccin grippal. Une fois reconnue la valeur du vaccin dans la prévention de la grippe, l’OMS et les centres internationaux du programme de la grippe ont joué un rôle actif dans la régulation de la production des vaccins par la publication des normes et des recommandations destinées aux autorités nationales et internationales de contrôle des médicaments. Dans la plupart des cas, ces autorités les utilisaient comme base pour établir la régulation nationale de ce vaccin même si ces agences étaient libres de les adopter ou de les modifier. Les laboratoires pharmaceutiques quant à eux devaient suivre les normes et les recommandations adoptées par les autorités nationales de contrôle. Trois formes de contrôle du vaccin, mises en place par le programme de la grippe et par la Division de Standardisation biologique l’OMS (en collaboration avec le programme de la grippe et notamment des experts anglais), seront analysées au cours de notre étude :

1. La publication des recommandations bisannuelles (pour les hémisphères nord et sud) sur les souches qui doivent entrer dans la composition antigénique du vaccin.
2. La publication des recommandations sur la standardisation du vaccin grippal et des réactifs pour calibrer le vaccin, issues de la collaboration entre le programme de la grippe et le comité de standardisation biologique de l'OMS.
3. La production et la distribution aux laboratoires intéressés des souches de semence (préparées par recombinaison génétique) et des réactifs pour calibrer les vaccins.

Perspective historique et théorique

Afin de développer la problématique proposée ci-dessus, la présente histoire du programme de la grippe ne se limitera pas à la construction d'une histoire des sciences orientée exclusivement vers l'étude de la standardisation des techniques de surveillance de la grippe, malgré son importance pour assurer la coopération entre les laboratoires situés dans les différents pays. En effet, une analyse sur l'évolution de la standardisation des méthodes de laboratoire ne suffirait pas pour répondre aux enjeux suscités par la création et par la globalisation d'un dispositif de collaboration internationale pour la surveillance de la grippe au sein de l'OMS. Compte tenu de l'hétérogénéité des acteurs impliqués et des limitations de cette institution pour maintenir la cohésion de ce programme, ce travail se rapproche davantage de l'histoire sociale des sciences⁶ ainsi que de l'histoire de la santé publique internationale⁷, ces histoires étant encadrées dans le contexte des organisations internationales, notamment de l'OMS⁸. Cette perspective nous permettra d'explicitier les facteurs sociaux, politiques et institutionnels qui ont contribué à façonner le programme de la

⁶ Sur l'histoire sociale des sciences voir : J. PICKSTONE. *Ways of knowing: Towards a Historical Sociology of Science, Technology and Medicine*. *British Journal for the History of Science*, 1993, Vol. 26, pp. 433-458. J. PICKSTONE. *Ways of Knowing: A New History of Science, Technology, and Medicine*. Chicago, University of Chicago Press, 2001. J.P. GAUDILLIÈRE. *Inventer la biomédecine, la France et l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945- 1965)*. La Découverte, Paris, 2002.

⁷ Sur l'histoire de la santé publique voir: D. PORTER. *Health, civilization, and the state: a history of public health from ancient to modern times*. Psychology Press, 1999. D. PORTER. (ed.). *The history of public health and the modern state*. Vol. 26. Rodopi, 1994. P. BOURDELAIS. *Les épidémies terrassées, Une histoire des pays riches*. Paris, Editions de la Martinière, 2003.

⁸ Sur l'histoire de la santé publique dans le contexte des organisations internationales voir par exemple: M. CUETO. *International Health, the Early Cold War and Latin America*, CBMH/BCHM, 2008, Vol. 25, N. 1, pp. 17-41. AMRITH, S. *Decolonizing International Health: India and Southeast Asia, 1930-65*. Basingstoke, Palgrave Macmillan, 2006.

grippe mais également de comprendre les intérêts des divers acteurs et les stratégies employées en vue de garantir le fonctionnement et la stabilité du programme.

En outre, l'étude du système de surveillance de la grippe de l'OMS en tant que dispositif de santé publique, basé sur le partage du matériel biologique, des techniques et des connaissances entre divers acteurs, est relié à l'histoire des techniques. En effet, la construction de la problématique énoncée bénéficie des outils développés par la sociologie de l'innovation. D'une part, suivant Michel Callon et John Law, notre analyse s'inspire des différents aspects qu'ils ont mis en lumière sur la fabrication des réseaux sociotechniques et de la mise en relation de ces réseaux avec les contextes socio-politiques et économiques au sein desquels ils se constituent⁹. D'autre part, des éléments théoriques développés par Maurice Cassier portant sur les négociations et l'invention de règles de propriété et d'échange et de standards de qualité par les acteurs des réseaux techno/scientifiques qui font coopérer l'académie et l'industrie, en explicitant les transitions entre bien public, bien collectif et bien privé¹⁰.

En outre, deux notions appartenant à la théorie de l'acteur-réseau (ANT) de Bruno Latour, nous semblent pertinentes pour mieux comprendre la spécificité du réseau grippe¹¹. La première affirme que l'objet qui circule et ce qui rend possible la circulation sont à la fois co-déterminés et transformés. Appliquée au réseau de surveillance de la grippe, cette idée nous amène à réfléchir sur l'interdépendance entre le virus qui mute constamment et la surveillance permanente du virus, nécessaire pour suivre ses variations et produire un vaccin efficace. La deuxième notion porte sur la suppression de la distinction entre l'extérieur et l'intérieur d'un

⁹ « Comment se fabrique ce réseau de relations hétérogènes, multiples et souvent imprévues qui lie des connaissances scientifiques, des dispositifs techniques, des unités de production, des revendeurs et des consommateurs ? ». « Cette analyse montrera tous les investissements nécessaires pour fabriquer ses réseaux dont la création est antérieure à la production régulière et organisée des connaissances scientifiques dans les laboratoires et à la mobilisation de ces dernières dans la production économique. » M. CALLON et J. LAW. La protohistoire d'un laboratoire. In M. CALLON. *La science et ses réseaux. Genèse et circulation des faits scientifiques*, Paris, La Découverte, 1988, p. 72 et 73.

¹⁰ M. CASSIER, Le partage des connaissances dans les réseaux scientifiques : l'invention des règles de bonne conduite par les chercheurs, *Revue française de Sociologie*, 1998, Vol. 4, pp. 701-720. M. CASSIER, L'émergence de nouvelles formes d'invention collective: réseaux et consortia de recherché dans le domaine des biotechnologies, *Annales des Mines, Réalités Industrielles*, 1998, pp. 74-78. Voir par exemple p. 77 : « Les formules de compromis sur la propriété et l'accès aux données des recherches : la difficulté réside dans l'équilibre à trouver entre le partage des connaissances au sein du réseau, afin de favoriser l'apprentissage collectif et un certain degré de protection individuelle. »

¹¹ B. LATOUR. On actor-network theory: a few clarifications. *Soziale Welt*, 1996, Vol. 4, pp. 369-381

réseau¹². Ce concept nous paraît utile pour décrypter les relations entre les acteurs qui composent le réseau grippe et expliquer notamment la place de l'industrie pharmaceutique, qui dans sa qualité de destinataire final des souches circulant dans le réseau devient un partenaire obligatoire du programme.

L'apport théorique et méthodologique développé par Michel Grossetti et Jean-François Barthe¹³ sur la place des relations sociales (qu'ils appellent les réseaux interpersonnels) dans la mobilisation des ressources lors de la création des entreprises, offre de nouvelles possibilités de compréhension de l'importance des relations entre les acteurs qui ont participé à la recherche sur la grippe. Cette analyse quantitative, fondée sur la comparaison des « narrations contrôlées » élaborées à partir des données issues des entretiens menés avec les fondateurs des entreprises, peut être reprise dans la présente histoire afin de comprendre comment la dimension des relations interpersonnelles contribue à la formation des réseaux. En effet, une telle approche permet de mettre en valeur le rôle des relations établies entre les principaux acteurs concernés par la création du réseau de la grippe de l'OMS dans la mobilisation des connaissances et des ressources nécessaires à sa construction.

L'analyse des réseaux multi-niveaux des systèmes interdépendants superposés constitue un exemple des études en sciences sociales sur les réseaux sociaux¹⁴. Ce type d'analyse quantitative pourrait être appliqué au réseau grippe pour l'étude de la position et du pouvoir des différents acteurs dans la production des connaissances et des normes au sein du réseau. La mise en œuvre de cette approche théorique impliquerait de considérer chaque centre collaborateur et même chaque centre national comme un réseau en soi-même et interagissant avec d'autres réseaux. Cependant, l'utilisation de cette méthode quantitative dépasse toutes les possibilités du présent travail. Elle ne peut être appliquée au système de surveillance de la

¹² « There is not a net and an actor lying down the net, but there is an actor whose definition of the world outlines, traces, delineates, describes, files, lists, records, marks or tag a trajectory that is called a network. Not nets exist independently of the very act of tracing it, and no tracing is done by an actor exterior to the net. » LATOUR, *Ibid*, p. 376.

¹³ M. GROSSETTI et J-F. BARTHE. Dynamique des réseaux interpersonnels et des organisations dans les créations d'entreprises. *Revue française de sociologie*, CNRS, 2008, Vol. 49, pp. 585-612. Voir aussi sur la place des relations sociales (personnelles) dans l'innovation en tant qu'activité collective: M. GROSSETTI Réseaux sociaux et médiations dans les activités d'innovation. *Hermès, La Revue*, 2008, Vol. 1, N. 50, p. 19-27. M. GROSSETTI et P-M. BRES. Encastremets et découplages dans les relations science - industrie. *Revue Française de Sociologie*, 2001, Vol. 42, N. 2, pp. 327-355.

¹⁴ Basé sur un double positionnement structural (l'analyse individuelle des réseaux et son intégration postérieure à d'autres réseaux), cette approche a été appliquée à l'étude de l'élite de la recherche française en cancérologie en vue d'illustrer la position des acteurs (centraux ou périphériques) et les interdépendances qu'ils génèrent. E. LAZEGA et al. Des poissons et des mares: L'analyse de réseaux multi-niveaux. *Revue française de sociologie*, 2007, Vol. 48, N. 1, pp. 93-131.

grippe qu'à son état présent et non à la construction de son histoire, car ce type d'analyse ne peut pas être construit avec les sources provenant des archives.

2. LITTÉRATURE SUR LE PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS

Malgré les nombreux travaux consacrés par les sciences sociales à la grippe, les études portant exclusivement sur le programme de la grippe de l'OMS et sur son réseau de laboratoires sont rares. La bibliographie sur la grippe s'est occupée notamment des trois sujets suivants : la grippe espagnole de 1918-1919; le fiasco de la vaccination contre la grippe porcine aux Etats-Unis en 1976 ; plus récemment de la grippe aviaire. En outre, les ouvrages qui abordent le programme de la grippe se concentrent sur la période allant de la création du programme aux pandémies grippales de 1957 et 1968. La longue période inter-pandémique (encadrée par ces deux pandémies et qui va jusqu'au début de la menace de grippe aviaire en 1997) n'a pas fait l'objet d'études en sciences sociales. L'analyse du rôle de l'OMS dans la réponse donnée au risque de grippe porcine en 1976 aux Etats-Unis en constitue la seule exception¹⁵. En conséquence, la nouveauté de la présente thèse réside d'une part dans le choix d'un sujet qui n'a été traité que très partiellement par les sciences sociales, d'autre part, dans la problématique conçue pour la construction de l'histoire du système de surveillance de la grippe de l'OMS.

Avant de présenter la courte bibliographie existant sur les premières années du programme de la grippe, il s'avère nécessaire de reprendre l'historiographie sur la grippe portant sur la période précédant la mise en place de ce programme. Ces travaux expliquent l'état d'avancement de la recherche sur le virus grippal au moment de la création de l'OMS. La découverte de l'étiologie virale de la grippe dans les années 1930 a joué un rôle fondamental dans la réorientation de la recherche et de la surveillance de la grippe. En effet, l'étiologie virale de la grippe a marqué une vraie rupture dans la manière de surveiller et de contrôler cette maladie. Le programme de l'OMS a été bénéficiaire de cette nouvelle disposition de la production des connaissances sur la grippe. En conséquence, les travaux de Michel Bresalier sur la recherche sur le virus grippal conduite en Angleterre et de John Eyles sur l'épidémiologie de la grippe et le développement du vaccin grippal aux Etats-Unis, au cours de la période de l'entre deux guerres, constituent un point de départ incontournable afin de

¹⁵ G. DEHNER. WHO Knows Best? National and International Responses to Pandemic Threats and the "Lessons" of 1976. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2010, Vol. 65, N. 4, pp. 478-513.

comprendre les raisons qui ont conduit à la mise au point d'un programme de recherche sur la grippe. Leurs enquêtes retracent la recherche conduite par les deux principales institutions spécialisées dans le domaine naissant de la virologie appliquée à l'étude de la grippe, le National Institute for Medical Research de Londres et le Rockefeller Institute for Medical Research de New York.

En revanche, l'abondante littérature produite par les historiens sur la pandémie de grippe espagnole de 1918-1919, dans différents pays, ne sera pas considérée au cours de la présente analyse bibliographique sur la grippe. Le système de surveillance de la grippe doit être considéré comme un dispositif de contrôle de cette maladie dont le virus de la grippe est inséparable du réseau construit pour le surveiller. Autrement dit, c'est parce qu'il y avait un virus qui mutait constamment et de façon imprévisible qu'il était nécessaire de créer un programme de santé publique, basé sur la coopération internationale, dédié à la surveillance des mutations virales et à la recherche sur les mécanismes de ces mutations afin de produire un vaccin efficace. Les dispositifs de santé publique développés pour contrer la grippe espagnole ne répondent pas à la logique instaurée lors de l'adoption de l'étiologie virale de la grippe. A la différence des vaccins préparés avec divers types de bactéries au cours de la grippe espagnole, le vaccin produit pour prévenir les épidémies grippales dans le cadre du programme de la grippe de l'OMS est préparé à partir d'un virus adapté à une situation épidémiologique particulière. John Eyler montre que même si ces vaccins n'ont fait preuve d'aucune efficacité, les débats des médecins sur ce sujet ont prouvé l'absence d'un consensus sur les conditions de réalisation des essais cliniques et ont été le point de départ pour la construction des standards pour la réalisation des essais cliniques au sein de l'Association américaine de santé publique¹⁶.

L'affirmation de la rupture entre les mécanismes de prévention contre les pandémies grippales, opérée suite à l'acceptation de l'étiologie virale de la grippe, ne peut effacer une continuité dans le domaine de la recherche sur la grippe. C'est parce que les efforts pour trouver la cause de la grippe ont continué au long de la période post pandémique, que les chercheurs dans ce domaine ont trouvé les moyens de prouver que la grippe était produite par un virus. Une étude de Michel Bresalier portant sur la période immédiatement postérieure à la grippe espagnole explique que la relation entre le virus grippal et les épidémies grippales a

¹⁶ J. EYLER. The Fog of Research: Influenza Vaccine Trials during the 1918-19 Pandemic. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2009, Vol. 64, N. 4, pp. 401-428.

une histoire qui a commencé avant que le premier virus soit isolé en 1933. Bresalier retrace les efforts entrepris par les chercheurs britanniques, au cours des années 1920, afin d'établir un lien entre le virus et les pandémies grippales comme moyen de justifier le développement de la recherche sur le virus de la grippe au Medical Research Council¹⁷. Bresalier a dédié aussi un autre article à l'étude des tests sérologiques chez la souris, développés simultanément par les chercheurs du National Institute for Medical Research et de la Fondation Rockefeller après l'identification du virus grippal. Ces tests ont permis de faire le diagnostic de la grippe et de mesurer les anticorps associés au virus. Bresalier insiste sur le rôle de ce test particulier dans le processus de légitimation de la recherche sur le virus grippal¹⁸.

John Eyler aborde deux sujets concernant la recherche sur la grippe aux Etats-Unis au cours des années 1930 et 1940. D'une part, il analyse une nouvelle configuration de l'épidémiologie introduite par le chercheur Thomas Francis qui a été reconnue comme épidémiologie clinique. Francis s'est concentré sur la mesure des anticorps humains au virus grippal et non sur l'étude de la morbidité et de la mortalité associées à la grippe qui a caractérisé la recherche épidémiologique sur la grippe pratiquée antérieurement¹⁹. D'autre part, Eyler décrit les efforts engagés par les chercheurs américains, entre les années 1935 et 1950, pour développer un vaccin efficace contre la grippe. Eyler affirme que l'échec suivi par la vaccination en 1947 a forcé les chercheurs à réexaminer l'évidence croissance de la variation antigénique et à réviser le modèle de virus qu'ils avaient construit²⁰.

Michel Bresalier et George Dehner ont reconstruit la mise en place du programme de la grippe de l'OMS et les premières années de fonctionnement de ce programme. Bresalier, en tant qu'historien des sciences, a privilégié le développement des techniques de laboratoire nécessaires pour la surveillance du virus grippal. En effet, il a consacré deux études à la standardisation des techniques employées dans le programme de la grippe de l'OMS. Dans la première, il examine la diffusion de la technique utilisée pour l'isolement et la multiplication

¹⁷ M. BRESALIER. Uses of a Pandemic: Forcing the Identities of Influenza and Virus Research in Interwar Britain. *Social History of Medicine*, 2012, Vol. 25, N. 2, pp. 400-424.

¹⁸ M. BRESALIER. Neutralizing Flu: 'Immunological Devices' and the Marketing of a Virus Disease. In K. KROKER, J. KEELAND et P. MAZUMDAR (eds.), *Crafting Immunity, Working Histories of Clinical Immunology*, ASHGATE, 2008.

¹⁹ J. EYLER. Influenza and the Remaking of Epidemiology. In T. GILES-VERNICK et S. CRADOCK (eds.), *Influenza and public health: learning from past pandemics*, London and Washington D. C., Earthscan, 2010, pp. 156-179.

²⁰ J. EYLER. De Kruif's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409- 438.

des virus sur des embryons de poulet. Bresalier accentue le rôle joué par Christopher Andrewes, directeur du Centre mondial de la grippe de Londres, dans la standardisation des techniques nécessaires pour assurer la coopération internationale²¹. La deuxième étude, qui retrace l'histoire du programme de la grippe de l'OMS dès sa mise en place jusqu'à la pandémie de 1957, examine les efforts du centre mondial de la grippe pour standardiser les techniques utilisées dans la surveillance internationale du virus grippal ainsi que pour la production de ce vaccin²².

Le deuxième historien qui a traité de la création du programme de la grippe de l'OMS, George Dehner, s'intéresse davantage aux réponses de santé publique données aux pandémies grippales. Dehner affirme que le système de surveillance de la grippe de l'OMS est un exemple des approches techniques en santé internationale mises en œuvre par cette institution dont les réponses étaient subordonnées aux politiques nationales de santé. Dehner s'appuie sur une analyse des pandémies grippales en vue d'illustrer la faiblesse des politiques nationales en santé publique engagées pour atteindre à la fois des buts internationaux (la surveillance) et nationaux (la protection de la population). Dehner utilise les échecs survenus lors des vaccinations effectuées en vue de contrer les pandémies grippales de 1957 et 1968, ainsi que le fiasco de la campagne massive de vaccination de 1976 aux Etats-Unis pour exposer les limites des réponses strictement nationales aux risques menaçant la santé publique internationale²³.

En analysant la campagne nationale de vaccination contre la grippe porcine en 1976 aux Etats-Unis, Dehner oppose la prudence de l'OMS qui s'est abstenue de recommander la vaccination (en l'absence de cas de grippe en dehors de la base militaire de Forts Dix) à la décision du gouvernement américain de vacciner une grande partie de la population. Dehner précise que la décision de l'OMS a été motivée par les limites de la capacité de ses Etats membres à produire un vaccin inactivé et du fait que l'utilisation du vaccin vivant n'était pas encore acceptée. Néanmoins, Dehner reconnaît que si une réelle pandémie était apparue à cette occasion, la situation aurait été similaire à celle des pandémies de 1957 et de 1968 et la

²¹ M. BRESALIER. *Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization's Influenza Program through the Developing Chick Egg, 1947-1957*. Conférence internationale *Drugs, Standards and the practices of globalization*. ESF Program DRUGS, CERMES3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

²² M. BRESALIER. *Sharing viruses and vaccines: Economies of exchange in global influenza control, 1947-1957*. In: *Standard Exchanges ESF Program Drugs*, Institut d'Anatomie pathologique, Université de Strasbourg, 6-7 décembre 2012.

²³ G. DEHNER. *Influenza, A Century of Science and Public Health*. University of Pittsburgh, 2012.

vaccination aurait été inefficace compte tenu des inégalités dans le système de surveillance de la grippe concernant l'accessibilité aux vaccins²⁴.

La contribution de Bresalier à l'histoire du programme de la grippe se révèle spécialement significative dans la compréhension de l'importance de la standardisation des techniques de surveillance du virus grippal. Cependant, cette histoire s'arrête en 1957. En l'absence d'autres études en histoire des sciences sur la période suivante, la transformation des techniques de surveillance et de production du vaccin grippal ne fait, jusqu'à aujourd'hui, l'objet d'aucune étude. En effet, après la pandémie de 1968, l'introduction des techniques de biologie moléculaire dans la recherche sur la grippe est responsable d'une évolution importante, initialement dans les méthodes de production du vaccin grippal et ultérieurement des techniques de diagnostic. N'étant pas conçu en tant qu'histoire des sciences, le présent travail ne peut pas combler le vide dans l'historiographie de la grippe dans ce domaine depuis 1968.

En revanche, cette thèse a pour but de retracer l'histoire du programme de la grippe en prenant en compte des aspects non encore travaillés par la bibliographie produite à ce sujet. La présente histoire a pour objectif de reconstruire la constitution du réseau grippe à partir de l'analyse du rôle des acteurs dans la fabrication du réseau, de l'explicitation tant des normes de circulation des souches et des connaissances entre les acteurs que des stratégies utilisées par l'OMS afin de créer et de globaliser son système de surveillance. L'histoire proposée ici s'intéresse non seulement à la standardisation des techniques de laboratoire mais aussi aux outils de coordination administrative générés par les fonctionnaires de l'OMS afin de mettre en place le système de collaboration internationale et de maintenir la cohésion du réseau de laboratoires. En outre, cette histoire ne se limite pas à examiner la réponse du programme aux pandémies grippales. La longue période antérieure à la menace de grippe aviaire doit être examinée en profondeur car en l'absence des pandémies grippales, l'OMS a organisé son dispositif de santé publique autour de la production du vaccin contre la grippe saisonnière.

3. SOURCES

Les sources utilisées dans la construction de l'histoire du programme de la grippe et son réseau de surveillance proviennent principalement des Archives de l'Organisation Mondiale

²⁴ G. DEHNER. WHO Knows Best? National and International Responses to Pandemic Threats and the "Lessons" of 1976. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2010, Vol. 65, N. 4, pp. 478-513.

de la Santé à Genève. Cette histoire bénéficie aussi d'autres sources documentaires appartenant aux Archives de l'Institut Pasteur de Paris, aux Archives Nationales à Londres (The National Archives, NAR) et aux Archives du National Institute for Medical Research, également à Londres. La lecture des archives a été complétée par des entretiens avec d'anciens virologues qui ont travaillé à la recherche de la grippe : Claude Hannoun, Michel Barne et Monique Thibon de l'Institut Pasteur de Paris, John Skehel du National Institute for Medical Research de Londres.

Les Archives de l'OMS conservent une quantité importante de documents sur le programme de la grippe dans le fonds « Influenza ». Ces documents sont composés principalement de la correspondance entre les fonctionnaires du programme de la grippe et les directeurs des centres internationaux et nationaux du réseau de surveillance. La correspondance du secrétariat du programme de la grippe avec les directeurs des centres collaborateurs (internationaux) en Angleterre et aux Etats-Unis est particulièrement abondante et variée, permettant ainsi de reconstruire les relations entre les directeurs de ces centres et les fonctionnaires de l'OMS mais aussi les activités qu'ils ont réalisées ensemble. La richesse de cette correspondance, composée des lettres et des mémorandums, constitue un atout majeur pour la recherche sur la grippe compte tenu de la renommée des chercheurs qui ont appartenu à ces centres dans la construction et dans la globalisation du programme de la grippe. Ce fonds contient aussi des rapports des experts, les différentes versions du document officiel du programme de la grippe, de 1948 à 1984, qui établissent les termes de référence des laboratoires participants, les objectifs du programme et les moyens disponibles pour leur accomplissement. Les Archives de l'OMS conservent aussi des documents relatifs à la grippe dans les fonds « Virology » et « Zoonosis ». Les informations provenant de ces fonds nous ont aidé à comprendre le rôle du programme de la grippe dans la création d'autres programmes de santé publique suivant son exemple (le programme des virus et celui de surveillance de la grippe animale). Par ailleurs, la consultation de la bibliothèque de l'OMS à Genève nous a permis de profiter des documents produits par le programme de la grippe qui ont été imprimés afin d'être distribués entre les acteurs du réseau mais qui n'ont pas été publiés. Cette « littérature grise » se compose notamment des rapports des experts issus des diverses consultations organisées par le programme de la grippe.

En raison des politiques de confidentialité de l'OMS qui protègent les documents datés de moins de vingt ans, la consultation des documents n'a pas dépassé l'année 1984. Même si la

disponibilité de la grande masse documentaire appartenant à la période 1948 et 1984 a permis de suivre les différentes problématiques qui composent la création et la globalisation du programme de la grippe, il s'avérait convenable de suivre la transformation de ce programme jusqu'à l'émergence de la menace de grippe aviaire en 1997. A cette fin, la consultation des Archives de l'Institut Pasteur a été d'une grande utilité. Les Archives de l'Institut Pasteur sont protégées aussi par des politiques de confidentialité encore plus strictes que celles des Archives de l'OMS. Néanmoins, la lecture des fonds appartenant aux anciens pastoriens, encore vivants, est possible avec l'accord du titulaire du fonds. Cette thèse a bénéficié non seulement de l'accès aux fonds de Claude Hannoun et de Michel Barme, mais aussi des nombreux entretiens conduits avec ces deux chercheurs.

Le fonds et les entretiens avec Claude Hannoun, ancien directeur de l'Unité d'écologie virale de l'IP, nous ont apporté des informations relevant de sa participation en qualité de directeur du Centre national de la grippe du programme de l'OMS jusqu'à 1996. Néanmoins, le rôle de Claude Hannoun ne s'est pas limité aux termes de référence des centres nationaux. Dû au double rôle joué par l'OMS dans la recherche sur la grippe mais aussi dans la production du vaccin, Hannoun a représenté cette institution aux réunions annuelles organisées afin de communiquer la nouvelle formule du vaccin aux industriels. Les informations apportées par Hannoun à ce sujet sont de grande valeur compte tenu qu'une partie des documents des Archives de l'OMS portant sur ces réunions a été détruite. Hannoun a aussi dirigé la création d'un groupe de médecins chargés de la surveillance épidémiologique de la grippe dont les diagnostics étaient corroborés en laboratoire à la différence du réseau des sentinelles mis en place par les autorités sanitaires françaises, qui ne prenait en compte que le diagnostic des maladies grippales basé sur les symptômes. Ce réseau de surveillance a été étendu au reste du pays et à l'échelle européenne. En outre, Hannoun a participé à la création des groupes d'étude sur la grippe soutenus partiellement par l'industrie pharmaceutique.

La lecture des fonds et les entretiens avec Michel Barme, ancien directeur de l'Unité des vaccins viraux de l'IP, nous a aidé à comprendre le processus de transformation de la production du vaccin grippal au sein de cette institution et l'adoption de la régulation issue de l'OMS, validée par les autorités nationales de contrôle. L'entretien avec Monique Thibon, ancienne collaboratrice du laboratoire de la grippe, a comblé les vides d'information sur les activités de ce centre national sous la direction de Geneviève Cateigne. La lecture des fonds

des directeurs de l'IP s'est révélée utile pour compléter les informations sur la production du vaccin grippal.

Parmi les informations obtenues auprès des National Archives, à Londres, celles portant sur la relation entre le Centre mondial de la grippe de Londres et le British Colonial Office, ont été essentielles pour la compréhension de la désignation des centres nationaux de la grippe en Afrique. Les Archives du National Institute for Medical Research, à Londres, ont transféré la majeure partie de leurs documents aux National Archives. Cependant, les dossiers personnels des directeurs du Centre mondial de la grippe ont complété les informations trouvées aux Archives de l'OMS sur ce centre. L'entretien avec John Skehel, directeur du centre mondial de la grippe de 1975 à 1993, réalisé dans les installations de ce centre au NIMR, a été très utile pour comprendre les différents points de vue exprimés par lui-même et le directeur du centre collaborateur américain au CDC d'Atlanta à propos de la globalisation du programme.

4. SUR LA MISE EN PLACE DE L'OMS

Plus qu'aborder l'histoire de l'OMS, ce qui dépasserait largement les possibilités et les objectifs de notre travail, cette partie de l'introduction se limite à montrer le caractère de l'OMS en tant qu'organisation intergouvernementale et agence spécialisée des Nations-Unies afin d'expliquer le contexte dont les fonctionnaires de ce programme ont construit la collaboration internationale pour la surveillance de la grippe.

Avant la création de l'OMS, diverses organisations se sont occupées de la santé publique internationale. La propagation des maladies épidémiques (choléra, peste, fièvre jaune) a motivé les efforts pour développer la coopération internationale en santé. Cette coopération qui a débuté dans la deuxième moitié du XIXème siècle s'est matérialisée par la réalisation d'une série de conférences sanitaires internationales, par la rédaction des conventions sanitaires internationales ainsi que par la création des institutions internationales de santé publique permanentes. Onze conférences sanitaires internationales tenues entre 1851 et 1903 ont traité des mesures de contrôle des maladies transmissibles qui sont arrivées en Europe à la suite du développement du commerce et des voyages comme conséquence de la révolution industrielle, du transport en train à vapeur, et l'ouverture du canal de Suez de des pèlerinages. Les premières mesures de santé internationale visaient le contrôle des maladies

transmissibles. Ces mesures portaient notamment sur l'isolement, l'inspection et la quarantaine, appliquée aux ports maritimes. Cependant comme cette restriction affectait le commerce maritime, tous les pays européens n'ont pas adopté cette disposition²⁵.

Deux organisations internationales permanentes se sont occupées de la santé internationale : le Bureau sanitaire pan américain (PAHO) établi en 1902 à Washington et l'Office international d'hygiène (OIHP), mis en place à Paris en 1907. Le Bureau d'hygiène s'est montré inapte à faire face à la pandémie de grippe de 1918-1919 qui a affecté les pays déjà ravagés par la guerre. En 1920, à la suite de l'application du traité de Versailles, une conférence internationale de santé tenue cette année-là, a recommandé à la Ligue des nations l'établissement d'une organisation permanente (le Comité de la santé et l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations) ayant pour but le traitement des maladies comme le typhus et la grippe. Cette nouvelle institution, de caractère transnational, avait pour mission de formuler des recommandations auprès du Conseil des nations en matière de santé, d'encourager la coopération internationale en santé et de simplifier l'échange des informations épidémiologiques entre les pays participants. En 1924, le Comité d'Hygiène de la Société des nations a établi une Commission pour la standardisation des produits biologiques (initialement le Staten Seruminstitut, situé à Copenhague, a travaillé dans la standardisation des tests pour le diagnostic de la syphilis)²⁶. Au début de la Deuxième Guerre mondiale, les pays alliés ont installé un comité de secours destiné à éviter une situation comme celle vécue à la fin de la Première guerre mondiale à cause de la grippe espagnole. En 1943, ce comité a été remplacé par l'Administration des secours et de réinstallation des Nations Unies, (UNRA United Nations Relief and Rehabilitation Administration). Ce nouveau comité qui a réuni 43 pays était chargé notamment des actions sanitaires. En 1945, l'UNRA a repris les fonctions du OIHP²⁷.

Une conférence tenue en 1945 à San Francisco a pris en compte les recommandations de la Charte des Nations-Unies et a voté la mise en place d'une institution, reliée à l'ONU, responsable des actions concernant les problèmes en santé publique internationale. L'année suivante, une Conférence internationale à New York a élaboré de la Constitution de la

²⁵ Y. BEIGBEDER. *L'Organisation Mondiale de la Santé*. Paris, PUF, 1997. J. SIDDIQI. *World Health and World Politics: The World Health Organization and the UN System*. London, Hurst, 1995.

²⁶ P. MAZUMBAR. The State, the Serum Institutes and the League of Nations. In C. GRADMANN et J. SIMON (Eds.). *Evaluating and Standardizing the Therapeutic Agents, 1890-1950*, Palgrave Macmillan, 2010, pp. 118-138.

²⁷ Y. BEIGBEDER. Op cit.

nouvelle institution. Cette conférence a établi une Commission intérimaire chargée de préparer la première Assemblée mondiale de la santé et de rédiger les projets que la nouvelle institution devait exécuter. Le gouvernement américain qui avait refusé d'adhérer à OIHP, s'est opposé à la jonction entre l'OIHP et l'Organisation de santé de la Ligue des nations. La réunion de ces deux institutions n'a été possible qu'en 1947, de ce fait donnant naissance à l'Organisation Mondiale de la Santé. En avril 1948, lors de la première Assemblée mondiale de la santé, 61 pays ont ratifié la constitution de l'OMS. Cette assemblée a voté le budget de l'organisation, a fixé son siège à Genève et a élu, en tant que premier Directeur Général, le canadien Brock Chisholm, secrétaire exécutif de la Commission intérimaire²⁸. L'OMS a été conçue comme une organisation intergouvernementale autonome faisant partie des quatre grandes agences spécialisées de l'Organisation des Nations-Unies (ONU)²⁹.

Y. Beigbeder dans son histoire de l'OMS évoque la théorie fonctionnaliste qui est à la base de la création de cette institution et d'autres agences onusiennes, ouvrant un nouveau champ de la diplomatie internationale et prônant que les relations entre les nations doivent se fonder sur des intérêts communs et sur la coopération entre nations. La nouvelle diplomatie a visé, au moins en théorie, à éviter la division entre les Etats indépendants, censée être à l'origine des guerres. Cette nouvelle approche des relations internationales a déclaré la santé de tous les peuples en tant que condition essentielle de la paix et de la sécurité mondiale. En effet, la santé a été reconnue comme un des droits fondamentaux de tout être humain et a été définie comme la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre.

Cependant, l'OMS n'ayant pas des pouvoirs supranationaux, devait agir en tant qu'autorité directrice et coordinatrice dans le domaine international de la santé. Cette nouvelle configuration de la coopération en santé qui trouvait son autorité auprès des politiques internationales, a mobilisé la science (dans le domaine de la santé) pour des intérêts politiques. La première Assemblée mondiale de la santé a délimité six régions (Africaine, Américaine, Méditerranée Orientale, Européenne, Asie du Sud-Est, Pacifique Occidental) dans lesquelles seraient établis des bureaux régionaux avec des Directeurs et des Comités régionaux. Cette division n'a pas suivi des critères strictement géographiques mais politiques. Au cours des années suivantes, l'Assemblée a discuté à plusieurs reprises des critères pour la

²⁸ Y. BEIGBEDER. Op cit.

²⁹ Les autres agences sont: l'Organisation Internationale du Travail (OIT), l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'Organisation pour l'Education, la Science et la Culture (UNESCO).

participation d'un pays dans une région particulière, mais les raisons politiques ont fini par s'imposer³⁰.

5. DELIMITATION DES PROBLEMATIQUES

La période choisie pour la présente étude est délimitée par la création du programme de la grippe de l'OMS en 1947 et le début de la menace de pandémie de grippe aviaire en 1997. Le risque d'une telle pandémie est à l'origine d'une mobilisation sans précédent. Les normes de circulation et de partage, appliquées depuis une cinquantaine d'années, ont été remises en question dans ce nouveau contexte. En effet, un changement de paradigme est survenu à la suite de la menace d'une pandémie de grippe aviaire. De nouvelles problématiques sont apparues portant sur l'accessibilité aux vaccins, le partage des virus et la propriété intellectuelle. Une analyse approfondie de ce sujet particulier dépasserait les objectifs du présent travail, focalisé de ce fait sur la constitution et la globalisation de ce programme de santé publique pour la surveillance de la grippe.

Jusqu'à l'apparition de la menace de la grippe aviaire, la surveillance de la grippe était orientée vers l'obtention des souches pour la production des vaccins contre la grippe saisonnière. Cependant, cette transformation des souches en vaccins ne constituait pas le but initial du programme qui s'occupait plus de l'étude des souches grippales que des mécanismes de contrôle de la maladie. Les objectifs du programme ont subi une triple évolution, à savoir :

1. Un programme de recherche : en 1948, le but du programme a été focalisé sur la recherche sur les virus de la grippe ayant pour fin la compréhension des changements antigéniques. Il a été alors considéré qu'il était encore trop tôt pour appliquer des mesures de contrôle (par vaccination) contre la maladie.

2. Un programme orienté vers la production des vaccins contre la grippe saisonnière : après les pandémies de 1957 et 1968, le vaccin a été reconnu en tant que méthode la plus efficace de lutte contre la grippe. La vaccination est devenue le seul moyen d'atteindre les finalités de santé publique qui ont inspiré sa création, à savoir la protection de la population contre les

³⁰ J. SIDDIQI. *World Health and World Politics: The World Health Organization and the UN System*. London, Hurst, 1995.

dangers causés par cette maladie. Le but du programme a été orienté vers l'obtention opportune des nouvelles variantes du virus pour la production des vaccins contre la grippe saisonnière.

3. Un programme de lutte contre les menaces de pandémies grippales : à partir de 1997, le programme, en plus de la production des vaccins contre la grippe saisonnière, participe à l'élaboration de plans de lutte contre les pandémies grippales et au développement, à la production et à la distribution des vaccins pandémiques.

L'étude des problématiques concernant les deux premières étapes énoncées ci-dessus sera divisée en trois parties. Cette division ne répond pas à des critères chronologiques. La plupart des sujets abordés dans chacune de ces trois parties parcourent la période choisie pour cette recherche (1947-1997), même si la première partie qui porte sur la constitution du programme de la grippe se focalise davantage sur les dix premières années du programme. Cette configuration rend compte de trois problèmes concernant ce programme de santé publique internationale, à savoir :

1. La construction d'un programme de santé publique pour la surveillance de la grippe : la constitution d'un programme fondateur de l'OMS qui participe à la construction de cette institution.

2. La globalisation du programme de surveillance de la grippe de l'OMS : la globalisation du système de surveillance et les difficultés pour aboutir à son objectif essentiel.

3. L'OMS et la régulation de la production du vaccin grippal : l'intervention de l'OMS dans la régulation du vaccin grippal et les relations de ce programme avec l'industrie pharmaceutique.

PREMIERE PARTIE

LA CONSTITUTION DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS: UNE HISTOIRE ANGLO-AMERICAINE

Cette première partie se propose d'aborder trois problématiques essentielles à la construction du programme de surveillance de la grippe de l'OMS. Ces trois problématiques soulignent l'importance de la collaboration internationale comme condition du succès de la surveillance du virus grippal et de ses mutations. Cette collaboration était considérée comme nécessaire afin que l'objectif de santé publique internationale que cette nouvelle institution fut atteint : protéger la population contre les conséquences des épidémies et des maladies grippales et éviter ainsi une situation aussi catastrophique que celle de l'épidémie de grippe espagnole au début du vingtième siècle.

La première problématique concerne les stratégies employées par le secrétariat de l'OMS et par les directeurs des centres internationaux pour la construction du programme de la grippe : la standardisation des techniques de laboratoire, des réactifs et des méthodes de surveillance virologique de la grippe ; la certification des informations scientifiques sur la grippe produites par les experts internationaux et distribuée aux laboratoires participant à la surveillance de la grippe; le développement des capacités via la dotation de matériel et via la distribution gratuite des réactifs aux centres nationaux de la grippe; la diffusion des informations épidémiologiques aux centres nationaux et aux autorités nationales des pays collaborant à la surveillance épidémiologique de la grippe. Ces stratégies constituent un exemple des actions engagées par l'OMS, créée peu de temps auparavant, dans la construction de la santé publique internationale.

La deuxième problématique porte sur la production de normes régulant la circulation des souches par les responsables du programme et par les directeurs des deux centres internationaux, et sur la circulation d'informations et de connaissances entre les laboratoires du système de surveillance de la grippe. Ces normes concernaient le partage des souches isolées par les centres nationaux et caractérisées par les centres internationaux ; l'échange des informations épidémiologiques entre les autorités nationales de santé publique, l'OMS et les

centres collaborateurs ; la circulation des nouvelles variantes du virus vers l'industrie pharmaceutique et vers les laboratoires intéressés par la recherche sur la grippe et qui les demandaient. Au cours de la période étudiée par cette première partie, les souches, les informations et les connaissances circulaient librement tant à l'intérieur qu'à l'extérieur du réseau de surveillance. Le libre partage du matériel biologique, des informations et des connaissances était considéré comme indispensable pour la construction de ce programme de collaboration internationale de surveillance de la grippe.

La troisième problématique pointe la relation implicite entre science, économie et politique dans la construction du programme de la grippe et son réseau de surveillance. Le rapport entre ces trois éléments apparaît, d'une part, dans les tensions issues de la reconfiguration des relations entre les experts anglais et les experts américains qui avaient travaillé de façon collaborative sur les virus de la grippe avant la création de l'OMS. D'autre part, cette relation se manifeste au niveau du monopole du pouvoir que les experts anglais et américains, en raison de la position politique, économique et scientifique de leurs pays respectifs, ont détenu au sein du programme de la grippe et au niveau du rôle de médiation assumé par les fonctionnaires de ce programme. La relation entre science, économie et politique est également visible dans les échanges entre les responsables du programme de la grippe et les experts soviétiques et chinois, dans le contexte de la guerre froide. Malgré les contraintes politiques, la participation de ces pays à la surveillance de la grippe, jugée indispensable, devait être obtenue. Ces trois problématiques relatives à l'élaboration du programme de la grippe seront étudiées dans trois chapitres dont le contenu est décrit ci-après.

Le premier chapitre de cette première partie porte sur la construction du programme de surveillance de la grippe de l'OMS. Il examinera tout d'abord la nature des échanges entre les chercheurs de la grippe ayant précédé la création du programme de collaboration internationale pour la surveillance de cette maladie. L'analyse des relations établies entre les virologues travaillant sur la grippe dans les différents pays, notamment entre les scientifiques anglais et américains, s'avère nécessaire afin de comprendre le partage du pouvoir et de l'autorité entre les fonctionnaires de l'OMS et les experts internationaux de la grippe après la création du programme. La collaboration libre entre scientifiques de différentes nationalités, nécessaire pour la confirmation de leurs propres théories dans le champ naissant de la virologie, a été bouleversée par les positions de pouvoir assumées par les différents acteurs lors de la création du nouveau programme.

Le deuxième chapitre illustre comment, quatre ans après la mise en place du système de surveillance, un nouveau coordinateur du programme de la grippe de l'OMS a reconnu la participation des Etats-Unis dans le programme et a accordé au centre américain la même autorité que celle détenue par le centre anglais. L'examen des échanges entre les chercheurs de la grippe avant la création de l'OMS a déjà montré que les centres de recherche sur la grippe situés des deux côtés de l'Atlantique avaient une autorité scientifique semblable. Cependant, c'est seulement à partir de la reconnaissance de la participation des américains que le secrétariat de l'OMS commença à considérer la compétence scientifique des experts américains et leur position sur le contrôle de la grippe. Le deuxième chapitre examine également les points de vue –parfois opposés– des scientifiques anglais et américains au sujet l'efficacité du vaccin antigrippal, de la variation antigénique du virus et de l'épidémiologie de la grippe.

Le troisième chapitre porte sur les efforts des fonctionnaires du programme de la grippe de l'OMS et des directeurs des deux centres internationaux anglais et américain, afin de créer les conditions nécessaires pour la mise en place d'un système de collaboration internationale pour la surveillance de la grippe. Au moment de la création du programme, très peu de laboratoires réunissaient les exigences requises pour réaliser un travail en virologie, i.e. un personnel qualifié ayant les connaissances spécifiques et les matériels requis pour l'isolation et l'envoi des virus ainsi les moyens financiers pour soutenir le travail du laboratoire. En conséquence, la formation du personnel et la dotation des laboratoires étaient nécessaires pour développer des capacités techniques en virologie. En l'absence de laboratoires capables de mener le travail en virologie en dehors de l'Europe, de l'Amérique du Nord, du Japon et de l'Australie, l'OMS a utilisé le réseau scientifique colonial anglais pour assurer l'extension du programme. La constitution du réseau de laboratoires pour la surveillance de la grippe peut également être appréhendée sous un angle géopolitique. L'impact de la Guerre froide au sein de l'OMS est illustré à travers les problèmes survenus suite à la désignation et à la participation des pays non alignés dans le programme de la grippe et des relations établies par les deux centres internationaux avec les virologues de ces pays.

1.1 LA CONSTRUCTION D'UN PROGRAMME DE SURVEILLANCE DE LA GRIPPE SOUS L'EGIDE DE L'OMS

1.1.1 LA RECHERCHE SUR LA GRIPPE AVANT LA CREATION DE L'OMS

Cette première approche de la recherche sur la grippe, réalisée avant la création du programme de la grippe de l'OMS, se focalise sur le partage des savoirs (recherche fondamentale), des matériels biologiques entre les chercheurs (souches, sérums et vaccins), notamment entre les chercheurs anglais travaillant au Medical Research Council et les chercheurs américains appartenant à la Fondation Rockefeller puis à la Commission de la grippe de l'armée américaine après 1941³¹. Tous ont participé au développement d'un nouveau champ scientifique, la virologie appliquée à l'étude et au contrôle de la grippe. Au sein de cette coopération internationale entre les institutions anglaises et américaines, les intérêts de la science se mêlaient à ceux de la santé publique. L'amélioration des connaissances sur les épidémies grippales s'avérait nécessaire pour protéger la population des conséquences d'une éventuelle épidémie ayant une sévérité similaire à celle de la grippe espagnole de 1918-1919. Avant la création du programme de la grippe de l'OMS, on peut distinguer deux types de coopération deux types de coopération entre les acteurs impliqués dans la recherche sur cette maladie.

Dans un premier temps, couvrant la période 1933-1940, les chercheurs anglais et américains ont non seulement échangé librement des informations et des matériels biologiques, mais ils se sont aussi fondés réciproquement sur leurs travaux respectifs dans le but de confirmer l'étiologie virale de la grippe, de comprendre son fonctionnement et de trouver un mécanisme de contrôle et de prévention. Ce dialogue était possible en raison des conditions de travail et des ressources disponibles pour la recherche, similaires dans deux centres : le National Institute for Medical Research dépendant du Medical Research Council à Londres et le Rockefeller Institute for Medical Research, puis la Division Internationale de santé de cette Fondation, à New York.

Dans un second temps, correspondant à la période 1940-1947, l'importance accordée à la production des vaccins durant la Seconde Guerre mondiale a conduit à la reformulation de la

³¹ Voir en annexe les tableaux 1, 2 et 3 relatifs aux chercheurs ayant participé à la recherche sur la grippe avant la mise en place du programme de la grippe de l'OMS en Angleterre, aux Etats-Unis et en Australie.

collaboration entre les acteurs impliqués. Le vaccin, encore au stade expérimental, devait être produit à grande échelle afin de protéger la population militaire. Néanmoins, en raison de la guerre, les chercheurs de ces deux pays ont travaillé dans deux contextes complètement différents. Tandis qu'aux Etats-Unis la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller et la jeune Commission de la grippe de l'armée américaine ont uni leurs efforts pour la production de vaccins, en Angleterre cette production a été compromise par la guerre. Même si la Fondation Rockefeller a collaboré avec le Medical Research Council en envoyant de nombreux vaccins pour réaliser des essais cliniques, ces études ont suivi un parcours dissemblable dans les deux pays. Alors que la Commission de la grippe de l'armée américaine était en mesure de constater l'efficacité du vaccin grippal, en Angleterre les essais cliniques ont été limités par les difficultés rencontrées pour se procurer les vaccins et par la faible incidence de la grippe au moment des essais.

En conséquence, les chercheurs anglais, doutant de l'efficacité du vaccin, étaient davantage concernés par la poursuite de la recherche sur la grippe afin de mieux connaître les variations antigéniques du virus. Les américains donnaient quant à eux la priorité à l'amélioration de la production du vaccin. De ce fait, avant la création du programme de la grippe de l'OMS, les chercheurs des deux pays montraient déjà des intérêts divergents sur la recherche sur la grippe. Les anglais s'intéressaient davantage à la recherche fondamentale et à la standardisation des techniques de laboratoire tandis que les américains privilégiant la production du vaccin antigrippal.

La recherche sur la grippe avant la mise en place du programme de l'OMS a fait l'objet de nombreuses études en sciences sociales. Les historiens Michel Bresalier³² et John Eyler³³ retracent la recherche conduisant à l'isolation des virus de la grippe dans des modèles animaux, menée par les deux principales institutions spécialisées dans le domaine naissant de la virologie appliquée à l'étude de la grippe : le National Institute for Medical Research (NIMR) de Londres et le Rockefeller Institute for Medical Research de New York (RIMR). J.

³² M. BRESALIER. Uses of a Pandemic: Forcing the Identities of Influenza and Virus Research in Interwar Britain. *Social History of Medicine*, 2012, Vol. 25, N. 2, pp. 400-424. M. BRESALIER M. Neutralizing Flu: 'Immunological Devices' and the Marketing of a Virus Disease'. In KROKER K., KEELAND J., et MAZUMDAR P. (eds.). *Crafting Immunity. Working Histories of Clinical Immunology*. ASHGATE, 2008. BRESALIER M Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization's Influenza Programme through the Developing Chick Egg, 1947-1957. *Conférence internationale Drugs, Standards and the practices of globalization*. ESF Program DRUGS, CERMES3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

³³ J. EYLER. Influenza and the Remaking of Epidemiology. In GILES-VERNICK T. et S. CRADOCK (eds.). *Influenza and public health: learning from past pandemics*. London and Washington D. C., Earthscan, 2010.

P. Gaudillière analyse l'introduction de nouvelles techniques en biologie moléculaire (la centrifugation) pour le développement du vaccin grippal, à la Fondation Rockefeller³⁴. La réalisation d'essais cliniques visant à démontrer leur efficacité, a été étudiée par John Eyler³⁵ pour les vaccins produits aux Etats-Unis, par Martin Edwards³⁶ et Michel Bresalier³⁷ pour les vaccins développés en Angleterre. Même si la période précédant la création du programme de la grippe a fait l'objet d'un certain nombre d'études de sciences sociales, il est nécessaire d'insister sur l'évolution des relations entre les acteurs, particulièrement entre les chercheurs anglais et américains concernés par la grippe. Il faut aborder ici cet aspect afin de comprendre la configuration que ces relations ont prise en raison de la collaboration internationale en matière de recherche et de contrôle de la grippe, une fois celle-ci institutionnalisée par l'OMS.

La recherche sur la grippe au NIMR de Londres et à la Fondation Rockefeller de New York

Entre 1933 et 1939, la recherche sur la grippe a été rendue possible grâce aux échanges entre les chercheurs des deux centres cités précédemment³⁸. Les articles publiés au cours de cette période montrent non seulement comment les deux groupes de scientifiques citent leurs recherches réciproques et manifestent leur accord sur leurs conclusions respectives, mais aussi comment les souches virales et les sérums ont été échangés librement pour la comparaison de leurs résultats et de faire avancer la recherche.

Durant de cette période, les chercheurs ont du surmonter trois problèmes essentiels: l'isolement du virus de la grippe, les études épidémiologiques et la vaccination expérimentale contre les virus de la grippe. Davantage que la production d'une histoire des techniques et des

³⁴ J.P. GAUDILLIÈRE. Rockefeller Strategies for Scientific Medicine: Molecular Machines, Viruses and Vaccines. *Stud. Hist. Biol. & Biomed. Sci.*, 2000, Vol. 31, N. 3, pp. 491-509.

³⁵ J. EYLER. De Kruij's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409- 438.

³⁶ M. EDWARDS. Keeping it Controlled: The MRC's Trials of Immunisation against Influenza. In *Control and the Therapeutic Trial, Rhetoric and Experimentation in Britain 1918-1948*. Editions Rodopi, Amsterdam-New York, 2007, Chapitre 5, pp. 83-96.

³⁷ M. BRESALIER. Sharing viruses and vaccines: Economies of exchange in global influenza control, 1947-1957. In *Standard Exchanges ESF Program Drugs*, Institut d'Anatomie pathologique, Université de Strasbourg, 6-7 décembre 2012.

³⁸ Bresalier souligne l'opinion de Henry Dale, directeur du National Institute for Medical Research (NIMR), qui reconnaissait que le NIMR et le Rockefeller Institute for Medical Research (RIMR) de New York étaient les seules deux institutions dans le monde spécialisées dans le domaine naissant de la virologie appliquée à l'étude de la grippe. M. BRESALIER. Neutralizing Flu: 'Immunological Devices' and the Marketing of a Virus Disease'. In KROKER K., KEELAND J. et P. MAZUMDAR (eds.). *Crafting Immunity. Working Histories of Clinical Immunology*, ASHGATE, 2008, pp. 105-144.

savoirs, la présente analyse a pour but de retracer le rôle des interactions et des échanges entre les acteurs de différentes nationalités dans la construction d'un nouveau champ de recherche : la virologie appliquée à l'étude et au contrôle de la grippe.

En 1933, dans un article publié dans le journal *Lancet*³⁹, Wilson Smith, Christopher Andrewes et Patrick Laidlaw, travaillant au NIMR de Londres, situé à Hampstead, présentaient pour la première fois leurs conclusions sur l'étiologie de la grippe épidémique, après avoir réussi à infecter des furets par instillation nasale avec les filtrats de lavages de la gorge obtenus à partir de patients atteints de grippe. Au cours de l'épidémie de grippe espagnole de 1918-1919 et jusqu'à cette date, des scientifiques de différentes nationalités ont défendu l'hypothèse de l'origine virale de la grippe épidémique sans qu'ils arrivent à des résultats corroborant leurs théories⁴⁰. En l'absence d'études similaires, les chercheurs du NIMR s'étaient appuyés sur les travaux effectués par Richard Shope de la Division de pathologie animale de la Fondation Rockefeller, (Princeton, New Jersey) entre 1931 et 1932, sur la grippe porcine. Dans l'article publié par le *Lancet*, Smith, Andrewes et Laidlaw reconnaissent leur dette envers Richard Shope pour les échantillons de virus de la grippe porcine qu'il leur avait envoyés. L'année suivant la publication des chercheurs du NIMR, Shope réalisa des expériences afin de confirmer les observations montrant que le virus de la grippe porcine était pathogène chez les furets quand il était administré par voie nasale⁴¹.

La recherche sur la grippe à la Fondation Rockefeller s'est développée au début des années 1930. R. Shope a réussi à infecter des porcs avec des filtrats des voies respiratoires d'animaux infectés⁴². En 1935, une deuxième confirmation du travail des chercheurs anglais sur l'étiologie virale de la grippe survint quand Thomas Francis, travaillant à l'hôpital du Rockefeller Institute for Medical Research à New York, isola un virus à partir des matériels obtenus lors d'une épidémie de grippe en Amérique. La réussite de Francis, isolant le virus de la grippe provenant des épidémies survenues à Porto Rico et à Philadelphia, fut célébrée par les chercheurs anglais qui envoyèrent immédiatement à Francis un antisérum afin de

³⁹ W. SMITH, C. ANDREWES C. et P. LAIDLAW. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*, 1933, Vol. 222, N. 5372, pp. 66-68.

⁴⁰ Michel Bresalier a développé l'historicité de la relation entre la recherche sur les virus de la grippe et la pandémie de 1918-1919 en Angleterre dans un article portant sur la recherche sur la grippe lors de la période entre les deux guerres. M. BRESALIER. Uses of a Pandemic: Forcing the Identities of Influenza and Virus Research in Interwar Britain. *Social History of Medicine*, 2012, Vol. 25, N. 2, pp. 400-424.

⁴¹ R. SHOPE. The Infection of Ferrets with Swine Influenza Virus. *Journal of Experimental Medicine*, 1934, Vol. 60, N. 1, pp. 49-61.

⁴² THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1933, Influenza, pp. 176.

confirmer si les souches qu'il avait isolées étaient identiques à la souche isolée par l'équipe du NIMR. Avant la publication des résultats de Francis, Laidlaw, avec son autorisation, affirmait déjà la similitude entre les souches. La publication des résultats des essais conduits par Francis confirma la ressemblance entre la souche isolée en Angleterre et les souches isolées en Amérique⁴³. Francis a envoyé des échantillons de ces deux virus à Londres, permettant aux chercheurs anglais de corroborer ainsi ses propres conclusions⁴⁴.

L'étiologie virale de la grippe fut aussi confirmée par les chercheurs d'autres nationalités appliquant la méthode de l'isolation des virus de la grippe chez les furets. A son retour en Australie, après deux ans de travail au NIMR de Londres, Franck M. Burnet, récemment installé au Walter and Eliza Hall Institute de Melbourne, isola, lors d'une épidémie de grippe survenue à Melbourne, un virus identique au virus de la grippe identifié par les chercheurs du NIMR. Le virus obtenu à Melbourne fut inactivé par un antisérum que Burnet avait reçu des chercheurs anglais⁴⁵. L'année suivante, A. Smorodintseff et ses collaborateurs à Leningrad isolèrent un virus grippal lors d'une épidémie de grippe en utilisant la méthode décrite par les chercheurs anglais et par Shope⁴⁶.

Toute la connaissance du virus de la grippe dépendait, à cette date, des réactions provoquées par les virus sur des modèles animaux ou sur des réactions in vitro. Les animaux étaient employés en laboratoire tant pour l'isolation du virus que pour des tests sérologiques et étaient utilisés pour mesurer la réponse immune à l'infection virale. Les furets étaient considérés comme de bons modèles en raison de leur prédisposition naturelle à contracter la grippe. Cependant, l'utilisation des furets à grand échelle pour le diagnostic et pour la réalisation des tests de neutralisation des anticorps, nécessaire à la mise en évidence de la relation entre le virus isolé en laboratoire et les épidémies grippales, présentait des inconvénients en raison du coût élevé de ces animaux et de leur manipulation difficile en laboratoire. L'utilisation d'autres modèles animaux s'avérait de ce fait nécessaire.

⁴³ T. FRANCIS. Immunological Relationship of Strains of Filterable Virus Recovered from Cases of Human Influenza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1935, Vol. 32, N. 6, pp. 1172-1175.

⁴⁴ P. LAIDLAW. Epidemic Influenza: A Virus Disease. *The Lancet*, 1935, Vol. 1, pp. 1118-1124.

⁴⁵ F. BURNET. Influenza Virus Isolated from Australian Epidemic. *The Medical Journal of Australia*, 1935, Vol. 2, pp. 651-656.

⁴⁶ A. SMORODINTSEFF et al. On the Aetiology of the 1936 Influenza Epidemic in Leningrad. *The Lancet*, 1936, Vol. 228, N. 5911, pp. 1383-1385.

L'année suivante, les chercheurs anglais annoncèrent qu'ils avaient réussi à transmettre le virus de la grippe à la souris en utilisant la même méthode d'infection que celle utilisée sur les furets⁴⁷. Cette étude fut publiée sous une forme encore précoce (les résultats préliminaires) car ils estimaient essentiel de donner aux autres chercheurs la possibilité d'utiliser ce nouveau modèle animal⁴⁸. Simultanément, Francis publia les résultats d'expériences similaires menées sur la transmission du virus de la grippe à la souris⁴⁹. Ce nouveau modèle animal fut employé pour des études sérologiques afin d'étudier la variation antigénique des souches virales ainsi que pour le développement des vaccins contre la grippe.

En 1936, les études sur la grippe développées au Rockefeller Institute for Medical Research furent reprises par la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller à New York⁵⁰. Le laboratoire de cette division avait suivi la propagation de l'épidémie au cours de l'hiver 1936-1937 en utilisant les critères de la nouvelle épidémiologie clinique, fondé sur l'amélioration des diagnostics de la grippe et sur l'étude des propriétés des virus⁵¹. Thomas Magill et Thomas Francis ont montré que même si les souches obtenues à Porto Rico et Philadelphie étaient similaires, il existait entre elles des différences antigéniques⁵². Les recherches conduites au cours de l'année 1937 montrèrent que la grippe était causée par différents types de virus et que les virus circulant au cours d'une épidémie pouvaient ne pas conférer l'immunité contre les virus d'autres épidémies⁵³. L'idée de la variation antigénique des souches de la grippe fut confirmée par les chercheurs du NIMR et par F. M. Burnet en Australie⁵⁴.

⁴⁷ Sur la construction du test de neutralisation de la souris au NIMR et son rôle dans la légitimation de la recherche sur les virus de la grippe, voir l'article de Michel Bresalier. Cet article se centre sur le test mis en place par les anglais et ne développe pas la construction de ce même test aux Etats-Unis, tout en reconnaissant que les deux groupes de scientifiques ont commencé à travailler en même temps avec la souris et qu'ils ont reconnu cette coïncidence. M. BRESALIER M. 'Neutralizing Flu: 'Immunological Devices' and the Marketing of a Virus Disease'. In KROKER K., KEELAND J., et MAZUMDAR P. (eds.). *Crafting Immunity. Working Histories of Clinical Immunology*. ASHGATE, 2008, pp..

⁴⁸ C. ANDREWES C., P. LAIDLAW et W. SMITH. The Susceptibility of Mice to the Virus of Human and Swine influenza. *The Lancet*, 1934, Vol. 2, pp. 859-862.

⁴⁹ T. FRANCIS. Transmission of Influenza by a Filterable Virus. *Science*, 1934, Vol. 80, N. 2081, pp. 457-459.

⁵⁰ Cette année-là, le budget alloué pour l'étude de la grippe a été augmenté. Les laboratoires de New York comptaient avec le travail de quatre chercheurs à temps complet. Egalement en 1936, La Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller a financé des études sur la grippe à l'Institut national d'hygiène à Budapest, Hongrie.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*, 1936. Influenza, pp. 87-89.

⁵¹ THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*, 1937. Influenza, pp. 94-98.

⁵² T. MAGILL et T. FRANCIS. Antigenic Differences in Strains of Human Influenza Virus. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, Vol. 35, N. 3, 1936, pp. 463-466.

⁵³ THE ROCKEFELLER FOUNDATION, *Annual Report*, 1938. Influenza, pp. 117-128.

⁵⁴ F. BURNET F. Influenza Virus on the Developing Egg: 5 Differentiation of two antigenic types of influenza virus. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 1937, Vol. 15, pp. 369-374. Les

Cette recherche fut poursuivie par les chercheurs américains et anglais. Trois articles publiés dans le même numéro du *British Journal of Experimental Pathology* constituent un bon exemple de collaboration entre les chercheurs des continents, au niveau de l'élaboration collective du concept de la variation antigénique des souches virales. L'isolement de nombreuses souches du virus de la grippe dans des laboratoires de différents pays (17 en Angleterre, 1 en Russie, 1 en l'Hongrie⁵⁵, 1 en l'Allemagne et 8 aux Etats-Unis) offrit la possibilité de réaliser des essais de neutralisation croisée.⁵⁶ La collaboration entre les chercheurs de la Division de santé de la Fondation Rockefeller et du MRC fut maintenue par une correspondance permanente, mais aussi par des voyages que la Fondation Rockefeller finançait. Les chercheurs du MRC furent invités à Budapest pour discuter des virus de la grippe que R. Taylor, travaillant pour la Fondation Rockefeller, avait isolés dans cette ville deux ans auparavant⁵⁷.

Avant qu'une protection contre la grippe par vaccination ne soit rendue possible, un grand nombre de problèmes pratiques durent être résolus (l'obtention d'un bon antigène, la concentration du virus dans le vaccin et la relation entre la dose d'antigène et les anticorps induits). Même si les groupes de scientifiques impliqués dans la recherche sur les virus de la grippe employaient des méthodes différentes, la collaboration fut maintenue. Les chercheurs des deux côtés de l'Atlantique se référaient aux résultats de leurs collègues et discutaient des causes des divergences éventuelles. En outre, les souches isolées dans les divers pays, échangées librement, furent utilisées pour la production des vaccins expérimentaux.

expériences sur la différence antigénique des souches de la grippe réalisées par Burnet faisaient partie d'un programme de recherche sur les virus de la grippe financé par la Fondation Rockefeller et par le Ministère de la Santé du Gouvernement du Commonwealth.

⁵⁵ La souche isolée à Budapest a été obtenue grâce à un programme de recherche sur la grippe développé par l'Institut national d'hygiène de Budapest en collaboration avec la Division internationale de la Fondation Rockefeller de New York. Voir : THE ROCKEFELLER FOUNDATION, Annual Report 1937. Influenza, pp. 94-98.

⁵⁶ T. MAGILL et T. FRANCIS. Antigenic Differences in strains of epidemic influenza Virus: I. Cross-Neutralization Tests in Mice. *The British Journal of Experimental Pathology*, 1938, Vol. 19, N. 5, pp. 274-284. T. FRANCIS et T. MAGILL. Antigenic Differences in strains of epidemic influenza Virus: II. Cross-Neutralization Tests in Mice. *The British Journal of Experimental Pathology*, 1938, Vol. 19, N. 5, pp. 284-293. W. SMITH et C. ANDREWES. Serological Races of Influenza Virus. *British Journal of Experimental Pathology*, 1938, Vol. 19, N. 5, pp. 293-314.

⁵⁷ P. LAIDLAW à A. LANDSBOUROUGH THOMPSON, MRC, 27 avril 1938, *The National Archives*, FD 23/1300. Dorénavant les Archives nationales de Grande Bretagne seront cités NAR.

Au cours de l'année 1935, Smith, Andrewes et Laidlaw firent un premier essai d'immunisation sur des furets et des souris⁵⁸. Simultanément, Francis et Magill observèrent que le sérum de lapin conférait une protection passive aux souris contre le virus de la grippe⁵⁹. Entre 1935 et 1936, en raison du succès obtenu dans la production d'une immunité active par vaccination chez des modèles animaux, Joseph Stokes (Département de pédiatrie de la Faculté de Médecine de l'Université de Pennsylvanie) et ses collègues de l'Hôpital pour enfants de Philadelphie, conduisirent des études sur la production de l'immunité active chez les humains⁶⁰. Les essais de Stokes étaient encourageants, même si la conception de son étude ainsi que l'analyse statistique ont fait l'objet de critiques de la part de ses collègues⁶¹.

Andrewes n'était pas convaincu des résultats de la vaccination de Stokes et soutenait qu'il n'y avait pas assez de preuves pour affirmer que la maladie respiratoire qui avait affligé la communauté vaccinée était vraiment causée par le virus de la grippe. Les résultats d'un essai de vaccination humaine conduit par Andrewes et les experts de NIMR la même année n'avaient pas été plus prometteurs que ceux de l'essai américain. Au contraire de Francis et de Stokes qui utilisaient des virus vivants, Andrewes, par excès de prudence, voulait utiliser des virus inactivés par du formol. En décembre 1936, Andrewes et ses collègues décidèrent de produire une quantité des vaccins suffisante pour vacciner un grand nombre de personnes. L'objectif était de tester si après la vaccination, s'il se manifestait une résistance à la grippe. Cependant, une épidémie de grippe éclata immédiatement après la vaccination. Comme l'immunité active n'était attendue qu'une semaine après la vaccination, dans la majorité des groupes de personnes vaccinées et des groupes témoins, la grippe apparut un ou deux jours après la immunisation. Dans deux groupes seulement, la grippe n'avait été repérée ni chez les personnes vaccinées ni chez les personnes non vaccinées. Les résultats n'ont pas apporté la preuve de l'efficacité du vaccin, suggérant ainsi que le vaccin n'était pas actif⁶².

⁵⁸ W. SMITH, C. ANDREWES et P. LAIDLAW. Influenza: Experiments on the Immunization of Ferrets and Mice. *British Journal of Experimental Pathology*, 1935, Vol. 16, N. 3, pp. 291-302.

⁵⁹ T. FRANCIS et T. MAGILL. Immunological Studies with the Virus of Influenza. *Journal of Experimental Medicine*, 1935, Vol. 62, N. 4, pp. 505-516.

⁶⁰ J. STOKES et al. Results of immunization by means of active virus of human influenza. *Journal of Clinical Investigations*, 1937, Vol. 16, N. 2, pp. 237-243.

⁶¹ Sur les critiques de Francis et de Siegel et Muckenfuss voir: J. EYLER. De Kruif's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409-438.

⁶² C. ANDREWES. Four Years' Progress. *British Medical Journal*, 11 September 1937, pp. 513-515.

La production du vaccin grippal aux Etats-Unis

La guerre a changé les priorités de la recherche sur la grippe. La production de vaccins pour protéger la population militaire – et éviter ainsi une catastrophe similaire à celle survenue lors de la grippe espagnole – est devenue une priorité pour les deux pays qui travaillaient dans ce domaine. Cependant, les américains ont disposé de meilleures conditions que les anglais pour le développement et pour la production du vaccin grippal. La Fondation Rockefeller, qui soutenait la recherche sur la grippe depuis le début des années 1930, s'est lancée dans la production du vaccin grippal. A partir de 1941, les actions de cette institution en faveur du contrôle de la grippe ont été renforcées par la création de la Commission de la grippe de l'armée américaine. Les Etats-Unis ont compté également sur la collaboration d'un troisième acteur : l'industrie pharmaceutique productrice du vaccin grippal pour l'armée à partir de 1942, et pour la population civile à partir de 1945.

En 1938, Thomas Francis a quitté la Fondation Rockefeller pour poursuivre ses recherches à l'Université de New York. En 1940, Francis a intégré l'Ecole de santé publique de l'Université de Michigan, Ann Arbor. Franck Horsfall a pris la direction de la recherche sur la grippe à la Division internationale de santé (IHD) de la Fondation Rockefeller. Horsfall et ses collaborateurs ont apporté trois contributions essentielles et nécessaires pour la production du vaccin grippal à grande échelle.

La première porte sur la préparation du vaccin nommé vaccin « complexe » en raison de sa double composition (virus de la grippe et de la maladie de Carré). Vers la fin 1939, Horsfall a développé un nouveau vaccin contre la grippe, à la suite d'un accident survenu dans les laboratoires lors d'une épidémie de la maladie de Carré affectant les furets utilisés pour les études sur la grippe. Horsfall a vacciné les furets sains contre cette maladie avec des vaccins préparés à partir des organes des furets qui venaient de se rétablir la grippe. Les furets vaccinés ont alors développé une immunité contre la grippe. Néanmoins, les essais réalisés dans des populations pénitentiaires ont montré que les taux d'anticorps induits par le vaccin complexe n'étaient pas supérieurs aux taux d'anticorps de la population non vaccinée⁶³. En raison des faibles preuves apportées par cette expérience, Horsfall n'a pas jugé pertinent de réaliser des essais de grande ampleur. Cependant, dans le contexte de la guerre en Europe et de la mobilisation des Etats-Unis, ces objections sont devenues obsolètes. Un vaste essai fut

⁶³ THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*, 1940. Influenza, pp. 20-25 - 86-87.

organisé à Porto Rico pour lequel 200.000 doses du vaccin ont été préparées. Cependant les échantillons de personnes vaccinées n'ont pas montré l'existence d'infections grippales. A la suite d'une épidémie grippale ayant éclaté à Cuba, il a décidé de procéder à des vaccinations dans des asiles, des hôpitaux et des prisons. L'incidence de la grippe a été similaire dans les deux groupes, vaccinés et non vaccinés⁶⁴.

La deuxième action en faveur de la production massive du vaccin grippal concerne l'introduction de la méthode de culture des virus dans des œufs embryonnés⁶⁵. En 1940, Horsfall a remplacé la culture des virus sur les tissus des furets et des souris par une culture sur des œufs embryonnés. Etant donné que le prix des furets était très élevé et qu'il était plus facile de disposer de grandes quantités d'œufs fertiles, la nouvelle méthode facilitait la production massive des vaccins. Cette méthode a permis d'envisager une production des vaccins en quantités suffisantes pour inoculer une partie importante des forces armées⁶⁶. La Fondation Rockefeller n'étant pas un centre de production des vaccins, un laboratoire avait été construit au début de la guerre pour produire des vaccins contre la fièvre jaune pour l'armée américaine et non contre la grippe. Des ajustements ont alors été faits pour produire les deux vaccins –anti-amaril et antigrippal– utilisant la culture des virus sur des embryons de poulet. Le système de recollection et de traitement des liquides amniotiques était semi automatisé⁶⁷.

La troisième contribution du IHD au développement du vaccin porte sur la mise au point de la technique d'hémagglutination. Au cours de l'année 1941, George Hirst a développé une nouvelle technique utilisant l'agglutination du virus en présence des hématies de poulet visant à mesurer la présence des anticorps contre le virus de la grippe⁶⁸. En appliquant la technique

⁶⁴ J. P. GAUDILLIÈRE. Rockefeller Strategies for Scientific Medicine: Molecular Machines, Viruses and Vaccines. *Stud. Hist. Biol. & Biomed. Sci.*, 2000, Vol. 31, N. 3, pp. 491-509.

⁶⁵ Sur l'origine et l'adoption par la Fondation Rockefeller de la technique de culture des virus dans des œufs voir : M. BRESALIER M. Sharing viruses and vaccines: Economies of exchange in global influenza control, 1947-1957. In: Standard Exchanges ESF Program Drugs. Institut d'Anatomie pathologique, Université de Strasbourg, 6-7 décembre 2012.

⁶⁶ La technique de culture des virus dans des embryons de poulet avait été développée par l'australien F. M. Burnet. Sur la standardisation et l'application de cette technique voir : Bresalier M., "Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization's Influenza Programme through the Developing Chick Egg, 1947-1957", Conférence internationale Drugs, Standards and the practices of globalization, ESF Program DRUGS, CERMES3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

⁶⁷ J. P. GAUDILLIÈRE, *Ibid.*

⁶⁸ G HIRST. The Quantitative Determination of Influenza Virus. *Journal of Experimental Medicine*, 1941, Vol. 75, N. 1, pp. 49-64. Cette technique a été améliorée par J. Salk travaillant pour la Commission de la grippe de l'armée américaine. J. SALK. A Simplified Procedure for Titrating Hemagglutinating Capacity of Influenza-Virus and the Corresponding Antibody. *The Journal of Immunology*, 1944, Vol. 49, N. 2, pp. 87-98.

d'hémagglutination de Hirst, les vaccins préparés avec onze types de souches différentes ont été testés sur des groupes de volontaires⁶⁹. Cette méthode, mettant en œuvre un test in vitro plus rapide et moins cher que les tests réalisés avec des modèles animaux⁷⁰ a été utilisée pour les essais cliniques à grande échelle, indispensable à la démonstration de l'efficacité du vaccin.

En raison de l'entrée des Etats-Unis dans le conflit après la déclaration de guerre du Japon, les autorités médicales de l'armée ont voulu prendre des mesures pour éviter le désastre causé par les épidémies, notamment la grippe et la pneumonie, durant la Première guerre mondiale⁷¹. En 1940, l'armée a créé le Conseil de lutte contre la grippe et d'autres maladies épidémiques (The Board for the Investigation and Control of Influenza and Other Epidemic Diseases), renommé l'année suivante Conseil épidémiologique des forces armées (Armed Forces Epidemiological Board AFEB)⁷². Le conseil était composé de douze commissions, dont la Commission de la grippe. Thomas Francis a été nommé directeur de cette commission en raison de son expérience acquise à l'Université de Yale, à la Fondation Rockefeller et à l'Université de Michigan. George Hirst et Frank Horsfall de la Fondation Rockefeller, Thomas Magill de l'Université de Cornell et Jonas Salk de l'Université de Michigan ont été appelés comme consultants⁷³. La commission a initialement utilisé les services des laboratoires existants dans différentes régions du pays (les laboratoires de l'Etat de New York et du Rockefeller Institute, de l'Université de Chicago, et du Département de santé de Californie) pour assurer la recherche sur la grippe. Les objectifs de la commission concernaient l'étude de l'efficacité des vaccins et des autres mesures de protection ainsi que la collecte des données cliniques, pathologiques et bactériologiques pour la recherche. La commission a bénéficié du soutien financier de la Fondation Rockefeller⁷⁴.

⁶⁹ THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*, 1941. pp. 24-25.

⁷⁰ Sur la mise en œuvre de cette technique voir: M. BRESALIER. Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization's Influenza Programme through the Developing Chick Egg, 1947-1957. Conférence internationale Drugs, Standards and the practices of globalization. ESF Program DRUGS, CERMES 3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

⁷¹ Les informations du département de la guerre du Bureau du Surgeon Général de l'armée indiquent que la grippe a touché 26% de l'armée, plus d'un million d'hommes et a tué près de 30.000 avant qu'ils soient arrivés en France. C. BYERLY. The U.S. Military and the Influenza Pandemic of 1918-1919. *Public Health Reports*, 2010, Vol. 25, N. 3, pp. 82-91.

⁷² T. WOODWARD. *The Armed Forces Epidemiological Board: The Histories of the Commissions*. US Army Medical Department, Office of Medical History, 1994.

⁷³ G. MEIKLEJOHN. History of the Commission on Influenza Commission on Influenza. In T. WOODWARD, (Ed.). US Army Medical Department, Office of Medical History. *The Armed Forces Epidemiological Board, The Histories of the Commissions*, 1994.

⁷⁴ G. MEIKLEJOHN, *Ibid.*

La première action de la Commission de la grippe a été de faire des recommandations sur la standardisation des procédures de laboratoire pour le diagnostic de la grippe et pour les études épidémiologiques. En 1941, Francis a autorisé l'utilisation du nouveau test de mesure de la quantité d'anticorps contre le virus de la grippe qui avait été développé par G. Hirst à la Fondation Rockefeller⁷⁵. Dans un deuxième temps, une campagne de vaccination utilisant un vaccin concentré par élution sur hématies de poulet a été mise en place⁷⁶. F. Horsfall et George Hirst, considérant que l'efficacité du vaccin pouvait être améliorée si des quantités supérieures du vaccin étaient injectées, ont développé une méthode pour concentrer le vaccin dans le liquide allantoïque des poulets par absorption sur des globules rouges. L'armée a transféré cette technique à des firmes commerciales pour la production d'un vaccin en vue d'une utilisation exclusive par les forces armées⁷⁷. La commission a consulté cinq sociétés commerciales (Parke Davis and Co., Lilly, Lederle, Sharp & Dohme et Squibb) pour la fabrication de 100.000 doses de vaccins inactivés préparés à partir des liquides allantoïdiens⁷⁸.

En juin 1943, le *Chirurgien général (General Surgeon)* de l'armée a autorisé la réalisation des essais cliniques utilisant le vaccin concentré. Une épidémie de grippe grave et présente dans l'ensemble du pays est apparue au même temps. Sur la base des résultats cliniques, il a été constaté que parmi les 6263 sujets vaccinés, le taux d'attaque a été de 2,22%. Parmi le groupe de contrôle composé de 6211 personnes, ce taux a été de 7,11%. L'efficacité du vaccin estimée était de 69%⁷⁹. L'étude a montré que le vaccin utilisé était très efficace dans la prévention de la grippe A. Une conférence a été organisée à la Fondation Rockefeller afin de communiquer les résultats.

Après le succès obtenu avec ce vaccin, les membres de la Commission ont recommandé que toutes les troupes déployées à l'étranger et les militaires restant sur le sol américain devaient être vaccinés contre la grippe. Des essais contrôlés sur le terrain devaient être poursuivis sous la supervision de la Commission de la grippe au sein de certaines unités de l'armée. En juillet

⁷⁵ J. P. GAUDILLIÈRE, Rockefeller Strategies for Scientific Medicine: Molecular Machines, Viruses and Vaccines. *Stud. Hist. Biol. & Biomed. Sci.*, 2000, Vol. 31, N. 3, pp. 491-509.

⁷⁶ Sur l'adoption de cette méthode par la Fondation Rockefeller voir : M. Bresalier, M. Bresalier, Sharing viruses and vaccines: Economies of exchange in global influenza control, 1947-1957, In: Standard Exchanges ESF Program Drugs, Institut d'Anatomie pathologique, Université de Strasbourg, 6-7 décembre 2012.

⁷⁷ J. P. GAUDILLIÈRE, *Ibid.*

⁷⁸ G. MEIKLEJOHN, *Ibid.*

⁷⁹ G. MEIKLEJOHN, *Ibid.*

1944, un programme prévoyant l'acquisition de dix millions de doses de vaccin pour une utilisation étendue à l'ensemble de l'armée américaine a été officiellement approuvé⁸⁰.

En 1943, Wendell Stanley travaillant à l'Université de Princeton proposa la production du vaccin grippal par centrifugation. Cette procédure avait pour but l'augmentation de la quantité de virus dans le vaccin (concentration) et l'élimination simultanée de la quasi-totalité des protéines non virales (purification). La Fondation Rockefeller était initialement en désaccord avec la procédure de Stanley mais a accepté de participer à une étude pour l'évaluer. L'IHD a décidé d'adopter la concentration par centrifugation et de rejeter la méthode de concentration par élution utilisée par la Commission de la grippe. En 1945, une fois l'efficacité du vaccin concentré et purifié par centrifugation démontrée, Stanley a négocié avec la Commission l'utilisation de sa méthode de préparation du vaccin, acceptée comme méthode alternative. Ce vaccin n'a cependant pas été utilisé⁸¹.

En 1945 l'armée a vacciné tous les soldats. Le personnel de l'armée qui avait été immunisé a connu une incidence beaucoup plus faible de la maladie que les unités navales et la population civile non vaccinées. En présence d'une épidémie de grippe B, le vaccin s'est montré plus efficace qu'en 1943. De la même manière, lors d'un essai à l'Université de Michigan, le vaccin a réduit l'incidence de la grippe du type B de 9,9 % parmi les personnes vaccinées et de 1,1 % parmi les personnes non vaccinées, tandis que la réduction observée dans une étude conduite à l'Université de Yale montrait une réduction de 12,5 % pour les individus vaccinés et de 0,5 % pour le groupe de contrôle non vacciné⁸². Comme l'efficacité du vaccin pour réduire l'incidence de la grippe avait été suffisamment démontrée, l'armée américaine a accordé des licences aux laboratoires Lederle, Squibb and Sons, Sharp and Dohme, Lilly, Pitman-Moore et Parke-Davis pour produire des vaccins pour la population civile⁸³.

En 1947, la Commission de la grippe a utilisé à nouveau ce même vaccin pour vacciner les civils et les militaires. Le vaccin n'a conféré aucune protection. Dans un premier temps, les chercheurs ont cru que le vaccin produit plusieurs années auparavant avait perdu de sa puissance pendant le stockage. Cependant, les tests sérologiques ont montré que le vaccin

⁸⁰ G. MEIKLEJOHN, *Ibid.*

⁸¹ J. P GAUDILLIÈRE, *Ibid.*

⁸² J. EYLER. De Kruij's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409- 438.

⁸³ Flu vaccines for civilians. *The Science News-Letter*, 1945, Vol. 48, N. 21, pp. 233.

produisait toujours une bonne réponse en anticorps aux souches virales qu'il contenait (PR8, Lee, et Weiss). Les malades convalescents de cette épidémie n'ont montré qu'une légère augmentation des anticorps contre le virus PR8, mais ils ont révélé une grande hausse des anticorps en présence d'un virus de la grippe isolé au cours de l'épidémie (appelée FM-1). Par ailleurs, l'ensemble des sérums stockés (préparés avec les souches des épidémies antérieures) ne produisait pas d'anticorps contre la souche FM-1. Il semblait donc que l'épidémie avait été causée par un nouveau virus ou par un virus qui n'avait été observé jusqu'alors⁸⁴.

L'échec de cette vaccination a obligé les chercheurs à repenser le problème de la variation antigénique. Les chercheurs britanniques partageaient l'opinion du chercheur australien M. F. Burnet qui considérait que le virus était en mutation constante. Les chercheurs de la Commission de la grippe, qui avaient beaucoup investi dans le développement du vaccin, estimaient que ces variations étaient limitées⁸⁵.

Les essais cliniques sur le vaccin grippal en Angleterre

En 1939, la guerre a interrompu la poursuite des essais cliniques sur le vaccin grippal en Angleterre. Les essais planifiés par la Royal Air Force en collaboration avec le NIMR ont été abandonnés. La plupart des scientifiques du NIMR travaillant sur la grippe (C. Andrewes, C. Stuart Harris et W. Smith) ont été mobilisés. P. Laidlaw, qui est resté au NIMR, a fait part à l'armée et à la marine des difficultés rencontrées dans la production des vaccins et dans la réalisation des essais cliniques. Cette année-là, la marine a également abandonné les essais cliniques tandis que l'armée n'a vacciné qu'un petit groupe de personnes avec un vaccin inactivé par le formol, produit à l'Hôpital Saint Mary, Londres, par F. Himmelweit⁸⁶. Avant la guerre, le MRC avait accepté de collaborer avec l'armée, la marine et l'aviation pour la réalisation des essais cliniques, mais en raison des conditions imposées par le conflit, le MRC pouvait difficilement honorer ces accords. Néanmoins, les obstacles rencontrés pour la production des vaccins pouvaient être contournés en utilisant le vaccin produit par la Fondation Rockefeller. Andrewes pensait que le vaccin de Horsfall « ne faisait pas de miracles » mais comme il était censé donner une immunité complète, que les vaccins déjà

⁸⁴ J. EYLER, *Ibid.*

⁸⁵ J. EYLER, *Ibid.*

⁸⁶ P. LAIDLAW, NIMR, à E. MELLANBY, MRC, 23 janvier 1940, *NAR*, FD 23/1300.

testés ne conféraient pas, il était intéressant de l'utiliser lors d'essais cliniques⁸⁷. Les essais conduits à Cuba par les américains ont été considérés comme non concluants, compte tenu du fait qu'au moment de la vaccination, l'épidémie était déjà enrayée⁸⁸. En conséquence, Andrewes a suggéré au MRC de demander à l'Institut Rockefeller de leur fournir de grandes quantités du vaccin pour conduire des essais cliniques. Andrewes a écrit à Horsfall demandant l'envoi de 200.000 doses nécessaires pour les essais de vaccination⁸⁹. Cette demande a été portée par le MRC à 500.000 doses⁹⁰. La Fondation Rockefeller a envoyé initialement 76.000 doses du vaccin, dont les virus avaient être inactivés, mais après réception Andrewes a conclu que les virus étaient encore vivants. Par ailleurs, les tests de stérilité ont montré que ces vaccins contenaient des bactéries. La Fondation Rockefeller a envoyé immédiatement une quantité supérieure de vaccins⁹¹.

Les essais cliniques réalisés par le MRC avant et au cours de la guerre ont été confrontés à des nombreux accidents empêchant de démontrer l'efficacité des vaccins⁹². Le premier des obstacles rencontrés par le MRC concernait la faible incidence de la maladie, voire l'absence d'épidémies grippales, pendant les années au cours desquelles des essais cliniques ont été conduits, rendant impossible l'évaluation des résultats des vaccinations. La deuxième difficulté portait sur la production d'une quantité de vaccins suffisante pour réaliser les essais cliniques. Une bombe tombée sur les laboratoires du National Institute for Medical Research à Mill Hill, (Londres) et la difficulté de disposer d'un nombre suffisant d'œufs fertiles (nécessaires pour nourrir la population en temps de guerre), ont obligé les scientifiques anglais à importer les vaccins. Néanmoins, les obstacles rencontrés dans l'approvisionnement des vaccins se sont multipliés. En décembre de 1940, 115.000 doses envoyées par la Fondation Rockefeller disparurent lors du torpillage du navire *Western Prince*. La Fondation a remplacé ultérieurement cette quantité⁹³. D'autres lots n'ont pas passé les contrôles de stérilité appliqués par les autorités britanniques. Finalement, 193.900 doses fournies pour la

⁸⁷ Extract of a Memorandum from Andrewes, 24 juin 1940, *NAR*, FD 23/1300.

⁸⁸ H. DALE, MRC à H. BASHFORD, Medical department, St. Martins Le Grande, 8 octobre 1940, *NAR*, FD 23/1300.

⁸⁹ C. ANDREWES à F. HORSFALL, 2 juillet 1940, *NAR*, FD 23/1300.

⁹⁰ E. MELLANBY, MRC à W. A. SAWYER, Rockefeller Foundation, International Health Division, NY, 7 octobre 1940, *NAR*, FD 23/1300.

⁹¹ Notes on the Conference on Influenza Vaccine from the USA, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 5 décembre 1940, *NAR*, FD 23/1300.

⁹² M. EDWARDS, *Keeping it Controlled: The MRC's Trials of Immunisation against Influenza. Control and the Therapeutic Trial, Rhetoric and Experimentation in Britain 1918-1948*. Editions Rodopi, Amsterdam-New York, 2007.

⁹³ THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*, 1940. Influenza, pp. 20-25 - 86-87.

Fondation Rockefeller ont été utilisées à la fin de l'hiver 1940-1941. Mais quand le programme de vaccination a commencé, le pic épidémique de la maladie avait déjà eu lieu. Aucune conclusion n'a pu de ce fait être tirée.

En 1944, d'après les résultats impressionnants d'une étude américaine sur un nouveau vaccin concentré, la vaccination massive de la population militaire et du personnel civil travaillant pour la guerre a été prévue. Six millions de doses s'avéraient nécessaires pour cette vaccination. Comme les américains n'étaient pas en mesure de fournir cette quantité, leur production étant destinée à la vaccination de leurs propres troupes, les vaccins ont été demandés à des laboratoires situés en Afrique du Sud, au Canada et en Australie. Cependant, ces laboratoires étaient en mesure de fournir seulement une partie de la quantité demandée (500.000 doses sur les 6 millions prévues initialement). Les doses disponibles pour l'hiver de 1944-1945 ont été utilisées pour des essais cliniques et non pour une vaccination massive. Les vaccins sont finalement arrivés, en février et mai 1945. La concentration de la population militaire stable durant la guerre était propice pour la réalisation des essais cliniques. La démobilisation a obligé à cependant conduit à réduire l'échelle des essais cliniques. L'épidémie de grippe qui a éclaté au début 1946 a permis de réaliser des essais cliniques, sous la coordination de C. Stuart Harris au sein des populations d'étudiants, d'infirmières et d'ouvriers en Angleterre et dans des camps des expatriés et des civils en Allemagne. Mais l'étude n'a pas connu un réel succès. La vaccination a commencé tard et les cas de grippe n'ont pas été opportunément déclarés par les médecins. Le vaccin avait en outre été préparé avec une souche de type A, tandis que la plupart des cas diagnostiqués étaient de type B. En conséquence, Stuart Harris a déclaré cet essai non concluant, comme tous les essais antérieurs. Il a alors proposé une meilleure planification du travail et des méthodes plus strictes pour le recrutement des participants⁹⁴. Le MRC a réalisé un autre essai clinique l'année suivante sur une population de 20.000 personnes composée d'étudiants, de patients d'institutions psychiatriques, de militaires et de permissionnaires. Cet essai a été lui aussi un échec, en partie en raison de la faible incidence de la grippe. Les chercheurs ont alors compris progressivement que les vaccins préparés avec des souches anciennes ne conféraient aucune protection contre les souches nouvellement isolées⁹⁵.

⁹⁴ M. EDWARDS, *Ibid.*

⁹⁵ M. EDWARDS, *Ibid.*

1.1.2 LA MISE EN PLACE DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS

La coopération pour la recherche sur la grippe fondé sur l'échange libre et spontané entre les experts de la grippe en Angleterre et aux Etats-Unis, au cours de la période entre les deux guerres, a été modifiée lors de la Deuxième guerre mondiale par la nécessité de protéger dans l'urgence la population militaire contre la grippe en ayant recours à la vaccination. Dans le cas des Etats-Unis, principal producteur du vaccin antigrippal à cette période, les intérêts nationaux ont primé sur la collaboration internationale, même si des vaccins ont été fournis par la Fondation Rockefeller au MRC pour la réalisation des essais cliniques.

Les anglais qui n'avaient pas eu la possibilité de produire des vaccins à grande échelle et avaient obtenu des résultats peu encourageants lors des essais cliniques déclarés non concluants, étaient plus réservés quant à l'efficacité des vaccins. Pour eux la recherche sur la grippe devait davantage s'intéresser à la connaissance des variations antigéniques des virus et à l'épidémiologie de la grippe. Ces connaissances étaient jugées nécessaires à l'élaboration des mesures de contrôle effectives contre les épidémies grippales.

Au moment de la création du programme de la grippe de l'OMS, les américains, conscients de l'importance de la production des vaccins à partir de souches en circulation et de l'échec de la vaccination de 1947, étaient intéressés par ce programme de collaboration internationale. Ils le considéraient notamment comme un moyen de se procurer de nouvelles mutations virales destinées à être incorporés aux vaccins. Thomas Francis et ses collaborateurs à la Commission de la grippe de l'armée américaine estimaient que le contrôle de la grippe au moyen de la vaccination était le but essentiel de la surveillance de la cette maladie. Néanmoins, comme le mécanisme de variation antigénique échappait à la compréhension des scientifiques, le moment précis où les souches du vaccin devaient être modifiées n'était pas encore clairement défini. La manière de concevoir le but du programme et la variation antigénique du vaccin ont suscité des malentendus entre les chercheurs anglais et américains⁹⁶. Le remplacement des

⁹⁶ Le chercheur américain A. Taylor suggérait que le changement antigénique du virus était illimité et imprévisible. Les chercheurs britanniques approuvaient cette idée, et par conséquent, la perspective de succès avec un vaccin paraissait très éloignée. Les chercheurs de la Commission de la grippe de l'armée américaine n'approuvaient par cette assertion. Tandis que Salk croyait que le nombre des variations antigéniques était fini, Francis était convaincu que tous les virus de la grippe du type A étaient constitués des mêmes composants antigéniques, même si les proportions de chaque composant différaient dans les diverses souches. En conséquence, Francis et Salk croyaient à la possibilité de concevoir un vaccin qui offrirait une protection contre la grippe. J. EYLER. De Kruif's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409- 438.

souches dans les vaccins a été un sujet de discussion entre les scientifiques des deux côtés de l'Atlantique au cours des années suivantes. Le consensus n'a été obtenu qu'au début des années 1970. Leurs arguments respectifs seront étudiés au cours des prochains chapitres.

L'autorité scientifique de Christopher Andrewes a assuré une position dominante au NIMR dans la constitution du nouveau programme de l'OMS. Ce programme a été créé par la Commission intérimaire, chargée de la mise en place de cette organisation, suivant les recommandations d'un groupe des virologues dirigé par C. Andrewes. Le programme encore naissant a été placé sous l'autorité scientifique du Centre mondial de la grippe (World Influenza Centre), situé au NIMR à Londres, sous la direction de C. Andrewes. Même si les autorités de santé publique américaines ont été immédiatement invitées à participer à ce programme de collaboration internationale, le statut du centre de référence américain n'a été reconnu par les fonctionnaires de l'OMS que tardivement. Le réseau de laboratoires pour la surveillance de la grippe s'est construit grâce à la collaboration étroite entre le secrétariat de l'OMS et les directeurs des centres internationaux anglais et américain. Cependant, cette collaboration a été marquée par des rivalités tant au plan scientifique qu'administratif. L'analyse des relations entre les acteurs appartenant au programme de la grippe de l'OMS doit prendre en compte le contexte de l'après guerre composé par l'interaction des différentes problématiques portant sur la mise en place des agences onusiennes, sur les tensions générées par la guerre froide et sur la rivalité scientifique entre les anglais et les américains. L'histoire du programme de la grippe, jusqu'au changement de paradigme occasionné par la réponse à la menace de la grippe aviaire, peut être qualifiée d'histoire anglo-américaine dans la mesure où les experts de ces deux pays et les fonctionnaires de l'OMS ont participé activement à la construction et à la globalisation du système de surveillance de la grippe.

La Commission intérimaire de l'OMS et la création d'un Comité de la grippe

Le système de surveillance de la grippe de l'OMS a été créé afin d'éviter les conséquences d'une épidémie de gravité similaire à celle de la grippe espagnole de 1918-1919. En avril 1947, le représentant des Pays-Bas à la Commission intérimaire chargée de la mise en place de la nouvelle Organisation Mondiale de la Santé, a conseillé la création « urgente » d'un Comité de la grippe. Quatre raisons justifiaient cette proposition : le danger réel et imminent de l'apparition d'une épidémie dans un futur immédiat, l'existence d'un vaccin capable

d'empêcher la propagation de la maladie, la disponibilité des thérapies pour prévenir les complications, la certitude que ces mesures ne seraient efficaces qu'une fois appliquées immédiatement après l'apparition des premiers cas⁹⁷.

En réponse à cette recommandation, la Commission intérimaire a décidé d'envoyer un observateur au Quatrième Congrès international de Microbiologie (Copenhague, juillet, 1947) afin de recueillir des informations sur la grippe et sur les mesures à prendre en cas d'épidémie, notamment sur la vaccination prophylactique. Une réunion informelle réunissant 45 experts appartenant à 15 pays et intéressés par la grippe, a eu lieu en dehors du Congrès de Microbiologie. Lors de cette réunion, un comité de 9 membres a été composé afin d'analyser la mise en pratique des mesures sur la grippe⁹⁸. A la suite de la pétition du comité, Christopher Andrewes a préparé un mémorandum pour la Commission intérimaire sur la collaboration internationale pour la surveillance de la grippe dans lequel il proposait la création d'un Centre mondial de la grippe. La désignation de C. Andrewes comme coordinateur de ce comité se justifie en raison de son autorité scientifique. Les autres personnes présentes à la réunion, bien qu'experts en virologie ou en virologie appliquée à la grippe comme le néerlandais Mulder ou l'australien Beveridge, n'étaient pas en effet au même niveau que celui du chercheur britannique qui avait isolé pour la première fois le virus de la grippe. Thomas Francis, directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine et qui était pionnier dans la recherche sur les virus de la grippe (ayant isolé le virus du type B et mené, simultanément aux chercheurs anglais, des études sur l'immunité chez la souris) n'a pas assisté à cette conférence.

C. Andrewes, en qualité de coordinateur du comité ad hoc pour la grippe, a imprimé au mémorandum rédigé pour la Commission intérimaire sa vision et ses intérêts sur la collaboration internationale pour la grippe. Ce mémorandum a également servi de base pour la rédaction du premier document officiel de la grippe de l'OMS, signé par la Commission

⁹⁷ Minutes of the Third Session of the Interim Commission held in Geneva from 31 March to 12 April 1947. *Official records of the World Health Organization*, 1947, N. 5, Annex 25, Proposals, WHO.IC/p/r., 3 April 1947, p. 138.

⁹⁸ Minutes of the Fourth Session of the Interim Commission held in Geneva from 30 August to 13 September 1947. *Official records of the World Health Organization*, 1948, N. 6, p. 56. Le Comité a été composé par R. Gautier, Directeur général adjoint, chef du Bureau de Genève (Président), les représentants du Danemark (Dr. Ørskov), de la Suède (Professeur Olin), des Etats-Unis (Dr. Friedebald), des Pays-Bas (Professeur Mulder), de Grand Bretagne (Dr. Andrewes), de l'Australie (Dr. Beveridge), de la Grèce (Dr. Stefanopoulos), de la France (Dr. Vicuchange) et du secrétariat de l'OMS (B. Chisholm, secrétaire exécutif, et Y. Biraud, Directeur de la division d'Epidémiologie et des statistiques en santé publique)

intérimaire. Dans ce document sont définis les objectifs de la collaboration internationale pour la surveillance de la grippe ainsi que les fonctions du Centre mondial de la grippe et des futurs centres nationaux souhaitant faire partie de ce programme⁹⁹.

En septembre 1947, la Commission intérimaire a approuvé la mise en place d'un centre de la grippe suivant la proposition présentée par Andrewes et a accordé une contribution annuelle dont le montant ne devait pas excéder \$3.000. Comme ce centre ne pouvait être établi que dans une institution scientifique déjà engagée dans la recherche de la grippe, la commission a proposé au Medical Research Council que le centre dépende du National Institute for Medical Research¹⁰⁰. Le 1^{er} décembre 1947, le Medical Research Council a donné une réponse affirmative à la pétition présentée par la Commission intérimaire au sujet de la mise en place du Centre mondial de la grippe dans les locaux du National Institute for Medical Research, placé sous la direction de Christopher Andrewes. D'autres pays, tels que Ceylan, le Danemark, la France, l'Islande, les Pays-Bas, la Norvège et les Etats-Unis ont également proposé leur collaboration au nouveau programme¹⁰¹. Ces offres n'ont pas été retenues.

La Commission intérimaire dans son rapport à la Première assemblée mondiale de la santé a précisé les fonctions accordées au nouveau Centre mondial de la grippe (World Influenza Centre) qui consistaient en la collecte et la distribution des informations [épidémiologiques] ; la collecte, la préservation et l'étude des souches virales ; la formation d'un nombre réduit des travailleurs aux techniques de laboratoire. Il était également nécessaire d'ouvrir des centres régionaux capables de réaliser les diagnostics sérologiques des souches, d'isoler les souches dans des œufs fertiles ou dans des furets, de disséquer les souches et de les conditionner dans des ampoules afin de les envoyer au centre de Londres¹⁰².

⁹⁹ Il s'agit du document: NATIONS UNIES, OMS. COMMISSION INTERIMAIRE. *Un Centre international de la grippe*, 28 juin 1948, WHO.IC/197. Ce document sera analysé dans la section portant sur la position dominante du Centre mondial de la grippe de Londres à l'OMS.

¹⁰⁰ Minutes of the Fifth Session of the Interim Commission held in Geneva from 22 January to 7 February 1948. *Official records of the World Health Organization*, 1948, N. 7.

¹⁰¹ Report of the Interim Commission to the First World Assembly. *Official Records of the World Health Organization*, 1948, N. 9.

¹⁰² Report of the Interim Commission to the First World Assembly. *Official Records of the World Health Organization*, 1948, N. 9.

La participation des Etats-Unis au programme de la grippe de l'OMS

Le 4 décembre 1947, soit trois jours après l'accord du MRC relatif à la désignation du NIMR comme siège du Centre mondial de la grippe, Christopher Andrewes a envoyé une lettre au Surgeon General du Public Health Service invitant les Etats-Unis à participer au programme de coopération internationale pour la recherche de la grippe de l'OMS. Cette invitation a été renvoyée au Directeur du National Institutes of Health. Sur les conseils de la Section pour l'étude des rickettsies et des virus du National Institutes of Health (NIH), le Surgeon General a organisé, en avril de cette même année, une réunion avec un groupe consultatif intégré par les chirurgiens généraux de l'armée, de la marine, de l'armée de l'air et des représentants du Public Health Service¹⁰³. Ce groupe a décidé d'accepter l'invitation et de construire le programme aux États-Unis autour du Influenza Strain Study Center et d'utiliser les installations pour la surveillance de la grippe de la Commission de la grippe de l'armée américaine. Cette dernière, créée en 1941 dirigée par Thomas Francis, avait mis en place un réseau de postes de surveillance et des laboratoires pour l'isolation des virus de la grippe sur l'ensemble du pays et un centre de référence pour la caractérisation des souches virales, le Influenza Strain Study Center¹⁰⁴.

En vue de collaborer avec le programme de l'OMS, le NIH a engagé une double action. D'une part, le Influenza Strain Study Center, basé à l'Université de Cornell puis à l'Université de l'Etat de New York et dirigé par Thomas Magill, a été transformé en centre de référence national pour le programme de l'OMS, responsable de l'analyse antigénique des souches du virus grippal envoyées par l'ensemble de laboratoires établis dans le pays. D'autre part, un centre d'information de la grippe, le Influenza Information Center, a été mis en place dans la Division of Research Grants and Fellowships du NIH (Bethesda, Maryland) sous la direction de Dorland Davis. Ce centre avait pour but d'administrer le programme de la grippe de l'OMS aux Etats-Unis, de réunir les informations épidémiologiques recueillies dans le pays pour les envoyer au Centre de la grippe de Londres et d'encourager l'amélioration des vaccins utilisant pour leur production les souches récemment isolées.

Outre les laboratoires collaborant déjà avec la commission de la grippe, les laboratoires associés au gouvernement fédéral et au Public Health Service et équipés pour l'isolation des

¹⁰³ M. SHAEFFER, CDC Montgomery, à PAYNE, OMS, 4 juin 1959, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 1.

¹⁰⁴ J. CULBERTSON. Plans for United States Cooperation with the World Health Organization in the International Influenza Study Program. *American Journal of Public Health*, 1949, Vol. 39, N. 1, pp. 37-43.

virus et pour les tests sérologiques, ont été invités formellement à collaborer avec le programme américain. Un réseau composé de 50 laboratoires civils et militaires s'est constitué. Les laboratoires devaient transmettre des rapports sur l'isolation des virus et sur les tests sérologiques au Influenza Information Center (NIH), tandis que les nouvelles souches de virus de la grippe devaient être envoyées au Influenza Strain Study Center (Université de New York)¹⁰⁵.

Il convient de rappeler que la Commission de la grippe de l'armée américaine avait été créée afin d'éviter une catastrophe similaire à celle produite par la grippe espagnole, responsable de la mort d'un grand nombre de soldats américains à la fin de la Première Guerre mondiale. Cette commission, avec le concours de la Fondation Rockefeller, avait travaillé au développement du vaccin antigrippal et à la réalisation d'essais cliniques testant son efficacité en vue de protéger la population militaire. De ce fait, la recherche sur les virus de la grippe à la commission était clairement orientée vers la prévention de la grippe par vaccination. Le programme de la grippe aux Etats-Unis a donc résulté de la conjonction de la double expérience de la Commission de la grippe de l'armée américaine et du NIH acquise dans le domaine de la santé publique. Ces deux institutions partageaient le même intérêt envers la collaboration avec le nouveau programme de l'OMS. L'une comme l'autre visaient l'obtention rapide des souches, isolées localement et hors des Etats-Unis, pour la production du vaccin.

Cet intérêt s'est manifesté lors de l'adhésion des acteurs concernés par la santé publique au programme de la grippe américain à l'OMS. James Culbertson, (division du NIH chargée du Influenza Information Center), lors de la présentation à l'Assemblée annuelle de l'Association américaine de santé publique du plan conçu par les Etats-Unis pour participer au programme international de la grippe de l'OMS, a souligné que l'existence d'un vaccin capable de protéger des épidémies grippales était à la fois un des arguments de la Commission intérimaire de l'OMS en faveur de la création d'un programme international de surveillance de la grippe mais aussi un des objectifs essentiels du programme américain¹⁰⁶. Culbertson considérait que si la *machine* mise en place pour isoler rapidement les nouvelles souches virales travaillait de manière énergique, un vaccin commercial, efficace contre les souches du

¹⁰⁵ M. SHAEFFER, CDC Montgomery, à PAYNE, OMS, 4 juin 1959, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 1.

¹⁰⁶ J. CULBERTSON. Plans for United States Cooperation with the World Health Organization in the International Influenza Study Program. *Public Health Reports*, 1949, Vol. 39, pp. 37-43

virus ayant un potentiel pandémique, serait disponible avant que la maladie ne se répande. Dans des conditions idéales, si une souche était isolée hors des Etats-Unis ou même dans le pays, elle pourrait être incorporée aux vaccins commerciaux avant que l'épidémie ne soit répandue dans tout le pays. Nonobstant, Culbertson reconnaissait les limites pratiques dans la production des vaccins. Un éditorial publié en 1949 dans l'*American Journal of Public Health* renforçait l'importance accordée au vaccin dans le programme de l'OMS : si le Congrès International de virologie de Copenhague avait conseillé la création d'un programme de la grippe en reconnaissant la valeur du rôle préventif des immunisations contre la grippe, il était clair que le succès de cette mesure dépendait du choix d'une souche adéquate¹⁰⁷.

1.1.3 LES DEUX CENTRES INTERNATIONAUX DU PROGRAMME DE LA GRIPPE

La position dominante du Centre mondial de la grippe de Londres

En juin 1948, la Commission intérimaire a publié le premier document définissant le but et les fonctions du Centre mondial de la grippe et des futurs centres régionaux qui seraient invités à participer à la lutte contre la grippe¹⁰⁸. Ce document, intitulé «Un Centre international de la grippe», porte sur: la nécessité d'une collaboration internationale ; l'origine du Centre mondial de la grippe ; les fonctions du centre ; le rôle des observateurs et des laboratoires régionaux ; la communication des informations épidémiologiques à l'OMS et au centre ; la manière dont ces deux derniers devaient diffuser les informations épidémiologiques ; les techniques que les observateurs devaient employer pour le diagnostic et pour l'isolation des virus ; la recherche conduite au centre ; l'action éducative et les projets du Centre mondial de la grippe¹⁰⁹.

Le document justifiait tout d'abord la nécessité d'une collaboration internationale sous l'égide de l'OMS, condition nécessaire à la résolution des problèmes relatifs à la grippe en raison des

¹⁰⁷ R. ATWATER (Ed.). Building our defences against influenza. *American Journal of Public Health*, 1949, Vol. 39, N. 2, pp. 221-222.

¹⁰⁸ En anglais le centre est connu comme World Influenza Centre (WIC), la version française de ce document traduit mondial par international.

¹⁰⁹ OMS, COMMISSION INTERIMAIRE. Un Centre international de la grippe, 28 juin 1948, WHO.IC/197. Cette version en français est disponible aux Archives de l'IP, fonds DUJ.D 1. Une étude plus approfondie de ce document apparaît dans le chapitre sur la constitution du programme de la grippe. Une transcription complète de ce document fondateur est disponible dans les annexes : 5. Documents Officiels du Programme de la grippe de l'OMS, Document 1.

mutations du virus et de son expansion de pays en pays. Ces problèmes concernaient la recherche sur l'instabilité du virus, capable « à tout moment d'engendrer une autre mutation et de causer à nouveau la mort de millions d'individus. »¹¹⁰. Le document soulignait que pour éviter une situation similaire, il était nécessaire, *avant tout*, de comprendre le mécanisme de l'épidémiologie de la grippe afin de connaître les conditions dans lesquelles les mutations apparaissaient et se répandaient. Il précisait que la manière dont les virus se propageaient de pays en pays était ignorée à moment-là et que les souches isolées dans les différents pays n'étaient pas suffisamment comparées. Le deuxième problème relatif à la grippe concernait la protection contre les épidémies grippales par vaccination. Les vaccins aux Etats-Unis s'étaient montrés très efficaces en 1943 et 1946 mais n'avaient accordé aucune protection en 1947. Cet échec avait été attribué à l'utilisation des souches, éloignées de celles isolées en 1947 pour la préparation du vaccin. L'isolation d'une souche au début d'une épidémie pour la production d'un vaccin devant être utilisé avant que l'épidémie ne finisse n'était pas envisageable dans un même pays, en raison de la vitesse de propagation du virus. Mais, si la souche responsable d'une épidémie se déplaçait de pays en pays, il était possible de préparer un vaccin pour protéger les pays qui n'étaient pas encore touchés par l'épidémie.

Les deux problèmes évoqués ci-dessus justifiant la coopération internationale sous l'égide de l'OMS soulignent l'instabilité du virus et sa propagation. Dans le premier cas, il était nécessaire de connaître le processus de propagation s'effectuait et de comparer les souches isolées dans différents pays. Dans le deuxième cas, il était important d'obtenir rapidement les souches montrant un potentiel pathologique et isolées dans d'autres pays afin de préparer un vaccin avant l'arrivée de l'épidémie. L'accès aux souches isolées dans les différentes régions du monde apparaissait comme une condition nécessaire tant pour la recherche sur les virus de la grippe que pour la possibilité de se protéger contre la grippe par vaccination. Cette justification de la collaboration internationale, administrée par l'OMS, garantissant l'accès aux souches isolées hors des frontières, constituait « un plus » pour la recherche de la grippe et pour la protection contre les épidémies grippales, que le libre échange entre les chercheurs des pays industrialisés, avant la création de ce programme à l'OMS, n'était pas en mesure de favoriser.

¹¹⁰ *Ibid.*, p. 1.

Néanmoins, les acteurs participant à la collaboration internationale bénéficiaient des différencements de l'institutionnalisation de la recherche sur la grippe à l'OMS. Le Centre mondial de la grippe ainsi que le NIMR consolidaient leur position de leader dans le domaine de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée sur la grippe. Le programme de la grippe aux Etats-Unis disposait des souches isolées à l'étranger pour la production des vaccins. Les centres de recherche en virologie déjà établis en Angleterre et aux Etats-Unis, mais aussi en Europe, au Japon et en Australie, bénéficiaient des échanges des souches et des connaissances, institutionnalisés par la collaboration internationale placée sous la tutelle de l'OMS. La toute jeune OMS profitait aussi de la création d'un programme conçu pour éviter une catastrophe similaire à celle de la grippe espagnole, même si les expériences sur la vaccination montraient qu'il était encore trop tôt pour envisager la protection contre les épidémies grippales.

A la fin de la section portant sur les études de laboratoire au Centre, le document signale l'existence d'un centre américain pour la recherche sur les virus de la grippe : « Il existe déjà, à l'Ecole de Médecine de l'Université Cornell (New York), sous la direction du Dr. T. P. Magill, un « Centre d'études des souches de la grippe, créé sous les auspices de la Commission de la Grippe du « Army Epidemiological Board » des Etats Unis . Néanmoins, l'invitation envoyée auparavant aux autorités de santé publique américaines n'est pas mentionnée par le document¹¹¹.

En 1950, une circulaire dont le contenu était presque identique à celui du document publié par la Commission intérimaire, a été envoyé aux futurs Centres régionaux de la grippe, afin d'indiquer les exigences nécessaires pour mener à bien une telle fonction¹¹². Ce document, diffusé par C. Klimt, coordinateur de la Section de Recherche de la Division des Services d'épidémiologie de l'OMS, premier siège du programme, présentait une seule modification par rapport à celui de 1948. A l'annonce de l'existence d'un « Centre d'études des souches de la grippe, créé sous les auspices de la Commission de la Grippe de l'« Army Epidemiological Board » des Etats-Unis », il avait été ajouté : « Il est à espérer que ce centre et celui à Londres

¹¹¹ *Ibid.*, p. 7. Le document a été publié le 28 juin 1948. L'invitation aux Etats-Unis date du 4 décembre 1947 tandis que la participation des américains a été décidée le 23 avril de 1948. On peut se demander si la Commission intérimaire avait connaissance de la participation américaine ou si ce document daté en juin 1948 s'est limité à reproduire le mémorandum rédigé par Andrewes à la Commission intérimaire suite à la réunion de juillet 1947 à Copenhague ?

¹¹² C. KLIMT à R. LEWTHWAITE, British Colonial Office, 15 March 1950, *The National Archives*, CO 927/181/4.

vont travailler main dans la main¹¹³. » Deux ans après la mise en place du programme de la grippe aux Etats-Unis, le document envoyé par l’OMS aux futurs centres régionaux qualifiait la collaboration entre les deux centres comme un fait encore inaccompli et ignorait la place du centre américain comme centre de référence du programme de l’OMS pour les Amériques.

En 1951, C. Klimt a rédigé le brouillon d’un document intitulé « The World System of Influenza Centres », (le Système mondial des centres de la grippe)¹¹⁴. Ce document devait remplacer les documents antérieurs. Le brouillon, corrigé par C. Andrewes en janvier de cette même année,¹¹⁵ a été envoyé aux directeurs des bureaux régionaux de l’OMS afin de solliciter leurs avis sur son contenu. Ce document conservait les orientations du programme de la grippe, développées par le document publié par la Commission intérimaire trois ans auparavant. Le nouveau texte ajoutait une description sommaire de l’évolution du programme de la grippe entre 1950 et 1951, composé à cette date de 38 centres de référence nationaux, surnommés par ce document « Centres de la grippe de l’OMS ». La place du Centre mondial de la grippe de Londres, comme seul centre international du programme, est signalée à plusieurs reprises. Le Centre de Londres et le siège de l’OMS apparaissent comme les seuls destinataires des informations sur l’apparition de la grippe que les centres de référence nationaux et les responsables de la santé publique des différents pays devaient envoyer. Egalement, le Centre de Londres est également présenté comme le seul récepteur des souches isolées dans les différents pays.

Le brouillon de Klimt ne faisait aucune allusion au centre de référence américain. Le commentaire sur l’existence du Laboratoire de New York de 1948 et la note de 1950 sur les relations étroites entre le Centre mondial de la grippe et le centre américain avaient disparu. Un mois après avoir envoyé ce document pour l’approbation des bureaux régionaux, Klimt a annoncé son départ de l’OMS. Le brouillon n’est pas devenu un document officiel du programme¹¹⁶. Néanmoins, l’omission de la participation des Etats-Unis met en évidence la

¹¹³ *Ibid.*, p.5.

¹¹⁴ C. KLIMT, Division des Services d’épidémiologie OMS, à A. SHOUSHA, Directeur Régional du Bureau de l’OMS pour la méditerranée orientale, “Draft document on influenza, The World System of Influenza Centres”, 10 août 1951, *Archives de l’OMS*, DC Influenza 6 RIC. Voir document complet dans les annexes, document 2.

¹¹⁵ C. ANDREWES, Directeur Centre mondiale de la grippe, à C. KLIMT, Division des Services d’épidémiologie OMS, 23 janvier 1951, *Archives de l’OMS*, DC Influenza 6 RIC.

¹¹⁶ C. KLIMT, Medical Officer Virus Diseases, Coordination of Research Section, Division of Epidemiological Services, WHO, à C. ANDREWES, WIC, London, 12 septembre 1951, *Archives de l’OMS*, DC Influenza I 6 WIC.

position dominante de C. Andrewes dans le programme de la grippe de l'OMS au cours des années qui ont suivi la création du programme.

Des exemples tirés de la correspondance entre C. Andrewes et C. Klimt montrent que le directeur du Centre mondial de la grippe disposait d'une autorité scientifique et contrôlait la participation d'autres experts aux réunions du programme. Andrewes avait inclus ceux qui selon lui devaient être invités en raison de la valeur de leurs opinions ; d'autres avaient été ajoutés pour des raisons politiques. Klimt pouvait également proposer d'autres candidats si ceux-ci venaient à manquer. Cependant Andrewes reconnaissait que, dans la pratique, certains candidats ne seraient pas consultés les comités d'experts n'étant prévus que pour de petits groupes.¹¹⁷ Cette correspondance montre aussi le désaccord exprimé par Andrewes face à une publication de l'OMS, au sujet des données sur l'apparition de la grippe provenant des différents laboratoires, sans avoir constaté leur véracité avec le Centre de Londres et rien ne semblait indiqué qu'elles avaient été corroborées par le laboratoire. Andrewes souhaitait un contact plus proche entre Genève et le Centre de Londres afin que les données « parlent le même langage ¹¹⁸ ». Andrewes a même annoncé l'envoi d'une copie de sa lettre au bureau du Directeur général de l'OMS, pour que les opinions du Centre mondial soient conservées après le départ de Klimt de l'institution.

Cette correspondance montre aussi le désaccord manifesté par Andrewes d'envoyer aux centres régionaux un film pédagogique réalisé par les américains sur les techniques utilisées dans le programme pour l'isolation des virus. D'une part, Andrewes préférait la formation en présentiel ou à l'aide de documents. D'autre part, il n'était pas convaincu par les techniques présentées dans le film, parfois en désaccord avec celles prônées par le Centre de Londres¹¹⁹. On peut déduire de tous ces exemples que, trois ans après l'entrée des américains dans le programme de la grippe, une collaboration étroite entre le Centre mondial de la grippe et le centre de référence pour les Etats-Unis n'était toujours pas établie. La standardisation des techniques, nécessaire à la recherche fondée sur la collaboration internationale, favorisée par la diffusion des techniques était encore peu développée en pratique. La variété des techniques pratiquées par les différents laboratoires, et notamment l'absence d'une nomenclature

¹¹⁷ C. ANDREWES, à C. KLIMT, Medical Officer Virus Diseases, 23 janvier 1951, Archives de l'OMS, DC I 6 RIC.

¹¹⁸ C. ANDREWES, Centre mondial de la grippe, à C. Klimt, Division des Services d'épidémiologie OMS, 25 juillet 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 WIC. L'absence d'une nomenclature commune permettait que les mêmes souches soient appelées de manière différente dans les laboratoires.

¹¹⁹ C. ANDREWES, World Influenza Centre à C. KLIMT, WHO, 8 août 1951, *Archives de l'OMS*, DC I 6 WIC.

commune, montre que l'autorité de C. Andrewes à l'OMS n'a pas assuré une collaboration internationale soutenue au niveau de la recherche sur la grippe.

L'ambiguïté autour du Influenza Strain Study Center for the Americas

Entre 1948 et 1951, l'OMS a soutenu une position contradictoire face au centre de référence américain. Même si l'Influenza Strain Study Center portait la dénomination « for the Americas » (pour les Amériques), ce centre ne bénéficiait pas de la même reconnaissance que le Centre de la grippe de Londres, présenté par les documents officiels du programme comme le seul centre international.

Dans les deux listes de centres OMS rédigées par les fonctionnaires du programme de la grippe en 1951, l'Influenza Strain Study Center, dirigé par Thomas Magill, n'était pas non plus présenté comme étant le centre de référence pour les Amériques. Le Centre mondial de la grippe de Londres apparaît en tête de ces deux listes, séparé dans le document des centres nationaux classés par régions. Même si la dénomination « for the Americas » a été ajoutée, l'Influenza Strain Study Center est placé dans la partie dédiée aux centres de la région des Amériques, suivi par les 7 autres centres de référence travaillant pour le programme de la grippe de l'OMS aux Etats-Unis¹²⁰.

Néanmoins, l'ambiguïté autour du statut de l'Influenza Strain Study Center for the Americas a été effacée de l'histoire officielle du programme de la grippe. Malgré l'absence initiale d'une collaboration entre les deux centres internationaux du programme de la grippe, les documents officiels du programme, publiés au cours des années suivantes, présentent une autre version de cette histoire. Le centre américain apparaît comme étant le centre de référence pour les Amériques, au même niveau que le centre de Londres. Quant à la collaboration entre les deux centres, elle aurait immédiatement suivi la création du programme.

D'après la première révision du document officiel du programme « The World Health Organization Influenza Programme » publiée en 1957, le Centre international pour les Amériques (nom donné au centre américain en 1956) avait été mis en place pour intervenir

¹²⁰ Liste des Centres de la grippe, 7 mars 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC. Centres de la Grippe OMS. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 13 juin 1951, Vol. 26, N. 24, pp. 247-248.

sur le continent américain comme le Centre mondial de la grippe le faisait pour le reste du monde. Le document signalait également l'étroite collaboration entre les deux centres internationaux¹²¹. La deuxième révision du document du programme de la grippe, qui date de 1962, ajoutait que le Centre international pour les Amériques avait été créé « un peu après » le Centre mondial de la grippe de Londres et qu'il agissait pour le continent américain de la même manière que le centre de Londres pour le reste du monde. Cette dernière version renforçait aussi l'idée d'une collaboration très étroite entre les deux centres¹²². Cependant la date correspondant au « peu après » n'est pas précisée par cette version du document ni par les révisions rédigées ultérieurement. Cette imprécision dans la temporalité paraît indiquer la position contradictoire attribuée au centre américain au cours des années postérieures à la mise en place du programme de la grippe de l'OMS. En effet, la désignation de l'Influenza Strain Study Center comme centre de référence pour le programme de la grippe de l'OMS aux Etats-Unis ne coïncide pas avec l'acceptation par l'OMS et par le Centre de Londres de sa place au « même niveau » que ce dernier. Il en est de même pour la collaboration entre les deux centres.

Cette version corrigée de l'histoire du programme a été construite progressivement après l'arrivée du nouveau coordinateur du programme qui a remplacé à C. Klimt. En effet, Anthony Payne a été le premier fonctionnaire de l'OMS à reconnaître l'ambiguïté autour de la collaboration des américains dans le programme de la grippe de cette institution. Avant d'analyser le processus ayant conduit à la reconnaissance du programme de la grippe américain à l'OMS et au rapprochement entre les scientifiques du Centre mondial de la grippe de Londres et du Centre international pour les Amériques, il convient de réfléchir aux causes de cette rivalité ou à la mise à l'écart des américains dans le programme de la grippe.

L'historien George Dehner explique que les tensions nationalistes, mises en évidence au cours de la formation du système de surveillance, sont révélatrices des tensions existant entre les

¹²¹ WHO/Influenza/1 Rev.1, The WHO Influenza Programme, 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (a). "The International Influenza Center for the Americas IICA is located at the Communicable Disease Centre, United States Public Health Service, Montgomery, Alabama, and was set up to act for the American Continent exactly as the World Influenza Centre acts for the rest of the World. The two international centres collaborate closely so that an overall world picture may be obtained."

¹²² WHO/Influenza/1 Rev. 2, The WHO Influenza Programme, 1962, unpublished document, WHO Library. "The International Influenza Centre for the Americas was set up *a little later*; it is now located at the Communicable Disease Center, United States Public Health Services, Atlanta, Georgia, and acts for the American continent as the World Centre acts for the rest of the world. The two centres collaborate closely so that as complete a picture as possible is obtained."

Etats-Unis et le continent dans la période d'après-guerre. Les scientifiques européens, intéressés par la possibilité d'obtenir les nouveaux types des souches du virus grippal grâce à la coopération internationale orchestrée par l'OMS, ont ignoré les atouts des américains, détenteurs de savoir-faire et de ressources en les reléguant au rôle de subalternes¹²³. Dehner attribue les rivalités entre les scientifiques de ces deux pays à la forte personnalité de C. Andrewes mais aussi à la réticence des américains de partager leurs souches avec le Centre mondial de la grippe. Dehner suppose que les américains refusaient de céder leur autorité au programme de l'OMS, l'OMS afin de ne pas perdre l'autonomie du système de surveillance de la grippe existant aux Etats-Unis¹²⁴.

Derrière les tensions qui ont caractérisé la mise en place et le fonctionnement du programme de la grippe, deux registres d'innovation s'opposent : l'innovation liée au laboratoire en Angleterre et l'innovation en lien avec l'industrie, non confinée au laboratoire, aux Etats-Unis¹²⁵. Cette opposition entre deux registres d'innovation se traduit également par deux types des relations entre la biomédecine et l'industrie. Le Medical Research Council a concentré ses efforts sur le développement d'une recherche fondamentale sans lien avec l'industrie et dont les applications n'étaient pas attendues dans le futur immédiat. Au contraire, les institutions de recherche en biomédecine américaines ont établi un lien indissociable entre la recherche et l'application industrielle immédiate. Le développement des méthodes de production industrielle pour la pénicilline (découverte en Angleterre mais exploitée industriellement aux Etats-Unis) est un exemple de la relation entre innovation et industrie en Amérique¹²⁶. En outre, il est possible que les chercheurs sur la grippe du NIMR, encore éprouvés par l'affaire de la pénicilline, aient voulu empêcher la « prise de contrôle » du vaccin antigrippal par les américains.

¹²³ G. DEHNER. Creating World Influenza Surveillance System: Surveillance with a Purpose. In *Après 1918: Histoire et politique de la grippe dans les 20e et 21e siècles*, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, France, 24-26 Août 2011 (Inédite).

¹²⁴ G. DEHNER. *Influenza. A Century of Science and Public Health*, University of Pittsburgh, 2012.

¹²⁵ Voir: L. GALAMBOS et J. SEWELL. *Networks of Innovation, Vaccine Development at Merck, Sharp & Dohme, and Mulford, 1895-1995*. Cambridge, 1997. Voir notamment le chapitre 4 (The Virology Network and a New Program at Merck & Dohme), pp. 54-55, sur la relation entre l'industrie, fortement basée sur la recherche et l'essor d'un nouveau complexe gouvernement / université qui a injecté des milliards de dollars publics dans la formation professionnelle et la recherche.

¹²⁶ Sur la pénicilline voir: R. BUD. Penicillin and the new Elizabethans. *The British Journal for the History of Science*, 1998, Vol. 31, N. 3 pp. 305-333. R. BUD, *Penicillin triumph and tragedy*. Oxford University Press, 2007.

Néanmoins, cette distinction entre la recherche fondamentale et l'application industrielle au sein du MRC doit être nuancée. S. Clarke explique que « la recherche fondamentale » développée en Angleterre au cours de la période entre les deux guerres ne peut pas être définie exclusivement comme une « science pure » toute entière dédiée à la théorie. Selon Clarke, le but pratique ne devait pas être exclu de la « recherche fondamentale ». Cette expression avait une fonction rhétorique et était utilisée par le Department of Scientific and Industrial Research britannique afin de faire valoir la légitimité de ses politiques¹²⁷. Dans le cas de la grippe, les scientifiques du MRC n'excluaient pas la protection de la grippe par vaccination mais l'accent mis sur la recherche fondamentale, notamment la connaissance des variations antigéniques du virus, obéissait, d'une part, à la tradition de recherche du MRC, d'autre part, aux expériences vécues lors des essais cliniques, déclarés non concluants avant la guerre et peu encourageants immédiatement après la guerre.

¹²⁷ Sur la définition de « recherche fondamentale » en Angleterre dans la période dans les deux guerres voir : S. CLARKE. The meanings of fundamental research in Britain, circa 1916-1950. *The History of Science Society*, 2010, Vol. 101, N. 2, pp. 285-291.

1.2 L'AUTORITE PARTAGEE AU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS

1.2.1 LES COMITES D'EXPERTS DE LA GRIPPE

Les réunions informelles des experts de la grippe

La première réunion entre les experts de la grippe américains et anglais après la création du programme a eu lieu en 1949, à Londres, et s'est déroulée de manière informelle¹²⁸. Les membres de la Commission de la grippe de l'armée américaine, confrontés à la difficulté de reproduire et d'interpréter les résultats d'un laboratoire à un autre, cherchaient à standardiser les méthodes de diagnostic de la maladie. Thomas Francis, directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine, et Thomas Magill, directeur de l'Influenza Strain Study Center devenu centre de référence pour les Etats-Unis, se sont rendus à Londres afin de participer à une réunion sur la standardisation des techniques de diagnostic de la grippe présidée par C. Andrewes. Les experts réunis à Londres ont accordé au State Serum Institut de Copenhague, dirigé par P. von Magnus, la responsabilité de la préparation des antigènes standard et des antisérums standard nécessaire au diagnostic qui seraient utilisés dans les laboratoires du programme de la grippe de l'OMS. La distribution des réactifs a été répartie entre les deux centres internationaux. Le Centre mondial de la grippe de Londres était responsable de la fourniture des réactifs aux laboratoires régionaux européens, tandis que l'Influenza Strain Study Center for the Americas, devait distribuer les réactifs aux laboratoires régionaux du nouveau monde. Cette réunion, non officielle, bien qu'elle n'ait pas compté avec la participation des fonctionnaires de l'OMS, constitue le premier rapprochement entre les chercheurs de la grippe après la création du programme de la grippe. Cette rencontre marque également le début des efforts de standardisation des réactifs pour le diagnostic de la grippe. En outre, l'Influenza Strain Study Center, dont la désignation comme laboratoire de référence pour les Amériques est encore ambiguë dans le programme de l'OMS, durant cette période, est responsable de la distribution des réactifs de diagnostic de la grippe dans le nouveau monde. Cette responsabilité renforcé son statut de centre régional pour les Amériques, même si à cette date les documents officiels rédigés par l'OMS n'y faisaient aucune allusion.

¹²⁸ AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, COMMITTEE ON STANDARD SEROLOGICAL PROCEDURES IN INFLUENZA STUDIES. An Agglutination-Inhibition Test Proposed as a Standard of Reference in Influenza Diagnostic Studies. *Journal of Immunology*, 1950, Vol. 65, pp. 347-353.

En septembre 1951, une deuxième réunion informelle des experts de la grippe, convoquée à l'initiative de C. Andrewes, s'est tenue lors du Congrès de la poliomyélite à Copenhague¹²⁹. Yves Biraud, Directeur de la Division des Services épidémiologiques de l'OMS (siège du programme de la grippe), a participé à cette réunion. La présence de nombreux experts en virologie à Copenhague a permis d'aborder de nombreux problèmes concernant le programme de la grippe et d'envisager de nouvelles solutions. Ces problèmes concernaient, d'une part, le fonctionnement de diverses organisations : le réseau de laboratoires de la grippe du programme de l'OMS, le « strain study center » (sans majuscules dans le document original) et le Centre mondial de la grippe (World Influenza Centre dans le document original). D'autre part, les assistants ont proposé de mettre en place une coordination internationale de la recherche dans le domaine de la grippe, chargée de définir les points les plus importants qui devant être traités par un comité d'experts. Après une discussion à laquelle ont participé, entre autres, les anglais (C. Andrewes et Stuart-Harris) et les américains (T. Francis, J. Salk et J. Smadel), trois thèmes ont été mis à l'ordre du jour du prochain comité d'experts suivant : le typage des souches virales, la production de vaccins (normes applicables aux vaccins et méthodes de vaccination contre la grippe) et l'amélioration de la collecte et de la diffusion des informations sur la grippe. Y. Biraud, représentant l'OMS, s'est engagé à donner suite aux propositions exprimées par les experts présents, en reprenant les points principaux évoqués lors de la réunion informelle dans la composition de l'agenda du premier comité d'experts de la grippe que l'OMS devait célébrer l'année suivante.

L'inclusion des problèmes relatifs aux vaccins dans l'ordre du jour du comité d'experts suivant contrastait avec le refus de considérer ces questions comme pertinentes pour définir les objectifs du programme, jadis exprimé par le Centre mondial de la grippe de Londres et par C. Klimt. En effet, le document de la Commission intérimaire intitulé « Un Centre mondial de la grippe » de 1948 et le brouillon du document « Le système mondial de centres de la grippe » de 1951¹³⁰, affirmaient qu'il était nécessaire d'approfondir les connaissances sur la grippe avant de penser à l'utilisation des vaccins. Les arguments des quatre scientifiques américains présents à Copenhague (Francis, Salk, Smadel et Horsfall), intéressés par le développement des vaccins et expérimentés sur le sujet, ont sans doute joué un rôle important au niveau de la visibilité des problèmes liés aux vaccins. Ils ont favorisé

¹²⁹ Informal Meeting on Influenza, MH.951, 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza I 6 RIC.

¹³⁰ Nations Unies, OMS, Commission Intérimaire, 28 juin 1948, *Un Centre international de la grippe*, WHO.IC/197. Draft document on influenza, "The World System of Influenza Centres", 10 août 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

l'intégration de ces questions dans l'agenda d'un programme centré jusqu'alors exclusivement sur la recherche sur les virus de la grippe et sur leurs variations antigéniques. La voix des experts internationaux autres que les anglais, notamment celle des américains, commençait à être écoutée.

Cependant, il est possible que l'inclusion dans l'agenda du comité d'experts de la grippe des problèmes relatifs aux vaccins ait également été influencée par l'intérêt accordé par le Medical Research Council aux essais cliniques sur les vaccins contre la grippe. Cette même année, le MRC avait décidé de reprendre l'évaluation du vaccin antigrippal et avait constitué un Comité sur les essais cliniques de ce vaccin¹³¹. En 1951, la question de l'efficacité des vaccins était encore en suspens et les résultats des essais antérieurs avaient été déclarés non concluants. Le MRC a considéré que des essais contrôlés de vaccins étaient encore nécessaires afin de démontrer leur efficacité¹³².

La réunion informelle tenue à Copenhague a eu deux conséquences importantes pour l'évolution du programme de la grippe. D'une part, la recherche sur les vaccins a été incluse dans l'agenda d'un programme mis en place pour la recherche sur les mécanismes de l'épidémiologie de la grippe et sur les mutations du virus. D'autre part, les experts américains ont commencé à participer aux discussions et aux décisions sur le programme. Jusqu'à la date de cette réunion, les normes concernant la circulation des souches, des informations épidémiologiques, des connaissances et des techniques de laboratoire avaient été fixées exclusivement par le Centre Mondial de la grippe, avec le soutien de l'OMS.

Les comités d'experts de la grippe : le rôle de médiation de l'OMS¹³³

A la différence de son prédécesseur qui ne reconnaissait que l'autorité du Centre mondial de la grippe de Londres, Anthony Payne, le nouveau coordinateur du programme de la grippe de

¹³¹ Immunization against Virus-A Influenza: Arrangements for Trial of Vaccines. *The British Medical Journal*, 1954, Vol. 2, N. 4897, p. 1160

¹³² Sur la définition et les conditions particulières de la réalisation des essais « contrôlés » au MRC voir la discussion de : M. EDWARDS. *Control and the Therapeutic Trial, Rhetoric and Experimentation in Britain 1918-1948*. Editions Rodopi, Amsterdam-New York, 2007.

¹³³ Voir dans les annexes les tableaux 4, 5 et 6 sur les aspects administratifs du programme de la grippe de l'OMS : siège du programme, coordinateurs du programme, autres fonctionnaires en relation avec le programme. Les tableaux 7 et 8 récapitulent les centres internationaux et nationaux du programme jusqu'à 1957. Les tableaux 9 et 10 précisent qui sont les directeurs des centres internationaux (anglais et américain), les tableaux 11, 12 et 13 indiquent les autres experts travaillant sur la grippe à cette période.

l'OMS, a décidé de pallier les problèmes de communication entre les experts de la grippe des centres internationaux anglais et américains. Au cours des sept années durant lesquelles il a assuré la coordination du programme, de 1952 à 1959, date de son départ pour le Département de Santé Publique de l'Université de Yale, Payne a non seulement agi en faveur du rapprochement entre les deux centres mais a en outre promu le renforcement de la coopération internationale dans le programme¹³⁴. D'une part, Payne était proche d'Andrewes en raison de son travail précédent dans le Central Public Health Laboratory, (Colindale, Londres), où un deuxième laboratoire pour le programme de la grippe avait été créé peu de temps auparavant. D'autre part, afin de comprendre l'origine des difficultés du centre américain, A. Payne a reconnu avoir consulté les archives du programme de la grippe. Selon Payne, une première source de difficultés a été la préexistence du programme de la grippe aux Etats-Unis avant la mise en place du programme de l'OMS : le programme américain, toujours présent dans la mémoire de la population, n'avait été reconnu ni par les anglais ni par l'OMS. A son arrivée à l'OMS, Payne a demandé à Dorland Davis, administrateur du programme de la grippe de l'OMS aux Etats-Unis, de lui présenter des suggestions pour le prochain comité d'experts de la grippe. Le coordinateur s'est montré disposé à discuter des difficultés rencontrées par d'autres collègues américains, notamment par Thomas Francis, directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine¹³⁵. Cette mesure venait en réponse au désaccord récemment manifesté par D. Davis au sujet des informations épidémiologiques sur la grippe publiées par l'OMS : ces informations suivaient l'orientation exclusive de C. Andrewes, qui ne tenaient pas compte des données envoyées par les centres américains.

Le programme de la grippe aux Etats-Unis fonctionnait bien, mais en Amérique du Sud le programme présentait des difficultés. Le Dr. Soper, directeur du bureau régional de l'OMS pour les Amériques, et le Dr. Scheele, Surgeon General du service de santé publique des États-Unis, lors de la dernière Assemblée mondiale de la santé, avaient manifesté le besoin d'apporter des modifications administratives visant à améliorer le programme de la grippe pour les Amériques et à accroître la coopération dans la région. En réponse aux difficultés exprimées par les représentants de la santé publique américaine et du bureau régional de l'OMS, Payne a proposé que l'Influenza Strain Study Center soit nommé laboratoire de référence pour l'hémisphère occidental, responsable de l'étude des souches de l'Amérique du

¹³⁴ Payne, le premier à jouer le rôle de coordination dans le programme de la grippe et à développer la coopération internationale est revenu à l'OMS en 1969 comme sous-directeur général de l'organisation.

¹³⁵ A. PAYNE, Division des Maladies transmissibles, à D. DAVIS, NIH, Bethesda, Maryland, 7 avril 1952, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

nord et du sud, sur la base d'une coopération réciproque avec Andrewes. Cette modification du statut et des fonctions du centre de référence américain, constituait selon lui la meilleure manière d'intégrer le programme américain à l'OMS. Payne croyait que si cette proposition était présentée comme le résultat des délibérations du Comité d'experts de la grippe, elle serait plus facilement acceptée¹³⁶.

Les doutes exprimés par Payne sur l'acceptation du statut du centre de New York comme centre pour les Amériques provenaient des informations contenues dans les archives de l'institution mettant en évidence le refus de la direction de l'OMS de reconnaître le centre américain comme un centre international. En effet, en 1947, C. Andrewes avait suggéré que le centre de référence américain (Influenza Strain Study Center) reçoive un statut particulier, à savoir celui de coordinateur pour la région des Amériques. Cependant au cours des deux années suivantes, Andrewes avait rencontré des difficultés pour convaincre le Dr. Gautier, adjoint du Directeur General de l'OMS, de prendre les mesures pertinentes pour cette nomination¹³⁷. Payne n'explique pas la justification de ce refus de la part de l'OMS. Néanmoins, cette information montre que malgré la rivalité entre Andrewes et Francis et le désaccord de celui-ci avec les théories sur l'efficacité du vaccin défendues par les américains, Andrewes défendait la désignation du centre américain comme centre international. La proximité géographique du centre américain et la collaboration du bureau régional de l'OMS ont été sûrement prises en compte comme conditions nécessaires pour l'extension du programme en Amérique du Sud.

En mai 1950, la Troisième Assemblée Mondiale de la Santé avait approuvé une proposition demandant qu'un comité d'experts de la grippe soit convoqué par le Directeur Général en 1951. Ce comité s'est finalement réuni à Genève en septembre 1952¹³⁸. Les experts américains ont été représentés par les directeurs de deux centres de la grippe, Dorland Davis, de l'Influenza Information Center, NIH, et Thomas Magill, de l'Influenza Strain Study Center, mais aussi par Maurice Hilleman, du laboratoire Walter Reed de l'armée américaine. Payne, qui à cette date travaillait dans la Section des maladies endémo-épidémiques du Service des Maladies transmissibles de l'OMS, devenu le nouveau siège du programme de la

¹³⁶ A. PAYNE, Division des Maladies transmissibles, à C. ANDREWES, Directeur Centre mondial de la grippe, Londres, confidentiel, 30 mai 1952, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 WIC.

¹³⁷ A. PAYNE, Division des Maladies transmissibles, à C. Andrewes, Directeur Centre mondial de la grippe, Londres, confidentiel, 30 mai 1952, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 WIC.

¹³⁸ OMS. Comité d'Experts de la grippe. Premier rapport, *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

grippe, a agi comme secrétaire du Comité, tandis que C. Stuart-Harris, du Royal Hospital, Sheffield, a été choisi comme rapporteur. P. von Magnus, du Danemark et J. Mulder, des Pays Bas, qui avaient déjà participé aux deux réunions informelles sur la grippe, composaient et comité avec l'italien I. Italo Archetti et Pierre Lépine, de Institut Pasteur de Paris, élu président.

Le premier Comité d'experts a décidé de renforcer la collaboration internationale dans le domaine de la grippe et d'encourager la recherche afin d'améliorer les connaissances sur les facteurs à l'origine des épidémies grippales. L'utilité du réseau de laboratoires de la grippe a été reconnue. D'une part, la surveillance constante de l'apparition et de la propagation de la grippe permettait de prévoir la localisation et l'expansion des épidémies. D'autre part, l'étude antigénique des virus devait permettre de préciser les souches qui devaient être utilisées pour la composition des vaccins. Cependant le système devait être amélioré notamment au niveau de l'utilisation des méthodes pour la communication des informations épidémiologiques et de la création des centres de la grippe dans les pays moins développés.

La discussion sur les vaccins, déjà annoncée par la réunion informelle à Londres, a occupé une place importante lors de la première réunion des experts de la grippe. La vaccination prophylactique a été reconnue comme étant le meilleur moyen de prévenir les épidémies grippales même si la production des vaccins était un facteur limitant. Les experts reconnaissaient que si une grave épidémie mondiale grave survenait, il serait impossible de préparer des vaccins en quantité suffisante. En raison des quantités limitées des vaccins, la vaccination devait alors être réservée aux groupes privilégiés, notamment aux personnes occupant des fonctions essentielles dans la société. Les experts ont recommandé à l'OMS de mener une enquête auprès des fabricants de vaccins sur leur potentiel de production. L'utilisation des adjuvants a été envisagée comme une solution éventuelle pour augmenter la réponse antigénique, la durée de l'immunité et même la quantité des vaccins en réduisant la dose de l'antigène. La poursuite des études antigéniques a été encouragée afin de préciser quelles souches devaient être incorporées dans les vaccins. Toutefois, le comité estimait impossible de recommander, à cette date, les souches pour la production des vaccins : cette sélection devait être le résultat de la collaboration internationale. Le comité était également incapable de formuler des recommandations spécifiques sur les méthodes de production des vaccins. Les experts ont néanmoins insisté sur la nécessité de produire un vaccin le plus pur possible.

Divers aspects du programme de la grippe ont été modifiés par la première réunion d'experts. Le premier concerne la reconnaissance du laboratoire de New York en tant que centre de référence pour les Amériques, au même niveau que le laboratoire de Londres pour le reste du monde. Cette décision a eu des implications administratives et les souches et les informations épidémiologiques ont commencé à circuler autour de deux centres de référence au lieu d'un seul. Le couple OMS/Londres a été remplacé par un triangle composé par deux centres de référence et la coordination du programme. Par conséquent, l'autorité scientifique dans le programme de la grippe de l'OMS n'était plus l'exclusivité de C. Andrewes et de ses collègues. A partir de ce moment, l'autorité des experts du centre de référence de la grippe de Londres a été partagée avec les experts du centre de référence américain. Par ailleurs, cette réunion a officiellement élargi aussi le rôle d'expert aux virologues des centres nationaux en mesure de participer à la recherche sur la grippe et aux panels d'experts.

En 1953, un an après la première réunion du Comité d'experts de la grippe, Payne a publié la première version du document « Le programme de la grippe de l'OMS ». Ce document intégrait les accords de la première réunion des experts et leur vision particulière du programme de la grippe. Payne reconnaissait pour la première fois dans une publication officielle de l'OMS (outre le rapport du comité d'experts publié la même année) le statut de laboratoire de référence pour les Amériques de l'Influenza Strain Study Center et le plaçait au même niveau que le Centre de Londres. La reconnaissance du statut du centre américain a été renforcée par le rappel de la préexistence du programme de la grippe aux Etats-Unis. Payne signalait qu'en 1941, la Commission de la grippe de l'armée américaine, dirigée par Thomas Francis, avait mis en place un réseau national de laboratoires pour isoler les virus et un laboratoire de référence, l'Influenza Strain Study Center, responsable de l'étude des souches virales envoyées par les laboratoires du réseau. Payne ajoutait que pendant l'hiver 1947-1948, les Etats-Unis avaient été invités au programme grippe, mais il ne précisait pas le moment de la désignation par l'OMS de l'Influenza Strain Study Center comme Centre International pour les Amériques¹³⁹.

¹³⁹ A. PAYNE. The Influenza Programme of WHO. *Bulletin of the World Health Organization*, 1953, Vol. 8, pp. 755-774.

1.2.2 LES VACCINS CONTRE LA GRIPPE DES DEUX COTES DE L'ATLANTIQUE

En 1954, suivant la volonté politique de Payne de se rapprocher des américains, Alick Isaacs, principal collaborateur de C. Andrewes au Centre mondial de la grippe de Londres, a rendu visite à T. Magill à son laboratoire à New York. Isaacs a qualifié sa visite de « réussite totale », tant au plan scientifique qu'au plan personnel. Les désaccords existant entre Andrewes et Magill ont été aplanis. Magill a accepté l'interprétation donnée par les anglais aux caractères antigéniques des virus isolés en 1951 et en 1953 (instabilité du virus) et Isaacs a accepté les idées de maladie endémique défendues par Magill (subsistance du virus dans un réservoir animal lors des périodes sans épidémies grippales), même s'il ne les considérait pas très « orthodoxes ». Isaacs et Magill se sont également mis d'accord sur la vaccination contre la grippe et sur l'approche générale de la compréhension de l'épidémiologie de la grippe. En outre, Isaacs et Magill se sont engagés à se tenir mutuellement informés de tous les développements de leurs laboratoires respectifs¹⁴⁰.

En dehors du rapprochement entre les deux centres, cette visite a mis en évidence les difficultés de la relation entre Magill et la Commission de la grippe de l'armée américaine. En raison de ces malentendus, la Commission avait décidé de transférer l'Influenza Strain Study Center, mis en place et financé par la Commission de la grippe de l'armée, du laboratoire de Magill à New York au laboratoire de Jonas Salk à l'Université de Pittsburg. Isaacs a interprété ces divergences comme une preuve du manque d'intérêt de la Commission de la grippe, notamment de T. Francis et de J. Salk, de collaborer avec le programme de la grippe de l'OMS. Magill a exprimé son inquiétude au sujet de la perte du soutien financier alloué par la Commission de la grippe de l'armée au laboratoire qu'il dirigeait, mais il estimait pouvoir continuer son travail au centre de référence de l'OMS de la grippe. Il croyait également que les laboratoires qui lui avaient envoyé des souches dans le passé, y compris les laboratoires de l'armée, maintiendraient leur collaboration.

A la différence de la Commission de la grippe de l'armée américaine qui accordait un grand intérêt à la production des vaccins, Magill et les experts du Centre de Londres ne considéraient pas cette production comme une priorité. Par ailleurs, Isaacs ne partageait pas la

¹⁴⁰ A. ISAACS, Centre mondial de la grippe, Londres, à A. M. PAYNE, Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, février 1954, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 WIC.

conviction de J. Salk en faveur de la vaccination contre la grippe. Salk considérait que cette vaccination constituait un franc succès et que les échecs dans un essai particulier pouvaient être facilement expliqués par diverses hypothèses.

L'année suivante, C. Andrewes écrivait à A. Payne à propos du vaccin grippal développé par J. Salk: « Comme vous pouvez bien l'imaginer, je suis actuellement débordé par le résultat de l'impulsion spectaculaire donnée par la presse au vaccin de Salk et je ne sais pas de quel côté me tourner. Je sens en quelque sorte que ceci rivalise voire même excède la gaffe d'il y a deux ans sur la maîtrise de la grippe ! »¹⁴¹.

Ce commentaire synthétise la divergence entre la position des chercheurs du Centre mondial de la grippe de Londres et celle des américains, en ce qui concerne l'efficacité du vaccin antigrippal prônée par les américains de l'Ecole de Santé publique d'Ann Arbor et de la Commission de la grippe de l'armée américaine. Andrewes n'était pas convaincu du rôle du vaccin dans le contrôle de la grippe et il était opposé à la publicité donnée à un vaccin encore au stade expérimental. Le premier Comité d'experts de la grippe avait en effet conclu que, si les résultats obtenus avaient montré une réduction de la fréquence de la grippe grâce à la vaccination, le vaccin était encore à l'étude et les succès comme les échecs étaient déterminés par divers facteurs dont l'analyse devait être poursuivie¹⁴².

Afin de comprendre les désaccords portant sur l'efficacité du vaccin antigrippal, il est nécessaire d'examiner le parcours suivi par les essais cliniques menés des deux côtés de l'Atlantique après la création du programme de la grippe de l'OMS. Un chapitre antérieur a déjà comparé les expériences des anglais et des américains par rapport aux essais cliniques du vaccin avant et au cours de la guerre. Il convient d'examiner désormais la deuxième série d'essais cliniques menés par les deux groupes de scientifiques qui a eu lieu entre 1948 et 1957¹⁴³.

¹⁴¹ C. ANDREWES à A. PAYNE, chief of Endemo-Epidemic Diseases Section, 18 avril 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. « As you well imagine, I am at present snowed under as a result of the dramatic press boost of the Salk vaccine and hardly know which way to turn. I feel in some ways that this rivals or even excels the gaffe of two years ago about the mastery over influenza! »

¹⁴² OMS. Comité d'experts de la grippe. Premier rapport, *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

¹⁴³ Une troisième série d'essais cliniques a été réalisée après pandémie de 1957, ce qui a permis aux chercheurs de différencier les variations antigéniques, majeures et mineures, du virus de la grippe.

Les essais cliniques sur le vaccin antigrippal aux Etats-Unis

A partir du début de la participation des Etats-Unis au programme de la grippe de l’OMS, la recherche et le contrôle de la grippe dans ce pays a découlé de l’interaction entre plusieurs acteurs. Le travail des deux centres du programme de la grippe de l’OMS, l’Influenza Strain Study Center et l’Influenza Information Center, a été soutenu par les chercheurs et les laboratoires de diagnostic de l’État et des Agences fédérales, ainsi que par les universités, le Ministère de la Défense et tous ceux associés à la Commission de la grippe de l’armée américaine¹⁴⁴.

Même si la guerre était finie, le Comité épidémiologique des forces armées (Armed Forces Epidemiological Board AFEB) a décidé qu’il était nécessaire de continuer à soutenir le travail de la Commission de la grippe. D’une part, compte tenu de l’incertitude de la situation mondiale, un nombre important de recrues devait effectuer leur service militaire au cours des années à venir. D’autre part, la recherche sur la grippe avait considérablement progressé vers la réalisation des objectifs que la Commission avait fixés.

En vue de participer au programme de la grippe de l’OMS, la Commission de la grippe de l’armée américaine avait réactivé et étendu l’Influenza Strain Study Center dirigé par Magill (intégré à cette date à l’Université de Cornell). Les installations de l’Influenza Strain Study Center et les informations obtenues par les laboratoires sentinelles qui avaient fonctionné au cours des six années précédentes ont été mises à disposition du programme de l’OMS. Les informations reçues par l’Influenza Strain Study Center ont été transmises à l’Influenza Information Center, établi par le Service de santé publique aux NIH. Néanmoins, le Comité épidémiologique des forces armées (AFEB) a décidé que la Commission de la grippe devait conserver son intégrité et ses fonctions¹⁴⁵. Suivant le principe de réussite qui a caractérisé le travail de la commission, Thomas Francis, directeur de la commission jusqu’à 1957, a réuni un groupe compétent de chercheurs dans son département de l’Ecole de santé publique à Ann Arbor (Michigan). Plusieurs chercheurs nationaux et internationaux ont acquis leur

¹⁴⁴ D. DAVIS. World Health Organization influenza study program in the United States. *Public Health Reports*, 1952, Vol. 67, pp. 1185-1190.

¹⁴⁵ G. MEIKLEJOHN. History of the Commission on Influenza. In T. WOODWARD (Ed.). US Army Medical Department, Office of Medical History. *The Armed Forces Epidemiological Board, The Histories of the Commissions*, 1994. (The Commission 1948 to 1949, pp. 27-28, 1950-1957, pp. 28-32).

expérience dans le domaine de la grippe à l'Ecole d'Ann Arbor qui est devenue le centre national de recherche sur la grippe¹⁴⁶.

Au cours de l'hiver 1948-1949, la faible incidence de la grippe n'a pas permis de tester l'efficacité du vaccin au moyen d'essais cliniques. Cependant, les tests sérologiques ont montré que le vaccin préparé avec la souche FM1 (A-prime ou A') produisait une augmentation des anticorps et que le vaccin préparé à partir de l'ancienne souche PR8 ne protégeait pas contre la souche A'. En 1949-1950, malgré la faible incidence de la grippe, une incidence de 0.9% a été observée chez les personnes ayant reçu le vaccin préparé avec la souche A', à la différence des vaccinés à partir de la souche PR8 qui ont montré une incidence de 3.8%. En 1950-1951, Salk et Lennette, utilisant une nouvelle souche A' isolée en 1950, ont continué les essais cliniques obtenant une protection de 4 à 1 en faveur des personnes vaccinées¹⁴⁷.

Même si le vaccin antigrippal s'est montré efficace pour prévenir les infections grippales lors des essais cliniques conduits les années précédentes, la Commission de la grippe a considéré nécessaire l'amélioration du niveau de protection et la durée de l'immunité. J. Salk (membre de la commission et travaillant à l'Université de Pittsburg après son départ d'Ann Arbor) a commencé à expérimenter la production d'un vaccin en ajoutant un adjuvant à base d'huile minérale. Utilisant la même quantité de virus, le vaccin préparé avec l'adjuvant huileux produisait des titres beaucoup plus élevés que le vaccin préparé avec un adjuvant aqueux et présentait une durée d'immunité plus longue¹⁴⁸.

Les études de Salk ont montré que les souris et les singes présentaient des titres extrêmement élevés après la vaccination utilisant l'adjuvant huileux. En outre, ce niveau élevé de titres dans le sang a été maintenu pendant une année. Des quantités de virus qui, sous forme de vaccin ordinaire, ne produisaient que peu d'effet, sont devenues très actives par addition de l'adjuvant. En conséquence, il était possible, grâce aux adjuvants, de préparer des vaccins polyvalents efficaces, contenant plusieurs types d'antigènes et utilisant un faible volume de

¹⁴⁶ Les américains (J. Salk et F. Davenport, recrutés de la Fondation Rockefeller; K. Jensen, G. Noble et W. Dowdle, qui ont travaillé postérieurement au CDC, Atlanta), les chercheurs anglais (R. Robinson et A. Kendal qui ont intégré également le CDC d'Atlanta) des japonais (H. Fukumi et plusieurs autres) et les australiens (R. Webster et F. Sant Groth). G. Meiklejohn, *Ibid*.

¹⁴⁷ T. FRANCIS. Vaccination against influenza. *Bulletin of the World Health Organization*, 1953, Vol. 8, N. 5-6, pp. 725-744.

¹⁴⁸ G. MEIKLEJOHN, *Ibid*.

chaque antigène pour éviter des réactions cliniques. A la suite d'une vaste expérience sur les animaux et d'observations plus approfondies sur des sujets humains incluant plus de 30.000 personnes, il a été montré que des quantités données d'antigènes, inefficaces après administration sous forme de préparation aqueuse, étaient sensiblement plus efficaces après avoir été émulsionnés¹⁴⁹.

En 1952, la Commission de la grippe a recommandé de poursuivre les études pour évaluer l'efficacité du vaccin. Cependant, il a été reconnu que la quantité d'antigènes du vaccin n'était pas encore maîtrisée et qu'il n'était donc pas possible de prendre des décisions quant à une composition plus efficace du vaccin. Malgré la stimulation des niveaux très élevés et plus persistants d'anticorps induite par le vaccin adjuvé, il était conseillé de ne pas recommander ce vaccin pour une utilisation de routine en raison des connaissances insuffisantes sur des réactions occasionnelles de nature indésirable. L'enquête sur l'applicabilité du vaccin devait être poursuivie sous la direction de Salk¹⁵⁰.

Outre les essais cliniques réalisés par la commission au début des années 1950, l'Ecole d'Ann Arbor, avec le financement de la Commission de la grippe, a réalisé des études sérologiques portant sur les mécanismes de la variation antigénique des virus et sur l'importance de la variation des composants antigéniques suivant les spécifications définies pour un vaccin efficace¹⁵¹. Thomas Magill a également étudié la variation antigénique des virus de la grippe. Les différences entre les souches étaient déjà connues, mais on ne savait pas si ces nombreuses souches étaient stables dans leurs caractéristiques et dans leurs potentialités ou si, le cas contraire, le virus subissait un changement fréquent ou une mutation. Magill a conclu que les données disponibles suggéraient que l'environnement fourni par l'hôte pouvait provoquer l'altération des virus et l'apparition des nouvelles variantes¹⁵². La compréhension des variations antigéniques était nécessaire pour la production de vaccins plus efficaces et

¹⁴⁹ J. SALK et A. LAURENT. The use of Adjuvants in Studies on Influenza Immunization - II Increased Antibody formation in Human Subjects Inoculated with Influenza Vaccine in Water in Oil Emulsion. *American Journal of Epidemiology*, 1952, Vol. 55, N. 3, pp. 439-456. J. SALK. Principles of Immunization as Applied to Poliomyelitis and Influenza. *American Journal of Public Health*, 1953, Vol. 43, pp. 1384-1398.

¹⁵⁰ G. MEIKLEJOHN, *Ibid.*

¹⁵¹ K. JENSEN et T. FRANCIS. The Antigenic Composition of Influenza Virus Measured by Antibody Absorption. *The Journal of experimental medicine*, 1953, Vol. 98, N. 6, pp. 619-639. K. JENSEN et al. Characterization of influenza antibodies by serum absorption. *The Journal of experimental medicine*, 1956, Vol. 104, N. 2, pp. 199-209. K. JENSEN. Strain Variations and Cross-Relationships in Influenza Virus. *American Journal of Public Health*, 1954, Vol. 44, pp. 1167-1173.

¹⁵² T. MAGILL. A Pattern of Influenza Virus Variation. *Journal of Bacteriology*, 1952, Vol. 64, N. 5, pp. 619-628.

notamment pour décider du moment précis où les souches devaient être remplacées. Néanmoins, les conclusions de ces études ont été considérées comme provisoires.

Entre 1949 et le début de l'année 1957, très peu d'essais cliniques sur le vaccin antigrippal grippal ont été conduits en dehors des études menées avec le soutien de la commission¹⁵³. La Fondation Rockefeller avait soutenu la recherche sur la grippe et le développement des vaccins ainsi que le travail de la Commission de la grippe, mais le vaccin était déjà produit commercialement tant pour la population militaire que pour la population civile¹⁵⁴. Au cours des années 1950, cette institution a mis en place un programme international pour la recherche des virus autres que la grippe (arbovirus, fièvre jaune, West Nile, encéphalites)¹⁵⁵. Les National Institutes of Health, appartenant à l'administration de santé publique (Public Health Service), ont financé très peu d'études dans ce domaine à cette période¹⁵⁶.

Une fois le vaccin produit commercialement et après que l'urgence a disparu, le budget de la Commission de la grippe a rencontré des limitations. J. Meiklejohn, le dernier directeur de la commission, raconte qu'au cours de la période allant de 1950 à 1957, la commission n'avait pas prévu de changer la direction des études sur la grippe pour les années à venir. La portée des activités réalisées était déjà large et l'extension de la recherche dans des directions différentes risquait de conduire à une approche encore plus étendue et diversifiée du problème de la grippe. En conséquence, l'augmentation des coûts était un élément important et l'obtention de personnel un obstacle permanent¹⁵⁷. La limitation budgétaire de la commission n'a pas empêché la réalisation des essais cliniques sur les vaccins adjuvés ni celle des études sur la variation antigénique. Néanmoins, le nombre d'essais cliniques conduits aux Etats-Unis lors de cette période est inférieur à celui des essais cliniques menés en Angleterre par le MRC

¹⁵³ F. DAVENPORT. The Role of the Commission on Influenza. *Public Health Reports*, 1958, Vol. 73, N.2, pp. 133-139.

¹⁵⁴ Les industriels ont innové sur la manière de mesurer la quantité de virus employé dans le vaccin et ont amélioré les techniques de fabrication ; mais les ventes du vaccin n'étaient pas importantes en raison de sa protection limitée et notamment à cause des réactions locales générées par des impuretés qui ne seront écartées que dans les années 1960. L. GALAMBOS et J. SEWELL. *Networks of Innovation: Vaccine Development at Merck, Sharp & Dohme 1895- 1995*. Cambridge University Press, 1995.

¹⁵⁵ THE ROCKEFELLER FOUNDATION, Annual Report, 1955, The Virus Research Program, pp. 71-85. Cependant, la Fondation Rockefeller a continué à financer la recherche sur la grippe lors de la pandémie de 1957.

¹⁵⁶ Sur la recherche financée par les NIH voir par exemple : T. GOTLIEB et G. HIRST. The experimental production of combination forms of virus: VI. Reactivation of influenza viruses after inactivation by ultraviolet light. *Virology*, 1956, Vol. 2, N.2, pp. 235-248.

¹⁵⁷ G. MEIKLEJOHN, *Ibid*.

qui, non convaincu de l'efficacité du vaccin, avait commencé une deuxième série d'essais cliniques à grande échelle¹⁵⁸.

Les nouveaux essais cliniques sur le vaccin grippal au MRC

En 1951, la question de l'efficacité des vaccins était encore en suspens en Angleterre étant donné que les résultats des essais cliniques conduits avant et durant la guerre avaient été déclarés non concluants¹⁵⁹. Le Medical Research Council a jugé nécessaire de réaliser des nouveaux essais cliniques contrôlés pour démontrer l'efficacité du vaccin grippal. Suite aux échanges entre le Ministère de la Santé et le MRC, le Comité pour les essais cliniques du vaccin grippal a été mis en place. Ce comité était responsable de la réalisation et de la coordination des enquêtes supplémentaires sur le vaccin grippal. F. Himmelweit, de l'Institut de microbiologie Wright-Fleming de l'Hôpital St. Mary de Londres, a été chargé de produire les vaccins avec différentes souches pour cette nouvelle série d'essais cliniques¹⁶⁰.

Au cours de l'hiver 1951-1952, en l'absence d'épidémie de grippe, le comité, lors de sa première réunion en décembre, a décidé d'effectuer des essais à petite échelle en vue de comparer la valeur antigénique des vaccins préparés à partir de diverses souches du virus, d'examiner la sévérité et la durée des réactions locales produites par les vaccins et d'étudier des méthodes fiables d'évaluation de la protection conférée par le vaccin devant être utilisées dans les essais cliniques à grande échelle. Au cours de l'hiver 1952-1953, le comité a organisé un vaste essai clinique qui a compté sur la participation d'une population de 12.770 volontaires, composée d'étudiants, d'infirmières et d'employés de l'industrie automobile. Bien que les résultats aient montré que les vaccins ne conféraient que 40% de protection, le comité des essais cliniques a considéré que les résultats étaient prometteurs : il a été décidé de poursuivre l'évaluation des vaccins et de développer des vaccins plus efficaces, capables d'assurer une immunité plus durable¹⁶¹. Cet essai clinique a été considéré par le MRC comme le premier résultat encourageant portant sur l'efficacité du vaccin grippal obtenu en

¹⁵⁸ Sur l'importance accordée par les anglais aux essais cliniques après la Deuxième Guerre mondiale voir : H. VALIER et C. TIMMERMANN. Clinical Trials and the reorganization of Medical Research in Post-Second World War in Britain. *Medical History*, 2008, Vol. 52, N. 4, pp. 493-510.

¹⁵⁹ M. EDWARDS, *Ibid.*

¹⁶⁰ Immunization against Virus-A Influenza: Arrangements for Trial of Vaccines. *The British Medical Journal*, 1954, Vol. 2, N. 4897, p. 1160.

¹⁶¹ Clinical Trials of Influenza Vaccine: A Progress Report to the Medical Research Council by its Committee on Clinical Trials of Influenza Vaccine. *The British Medical Journal*, 1953, Vol. 2, N. 4847, pp. 1173-1177.

Angleterre¹⁶². Par ailleurs, compte tenu des rapports favorables reçus des Etats-Unis relatif à l'augmentation de la valeur antigénique des vaccins par l'addition d'un adjuvant huileux, le comité a mis en œuvre une étude sérologique comparative à laquelle ont participé des groupes de bénévoles des hôpitaux de Londres, de Manchester et de Sheffield. Cette étude a démontré que le vaccin préparé avec l'adjuvant huileux produisait une augmentation significative des anticorps au cours des six premiers mois après l'inoculation, par rapport aux vaccins préparés avec des solutions salines, sans pour autant provoquer de réactions locales importantes¹⁶³.

Pendant l'hiver 1954-1955, le comité a organisé un essai clinique à grande échelle (14.708 volontaires) afin de comparer trois vaccins produits à partir d'une souche isolée en 1954 en Angleterre mais préparés avec différents adjuvants (huileux et aqueux). Les résultats obtenus ont été similaires à ceux de l'année antérieure en ce qui concerne les adjuvants, mais les vaccins fabriqués avec les souches cultivées dans des œufs ont montré une meilleure protection que ceux préparés avec des virus cultivés dans des tissus de souris. Les nouvelles dispositions prises pour que les médecins participant soient en mesure de repérer la présence de la grippe ont constitué une innovation importante dans l'organisation des essais cliniques. Outre le diagnostic clinique habituel, les praticiens ont accepté pendant la durée de l'enquête de prélever chaque semaine des échantillons destinés à l'examen en laboratoire, dans les cas suspects de grippe. Les médecins généralistes qui avaient participé aux essais cliniques antérieurs n'ont pas voulu établir le diagnostic de la grippe par sérologie, rendant ainsi plus difficile la mesure de l'efficacité des vaccins¹⁶⁴.

Trois autres vaccins, l'un produit avec une souche isolée en 1955 et les autres avec des souches isolées au cours des années antérieures, ont été évalués au cours de l'hiver 1955-1956 par des tests sérologiques. Cette étude a eu pour but de comparer la protection accordée par les vaccins en mesurant la réponse en anticorps suscitée par chacun d'eux. Cette réponse a été mesurée sur des personnes de différents âges, imitant les essais réalisés aux Etats-Unis par Davenport et Hennessy. Le vaccin produit avec la souche la plus récente a produit une augmentation significative des anticorps chez les personnes les plus jeunes. Cette même année ont été conduits des essais cliniques sur une population de personnes recrutées dans

¹⁶² M. EDWARDS, *Ibid.*

¹⁶³ Immunization against Virus-A Influenza: Arrangements for Trial of Vaccines. *The British Medical Journal*, 1954, Vol. 2, N. 4897, p. 1160.

¹⁶⁴ Third Progress Report to the Medical Research Council by its Committee on Clinical Trials of Influenza Vaccine. *The British Medical Journal*, 1957, Vol. 2, N. 5035, pp. 1-7.

l'industrie du charbon (7.945 volontaires) et dans la Royal Air Force (5.278 volontaires), afin d'évaluer l'efficacité du vaccin préparé avec cette souche. Les résultats de l'essai clinique ont été décevants : l'efficacité du vaccin a oscillé entre 30% à 40%, tout comme dans les essais cliniques précédents.

Le comité a expliqué que les résultats décevants obtenus dans les essais cliniques de cette deuxième série étaient dus à deux causes principales. Tout d'abord, l'incapacité des vaccins à protéger contre la grippe dans une proportion plus élevée, identique à celle déclarée par les américains, a été pointée du doigt. Le comité a reconnu que des vaccins plus concentrés en antigènes ne pouvaient être préparés en raison des réactions cliniques qu'ils pouvaient induire. La deuxième raison fait référence à la méthode d'évaluation employée par le comité pour les essais à grande échelle. Cette méthode, fondée sur le diagnostic clinique de la grippe, ne permettait pas d'estimer le véritable degré de protection contre le virus. L'évaluation clinique du vaccin dépendait de la constatation de la vraie nature de la maladie expérimentée par les personnes vaccinées. Le diagnostic clinique n'était pas fiable, puisque la grippe pouvait être confondue avec d'autres maladies fébriles. Le diagnostic de la grippe par sérologie, expérimenté lors de l'essai clinique de 1954-1955, n'était pas encore généralisé dans les essais cliniques à grande échelle. En outre, au cours des années de faible incidence de grippe (comme 1953 et 1956) les différences entre la grippe et les maladies grippales étaient beaucoup plus difficiles à établir que lors des années de forte incidence où la plupart des cas étaient dus à la grippe¹⁶⁵.

Même si le Comité pour les essais cliniques sur la grippe a bénéficié de la collaboration et de l'assistance des membres de la Commission de la grippe de l'armée américaine, F. Davenport, (Ecole de santé publique d'Ann Arbor) et J. Salk (Laboratoire de recherche sur les virus, Université de Pittsburg) les résultats des essais cliniques menés en Angleterre lors de cette deuxième série continuaient à être moins encourageants que ceux des américains. Cette différence entre les résultats obtenus par les chercheurs des deux côtés de l'Atlantique explique l'intérêt porté par C. Andrewes et ses collaborateurs à la recherche sur la variation antigénique des virus de la grippe. Pour ces derniers, plus que la production de vaccins, l'un des buts essentiels du programme de la grippe de l'OMS était précisément d'étudier cette variation. Cependant, les chercheurs du MRC comprenaient que la recherche sur les virus

¹⁶⁵ Third Progress Report to the Medical Research Council by its Committee on Clinical Trials of Influenza Vaccine. *The British Medical Journal*, 1957, Vol. 2, N. 5035, pp. 1-7.

avait pour objectif non seulement la connaissance des mécanismes de mutation du virus mais la production d'un meilleur vaccin, nécessaire à la prévention des épidémies grippales.

1.2.3 LES DIVERGENCES ENTRE LES EXPERTS DE LA GRIPPE AUX ETATS-UNIS: DE NEW YORK A MONTGOMERY

Deux positions divergentes concernant le rôle de l'Influenza Strain Study Center (le centre de référence) sont apparues au sein du programme de la grippe américain. Certains affirmaient que le centre de référence devait se centrer sur l'analyse rapide d'une grande quantité de souches et sur l'échange des souches et des informations entre les laboratoires. Les vaccins représentaient dans ce cas un intérêt secondaire pour le programme. D'autres considéraient comme inutile l'analyse d'une grande quantité des souches et proposait l'étude plus approfondie des souches, afin de déterminer au mieux la composition des vaccins. La première position a été défendue par Thomas Magill et par le Comité consultatif chargé de conseiller le programme de la grippe aux Etats-Unis, composé du *président du programme* ainsi que des représentants des chirurgiens généraux de l'armée, de la marine et de l'aviation, du Service de la santé publique, du Bureau du secrétaire de la Défense et du Ministère de l'Agriculture. La deuxième était prônée par Thomas Francis, directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine et par l'Ecole de santé publique de l'Université de Michigan, Ann Arbor.

En 1955, Thomas Magill, directeur de l'Influenza Strain Study Center, a décidé de quitter ses fonctions de directeur du laboratoire de référence pour les Amériques du programme de l'OMS. Il pensait que le mécontentement de l'OMS et du Centre de Londres à l'égard du programme de la grippe aux Etats-Unis serait réduit si le laboratoire de référence était transféré de l'Université de New York à un organisme gouvernemental tel que le Public Health Service, coordonné par D. Davis, également directeur de l'Influenza Information Center. Cette mesure était, selon Magill, plus en accord avec les politiques de l'OMS. D'un point de vue personnel, T. Magill regrettait de quitter le programme au moment où ses relations avec A. Payne, C. Andrewes et A. Isaacs s'étaient améliorées. Mais il était convaincu que son départ serait bénéfique au programme¹⁶⁶.

¹⁶⁶ T. MAGILL, State University Medical Centre, New York College of Medicine, à A. PAYNE, Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, 6 juillet 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

Cependant, A. Payne, de la coordination du programme de la grippe, et A. Bica, du Bureau sanitaire panaméricain (bureau régional de l'OMS pour les Amériques) soupçonnaient T. Magill de n'être pas particulièrement intéressé par l'étude des souches, celle-ci étant une partie essentielle du programme de l'OMS. En conséquence, Payne et le Bureau régional ont considéré le départ volontaire de T. Magill comme favorable au choix d'un nouvel emplacement pour le programme. Deux alternatives se présentaient pour remplacer Magill. La nomination de D. Davis, directeur du Public Health Service, était à leurs yeux la meilleure option, D. David ayant été très actif dans la construction du programme de la grippe aux Etats-Unis et ayant coopéré de façon soutenue avec l'OMS. Thomas Francis était respecté pour le travail de recherche sur la grippe qu'il avait développé, mais il s'était montré critique envers le programme de la grippe de l'OMS. En outre, T. Francis et C. Andrewes n'avaient pas de bonnes relations et C. Andrewes manifestait son désaccord avec ses positions scientifiques¹⁶⁷. L'OMS a toutefois laissé la décision du choix du nouvel emplacement du centre de référence à la responsabilité exclusive du Comité consultatif du programme américain¹⁶⁸.

Thomas Francis, en tant que directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine, avait séparé, l'année précédente, le centre de l'armée (Influenza Commission Strain Study Center) du centre de référence pour le programme de l'OMS (Influenza Strain Study Center), dirigé par Magill, Ceci avait été justifié par le fait que, dans le laboratoire de cette dernière institution, l'identification des souches était devenue un « travail de routine » et l'échange des informations avec d'autres laboratoires ne s'effectuait pas de manière adéquate. Francis admettait également que les hypothèses de travail de l'Ecole d'Ann Arbor, dont il était le directeur, étaient différentes de celles du Centre mondial de Londres et qu'il percevait une certaine hostilité à l'égard de son approche de la part de l'OMS. Pour Francis, l'analyse d'une grande quantité des souches et la communication avec les laboratoires fournisseurs de souches demandait un temps important et constituait un obstacle pour une recherche plus approfondie, nécessaire à la détermination de la composition des vaccins¹⁶⁹.

¹⁶⁷ A. PAYNE Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, à A. BICA, Bureau sanitaire panaméricain, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques 14 juillet 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁶⁸ Minutes of the Meeting of the Advisory Committee, 29 septembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁶⁹ T. FRANCIS, Public Health School, Ann Arbor, à J. SEAL, Commander Acting Chairman, Influenza Advisory Committee, 26 septembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

Le Comité consultatif du programme de la grippe aux Etats-Unis a décidé que la Section des virus et rickettsies du CDC (Communicable Disease Center) de Montgomery (Alabama), sous la direction de Morris Schaeffer, constituait l'emplacement idéal pour transférer le centre de référence. Le comité s'est mis également d'accord sur les fonctions devant être occupées par le centre : il s'agissait principalement de recevoir et de classer de façon rapide des souches virales provenant de laboratoires en Amérique du nord et en Amérique du sud. Même si l'analyse antigénique détaillée constituait à ce moment-là un problème de recherche, cette procédure n'était pas considérée indispensable pour l'évaluation des vaccins. Les engagements les plus importants du centre de référence portaient sur la rapidité des analyses de nouvelles souches provenant du continent et sur la transmission immédiate des rapports¹⁷⁰. Le comité demanda l'aide financière de l'OMS pour le nouveau centre de référence aux Etats-Unis. A la différence du Centre mondial de la grippe de Londres, qui recevait depuis sa création une aide financière annuelle pour son fonctionnement, le laboratoire de Magill n'avait reçu jusqu'à cette date aucune subvention de l'OMS¹⁷¹.

A. Payne, qui avait une très haute opinion du travail réalisé par Thomas Francis, proposa l'insertion d'une clause dans les fonctions du nouveau centre de référence afin d'assurer une coopération étroite entre l'Ecole d'Ann Arbor, l'Influenza Strain Study Center et les laboratoires militaires ainsi qu'avec le Centre mondial de la grippe à Londres. Payne a voulu ainsi garantir la mise à disposition rapide des souches venant d'être isolées dans ces laboratoires¹⁷². Il croyait en outre que l'OMS devait déployer tous les moyens nécessaires pour faciliter le travail de Francis. Cependant, ce dernier ne devait pas être choisi comme laboratoire de référence pour les Amériques afin que le travail routinier d'isolation des virus ne devienne pas une interférence pour la recherche. L'OMS et le Bureau régional devaient, selon Payne, apporter les moyens nécessaires pour faciliter le travail de Francis. C. Andrewes, malgré ses difficultés relationnelles avec Francis, avait insisté auprès de Payne en faveur du placement du programme de la grippe aux Etats-Unis au laboratoire de Francis. Mais l'OMS a du accepter la décision prise par le Comité consultatif de désigner le CDC de Montgomery,

¹⁷⁰ Minutes of the Meeting of the Advisory Committee, Influenza Study Program in the United States, 29 septembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁷¹ A. SAENZ, Pan American Sanitary Bureau, Regional Office of the World Health Organization, à PAYNE, 25 août 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁷² A. PAYNE, Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS, à A. SAENZ, Bureau sanitaire panaméricain, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, 8 novembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

placé sous la direction de Schaeffer, comme le seul moyen d'assurer la coopération des Etats-Unis¹⁷³.

Les termes de référence du nouveau centre pour les Amériques ont été révisés par l'OMS. Outre les fonctions propres d'un laboratoire de référence, relatives à l'identification, à la caractérisation et à l'étude des souches virales, le nouvel accord supposait également la coopération entre le laboratoire du CDC et les laboratoires travaillant sur la grippe (laboratoires de l'armée américaine et Influenza Information Center), la communication régulière des informations sur les souches nouvellement isolées et sur les informations épidémiologiques au Centre mondial de la grippe, au Bureau régional de l'OMS à Washington et à la Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS à Genève. Le CDC devait également mettre à la disposition des centres de la grippe de l'OMS ou à tout laboratoire intéressé par la recherche dans ce domaine des souches de virus isolées ou caractérisées par le Centre. La formation d'un nombre de boursiers en fonction de la disponibilité des installations a été aussi prise en compte¹⁷⁴.

L. Scheele, Surgeon General des Etats-Unis, accepta la désignation du laboratoire de Schaeffer au CDC de Montgomery. Etant donné que la dénomination « Strain Study Center » était associée au travail réalisé à Ann Arbor par la Commission de la grippe, Scheele a suggéré que le nouveau centre soit appelé « International Influenza Virus Study Center for the Americas »¹⁷⁵. Finalement, l'OMS a décidé que « International Influenza Center for the Americas » (Centre International de la grippe pour les Amériques), était une meilleure dénomination que celle proposée par Scheele¹⁷⁶. Le laboratoire de référence a été placé temporairement au CDC de Montgomery en attendant que la construction du CDC d'Atlanta soit achevée pour y transférer le Centre international pour les Amériques du programme de l'OMS. Schaeffer a recruté Keith Jensen pour diriger le travail du Centre, ce qui a été approuvé par Payne. Jensen, travaillant sous la direction de Francis au laboratoire d'Ann

¹⁷³ A. PAYNE, Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS, à A. SÁENZ, Bureau sanitaire panaméricain, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, à C. ANDREWES, Directeur Centre mondial de la grippe, Londres, 15 novembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁷⁴ G. MOLINA, Bureau sanitaire panaméricain, à M. CANDAU, Directeur General OMS, 25 novembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁷⁵ L. SCHEELE, Surgeon General, à F. SOPER, Directeur Bureau sanitaire panaméricain, 30 janvier 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁷⁶ A. PAYNE, Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS, à BICA, Bureau sanitaire panaméricain, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, 2 mars 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

Arbor, était considéré comme un des meilleurs chercheurs sur la grippe aux Etats-Unis¹⁷⁷. En 1956, l'OMS a accepté pour la première fois d'accorder une aide financière pour la recherche sur la grippe au Centre international pour les Amériques. Il est à noter que le Centre mondial de la grippe de Londres recevait une contribution annuelle de l'OMS depuis sa mise en place en 1948¹⁷⁸.

Une fois le travail de Jensen commencé au CDC d'Atlanta, Payne a sollicité de l'aide auprès du Medical Research Council : l'idée était d'utiliser une partie des fonds restants du budget alloué par l'OMS pour les boursiers afin d'inviter Jensen à Londres, pour une durée d'environ trois mois, en vue de mener des études sur les problèmes de la grippe avec les collaborateurs locaux. Cette visite permettait de clarifier certaines divergences théoriques qui persistaient encore¹⁷⁹. Lors de la visite de Jensen à Londres, Isaacs et Jensen ont eu la possibilité de discuter longuement des questions sur lesquelles la position des anglais différait de celle de l'Ecole d'Ann Arbor. La discussion a continué au cours de la visite de Jensen, accompagné par Isaacs, à Leyde. Mulder, dirigeant le centre de la grippe de Leyde et ayant participé aux comités d'experts de la grippe, a mis en évidence les points sur lesquels les perspectives européennes et américaines différaient. Isaacs espérait, à l'issue de ces discussions, une collaboration plus harmonieuse que par le passé¹⁸⁰. Durant l'année suivante, en 1958, C. Andrewes et A. Isaacs se sont rendus aux Etats-Unis. Isaacs était particulièrement impressionné par un nouveau test de fixation du complément spécifique développé par Henle. Il était convaincu que le travail serait beaucoup plus facile si tous les laboratoires utilisaient cette méthode pour remplacer la méthode par hémagglutination. Isaacs a préparé un document sur ce sujet pour le comité d'experts suivant, comité auquel il espérait être invité¹⁸¹.

En mars 1958, Keith Jensen a quitté son poste de directeur du Centre international de la grippe pour les Amériques pour effectuer un nouveau travail au sein du Département de la recherche des produits biologiques à la Société pharmaceutique Charles Pfizer. Le Centre

¹⁷⁷ A. PAYNE, Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS, au Directeur CDS OMS, 22 juin 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

¹⁷⁸ Voir dans les annexes les tableaux 37 et 41 sur les contributions allouées par l'OMS aux deux centres internationaux.

¹⁷⁹ A. PAYNE, Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, à C. HARRINGTON, Medical Research Council, 5 décembre 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁸⁰ C. ANDREWES, Centre mondial de la grippe, à A. Payne, Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, 11 mars 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

¹⁸¹ C. ANDREWES, Centre mondial de la grippe, Londres à A. PAYNE, Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, 20 mars 1958, *Archives de l'OMS*, I2/286/2.

international de grippe de l'OMS pour les Amériques, situé à Montgomery, a continué ses activités sous la direction de Morris Schaeffer¹⁸². Cette même année, le Comité consultatif de la recherche sur la grippe a été dissolu. A partir de ce moment, les fonctions relatives à l'administration du programme de la grippe de l'OMS aux Etats-Unis ont été gérées par le Service de santé publique (Public Health Service). Dans le cadre du Service de Santé publique, un nouveau comité a été organisé : le comité consultatif du Service de santé publique¹⁸³. Le programme de la grippe, sortant ainsi du contrôle de l'armée américaine, est passé sous l'administration exclusive du Service de santé publique.

¹⁸² M. SHAEFFER, Directeur Médical, Centre international pour les Amériques, aux Laboratoires Régionaux et laboratoires collaborateurs du programme de la grippe de l'OMS, 25 mars 1958, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

¹⁸³ M. SHAEFFER, Directeur Médical, Centre international pour les Amériques, à Payne, 4 juin 1959, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 1).

1.3 LA CONSTRUCTION D'UN PROGRAMME DE COLLABORATION INTERNATIONALE POUR LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE

La construction du programme de la grippe de l'OMS englobe trois composantes essentielles. La première porte sur la définition des objectifs et des fonctions des centres nationaux et internationaux. La deuxième est relative à la régulation des échanges des souches et des informations entre les différents acteurs. La troisième concerne la mise en œuvre des stratégies employées pour assurer la construction et le fonctionnement du programme. Ces stratégies comprennent: le développement, la standardisation et la diffusion des techniques de surveillance virologique et épidémiologique de la grippe ; la production et la distribution gratuite des réactifs aux centres nationaux ; la certification et la publication des informations scientifiques ; la collection et la diffusion des informations sur l'occurrence de la grippe.

Même si cette vision générale devient utile pour identifier la totalité des éléments entrant dans la création de ce programme, la construction de son histoire réclame la mise en relation de ces composantes avec une temporalité précise et des modalités d'énonciation propre. Ce chapitre se propose d'historiciser la constitution du système de surveillance de la grippe à partir de l'examen des différentes versions du document officiel du programme, des rapports des comités d'experts et de la correspondance entre les acteurs concernés. Le document « Un Centre international de la grippe », rédigé par la Commission intérimaire de l'OMS en 1948, en définit les objectifs, les fonctions et les échanges entre les futurs participants à la collaboration internationale pour la recherche sur la grippe. La construction de ce programme a été enrichie par les discussions de la première réunion d'experts de la grippe, qui s'est tenue à Genève en 1952. Le rapport de cette réunion a servi de base pour l'écriture de la première version officielle du document « Le programme de la grippe de l'OMS », publié l'année suivante dans le bulletin de l'OMS. Au cours des années ultérieures, les fonctionnaires de l'OMS et les directeurs des centres internationaux ont travaillé à la rédaction des révisions de ce document. Ces différentes versions ont été utilisées pour permettre aux centres nationaux de suivre l'évolution du programme et pour informer les laboratoires désirant collaborer avec l'OMS sur les buts de ce programme et sur les responsabilités des centres nationaux.

Ces documents exposent l'aspect normatif du programme, nécessaire pour orienter sa construction et son fonctionnement. Néanmoins, la vision idéale présentée par les documents officiels et par les rapports des comités des experts ne constituent qu'une partie son histoire.

L'autre partie doit prendre en compte les moyens de l'OMS pour mettre en œuvre les recommandations des experts et les intérêts des acteurs participant à la constitution de ce projet. La correspondance échangée entre ces acteurs, conservée dans les archives de l'OMS, permet d'appréhender une configuration plus proche des aspects pratiques, dont le rôle a été essentiel dans la mise en place de ce programme. Cette approche permet d'interroger, d'une part, les relations entre les acteurs, d'autre part, la manière dont les normes régulant les fonctions et les échanges entre ses composants ont acquis une légitimité et ont été adoptées.

1.3.1 LES STRATEGIES DE L'OMS EN FAVEUR DE LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE

Construire un système international de surveillance de la grippe

En 1948, les buts de la collaboration internationale pour l'étude de la grippe, que le document « Un Centre international de la grippe » qualifiait de limités, visaient essentiellement la recherche sur l'épidémiologie de la grippe et sur les variations antigéniques des virus. Cette recherche devait « nécessairement précéder toutes les recommandations concernant la lutte contre la maladie.¹⁸⁴ ». Le document soulignait qu'il était nécessaire d'acquérir un grand nombre de connaissances fondamentales avant qu'en pratique une souche isolée dans un pays puisse être utilisée pour la préparation opportune d'un vaccin, ce suffisamment tôt pour éviter la propagation du virus dans d'autres régions. Comme cela a été déjà signalé à plusieurs reprises, cet objectif correspondait aux attentes du NIMR mais non aux intérêts de la Commission de la grippe de l'armée américaine et de la Fondation Rockefeller.

Ce document définissait aussi les fonctions de et les relations entre quatre types d'acteurs qui devaient participer à cette collaboration internationale: le Centre mondial de la grippe de Londres, les fonctionnaires du Service d'épidémiologie de l'OMS, les « observateurs », qui devaient être nommés dans les laboratoires de référence, et les autorités nationales de santé publique responsables de recueillir des informations sur l'occurrence de la grippe¹⁸⁵. Les

¹⁸⁴ *Ibid.*, p. 7.

¹⁸⁵ *Ibid.*, pp. 2-3. Les observateurs sont définis comme fonctionnaires médicaux, ayant une relation étroite avec les autorités nationales de santé, en mesure de pratiquer le diagnostic et la grippe et d'accéder aux renseignements épidémiologiques. Dans les pays où le travail de laboratoire n'était pas encore possible, les observateurs étaient chargés seulement de l'échange des informations épidémiologiques. La première catégorie d'observateurs, indiqué antérieurement, a été renommée postérieurement comme directeurs des centres, la deuxième a disparu.

fonctions du Centre mondial de la grippe et des laboratoires régionaux qui seraient désignés comme « Laboratoires régionaux pour la lutte contre la grippe » avaient été déjà énoncées dans le rapport de la Commission intérimaire lors de la première Assemblée générale de la Santé¹⁸⁶. Les connaissances minimales nécessaires pour qu'un laboratoire soit nommé laboratoire régional portaient sur les trois techniques suivantes : le diagnostic sérologique de la grippe (par la technique d'hémagglutination développée par G. Hirst et simplifiée par J. de Salk ou par la réaction de déviation de complément) ; l'isolement sur des œufs de poule fécondés ou sur de furets de virus provenant de liquides obtenus par des gargarismes ; la dessiccation des virus et leur répartition en ampoules scellées en vue de leur expédition par la poste. Il était aussi attendu que les laboratoires soient en mesure de participer à la recherche fondamentale sur la grippe.

Le document précisait la manière dont les souches et les informations épidémiologiques devaient circuler entre les participants. Le Centre mondial de la grippe de Londres devait recevoir les souches isolées dans les laboratoires régionaux. Les informations sur l'apparition de la grippe dans un pays devaient être communiquées par les autorités nationales par voie officielle au Service de Renseignements épidémiologiques de l'OMS. Néanmoins les observateurs devaient aussi signaler au Centre mondial toute apparition d'une épidémie grippale. La notification des épidémies devait être accompagnée du diagnostic sérologique. Les pays qui n'étaient en mesure de pratiquer cette technique devaient envoyer des échantillons de sérum ou des liquides obtenus par des gargarismes au laboratoire régional le plus proche. Le Service des Renseignements épidémiologiques de l'OMS devait communiquer régulièrement les informations sur la grippe aux pays qui collaboraient avec cette organisation, tandis que le Centre mondial devait informer les pays voisins de ceux qui signalaient une épidémie afin qu'ils puissent prendre des mesures administratives nécessaires. Le Centre mondial devait constituer un stock à partir des virus reçus soit, en quelque sorte, un « musée » de souches de grippe desséchées. Les laboratoires réalisant des recherches sur les relations antigéniques pouvaient demander au Centre mondial d'être informés des souches disponibles et demander l'envoi d'une souche en particulier.

Les stratégies utilisées pour la construction de la collaboration internationale se limitaient à cette date à la description des techniques concernant le diagnostic sérologique, l'expédition

¹⁸⁶ Report of the Interim Commission to the First World Assembly, *Official Records of the World Health Organization*, 1948, N. 9. Voir chapitre précédent.

des liquides obtenus par des gargarismes, les études sérologiques, l'isolement des virus sur des furets ou sur des œufs fécondés et la dessiccation des virus. A la différence de la précision employée pour décrire les techniques pour la surveillance virologique, la définition des méthodes de surveillance épidémiologique était problématique. En effet, l'explicitation du moment où l'épidémie devait être signalée et les méthodes à utiliser pour recueillir les renseignements ne pouvaient pas être précisées avec une exactitude suffisante, les circonstances variant d'un pays à l'autre. La formation aux techniques de laboratoire présentait aussi des limites. En raison de la taille réduite de ses installations, le Centre mondial était en mesure de ne recevoir qu'un seul stagiaire. Les nouveaux locaux, prévus pour entrer en service l'année suivante, ne permettaient de recevoir que deux stagiaires simultanément.

Le Centre mondial de Londres a poursuivi la standardisation des méthodes de laboratoire grâce au développement des plaques en plastique destinées à normaliser les procédures (le test d'hémagglutination de Salk)¹⁸⁷. La production et la distribution gratuite de ces plaques aux centres nationaux ont été assurées grâce à une subvention accordée par l'OMS au centre mondial. Les plaques ont été envoyées par C. Andrewes aux laboratoires qui participaient déjà au programme ou à ceux qui, bien que leur désignation ne soit pas encore officielle, avaient reçu l'invitation de participer en tant que centres nationaux¹⁸⁸. Les demandes d'aide pour la dotation en matériel ont commencé à parvenir à l'OMS à la suite à la désignation des premiers centres régionaux¹⁸⁹. Le brouillon du document du programme de la grippe, « Le Système mondial de centres de la grippe », préparé par Klimt et révisé par Andrewes, illustre les aides accordées en faveur de mise en place des nouveaux centres de référence. Entre 1950 et 1951, l'OMS avait fourni à huit centres nationaux de la grippe des matériaux de laboratoire utilisés pour l'isolation et le diagnostic de la grippe, tel que des centrifugeuses réfrigérées à haute vitesse, des appareils pour disséquer les souches, des réfrigérateurs à basses

¹⁸⁷ Les plaques en plastique constituaient une innovation importante dans la recherche sur la grippe. Avant l'utilisation de plaques plastiques, la réaction d'agglutination pour mesurer les antigènes ainsi que la réaction d'inhibition d'agglutination pour titrer les sérums et tester les anticorps se faisaient dans des tubes de verre, ce qui rendait difficile l'observation de l'agglutination. Les plaques plastiques ont rendu le travail de titrage beaucoup plus facile. Par ailleurs les trous de la plaque étaient disposés en rangées, ce qui permettait de comparer les résultats de différents antigènes et sérums. Claude Hannoun, Communication personnelle, 22 juillet 2011. Voir description de la technique et les photos des plaques dans C. HANNOUN. *La grippe et ses virus*. Que sais-je ?, PUF, 1995.

¹⁸⁸ C. ANDREWES, WIC à C. KLIMT, WHO, 1 mars 1951, *Archives de l'OMS*, DC I 6 WIC.

¹⁸⁹ C. KLIMT se disposait à remplir les demandes d'équipement faites par les laboratoires régionaux en Yougoslavie, en Autriche, en Grèce, en Israël, et au Brésil. C. Klimt, Medical Officer Virus Diseases à C. H. Andrewes, Director WIC, 17 octobre 1950, *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC.

températures et des incubateurs. Ce document montre également que les objectifs du programme de la grippe n'ont pas changé entre 1948 et 1951. La recherche sur l'épidémiologie de la grippe en relation avec la variation antigénique des virus constituait le principal objectif du programme. La connaissance de la variation antigénique des virus était jugée comme étant la condition préalable au développement des vaccins.

Le brouillon précise les moyens pour atteindre ces objectifs. Les nouvelles dispositions concernaient: la création de centres de la grippe dans les pays où cela n'avait pas été possible jusqu'à ce moment ; la prise en compte des dispositions financières pour l'équipement de ces centres et pour la fourniture de souches et de réactifs de diagnostic ; l'octroi de bourses d'une durée de deux à trois mois chacune pour la formation au travail de la grippe au sein du Centre de la grippe ou d'un autre centre ; le développement des procédures et de réactifs de diagnostic standard et d'une nomenclature uniforme pour les virus nouvellement isolés, par la stimulation de la recherche au niveau des centres et la convocation d'un certain nombre d'experts sous les auspices de l'OMS (provisoirement prévue pour 1952) ; le maintien de la subvention accordée au Centre mondial lui permettant de couvrir les dépenses de laboratoire et de payer un assistant qui devait être sélectionné chaque année parmi les pays désireux d'avoir un travailleur spécialement formé à la recherche de la grippe¹⁹⁰.

Les mesures permettant d'atteindre les objectifs de la collaboration internationale pour la recherche sur la grippe, proposées dans le brouillon de Klimt et Andrewes, ont été validées et redéfinies par le premier Comité d'experts de la grippe¹⁹¹. Les deux centres internationaux, (Londres et New York) devaient partager la formation du personnel de laboratoire. Les experts ont élargi la durée des stages à un an et ont recommandé à l'OMS de chercher d'autres alternatives de formation pour les pays qui ne disposaient pas de virologistes. Par ailleurs, le comité insistait pour que les publications faites par les experts de la grippe collaborant dans le programme de l'OMS soient distribuées librement à l'intérieur du réseau de laboratoires. Une liste de publications récentes devait également être adressée par l'OMS aux experts et à l'ensemble des laboratoires du réseau de l'OMS. Le comité a proposé en outre la circulation des informations scientifiques sur la grippe à l'extérieur du programme, entre les chercheurs du monde entier. L'adoption d'une nomenclature commune pour les virus

¹⁹⁰ C. KLIMT à A. SHOUSA, Director Regional Office of the WHO for Eastern Mediterranean, Draft document on influenza, The World System of Influenza Centres, 10 August 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

¹⁹¹ OMS, Comité d'experts de la grippe. Premier rapport, *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

de la grippe a été l'objet des délibérations du comité. A partir de cette réunion, tous les laboratoires du réseau devaient commencer à utiliser un langage commun. L'utilisation d'un même système pour la désignation des souches isolées devait éviter les confusions.

En vue d'améliorer le système existant et afin que les renseignements communiqués par les laboratoires de référence soient mieux interprétés, le comité a proposé que tous les laboratoires travaillent selon les mêmes méthodes ou avec des méthodes comparables. Pour atteindre cet objectif, le rapport du premier comité, publié dans la série des rapports techniques de l'OMS¹⁹², a donné une description beaucoup plus détaillée que celle du document de la Commission intérimaire des techniques de laboratoire. En outre, le rapport indiquait que la surveillance épidémiologique devait être standardisée. La méthode habituelle consistant en la déclaration de cas individuels était insuffisante dans le cas de la grippe. Du fait que dans plusieurs pays la grippe n'était pas une maladie soumise à déclaration obligatoire, les épidémies seules devant être déclarées, un grand nombre de cas n'étaient pas notifiés. En conséquence, la comparaison des chiffres indiquant le nombre de cas ne pouvait pas être effectuée parmi tous les pays appartenant au système de surveillance de l'OMS. Dans le cas de la grippe, il était nécessaire d'établir un procédé permettant de repérer sans délais l'augmentation excessive des cas de grippe et de suivre l'évolution de l'épidémie le plus rapidement possible. La collecte et la transmission des informations épidémiologiques sur la grippe relevaient de la responsabilité des autorités nationales. Néanmoins le comité d'experts proposait deux méthodes. La première portait sur l'observation de l'augmentation des cas de grippe en fonction de l'absentéisme dans les collectivités (écoles, industries, transports publics, etc.) et permettait ainsi d'observer l'incidence de la maladie dans une région particulière. La deuxième était relative à la mise en place d'un système de surveillance et concernait les médecins généralistes, chargés de signaler aux autorités de santé publique les cas de grippe qu'ils traitaient quotidiennement durant leurs consultations.

L'année suivante, en 1953, A. Payne publia dans le Bulletin de l'OMS la première version du document « Le programme de la grippe de l'OMS »¹⁹³. Ce document a adopté les recommandations du premier Comité d'experts de la grippe. L'objectif du programme et les fonctions des centres de la grippe ont été modifiés dans le nouveau document : le programme

¹⁹² OMS, Comité d'experts de la grippe. Premier rapport, *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

¹⁹³ A. PAYNE. The Influenza Programme of WHO. *Bulletin of the World Health Organization*, 1953, Vol. 8, pp. 755-774.

n'était plus conçu exclusivement comme un programme de recherche sur la grippe. Les discussions des experts en faveur de la vaccination (mentionnées dans un chapitre antérieur) ont abouti à intégrer le contrôle de la maladie aux buts du programme. Pour atteindre ces buts, les centres nationaux de la grippe devaient notifier rapidement l'apparition des cas de grippe dans leurs pays, isoler les virus, identifier les souches par des réactions sérologiques et envoyer immédiatement les virus isolés aux laboratoires concernés afin que des vaccins prophylactiques puissent être préparés opportunément. Pour la première fois, les vaccins ont été considérés comme une des finalités de la surveillance de la grippe, même si à ce moment-là la vaccination généralisée n'était envisageable en raison des conditions de production du vaccin.

Cependant, les objectifs du programme ne pouvaient être atteints que si tous les participants partageaient un langage commun. Les experts réunis par le premier comité ont recommandé maintes fois la nécessité de standardiser les techniques de laboratoire, les méthodes de déclaration des informations épidémiologiques, la nomenclature des virus et les connaissances scientifiques. Dans la pratique, la normalisation des aspects théoriques et pratiques concernant le fonctionnement du programme présentait des difficultés.

Malgré les accords conclus par le comité d'experts de la grippe sur la nomenclature des virus de la grippe, l'utilisation de l'ancienne désignation des souches détruisait¹⁹⁴, d'après C. Andrewes, le principe de nomenclature que les experts avaient auparavant accepté et que les américains T. Magill et M. Hilleman, du laboratoire Walter Reed de l'armée américaine, n'avaient pas encore adopté¹⁹⁵. De même, les conceptions de l'épidémiologie de la grippe par les américains et les anglais variaient, notamment celles relatives à l'endémicité de la grippe et à la forme sous laquelle le virus persistait lors des périodes sans épidémies. Les opinions des directeurs des deux centres internationaux de référence, C. Andrewes et T. Magill, différaient largement. Payne acceptait la conception de l'endémicité de la grippe défendue par les américains tout en reconnaissant qu'il restait beaucoup à apprendre sur la forme sous laquelle le virus persistait lors des périodes de silence. Il acceptait également l'idée défendue par Andrewes selon laquelle la variation antigénique constituait le principal mécanisme

¹⁹⁴ L'ancienne classification des virus (A et A' prime) a été remplacée par celle adoptée par le Comité d'experts de la grippe: A/ England/1/53 : A (type antigénique), England (origine de la souche), 1 (numéro de série de la souche), 53 (année de l'isolation). OMS, Comité d'experts de la grippe, Premier rapport, *Série de rapports techniques*, N. 64, 1953.

¹⁹⁵ C. ANDREWES, Directeur Centre mondial de la grippe, Londres, à A. PAYNE, Section des maladies Endémo épidémiques de l'OMS, 13 mars 1953, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 WIC.

permettant la réapparition des virus sous une forme épidémique. Payne croyait qu'une des fonctions, la plus importante du programme de l'OMS, était d'aider à résoudre ces questions¹⁹⁶.

La distribution des réactifs standardisés aux centres nationaux de la grippe

Même si les controverses théoriques entre les scientifiques des deux côtés de l'Atlantique au sujet de l'épidémiologie de la grippe, des variations antigéniques du virus et du moment optimal pour remplacer les souches des vaccins n'ont été résolues qu'au cours des années suivantes, l'importance de la standardisation des techniques pour l'identification des virus et le diagnostic de la maladie bénéficiait de l'accord unanime des experts.

Les techniques pour l'isolation du virus sur des furets ou sur des œufs embryonnés, développées avant la création du programme de la grippe, pouvaient être reproduites sans difficulté par le personnel des laboratoires nationaux qui disposait de la formation requise. Cependant, la standardisation des techniques d'hémagglutination, utilisées pour l'identification et pour la comparaison des virus, nécessaires au diagnostic de la grippe, n'était envisageable que par l'utilisation des mêmes réactifs (le sérum et l'antisérum correspondants à une souche particulière) dans tous les laboratoires du programme. Même si depuis la mise en place du programme de la grippe la standardisation des réactifs était jugée nécessaire, les conditions et les moyens qui devaient être employés pour la production et pour la distribution des réactifs n'étaient pas été précisés.

En effet, le document de la Commission intérimaire avait proposé que le Centre mondial de la grippe ou un autre laboratoire soit chargé de fournir aux laboratoires régionaux les réactifs¹⁹⁷. En 1949, lors de la réunion informelle tenue au Centre de Londres, les représentants de ce centre, de la Commission de la grippe de l'armée américaine et d'autres experts européens ont recommandé que le Staten Serum Institut soit chargé de la préparation des réactifs qui seraient distribués aux centres nationaux. Trois ans après, cette recommandation n'avait pas encore été mise en œuvre. Le premier Comité d'experts a proposé de fournir des réactifs de diagnostic uniquement aux laboratoires qui n'étaient pas en mesure de se les procurer par eux-mêmes.

¹⁹⁶ A. PAYNE, Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS, à T. MAGILL, State University Medical Centre, New York College of Medicine, 11 juin 1953, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

¹⁹⁷ NATIONS UNIES, OMS, COMMISSION INTERIMAIRE, Un Centre international de la grippe, 28 juin 1948, WHO.IC/197, p. 7.

Ce matériel devait être préparé par le même laboratoire, de préférence par un laboratoire commercial et aux frais des usagers¹⁹⁸. A cette date, deux laboratoires commerciaux (Parke-Davis et Philips Roxane) et un laboratoire public, le Staten Serum Institut de Copenhague (qui était également centre national de la grippe) produisaient les réactifs pour le diagnostic de la grippe. Les réactifs de Philips-Roxane ont été examinés et approuvés pour leur utilisation dans le programme de l'OMS par le Centre de Londres ainsi que par le programme américain¹⁹⁹.

En 1953, Payne a décidé de stimuler le travail des laboratoires collaborant avec l'OMS en Inde, en Afrique et en Amérique du Sud en leur fournissant gratuitement des réactifs. Payne a accordé une allocation au Bureau régional de l'OMS pour les Amériques afin de payer les réactifs destinés aux laboratoires des pays américains, même s'il considérait que leur coût commercial était élevé²⁰⁰. La dotation en matériel était nécessaire pour la mise en place des laboratoires, mais la distribution des réactifs était indispensable pour le fonctionnement des laboratoires ne disposant pas des moyens pour y parvenir. Payne, qui a continué à soutenir la fourniture des réactifs aux centres nationaux, déclarait que la distribution gratuite des réactifs s'avérait utile pour les laboratoires ayant peu de ressources et éprouvant des difficultés à préparer leurs propres réactifs²⁰¹. Au début des années 1960, le CDC d'Atlanta a repris la production des réactifs utilisés pour les centres nationaux des Amériques tandis que Philips-Roxane a continué à préparer les réactifs utilisés par les centres nationaux en dehors des Amériques²⁰².

Lors de la réunion des directeurs des centres de référence des virus de l'OMS, tenue à Genève en juillet 1963, il a été une fois encore rappelé que tous les centres de la grippe reçoivent des réactifs produits par la même source, afin d'assurer l'uniformité dans l'identification des souches. Les directeurs des deux centres internationaux de la grippe (Londres et Atlanta) ont proposé que tous les réactifs soient produits par le CDC d'Atlanta. Cette mesure était justifiée

¹⁹⁸ OMS, Comité d'experts de la grippe. Genève 1952. Premier rapport. *Série de rapports techniques*, N. 64, 1953.

¹⁹⁹ A. ISAACS à A PAYNE, 18 novembre 1953, *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC. D. DAVIS, Executive Secretary, Influenza Information Center, à A. SAËNS, 24 mars 1955, *Archives de l'OMS*, I 2 286/2.

²⁰⁰ A. PAYNE à M. HILLEMANN, Department of Virus and Rickettsial Diseases, Army Medical Service, Graduate School, Walter Reed Army Medical Centre, 13 avril 1953, *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC.

²⁰¹ A. PAYNE. Note on Influenza Diagnostic Reagents. 1 octobre 1956. WHO/BS/362, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

²⁰² P. H. KAUL, Assistant Director General, WHO, à L. TERRY, Surgeon General, United States Public Health Service, 9 février 1963, *Archives de l'OMS*, I 2/181/3.

par la capacité du CDC d'assumer la production de l'ensemble des réactifs, de centraliser la production dans un seul laboratoire et d'aider à la réduction des coûts élevés des réactifs distribués dans le reste du monde et produits par un laboratoire commercial. L'OMS a accordé au Service de santé publique des Etats-Unis une somme annuelle de US \$ 6725 pour couvrir les dépenses de la préparation et de l'envoi des réactifs aux centres nationaux. Le CDC d'Atlanta devait envoyer directement les réactifs aux centres situés en Inde, à Ceylan, en Indonésie, en Australie, au Japon, en Nouvelle-Zélande, aux Philippines, à Singapour et à Hong Kong. Les réactifs destinés aux centres restants devaient être envoyés par le CDC à l'OMS, à Genève, pour une distribution ultérieure aux frais de l'Organisation²⁰³.

Un autre aspect de la standardisation des réactifs pour l'identification des virus de la grippe concerne la standardisation biologique via l'adoption d'une préparation internationale de référence. En 1954, la question de faisabilité relative à la fourniture des réactifs standards pour identifier les différents types du virus de la grippe a été soumise au Comité de standardisation biologique de l'OMS. Avant d'accorder son assistance, ce comité a demandé aux experts de la grippe de préciser si le typage des virus pouvait être réalisé avec une précision suffisante au moyen de sérums de référence²⁰⁴. Les experts de la grippe ont confirmé que la distribution de sérums de référence permettait une différenciation préliminaire des types de virus de la grippe même si, pour la classification finale, une étude plus complète était nécessaire. Ne disposant pas du matériel nécessaire à la production des préparations internationales de référence provisoires, la standardisation des réactifs pour les virus de la grippe a été reportée à une session ultérieure du Comité de standardisation. En considérant qu'il était nécessaire de réviser les standards chaque année afin de mettre à jour les réactifs et de préparer des sérums supplémentaires pour les souches nouvellement isolées, le Comité de standardisation a décidé l'année suivante que la préparation de référence n'était pas une solution adaptée et a reporté la standardisation des réactifs pour la grippe. L'idée était de soumettre cette question soit au Comité d'experts sur les maladies virales respiratoires (y compris la grippe) qui devait se réunir en 1958²⁰⁵.

²⁰³ P. H. KAUL, Assistant Director General, WHO, à L. TERRY, Surgeon General, United States Public Health Service, 9 février 1963, *Archives de l'OMS*, I 2/181/3.

²⁰⁴ WHO, Expert Committee on Biological Standardization, Eighth Session, Geneva, 18-23 October 1954, *Technical Report Series*, 1955, N. 96.

²⁰⁵ A. PAYNE. Note on Influenza Diagnostic Reagents. 1 octobre 1956. WHO/BS/362, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

Améliorer la circulation des informations au sein du programme de la grippe

Le succès du programme de la grippe ne dépendait pas exclusivement de la standardisation des techniques de surveillance virologique et épidémiologique ainsi que de la dotation des centres nationaux en réactifs et en matériel de laboratoire. Le système de surveillance, composé d'un nombre croissant de laboratoires situés dans différentes régions du monde, ne pouvait pas fonctionner si les dispositifs de communication des informations et le matériel biologique n'étaient pas suffisamment régulés et si cette régulation n'était pas acceptée et suivie par les acteurs impliqués. En tant que Secrétaire du premier comité d'experts, Payne avait informé officiellement les centres nationaux de la question de la redéfinition des destinataires des souches isolées dans leurs laboratoires. Le laboratoire de New York, en qualité de Centre international pour les Amériques, devait recevoir les souches isolées en Amérique tandis que le Centre de Londres devait recevoir les souches isolées par les laboratoires du reste du monde. Le laboratoire américain devait envoyer des échantillons de souches inhabituelles au Centre mondial de la grippe de Londres. Les centres nationaux des Amériques ne devaient plus envoyer les souches aux deux centres internationaux sauf s'ils le désiraient²⁰⁶.

Au début de l'année 1953, en vue d'accélérer la collecte et la transmission d'informations concernant les épidémies de grippe, A. Payne a insisté sur l'envoi immédiat (par avion ou par câble) des rapports des laboratoires collaborant au programme à l'OMS. De cette manière, Payne a dessiné une nouvelle route de partage des informations. La Section des informations épidémiologiques de l'OMS devait être informée de l'occurrence de la grippe. L'incidence de la grippe devait être communiquée au centre régional de l'OMS, tandis que la sévérité, l'augmentation ou la diminution de l'incidence et les résultats des tests sérologiques ainsi que les souches représentatives, isolées dans des œufs, devaient être envoyés sans délais au Centre mondial de la grippe et au Centre international pour les Amériques de New York

Cependant, il fallait également améliorer la transmission des informations de l'OMS aux centres nationaux. Depuis 1949, le Centre national de la grippe du Canada (Canadian Influenza Information Centre) avait envoyé régulièrement les informations épidémiologiques et les données correspondantes à l'analyse de souches isolées à Genève, à Londres et à

²⁰⁶ A. PAYNE, Section des maladies Endémo-épidémiques de l'OMS, à F. P. NAGLER, Canadian Influenza Information Centre, 10 février 1953, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

Bethesda, et les échantillons de nouvelles souches isolées à Londres et à New York. Néanmoins, ce centre avait reçu très peu d'informations de la part de l'OMS, ces informations parvenant la plupart du temps avec un retard de quelques semaines à plusieurs mois. De ce fait, le directeur du centre apprenait les informations sur les épidémies grippales en Europe et aux Etats-Unis par les journaux et par d'autres sources indépendantes de l'OMS²⁰⁷. L'OMS diffusait les informations sur l'occurrence de la grippe dans le *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire* qui était envoyé à tous les centres nationaux et internationaux de la grippe. Initialement, cette publication était envoyée seulement par courrier – avec le retard considérable mentionné ci-dessus. Au vu de ces retards, l'OMS a dû recourir au courrier par avion. La diffusion dans le bulletin de radio quotidienne de l'OMS constituait une autre source de communication, utilisée seulement pour la diffusion des informations les plus importantes sur la grippe²⁰⁸.

Cette même année, le Centre national de Leyde a repris la liste des centres de la grippe (publiée dans le bulletin de l'OMS, suite au document du programme de la grippe) pour envoyer aux centres nationaux des réimpressions de publications relatives à la recherche du virus de la grippe. Le directeur de ce centre a suggéré à Payne qu'il sollicite d'autres chercheurs de la grippe afin d'échanger leurs travaux avec les centres nationaux²⁰⁹. Cette mesure avait été déjà proposée par le Comité d'experts l'année antérieure. Payne avait établi un plan provisoire pour faciliter la distribution des réimpressions, mais en raison « de la pression ou d'autres travaux, l'implantation de ce plan avait été retardée »²¹⁰.

La standardisation tardive de la production des réactifs, les difficultés de communication des informations des centres nationaux vers les centres internationaux et l'OMS ajoutées aux difficultés de mise en œuvre du plan pour partager la littérature scientifique, constituent les exemples des défis que la construction d'un programme de collaboration internationale représentait pour l'OMS. La mise en œuvre des nombreuses recommandations des experts visant l'amélioration du programme s'est heurtée aux limitations financières et aux faiblesses en ressources humaines qui touchaient les laboratoires travaillant pour le programme de

²⁰⁷ F. P. NAGLER, Canadian Influenza Information Centre, à A. PAYNE, Section of Endemo-Epidemic Diseases, Secretary of WHO Expert Advisory Panel on Virus Diseases, 5 février 1953, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

²⁰⁸ A. PAYNE, Section of Endemo-Epidemic Diseases, Secretary of WHO Expert Advisory Panel on Virus Diseases to F. P. NAGLER, Canadian Influenza Information Centre, 10 février 1953, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

²⁰⁹ L. BARNS, Academisch Ziekenhuis, Leiden, à PAYNE, 3 septembre 1953, *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC.

²¹⁰ A. PAYNE à L. BARNS, Academisch Ziekenhuis, Leiden, 5 octobre 1953, *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC.

l'OMS. Même si le programme grippe avait été conçu comme un programme technique (surveillance en laboratoire et surveillance épidémiologique), la mise en place d'un réseau mondial de laboratoires posait des défis dépassant largement les aspects scientifiques et techniques.

1.3.2 LA CONSTITUTIONS D'UN RESEAU INTERNATIONAL DE LABORATOIRES POUR LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE²¹¹

Au moment de la mise en place du programme de la grippe de l'OMS, les seuls laboratoires disposant des ressources nécessaires pour effectuer un travail en virologie, au niveau du matériel et du personnel qualifié, étaient concentrés dans quelques pays situés en Europe, en Amérique du Nord et au Japon. Ces laboratoires n'étaient pas suffisants pour constituer un système de surveillance de la grippe fondé sur la coopération internationale, comme l'indiquaient les objectifs du nouveau programme. Ce chapitre examine les moyens employés par le médecin officiellement en charge du programme pour repérer les laboratoires susceptibles de devenir des centres de référence de la grippe, ainsi que les moyens employés pour créer des capacités nécessaires au travail en virologie appliquée à la grippe et permettre la participation d'autres laboratoires.

Depuis sa mise en place, le système de surveillance de la grippe a été composé par au moins trois catégories de centres : des laboratoires en santé publique, des laboratoires d'universités et des laboratoires appartenant à l'industrie pharmaceutique²¹². Le document initial du programme de l'OMS mentionnait que les futurs observateurs, nommés ultérieurement directeurs des centres, devaient être « des fonctionnaires médicaux faisant partie du personnel de l'organisme sanitaire central d'un pays ou se trouvant en relation très étroites avec cet organisme ». Néanmoins, certains pays ne possédaient pas de laboratoires spécialisés en santé

²¹¹ Voir tableau 14 sur l'évolution du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS entre 1947-1957. La carte 1 montre les centres nationaux et internationaux du programme de la grippe de l'OMS en 1952.

²¹² Centres de la Grippe OMS. *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire*, 13 juin 1951, Vol. 26, N. 24, pp. 247-248. Exemples des laboratoires de santé publique (le State Serum Institut à Copenhague, le laboratoire de Bactériologie de l'Etat Suédois, Institut d'Hygiène de Budapest, Institut Central d'Hygiène à Ankara, l'Institut Robert Koch à Berlin, Institute for Tropical Diseases à Hamburg, le Laboratoire d'Hygiène à Bruxelles), des laboratoires des universités (U. de Michigan, U. de Pittsburg U. d'Iowa, U. de Marbourg, University Institute for Experimental Pathology en Islande, University Laboratory en Norvège) et des laboratoires appartenant à l'industrie pharmaceutique (Commonwealth Serum Laboratories en Australie, Connaught Laboratories, à Canada et l'Istituto Siero terapeutico en Italie). L'Institut Pasteur, qui a maintenu son statut de fondation privée, malgré sa contribution à la santé publique et les allocations reçues du gouvernement, a été désigné comme centre national en absence d'un laboratoire public capable d'assumer la surveillance de la grippe en France. Cette institution produisait aussi le vaccin grippe avec des finalités commerciales.

publique en mesure de collaborer avec le programme. Les laboratoires en virologie placés dans les universités constituaient une bonne option pour la surveillance de la grippe ainsi que pour la recherche. Certains laboratoires pharmaceutiques publics et privés, producteurs du vaccin grippal et ayant également une activité de recherche sur le virus, ont été désignés comme centres de la grippe.

Une autre catégorie de centres nationaux, en fonction de leur provenance, a été constituée par les institutions de santé publique créées dans le contexte colonial et postcolonial européen de la fin du 19^{ème} siècle et du début du 20^{ème}. Les fonctionnaires de l'OMS ont profité du réseau des institutions de recherche établies par le Medical Research Council dans les colonies britanniques et des l'Institut Pasteur fonctionnant en outremer pour se doter de centres nationaux dans les pays en développement. L'étude de la désignation des centres nationaux dans les laboratoires placés dans les colonies britanniques permet de soulever une question développée dans la deuxième partie, relative à la globalisation du système de surveillance de la grippe. Les fonctionnaires de l'OMS, responsables de l'extension de ce programme de collaboration internationale, ont-ils eu l'occasion de réfléchir sur la pertinence de la participation des pays en développement dans le programme de la grippe ? Cette question peut être abordée de deux manières : d'une part, celle de la pertinence pour le programme de la grippe de désigner des centres nationaux dans des pays réunissant difficilement les conditions nécessaires à l'exécution du programme, d'autre part, celle de la pertinence, pour des pays ayant d'autres priorités en santé publique, de dédier des ressources limitées à la surveillance de la grippe.

La désignation des centres nationaux de la grippe

En 1949, une des responsabilités de C. Klimt comme premier coordinateur du programme de la grippe a été la constitution d'un réseau de laboratoires pour la surveillance de la grippe. Klimt était chargé de repérer les laboratoires de divers pays pour déterminer s'ils étaient en mesure de participer ou non au programme. En qualité de directeur du Centre mondial de la grippe, C. Andrewes a collaboré à la sélection des laboratoires jugés capables de participer au programme. Klimt a aussi demandé à T. Magill d'élaborer une liste des laboratoires en Amérique Centrale et du Sud satisfaisant aux conditions requises pour être désignés comme

centres de la grippe²¹³. A partir de ces informations, Klimt devait proposer au Directeur Général de l'organisation les laboratoires susceptibles d'être invités. De façon concrète, le Directeur Général prenait contact directement avec le ministère de la santé ou l'autorité nationale de santé publique compétente afin de demander l'autorisation de désigner un laboratoire de ce pays comme centre régional de la grippe. Si le gouvernement donnait son consentement, le Directeur Général s'adressait au laboratoire afin de notifier l'intention de l'OMS de désigner ce laboratoire comme centre régional et de lui proposer un statut de centre national de la grippe. Quelques années plus tard, l'OMS a établi une distinction linguistique entre la manière de nommer les actions du gouvernement et la sienne, en précisant que les centres nationaux de la grippe étaient *désignés* par les autorités nationales de santé, puis entraient en relation avec le programme de la grippe une fois *reconnus* par l'OMS²¹⁴.

La désignation était prévue pour une période d'un an, renouvelable automatiquement sauf si l'OMS ou le laboratoire notifiaient, par avance, l'intention de mettre fin à l'accord. Cette période a été ultérieurement augmentée à trois ans, automatiquement renouvelable. Le document de la Commission intérimaire (ou la révision de ce document valable au moment de la désignation) était envoyé aux centres pour indiquer le but du programme et leurs fonctions. Une fois que le centre confirmait son accord pour participer au programme, l'OMS envoyait les réactifs et éventuellement, en fonction des conditions de travail du laboratoire et de la disponibilité budgétaire de l'organisation, des aides pour la dotation en matériel.

La première liste disponible des centres de la grippe a été publiée par le *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* de l'OMS au début de 1949²¹⁵. Le titre de l'article, « La grippe en Europe, Centres de la grippe », indique l'existence des premiers centres régionaux européens. L'article donne une information sur une épidémie de grippe dont les premiers cas ont été identifiés en Italie et en France et précise que « les administrations sanitaires sont priées de coopérer à ces recherches en envoyant, pour examen, des échantillons appropriés au laboratoire central de la grippe ci-dessous mentionné ou au laboratoire régional le plus proche travaillant en liaison avec lui. Les noms et les adresses sont donnés ci-après. » L'article cite, outre le Centre mondial de la grippe, onze centres régionaux localisés en Belgique,

²¹³ C. KLIMT, Division des Services d'épidémiologie OMS, à C. Andrewes, Directeur Centre mondial de la grippe, 17 octobre 1950, *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC.

²¹⁴ F. ASSAAD à R. TRIAU, Directeur Médical, Institut Mérieux, 12 février, 1976, *Archives de l'OMS*, I 2 286/5.

²¹⁵ La grippe en Europe, Centres de la grippe. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 12 janvier 1949, Vol. 24, N. 107, pp. 17-18.

Danemark, Irlande, France, Hongrie, Islande, Italie, Norvège, Suède, Turquie et Yougoslavie. Néanmoins, les archives de l'OMS n'apportent pas d'autres éléments sur la désignation, à cette date, des centres régionaux dans les pays signalés. Les lettres envoyées par le Directeur Général de l'OMS aux gouvernements, proposant la désignation d'une grande partie des centres mentionnés dans cette liste, ne datent que du début 1951²¹⁶. Une question se pose alors. Ces laboratoires ont-ils été invités à collaborer au nouveau programme avant qu'ils ne soient désignés officiellement par leurs gouvernements, afin de commencer le plus rapidement possible les activités de surveillance de la grippe ?

Une liste provisoire des centres, rédigée en mars 1951, montre qu'en général les gouvernements ont bien accueilli l'invitation de l'OMS. Tandis que dans certains cas la réponse des gouvernements a été très rapide, permettant ainsi la reconnaissance presque immédiate de ces centres comme centres de référence, dans d'autres cas, la réponse des autorités sanitaires de certains pays a été reçue avec beaucoup de retard. Cette liste ajoute la qualification de « statut incertain » aux laboratoires situés au Mexique et en Colombie et indique également que l'OMS attendait l'approbation des gouvernements respectifs pour la désignation de deux laboratoires en Suisse et de trois en Allemagne²¹⁷. Les invitations aux laboratoires allemands avaient été envoyées à la Haute Commission Alliée. Cette dernière avait transféré les lettres d'invitation aux autorités compétentes (Ministère de l'Intérieur de la République fédérale d'Allemagne), étant donné que le sujet ne relevait pas des pouvoirs réservés à la Haute Commission Alliée. Le gouvernement fédéral a été informé, par l'intermédiaire de cette instance, de l'existence des laboratoires qui travaillaient déjà pour le dépistage de la grippe dans la région fédérale et à Berlin. Cette réponse de la Commission Alliée permet non seulement de connaître l'autorité responsable de la santé publique dans l'Allemagne de l'après guerre sous le contrôle des alliées, mais d'avoir également un aperçu de l'état de la surveillance de la grippe dans ce pays qui n'avait pas participé aux échanges sur la recherche et sur la surveillance de la grippe avant la création du programme de l'OMS²¹⁸.

²¹⁶ Voir lettres envoyées (à la fin 1950 et le début 1951) par B. CHISHOLM, Directeur Général de l'OMS, aux institutions situés : en Allemagne en Suède, en Yougoslavie, aux Pays-Bas, en Irlande, au Danemark, en Hongrie, en Autriche, en Norvège, à Athènes, en Turquie et en France, En dehors de l'Europe, des invitations ont été envoyées également aux Etats-Unis, au Canada, en Chine (Pékin), en Australie, en Israël, au Japon et en Egypte. *Archives de l'OMS*, DC I 6 RIC et I 2 286/5.

²¹⁷ List of Influenza Centres as at 7 march 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

²¹⁸ Quatre institution étaient chargées du diagnostic de la grippe en Allemagne: l'Institut Robert Koch à Berlin, l'Institut des maladies tropicales à Hambourg, le laboratoire Behring Works, à Marburg, et le Institut d'Hygiène l'Université et de la municipalité de Francfort. ALLIED HIGH COMMISSION FOR GERMANY à B. CHISHOLM, Director General, WHO, 1 février 1951, *Archives de l'OMS*, I 2 286/5.

En juin de cette même année, une liste officielle des centres nationaux a été publiée dans le *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* de l'OMS²¹⁹. A cette date, l'Europe comptait 17 centres situés dans 13 pays. Outre le Centre mondial de la grippe de Londres, l'Angleterre disposait de la participation de trois autres laboratoires. Dans la zone des Amériques, les centres régionaux étaient situés au Canada (deux laboratoires) et aux Etats-Unis (sept laboratoires), auxquels il faut ajouter l'Influenza Strain Study Center de Magill à New York. Parmi les centres désignés aux Etats-Unis, deux laboratoires, celui de Thomas Francis à l'Université de Michigan et celui de Jonas Salk à l'Université de Pittsburg participaient au programme. Ces deux laboratoires collaboraient déjà avec la Commission de la grippe de l'armée américaine et avec le CDC de Montgomery (Alabama). Dans la région de l'Asie du Sud-Est, seul un seul centre, situé en Inde, participait au programme. La Méditerranée Orientale comptait trois laboratoires localisés en Egypte, en Israël et en Turquie. Le Japon et l'Australie étaient les deux centres désignés pour le Pacifique ouest tandis que l'Union Sud Africaine était la seule représentante pour l'Afrique.

Le brouillon du document officiel que Klimt avait mis en circulation en 1951 indiquait que « 38 laboratoires existants, avec des installations pour travailler sur la grippe, répandus dans le monde entier, avaient consenti à collaborer et avec l'accord de leurs gouvernements et avaient été désignés «centres de la grippe de l'OMS »²²⁰. Klimt se félicitait d'avoir répondu aux demandes d'équipement faites par les laboratoires des nouveaux centres nationaux situés en Yougoslavie, en Autriche, en Grèce, en Israël et à Rio de Janeiro. Klimt avait également travaillé à la préparation d'une bibliographie sur la grippe qui devait être mise à la disposition des centres nationaux. L'aide accordée par l'OMS pour la dotation des laboratoires était nécessaire compte tenu du fait que, dans plusieurs pays, les sections de virologie des laboratoires avaient été créées peu de temps auparavant et ne disposaient pas encore d'instruments suffisants pour l'isolation et pour la lyophilisation des virus²²¹.

²¹⁹ Centres de la Grippe OMS. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 13 juin 1951, Vol. 26, N. 24, pp. 247-248.

²²⁰ The World System of Influenza Centres, Draft document on influenza, 10 août 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

²²¹ C. KLIMT, Division des Services d'épidémiologie OMS, à C. ANDREWES, Directeur Centre mondial de la grippe, 17 octobre 1950, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

Le recours de l'OMS à la structure de recherche médicale coloniale du MRC

Au début de l'année 1950, après un voyage en Angleterre et lors de son travail sur la nomination des centres régionaux, C. Klimt s'est adressé au British Colonial Office pour se renseigner au sujet de quatre institutions situées dans les colonies britanniques susceptibles d'être désignées comme centres nationaux de la grippe²²². Il s'agissait des instituts de recherche sur les virus établis par le Medical Research Council, le West African Virus Research Institutes, à Lagos (Nigeria), l'East African Virus Research Institutes, à Entebbe (Ouganda), l'Institute of Medical Research, Kuala Lumpur (Fédération de Malaisie), ainsi que le Bacteriological Laboratory de Jamaïque, Kingston (Jamaïque). La circulaire originale, « The need for international cooperation », a été transmise afin de renseigner les autorités coloniales et les institutions sur les fonctions qu'elles devraient réaliser en qualité de centres nationaux ou d'observateurs²²³. Le Directeur du Colonial Medical Research du Colonial Office a transmis cette demande aux autorités nationales concernées pour l'étude des conditions particulières de chaque institution.

La célérité de la demande de l'OMS auprès du Colonial Office pour la désignation des centres de référence dans les colonies britanniques, précédant les invitations adressées à certains laboratoires européens, peut être expliquée par le rôle de C. Andrewes et du Medical Research Council dans la mise en place du programme de la grippe. En outre, les laboratoires établis par le Colonial Medical Research dans les colonies britanniques constituaient, à cette date, les rares institutions en mesure d'être désignées comme centres de la grippe hors d'Amérique du Nord et d'Europe. En 1945, le Medical Research Council avait créé le comité de la recherche médicale coloniale CMRC (Colonial Medical Research). Entre 1945 et 1952, le CMRC a beaucoup travaillé à l'amélioration des institutions de recherche existantes dans les colonies et à la mise en place d'un certain nombre de nouvelles unités. Dans le but de faire prospérer la recherche, le nouveau comité était responsable du choix des projets de recherche et de la sélection du personnel affecté à la recherche médicale dans les institutions coloniales. Le CMRC a également accepté l'offre de la Fondation Rockefeller de financer des centres de la recherche sur les virus à Entebbe (Ouganda) et à Lagos (Nigeria)²²⁴.

²²² Ou d'être désignés provisionnellement comme observateurs, si ces laboratoires ne disposaient pas encore des exigences requises pour devenir centres de référence.

²²³ C. KLIMT à R. LEWTHWAITE, British Colonial Office, 15 mars 1950, *NAR*, CO 927/181/4.

²²⁴ S. CLARKE. The Research Council System and the Politics of Medical and Agricultural Research for the British Colonial Empire, 1940–52. *Medical History*, 2013, Vol. 57, N. 3, pp. 338-358.

Néanmoins, les quatre institutions choisies, ne remplissant pas les conditions indispensables pour devenir centres nationaux de la grippe, déclinèrent l'invitation de l'OMS. Klimt a insisté auprès du Colonial Office pour qu'elles acceptent d'être désignées de manière provisoire comme des centres observateurs, en attendant que les conditions de ces pays s'améliorent pour qu'elles puissent devenir des centres nationaux. Les arguments avancés par les deux institutions africaines et par l'institution malaisienne justifiant leur refus de participer au programme de l'OMS, examinés ci-dessous, contribuent à éclairer la situation des pays en développement face aux exigences découlant de la participation à la collaboration internationale pour la surveillance de la grippe.

Le directeur du West African Virus Research Institute à Lagos (Nigeria) considérait impossible que le schéma pour l'étude des virus proposé par l'OMS soit applicable à ce pays ou à cette région sans que les objectifs et les limites du programme soient redéfinis. « Il serait impossible d'exécuter un programme de travail dans ce pays, avec ses installations médicales limitées et avec le retard social, sur les mêmes lignes que dans un pays plus avancé²²⁵ ». Le directeur justifiait sa réponse en arguant trois types de difficultés, relatives à l'épidémiologie de la grippe, à la collecte des informations et à la disponibilité de personnel du laboratoire. Il considérait que les statistiques de morbidité dans les « pays sous-développés » n'étaient pas fiables, étant soumises à des variables autres que la prévalence de la maladie. En vue de collaborer avec l'OMS, le directeur proposait de soumettre deux ou plusieurs groupes de population à une observation continue et que le reste du pays ne soit utilisé que pour fournir des informations subsidiaires.

La collecte des informations présentait également des obstacles. Dans un pays où les fièvres à court terme étaient très fréquentes et provenaient de différentes causes, le diagnostic clinique de la grippe devait nécessairement être confirmé par des méthodes de laboratoire. Or le personnel du Virus Research Institute ne disposait pas de contacts directs avec des cas cliniques, indispensables pour le prélèvement d'échantillons de sérum en vue d'établir le diagnostic. Il était donc nécessaire que les cas de grippe soient signalés par les médecins hospitaliers en contact avec les patients. Cependant ces médecins, trop pressés par leur travail, ne pouvaient pas disposer d'assez de temps pour recueillir des échantillons de sang. Par ailleurs les patients atteints de fièvres à court terme n'étaient pas admis à l'hôpital. Le

²²⁵ MCNAMARA, Director, Virus Research Institute, Yabba, Lagos, Nigeria, au Director Medical Services, Administrative Headquarters, Medical Department, Lagos, 17 janvier 1951, *NAR*, CO 927/181/4.

diagnostic ne pouvait être appliqué qu'à la population européenne de Lagos et au personnel africain du service médical, qui recevaient des soins à l'Hôpital général. Le Virus Research Institute ne disposait pas du personnel formé et de l'équipement nécessaire pour l'isolement de la grippe dans les œufs et pour le diagnostic sérologique. La lyophilisation de liquides infectés et les sérums des furets n'étaient pas non plus disponibles. Finalement, en raison de la grave pénurie de personnel de laboratoire, les médecins devaient réaliser le travail technique eux-mêmes.

L'East African Virus Research Institutes, à Entebbe (Ouganda) ne disposait pas du personnel nécessaire pour mener à bien les fonctions de Centre régional de la grippe²²⁶. Les deux seuls travailleurs formés à la recherche de virus travaillaient à temps complet sur des projets de recherche de l'institution. Les membres de l'Institut n'avaient pas les contacts nécessaires avec un organisme central de santé ni un accès immédiat à l'information relative aux événements épidémiologiques en Afrique de l'Est, ce qui les empêchait de devenir observateurs. D'autres institutions en Afrique de l'Est n'étaient pas équipées avec le matériel requis pour l'isolement du virus et pour le diagnostic sérologique. « L'intelligence épidémiologique » se présentait comme la seule possibilité de collaboration avec l'OMS. En Afrique de l'Est, existait déjà la routine de notification des cas des flambées épidémiques au secrétaire d'État et aux territoires voisins. Compte tenu de cette expérience, les autorités médicales locales pouvaient être invitées à exercer une vigilance particulière dans le cas de la grippe. Le Directeur du Virus Research Institutes pouvait considérer la réalisation d'un diagnostic sérologique ad hoc, comme mesure exceptionnelle, seulement en cas d'épidémie ou de pandémie de grippe.

Le manque de personnel constituait aussi la principale difficulté avancée par l'Institut de recherche médicale de Kuala Lumpur (Fédération de Malaisie) pour sa désignation en tant que centre de la grippe²²⁷. Le travail sur les virus n'était réalisé qu'à temps partiel et que par un seul employé ; par conséquent, il était impossible d'accepter une charge supplémentaire. Néanmoins, le directeur de l'Institut accepta la désignation provisoire comme observateur en attendant que du personnel supplémentaire soit disponible. L'institut disposait des équipements et de l'accès aux cas cliniques, mais souffrait d'un manque de personnel formé

²²⁶ Chairman, East Africa High Commission, au Secretary of State for the Colonies, 17 janvier 1951, *NAR*, CO 927/181/4.

²²⁷ High Commissioner for the Federation of Malaya au Secretary of State for the Colonies, 2 février 1951, *NAR*, CO 927/181/4.

capable de les utiliser. Le haut commissaire de la Fédération de Malaisie proposa même à l'OMS d'envoyer un employé, à qui l'hospitalité serait offerte au sein de leurs installations. Le laboratoire de Jamaïque, dont le directeur avait collaboré auparavant avec Andrewes, n'a pas explicité les problèmes qui empêchaient cette institution d'assumer la totalité des fonctions proposées par l'OMS pour devenir centre national, mais il a néanmoins répondu en acceptant d'être désigné observateur²²⁸.

Klimt a manifesté sa déception face au refus, transmis par le Colonial Office, des quatre institutions concernées de devenir des centres de la grippe. Le Directeur du Colonial Medical Research, qui connaissait bien la situation de l'institut de Kuala Lumpur, a ajouté qu'en dehors du manque de personnel qualifié pour le travail avec les virus, ces laboratoires souffraient de difficultés pour obtenir un approvisionnement constant en œufs fertiles. Les élevages de volailles à grande échelle, disponibles dans des pays comme les Etats-Unis ou l'Australie, n'existaient pas dans les communautés les moins « développées ». Le laboratoire à Lagos, sur le point de commencer la fabrication du vaccin contre la fièvre jaune, a accepté mais a accepté de devenir centre national une fois que le nouvel employé serait arrivé²²⁹. L'année suivante, le programme de l'OMS a compté sur la participation du West African Virus Research Institutes à Lagos comme centre national, de l'Institute of Medical Research à Kuala Lumpur et d'une autre institution jamaïquaine, l'University College, en qualité d'observateurs, tandis que l'East African Virus Research Institutes, à Entebbe, n'a accepté aucune responsabilité dans le programme de l'OMS.

Les obstacles pour assumer les responsabilités de centres nationaux, exprimés par les institutions dépendant du Colonial Medical Research au Nigeria, en Ouganda et en Malaisie, donnent à comprendre les conditions de la recherche en virologie et de la surveillance épidémiologique dans ces pays. Ces difficultés interrogent aussi la pertinence d'établir des centres nationaux dans les pays en développement. C. Klimt a été mis au courant par les autorités coloniales britanniques des difficultés expérimentées par les pays en développement pour assumer les fonctions stipulées pour les centres nationaux ou celles des centres observateurs. L'OMS était en mesure de collaborer dans la création des capacités en apportant des aides pour la dotation des laboratoires en du matériel et en fournissant des réactifs.

²²⁸ Director of Medical Services, Island Medical Office, Kingston, Jamaica, à R. LEWTHWAITE, Colonial Office, 16 août 1951, *NAR*, CO 927/181/4.

²²⁹ R. LEWTHWAITE, Director Colonial Medical Research, Colonial Office, à C. KLIMT, WHO, 7 mai 1951, *NAR*, CO 927/181/4.

Néanmoins d'autres difficultés dépassaient la compétence de l'OMS : le manque du personnel qualifié pour le travail en virologie; les statistiques peu fiables sur la morbidité des maladies infectieuses produites par les autorités sanitaires locales ; les limitations des médecins hospitaliers, déjà surchargés, pour collaborer au diagnostic de la grippe ; la carence d'un approvisionnement régulier de grandes quantités des œufs fertiles ; l'utilisation des ressources limitées des laboratoires pour la production des vaccins pour les maladies prioritaires dans la région comme la fièvre jaune.

Cette discussion pose la question de l'extension du programme dans les pays en développement. On peut se demander si le bénéfice, pour les pays en développement, de collaborer à la surveillance de la grippe pouvait être mis en question à ce moment-là. . Du point de vue des laboratoires, l'aide pour la dotation en matériel et pour la formation aux nouvelles techniques était très appréciée des médecins y travaillant. Cependant, la surveillance de la grippe ne constituait pas une priorité de santé publique pour ces pays. L'OMS n'ignorait pas les conditions de travail de ces pays mais, la surveillance de la grippe devant être globale pour être effective, les fonctionnaires du programme de la grippe n'ont pas hésité à établir d'autres centres de la grippe dans les pays en développement. La question de la pertinence de la participation des pays en développement dans le programme n'a pas été posée, à ce stade de la construction du système de surveillance de la grippe.

La mise en place des centres nationaux dans les pays en développement

C. Andrewes avait initialement proposé d'inviter à participer au programme les pays qui étaient déjà en mesure de mettre en place des laboratoires en virologie. « On espère qu'un certain nombre de laboratoires qui existent dans les diverses parties du monde et qui sont à même de procéder à des recherches sur la grippe collaboreront avec le Centre : ils seraient désignés comme « Laboratoires régionaux pour la lutte contre la grippe » ». Par la suite, il a fait part de son désir d'élargir la collaboration internationale à tous les pays : « Il y a lieu d'espérer également que tous les pays posséderont, en définitive, leurs propres laboratoires régionaux et désigneront un fonctionnaire médical pour jouer le rôle d'observateur »²³⁰. Trois ans après, Andrewes informait l'OMS qu'il avait établi uniquement une communication avec les laboratoires situés aux Pays-Bas, en Islande, en Italie (en Sardaigne, à Florence, à Rome),

²³⁰ NATIONS UNIES, OMS, COMMISSION INTERIMAIRE, Un Centre international de la grippe, 28 juin 1948, WHO.IC/197, p.2, *Archives de l'Institut Pasteur*, DUJ.D1.

en Israël, en Suisse et en Irlande. Andrewes précisait qu'il n'avait pas besoin de l'aide de tous les laboratoires, mais seulement de ceux dont les résultats étaient fiables: « Nous n'avons pas besoin de l'aide de l'ensemble des laboratoires de l'OMS et j'en ai donc sélectionné quelques-uns, que nous pensons sont les plus susceptibles d'être en mesure d'aider et de produire des résultats, dans lesquels nous pouvons avoir confiance²³¹ ».

Les doutes du directeur du Centre mondial de la grippe sur l'utilité des données provenant de laboratoires différents de ceux qu'il considérait comme fiables ne coïncidaient pas avec les intérêts des fonctionnaires de l'OMS, à savoir C. Klimt et son prédécesseur, A. Payne, qui avait travaillé pour l'établissement d'un réseau de laboratoires le plus large possible. Cependant, les efforts des fonctionnaires de l'OMS pour créer des capacités dans les pays en développement pour la surveillance de la grippe étaient confrontés aux conditions locales des institutions de santé publique chargées de la prise en charge des patients atteints des maladies grippales. L'aide accordée pour l'équipement des laboratoires ne résoudrait qu'une partie des problèmes des laboratoires travaillant dans les pays en développement. Les fonctions des centres nationaux, définies par le document de l'OMS, exigeaient la pratique du diagnostic de la grippe par sérologie. Les laboratoires devaient obtenir deux sérums des patients atteints de grippe (le premier au début de la maladie et le deuxième deux semaines après). L'obtention des sérums n'était possible que si les centres nationaux disposaient de contacts avec des hôpitaux ou avec des médecins généralistes qui traitaient les patients atteints de grippe. L'Institut Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro disposait déjà d'une section de virologie qui avait été améliorée grâce aux instruments reçus de l'OMS, en vue d'être désigné comme centre national de la grippe. Cependant ce laboratoire reconnaissait avoir des difficultés pour pratiquer le diagnostic sérologique de la grippe car le sérum était difficile à obtenir dans le milieu brésilien²³².

Deux Instituts Pasteur d'outre-mer font partie des premiers centres désignés dans les pays en développement. Le premier, l'Institut Pasteur de l'Inde du Sud (Coonoor, Nilgris) fut initialement reconnu comme observateur en 1950 et participa au réseau grippe comme centre

²³¹ C. ANDREWES à Y. BIRAUD, Director Division of Epidemiological Services, WHO, 2 octobre 1951, *Archives de l'OMS*, DC I 6 WIC. "We do not need assistance from all WHO laboratories and I have therefore selected some, which we think most likely to be able to help and to produce results we can trust".

²³² O. DA FONSECA, Instituto Oswaldo Cruz à B. CHISHOLM, Directeur General, OMS, 5 July 1951, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

national en 1957²³³. Le deuxième, l'Institut Pasteur de Brazzaville (République du Congo) a été désigné centre national de la grippe en 1955, après approbation du gouvernement français²³⁴. Cependant, l'OMS n'a pas fait appel à l'Institut Pasteur de Paris, reconnu peu de temps auparavant comme centre national de la grippe, pour établir des centres nationaux dans ses filiales à l'étranger. La désignation d'autres Instituts Pasteur d'outre-mer comme centres nationaux a dû attendre encore plusieurs années²³⁵.

Lors du premier Comité d'experts de la grippe, Payne déclara que la réalisation la plus importante du programme de la grippe était le travail effectué par les 54 laboratoires situés dans 42 pays dans un seul but, celui d'augmenter les connaissances sur la variabilité des virus de la grippe et sur l'épidémiologie de la grippe. Malgré l'extension rapide du système de surveillance, les centres nationaux étaient concentrés en Europe (27 centres²³⁶) et en Amérique du Nord (11 centres, 2 au Canada et 9 aux Etats-Unis), tandis que les autres régions du monde comptaient très peu des centres : 6 répartis entre l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud (Argentine, Brésil, Mexique, Porto Rico, Chili, Jamaïque) ; 2 dans la Région de la Méditerranée orientale (Egypte et Israël) ; 2 dans la Région africaine (deux institutions du CMRC, le South African Institute for Medical Research en Afrique du Sud et le Virus Research Institute au Nigeria) ; 2 dans la Région de l'Asie du Sud-Est (deux laboratoires en Inde : l'Institut Pasteur de l'Inde du Sud et le Haffkine Institute de Bombay) et 3 dans le Pacifique occidental (2 en Australie et 1 au Japon).

Les pays ne disposant pas des conditions nécessaires pour participer en tant que centres nationaux pouvaient collaborer en qualité d'observateurs. A cette date, le programme comptait sur 2 observateurs en Amérique Latine (Bolivie et Equateur), 1 dans la région de la Méditerranée Orientale (Pakistan), 1 dans le Sud-Est Asiatique (Ceylan), et 5 dans le

²³³ Cette institution située dans une colonie britannique avait été créée en 1907 par la donation d'un américain voulant établir dans le sud du pays un centre pour le traitement de la rage. A. RAMAN. Benevolence of American Henry Phipps and the birth of Pasteur Institute of Southern India, Coonoor. The Nilgiris, *Current Science*, 2012, Vol. 103, N. 5, pp. 573-575. N. VEERARAGHAVAN. Influenza virus isolation at the Government of India Influenza Centre, Coonoor, during 1950-60. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, Vol. 24, N. 6, pp. 679-686.

²³⁴ Ministère des Affaires étrangères, République Française, à M. CANDAU Directeur de l'OMS, 20 mars 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

²³⁵ Le deuxième chapitre de la deuxième partie dédié à la globalisation du réseau de surveillance dans les pays en développement traitera de la désignation d'une douzaine d'Instituts Français d'outre-mer comme centres de la grippe de l'OMS, au cours des années 1960 et 1970. Ce chapitre explicitera la différence entre la désignation des IP d'outre-mer et celle des institutions dépendant du MRC.

²³⁶ Allemagne de l'Ouest (3), Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande Bretagne (4), Grèce, Islande, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas (2), Portugal, Suède, Suisse (2), Turquie (2) et Yougoslavie.

Pacifique Occidental (1 dans la Fédération de Malaisie, 3 en Nouvelle Zélande, 1 aux Philippines)²³⁷. La liste des centres nationaux, publiée par A. Payne dans le *Bulletin de l’OMS* en 1952 contient une image de la configuration initiale du réseau des centres de la grippe de l’OMS. Payne reconnaissait que le réseau n’était pas encore assez étendu et que des efforts pour son extension avaient été entrepris, avec la collaboration des Bureaux régionaux de l’organisation.

1.3.3 LA MISE EN PLACE DES CENTRES NATIONAUX DE LA GRIPPE DANS LE CONTEXTE DE LA GUERRE FROIDE

La participation dans le programme de la grippe de l’OMS en tant que centres nationaux des laboratoires appartenant à l’Union Soviétique, à ses satellites en Europe de l’Est et à la Chine a été compromise par des circonstances politiques. Si dans le cadre de la guerre froide, l’OMS a connu à la fois des retraits et des exclusions d’Etats membres, le programme de la grippe a souffert de la perte potentielle des laboratoires en mesure de collaborer avec le réseau de surveillance de la grippe et la perte réelle des centres nationaux déjà désignés. D’une part, les laboratoires de l’Union Soviétique et des pays de l’Europe de l’Est, travaillant à la surveillance de la grippe et à la production du vaccin antigrippal, n’ont pas été désignés comme centres nationaux en raison du retrait de leurs pays respectifs de l’OMS quelques mois après la mise en place de l’organisation. La Chine n’a pas accepté l’invitation à participer comme centre national de la grippe. Cette proposition a été reçue juste avant que la République populaire de Chine soit exclue de l’OMS. D’autre part, les centres nationaux de Yougoslavie, situés à Belgrade et à Zagreb, ont interrompu leur participation après que ce pays a quitté l’OMS, suite au retrait de l’Union Soviétique. Pour l’OMS, la perte d’Etats membres mettait en question le principe d’une adhésion universelle, qui avait été prônée par le Comité technique préparatoire de cette organisation, en vue d’éviter les situations ayant affecté les précédentes organisations internationales de la santé²³⁸. Pour le programme de la grippe, cette situation réduisait encore les possibilités, déjà limitées, d’étendre le réseau des centres nationaux.

²³⁷ OMS, Comité d’experts de la grippe. Genève 1952, Premier rapport, *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

²³⁸ L’Organisation de santé de la Ligue des Nations dont Etats-Unis n’ont pas accepté de participer et l’Allemagne et le Japon se sont retiré après qu’ils ont quitté la Ligue des Nations. J. SIDDIQI. *World Health and World Politics: The World Health Organization and the UN System*. University of South Carolina Press, Columbus, South Carolina, 1995, p. 101.

Dans les cas de la réactivation de la participation de l'Union Soviétique et de la Chine, il est possible de constater que, malgré les conjonctures politiques à l'origine du retrait de ces pays de l'OMS, les experts de la grippe soviétiques et chinois ainsi que les scientifiques occidentaux et les fonctionnaires de l'OMS étaient en faveur du rétablissement de la collaboration pour la surveillance de la grippe. La communication et même la coopération (l'échange des souches et des informations contre l'aide pour la formation et la dotation en matériel) ont été rétablies avant que leur adhésion à l'OMS ne soit officielle. Le vif intérêt marqué par les chercheurs des pays de l'Europe de l'Est et de la Chine pour appartenir au programme de la grippe et pour recevoir ainsi la formation et l'aide offerte par le programme de la grippe contraste avec les entraves bureaucratiques des autres pays qui ont retardé leur adhésion à l'OMS et, en conséquence, leur reconnaissance dans le programme de la grippe. A leur tour, les scientifiques occidentaux et l'OMS manifestèrent le désir de compter sur la participation des nouveaux centres nationaux et, par conséquent, de recevoir les souches isolées dans ces pays et les informations épidémiologiques correspondantes

Le retour de l'Union Soviétique et de ses satellites à l'OMS et leur participation dans le programme de la grippe

En 1949, quelques mois seulement après avoir rejoint l'OMS, l'Union Soviétique, l'Ukraine et la Biélorussie annoncèrent leur retrait de cette organisation. Le Ministre de la Santé Publique de l'Union Soviétique exprima son désaccord avec les orientations de travail de l'OMS, jugées plus proche des intérêts des américains. Selon lui, les activités concernant la prévention et le contrôle des maladies ainsi que la propagation des réalisations de la science médicale ne respectaient pas les accords de la Conférence inaugurale de 1946. En outre, ils considéraient que le coût de l'administration de l'OMS était très élevé pour les pays membres. A la fin de l'année, l'Albanie, la Bulgarie, la Tchécoslovaquie, l'Hongrie, la Pologne et la Roumanie ont également annoncé leur retrait de l'OMS. Ces pays ont justifié leur départ de l'organisation pour des raisons similaires à celles exprimées par l'Union Soviétique. Le Directeur Général de l'OMS B. Chisholm ainsi que le Conseil exécutif ont essayé, sans succès, de convaincre les soviétiques de rester à l'OMS²³⁹. Depuis que les pays de l'Europe de l'Est étaient entrés à l'OMS, ils avaient critiqué cette organisation pour la fourniture insuffisante d'assistance matérielle (insecticides, vaccins, antibiotiques, médicaments et du matériel pour la recherche et l'éducation) aux pays ayant été occupés par l'Allemagne.

²³⁹ SIDDIQUI, *Ibid.*, p. 105.

Cependant, l'Assemblée Générale de la Santé avait décidé que l'OMS n'était pas en mesure de financer ces demandes et que les ressources limitées devaient être allouées aux fonctions techniques, de conseil et d'éducation. En 1947, la Biélorussie, la Pologne, l'Ukraine et la Yougoslavie recevaient un tiers des fonds placé sous le contrôle de la Commission Intérimaire²⁴⁰.

En juillet 1955, l'Union Soviétique exprima le désir de retourner à l'OMS. Comme la Constitution de cette organisation ne prenait pas en compte le retrait des Etats membres, il a été nécessaire de fixer les conditions pour la réactivation de la participation des pays ayant interrompu leur collaboration. Le retour de l'Union Soviétique et des autres pays a été conditionné par leur obligation de payer leurs contributions financières non acquittées préalablement à l'octroi du droit de voter à l'Assemblée Générale de la Santé et de recevoir les services de l'organisation. Finalement, en 1956, la neuvième Assemblée Générale de la Santé a décidé que les pays qui voulaient reprendre la participation active à l'OMS devaient effectuer un paiement symbolique de 5% des contributions correspondant aux années d'inactivité. Un délai de 10 ans a été accordé pour ce paiement. La Russie renouvela sa participation active en avril 1957, tandis que les autres pays ont renouvelé la leur l'année suivante²⁴¹.

En 1955, D. Davis, coordinateur du programme de la grippe aux Etats-Unis, a sollicité l'OMS pour obtenir des informations sur la participation des soviétiques au programme de la grippe. Les américains espéraient que lors du retour de la Russie et de ses satellites, les informations sur les épidémies de grippe seraient disponibles²⁴². Au début de l'année suivante, C. Andrewes, qui se proposait d'inviter un scientifique soviétique au Centre mondial de la grippe, a consulté l'OMS sur la légalité de son choix, compte tenu du fait que la participation de l'Union Soviétique à l'OMS n'était pas encore définie. A Payne précisa alors que les fonctionnaires de l'OMS n'étaient pas autorisés à établir des contacts directs avec les soviétiques avant que leur retour ne soit officiel, mais que le Centre mondial de la grippe, avec l'accord du Medical Research Council, était libre de choisir la personne qu'il voulait

²⁴⁰ SIDDIQUI, *Ibid.*, p. 106.

²⁴¹ SIDDIQUI, *Ibid.*, pp. 108-109.

²⁴² D. DAVIS, Influenza Information Center, à PAYNE, OMS, 23 septembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3, J 1.

inviter et de lui accorder la bourse octroyée par l'OMS²⁴³. La réponse des scientifiques soviétiques à l'invitation du centre de Londres, qui passait par l'accord du Ministre de la Santé, a été retardée jusqu'à ce que l'Union Soviétique reprenne son adhésion active à l'OMS²⁴⁴. Cependant, les contacts entre les scientifiques soviétiques et occidentaux se sont rétablis. A. Smorodintsev, le directeur du Département de virologie de l'Institut de médecine expérimentale de Leningrad, a fait à un long voyage de caractère scientifique aux Etats-Unis, au Canada et en France. Les soviétiques ont également manifesté l'intérêt de collaborer avec le Centre mondial de la grippe et se sont engagés à lui faire parvenir une collection de souches isolées dans leur pays, entre 1946 et 1955²⁴⁵.

Même si l'adhésion de l'Union Soviétique à l'OMS n'était pas encore formalisée, C. Andrewes a profité du rétablissement des relations avec les chercheurs de ces pays pour visiter le laboratoire de virologie de Leningrad et entrer en relation avec celui de Moscou, qui conservait la plus grande collection de souches isolées du pays. Les russes se sont montrés désireux d'appartenir au programme de la grippe et ont demandé à Andrewes d'être officiellement accueillis dans le système du « Centre mondial de la grippe » (tel qu'Andrewes nommait le programme de la grippe)²⁴⁶. Payne comprenait le « sentiment de rejet » des scientifiques russes pour n'avoir été introduits plus tôt dans le programme, mais il ne pouvait pas formaliser la désignation de ces laboratoires avant le retour officiel de l'Union Soviétique à l'OMS²⁴⁷. En attendant ce moment, l'OMS a approuvé et a encouragé la coopération établie entre le Centre mondial de la grippe et les experts de la grippe des pays de l'Est²⁴⁸.

Fin 1956, le Comité des essais cliniques du Medical Research Council a entamé une série d'essais cliniques sur le vaccin grippal vivant atténué²⁴⁹. Ce vaccin, développé et utilisé par les scientifiques de l'Union Soviétique, présentait des avantages essentiels sur le vaccin inactivé produit par les occidentaux du point de vue du rendement de la culture des virus sur

²⁴³ A. PAYNE, chief endemo-epidemic diseases, à C. ANDREWES, WIC, 29 février 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁴⁴ A. PAYNE, chief endemo-epidemic diseases, à C. ANDREWES, WIC, 16 mai 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁴⁵ A. SMORODINTSEV, Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Academy of Sciences, Leningrad à C. ANDREWES, WIC, 20 mai 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁴⁶ C. ANDREWES à A. PAYNE, 29 juin 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁴⁷ A. PAYNE à C. ANDREWES, 13 juillet 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁴⁸ A. PAYNE à C. ANDREWES, 12 septembre 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁴⁹ MRC, Committee on Clinical Trials on Influenza Vaccine, Minutes of the 7th meeting, 23 novembre 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

les œufs fécondés et du mode d'application²⁵⁰. En effet, la quantité des œufs embryonnés nécessaires pour produire le vaccin inactivé était manifestement de beaucoup inférieure à celle utilisée pour la production des vaccins activés. Tandis que le vaccin inactivé devait être injecté, le vaccin nasal était présenté sous la forme d'un spray nasal. Néanmoins, Andrewes et le MRC considéraient que les essais cliniques des russes n'étaient pas contrôlés de manière adéquate et qu'ils devaient être répétés par le MRC. Le contact renouvelé avec les soviétiques a été l'occasion d'obtenir de leur part les souches atténuées pour poursuivre les essais cliniques sur ce vaccin controversé²⁵¹.

La désignation d'un centre national de la grippe en Chine

La désignation du Centre national de la grippe en Chine a suivi un long parcours. Début 1951, le Directeur Général de l'OMS avait envoyé à l'Institut national des vaccins et des sérums de Pékin, dirigé par Chi Ming Chu, une invitation à participer au programme comme centre national au programme de la grippe²⁵². Comme la désignation était en attente, C. Andrewes a envoyé les plaques en plastique pour les réactions d'hémagglutination, adressés à tous les laboratoires invités à collaborer avec le programme. La relation entre C. Andrewes et Chi Ming Chu a été établie avant la création du programme de la grippe. En avril 1948, le MRC, agissant au nom de la Commission intérimaire de l'OMS, a proposé à Chi Ming Chu, qui avait fini ses études de doctorat à l'Université de Cambridge peu de temps auparavant, de prendre en charge le travail du Centre mondial de la grippe sous la direction de C. Andrewes. La nomination de Chu comme chef de laboratoire était prévue pour une période de deux ans, mais comme la Commission intérimaire n'avait pouvoir de décision que jusqu'au 31 décembre de l'année courante, l'OMS devait confirmer sa position après cette date²⁵³. L'OMS ayant confirmé sa place, Chu est resté au Centre mondial de la grippe jusqu'à la fin 1951, date à laquelle il est rentré en Chine pour diriger le laboratoire de Pékin. Une note envoyée par C. Klimt à C. Andrewes comprenant la liste des centres nationaux, dont la désignation n'était pas

²⁵⁰ Depuis 1938, les scientifiques russes avaient développé un vaccin antigrippal vivant atténué. Des essais conduits entre 1953-1954 avaient montré que le vaccin accordait une bonne protection. *Live Influenza Virus Vaccine*. *British Medical Journal*, 14 avril 1962, pp.1062-1063.

²⁵¹ Malgré les avantages du vaccin vivant, l'effectivité du vaccin n'a pas été clairement démontrée par les essais cliniques menés par les occidentaux, ceux-ci ne coïncidant pas avec les résultats publiés par les soviétiques. A plusieurs reprises les scientifiques anglais et américaines ont demandé la collaboration des soviétiques pour conduire des essais cliniques de façon conjointe. La deuxième partie fera mention de cette collaboration avec les soviétiques, appuyée par l'OMS.

²⁵² Dr. CHISHOLM, Directeur General de l'OMS, aux centres nationaux de la grippe, 2 février 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

²⁵³ A. LANDBOROUGH, MRC à C. M. CHU, 28 avril 1948, *Archives du MRC*, NIMR, FLU-PFS, PF 148/45.

encore officielle, indiquait que l'OMS n'avait pas reçu de réponse à la lettre d'invitation envoyée au laboratoire chinois: « Le Dr Chu n'a pas répondu à notre lettre de désignation, serait [il] en mesure de le faire ?²⁵⁴ ». A cette date, la Chine n'appartenait plus à l'OMS.

Ce pays avait assisté à la première Assemblée mondiale de la santé en 1948 et était un des membres fondateurs de l'organisation. Après la révolution de 1949, la Chine a été divisée en deux parties, La République de Chine (c'est-à-dire Formose, l'actuel Taïwan) et la République Populaire de Chine. En mai 1950, le gouvernement de la République de Chine (Taïwan) a communiqué au Directeur Général de l'OMS son désir de quitter l'organisation en raison des difficultés rencontrées pour payer la contribution financière. Simultanément, la République Populaire de Chine a demandé à être reconnue comme la seule représentante légale du peuple chinois à l'OMS. Cependant, comme Taïwan comptait sur le soutien des Etats-Unis et d'autres pays, la troisième Assemblée Générale de la Santé (1950) ignora sa demande de retrait. Après le départ des pays d'Europe de l'Est de l'OMS, très peu d'oppositions se sont manifestées quand la représentation de la République Populaire de Chine à l'Assemblée a été ignorée²⁵⁵. A partir de la deuxième session de l'Assemblée Générale de la Santé, en 1951, et jusqu'à la vingt-deuxième session, en 1971, la Chine a été représentée à l'OMS par Taïwan.

En 1971, l'Assemblée générale des Nations Unies décida de restaurer les droits de la République Populaire de Chine et de reconnaître son gouvernement comme seul représentant légitime²⁵⁶. Cette même année, le Conseil exécutif de l'OMS recommanda au directeur général d'inviter la Chine à être à nouveau membre de cette institution. En mai 1972, l'Assemblée mondiale de la santé a approuvé cette recommandation²⁵⁷. L'année suivante, le programme de la grippe de l'OMS a invité le département de virologie de l'Académie chinoise des sciences médicales de Pékin à participer en qualité de centre national de la grippe²⁵⁸. L'invitation a été renouvelée en 1977. A cette occasion, le ministre de la santé de la République populaire de Chine informa le directeur général de l'OMS que le centre national de la grippe, installé auprès de l'Institut d'épidémiologie de l'Académie chinoise des sciences

²⁵⁴ "Dr. Chu has not replied to our letter of designation, will be able to?". C. KLIMT à C. ANDREWES, List of Influenza Centres and Observers, 6 June 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 WIC.

²⁵⁵ SIDDIQUI, *Ibid*, pp. 110-112.

²⁵⁶ Resolution 2758, Restoration of the lawful rights of the People's Republic of China in the United Nations, 1971, [http://www.undemocracy.com/A-RES-2758\(XXVI\)/page_1/rect_485,223_914,684](http://www.undemocracy.com/A-RES-2758(XXVI)/page_1/rect_485,223_914,684). Consulté le 16 décembre 2011.

²⁵⁷ WHO. Twenty-Fifth session of the World Health Assembly. 1972, Resolution WHA.25.1.

²⁵⁸ M. CANDAU, Directeur de l'OMS, au MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE DE LA REPUBLIQUE POPULAIRE DE CHINE, 14 juin 1973, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

médicales, acceptait de participer au système de coopération sur la grippe²⁵⁹. En 1978, le coordinateur du programme de la grippe annonça aux Chinois que le centre national de la grippe serait ajouté à la liste des centres nationaux de la grippe de l'OMS²⁶⁰ et que les réactifs pour l'isolement des virus et pour le diagnostic de la grippe seraient envoyés au laboratoire de Pékin²⁶¹. La participation de la Chine dans le réseau de surveillance de la grippe était entre temps devenue essentielle, compte tenu du fait que les deux pandémies de 1957 et 1968 étaient originaires de la Chine.

²⁵⁹ LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE DE LA REPUBLIQUE POPULAIRE DE CHINE à H. MAHLER, Directeur de l'OMS, 4 April 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

²⁶⁰ F. ASSAD, Service des maladies à virus de l'OMS, à C. M. CHU, Académie chinoise des sciences médicales, Département de virologie, 10 mai 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

²⁶¹ Pour le chinois, ce centre n'a rejoint le Réseau de surveillance de la grippe de l'OMS qu'en 1981, avec comme conséquence de la restauration des droits légaux de la Chine en tant que membre de l'OMS. Même si le rapprochement entre l'OMS et la Chine avait commencé en 1972, le bureau de l'OMS en Chine n'est rouvert à Pékin qu'en 1981. Chinese National Influenza Center, <http://www.cnic.org.cn/eng/about/aboutus/>. WHO Western Pacific Region, China, http://www.wpro.who.int/countries/chn/wrcllo_partners.htm.

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

La distinction entre les réseaux scientifiques et les réseaux en santé publique

Cette première partie a examiné les différents aspects de la constitution du programme de la grippe de l’OMS. La construction de cette analyse s’est basée sur trois problématiques qui portent sur les stratégies employées par cette institution pour la constitution du système de surveillance de la grippe; sur la mise au point des normes régulant la circulation des souches, des informations et des connaissances entre les laboratoires appartenant au réseau de surveillance de la grippe; sur la relations implicite entre science, économie et politique dans la construction du programme de la grippe, se manifestant par les tensions issues de la reconfiguration des relations entre les experts anglais et américains qui avaient collaboré à la recherche sur les virus de la grippe avant la création de l’OMS.

Les matériaux provenant des archives de l’OMS pris consultés pour cette première partie ont permis de distinguer deux types de réseaux, à savoir, les réseaux scientifiques et les réseaux en santé publique. Une analyse de la distinction entre ces deux aspects de l’organisation de la recherche sur la grippe doit apporter des éléments pour la compréhension des particularités du nouveau programme de la grippe de l’OMS en tant que réseau en santé publique se détachant des réseaux exclusivement scientifiques. Cette distinction sera explicitée ci-dessous et mise en relation avec la littérature en sciences sociales dans le domaine de la santé, traitant des problèmes similaires mais construits à partir d’autres objets d’étude (maladies ou problématiques concernant la santé publique).

La distinction entre les réseaux scientifiques (académiques) et les réseaux en santé publique résulte de la comparaison entre deux catégories de dispositifs dédiés à la recherche sur la grippe, le premier antérieur et le deuxième postérieur à la création de l’OMS, fondés sur deux économies et deux logiques distinctes. A la première catégorie, celle des réseaux académiques, appartiennent les centres de recherche qui ont travaillé sur la grippe avant la création de l’OMS, notamment le National Institute for Medical Research du MRC en Angleterre et du côté américain, la Division de santé de la Fondation Rockefeller et l’Ecole de santé publique de l’Université d’Ann Arbor, Michigan. A la deuxième catégorie, celle des réseaux en santé publique, appartiennent le système de surveillance de la grippe mis en place

par l’OMS, mais aussi les réseaux des laboratoires de référence établis par cette organisation pour l’étude et le contrôle d’autres maladies transmissibles. Les réseaux de cette deuxième catégorie en tant que réseaux hybrides sont composés des divers éléments : scientifiques, de santé publique et industriels. Une analyse comparative des acteurs, des moyens, des normes de circulation et de la construction de l’autorité dans ces deux agencements nous permettra de réfléchir à deux manières différentes d’organiser la recherche dans le domaine de la santé publique. Cette analyse prendra en compte les outils de la sociologie de l’innovation, notamment les éléments constitutifs et l’économie des réseaux sociotechniques proposés par Michel Callon²⁶² et la réflexion sur la négociation et l’invention de règles de partage et de standards de qualité dans les réseaux techno/scientifiques (réseaux en biotechnologie) développée par Mauricie Cassier²⁶³.

Les sources considérées ont montré que les laboratoires appartenant aux réseaux scientifiques disposaient des moyens nécessaires (provenant des fonds publics ou privés) pour leur dotation ainsi que d’un budget pour financer leurs activités de recherche. En revanche, la construction des réseaux en santé publique implique l’investissement dans la création de capacités pour le fonctionnement des centres de référence, notamment dans les pays en développement. Dans les réseaux académiques, si la participation des membres est libre et sans contrat, toutefois elle est soumise aux règles de sélection et aux hiérarchies interinstitutionnelles caractéristiques des établissements académiques. Pour leur part, la participation dans les réseaux en santé publique doit être validée par les institutions nationales et internationales auxquelles appartiennent les membres du réseau des centres de référence. Les normes de circulation des matériels biologiques, des connaissances et des informations dans les deux types de réseaux se fondent sur deux économies basées sur des principes opposés. Le partage dans les réseaux académiques est basé sur des échanges libres entre pairs, engagés à leur propre initiative. Cette coopération a pour but la contribution à l’avancée de la science et par voie de conséquence à la santé publique. A l’inverse, les membres des réseaux en santé publique sont obligés de coopérer. Le but de cette participation est de contribuer à la santé publique internationale. L’autorité pour faire collaborer les Etats-membres découle des

²⁶² M. CALLON. *La science et ses réseaux. Genèse et circulation des faits scientifiques*. Paris, La Découverte, 1988.

²⁶³ M. CASSIER. L’émergence de nouvelles formes d’invention collective: réseaux et consortia de recherché dans le domaine des biotechnologies. *Annales des Mines, Réalités Industrielles*, 1998, pp. 74-78. M. CASSIER. Le partage des connaissances dans les réseaux scientifiques : l’invention des règles de bonne conduite par les chercheurs. *Revue française de Sociologie*, 1998, Vol. 4, pp. 701-720.

politiques internationales (L’OMS étant une agence onusienne). En conséquence, tout refus de collaboration est perçu comme une menace pour la santé publique internationale.

Les normes régulant les échanges entre les membres des réseaux scientifiques ne sont pas explicitées, mais elles suivent les conventions déjà établies par d’autres communautés scientifiques qui échangent librement du matériel biologique et des informations. Les échanges dans les réseaux en santé publique sont régulés par les termes de référence, définis par les documents institutionnels. Les normes définies par ces termes de référence doivent être adoptées par les membres de ces dispositifs. Ces documents organisent le partage entre les membres du réseau mais aussi les échanges entre le réseau et les acteurs extérieurs. L’autorité dans le domaine des réseaux scientifiques est liée à la place des institutions sur la scène académique internationale en fonction de leur prestige et à l’autorité scientifique de leurs experts. L’autorité au sein des réseaux en santé publique découle aussi de l’autorité scientifique de leurs membres mais également du pouvoir économique et politique des états-membres. Dans le cas de l’OMS, cette autorité constituait un garant de la santé publique internationale. Cette autorité est confrontée à des contraintes diplomatiques entre les experts des différents pays membres²⁶⁴.

L’économie des réseaux académiques a été théorisée par Robert Kohler à propos de son étude sur la communauté des scientifiques constituée autour de la drosophile comme modèle animal pour le travail de recherche en génétique²⁶⁵. Entre 1910 et 1940, aux Etats-Unis, les spécialistes de la drosophile ont organisé un réseau caractérisé par le partage libre du matériel biologique (les mutants de la drosophile) et du savoir-faire. Kohler utilise le concept d’économie morale, emprunté à E. P. Thompson²⁶⁶, afin de décrire les pratiques de cette communauté, notamment leurs habitudes de travail collaboratif et la coutume d’échanger librement leurs stocks, ces derniers considérés comme propriété commune. Kohler propose d’étendre le concept d’économie morale à la vie productive des laboratoires expérimentaux.

²⁶⁴ Voir dans les annexes de cette première partie le tableau 15 qui récapitule les divers aspects qui distinguent un réseau scientifique d’un réseau en santé publique.

²⁶⁵ R. KOHLER. *The Lords of the Fly*. Chicago, University of Chicago Press, 1994.

²⁶⁶ E. P. THOMPSON, *The moral economy of the English crowd at the end of the eighteenth century. Past and Present*, 1971, N. 50, pp. 76–136. Concept développé par Thompson à propos des émeutes populaires au XVIIIème siècle en Angleterre en tant que forme de régulation du marché. Le concept a été repris par les sciences sociales et par l’histoire des sciences travaillant dans le domaine de la santé. Après Kohler, le concept d’économie morale a été utilisé par Nicolas Rasmussen pour explorer les relations entre les laboratoires pharmaceutiques et les chercheurs des universités au cours de la période entre les deux guerres mondiales aux Etats-Unis à propos de la recherche pré-clinique des médicaments.

Cette idée autorise une double explication. D'une part, les règles morales implicites définissent les attentes et les obligations des différents acteurs dans le processus de production. D'autre part, les économies morales régulent l'accès aux instruments de travail, la distribution du crédit et les récompenses pour les réalisations. En effet, Kohler affirme que le système d'échange libre entre scientifiques n'était pas exclusif des spécialistes de la drosophile, les généticiens travaillant au maïs, aux phages et aux bactéries l'utilisaient aussi. Il souligne aussi que ce système est devenu une pratique standard chez les biologistes moléculaires.

L'application du concept d'économie morale (interprété par Kohler comme les règles morales qui régulent les relations d'autorité et l'accès aux moyens de production et aux récompenses) aux deux types des réseaux de recherche sur la grippe décrits antérieurement nous permet d'établir une distinction entre les deux configurations des économies relatives à l'organisation de la recherche sur la grippe. Dans le cas des échanges libres entre laboratoires, antérieurs à la création de l'OMS, ce type d'économie (le libre partage) a permis aux experts de la grippe d'élargir la portée de leurs recherches et de valider leurs hypothèses. Cependant, il faut noter que plus les réseaux scientifiques s'approchent des intérêts de la santé publique, plus ils s'éloignent du communisme scientifique (compris selon le principe du communisme de la science défini par Robert Merton²⁶⁷). La production et la distribution du vaccin grippal aux Etats-Unis au cours de la deuxième guerre mondiale (et notamment les quantités limitées du vaccin envoyées par la Division de santé internationale de la Fondation Rockefeller en Angleterre) sont un exemple de la priorité accordée aux intérêts nationaux (d'une nation) dans le cas d'une urgence en santé publique.

Appliqué aux réseaux en santé publique, le concept d'économie morale, réinterprété par Kohler, permet d'introduire une réflexion sur le déséquilibre existant dans le programme de la grippe de l'OMS entre la collaboration demandée à ses membres (une obligation morale au nom de la santé publique internationale) et les bénéfices obtenus de cette participation. En effet, les laboratoires qui collaboraient au système de surveillance de la grippe de l'OMS ne percevaient aucune récompense financière pour leur travail de surveillance, mais ils

²⁶⁷ R. MERTON. The Normative Structure of Science. In *The Sociology of Science, Theoretical and Empirical Investigations*, The University of Chicago Press, Chicago and London, 1973, pp. 267-278. Le communisme (une des normes culturelles de la science, définie par Merton comme une communauté) implique la mise en commun des connaissances, considérées comme un produit de la collaboration sociale qui doit, par conséquent, être versé dans le domaine commun.

recevaient d'autres avantages (positionnement de leurs laboratoires, accès aux connaissances et aux technologies en virologie, formation et échanges académiques). Néanmoins, ces avantages ne touchaient pas de la même manière tous les membres. Tandis que les pays industrialisés obtenaient les souches pour la production du vaccin (considéré comme le meilleur outil de santé publique pour protéger les populations de la grippe), les pays en développement (ne produisant pas le vaccin grippal) recevaient comme seul avantage pour leur collaboration les aides pour la dotation de leurs laboratoires et la formation de leur personnel en techniques de virologie. La deuxième partie explorera la situation des pays développés participant au programme de la grippe.

Cette réflexion montre que le programme de la grippe est le résultat du passage d'un réseau scientifique basé sur le libre échange du matériel biologique et des connaissances à un réseau en santé publique assujetti aux conditions propres aux dispositifs en santé publique, décrites auparavant. La comparaison entre les deux réseaux illustre l'économie particulière qui fonde les échanges dans le programme de la grippe de l'OMS. Il reste à se demander qu'est-ce que le système de surveillance de la grippe de l'OMS a ajouté à la recherche sur la grippe menée avant la création de ce programme ? Des éléments de réponse à cette question seront apportés dans les deux parties suivantes.

DEUXIEME PARTIE

LA GLOBALISATION DU SYSTEME DE SURVEILLANCE DE LA GRIPPE DE L'OMS

La première partie a montré que les fonctionnaires de l'OMS et les directeurs des centres internationaux anglais et américain, malgré la rivalité entre ces derniers, ont partagé le pouvoir et leur autorité dans la construction du programme de la grippe. La deuxième partie se focalise sur un autre aspect de la constitution de ce programme: la globalisation du système de laboratoires pour la surveillance de la grippe et les enjeux rencontrés dans l'extension de ce réseau. De 1951 à nos jours, le système de surveillance de la grippe de l'OMS a continué à nommer de nouveaux centres nationaux. Néanmoins, malgré les efforts des responsables du programme pour obtenir la participation des pays en développement, la globalisation du réseau a été confrontée à diverses difficultés qui ont affecté les résultats attendus. Cette deuxième partie analyse les différents types d'obstacles rencontrés au fur et à mesure que le réseau de laboratoires élargissait sa présence dans les différentes régions du monde ainsi que la réorientation des stratégies du programme, entreprise par les directeurs des centres internationaux et par la coordination du programme, venant en réponse à ces difficultés.

Cette deuxième partie prend en compte les trois problématiques déjà étudiées dans la première partie, à savoir, les stratégies employées pour la construction du programme de la grippe ; la mise au point des normes régulant la circulation des souches, des informations et des connaissances entre les laboratoires du système de surveillance de la grippe ; la relation science, économie et politique implicite dans la fabrication du programme de la grippe et de son réseau de surveillance. Néanmoins, ces problématiques ont été reconfigurées afin de mieux cerner la spécificité de cette nouvelle étape du programme de la grippe concernant la globalisation de la santé publique. Les stratégies employées pour la construction du réseau, décrites dans la première partie, ont continué à être appliquées dans le processus de globalisation du système de surveillance de la grippe. Cependant, deux nouvelles stratégies ont été mises en œuvre afin d'assurer l'extension et le fonctionnement du réseau de laboratoires de la grippe. D'une part, l'aide accordée par l'OMS aux laboratoires des pays en développement ne se limitait plus seulement à la dotation en matériel de laboratoire, à la

distribution des réactifs et à la formation aux techniques de laboratoire. Des contributions financières ont dû être accordées afin de soutenir le travail de ces laboratoires. D'autre part, le programme de la grippe, qui avait focalisé son travail sur la standardisation des techniques de laboratoire et des réactifs, a fait des efforts pour standardiser les méthodes utilisées dans la surveillance épidémiologique. La reconfiguration de cette problématique implique aussi la prise en compte des particularités propres de la surveillance épidémiologique de la grippe afin de la distinguer de la surveillance d'autres maladies.

Les normes de circulation des souches, des informations et des connaissances analysées dans la première partie ont été révisées en fonction de la transformation des objectifs du programme de la grippe, réalisée par les directeurs des centres collaborateurs anglais et américain. L'objectif principal du programme de la grippe a été défini comme l'obtention opportune des nouvelles souches du virus grippal présentant un potentiel pathologique pour les mettre à disposition des fabricants des vaccins. Suivant le nouvel objectif du programme de la grippe, les normes qui régulaient la circulation des souches, des informations et des connaissances dans le système de surveillance de la grippe devaient garantir la transformation des souches en vaccins : les centres nationaux devaient mettre rapidement à disposition des centres collaborateurs les nouvelles variantes du virus pour que ces derniers, une fois décidé de leur pouvoir pathogénique, les transfèrent aux laboratoires fabricants du vaccin grippal. Cette problématique aborde aussi les opinions des responsables du programme de la grippe sur la participation à la surveillance de cette maladie des pays en développement qui n'étaient pas en mesure de produire le vaccin grippal.

Finalement, la relation science, économie et politique apparaît aussi au cœur des sujets développés dans la deuxième partie, notamment à propos de l'examen du rôle assumé par le centre collaborateur américain (au CDC d'Atlanta) dans le contrôle international de la grippe. Les empiètements entre le CDC et l'OMS, mais aussi les efforts de l'OMS pour encadrer le travail du CDC font partie de cette analyse. Dans cette dernière problématique, l'introduction de la mise en question du rôle de l'industrie pharmaceutique dans le financement de la santé publique internationale enrichira le débat. Cette dernière question sera développée plus largement dans la troisième partie. Les problématiques décrites sont étudiées dans les trois chapitres qui composent la deuxième partie.

Le premier chapitre de cette deuxième partie porte sur les leçons tirées par le programme de la grippe à partir de deux événements épidémiologiques majeurs, les pandémies de 1957 et 1968. Ces pandémies ont permis de tester le fonctionnement du système de surveillance de la grippe et d'en tirer au moins trois conclusions : la nécessité d'étendre le réseau des laboratoires, compte tenu du fait que la Chine, pays d'origine des pandémies, n'appartenait pas au programme de l'OMS ; la reconnaissance des vaccins comme représentant la meilleure option pour contrôler une pandémie ; la surveillance épidémiologique ne faisant pas l'objet de méthodes unifiées, il était nécessaire de standardiser les méthodes de collecte des renseignements épidémiologiques afin qu'ils puissent être comparés. Même si une solution immédiate aux trois problèmes évoqués ci-dessus n'était pas envisageable à ce moment-là, ces trois questions sont devenues la préoccupation essentielle du programme. La dernière partie de ce premier chapitre analysera la redéfinition du but principal du système de surveillance de la grippe dorénavant conçu un moyen de repérer le plus rapidement possible les dernières variations antigéniques du virus, montrant un potentiel pathologique, afin de produire opportunément des vaccins efficaces.

Le deuxième chapitre a pour objectif d'élucider les obstacles rencontrés dans la globalisation de la surveillance de la grippe. La première section de ce chapitre porte sur l'extension du réseau de surveillance aux pays en développement. Plusieurs laboratoires de ces pays n'avaient pas les ressources suffisantes pour soutenir leur fonctionnement. En conséquence, les laboratoires n'envoyaient pas régulièrement les souches et les informations épidémiologiques, ou dans certains cas, ne réalisaient aucun travail de surveillance même s'ils recevaient régulièrement les réactifs distribués par l'OMS. Les opinions des coordinateurs du programme de la grippe et des directeurs des centres internationaux quant à la participation des pays en développement au programme de la grippe sont également considérées.

La deuxième section de ce deuxième chapitre est relative aux difficultés rencontrées dans la surveillance virologique, notamment dans la standardisation de la surveillance épidémiologique. Afin de comprendre ces difficultés, il faut tenir compte des particularités de la surveillance épidémiologique de la grippe et la distinguer de la surveillance d'autres maladies transmissibles. La diversité des méthodes d'obtention des données sur l'occurrence de la grippe, employées par les autorités nationales de santé, voire l'absence de ces données dans certains pays, ne permettait pas de disposer d'un ensemble d'informations épidémiologiques fiables.

La troisième section du deuxième chapitre analyse les autres systèmes de surveillance que l'OMS a mis en place suivant l'exemple du programme de la grippe : les centres de référence pour les virus autres que la grippe (notamment pour les maladies respiratoires) et pour la surveillance de la grippe animale. Au début des années 1960, l'expérience acquise dans la construction du programme de la grippe et de son réseau de laboratoires de surveillance a été utilisée par cette organisation afin de mettre en place des programmes de coopération internationale basée sur le travail des laboratoires nationaux et des centres de référence pour l'étude d'autres maladies virales. L'OMS a utilisé pour la construction de ces deux programmes des stratégies similaires à celles employées pour le programme de la grippe (la standardisation des techniques et des réactifs, la formation du personnel, les aides pour la recherche et la certification, la publication des informations scientifiques). Néanmoins, à la différence du programme de la grippe, les laboratoires collaborateurs pour l'étude des autres virus étaient désignés directement par l'OMS sans engagement des gouvernements respectifs.

Le troisième chapitre de la deuxième partie examinera la réponse apportée par le CDC d'Atlanta aux limites de la globalisation du réseau de surveillance. Au milieu des années 1980, le directeur du centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta considérait que la dénomination « centre collaborateur pour la référence et la recherche de la grippe », accordée par l'OMS, ne correspondait pas au travail de contrôle de cette maladie réalisé dans son laboratoire²⁶⁸. Le CDC d'Atlanta voulait devenir un centre pour la référence, la recherche et le contrôle de la grippe. Cette nouvelle dénomination renvoyait aux efforts entrepris pour améliorer la surveillance de la grippe, mais aussi à la recherche orientée vers le développement des dispositifs de contrôle de la maladie (des nouveaux vaccins contre la grippe et des médicaments antiviraux). Mécontent de la quantité des souches disponibles pour choisir la composition antigénique du vaccin, le centre collaborateur du CDC d'Atlanta a pris des initiatives pour améliorer la surveillance internationale de la grippe, notamment dans les pays dont les nouvelles mutations du virus sont originaires, comme la Chine et le sud-est asiatique. Le CDC considérait le renforcement de la surveillance de la grippe à l'étranger comme une condition nécessaire au contrôle de la grippe aux Etats-Unis. En raison des limitations budgétaires de l'OMS, le CDC a sollicité l'aide de l'industrie pharmaceutique

²⁶⁸ En 1974 la dénomination des centres internationaux a été changée par celle de Centres collaborateurs de l'OMS pour la référence et la recherche sur la grippe. C. COCKBURN, OMS, à G. SCHILD, World Influenza Centre, 26 juillet 1974, *Archives de l'OMS*, I2 181/3.

pour financer ces initiatives. Imitant le CDC, l'OMS a demandé par ailleurs le soutien des industriels pour renforcer le travail de surveillance de la grippe. De cette manière, les laboratoires pharmaceutiques sont devenus partenaires du programme de la grippe.

La dernière section du troisième chapitre étudiera les relations de coopération établies par le CDC d'Atlanta avec l'Union Soviétique et quelques pays de l'Europe de l'est. La coopération avec l'URSS avait pour but de réaliser des essais cliniques sur le vaccin grippal vivant atténué. La collaboration avec 4 pays de l'Europe de l'est concernait l'amélioration de la surveillance épidémiologique et la production des vaccins. La collaboration du CDC d'Atlanta avec la Chine, l'URSS et les pays de l'Europe de l'est, montre que cette institution avait assumé un rôle de leader dans le contrôle international de la grippe en raison de la défaillance du système de la grippe de l'OMS.

2.1 LES PANDEMIES GRIPPALES DE 1957 ET 1968 ET LA REDEFINITION DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS

Deux pandémies grippales, les premières étant apparues après la création du programme de la grippe, l'une survenue en 1957 (la grippe asiatique) et l'autre en 1968 (la grippe de Hong-Kong) ont montré les vertus et les limites du système de surveillance de la grippe de l'OMS. Ces pandémies ont offert une opportunité unique pour l'application des connaissances en virologie développées récemment. Dans les deux cas, l'identification par les deux centres internationaux des virus responsables de ces deux pandémies en tant que nouvelle variante antigénique ainsi que le suivi de leur expansion à travers le monde par les laboratoires du réseau ont été jugées comme une réussite du programme de la grippe. La circulation rapide des informations épidémiologiques et la disponibilité, pour tous les laboratoires qui l'avaient demandé, des souches pour la production des vaccins ont été considérées comme un progrès important dans la lutte contre la grippe. Néanmoins, ces deux pandémies ont trouvé leur origine en Chine, pays qui n'était pas couvert par le programme de surveillance. Le virus responsable de la pandémie a été isolé dans les pays voisins. Dans les deux cas, l'isolement rapide des nouvelles variantes antigéniques aurait donné plus de temps pour la production des vaccins.

Ces deux événements ont fait l'objet des réflexions de la part des experts internationaux réunis à l'OMS et ailleurs. L'expérience vécue au cours des pandémies de 1957 et 1968 a permis aux acteurs qui collaboraient avec le programme de l'OMS de tirer trois conclusions principales: l'extension du réseau de laboratoires de surveillance était nécessaire compte tenu du fait que la Chine, pays d'origine de ces événements, ne collaborait pas à la surveillance internationale de la grippe sous l'égide de l'OMS ; les vaccins contre la grippe ont été reconnus comme le meilleur outil pour prévenir ou limiter une pandémie grippale, mais ils ont été produits tard et en quantités insuffisantes pour protéger la population (des pays producteurs des vaccins) ; la comparaison des données sur l'occurrence de la grippe, nécessaire pour constituer un tableau unifié de l'extension de la maladie, n'était pas possible en raison de la diversité des méthodes de surveillance épidémiologique utilisées par les pays membres de l'organisation²⁶⁹. Même si la solution immédiate de ces problèmes n'était pas

²⁶⁹ Les diverses évaluations des pandémies de 1957 et 1968, parrainées par l'OMS, ont reconstruit l'expansion de ces deux pandémies autour du monde, mais elles n'ont pas présenté de données sur la mortalité et la morbidité, associées à ces deux événements. Les estimations postérieures attribuent 1 million des morts à la pandémie de 1957 et de 1 à 4 millions à la pandémie de 1968. Voir par exemple : News, Governments in a

envisageable, les acteurs impliqués dans le programme de la grippe de l'OMS ont travaillé au cours des années suivantes afin d'accroître le réseau des laboratoires pour la surveillance de la grippe, de standardiser les méthodes d'obtention des renseignements épidémiologiques sur cette maladie et d'améliorer la production des vaccins. En outre, les deux pandémies ont permis aux virologues impliqués dans la recherche sur les virus grippaux de distinguer deux variations antigéniques du virus grippal : la cassure antigénique ou mutations majeures dans le cas des pandémies grippales et le glissement antigénique ou mutations mineures responsables des épidémies grippales. Lors des années postérieures aux pandémies, la recherche fondamentale conduite par les centres internationaux de la grippe, et par quelques centres nationaux, notamment l'utilisation des nouvelles techniques de biologie moléculaire, a permis de clarifier la structure physique, chimique et fonctionnelle du virus de la grippe.

Le présent chapitre s'intéresse davantage aux leçons que le programme de la grippe a tirées de ces deux événements et à la manière dont les acteurs impliqués dans ce programme ont résolu les difficultés éprouvées devant la surveillance et le contrôle de la grippe. Ce chapitre traitera aussi de la redéfinition des objectifs du programme de la grippe qui résulte du rôle accordé au vaccin dans la protection de la grippe. L'étude de l'évolution des techniques de surveillance en laboratoire (employées pour l'isolation du virus et pour le diagnostic de la grippe) ainsi que pour la production des vaccins développés après les pandémies dépasse largement les objectifs du présent travail, conçu comme une histoire de la santé publique internationale sous l'égide de l'OMS. L'historien des sciences Michael Bresalier a déjà bien étudié les techniques de la virologie appliquée à la grippe depuis la grippe espagnole jusqu'en 1957. Néanmoins, des études en histoire des sciences sur la recherche de la grippe conduite à partir du développement de la biologie moléculaire sont nécessaires afin de comprendre l'un des aspects essentiels de la lutte contre les pandémies grippales : l'évolution de l'hypothèse du réservoir animal dans les mutations des virus grippaux dans les périodes inter pandémies. En effet, la comparaison des souches grippales d'origine humaine et d'origine animale n'a été possible que par l'application de ces techniques²⁷⁰. Un chapitre postérieur de cette deuxième partie abordera la surveillance de la grippe animale à l'OMS, non sous l'angle de l'histoire des sciences, mais en tant qu'aspect de la globalisation du réseau de surveillance de la grippe.

dilemma over bird flu. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, Vol. 83, N. 5, p. 326. D. LAZZARI et K. STÖHR. Avian Influenza and Influenza Pandemics. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, Vol. 82, N. 4, pp. 242.

²⁷⁰ Voir sur ce sujet: M. KAPLAN et W. BEVERIDGE. WHO Coordinated Research on the Role of Animals in Influenza Epidemiology, Introduction. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, Vol. 47, N. 4, pp. 439-448.

Evolution administrative du programme de la grippe

Avant de commencer l'étude des pandémies grippales et afin de faciliter la lecture de cette deuxième partie, il est nécessaire de donner quelques indications sur l'évolution administrative du programme de la grippe de l'OMS à partir de 1957²⁷¹. La dénomination du groupe des laboratoires travaillant à la surveillance de la grippe a changé à plusieurs reprises. L'appellation *Programme de la grippe de l'OMS* correspond à la dénomination administrative de ce programme tandis que l'ensemble des laboratoires collaborateurs a été désigné soit comme un réseau soit comme un système de surveillance. Le document officiel du programme de la grippe dans sa version de 1978 a adopté la dénomination de *Réseau de surveillance de la grippe de l'OMS*²⁷². En 2011, l'Assemblée mondiale de la santé a rebaptisé ce réseau *Système mondial de surveillance et de réponse de la grippe de l'OMS*. En 1959, le programme de la grippe qui depuis 1952 était placé sous la coordination de la Division des maladies transmissibles, est passé au Service des maladies à Virus récemment créé. Il y est resté jusqu'en 1986. En 1959 également, A. Payne a quitté le programme pour le Département de santé publique de l'Université de Yale. En 1969, il est revenu à l'OMS en tant que Sous-Directeur Général. Suite au départ de Payne, le programme a été placé sous la responsabilité de Charles Cockburn, ancien directeur du Laboratoire de recherche épidémiologique du Laboratoire central de santé publique de Londres (Epidemiological Research Laboratory, Central Public Health Laboratory), qui est resté à ce poste jusqu'en 1975 ; il a repris la direction de la Division des Maladies transmissibles, à laquelle appartenait le Service des maladies à virus. Cockburn, comme son prédécesseur Payne, avait travaillé dans des laboratoires de santé publique en Angleterre avant d'intégrer l'OMS. Entre 1975 et 1981, le programme a été dirigé par F. Assaad auquel ont succédé deux virologues soviétiques : T. Bektimirov entre 1981 et 1986, puis Yuri Ghendon de 1986 à 1994²⁷³. Ghendon, qui travaillait auparavant sur la poliomyélite, a été directeur du Laboratoire de génétique des virus à RNA de l'Institut pour des préparations virales de Moscou. En 1986, l'Unité des maladies à virus, siège du programme de la grippe depuis 1959, a été absorbée par une nouvelle unité, les Services de soutien en microbiologie et immunologie.

²⁷¹ Pour faciliter la compréhension de l'évolution de la structure administrative du programme de la grippe en annexe les tableaux 16 à 21 portant sur la dénomination du programme, le siège administrative, les coordinateurs du programme, les fonctionnaires du programme et la désignation des centres internationaux.

²⁷² The World Health Organization Influenza Programme, VIR/78.7, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

²⁷³ Y. GHENDON à N. COX, CDC Atlanta, 12 juin 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J3.

En ce qui concerne les centres collaborateurs²⁷⁴, C. Andrewes a assuré la direction du Centre mondial de la grippe de Londres jusqu'à 1961. Le médecin chinois C. M. Chu, (qui a été le premier directeur du centre national de la Chine), passé par le NIMR en 1950, a collaboré avec Andrewes comme chef de laboratoire. Andrewes a été remplacé par son collaborateur, l'australien Alick Isaacs, pendant une courte période. En 1962, le brésilien Helio Pereira a pris la direction du centre mondial où il est resté jusqu'à 1970. Pereira a été remplacé par Geoffrey Schild qui a assuré la direction du centre mondial jusqu'à 1975. Le MRC a transféré Schild à la direction de la Division des produits viraux du National Institute for Biological Standards and Control NIBSC où il a continué une collaboration étroite avec le programme de la grippe. Cette collaboration sera détaillée dans la troisième partie portant sur le contrôle des vaccins contre la grippe. Le remplacement de Schild au centre national a été l'occasion d'une négociation difficile entre le MRC et l'OMS qui n'acceptait pas que Schild soit muté comme directeur du Centre mondial de la grippe. Au vu du refus du MRC de conserver à Schild à la direction du centre mondial, Cockburn a menacé le MRC de retirer ce centre du NIMR et de ce pays. L'OMS a même proposé que le centre mondial soit transféré au nouveau laboratoire de Schild :

Je demande donc si vous pouvez reconsidérer la situation et accepter que le Centre soit déplacé à Hampstead avec le Dr Schild. Si vous ne pouvez pas revoir votre façon de faire ceci ou proposer une autre solution, je suis désolé de dire que nous devons commencer à regarder ailleurs et trouver un institut dans le Royaume-Uni ou dans un autre pays pour entreprendre ce travail. J'espère qu'il ne sera pas nécessaire de le faire, le Centre du MRC a une histoire longue et digne - mais si nous devons le faire, nous apprécierions que le Dr Schild soit autorisé à poursuivre ses activités jusqu'à que de nouvelles dispositions soient finalisées²⁷⁵.

Cette menace sans précédent répondait aux qualités de Schild comme directeur du centre mondial, mais aussi au profil du nouveau directeur proposé par le MRC. En effet, John Skehel était très spécialisé dans la recherche sur les virus de la grippe mais n'avait pas d'expérience en matière d'épidémiologie de la grippe. Finalement, l'OMS a accepté que la direction du

²⁷⁴ Sur les directeurs des centres internationaux voir en annexe les tableaux 22, 23 et 24 ; sur les chercheurs sur la grippe à cette période voir : tableaux 25 au 27 et le 28 sur les coordinateurs du programme d'écologie virale de la grippe.

²⁷⁵ C. COCKBURN, OMS, à H. BUNJE, MRC, 27 juin 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. "I am therefore asking whether you can reconsider the situation and agree to the Centre being moved to Hampstead with Dr Schild. If you cannot see your way to doing this or to propose any other solution I am sorry to say that we shall have to begin to look elsewhere and find an institute in the UK or in another country to undertake this work. I hope it will not be necessary to do this – the MRC Centre has a long and worthy history – but if we have to do it, we should appreciate Dr Schild being allowed to continue his activities until any new arrangements are finalized.

centre mondial soit partagée entre John Skehel, au NIMR, et Margaret Pereira, au Laboratoire central de santé publique de Colindale. Cette codirection a été maintenue de 1976 à 1986. Entre 1987 et 1993, John Skehel a assuré seul la direction du centre et a été à cette date remplacé par Alan Hay. Depuis 2009, John McCauley assure la direction du Centre collaborateur pour la référence et la recherche de la grippe de Londres.

Le Centre International pour les Amériques, situé au CDC de Montgomery Alabama depuis 1956, a été dirigé par Keith Jensen jusqu'à 1958, qui a été remplacé par Morris Schaeffer. En 1961, le centre a été relocalisé au nouveau CDC à Atlanta, Georgia, et a été dirigé par Roslin Robinson jusqu'à 1968. Entre 1968 et 1979, Walter Dowdle a pris la direction du Centre. Gary Noble a dirigé le centre pendant une courte période et a été remplacé par Alan Kendal qui a été directeur du centre de 1980 à 1991. Depuis 1991, Nancy Cox dirige le centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta.

La nomenclature des centres internationaux et nationaux a subi des modifications. En 1974, l'OMS a décidé d'unifier la désignation des tous les centres de la grippe comme « Centres collaborateurs », ajoutant même une description détaillée de leurs fonctions. Dans le cas des centres internationaux la dénomination complète était : Centres collaborateurs de référence et de recherche sur la grippe de l'OMS.

Le réseau des centres de référence et les laboratoires collaborateurs de l'OMS a considérablement augmenté en particulier au cours des dernières années, tant en termes de nombre des centres désignés et d'élargissement de leurs fonctions. En outre, une variété de titres est maintenant utilisée pour décrire les centres et leurs activités. Ceci conduit à une confusion et le Directeur général a décidé qu'à l'avenir, chaque centre sera désigné comme « Centre collaborateur de l'OMS ». A ce nom, commun à tous les centres, une description plus détaillée sera ajoutée, au besoin. Le Centre international de la grippe pour les Amériques, en collaboration avec le Centre mondial de la Grippe, seront décrits comme Centres collaborateurs de référence et de recherche sur la grippe de l'OMS²⁷⁶.

²⁷⁶ "The network of WHO reference centres and collaborating laboratories has expanded greatly especially in the last few years both in terms of the number of centres designated and in the range of their functions. In addition, a variety of titles is now being used to describe the centres and their activities. This is leading to confusion and the Director-General has decided that in future each centre will be designed a "WHO Collaborating Centre". To this title, common to all centres, a further description phrase will be added as required. The International Influenza Center for the Americas, together with the World Influenza Centre, will be described as WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza". C. COCKBURN WHO, à W. DOWDLE, CDC Atlanta, 25 mars 1974, *Archives de l'OMS*, I2 181/3.

En 1984, Les centres nationaux de la grippe ont été renommés «Institutions nationales pour la grippe » par une décision de l'Assemblée mondiale de la Santé²⁷⁷.

2.1.1 LE PROGRAMME DE LA GRIPPE ET LA PANDEMIE DE 1957

Le 6 mai 1957, Christopher Andrewes a averti à Antony Payne qu'une flambée de grippe à Singapore lui avait été signalée et que les souches isolées avaient été déjà envoyées à son laboratoire. Andrewes a aussi fait part à Payne d'une lettre datée du 30 avril et envoyée par le Dr Gordon Smith, du laboratoire de Kuala Lumpur, en Malaisie, l'alertant de l'existence d'une souche qui lui avait été expédiée depuis Hong Kong mais qui n'avait été pas encore caractérisée²⁷⁸. A la fin du mois de mai, Maurice Hilleman, Directeur du Laboratoire Walter Reed de l'armée américaine, a envoyé un rapport à l'OMS portant sur le virus responsable d'une épidémie de grippe touchant la Malaise, Singapore et Hong-Kong, appelée en raison de son origine, « virus de la grippe de l'Extrême-Orient ». Hilleman affirmait qu'après avoir examiné la souche isolée par le laboratoire de l'armée américaine au Japon, il avait conclu que le virus était du type A, mais que la souche présentait des caractéristiques antigéniques inhabituelles par rapport aux souches de la grippe A, isolées au cours des années précédentes. L'absence d'anticorps contre le nouveau virus ainsi que sa propagation rapide en Extrême-Orient mettait en évidence l'importance de cette nouvelle variante antigénique qui constituait un problème de santé pour les Etats-Unis et probablement pour une grande partie du monde²⁷⁹. Ultérieurement, lors d'une réunion internationale sur cette pandémie, Payne a assuré que l'idée d'un changement antigénique majeur avait été soutenue simultanément par M. Hilleman, du laboratoire Walter Reed, par C. Andrewes du Centre mondial de la grippe à Londres, et par F. M. Burnet, du Walter and Elisa Hall Institute, à Melbourne, en Australie²⁸⁰. Entre les mois de mai et octobre, la nouvelle variante du virus s'est répandue dans toutes les régions du monde donnant lieu à une pandémie, appelée *grippe asiatique*, en raison de son origine, dont la souche a été nommée A2 pour la distinguer des souches A et A' circulant

²⁷⁷ T. BEKTIMIROV, Chief Medical Officer, Virus Diseases, à M. PEREIRA, 16 janvier 1984, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

²⁷⁸ C. ANDREWES à A. PAYNE, 6 mai 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

²⁷⁹ M. HILLEMANN et H. MEYER, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, Far East influenza virus, 27 mai 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

²⁸⁰ A. PAYNE. Symposium on the Asian influenza epidemic, 1957. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1958, Vol. 5, N. 1009, p. 29-38.

jusqu'alors²⁸¹. Le programme de la grippe fut en mesure de suivre l'expansion de la pandémie grâce aux informations reçues des centres nationaux appartenant au réseau de surveillance. Au cours de la pandémie, Payne a entretenu des communications fréquentes avec les centres nationaux qui de leur côté, envoyaient des rapports sur l'expansion de la pandémie et sur la production du vaccin²⁸².

Aux Etats-Unis, la souche de semence pour la fabrication du vaccin a été fournie aux producteurs du vaccin grippal, une fois le virus isolé. Le « Surgeon General » a annoncé que les souches prototypes pour la fabrication du vaccin avaient envoyées aux fabricants de vaccins le 22 mai et que tous les préparatifs nécessaires étaient en cours pour l'intégration de la nouvelle souche dans la formule du vaccin antigrippal²⁸³. En raison des quantités limitées des doses disponibles du vaccin, la vaccination fut réservée aux populations prioritaires, notamment le personnel de santé. D'autres pays, dont la France, l'Angleterre, l'Allemagne, la Suisse, l'Italie, les Pays Bas, le Danemark, la Suède, l'Islande, le Japon, l'Inde, la Turquie, le Canada, l'Argentine et le Brésil fabriquèrent des vaccins, mais en quantités également insuffisantes pour vacciner l'ensemble de la population au moment de l'arrivée de l'épidémie²⁸⁴. L'Union Soviétique a produit des vaccins vivants (à la différence des autres pays qui ne produisaient que des vaccins inactivés), mais seulement une partie de cette production fut distribuée avant l'arrivée de l'épidémie²⁸⁵.

Au mois de juin, Payne dut répondre aux questions du directeur régional de l'OMS en Afrique, F. Cambournac, relatives à la disponibilité des vaccins pour cette région. Payne a signalé que le problème de la vaccination était avant tout une question d'offre et détailla les particularités de la production du vaccin grippal, qui expliqueraient la limitation de la disponibilité du vaccin:

²⁸¹ En 1958, le comité d'experts en maladies virales de l'OMS a changé la nomenclature de la souche par A2/Singapore/1/57. WHO, Expert Committee on Respiratory Virus Diseases, First Report, *WHO Technical Report Series*, Vol. 170, 1959, pp. 6-26. En 1971, une nouvelle révision de la nomenclature des virus de la grippe a renommé les souches pandémiques : A/Singapore/1/57(H2N2) pour celle de 1957 et A/Hong Kong/1/68 (H3N2) pour celle de 1968. WHO. A revised system of nomenclature for influenza viruses: WHO memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, Vol. 45, N. 1, pp. 119-124.

²⁸² A. PAYNE, aux Centres Nationaux de la grippe, 12 août 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

²⁸³ Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Statement submitted by the surgeon general to the Journal of American Medical Association, 12 juin 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

²⁸⁴ K. JENSEN, F. DUNN et R. ROBINSON. Influenza, 1957, A variant and the pandemic. *Progress in Medical Virology*, 1958, Vol. 1, pp. 165-209.

²⁸⁵ V. ZHDANOV. The 1957 influenza pandemic in the USSR. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, Vol. 20, N. 2-3, pp. 489-494.

Le problème de la vaccination est avant tout une question d'offre. La production a dû commencer à partir de zéro quand il a été reconnu que le virus était différent de tous les virus isolés précédemment. D'abord, il a dû être démontré que le virus était un antigène acceptable, qui se développerait à un titre adéquat dans les œufs. Une grande quantité de virus de semence doit alors être prête afin de minimiser le risque de changement antigénique ou un autre changement au cours du passage par l'œuf. Une offre importante et continue des œufs fertiles à l'âge approprié doit être organisée. Ainsi quelques semaines s'écoulaient avant que la production à grande échelle puisse démarrer. Ce processus a commencé vers la fin du mois de mai, dès que la nature du virus a été reconnue. Nous prévoyons que le vaccin sera disponible dans certaines entreprises en quantités limitées au milieu du mois de juillet et dans d'autres, en quantités croissantes, à partir au milieu du mois d'août. Cependant, de nombreux gouvernements des pays où il y a des entreprises productrices, établissent leurs propres priorités et sont susceptibles de prendre la majeure partie du vaccin produit. Nos services d'approvisionnement sont très actifs pour tenter de savoir quelles fournitures sont ou seront susceptibles de devenir disponibles. Nous sommes en contact avec toutes les entreprises de production connues²⁸⁶.

Payne affirma aussi qu'il n'y avait aucun espoir de produire suffisamment de vaccins pour vacciner une proportion importante de la population, même si un tel plan était économiquement viable et qu'en conséquence les vaccins étaient réservés pour les groupes prioritaires. En ce qui concernait la production de vaccins en Afrique, Payne reconnut ne pas avoir encore pris contact avec le Dr. Gear (à Johannesburg, en Afrique du sud qui était le seul pays producteur du vaccin grippal en Afrique) pour lui demander s'il envisageait la production du vaccin grippal²⁸⁷.

Ces réflexions en évidence un problème concernant non seulement à la pandémie de 1957 mais aussi aux pandémies de 1968 et de 2009 et à la menace de pandémie de grippe aviaire à partir de 2004: en cas de pandémie grippale, le vaccin contre la grippe n'est produit que dans un certain nombre des pays et dans des quantités limitées qui ne permettent ni de vacciner de toute la population ni de distribuer des vaccins aux pays non producteurs. Face à l'urgence,

²⁸⁶ A. PAYNE à F. CAMBOURNAC, Director WHO Regional Office for Africa, 26 juin 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12. « The problem of vaccination is above all a matter of supply. Production had to start from scratch when it was recognized that the virus was different from all previously isolated viruses. First it had to be shown that the virus was an acceptable antigen, which would grow to an adequate titre in eggs. A large pool of seed virus must then be prepared to minimize the danger of antigenic or other change during egg passage. A large and continuous supply of fertile eggs of the right age must be arranged. Thus some weeks must always elapse before large-scale production can be started. This processes was begun towards the end of May as soon as the nature of virus was recognized. We anticipate that vaccine will be available from some firms in limited quantities by the middle of July and from them and others in increasing quantities from the middle of August. However, many governments of countries where there are producing firms are establishing their own priorities and are likely to take the major part of the vaccine produced. Our supply services are very active in trying to find out what supplies are or are likely to become available. We are in touch with all known producing firms. »

²⁸⁷ A. PAYNE à F. CAMBOURNAC, Director WHO Regional Office for Africa, 26 juin 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

les pays producteurs réservent les doses des vaccins produits pour la protection de leurs populations. En conséquence, les pays qui ne produisent pas de vaccins n'ont pas les moyens de les obtenir. Le problème de la production du vaccin grippal a été discuté lors des réunions des experts parrainées par l'OMS, à la suite des pandémies grippales, mais ces discussions ont été orientées vers l'amélioration des vaccins (efficacité, innocuité, réduction des réactions) et des techniques de fabrication destinées à augmenter la quantité de vaccins produites (les adjuvants, la culture cellulaire des virus, les vaccins vivants atténués). Le programme de la grippe de l'OMS se bornait aux aspects scientifiques de la production des vaccins qui avaient évidemment des répercussions en matière de santé publique, mais la décision de produire les vaccins fut laissée à la discrétion des autorités nationales de santé publique²⁸⁸.

En juillet, une réunion informelle sur la grippe se tint au siège de l'OMS à Genève, lors de la 4^{ème} Conférence internationale de la poliomyélite, afin d'examiner les problèmes soulevés par l'apparition de cette nouvelle variation du virus grippal²⁸⁹. Des informations reçues par les experts permettaient de soupçonner que « l'épidémie » avait commencé dans le nord de la Chine au début du printemps et qu'elle s'était répandue rapidement dans la partie continentale du pays. En effet, le virus avait été isolé pour la première fois par C. M. Chu à Pékin au mois de mars. Cependant, l'OMS n'avait reçu aucun rapport à ce sujet, la Chine n'appartenant pas au programme de la grippe. En conséquence, les premières informations n'arrivèrent qu'au moment où l'épidémie atteignait Hong Kong, et très peu de temps après, Singapour²⁹⁰. L'origine chinoise de la pandémie confirma l'idée, soutenue depuis la création du programme de la grippe, que la surveillance des virus de la grippe devait être le résultat de la coopération internationale et devait être étendue à tous les continents pour être efficace. A partir de cette pandémie et de celle de 1968, les fonctionnaires du programme de la grippe et les directeurs des centres internationaux unirent leurs efforts pour développer le réseau de surveillance de la grippe.

²⁸⁸ Seulement à partir de 2006, et dans le contexte de la menace de pandémie grippale aviaire, l'OMS a commencé un programme de transfert de technologie de production des vaccins vers les pays du sud. Voir à ce respect : J. HICKLING, E. D'HONDT, *A review of production technologies for influenza virus vaccines, and their suitability for deployment in developing countries for influenza pandemic preparedness*, WHO Initiative for Vaccine Research, 2006, pp. 1-34.

²⁸⁹ Minutes of an informal meeting on influenza, Geneva, 4 International Poliomyelitis Conference, 11 juillet 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12. Il faut noter que le rapport désigne cet événement comme une *épidémie*. Le terme pandémie a été appliqué à cet événement ultérieurement. Voir ci-dessous l'évaluation de la pandémie de 1957 par le comité d'experts en maladies virales de l'OMS.

²⁹⁰ 4 fonctionnaires de l'OMS et 36 chercheurs internationaux, notamment des américains, des anglais, des représentants européens (France, Espagne, Pays Bas, Allemagne, Suède, Irlande, France, Pologne et Suisse) mais aussi des chercheurs venant d'Australie, d'Israël, du Japon, de Singapour, de l'Union Soviétique et de l'Afrique du Sud.

Les leçons de la pandémie de 1957

En 1958, la réponse du programme surveillance de la grippe à la pandémie de 1957 fut évaluée par le deuxième Comité d'experts sur les maladies respiratoires d'origine virale, organisé par l'OMS, qui s'était tenu à Stockholm²⁹¹. Après avoir examiné les théories sur les mécanismes de changement antigénique des virus grippaux, (l'hypothèse d'un réservoir animal du virus grippal²⁹²) et revu les différentes phases de l'expansion de la pandémie, les membres du comité se penchèrent sur l'évaluation de la surveillance menée par les différents laboratoires du réseau ainsi que sur le vaccin et la vaccination. L'évaluation des données disponibles sur la pandémie montra qu'effectivement le virus avait été décelé pour la première fois en février 1957 dans la province chinoise de Kouei-Tcheou et qu'il s'était propagé à tous les continents en 6 mois de temps²⁹³. Le comité considéra que la surveillance épidémiologique réalisée par les laboratoires du réseau présentait des problèmes. Les experts estimèrent que même si la collaboration entre les laboratoires des différents pays avait contribué à l'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie de la grippe et sur le contrôle de la maladie, des difficultés dans la collecte et dans la diffusion des informations épidémiologiques sur la grippe avaient été repérées. En effet, plusieurs centres nationaux n'avaient pas envoyé à l'OMS des informations sur l'évolution de la pandémie dans leurs pays respectifs et d'autres les avaient envoyées trop tard. En outre, les renseignements épidémiologiques étaient incomplets en raison du grand nombre de pays ne participant pas au système de surveillance de la grippe²⁹⁴.

Toutefois, il est arrivé à plusieurs reprises que les rapports épidémiologiques soient transmis à l'OMS en retard, ou même complètement oubliés et que des irrégularités analogues se produisent dans l'envoi des souches de virus aux centres internationaux, même dans les cas où divers signes indiquaient qu'on se trouvait en présence d'une épidémie ou d'une souche insolite de virus. En outre, nombre de pays et de territoires qui possèdent des laboratoires capables de faire les travaux relativement simples n'ont pas

²⁹¹ OMS, Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. *Série des rapports techniques*, Premier rapport, 1969, N. 170, pp. 6-26.

²⁹² L'hypothèse du réservoir animal du virus grippal sera examinée dans un chapitre de cette deuxième partie portant sur la surveillance des virus de la grippe d'origine animale.

²⁹³ OMS, Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. *Série des rapports techniques*, Premier rapport, 1969, N. 170, pp. 9.

²⁹⁴ Les difficultés concernant la surveillance épidémiologique dans le programme de la grippe et notamment la standardisation des méthodes de recollection des informations sur l'occurrence de la grippe seront analysés dans un chapitre de cette deuxième partie.

encore désigné l'un d'eux comme officiellement chargé de collaborer à ce programme qui, pour être réellement efficace, demande une participation mondiale²⁹⁵.

L'analyse de l'expérience de nombreux pays permet de conclure que la vaccination constituait la méthode de prévention la plus efficace contre grippe. Les mesures de quarantaine prises dans plusieurs pays s'étaient révélées inopérantes, n'aboutissant qu'à retarder légèrement le début de l'épidémie. Cependant, l'expérience de 1957 avait montré que les pays n'étaient pas en mesure de fabriquer opportunément des vaccins ni pour couvrir leur propre population ni pour en exporter vers les pays non producteurs.

Il est désormais établi que la vaccination réduit efficacement la fréquence de la grippe. Cependant, lorsqu'on est en présence d'un nouveau virus, comme ce fut le cas en 1957, tout dépend de la rapidité de la production de vaccin. Si l'on dispose des installations nécessaires, on peut fabriquer une quantité suffisante de vaccin en temps utile pour protéger certains groupes de population. D'autre part, l'expérience de 1957 a montré que pratiquement aucun pays n'est en mesure de préparer en temps utile assez de vaccin pour en exporter après avoir couvert ses besoins essentiels. Les autorités sanitaires doivent donc se rendre compte que, si une nouvelle pandémie, d'un type peut-être plus grave, se produisait à l'avenir, elles ne pourraient guère compter que sur leurs propres ressources. Le Comité recommande que l'OMS étudie ce problème. La situation sera peut-être modifiée grâce à la mise au point récente d'un vaccin vivant atténué, mais de nouvelles études sont nécessaires pour qu'il soit possible de faire des recommandations précises²⁹⁶.

L'historien John Eyler, dans son analyse de l'expérience de la pandémie de grippe asiatique aux Etats-Unis, affirme que cette pandémie avait fait pencher la balance dans le débat sur la nature du virus de la grippe²⁹⁷. Eyler raconte qu'au cours de la Conférence internationale sur la grippe asiatique, qui s'était tenue aux NIH en février 1960, les représentants de la Commission de la grippe de l'armée américaine se retrouvèrent à la défensive. Fred Davenport, collègue et successeur de Francis, en tant que directeur de la Commission de la grippe, exprima la conviction croissante, ressentie par son groupe, que la protection offerte par la vaccination était très spécifique et que le virus de la grippe avait une capacité infinie de changement antigénique. Davenport manifesta sa déception face à la nouvelle perspective

²⁹⁵ OMS, Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. *Série des rapports techniques*, Premier rapport, 1969, N. 170, pp. 22.

²⁹⁶ OMS, Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires, *Série des rapports techniques*, Premier rapport, 1969, N. 170, p. 21.

²⁹⁷ J. EYLER. De Kruif's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409- 438.

relative au contrôle de la grippe, impliquant la préparation d'un nouveau vaccin chaque fois que le virus mutait :

C'est une perspective sombre en effet, car cela implique que l'avenir de la vaccination contre la grippe devait consister en une interminable série de programmes de collision conçus pour capturer, embouteiller et distribuer chaque nouveau antigénique « méchant » entrant en scène²⁹⁸.

Une telle stratégie lui paraissait impraticable. Les laboratoires pharmaceutiques américaines avaient produit un vaccin efficace contre cette pandémie. Mais même avec un délai de six mois avant que les premiers cas n'apparaissent aux États-Unis, seulement quinze millions de doses ont été être produites alors que le pays avait dû faire face à quelque quatre-vingts millions de cas. Davenport devait renoncer à l'espoir de produire un vaccin assurant une immunité la plus large possible, en utilisant des souches virales connues, de manière que des quantités suffisantes de vaccins soient produites et stockées pour répondre à une situation d'urgence. Eyler affirme qu'à partir de ce moment, les chercheurs de la Commission de la grippe de l'armée américaine qui s'opposaient à la théorie des variations antigéniques illimitées du virus de la grippe, durent reconsidérer leur position et accepter la théorie défendue par C. Andrewes.

Malgré la déception des membres de la Commission de la grippe de l'armée américaine qui devait renoncer à la possibilité de produire des vaccins et de les stocker pour une prochaine épidémie, l'expérience vécue au cours de cette pandémie avait été positive quant à l'utilisation du vaccin grippal. En février 1960, le Comité consultatif de la grippe du Service de la santé publique proposa la vaccination annuelle contre la grippe des personnes âgées et des personnes souffrant de maladies chroniques. L'immunisation avec des vaccins devait être effectuée pendant les mois d'automne. Cette proposition était fondée sur trois hypothèses: que l'excès de mortalité était la conséquence la plus importante des épidémies grippales ; que les vaccins polyvalents (fabriqués avec deux souches ou davantage) avaient partiellement efficaces dans la prévention de la maladie au cours de la plupart des épidémies et donc que ces vaccins seraient en mesure de réduire le risque de décès chez les personnes âgées et affectées par des maladies chroniques ; que les épidémies ne pouvaient être prévues avec une

²⁹⁸ F. DAVENPORT. Inactivated Influenza Virus Vaccines. In *International Conference on Asian Influenza*, pp. 146–50, p. 148. Cité par J. EYLER, *Ibid.* p. 436. "This is a dark outlook indeed, for it implies that the future of vaccination against influenza should consist of an endless series of crash programs designed to capture, bottle, and distribute each new minor antigenic villain as he mounts the stage."

précision suffisante pour permettre une planification. Le Surgeon General accepta la proposition du comité et confia au CDC d'Atlanta la responsabilité de l'exécution du programme de vaccination. Un programme d'éducation publique systématique fut mis en place incluant des communiqués de presse portant sur la prévision de l'épidémie et les recommandations sur l'utilisation du vaccin. Du 1^{er} juillet au 31 décembre 1962, 42 millions de doses de vaccin au total avaient été distribuées aux États-Unis²⁹⁹.

Au cours des années suivantes, d'autres pays adoptèrent des campagnes de vaccination annuelle. En 1963, le Japon lança un programme de vaccination des enfants entre 3 et 18 ans. A l'inverse des États-Unis et d'autres pays, dont la France, qui ont décidé de vacciner les personnes à risques, les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques, le Japon fut le seul pays à rendre obligatoire la vaccination des enfants comme mesure de santé publique pour protéger l'ensemble de la population. Par la suite, le Japon renforça le programme de protection contre la grippe par la vaccination des personnes travaillant en usines, dans les bureaux et tous les autres lieux où elles étaient soumises à des conditions de surpeuplement³⁰⁰.

Trois leçons furent de la pandémie de 1957 : la nécessité de renforcer le programme de la grippe en élargissant le réseau de surveillance aux pays qui n'y participaient pas encore ; l'encouragement d'une participation plus active des centres de la grippe à la surveillance épidémiologique et virologique et la normalisation des méthodes d'obtention des informations épidémiologiques ; la vaccination fut considérée comme la meilleure mesure de santé publique de protection contre les épidémies et pandémies grippales, à condition d'améliorer les vaccins et la capacité de production des vaccins. Malgré les améliorations recommandées par le comité d'experts en maladies virales, à la suite de la pandémie de 1957, le programme de la grippe fut reconnu en tant que dispositif principal de santé publique dans la lutte contre la grippe.

²⁹⁹ A. LANGMUIR, D. HENDERSON, R. SERFLING. The Epidemiological Basis for the Control of Influenza. *American Journal of Public Health*, 1964, Vol. 54, N. 4, pp. 563-571.

³⁰⁰ H. FUKUMI, Vaccination against Hong Kong Influenza in Japan. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N°. 3-4-5, p 555.

Ce programme, que l'OMS a entrepris en 1947 qui était avant tout un projet de recherches épidémiologiques, doit désormais être considéré comme l'élément essentiel du dispositif mondial de défense contre la grippe³⁰¹.

2.1.2 LE PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS ET LA PANDEMIE DE 1968

Les premières informations sur la pandémie de 1968 n'arrivèrent pas à l'OMS par la voie habituellement utilisée, qui était celle des laboratoires appartenant au réseau de surveillance de la grippe. Dans les faits, les fonctionnaires du programme de la grippe à Genève eurent connaissance du début de l'épidémie grippale, à l'origine de la pandémie de 1968, par la presse. Le 12 juillet 1968, *The Times* de Londres annonça l'éclosion d'une maladie respiratoire qui s'était largement diffusée dans le sud-est de la Chine. L'épidémie passa rapidement de la Chine continentale à Hong-Kong³⁰². Le 17 juillet, la nouvelle variante antigénique du virus grippal responsable de cette épidémie a été isolée par W. Chan, du Centre national de la grippe à l'Hôpital Queen Mary de Hong-Kong (d'où la dénomination de grippe de Hong-Kong). Chan expédia aussitôt la souche au Centre International de la grippe à Londres et au CDC d'Atlanta. Le centre de Londres trouva que cette souche présentait des différences antigéniques par rapport aux souches A2 antérieures. Ces différences furent sans délais confirmées par le CDC d'Atlanta.

Le 16 août, l'OMS lança le premier signal d'alarme sur la possibilité d'expansion de la souche³⁰³. Les 80 centres constituant le réseau dans 55 pays furent alertés de l'apparition de la nouvelle souche et des risques de sa diffusion en début de saison grippale. Des virus de semence furent préparés dans les deux centres internationaux de la grippe, (Londres et Atlanta) et mis à la disposition des laboratoires de recherche et de production des vaccins ainsi que des centres nationaux intéressés. Il était escompté que les premiers lots du nouveau vaccin devaient être prêts en novembre. Mais compte tenu du fait que les quantités disponibles seraient suffisantes pour assurer une vaccination généralisée, ces doses seraient

³⁰¹ OMS, Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. *Série des rapports techniques*, Premier rapport, 1969, N. 170, p. 23.

³⁰² C. COCKBURN, P. DELON, et W. FERREIRA. Origin and Progress of the 1968-69 Hong Kong Influenza Epidemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 345-348.

³⁰³ W. CHANG. National Influenza Experience in Hong Kong, 1968. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, V. 41, N. 3-4-5, pp. 349-351.

réservées aux personnes âgées, aux femmes enceintes et aux personnes souffrant de maladies chroniques³⁰⁴.

En septembre, C. Cockburn informa les centres nationaux de la grippe de l'expansion de la nouvelle variation antigénique du virus A2 et du risque que l'épidémie se généralise. En effet, des épidémies grippales avaient été notifiées à Singapour, à Taiwan, en Malaisie aux Philippines, et en Inde également et en Iran³⁰⁵. Face à l'éventualité que la nouvelle variante A2 s'étende à d'autres pays, provoquant des épidémies sérieuses au cours de la saison grippale commençant en octobre, les activités de surveillance des centres de la grippe révélèrent essentielles. L'expérience acquise au cours de la pandémie de 1957 a permis aux fonctionnaires du programme de la grippe l'OMS de donner aux centres nationaux des instructions plus précises sur la manière de suivre l'évolution de la nouvelle variante du virus grippal. Cockburn soulignait l'importance de l'envoi rapide aux centres internationaux des rapports, des isolats, et en fonction des possibilités des laboratoires, des antisérums préparés à partir de furets infectés avec des prélèvements effectués dans la gorge de patients atteints de grippe. Ces sérums étaient nécessaires pour établir les relations antigéniques de la souche envoyée avec d'autres souches. Cockburn annonçait aussi aux centres que les kits de réactifs pour l'identification des isolats des virus devaient être distribués entre octobre et novembre. Néanmoins, en raison des coûts élevés des réactifs, il demanda aux centres nationaux de confirmer leurs besoins en réactifs - et leur intention de les utiliser - avant de les envoyer à chaque centre national de la grippe. L'assistance technique des centres internationaux fut mise disposition des centres nationaux pour tout doute concernant l'isolement du virus³⁰⁶.

Pour d'éviter les difficultés rencontrées au cours de la pandémie de 1957 sur la transmission des informations épidémiologiques et afin de normaliser les rapports envoyés par les centres nationaux, les fonctionnaires du programme de la grippe établirent un système d'envoi de rapports hebdomadaires. Un formulaire standard fut créé pour normaliser les informations issues des centres nationaux. Une copie du formulaire fut transmise à tous les centres nationaux. Ces derniers devaient adresser leurs rapports chaque vendredi, dès la fin octobre 1968 et jusqu'à la fin d'avril 1969. Si deux rapports négatifs consécutifs étaient obtenus par

³⁰⁴ OMS, Rôle de l'OMS. *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire*, 1969, Vol. 44, N. 1, p. 27.

³⁰⁵ C. COCKBURN, Chief Medical Officer, Virus Diseases, WHO, aux Directeurs des Centres nationaux de la grippe, 25 septembre 1968, *Archives de l'OMS*, I2/442/68 69 (A).

³⁰⁶ C. COCKBURN, Chief Medical Officer, Virus Diseases, WHO, aux Directeurs des Centres nationaux de la grippe, 25 septembre 1968, *Archives de l'OMS*, I2/442/68 69 (A).

ces laboratoires et si des épidémies continuaient à la fin à la fin d'avril 1969, le laboratoire n'ayant rien à déclarer devait envoyer un rapport hebdomadaire négatif, précisant que rien n'était à signaler. Si la grippe n'était pas encore confirmée au laboratoire au moment de l'envoi du rapport, le centre national devait rendre compte de l'émergence d'une maladie de type grippal dans le rapport hebdomadaire et reporter l'information des résultats du laboratoire au prochain rapport³⁰⁷.

Depuis la création du programme de la grippe, la standardisation des techniques de laboratoire nécessaires pour la surveillance virologique (isolement des souches et diagnostic de la grippe) représentait la préoccupation essentielle des fonctionnaires de l'OMS, notamment des directeurs des deux centres internationaux. Jusqu'à la pandémie de 1968, la surveillance épidémiologique n'avait fait l'objet d'aucune tentative de normalisation. Les formulaires envoyés aux centres nationaux pour les rapports hebdomadaires constituaient le premier effort du programme de la grippe vers la standardisation et la régularisation des informations épidémiologiques rassemblées et envoyées par les centres nationaux. Alexander Langmuir, directeur du programme d'épidémiologie du CDC d'Atlanta, souhaita que l'OMS prenne des mesures effectives pour améliorer la surveillance mondiale de la grippe. Langmuir reconnaissait que les centres de la grippe avaient constitué pendant des années les principales sources d'information sur les épidémies grippales. Cependant, il avait remarqué que ces centres étaient orientés vers le travail en laboratoire (surveillance virologique)³⁰⁸. La surveillance épidémiologique de la grippe était aussi basée sur les renseignements épidémiologiques collectés et transmis par les autorités nationales de santé, mais ces dernières n'étaient pas directement concernées par cette mesure³⁰⁹.

Au mois d'octobre 1968, Cockburn a vivement remercié le centre national de Hong-Kong pour la promptitude dans l'isolement de la souche qui avait permis de mettre rapidement à la disposition des industriels les souches pour la production du vaccin. A cette date-là, Cockburn espérait que de grandes quantités de vaccins seraient disponibles rapidement³¹⁰. A la

³⁰⁷ C. COCKBURN, Chief Medical Officer, Virus Diseases, WHO, aux Directeurs des Centres nationaux de la grippe, 25 septembre 1968, *Archives de l'OMS*, I2/442/68 69 (A).

³⁰⁸ A. LANGMUIR, Chief Epidemiology Programme, CDC Atlanta, à E. ROELSGAARD, WHO Division of Communicable Diseases, 1 novembre 1968, *Archives de l'OMS*, I2/442/68 69 (A).

³⁰⁹ Voir ci-dessous l'analyse de la standardisation de la surveillance épidémiologique de la grippe. L'Assemblée mondiale de la santé de 1969 a rendu obligatoire la déclaration de la grippe, mais ces mesures n'ont été appliquées qu'à partir de 1971.

³¹⁰ C. COCKBURN à W. CHANG, Government Virus Unit, Queen Mary Hospital, Hong-Kong, 22 octobre 1968, *Archives de l'OMS*, I2/442/68 69 (A).

différence de la pandémie de 1957, la progression de la nouvelle variante antigénique ralentit mais de nouvelles épidémies se déclarent dans tout l'hémisphère nord. Dans la plupart des pays de cette zone, la maladie fut nettement plus bénigne, sauf aux Etats-Unis et en Pologne où elle présenta une gravité importante. Dans les pays de l'hémisphère sud, des épidémies apparurent dès 1969³¹¹.

Les leçons de la pandémie de 1968

La pandémie de 1968 fut étudiée lors d'une réunion internationale, appelée Conférence internationale sur la grippe de Hong-Kong, qui se tint à Atlanta en octobre 1969 ; elle a été parrainée par l'Emory University (située à Atlanta), le CDC d'Atlanta et l'OMS. Cette conférence, la plus importante organisée jusqu'alors sur la grippe, réunit 167 participants internationaux pour évaluer les expériences de leurs pays respectifs. Les présentations des experts furent publiées dans trois numéros du Bulletin de l'OMS, parus cette même année³¹². La conférence examina divers aspects de la pandémie : l'épidémiologie de la grippe de Hong-Kong ; les propriétés du virus de la grippe de Hong-Kong ; les vaccins antigrippaux inactivés et vivants ; les vaccins utilisables à l'avenir ; la chimiothérapie et la chimio-prophylaxie de la grippe.

C. Cockburn, P. Delon et W. Ferreira, les trois fonctionnaires de l'OMS responsables du programme de la grippe, signalèrent les obstacles rencontrés par le programme de la grippe au cours de cette pandémie. Le programme de la grippe avait éprouvé de réelles difficultés pour obtenir des renseignements sur l'origine de la pandémie. Les contacts avec les autorités sanitaires de Chine avaient été effectivement plus difficiles qu'en 1957 puisqu'il a été impossible d'obtenir des informations sur l'origine de la pandémie et sur l'évolution du nouveau virus avant son apparition à Hong-Kong. Contrairement au bon fonctionnement de la surveillance virologique, la surveillance épidémiologique présentait des inconvénients. D'une part, la quantité et la qualité des informations épidémiologiques variaient, en raison des différentes méthodes utilisées par les pays participant au système de surveillance de la grippe. D'autre part, la séparation entre les services de surveillance en laboratoire et les services

³¹¹ C. COCKBURN, P. DELON et W. FERREIRA. Origin and Progress of the 1968-69 Hong Kong Influenza Epidemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 345-348.

³¹² *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 345-348.

chargés de la surveillance épidémiologique constituait un obstacle pour la libre circulation des informations à l'échelle nationale et internationale³¹³.

L'apparition de la nouvelle souche obligea les experts à réviser les concepts de classification et à réexaminer les changements antigéniques antérieurs à la famille des virus A de la grippe humaine isolés jusqu'alors. Au terme de cette conférence, il fut décidé que la nomenclature des souches de la grippe A devait être basée sur les deux antigènes de surface du virus grippal, l'hémagglutinine et la neuraminidase. Auparavant, la classification ne prenait en compte que la seule hémagglutinine³¹⁴. En 1971, dans la révision de la nomenclature du virus grippal, le deuxième antigène de surface, la neuraminidase, fut pris en compte dans la nomination du virus grippal. Le virus de grippe de Hong-Kong a été renommé A/Hong Kong/1/68 (H3N2), rétrospectivement le virus de la pandémie de 1957 fut renommé A/Singapour/57 (H2N2)³¹⁵.

Une grande partie des réflexions tirées des présentations de cette conférence porta sur les vaccins. D'une part, les participants analysèrent l'expérience de la fabrication des vaccins pandémiques dans les divers pays producteurs. D'autre part, des alternatives furent présentées pour renforcer la capacité de production des vaccins au cours d'une pandémie. Aux Etats-Unis, malgré la mise à disposition rapide de la souche pandémique auprès des industriels, la production des vaccins avait rencontré plus de difficultés que lors de la pandémie précédente, la production des vaccins ayant commencé plus tôt mais les quantités produites étaient restées inférieures. Deux mois après l'identification de la souche virale, au moment où la pandémie parvenait à son premier pic, 21.900.000 de doses seulement avaient pu être fabriquées³¹⁶.

³¹³ C. COCKBURN, P. DELON et W. FERREIRA. Origin and Progress of the 1968-69 Hong Kong Influenza Epidemic. *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 41, N. 3-4-5, 1969, pp. 345-348.

³¹⁴ W. DOWDLE et al., Properties of the Hong Kong Influenza Virus. 2. Antigenic Relationship of the Hong Kong Virus Hemagglutinin to that of Other Human Influenza A Viruses. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 419-424.

³¹⁵ A revised system of nomenclature for influenza viruses: WHO memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, Vol. 45, N. 1, pp. 119-124. La souche de la pandémie de 1968 partage la neuraminidase de celle de 1957 (H2), mais présente une hémagglutinine complètement différente (H3).

³¹⁶ M. HILLEMANN. The Roles of Early Alert and of Adjuvant in the Control of Hong Kong Influenza by Vaccines. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, pp. 623-628.

D'autres pays s'étaient engagés dans la production des vaccins, obtenant des résultats divers³¹⁷. En 1968, la production industrielle des vaccins à grande échelle avait débuté dans un nombre très limité de pays tandis que dans d'autres, cette production était assurée de manière artisanale par les centres nationaux de la grippe. Au Japon, où les vaccins contre la grippe étaient déjà fabriqués industriellement, la vaccination massive contre la grippe avait été pratiquement achevée à la fin de l'année 1968³¹⁸. Comme le Statens Seruminstitut de Copenhague, avait rencontré des difficultés pour produire des vaccins en raison du mauvais rendement des souches de semence utilisées, il proposa que l'adaptation de nouvelles souches pour la production industrielle soit centralisée à l'OMS de manière que les producteurs disposent de souches suffisamment adaptées avant de commencer la production de vaccins³¹⁹.

La pandémie de 1968 a finalement confirmé que la vaccination contre la grippe était la méthode la plus efficace pour la prévention et le contrôle des épidémies grippales. Mais avant que les vaccins ne soient utilisés pour contrôler une épidémie, l'amélioration de la production des vaccins s'avérait nécessaire. Lors de la conférence d'Atlanta, les présentations et les discussions ont abordé différents sujets touchant aux vaccins : les méthodes de production, la standardisation biologique, l'efficacité des vaccins, la détermination du contenu antigénique, le contrôle, les voies d'inoculation, les avantages et les inconvénients des vaccins inactivés et des vaccins vivants atténués. Les chercheurs ont proposé de continuer la recherche sur les méthodes de production, notamment l'utilisation des adjuvants huileux et sur les vaccins préparés à partir des particules virales ou à partir de souches virales soumises à une recombinaison génétique. Il a été aussi décidé que des essais cliniques sur les vaccins vivants étaient nécessaires afin de déterminer leur efficacité et de pouvoir recommander une utilisation à grande échelle. La surveillance de la grippe devait également être améliorée afin d'identifier le plus rapidement possible les nouvelles variantes antigéniques et de préparer opportunément les vaccins.

Au cours des années qui ont suivi la pandémie de 1968, l'application des dernières techniques en biologie moléculaire à la grippe ont ouvert des nouvelles possibilités pour la

³¹⁷ Voir les numéros signalés du *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé* sur l'expérience de la production des vaccins en Angleterre, au Japon, aux Etats-Unis, en Yougoslavie, en Union Soviétique et au Danemark.

³¹⁸ H. FUKUMI. Vaccination against Hong Kong Influenza in Japan. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 555.

³¹⁹ P. VON MAGNUS. Experience with the production of Hong Kong influenza vaccine at the Statens Seruminstitut, Copenhagen. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3- 4-5, pp. 556-557.

recherche sur les virus de la grippe mais aussi pour l'amélioration du vaccin grippal. En 1971, le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), qui appartenait aux NIH, a créé un Sous-comité de la grippe en prévision d'une nouvelle pandémie de grippe (attendue à la fin des années 1970 selon l'hypothèse défendue par les experts de la grippe estimant que des mutations du virus pouvaient survenir tous les 10 ans). Ce Sous-comité était en outre responsable de l'élaboration des stratégies de recherche pour affronter de manière plus efficace que les années précédentes l'impact des pandémies sur la population américaine. Le Sous-comité finança également des projets de recherche intra et extra muros ayant pour but de compléter la recherche sur les grandes variations antigéniques du virus de la grippe³²⁰.

Les leçons tirées de l'évaluation de la pandémie de 1968 ne sont pas très éloignées de celles obtenues suite à la pandémie de 1957. L'origine probable de la pandémie de 1968 en Chine, et notamment la difficulté d'en obtenir la confirmation par les autorités sanitaires chinoises, continuait à souligner la nécessité d'élargir le système de surveillance de la grippe à toutes les régions du monde. La différence entre le bon fonctionnement de la surveillance virologique, récemment normalisée par des rapports hebdomadaires, et les difficultés de la surveillance épidémiologique dépendant de la disponibilité des autorités nationales de santé, montrait que le programme de la grippe devait travailler à la standardisation de la surveillance épidémiologique et à l'amélioration des relations avec les autorités sanitaires nationales. La vaccination, malgré les difficultés rencontrées pour la production du vaccin pandémique, était toujours considérée comme le meilleur moyen de protection contre la grippe. Tandis que la recherche, notamment aux Etats-Unis, était orientée vers le développement des nouvelles techniques de production des vaccins destinées à la protection contre une prochaine pandémie grippale, le programme de la grippe de l'OMS unissait ses efforts autour de la globalisation du réseau des laboratoires chargés de la surveillance de la grippe et de la standardisation de la surveillance épidémiologique afin d'assurer l'isolement rapide des nouvelles variations antigéniques du virus grippal. Néanmoins, au cours des années qui suivirent ces deux pandémies, le programme de la grippe a concentré son action sur l'obtention opportune des nouvelles variantes du virus pour la production des vaccins contre la grippe saisonnière.

³²⁰ Les projets de recherche ont été complétés par une série des sept ateliers réalisés entre 1971 et 1974 qui ont compté sur la participation des experts internationaux, dont des directeurs des centres nationaux de la grippe. News, NIAID Establishes New Subcommittee on Influenza, *The Journal of Infectious Diseases*, 1971, Vol. 123, N. 5, pp. 566.

2.1.3 LA REDEFINITION DES OBJECTIFS DU PROGRAMME DE LA GRIPPE

Un bref examen des objectifs du programme de la grippe, à partir des documents officiels du programme et des définitions apportées par les responsables du programme, met en lumière l'évolution des objectifs du programme, suite aux pandémies de 1957 et de 1968.

Au cours des premières années du programme de la grippe, la mise en place des mesures de contrôle contre la grippe était considérée comme encore prématurée. Les expériences vécues au cours des pandémies grippales de 1957 et de 1968 ont montré que le vaccin représentait le meilleur outil de prévention de la grippe. Les évaluations postérieures à ces pandémies mirent en évidence la nécessité de renforcer la recherche sur les vaccins grippaux afin d'améliorer leur qualité et les méthodes de fabrication. Les premières campagnes de vaccination annuelle contre la grippe saisonnière commencèrent dans la période séparant ces deux pandémies.

La révision du document officiel du programme réalisée au moment de la pandémie de 1957 montre que celui-ci -conçu comme un programme de recherche- a été reconnu en tant que système d'alerte efficace de l'existence et du danger des épidémies grippales :

Ce programme a été développé à l'origine en grande partie comme un programme de recherche internationale. Le réseau des centres de la grippe et des observateurs est désormais un système efficace d'alerte sur la présence et les dangers de l'épidémie de grippe³²¹.

L'expérience des deux pandémies grippales de 1957 et 1968 a aussi prouvé que lorsque la pandémie se produisait, la défense devait être organisée à l'échelle mondiale et qu'il était possible de lancer la fabrication du vaccin dans les trois semaines suivant l'isolation de la première souche du nouveau virus par un centre de la grippe³²².

Au cours de la période inter pandémique, une autre révision du document officiel a défini les objectifs du programme en partant de la collecte et de la prompt diffusion des informations épidémiologiques, de l'isolement et de la caractérisation rapides des souches :

³²¹ The WHO Influenza Programme, WHO/Influenza/1 Rev.1, 19 novembre 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (a). « This programme was originally developed largely as a programme of coordinated international research. It has now grown to have an importance far beyond this. The network of influenza centres and observers is now an effective warning system of the presence and dangers of epidemic influenza. »

³²² M. CANDAU aux Gouvernements, Influenza Programme WHO, 25 juin 1962, *Archives de l'OMS*, I 2.372/2.

L'accent principal dans le programme de la grippe de l'OMS concerne la collecte et la diffusion rapide d'informations épidémiologiques et l'isolement rapide des souches dans les laboratoires nationaux et leur caractérisation rapide dans les centres de la grippe internationaux.

Il est également important dans les périodes inter pandémiques que des enquêtes sérologiques régulières soient effectuées par les laboratoires nationaux afin de compléter les informations obtenues à partir d'observations épidémiologiques. Les résultats de ces enquêtes doivent être notifiés à l'OMS afin de fournir d'autres moyens d'obtenir une compréhension du comportement de la maladie dans le monde³²³.

En 1971, pour la première fois, les objectifs du programme étaient clairement mis en relation avec la formulation (sélection des souches) des vaccins contre la grippe :

Les objectifs du programme de la grippe de l'OMS sont de promouvoir la collecte systématique de données sur l'épidémiologie de la grippe, de fournir une analyse précise des changements antigéniques dans les virus grippaux A et B, et de corréliser ces modifications antigéniques avec les événements épidémiologiques. Les connaissances acquises grâce à ces observations servent de base pour la formulation de vaccins contre la grippe³²⁴.

En 1975, l'idée de la production du vaccin grippal comme principal objectif du programme a été renforcée: « L'objectif le plus important du système de surveillance de la grippe de l'OMS est de mettre rapidement à la disposition des producteurs de vaccins des souches de virus de la grippe»³²⁵.

En 1978, une nouvelle révision du document officiel du programme a fixé deux objectifs. D'une part, le programme de la grippe devait fonctionner comme un système d'alerte précoce pour signaler l'émergence de nouvelles variantes antigéniques du virus. D'autre part, il devait

³²³ The World Health Organization Influenza Programme, WHO Influenza 67.1 Rev. 3, 1967. [Bibliothèque de l'OMS.] "The main emphasis in the WHO Influenza Programme is on the rapid collection and dissemination of epidemiological information and on the rapid isolation of strains in national laboratories and their speedy final characterization in the international influenza centres, particularly at the beginning of epidemics. It is also important in the interpandemic periods that regular serological surveys should be made by national laboratories to supplement the information obtained from epidemiological observations. The results of such surveys when reported to WHO provide further means of obtaining an understanding of the world behaviour of the disease."

³²⁴ C. COCKBURN aux Centres nationaux de la grippe, 5 avril 1971, *Archives de l'OMS*, I 2 286/5. "The aims of the WHO Influenza Programme are to promote systematic collection of data on the epidemiology of influenza, to provide accurate analysis of antigenic changes within the influenza A and B viruses, and to correlate such antigenic changes with epidemiological events. The knowledge gained through these observations serves as a basis for the formulation of influenza vaccines."

³²⁵ P. BRES, Chef VIR OMS, à L. BERNARD, ADG OMS, Mémoire, Réunion annuelle sur la composition des vaccins contre la grippe, 31 octobre 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 j3. "The most important objective of the WHO influenza surveillance system is to rapidly make available to vaccine producers the strains of influenza virus A and influenza virus B, which have become predominant."

fournir des renseignements sur le comportement épidémiologique des souches de virus qui se répandaient, dont la connaissance était essentielle pour évaluer l'importance et constituer la base des recommandations annuelles de l'OMS pour la composition du vaccin contre la grippe³²⁶.

En 1987, le directeur de la Division des maladies transmissibles de l'OMS, G. Torrigiani, justifiait la permanence du programme pour la surveillance de la grippe à l'OMS, malgré la crise budgétaire qui traversait cette institution, en mettant en avant le rôle du programme dans prévention par vaccination des décès générés par la grippe :

La menace potentielle de la grippe se reflète dans le fait que l'OMS a maintenu son programme sur la grippe en dépit de d'autres demandes pressantes. Le but ultime de ce programme est de prévenir les décès dus à la grippe. Le principal objectif du programme de surveillance de la grippe de l'OMS est donc de détecter, le plus tôt possible, les changements dans les virus qui pourraient influencer sur l'efficacité du vaccin, d'où l'importance de la reconnaissance des centres nationaux de la grippe de l'OMS³²⁷.

L'OMS et les Centres collaborateurs : deux objectifs

Même si la coordination de la grippe au siège de l'OMS à Genève et les centres collaborateurs (Londres et Atlanta) ont travaillé dans un but commun, à savoir, la surveillance des virus grippaux afin de disposer des souches pour la production des vaccins, cet objectif a été abordé de manière différente en fonction de la particularité de chacune de ces acteurs.

Pour le programme de la grippe de l'OMS, l'obtention rapide des souches en circulation nécessaires pour garantir la production d'un vaccin est devenue l'objectif majeur. La surveillance des variations virales et les recherches sur le virus devaient conduire à la production de vaccins efficaces contre la grippe. L'OMS a assuré cette mission de santé publique de deux manières. D'une part, par le soutien aux laboratoires nationaux (envoi

³²⁶ The World Health Organization Influenza Programme, VIR/78.7, 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³²⁷ G. TORRIGIANI, Director Division of Communicable Diseases, à M. TOBIAS, Virology Section, NIH, Nouvelle Zealand, 22 février 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5 (J 1-12). "The potential threat of influenza is reflected in the fact that WHO is maintaining its programme on influenza in spite of many other pressing demands. The ultimate purpose of this programme is to prevent deaths from influenza. Vaccination remains the most cost-effective means of preventing influenza". The main thrust (power) of the WHO influenza surveillance programme is therefore to detect, as early as possible, changes in the viruses which could influence the efficacy of the vaccine, hence the importance of the WHO recognized National Influenza Centres."

annuel des réactifs) afin de garantir qu'une quantité importante des souches soit mise opportunément à disposition des centres collaborateurs. D'autre part, par la participation de l'OMS dans la régulation du vaccin antigrippal destinée à l'orientation des autorités nationales de contrôle de médicaments et des fabricants des vaccins.

Les centres collaborateurs (Internationaux), en tant que centres de référence de la grippe de l'OMS, étaient responsables de la caractérisation des souches envoyées par les centres nationaux, de la préparation des réactifs et de la détermination de la composition antigénique du vaccin. Ils participaient éventuellement au développement des nouveaux vaccins et à la réalisation des essais cliniques des vaccins contre la grippe.

Le travail de ces laboratoires ne se limitait pas aux fonctions de surveillance et de contrôle de la grippe³²⁸. La recherche fondamentale sur les virus de la grippe a constitué une partie très importante de leurs activités, sinon la partie essentielle³²⁹. Autrement dit, ces laboratoires se définissaient comme des unités de recherche en virologie, dont une partie seulement de leurs responsabilités concernait les fonctions des centres de référence de l'OMS³³⁰. Les rapports annuels envoyés par ces deux centres à l'OMS montrent l'ampleur et l'importance de la recherche fondamentale sur les virus de la grippe dans leurs activités.

³²⁸ « La tâche principale était de suivre la grippe, de savoir ce qui se passe dans le monde et d'être en mesure de savoir quand il était nécessaire de changer la composition du vaccin ou quand un changement dans les réactifs pour le diagnostic était requise ». *Oral History*, entretien avec Sir John Skehel, enregistrée et éditée par S. SCHLESINGER, 30 juin, 1999, <http://virologyhistory.wustl.edu/skehel.htm>. Consulté le 9 septembre 2013.

³²⁹ Les anglais étaient fiers de leur recherche fondamentale : [...] the past history had shown that affairs of the WIC had prospered at Mill Hill largely because it was embedded in a first class virology unit and so benefited from being in the forefront of fundamental work on influenza (and immunology). S. OWEN, MRC, à Cockburn, WHO, 8 juillet 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

³³⁰ La Division des virus du National Institute for Medical Research au MRC, à Mill Hill, Londres et l'Unité des virus respiratoires, dans la Section de virologie du CDC, à Atlanta.

2.2 LA GLOBALISATION DU SYSTEME DE SURVEILLANCE DE LA GRIPPE

2.2.1 L'EXTENSION DU PROGRAMME DE LA GRIPPE AUX PAYS EN DEVELOPPEMENT

La reconstruction de la globalisation progressive des centres nationaux de la grippe apprend que l'extension du réseau de surveillance de la grippe a connu deux phases de croissance accélérée³³¹. La première correspond aux années postérieures aux pandémies grippales de 1957 et 1968. En 1957, lors de l'explosion de la pandémie, le réseau comptait sur la participation de 57 centres nationaux. Entre la constitution du réseau de surveillance de la grippe en 1952 et la pandémie de 1957, trois nouveaux centres nationaux seulement ont été désignés. Au cours des neuf années qui séparent la pandémie de 1957 et celle de 1968, le nombre des centres est passé de 57 à 76. Cette accélération s'est focalisée particulièrement sur une période de quatre ans, à savoir de 1962 à 1966, lorsque le nombre des centres nationaux est passé de 59 à 75³³². Entre 1968 et 1975, le nombre des centres connaît aussi une croissance importante, puisqu'il augmente de 76 à 97. Au cours des années suivantes, le développement du réseau de surveillance a perdu de sa vitesse. Le second moment de croissance accélérée survient après la menace de grippe aviaire, à partir de 2002 et surtout à partir de 2007.

En dehors du constat de l'impact des pandémies grippales et la menace d'une pandémie potentielle dans l'accroissement du réseau de surveillance de la grippe, l'analyse des listes des centres nationaux établies par les fonctionnaires de l'OMS et présentée plus avant entend mettre en lumière les différents aspects du processus de globalisation du système de surveillance de la grippe. Depuis la mise en place du programme de la grippe, les fonctionnaires de l'OMS chargés de la coordination de ce programme avaient constitué des listes contenant des informations sur les centres nationaux et internationaux qui composaient le réseau de surveillance de la grippe. Ces listes ont pris en compte les six régions géographiques et administratives établies par l'OMS. Elles contiennent pour chaque centre national des informations concernant les régions de l'OMS et les pays où les centres étaient

³³¹ Voir en annexe les tableaux 29 portant sur l'extension du réseau de laboratoires pour la surveillance de la grippe.

³³² The World Health Organization Influenza Programme, WHO/Influenza/1 Rev. 2, 1962, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5. M. CANDAU, Virus Reference Centres, 12 janvier 1966, *Archives de l'OMS*, Influenza, I 2/286/5.

situés ainsi que l'adresse du laboratoire correspondant à chaque centre national. Occasionnellement les listes mentionnent le nom des directeurs des laboratoires.

Les listes officielles des centres nationaux de la grippe ont servi à des fins scientifiques et en santé publique dès lors qu'elles ont été utilisées pour faciliter la communication et la circulation (souches, réactifs, connaissances, informations épidémiologiques) entre les diverses composantes du système de surveillance de la grippe. Mais ces listes pouvaient être aussi utilisées comme un outil de contrôle. Elles ont permis, au fur et à mesure que le réseau devenait global, de suivre la fréquence ainsi que l'absence des échanges des informations et des isolats entre les centres nationaux et les centres internationaux. Grâce à ces listes, il a été possible de constater que certains centres nationaux officiellement désignés n'envoyaient ni informations à l'OMS ni souches aux centres internationaux.

Des acteurs externes au programme de la grippe ont montré à plusieurs reprises l'intérêt de telles listes. Les laboratoires pharmaceutiques producteurs des vaccins ou des réactifs ont demandé à l'OMS l'envoi des listes afin de prendre contact avec les directeurs des centres nationaux. Même si les lettres sollicitant les listes ne précisaient pas le motif particulier de l'intérêt porté au programme de la grippe, les laboratoires pharmaceutiques étaient intéressés soit par la vente des réactifs soit par un contact avec les directeurs des laboratoires qui pourraient jouer, entre autres, le rôle d'experts pour des essais cliniques³³³.

Les listes révèlent aussi la configuration à la fois géographique (nombre de centres nationaux pour chaque région de l'OMS) et géopolitique du processus de globalisation du programme de la grippe. La comparaison des listes composées à différents moments montre non seulement de façon détaillée comment le réseau de la grippe s'est étendu, la présence ou l'absence des centres selon les régions mais aussi la croissance rapide du nombre des centres dans certaines régions, à des moments précis. Ces listes permettent enfin de constater que plusieurs laboratoires ont abandonné le programme de la grippe quelques années après leur désignation comme centres nationaux.

³³³ Les relations entre le programme de la grippe et l'industrie pharmaceutique seront précisées dans la troisième partie.

La comparaison de trois listes, constituées en 1952, 1968, 1975³³⁴, proposée ci-dessous, doit servir de contexte pour l'analyse des divers problèmes concernant la globalisation du programme de la grippe qui seront traitées au cours des chapitres suivants.

La région africaine est, parmi les 6 régions qui composent l'OMS, la moins représentée au sein du programme de la grippe de l'OMS. Au cours de la période comprise entre 1952 et 1968, l'un des moments qui a connu la croissance la plus rapide du réseau OMS, deux nouveaux centres nationaux seulement ont été ajoutés à ceux qui étaient déjà désignés: celui du Sénégal et celui de la Tanzanie. En 1975, le centre de la Tanzanie n'est plus mentionné, mais trois nouveaux laboratoires situés en République Centre Africaine, au Kenya et en Ouganda ont été désignés comme centres de la grippe. Même si les informations sur le centre de la Tanzanie ne sont pas disponibles, on peut supposer que ce centre, comme d'autres laboratoires situés dans les pays en développement, a dû quitter le programme à cause de l'absence de ressources pour soutenir son fonctionnement.

Outre la région Africaine, deux autres régions, la Méditerranée orientale et l'Asie du sud est, se caractérisent par une croissance minimale entre 1952 et 1975. La région de la Méditerranée Orientale qui disposait en 1952 de deux centres nationaux, un en Egypte et l'autre en Israël, ne comptait en 1975 que la participation de nouveaux laboratoires, l'un au Liban et l'autre au Soudan. La région de l'Asie de l'Est a compté pendant des années seulement sur deux centres nationaux, tous les deux situés en Inde. Au cours de la période envisagée, seulement trois autres centres nationaux ont été désignés dans cette région. En raison du nombre réduit des centres nationaux, et notamment en raison de l'absence de la participation de la Chine au programme de la grippe jusqu'en 1978, cette région, si importante dans l'origine des nouvelles mutations du virus, était pauvrement surveillée. Divers efforts ont été entrepris après l'adhésion de la Chine à l'OMS en vue d'améliorer la surveillance dans le pays et dans la région en général³³⁵.

La région des Amériques connaît une croissance discrète au cours de cette période, passant de 17 à 20 centres, mais une augmentation importante des pays participants au programme de la grippe, qui passent de 8 à 14. Cette différence s'explique par la diminution des centres

³³⁴ Sur la distribution des centres de la grippe dans les régions de l'OMS voir en annexe tableaux 30 à 33.

³³⁵ Ces efforts seront détaillés à la fin de cette deuxième partie dans un chapitre sur le plan du CDC d'Atlanta pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine.

nationaux situés dans un même pays et la désignation de nouveaux centres localisés dans divers autres pays. Cependant, la diminution du nombre des centres nationaux dans un pays déterminé ne doit pas toujours être associée à l'incapacité d'un laboratoire à exercer les responsabilités requises. La réduction du nombre des centres nationaux des Etats-Unis (de 8 à 4 entre 1952 et 1975) obéissait à la réforme administrative du programme de la grippe dans ce pays. Lorsqu'à partir de 1961, le CDC d'Atlanta est devenu le siège du Centre International pour les Amériques, les laboratoires du NIH, de l'Université de NY et du CDC de Montgomery qui appartenaient depuis 1952 au réseau et qui avaient collaboré à l'administration du programme de la grippe aux Etats-Unis, n'y participèrent plus en tant que centres nationaux, car ils étaient remplacés par le CDC d'Atlanta. Seul le centre national situé à l'Université de Pittsburgh, dirigé par Jonas Salk quitta le programme de la grippe. L'intérêt de Salk se concentrait davantage sur le développement du vaccin grippal que sur la surveillance de la grippe.

Tandis que l'Amérique Centrale n'était pas représentée au sein du réseau (sauf par le Mexique si on considère que ce pays fait partie de cette région et non de l'Amérique du Nord), les îles Caraïbe comptaient en 1975 trois centres nationaux (Cuba, Trinidad et Tobago, Porto Rico, ce dernier toutefois en qualité d'état des Etats-Unis). L'Amérique du Sud y participait avec 10 centres, dont la moitié était concentrée sur deux pays seulement, 2 en Argentine et 3 au Brésil. Même si le regroupement des centres dans ces deux pays tient à l'infrastructure scientifique développée par les autorités nationales de santé publique, ils ont aussi bénéficié de l'impulsion britannique. Hélio Pereira, virologue d'origine brésilienne qui a dirigé le Centre mondial de la grippe de Londres entre 1962 et 1970, a réalisé des missions sous les auspices du British Council pour développer la virologie en Amérique du Sud, sans compter l'année sabbatique qu'il a passée au Brésil avant de devenir directeur du centre mondial. Les visites et la formation de Pereira se sont concentrées sur le Brésil, l'Argentine et l'Uruguay³³⁶.

La région européenne renferme, au cours de toute la période, la plupart des centres nationaux du programme de la grippe. Sur 27 centres nationaux existant en 1952, l'Europe en comptait 46 en 1975. Il est important de noter que le nombre des centres nationaux reconnus en République Fédérale d'Allemagne est passé de 4 en 1968 à 5 en 1975. Ainsi, l'Allemagne est-elle devenue le pays européen comprenant le nombre le plus élevé de centres nationaux.

³³⁶ H. PEREIRA, NIMR, Virus Unit, Report to the British Council on a South American Tour, November to January 1971, *Archives du MRC*, NIMR, FLU-PFS, PF.41 634/7.

Néanmoins, les informations disponibles dans les archives de l’OMS permettent de constater que les échanges entre les scientifiques allemands, les fonctionnaires de l’OMS et les directeurs des centres internationaux étaient peu abondants et que les scientifiques allemands n’étaient pas invités aux comités d’experts. Faut-il l’interpréter comme une marginalisation de l’Allemagne dans le domaine scientifique et de la santé publique, similaire à celle qu’elle avait subie pour la standardisation biologique des médicaments après la Première guerre mondiale³³⁷?

Après l’Europe, le Pacifique Occidental est la région qui a connu la croissance la plus significative au cours de la période indiquée, passant de 3 centres en 1952 à 15 en 1975. Néanmoins, certains laboratoires de la région ont rencontré des problèmes non négligeables, tel le centre des Philippines qui a dû quitter le programme de la grippe par manque de ressources. A partir de 1968, en l’absence de la Chine, le centre national de Hong Kong a servi de sentinelle pour suivre les variations antigéniques qui se produisaient en Chine continentale, grâce à la proximité des deux régions et à la communication permanente existant entre elle. Le laboratoire de virologie du gouvernement (Government Virus Laboratory) de Hong Kong avait maintenu une collaboration fructueuse depuis quelques années avec le Centre mondial de la grippe de Londres. Ce laboratoire, dirigé par W. Chang, menait aussi des travaux épidémiologiques et de diagnostic sur un large éventail de maladies virales³³⁸.

Les stratégies pour la désignation des centres nationaux dans les pays en développement

La désignation des premiers centres nationaux de la grippe dans les pays en développement a profité des installations créées au cours de la colonisation anglaise, dont les laboratoires de Hong Kong, de l’Afrique du Sud et les centres proposés par le British Colonial Office constituent des exemples. L’expansion du réseau de surveillance dans les pays en développement a profité également de l’existence des laboratoires en virologie établis par le réseau des Instituts Pasteur d’Outre-mer. Néanmoins, ce processus impliquait l’utilisation

³³⁷ Sur le rôle de l’Allemagne dans la standardisation biologique des vaccins avant la première guerre mondiale voir: A. HÜNTELMANN, The dynamics of Wertbestimmung, *Science in context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 229-52.

³³⁸ H. PEREIRA, NIMR, Virus Unit, à P. MEDAWAR, NIMR, Report of a Tour to Far Eastern Countries Undertaken Under the Sponsorship of the British Council, including visits to Saigon, Hong Kong and Japan, 22 November 1966, *Archives du MRC*, NIMR, FLU-PFS, PF.41 634/7.

d'autres stratégies pour repérer les laboratoires qui étaient en mesure de devenir centres nationaux de la grippe. Les principales stratégies mises en œuvre par les fonctionnaires de l'OMS concernaient en particulier les visites des experts en virologie, appartenant ou non au programme de la grippe, dans les laboratoires susceptibles de devenir centre national, afin de vérifier l'état du matériel et du personnel disposant de la formation requise pour la recherche sur la grippe. L'OMS a profité aussi des recommandations adressées au programme de la grippe, formulées par des experts qui avaient déjà établi des relations de coopération avec certains laboratoires ou dont le personnel avait reçu une formation dans leur laboratoire. La désignation des Instituts Pasteur d'Outre-mer comme centres nationaux de la grippe a profité d'une double stratégie, d'une part la capacité établie dans ces laboratoires par l'Institut Pasteur de Paris, d'autre part les recommandations des virologues qui avaient noué des contacts avec ces laboratoires.

Une deuxième stratégie employée par l'OMS pour la désignation des centres nationaux dans les pays en développement consistait à améliorer les conditions des laboratoires qui travaillaient déjà à la surveillance de la grippe mais qui ne réunissaient encore toutes les conditions pour appartenir au réseau OMS. Si les laboratoires visités ou recommandés n'étaient pas prêts à devenir centre national mais si leurs directeurs manifestaient le désir de collaborer avec le réseau de surveillance de la grippe, l'OMS envoyait des réactifs pour faciliter la pratique des techniques d'isolation des virus et de diagnostic de la maladie, en attendant que les conditions soient remplies en totalité pour leur désignation. Deux exemples illustrent cette stratégie.

Geoffrey Schild, le directeur du Centre collaborateur de Londres, avait reçu la visite du chef du laboratoire de l'Ecole de santé publique de Téhéran, ce dernier ayant exprimé son désir de devenir centre national de la grippe. Schild ne connaissait pas les capacités du laboratoire de Téhéran, mais il signala à l'OMS la pertinence de la désignation de ce laboratoire. La recommandation de Schild était basée sur un double intérêt. D'une part, le Centre mondial de la grippe recevait très peu de rapports sur l'isolement du virus en Méditerranée orientale, d'autre part le Centre mondial avait perçu un virus influenza A de l'Iran lors de l'épidémie de 1968 et même au début de l'année. Afin d'améliorer les conditions pour la surveillance de la grippe à Téhéran, Schild demanda à l'OMS de leur envoyer un kit de réactifs³³⁹.

³³⁹ G. SCHILD à C. COCKBURN, 2 octobre 1974, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

Dans le cas de la désignation possible du centre national de l'Albanie, R. Netter, directeur du laboratoire national de santé de Paris, avait constaté, lors de sa visite à Tirana que l'Institut d'épidémiologie et d'hygiène était en mesure de pratiquer l'isolation des virus et le diagnostic sérologique mais que par contre, le personnel du laboratoire rencontrait des problèmes pour transmettre les isolats, car le transport aérien local était très défectueux et la glace sèche (nécessaire pour la lyophilisation des souches) ne se fabriquait pas dans le pays. Comme il avait été constaté que ce laboratoire n'envoyait pas d'informations virologiques et épidémiologiques au Centre mondial de la grippe, Netter suggéra à l'OMS que la désignation de cette institution comme centre national de la grippe serait prématuré à ce stade³⁴⁰. Netter a proposé d'envoyer des réactifs et de maintenir des échanges avec des laboratoires déjà officialisés comme le centre de Londres ou les deux centres nationaux françaises de Paris et de Lyon³⁴¹.

Les centres nationaux de la grippe des Instituts d'Outre-mer

La proposition de l'OMS aux Instituts Pasteurs d'Outre-mer de devenir centres nationaux du programme de la grippe ainsi que la relation établie entre l'OMS et le British Colonial Office correspondent à un même but, celui de la construction d'un système de collaboration internationale pour la surveillance de la grippe. Néanmoins, le seul point de comparaison de la désignation des laboratoires de l'IP d'outre-mer et ceux du British Colonial Office, se limite au recours, aux institutions travaillant pour la santé publique, héritées de la colonisation européenne, pour se doter des centres nationaux de la grippe dans les pays en développement. La stratégie employée par l'OMS pour la désignation des premiers centres nationaux, en dehors des pays industrialisés (les centres suggérés par le Colonial Office) fut mise en œuvre au cours des années suivantes pour continuer l'extension du système de surveillance de la grippe). Deux différences essentielles caractérisent la manière dont les laboratoires attachés à ces deux institutions ont été désignés.

D'une part, en vertu des relations établies entre le l'OMS et le Medical Research Council lors de la mise en place du programme de la grippe, le recours de l'OMS au Colonial Office a été simultané, voire antérieur, aux invitations adressées aux laboratoires des pays développés à

³⁴⁰ Euro mémorandum à H. MAHLER, 22 décembre 1970, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁴¹ R. NETTER, Directeur Section Virologie, Laboratoire National de Santé, France au Dr HAJDERI, Institut d'épidémiologie et d'hygiène, Tirana, Albanie, 26 avril 1971, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

devenir des centres nationaux de la grippe. La nomination des centres dépendant du Colonial Medical Research appartenait exclusivement au contexte colonial. En revanche, la désignation des Instituts Pasteur d'Outre-mer comme centres nationaux de la grippe s'est déroulée sur une période de plus de vingt ans, soit entre 1952 et 1978. La chronologie de l'établissement des centres de la grippe dans les Instituts Pasteur d'Outre-mer correspond à un contexte plus hétéroclite, colonial pour certaines institutions, postcolonial pour d'autres. En outre, certains IP, reconnus comme centres nationaux, étaient situés dans des pays qui n'ont jamais été des colonies françaises.

D'autre part, la désignation des institutions coloniales britanniques comme centres nationaux est passée par l'intermédiation du Colonial Office et du Colonial Medical Research. La demande de l'OMS a été traitée d'institution à institution en vertu de la proximité de Payne avec le MRC. En revanche, la relation entre le programme de la grippe de l'OMS et l'Institut Pasteur de Paris n'a commencé qu'à partir de la désignation de son laboratoire de la grippe de cette institution comme premier centre national de la grippe en France en 1951. Dans le cas de la désignation des Instituts Pasteur d'Outre-mer, l'OMS n'a pas sollicité formellement l'aide de la coordination de ces institutions à l'Institut Pasteur de Paris pour repérer les laboratoires en mesure de collaborer avec le programme. Le choix des Instituts Pasteur d'Outre-mer a été suggéré par différents acteurs, notamment par des virologues travaillant dans le domaine de la grippe, qui étaient en relation avec ces institutions ou même par les directeurs des Instituts Pasteur qui voulaient devenir centre de la grippe³⁴².

Deux Instituts Pasteur Seulement ont été désignés comme centres de la grippe pendant la période coloniale, plus exactement à la fin de la colonisation française : l'Institut Pasteur de Brazzaville (République du Congo) nommé en 1955 ; l'Institut Pasteur de Dakar (Sénégal) reconnu en 1959. En conséquence, l'OMS a dû demander la désignation de ceux deux centres au gouvernement français. Tous les autres Instituts Pasteur d'Outre-mer ont été appelés à collaborer avec le programme de la grippe quand leurs pays respectifs étaient déjà indépendants. A ce deuxième groupe appartiennent les Instituts Pasteur de Bangui (République Centrafricaine) devenu centre national en 1968, suivi par celui de Yaoundé (Cameroun) en 1969 ; Antananarivo (Madagascar) en 1969 ; Alger (Algérie) en 1970 ; Saïgon

³⁴² Le tableau 34 présente une compilation des Instituts Pasteurs qui ont été désignés centres nationaux de la grippe de l'OMS.

(Vietnam) en 1973 ; Tunis (Tunisie) en 1975. Les Instituts Pasteur de Bangui³⁴³, d'Algérie³⁴⁴ et de Tunisie³⁴⁵ furent désignés en tant que centres nationaux de la grippe sur recommandation de René Sohier, un virologue français qui avait établi de bonnes relations avec l'OMS et qui fut directeur du Centre national de la grippe de Lyon et du Centre de référence pour les entérovirus de l'OMS³⁴⁶. Sohier conduisit aussi des missions en Afrique du Nord à la demande de l'OMS afin de connaître la situation des laboratoires qui y travaillaient en virologie. Il a également recommandé la désignation du centre national du Maroc³⁴⁷, situé à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V à Rabat ainsi que du deuxième centre national espagnol, le Laboratoire de virologie de l'Université de Barcelone³⁴⁸.

D'autres Instituts Pasteur ont pris directement contact avec les fonctionnaires du programme de la grippe de l'OMS. Le directeur de l'IP de Yaoundé a écrit à la Division de surveillance épidémiologique de l'OMS pour l'informer que son laboratoire, qui travaillait en particulier sur les arbovirus, avait prévu d'étendre ses activités à l'étude de la grippe afin de devenir un jour centre national. La Délégation générale des Instituts d'outre-mer envoya une lettre à cette institution indiquant que le service de virologie du laboratoire devait s'orienter vers l'étude de la grippe et adresser une demande de désignation comme centre national à l'OMS. Mais le directeur de ce laboratoire avait des doutes sur la pertinence de la procédure. Le laboratoire, pensait-il, devait commencer par introduire l'étude de la grippe (isolement des souches et sérologie) puis s'adresser à l'OMS, une fois les techniques maîtrisées. Ainsi l'OMS pourrait-elle suggérer au gouvernement camerounais de désigner le laboratoire comme centre national³⁴⁹. La proposition de ce fonctionnaire était, à l'évidence, plus en accord avec les politiques pour la désignation des centres nationaux de l'OMS, qui exigeaient un minimum d'expérience dans les techniques du diagnostic de la grippe et de l'isolation des virus comme condition préalable à toute collaboration du personnel avec la surveillance de la grippe.

³⁴³ C. COCKBURN au Directeur de l'IP Bangui, 25 septembre 1968, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁴⁴ R. SOHIER à C. COCKBURN, 19 janvier 1971, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁴⁵ P. BRÈS, Chief Medical Officer, WHO, à G. SCHILD, NIMR, 18 février 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. Le directeur de l'IP de Tunis avait été l'élève de Sohier dans son laboratoire à Lyon pendant deux ans.

³⁴⁶ Sohier a été chargé par le directeur du Laboratoire National de santé publique, à Paris, en tant que responsable du contrôle technique du vaccin grippal.

³⁴⁷ R. SOHIER au Directeur Bureau Régional de l'Europe, 7 février 1973, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁴⁸ C. COCKBURN au Laboratorio de Virología, Universidad de Barcelona, 10 juillet 1968, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁴⁹ M. HUET, Chef de Service, IP Cameroun, à P. DELON, Surveillance Epidémiologique, OMS, 4 juin 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

Dans le cas de l'IP de Madagascar, la demande pour la désignation de ce laboratoire comme centre national est venue du représentant de l'OMS dans ce pays. Néanmoins, le fonctionnaire médical de l'Unité des maladies à virus de l'OMS à Genève, qui avait reçu la demande, a suggéré au directeur de l'IP de Madagascar d'acquérir plus d'expérience dans les techniques de laboratoire et dans la manière de préparer les souches pour les envoyer aux centres internationaux avant de devenir centre national. A cette fin, l'OMS lui a envoyé des réactifs³⁵⁰.

La désignation du centre national du Vietnam a été conseillée par L. Chambon, sous directeur de l'IP de Paris qui coordonnait les IP d'Outre mer, à la demande du directeur de l'IP de Saigon, Nguyen Van Ai, qui avait manifesté son intérêt pour des activités de santé publique. Cette désignation était, d'après le directeur du laboratoire, le point de départ à la participation des Instituts Pasteur du Vietnam, du Cambodge et du Laos comme centres de référence de l'OMS, mais aussi à la recherche et à la production des produits biologiques³⁵¹. En 1966, une visite réalisée sous le parrainage du British Council par le directeur du Centre mondial de la grippe Helio Pereira, avait permis de constater que l'Institut Pasteur de Saigon, travaillant sous la direction du Dr Nguyen-Van-ai, était chargé des services de laboratoire de santé publique et de la préparation d'une variété de produits biologiques nécessaires au pays. Cependant, même si le laboratoire était bien équipé, il ne disposait pas du personnel suffisant³⁵².

D'autres l'Instituts Pasteur qui ont collaboré au programme de la grippe de l'OMS appartenaient à des pays qui n'avaient pas été des colonies françaises comme l'Institut Pasteur Hellénique d'Athènes (Grèce) désigné en 1978, devenu le deuxième centre national de la grippe en Grèce³⁵³, ou ils se trouvaient dans des départements français d'Outre-mer comme celui de la Guyane Française, devenu centre national en 1975. La situation l'IP de Guyane, en raison de ses relations privilégiées avec la Martinique et la Guadeloupe, devait permettre à ce

³⁵⁰ W. FERREIRA, Medical Officer Virus Diseases, à A. Mayoux, Directeur IP Madagascar, 24 juillet 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁵¹ L. CHAMBON, Sous Directeur IP Paris, au Dr SANSONNES, Conseiller Régional pour les laboratoires de santé publique, en copie à W. Ferreira, OMS. 8 janvier 1973, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁵² H. PEREIRA, NIMR, Virus Unit, à P. MEDAWAR, NIMR, Report of a Tour to Far Eastern Countries Undertaken Under the Sponsorship of the British Council, including visits to Saigon, Hong Kong and Japan, 22 novembre 1966, *Archives du MRC*, NIMR, FLU-PFS, PF.41 634/7.

³⁵³ F. ASSAD au professeur SERIE, IP Hellénique, 5 octobre 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

centre, selon son directeur, de devenir une sentinelle du réseau de surveillance de l’OMS dans la région³⁵⁴.

*Les difficultés des centres nationaux des pays en développement*³⁵⁵

L’analyse des listes des centres nationaux de la grippe a mis en lumière non seulement la concentration des centres nationaux dans les pays industrialisés mais également la difficulté rencontrée par certaines régions de l’OMS à se doter des laboratoires pour la surveillance de la grippe. Malgré le déséquilibre persistant en termes quantitatifs entre les différentes régions de l’OMS, la présence du programme de la grippe dans les pays en développement s’est renforcée au cours des années qui suivirent les pandémies grippales de 1957 et 1968. Les fonctionnaires de l’OMS et les experts qui coopéraient avec le programme de la grippe sont parvenus à repérer les laboratoires en virologie des pays en développement susceptibles d’intégrer le réseau de surveillance. Néanmoins, l’augmentation du nombre de centres nationaux n’a pas conduit à l’amélioration de la surveillance de la grippe attendue. La désignation d’un centre par son gouvernement et sa reconnaissance par l’OMS ne garantissaient pas, en elles mêmes, le bon fonctionnement d’un centre national. Les laboratoires des pays en développement devaient surmonter diverses difficultés pour remplir les fonctions indiquées dans les termes de référence. Les problèmes les plus communs des centres nationaux dans les pays en développement concernaient notamment leurs difficultés manifestes à se doter du matériel de laboratoire nécessaire, l’absence de soutien financier pour le fonctionnement du laboratoire ainsi que la pénurie de personnel qualifié et le besoin d’affecter le personnel disponible à des maladies jugées davantage prioritaires.

L’OMS organisait des ateliers de formation dans ces diverses régions afin de soutenir l’action des centres nationaux. Ces ateliers constituaient l’occasion de demander le matériel que ces centres nationaux ne pouvaient pas obtenir localement. F. Assad, en charge de la coordination du programme de la grippe, constata lors des ateliers organisés par les représentants régionaux qu’un certain nombre de centres avaient besoin de petits équipements, de produits chimiques et d’autres matériaux. Même si le prix de ces fournitures n’était pas élevé sur le

³⁵⁴ J. P. DIGOUTTE, Directeur IP Cayenne, à P. BRES, Service des Maladies à virus, OMS, 15 juillet 1974, *Archives de l’OMS*, I 2/286/5.

³⁵⁵ Sur l’évolution du réseau de surveillance de la grippe de l’OMS, entre 1957-1997 voir en annexe le tableau 35.

marché mondial, elles étaient difficiles à obtenir localement³⁵⁶. Assaad a informé les intéressés que même si l’OMS ne pouvait les aider que dans une mesure très limitée, les laboratoires nationaux devaient faire part de leurs besoins afin qu’ils soient connus et éventuellement satisfaits³⁵⁷. Un exemple de la volonté de coopération de l’OMS dans le soutien apporté aux centres nationaux, malgré les contraintes budgétaires, est fourni par la demande présentée par P. Brès, à la tête du programme de la grippe, au directeur d’un centre national, Claude Hannoun de l’Institut Pasteur de Paris, afin de constituer une liste actualisée du matériel nécessaire à l’étude de la grippe en laboratoire³⁵⁸.

Cette volonté d’aide a parfois été entravée par des problèmes budgétaires sérieux. Le programme de la grippe avait accordé au Laboratoire de Santé publique à Colindale, qui partageait les fonctions du Centre mondial de la grippe de Londres un fonds d’aide afin d’acquérir du petit matériel destiné aux centres que le demandaient, mais ce fonds n’avait pas été renouvelé régulièrement. Le Centre national de Madagascar demanda en urgence l’envoi de plaques pour le titrage de l’hémagglutinine et le typage des souches virales isolées afin d’éviter toute interruption dans son travail³⁵⁹. Cependant, la directrice du Laboratoire de Colindale rappela à l’OMS qu’il était nécessaire de financer le matériel que cette institution voulait envoyer aux centres nationaux. En effet, le fonds était épuisé et il était nécessaire que l’OMS accorde une autre provision avant d’envoyer les matériels demandés³⁶⁰.

Quelques exemples montrent la différence existant entre les centres trop aidés par l’OMS, mais qui ne présentaient pas de bons résultats, et d’autres centres travaillant malgré leurs conditions difficiles. Cockburn fut déçu d’apprendre que malgré le soutien économique accordé par l’OMS au centre national de Tchécoslovaquie au cours des 13 dernières années, ce laboratoire affirmait ne pas avoir le matériel adéquat. Lors de la dernière visite de Cockburn, 5 ans auparavant, le matériel lui avait paru suffisant. En outre, ce laboratoire qui jadis produisait des réactifs, se plaignait d’une pénurie. Malgré l’aide déjà accordée, Cockburn décida d’envoyer les réactifs requis³⁶¹. De son côté, le directeur du Centre national

³⁵⁶ F. ASSAAD aux Directeurs des Centres nationaux de la grippe, 12 mai 1977, *Archives de l’OMS*, I 2/181/14.

³⁵⁷ F. ASSAAD, Medical Officer Virus Diseases, Directors of WHO National Influenza Centres, 10 mars 1978, *Archives de l’OMS*, I 2/286/5.

³⁵⁸ C. HANNOUN à P. BRÈS, 30 octobre 1975, *Archives de l’OMS*, I 2/286/5.

³⁵⁹ P. COULANGES, directeur de l’IP de Madagascar, à F. ASSAAD, Maladies virales, OMS, 9 Mai 1985, *Archives de l’OMS*, I 2, 285/5.

³⁶⁰ M. PEREIRA, Public Health Laboratory, Colindale, London, à T. BEKTIMIROV, 30 mai 1985, *Archives de l’OMS*, I 2, 285/5.

³⁶¹ C. COCKBURN à G. SCHILD, 6 août 1974, *Archives de l’OMS*, I 2/286/2.

de Tunisie, fonctionnant à l'Institut Pasteur de Tunis, fit savoir à l'OMS que le laboratoire effectuait correctement le travail de surveillance malgré le manque de soutien en achetant les œufs embryonnés sur ses propres ressources. Cependant, le personnel de laboratoire ne pouvait plus envoyer les souches au Centre mondial de la grippe parce que l'appareil pour la lyophilisation était en panne et qu'il ne disposait pas des moyens financiers pour le réparer³⁶².

Les centres étaient aussi confrontés à d'autres difficultés qui ne concernaient pas la dotation du laboratoire ou le soutien économique, comme l'obtention des cas cliniques pour faire les prélèvements nécessaires à l'isolement du virus grippal. Ainsi, le directeur de l'Institut Pasteur de Dakar (Sénégal) Michel Barme, expliquait-il à l'OMS que dans les hôpitaux de ce pays toutes les maladies fébriles (paludisme, maladies respiratoires à virus, maladies par arbovirus ainsi que les maladies d'origine bactérienne) étaient traitées de la même manière sans que soient réalisés des diagnostics précis. Pour contrer cette situation, Barme et ses collaborateurs s'adressaient systématiquement au dispensaire de la Protection maternelle et infantile où ils trouvaient des sujets au tout début de la maladie, condition indispensable pour l'isolement des virus. Barme reconnaissait aussi l'impulsion donnée à l'étude des virus respiratoires à l'IP de Dakar par l'un des fonctionnaires de l'Unité des maladies à virus de l'OMS, W. Ferreira, qui avait envoyé des réactifs nécessaires à leur travail³⁶³.

Les fonctionnaires du programme de la grippe au siège de l'OMS à Genève s'appuyaient sur le travail de soutien dont les représentants de l'OMS dans les régions étaient responsables. Cependant, certains représentants régionaux se montraient plus diligents que d'autres. Alan Kendal, directeur du centre collaborateur du CDC d'Atlanta manifesta son intérêt pour une collaboration avec le bureau régional de l'OMS pour les Amériques pour la surveillance de la grippe. Les centres de cette région n'avaient pas envoyé des rapports sur l'isolement du virus grippal durant les dernières années. Afin de ralentir le recul la surveillance du virus de la grippe dans certains pays sud américains, Kendal proposa la mise en œuvre d'une initiative basée sur la formation de nouvelles approches scientifiques et la distribution de nouveaux réactifs³⁶⁴.

³⁶² A. BOUJNAH, Laboratoire de microbiologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, à Y. GHENDON, 30 octobre 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁶³ M. BARME, Directeur Centre national de la grippe, Institut Pasteur de Dakar, à COCKBURN, 27 octobre 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/442/2 (69-70). M. BARME, Institut Pasteur de Dakar, à COCKBURN, 6 décembre 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/442/2 (69-70).

³⁶⁴ A. KENDAL au PAHO, 14 octobre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3.

Le représentant de la région du Pacifique Occidental, R. Linder, envoya une circulaire aux directeurs des centres nationaux de la grippe de la région qui ne collaboraient pas régulièrement avec le programme de la grippe. Cette circulaire soulignait que le programme de surveillance de la grippe de l'OMS se fondait sur les rapports hebdomadaires transmis par les centres de la grippe à l'Unité des maladies à virus à Genève et sur les isolats de virus que ces centres envoyaient aux deux centres collaborateurs. Linder concluait que l'examen des rapports précédents avait montré que pendant plusieurs saisons de grippe, certains centres n'avaient pas envoyé d'informations régulières de nature virologique et épidémiologique. En conséquence, il demandait qu'une collaboration soit reprise à intervalles plus réguliers ou qu'en cas d'impossibilité, cela lui soit notifié³⁶⁵.

La réponse du directeur du centre national de Philippines, V. Basaca-Sevilla, à la circulaire de Linder, illustre la manière dont les laboratoires de virologie dans les pays en développement devaient affecter leur personnel disponible à des maladies plus urgentes que la grippe. Le personnel de ce laboratoire (5 professionnels y compris un médecin) avait reçu une formation à l'étranger. Mais lors de leur retour aux Philippines, ils rencontrèrent des problèmes pour appliquer ce qu'ils avaient appris sur la grippe, à cause de la dotation incomplète du laboratoire en matériel. Finalement, une partie du personnel fut affectée au diagnostic de la poliomyélite et l'autre au diagnostic de la rage. Le directeur affirmait avoir pris la meilleure décision possible en raison de la situation du laboratoire, mais il reconnaissait que cela ne lui permettait pas d'atteindre les objectifs prévus en qualité de centre national³⁶⁶.

Les représentants régionaux devaient soutenir le travail des laboratoires, mais l'aide n'arrivait pas dans tous les centres nationaux. Le directeur du centre national de Madagascar a assuré à l'OMS ne pas avoir reçu l'aide du représentant régional : « [...] nous n'avons jamais reçu un seul crédit pour nous aider dans nos actions de Santé Publique dans l'Océan Indien de la part de l'OMS. Le représentant local de l'OMS ne s'est jamais non plus intéressé à nos travaux bien qu'en ce qui concerne la virologie nous travaillons dans notre zone depuis 25 ans³⁶⁷ ». Il ajoutait que malgré les restrictions, le laboratoire examinait de 5 à 10 prélèvements par semaine.

³⁶⁵ R. LINDER, Regional Adviser in Communicable Diseases, WHO Regional Office Western Pacific to WHO National Influenza Centres, 28 avril 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁶⁶ V. BASACA-SEVILLA, Acting Director of Research and Laboratories, Philippines, à R. LINDER, Regional Adviser in Communicable Diseases, WHO Regional Office the Western Pacific, 2 mai 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁶⁷ P. COULANGES, IP Madagascar à F. ASSAD, 6 février 1985, *Archives de l'OMS*, I 2, 285/5.

L'expérience des pandémies grippales de 1957 et 1968 avait montré que l'Asie du sud était la région dans laquelle la surveillance de la grippe s'avérait la plus nécessaire, compte tenu du fait que le virus responsable de ces pandémies n'avait été isolé que lorsque la maladie s'était répandue de la Chine aux pays voisins. Néanmoins, la région ne pouvait compter que sur très peu de laboratoires et ceux déjà désignés éprouvaient des difficultés pour assurer leur fonctionnement.

L'OMS demanda l'aide des laboratoires pharmaceutiques pour soutenir la surveillance en Asie du Sud. Pour obtenir cette collaboration, G. Torrigiani souligna que l'un des principaux objectifs du programme de surveillance de la grippe de l'OMS était l'analyse de la structure antigénique des récents isolats de la grippe afin de recommander les souches pour la composition des vaccins lors de la prochaine saison épidémiologique. Mais, ajoutait-il, les institutions nationales responsables de l'isolement du virus de la grippe en Asie du sud, région où des nouvelles variantes antigéniques de grippe survenaient plus fréquemment, n'avaient pas les ressources suffisantes pour appuyer ce travail. En effet, la plupart de ces institutions ne possédaient pas l'équipement nécessaire, et dans de nombreux cas le personnel du laboratoire avait besoin d'une formation spécialisée pour améliorer les méthodes d'isolement et de caractérisation des isolats³⁶⁸.

L'aide accordée par l'OMS aux centres nationaux situés dans les pays en développement était conditionnée à la participation active de ces centres à la surveillance de la grippe. En 1990, le directeur du centre national de Madagascar (à l'époque les centres nationaux étaient appelés Institutions nationales pour la grippe) demanda à l'OMS \$1.200 pour acheter le matériel nécessaire au laboratoire. Cette somme lui fut allouée malgré la crise économique que traversait l'OMS à cette date, en raison de la participation active de son institution au programme de la grippe, notamment parce que le laboratoire était pratiquement le seul centre actif en Afrique (à l'exception du centre de Johannesburg)³⁶⁹. Cet exemple montre aussi que les listes des centres nationaux constituées par le programme de la grippe n'indiquaient que les centres désignés formellement par les gouvernements, mais que l'ensemble des centres

³⁶⁸ G. TORRIGIANI à une liste de fabricants du vaccin grippal (Smith Kline RIT, Behring, Université de Québec, Institut Armand-Frappier, Japan Association of Biological Manufacturers), 20 juillet 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3. Cette situation sera examinée à la fin de la deuxième partie à propos du plan du CDC d'Atlanta pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine.

³⁶⁹ Y. GHENDON MIM, à P. LAMBERT, WHO, 28 mars 1990, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5. Sur la crise budgétaire de l'OMS, voir dans cette même deuxième partie le chapitre sur l'amélioration de la surveillance de la grippe en Chine.

situés dans les pays en développement n'était pas en mesure de réaliser les activités de surveillance de la grippe stipulées dans les termes de référence rédigés par l'OMS. Malgré cette circonstance, les responsables du programme de la grippe poursuivirent leurs efforts pour étendre le réseau et augmenter la participation des pays en développement au programme de la grippe.

L'OMS et la surveillance de la grippe dans les pays en développement

C. Andrewes, dans le document « Un centre mondial de la grippe » de 1948, précisait que la formation assurée par le Centre mondial de la grippe de Londres, limitée en raison de l'espace réduit de ces installations, devait bénéficier au personnel des laboratoires des pays qui possédaient déjà des laboratoires en virologie. En conséquence, les stagiaires devaient être « des bactériologistes qualifiés, possédant de préférence une certaine expérience en recherches des virus. Dans ces conditions, un mois de stage devrait leur suffire pour acquérir la formation nécessaire³⁷⁰ ». En conséquence, en raison des ressources limitées dédiées à la formation dans les techniques de laboratoire, le centre mondial de la grippe n'avait pas la prétention d'attirer une participation massive.

L'extension de la collaboration internationale dans les pays en développement avait été proposée par le Comité d'experts de 1952. Les experts considéraient que l'accroissement du réseau était nécessaire afin de disposer d'informations épidémiologiques sur la grippe provenant des différentes régions du monde : « Il est, en outre, très souhaitable d'encourager et de faciliter l'étude de la grippe dans les pays peu évolués. Pour que l'on puisse dresser un tableau épidémiologique complet, il faut que l'on reçoive des renseignements de tous les points du monde »³⁷¹.

Néanmoins, en 1958, A. Payne, dans son rôle de coordinateur du programme de la grippe de l'OMS, avait exprimé son désaccord sur la mise en place des laboratoires pour l'étude des virus de la grippe dans les pays qui n'étaient pas encore en mesure de lutter contre les maladies infectieuses. Payne ne sous-estimait pas l'importance des épidémies grippales, et par conséquent le besoin d'une collaboration internationale, mais il reconnaissait que du *point de vue pratique* le personnel et les ressources techniques disponibles dans ces pays devaient

³⁷⁰ OMS, Un Centre international de la grippe, WHO.IC/197, *Archives de l'Institut Pasteur*, DUJ.D1, p. 7.

³⁷¹ OMS, Comité d'experts de la grippe. Premier rapport. *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

contribuer davantage à l'amélioration de la santé en se concentrant sur le contrôle des maladies bactériennes. Toutefois Payne admettait que la surveillance de la grippe avait des implications internationales. La pandémie de 1957 avait montré l'importance d'un système d'alerte précoce. Payne soulignait que même en tenant compte de l'insuffisance du système, certains pays avaient été en mesure de préparer et d'administrer des millions de doses du vaccin avant d'être atteints par la pandémie. Si le réseau avait compté sur la participation des laboratoires dans tous les pays et régions du monde, y compris la Chine continentale, les vaccins auraient été produits deux mois plus tôt et un nombre beaucoup plus important de personnes auraient été vaccinées avant l'arrivée de la maladie³⁷².

Deux problèmes différents en matière de santé publique étaient à la base des réflexions de Payne. Le premier prenait en compte les priorités de santé publique dans les pays en développement (concentrer leurs ressources limitées sur le contrôle des maladies bactériennes). Le deuxième soulignait l'importance d'une surveillance plus efficace (assurée par la participation de toutes les régions du monde) pour la santé publique internationale et plus précisément pour les pays en mesure de produire des vaccins qui bénéficieraient plus rapidement des nouvelles mutations du virus grippal. Au cours des années suivantes, la deuxième position, à savoir la globalisation du réseau, s'est imposée face aux intérêts des pays en développement. En effet, l'absence des centres nationaux de la grippe dans les pays en développement a été perçue comme une limitation de la surveillance internationale de la grippe qui devait être résolue.

Au milieu des années 1970, à l'occasion de l'ouverture d'une réunion internationale portant sur les pandémies grippales et sur la production des vaccins, C. Cockburn, en qualité de directeur de la Division de maladies transmissibles de l'OMS et de coordinateur du programme de la grippe, affirmait que la prévention et le contrôle global de cette maladie rencontraient des limites³⁷³. En cas de pandémie, même si un vaccin efficace était disponible (ce qui n'était pas encore envisageable), la population de vastes régions du monde ne pourrait pas le recevoir en raison de la faiblesse de leur système de santé, encore à un stade embryonnaire. De cette manière, Cockburn attribuait les difficultés d'accès aux vaccins non

³⁷² A. PAYNE, Directeur de la Division des maladies transmissibles de l'OMS au Directeur régional du SEARO, Mémoire aux Centres de la grippe, 10 décembre 1958, *Archives de l'OMS*, I 2 286/5.

³⁷³ C. COCKBURN. Foreword. In SELBY P. (ed.). *Influenza: Virus, Vaccines, and Strategy*, Proceedings of a Working group on Pandemic Influenza. Rougemont, 26-28 janvier 1976, Sandoz Institute for Health and Socio-Economic Studies, Academic Press, 1976, pp. 7-9.

seulement aux problèmes de production et de distribution, mais aussi aux déficiences des systèmes de santé publique dans les pays en développement. Par contre, la pertinence de la participation des pays en développement au système de surveillance de la grippe non seulement n'était pas été mise en question dans cette réunion, mais elle a été renforcée. Marguerite Pereira, codirectrice du Centre mondial de la grippe de Londres, insista sur l'importance d'une participation plus large des pays en matière d'isolement et d'identification des nouveaux virus de la grippe, compte tenu du fait que les changements antigéniques étaient imprévisibles: « Davantage de pays devraient être encouragés à participer car il y a encore de grandes zones du monde qui sont mal contrôlées. Il y a relativement peu de participation dans une grande partie de l'Afrique, de l'Asie et de l'Amérique du Sud »³⁷⁴.

Au cours des années 1980, la discussion sur la participation des pays en développement en tant que centres nationaux de la grippe fut reprise. Le directeur du Centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, Alain Kendal, signala que les programmes de l'OMS devaient prendre en compte les problèmes de santé des pays en développement, mais aussi les événements d'une nation ou d'une région, risquant d'affecter la promotion de la santé et les efforts pour contrôler les maladies à l'échelle internationale. En conséquence, Kendal affirmait que même si la grippe n'était pas une maladie prioritaire dans les pays en développement, la surveillance des souches grippales pour toutes les nations demeurait importante à titre de contribution à un problème de portée internationale³⁷⁵. Le raisonnement de Kendal était identique à celui de Payne : la surveillance globale de la grippe, coordonnée par l'OMS, devait primer sur les intérêts et les besoins des pays en développement. Michelle Aymard, directrice du centre national de la grippe de Lyon, tout en reconnaissant que la grippe était un problème de santé publique dans les pays industrialisés, soutenait que les pays en développement avaient des priorités plus urgentes. Aymard demanda à Y. Ghendon, alors coordonnateur du programme de la grippe, s'il avait l'intention d'obtenir une participation plus active de ces derniers pays au programme de l'OMS³⁷⁶.

Néanmoins, la désignation des centres de la grippe dans les pays en développement n'assurait pas un bon fonctionnement du système de surveillance. Au vu des problèmes rencontrés par

³⁷⁴ M. PEREIRA. Strain surveillance in man. In SELBY P. (ed.). *Influenza: virus, vaccines and strategy*. Proceedings of a working group on Pandemic influenza. 26-28 janvier, 1976, Rougemont, France, Sandoz Institute for Health and Socio-economic Studies, Academic Press, 1976, p. 31.

³⁷⁵ A. KENDAL, CDC, Atlanta, à Y. GHENDON, OMS, 18 mars 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

³⁷⁶ M. AYMARD, Laboratoire National de Santé, Université Claude Bernard, Lyon, à Y. GHENDON, 2 avril 1986, *Archives de l'OMS*, I 2 286/5.

ces pays pour remplir les obligations en tant que centres nationaux, Y. Ghendon consulta les directeurs des deux centres collaborateurs sur la performance et sur la distribution des centres nationaux des pays en développement. Alan Kendal du CDC d'Atlanta, croyait que l'un des problèmes essentiels du mauvais fonctionnement du système de surveillance était l'absence des ressources disponibles pour aider les laboratoires des pays en développement, tout en admirant la façon dont certains scientifiques de ces pays continuaient à travailler à la surveillance de la grippe dans des conditions misérables. Le deuxième problème concernait l'absence de suivi des ateliers de formation destinés au personnel de laboratoire de ces pays. L'OMS organisait des ateliers régionaux avec les pays en développement (même en Chine et en Inde), mais aucun suivi n'était proposé. Kendal jugeait que l'absence d'accompagnement de ces laboratoires contredisait l'objectif des ateliers et compromettait les efforts considérables de leurs organisateurs (notamment les directeurs des deux centres collaborateurs). Pour sa part, John Skehel du centre collaborateur de Londres, ne pensait opportun d'augmenter le nombre des centres nationaux, mais jugeait en revanche nécessaire d'inciter les centres nationaux à accorder plus d'attention à la grippe à des moments où l'incidence de la maladie était faible et l'argent disponible en baisse. Skehel suggérait même d'écrire aux centres nationaux au début de chaque saison pour encourager leur travail³⁷⁷.

Y. Ghendon partageait l'opinion de Kendal sur le fait que l'absence de soutien financier constituait le principal problème à l'amélioration de la surveillance de la grippe et d'autres virus respiratoires. Ghendon signalait en outre que le centre collaborateur au CDC à Atlanta (avec le soutien financier de l'OMS) était responsable de la production et de la distribution des réactifs aux centres de la grippe. Cependant, ces réactifs étaient envoyés même à de nombreux centres nationaux de la grippe qui ne prenaient pas une part active à la surveillance de la grippe. De manière similaire, le centre collaborateur de Londres expédiait des réactifs pour les virus respiratoires à de nombreux laboratoires dans le monde qui en retour n'envoyaient aucune information sur la façon dont ils étaient utilisés et sur résultats qu'ils obtenaient. Une grande partie du budget pourtant limité du programme de la grippe était investie dans la production et la distribution des réactifs. En dénonçant la distribution de ces réactifs aux centres qui ne participaient pas activement dans le programme, Ghendon rappelait les efforts effectués pour soutenir le travail des laboratoires des pays en développement, même si ces laboratoires ne collaboraient directement à la surveillance de la grippe.

³⁷⁷ J. SKEHEL à Y. GHENDON, 29 avril 1986, *Archives de l'OMS*, I2 286/5.

Les fonctionnaires de l'OMS chargés de la coordination du programme de la grippe ainsi que les directeurs des centres internationaux anglais et américain n'ignoraient pas que la grippe n'était pas une maladie prioritaire pour les pays en développement et que leurs ressources limitées devaient être employées à trouver des solutions aux problèmes de santé plus pressants. La participation des centres nationaux des pays en développement était perçue comme une collaboration à la surveillance internationale de la grippe. Mais compte tenu de l'absence des ressources et des technologies nécessaires à la production du vaccin grippal, cette collaboration ne serait pas récompensée par la vaccination de leurs populations contre les épidémies et les pandémies grippales. Les fonctionnaires de l'OMS et les directeurs des centres internationaux ne paraissaient pas être conscients de ce déséquilibre. Leurs objectifs se concentraient sur la mise en œuvre d'une surveillance, la plus étendue et la plus efficace possible, afin de mettre à disposition des laboratoires pharmaceutiques les souches pour la production des vaccins. Tandis que la surveillance de la grippe était perçue comme un problème de santé publique internationale, la production des vaccins était considérée comme relevant de la responsabilité et de la décision des systèmes nationaux de santé publique. Le rapport évaluant la pandémie de grippe de 1957 l'affirmait :

L'expérience de 1957 a montré que pratiquement aucun pays n'est pas en mesure de préparer en temps utile assez de vaccin pour en exporter après avoir couvert ses propres besoins essentiels. Les autorités sanitaires doivent donc se rendre compte que, si une nouvelle pandémie, d'un type peut-être plus grave, se produisait à l'avenir, elles ne pourraient guère compter que sur leurs propres ressources³⁷⁸.

2.2.2 LES ENJEUX DE GLOBALISATION DE LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE

L'analyse des difficultés éprouvées par les centres nationaux situés dans les pays en développement a montré que la globalisation du réseau de laboratoires pour surveillance de la grippe ne se traduisait pas nécessairement par une amélioration de la surveillance de cette maladie. Le système de surveillance de la grippe a expérimenté aussi des difficultés dans les pays industrialisés. En conséquence, l'augmentation du nombre des centres de la grippe n'assurait pas l'obtention régulière des nouvelles variantes du virus et des rapports confirmant l'évolution et le pouvoir pathogénique du virus. Par ailleurs, au fur et à mesure que le programme de la grippe s'est globalisé, les responsables du programme de la grippe, à l'OMS

³⁷⁸ OMS. Comité d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. Premier rapport. *Série des rapports techniques*, 1959, N. 170, p. 21.

et aux centres internationaux, ont pu constater qu'en général, la surveillance virologique (isolement des virus et diagnostic de la grippe en laboratoire) rencontrait beaucoup moins d'obstacles que la surveillance épidémiologique (collecte des données sur l'occurrence de la grippe). Cette distinction met en évidence que ces deux types de surveillance répondaient à deux logiques différentes, en raison des acteurs impliqués ainsi que de l'encadrement des acteurs par l'OMS. Les activités de surveillance menées par les laboratoires en virologie ont été plus facilement normalisées que celles assumées par les autorités nationales de santé publique qui variaient de pays à pays.

Le système de surveillance de la grippe a été conçu comme un programme basé essentiellement sur la surveillance virologique (isolation et caractérisation des nouvelles variantes du virus et diagnostic de la maladie) qui devait en plus être accompagnée par des informations épidémiologiques sur la grippe. L'utilisation par les laboratoires qui collaboraient à la surveillance de la grippe de techniques standardisées était essentielle pour assurer la comparaison des résultats. L'OMS, les directeurs des deux centres internationaux et les comités d'experts ont entrepris des actions visant la diffusion des techniques standardisées entre les laboratoires collaborateurs. Les documents officiels du programme de la grippe, les rapports des comités d'experts, la formation accordée par les centres internationaux et les ateliers régionaux garantissaient que les laboratoires pratiquaient des techniques identiques. La distribution périodique et gratuite des réactifs contribuait aussi à la standardisation de la surveillance au laboratoire.

La surveillance épidémiologique n'a pas fait l'objet d'un effort similaire de standardisation au moment de la mise en place du programme de la grippe ni au cours des années suivantes. D'une part, cette surveillance dépendait de la configuration particulière des systèmes nationaux de santé publique, responsables de la collecte et de la transmission des informations sur l'apparition de la grippe ; d'autre part, le programme de la grippe s'est limité à donner quelques suggestions sur la méthode de notification des épidémies grippales et à souligner, à plusieurs reprises, la nécessité de renforcer les relations entre les centres nationaux et les autorités nationales de santé publique. Les premiers documents du programme de la grippe illustrent déjà cette double configuration de la surveillance des virus de la grippe. Néanmoins, les inconvénients découlant de la difficulté, voire de l'impossibilité, de standardiser les pratiques de surveillance épidémiologique n'ont été saisis que plus tardivement. Les responsables du programme de la grippe ont pu constater que l'accroissement du réseau de

laboratoires, suite aux pandémies de 1957 et 1968, n'impliquait pas l'augmentation des rapports sur l'occurrence de la grippe ni l'obtention des renseignements comparables, compte tenu de la diversité de méthodes pour les produire.

Le présent chapitre a pour but d'analyser les difficultés qui se sont présentées à propos de la surveillance virologique et de la surveillance épidémiologique au fur et à mesure que le réseau de laboratoires pour la surveillance de la grippe a été globalisé. Dans le premier cas, l'extension du programme a été confrontée à l'absence d'une participation active de tous les centres nationaux et aux problèmes de communication entre les centres nationaux et les centres internationaux mais aussi à la distribution des informations recueillies par l'OMS ou par les centres internationaux vers les centres nationaux. Dans le deuxième cas, l'accroissement du nombre des pays participant à la surveillance de la grippe a mis en évidence l'hétérogénéité des renseignements fournis par les autorités nationales de santé publique ainsi que les difficultés rencontrées par l'OMS dans ses tentatives de standardiser la surveillance épidémiologique. La dernière partie montrera également des solutions alternatives pour l'amélioration de la surveillance épidémiologique de la grippe proposées par un groupe d'experts liés aux centres internationaux et nationaux de la grippe.

La participation active à la surveillance virologique de la grippe

Nous sommes certains que vous comprendrez notre souci de maintenir le bon fonctionnement du programme pour la surveillance internationale de la grippe, qui est si dépendante de la participation active de tous les centres nationaux de la grippe³⁷⁹.

Le fonctionnement efficace du programme de la grippe a été décrit comme la possibilité d'obtenir opportunément les nouvelles mutations du virus afin de les utiliser pour la production du vaccin. En conséquence, si les centres nationaux n'envoyaient pas régulièrement des rapports et des souches, voire s'ils ne les envoyaient jamais, la décision sur le choix des souches pour la production du vaccin était basée sur des informations très limitées. Après la mise en place du programme de la grippe, le bon fonctionnement du réseau s'est vu compromis par l'absence d'une participation active de la part des centres nationaux. Le ralentissement de la surveillance ne touchait seulement les pays en développement ; les laboratoires des pays industrialisés ont aussi été confrontés à diverses circonstances qui

³⁷⁹ T. BEKTIMIROV aux Centres nationaux de la grippe, 7 octobre 1982, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

empêchaient l'accomplissement de leurs fonctions. Cette réflexion sur les obstacles à la participation active des centres nationaux dans le réseau, ainsi que sur les divers types d'actions entreprises par l'OMS afin d'optimiser le système de surveillance de la grippe, présentée ci-après, a pour but de contribuer à élucider la complexité de la constitution d'un programme de santé publique fondé sur la collaboration internationale, dans laquelle le fonctionnement des laboratoires dépendait des ressources accordées par les autorités nationales de santé des pays respectifs.

Néanmoins, les difficultés financières éprouvées par les centres nationaux n'étaient responsables que d'une partie du dysfonctionnement du programme. La communication entre les fonctionnaires du programme de la grippe et les directeurs des centres internationaux avec les directeurs des centres nationaux posaient aussi des défis. Les listes officielles des centres nationaux distribuées par l'OMS ne correspondaient pas toujours à la réalité et parfois les fonctionnaires de cette institution envoyaient des informations sur le programme à des centres nationaux qui ne l'étaient plus ou qui ne l'avaient été jamais. Au début des années 1960, le chercheur australien responsable de l'adaptation des techniques de culture du virus de la grippe dans des œufs et l'un des premiers à avoir compris le changement antigénique majeur du virus grippal survenu lors de la pandémie de 1957, M. F. Burnet, a dû préciser à C. Cockburn que son laboratoire, le Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research de l'Université de Melbourne, n'avait jamais été un centre national de la grippe officiellement désigné. En outre, Burnet a ajouté que son laboratoire n'avait effectué aucun travail sur la grippe au cours des dernières quatre années³⁸⁰. Les centres nationaux devaient envoyer les souches et les informations épidémiologiques aux centres internationaux pour que ces derniers pratiquent leur caractérisation antigénique. Néanmoins, ces centres ne recevaient pas des informations épidémiologiques en temps opportun. L'Institut Robert Koch Institute de Berlin qui a écrit à Cockburn pour signaler que le Centre mondial de la grippe ne communiquait aucune information sur la récente épidémie en Angleterre et qu'en l'absence de ces informations, il n'était impossible de prendre une décision sur la souche à utiliser dans la production du vaccin grippal³⁸¹. Néanmoins, la communication entre les deux centres internationaux s'était énormément améliorée depuis que ces centres étaient sous la responsabilité des nouveaux directeurs. F. Davenport, qui avait remplacé T. Francis dans la

³⁸⁰ F. BURNET, Director of The Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, Department of Experimental Medicine, University of Melbourne, à C. COCKBURN, WHO Chief Medical Officer, Virus Diseases, Division of Communicable Diseases, 19 juillet 1961, *Archives de l'OMS*, I 2/ 286/1 (a).

³⁸¹ ROBERT KOCH INSTITUTE, Berlin, à C. COCKBURN, 20 juillet 1961, *Archives de l'OMS*, I 2/ 286/1 (a).

direction de la Commission de la grippe de l'armée américaine, reconnaissait qu'avec Cockburn, une très bonne communication s'était établie entre les directeurs des deux centres internationaux, Helio Pereira de Londres et Walter Dowdle d'Atlanta³⁸².

En 1961, C. Cockburn, qui coordonnait depuis deux ans le programme de la grippe, lança une enquête auprès des centres nationaux pour connaître les opinions de leurs directeurs de ces centres sur le programme de la grippe et sur divers aspects concernant le fonctionnement du programme³⁸³. L'enquête fut envoyée aux 59 centres nationaux désignés à ce moment-là. Seulement 44 laboratoires répondirent, 2 laboratoires affirmant ne plus être des centres nationaux. Au total, 42 laboratoires seulement ont répondu aux questions. Aucune explication n'a été donnée sur les 15 centres nationaux qui n'avaient pas répondu à la lettre de Cockburn. Sur les 42 laboratoires, 36 reconnaissent avoir régulièrement reçu des réactifs tandis que 3 laboratoires ne les avaient pas reçus la dernière saison et 3 ne les avaient jamais reçus. 27 laboratoires ont répondu affirmativement à la question sur l'utilisation des réactifs, mais 8 laboratoires disaient ne les avoir pas utilisés. 22 laboratoires désiraient que les réactifs soient envoyés de manière routinière, 14 préféraient que la distribution des réactifs se fasse sur demande et 6 ont proposé d'autres modalités (non décrites).

Sur la question concernant la collecte des informations par les centres nationaux, les laboratoires ont affirmé ne pas avoir rencontré de difficultés ni pour obtenir ni pour envoyer aux centres internationaux les souches isolées et des informations sur ces souches à l'OMS. Néanmoins, la collecte des informations épidémiologiques n'a pas été considérée comme facile. 2/3 des enquêtés obtenaient ces informations des autorités nationales de santé publique, mais plus de la moitié a déclaré avoir rencontré différents types de problèmes et affirmé que les laboratoires avaient rarement une image claire de la situation épidémiologique globale. Quelques centres ne recevaient pas le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, qui n'était pas envoyé par poste aérienne, et n'arrivait donc que très tard. Les centres ont demandé la distribution de davantage d'informations techniques. En outre, il a été proposé d'adopter un système de surveillance similaire à celui du CDC d'Atlanta.

³⁸² F. DAVENPORT, Director Commission on Influenza, Armed Forces Epidemiological Board, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, à C. COCKBURN, Chief Medical Officer Virus Diseases, Division of Communicable Diseases, 6 avril 1965, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁸³ C. COCKBURN, WHO Chief Medical Officer, Virus Diseases, Division of Communicable Diseases, à directors of WHO Influenza Centres, 13 novembre 1961, *Archives de l'OMS*, I 2/ 286/1 (a).

Cockburn a tiré comme conclusion que l'ensemble du système fonctionnait très bien et qu'il avait répondu aux attentes des directeurs des centres nationaux ayant pris part à l'enquête, même si les difficultés pour obtenir des informations épidémiologiques ne pouvaient pas être facilement être surmontées. A partir des réponses envoyées par les centres nationaux, Cockburn a mis en place les mesures suivantes: les réactifs seraient distribués de manière routinière ; le *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire* devait être envoyé par un moyen plus rapide ; la distribution des informations techniques devait être discutée avec d'autres unités de l'OMS ; le document officiel du programme devait être révisé et des copies seraient distribuées. Cinq ans après, Cockburn insistait dans un mémorandum adressé aux centres nationaux sur l'importance d'une collaboration étroite entre les centres nationaux, l'OMS et les centres internationaux. Néanmoins, il reconnaissait les difficultés techniques auxquelles les laboratoires étaient confrontés: le manque d'un nombre suffisant de spécimens, l'absence de données épidémiologiques, les difficultés techniques dans l'isolement de nouvelles souches de virus dont la croissance était souvent très lente³⁸⁴.

Au milieu des années 1980, alors que le réseau comptait 100 centres et que la répartition géographique était considérée par l'OMS comme assez bonne, la communication avec certains laboratoires était devenue très lente et irrégulière³⁸⁵. Par exemple, dans la région du Pacifique Occidental, aucune information épidémiologique ni des souches isolées n'ont été reçues pendant plusieurs saisons épidémiques par les centres nationaux au Japon (Tokyo), en Australie (New South Wales), en Malaisie (Kuala Lumpur), en Nouvelle Zélande (Auckland) et aux Philippines (Manille)³⁸⁶. Sur les trois centres reconnus en Nouvelle Zélande, seulement un laboratoire avait envoyé des rapports à l'OMS³⁸⁷. La coordination du programme de la grippe reconnut qu'il était nécessaire de renforcer les liens entre les centres nationaux et les centres internationaux et l'OMS, mais que la première étape était de mettre à jour les adresses des centres nationaux. En outre, l'OMS décida de conditionner l'envoi des réactifs à la participation active dans le programme de la grippe. Le CDC d'Atlanta continuait à produire les réactifs et à les distribuer, mais l'OMS demandait aux centres, avant d'envoyer les réactifs, de confirmer leur volonté de continuer activement en tant que centre de la grippe de

³⁸⁴ C. COCKBURN, aux Influenza Centres, Influenza Programme 1966, 27 novembre 1966, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2 J.2.

³⁸⁵ WHO National Institutions for Influenza, List of influenza centres, 22 mars 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁸⁶ R. LINDER, Regional Adviser in Communicable Diseases, WHO Regional Office Western Pacific to WHO National Influenza Centres, 28 avril 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁸⁷ F. ASSAD à Regional Director WPRO, National Influenza Centres New Zealand, 31 mars 1982, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

l'OMS. En 1987, lors de la consultation annuelle sur la composition des vaccins contre la grippe, les participants soulignèrent que les activités des institutions nationales dans plusieurs pays avaient diminué. Les directeurs des centres nationaux proposèrent alors d'envoyer une lettre aux ministères de la santé de certains pays, leur demandant de soutenir les activités des institutions nationales³⁸⁸.

La place prioritaire accordée à la grippe dans la santé publique, qui justifiait le financement de la recherche et de la surveillance des virus grippaux, n'a pas fait l'unanimité des autorités nationales de santé. Même un pays comme les Pays Bas, qui a pris l'initiative de la création du programme de la grippe à la Commission intérimaire de l'OMS, refusa le financement d'un deuxième centre national. En 1985, le directeur du centre national situé au Département de Virologie de l'Université Erasmus, à Rotterdam, écrivait à l'OMS pour l'informer des difficultés qui menaçaient la poursuite de la surveillance de la grippe par ce laboratoire. Le soutien financier accordé par le gouvernement néerlandais était en danger. Le gouvernement ne mettait pas en question la qualification scientifique du laboratoire, mais cette mesure faisait partie d'une réduction des dépenses pour la santé publique. N. Masurel ajoutait que le gouvernement ne comprenait pas l'importance de la recherche et de la surveillance de la grippe pour la santé publique. Une négociation avec le gouvernement était en cours³⁸⁹. Quelques mois après, la situation était critique mais le laboratoire déployait des efforts pour trouver d'autres moyens financiers qui leur permettraient de poursuivre le travail³⁹⁰. Un an plus tard, le centre bénéficia plus de l'aide publique utilisée pour payer une grande partie des salaires des techniciens du laboratoire. Cependant, la Faculté de médecine et l'Hôpital Universitaire acceptèrent de financer un tiers des salaires tandis le laboratoire cherchait des aides complémentaires extra-muros afin de continuer les travaux de recherche sur la grippe³⁹¹.

La spécificité de la surveillance épidémiologique de la grippe

Il existe pourtant, dans le cas de la grippe des raisons particulières de faire connaître très rapidement l'état de la situation épidémique (présence ou absence d'une authentique épidémie). Parmi ces raisons, quelques unes les plus importantes sont la nécessité d'adapter les vaccins à la variation du virus,

³⁸⁸ Y. GHENDON, Activities of National Influenza institutions, 26 avril 1987, *Archives de l'OMS*, I 2, 285/5.

³⁸⁹ N. MASUREL, National Influenza Centre, Rotterdam, à F. ASSAAD, WHO DCD, 19 juin 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁹⁰ N. MASUREL, National Influenza Centre, Rotterdam, à F. ASSAAD, WHO DCD, 20 septembre 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

³⁹¹ W. BEYER, WHO National Influenza Centre, Rotterdam, à F. ASSAAD, Director WHO DCD, WHO, 6 octobre 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

l'existence de médicaments spécifiques dont l'utilisation rationnelle est souhaitable et l'existence de raisons économiques en rapport avec les effets désastreux d'une forte épidémie sur une population non prévenue³⁹².

Avant d'aborder les difficultés rencontrées par le programme de la grippe pour régulariser et pour standardiser l'obtention des informations épidémiologiques sur cette maladie, qui sont essentielles afin de connaître l'incidence et la gravité des épidémies grippales, il est nécessaire d'apporter quelques précisions sur la spécificité de l'épidémiologie de la grippe. Les résultats obtenus en laboratoire sur l'émergence des nouvelles variantes du virus grippal suite à l'isolation et à la caractérisation des virus devaient être accompagnés par des informations sur l'occurrence de la grippe. Ces informations permettant de déterminer l'incidence et la gravité de la maladie, étaient nécessaires pour choisir les souches qui devraient intégrer la composition du vaccin. Compte tenu de la durée du processus de fabrication des vaccins, la promptitude mise pour obtenir des nouveaux isolats du virus et des renseignements sur l'évolution et sur la pathogénicité de ces souches était essentielle afin que les vaccins soient produits et distribués opportunément.

A la différence de l'épidémiologie d'autres maladies transmissibles, limitée aux rapports sur la morbidité et aux déclarations de la mortalité publiés régulièrement par l'OMS, l'épidémiologie de la grippe consistait plutôt à surveiller les nouvelles souches (en les isolant et en les caractérisant en laboratoire) et à retracer leur circulation le plus rapidement possible³⁹³. En outre, l'évolution du virus grippal ne pouvait être suivie que par des diagnostics confirmés en laboratoire. L'historien John Eyler attribue l'origine de cette conception de l'épidémiologie de la grippe à Thomas Francis. A partir de 1935, une fois connue l'étiologie virale de la grippe, Francis et ses collègues de la Fondation Rockefeller de New York se sont concentrés sur la mesure des anticorps humains aux virus de la grippe et non plus sur les rapports exposant la morbidité et la mortalité associées aux maladies grippales. Eyler montre que ces études provoquèrent un changement important dans la

³⁹² C. HANNOUN, Programme de Travail du Centre National de Référence de la Grippe France Nord année 1988, *Archives de l'IP*, HAN/07.

³⁹³ Sur la mise en œuvre des statistiques sanitaires et démographiques, préparées à partir des données fournies par les administrations nationales sanitaires, publiées par la Division d'Epidémiologie et de Statistiques sanitaires, l'OMS voir : OMS. Première Assemblée mondiale de la santé. 12.1.11. Statistiques sanitaires. A/PROG/60, Genève, 12 juillet 1948, pp. 1-5. OMS. Actes officielles. N. 7. Procès verbaux et documents de la cinquième session de la Commission intérimaire, Genève, 22 janvier au 7 février 1948, pp. 69-78. Sur l'histoire des statistiques sanitaires avant la mise en place de l'OMS voir : K. STOWMAN. World Health Statistics. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1949, Vol. 27, N. 2, pp. 179-187.

pratique de l'épidémiologie appliquée à la grippe, fondant ainsi ce que les chercheurs de la Rockefeller ont appelé « épidémiologie clinique »³⁹⁴.

Une conception similaire d'épidémiologie avait été développée, à partir de 1950, au CDC d'Atlanta, par Alexander Langmuir, créateur et directeur du Service d'intelligence épidémiologique (EIS Epidemiological Intelligence Service). Langmuir distinguait entre l'ancienne signification, stricte et limitée, de surveillance, dont l'utilisation en santé publique ne s'appliquait qu'aux personnes en contact avec des maladies transmissibles, et une conception élargie qui impliquait la collecte systématique des informations épidémiologiques, non seulement sur la morbidité et la mortalité, mais aussi des résultats de laboratoire. Le nouveau terme comprenait l'ensemble du système de collecte, d'évaluation et de diffusion des informations épidémiologiques pour le contrôle des maladies transmissibles³⁹⁵. Langmuir reconnaissait que le système de surveillance de la grippe de l'OMS, créé avant que le terme surveillance ne soit utilisé de manière plus étendue, pouvait être classé dans le cadre de la fonction élargie. Cependant, Langmuir ne prenait pas en compte les vaccins antigrippaux comme mesure de contrôle. La poliomyélite pouvait être contrôlée par vaccination car le virus de la polio ne mutait pas. En conséquence, la mise en œuvre d'une campagne de vaccination massive de grippe à la manière de la poliomyélite n'était pas concevable. Le contrôle définitif des maladies infectieuses était le seul moyen possible envisagé par Langmuir, la grippe et ses variations échappant à ce propos³⁹⁶.

La définition de surveillance épidémiologique proposée par A. Langmuir au CDC d'Atlanta avait été adoptée à l'OMS par l'épidémiologiste tchèque Karel Raška, directeur de la Division des maladies transmissibles de cette institution entre 1964 et 1970³⁹⁷. Raška reprenait la distinction entre l'ancienne conception de surveillance, fondée sur l'observation des sujets suspects de maladie ou d'infection et la nouvelle conception liée à l'étude systématique d'une maladie spécifique ou à la propagation des agents infectieux dans un pays. En 1964, le

³⁹⁴ J. EYLER. Influenza and the Remaking of Epidemiology. In T. GILES-VERNICK et S. CRADOCK (eds.). *Influenza and public health: learning from past pandemics*, London and Washington D. C., Earthscan, 2010, pp. 156-179.

³⁹⁵ A. LANGMUIR, Developing Concepts in Surveillance, *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, Vol. 43, No. 2, 1965, pp. 369-372.

³⁹⁶ A. LANGMUIR. Evolution of the Concept of Surveillance in the United States. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1971, Vol. 64, pp. 681-684.

³⁹⁷ Pour une analyse détaillée de la relation entre Raška et le CDC d'Atlanta (Langmuir et Henderson) voir : E. GOSELIN, *Constructing International Health: The Communicable Disease Center, Field Epidemiologists and the Politics of Foreign Assistance (1948-1972)*. Thèse, Université de McGill, 2011.

Directeur Général de l’OMS, Marcolino Candau, approuva la poursuite du développement de la surveillance des maladies transmissibles d’importance internationale et l’année suivante, la création d’une unité de surveillance épidémiologique à la Division des maladies transmissibles de l’OMS. Le programme d’éradication du paludisme constituait l’exemple par excellence de la surveillance mondiale des maladies transmissibles. Raška considérait le travail des laboratoires de référence de la grippe comme un autre exemple de surveillance à l’échelle mondiale. Cependant, il espérait que la recherche conduite par ces laboratoires puisse éclairer les raisons de l’échec en matière de contrôle et de prévention des épidémies de grippe. Raška affirmait que l’objectif à long terme de la surveillance de la grippe devait être la prévision de l’apparition d’une variante du virus capable de provoquer une épidémie, voire une pandémie, ainsi que la préparation des mesures efficaces pour prévenir ou limiter la propagation de la maladie³⁹⁸.

En 1968, l’Assemblée mondiale de la santé a discuté du concept de surveillance des maladies transmissibles développé les années précédentes. Les trois caractéristiques principales de la surveillance visaient: la collecte systématique des données pertinentes; la consolidation ordonnée et l’évaluation de ces données; la diffusion rapide des résultats à ceux qui avaient besoin de savoir, en particulier ceux qui étaient en situation de prendre des mesures³⁹⁹. La surveillance des virus de la grippe fut prise comme exemple afin de montrer que la surveillance pouvait donner des informations sur les changements dans la distribution et les propriétés des agents infectieux. Le système de surveillance de la grippe de l’OMS fut présenté comme un prédécesseur de la surveillance internationale dont quelques principes de base étaient appliqués mondialement, bien avant que le terme surveillance lui-même ne soit utilisé.

Cette conception de surveillance des maladies transmissibles fut recommandée aux Etats-membres de l’OMS en tant que condition préalable pour le contrôle efficace et pour la prévention des maladies transmissibles. Les rapports sur la morbidité et la déclaration de la mortalité étaient considérés comme des activités importantes de surveillance. Cependant, en raison de la faiblesse des services de santé dans les pays en développement et de la résistance des sciences médicales et des services de santé publique face aux statistiques démographiques

³⁹⁸ K. RASKA. National and international surveillance of communicable diseases. *WHO Chronicle*, 1966, Vol. 20, N. 9, pp. 315-21.

³⁹⁹ WHO. Report of the Technical Discussion at the Twenty-First World Health Assembly. National and Global Surveillance of Communicable Diseases, A/21/Technical Discussions/5, 1968.

dans de nombreux pays développés, la mise en œuvre d'un programme de surveillance des maladies transmissibles pouvait être améliorée s'il était seulement basé sur les rapports sur la morbidité et sur la déclaration de la mortalité. Les résultats de laboratoire standardisés ont été considérés comme source de données fiables sur la morbidité des maladies transmissibles compte tenu de leur objectivité qui les rendait comparables et reproductibles. D'autres sources d'informations prises en compte par la surveillance épidémiologique ont été proposées aux Etats-membres⁴⁰⁰. En 1969, l'Assemblée mondiale de la santé a reconnu officiellement cette conception de surveillance épidémiologique en tant que base de l'épidémiologie moderne et l'a recommandée à tous ses États membres⁴⁰¹, une décision importante pour la standardisation de la surveillance épidémiologique de la grippe. Cependant, il est nécessaire de se demander si l'absence des méthodes standardisées pour la surveillance épidémiologique de la grippe avait été perçue comme un obstacle pour le déroulement du programme de la grippe. L'examen du parcours suivi par les discussions sur la surveillance épidémiologique à partir de la mise en place du programme de la grippe doit fournir une réponse à cette question.

La standardisation de la surveillance épidémiologique

Le document fondateur du programme de la grippe, riche en descriptions sur les techniques de laboratoire, apporte très peu de précisions sur la manière de recueillir les informations sur l'occurrence de la grippe. Le document insiste sur trois conditions que devaient remplir les observateurs. Ils devaient avoir : une relation étroite avec les organismes de santé publique d'un pays ; l'accès aux renseignements sur les manifestations épidémiologiques de la grippe dans leur pays ; la possibilité de confirmer le diagnostic de la maladie en laboratoire. Ce document précisait que l'apparition de la grippe dans un pays devait être notifiée au service de renseignements épidémiologiques de l'OMS par la voie officielle. Cependant, le document faisait savoir que les conditions de la notification de la maladie variaient de pays à pays, mais qu'en général l'augmentation du nombre des cas de grippe, par rapport au niveau annuel

⁴⁰⁰ K. RASKA. Epidemiological Surveillance with Particular Reference to the Use of Immunological Surveys. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1971, Vol. 64, pp. 684-668. En plus de rapports sur la morbidité et de la déclaration de la mortalité, les éléments proposés concernaient : des Rapports sur les épidémies; des enquêtes de laboratoire; des enquête sur les cas individuels; des enquêtes de terrain sur les épidémies; des enquêtes sur le réservoir animal et sur la distribution des vecteurs; des enquêtes sur les produits biologiques et l'utilisation des médicaments; des données démographiques et environnementaux.

⁴⁰¹ K. RASKA. Epidemiologic Surveillance in the Control of Infectious Disease. *Reviews of Infectious Diseases*, 1983, Vol. 5, N. 6, pp. 1112-1117.

normal, devait être communiqué immédiatement. Les épidémies localisées dans les écoles ou dans d'autres collectivités devaient être également notifiées⁴⁰².

Le premier Comité d'experts de la grippe a réfléchi aux méthodes de collecte et de diffusion des renseignements épidémiologiques concernant la grippe, tout en reconnaissant que l'obtention de ces informations relevait de la responsabilité des autorités nationales de santé. Sur la notification de la grippe, le comité a indiqué que la méthode habituelle de déclaration des cas individuels, qui convenait pour d'autres maladies comme la fièvre typhoïde, ne suffisait pas pour la grippe. En effet, beaucoup de cas échappaient à l'attention des médecins puisqu'ils n'étaient pas notifiés ou que les médecins ne les déclaraient pas individuellement quand ils étaient surchargés de travail. En outre, dans de nombreux pays la grippe n'était pas soumise à déclaration ; dans d'autres pays les cas de grippe n'étaient déclarés qu'en cas d'épidémie tandis que dans d'autres pays encore, chaque cas individuel devait être signalé. Le Comité croyait nécessaire d'établir un procédé permettant de déceler rapidement la fréquence excessive des cas de grippe ou des maladies grippales et de suivre rapidement l'évolution de l'épidémie. Le comité recommanda d'encourager les autorités nationales de santé à améliorer la collecte des informations:

Le Conseil a fait remarquer que les administrations sanitaires nationales devraient être informées plus rapidement et plus en détail, non seulement des types de virus en cause, mais aussi de l'évolution épidémiologique, des formes cliniques de la maladie, des taux de morbidité et de mortalité, avec indication des groupes d'âge spécifiquement touchés, et des toutes mesures administratives reconnues utiles. Il a été décidé que les administrations sanitaires nationales...seraient invitées à communiquer ces renseignements à l'OMS à Genève pour diffusion⁴⁰³.

L'évaluation de la pandémie de 1958, réalisée par le Comité d'experts en maladies virales, avait montré que le programme de la grippe, jadis conçu comme un projet de recherche épidémiologique était devenu un dispositif mondial pour la défense contre cette maladie et qu'en conséquence les laboratoires du système de surveillance devaient établir des rapports plus étroits avec les autorités nationales de santé publique.

⁴⁰² Nations Unies, OMS, Commission Intérimaire, *Un Centre international de la grippe*, WHO.IC/197, 28 juin 1948, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁴⁰³ OMS, Comité d'Experts de la grippe. Première session. 1952, *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64, p. 15.

En effet, d'une part, le centre de la grippe du pays considéré serait ainsi informé et pourrait procéder à l'étude des poussées épidémiques lointaines dont il n'aurait peut-être pas eu connaissance à temps sans cela ; d'autre part, le centre pourrait tenir les autorités sanitaires au courant de l'apparition des virus insolites ou d'épidémies en d'autres points du monde et leur dans d'autres régions du monde et leur indiquer les mesures techniques à prendre. Dans le système actuel, l'apparition de virus inhabituels est notifiée aux centres de la grippe et non pas directement aux autorités sanitaires, car il s'agit d'une information technique qui peut demander à être interprété. Il est recommandé de conserver cette méthode, à condition d'établir des rapports de travail bien définis entre les centres et les autorités sanitaires⁴⁰⁴.

Le comité avait remarqué que dans la grande majorité des pays, la déclaration de la grippe n'était pas obligatoire ou restait très incomplète. Cependant, l'essentiel n'était pas de dénombrer les cas, mais que les centres de la grippe puissent étudier et identifier le plus rapidement possible la nature des poussées épidémiques des voies respiratoires.

En 1961, l'enquête sur le fonctionnement du système de surveillance de la grippe, réalisée par C. Cockburn, montra que la difficulté pour l'obtention des informations épidémiologiques sur cette maladie constituait un obstacle difficile à surmonter:

A partir des réponses, il est raisonnable de conclure que dans l'ensemble le système fonctionne très bien et a répondu aux attentes des personnes concernées par sa mise en place et des directeurs des laboratoires qui ont pris part dans ce programme, même si la difficulté de l'obtention des informations épidémiologiques, qui a été mentionné par de nombreux administrateurs, ne peut pas être facilement surmontée⁴⁰⁵.

Pour répondre aux suggestions exprimées par les directeurs des centres nationaux, Cockburn a annoncé la publication d'une nouvelle révision du document du programme de la grippe. La version de 1962 proposait une manière de contourner la difficulté d'obtention des informations épidémiologiques. Le document précisait, comme toutes les versions antérieures, que l'apparition de la grippe dans un pays devait être notifiée par les administrations nationales à l'OMS et au bureau régional concerné de l'OMS. Néanmoins,

⁴⁰⁴ OMS, Comité d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. Stockholm, 15 August 1958. Premier rapport, *Série des Rapports Techniques*, 1959, Vol. 170, 11-p. 23.

⁴⁰⁵ C. COCKBURN, WHO Chief Medical Officer, Virus Diseases, Division of Communicable Diseases, aux directeurs des centres nationaux de la grippe, 13 novembre 1961, Archives de l'OMS, I 2/ 286/1 (a). "From the replies it is reasonable to conclude that on the whole the scheme works very well and has fulfilled the expectations of those concerned with setting it up and the directors of the laboratories which have taken part in it, though the difficulty about obtaining epidemiological information which was mentioned by many directors is one which cannot readily be overcome".

cette version demandait en outre aux centres nationaux d'envoyer des rapports contenant des informations cliniques et épidémiologiques à l'OMS. Le document précisait les éléments constitutifs des informations épidémiologiques requis dans ces rapports:

Les rapports doivent inclure le nom du laboratoire de déclaration, la date du rapport; la date approximative du début de l'épidémie; la durée appropriée de l'épidémie; l'estimation du nombre de cas et le type de virus responsable. Des notes sur la gravité, le nombre de décès, la distribution par âge des cas et sur si des communautés fermées ou semi-fermées ou la population en général sont touchés devraient dès que possible être inclus. Les rapports peuvent être envoyés sous la forme d'une lettre. Le premier rapport devrait être fait dès que l'éclosion se produit et les détails devraient être donnés dans les rapports ultérieurs quand ils deviennent disponibles⁴⁰⁶.

Cette pétition fut à l'origine des confusions et même des empiètements entre les autorités nationales de santé et les centres nationaux. Un exemple tiré du Centre national de la grippe de l'Institut Pasteur de Paris illustre cette situation. En mars 1962, le *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire* de l'OMS faisait savoir qu'une épidémie de grippe sévissait en France. Le Directeur général de la santé publique, A. Aujaleu, qui ignorait l'existence de cette épidémie, signala au Directeur de l'Institut Pasteur, J. Tréfoüël, que « seuls les gouvernements étaient habilités à communiquer officiellement à l'OMS les renseignements épidémiologiques qui concernent leur pays »⁴⁰⁷. Le Centre national a reconnu avoir envoyé les informations sur l'épidémie grippale au Centre mondial de la grippe de Londres et à l'OMS. En effet, pendant 10 ans, le centre national avait prévenu directement l'OMS lorsqu'une épidémie apparaissait⁴⁰⁸. La directrice du centre de la grippe, Geneviève Cateigne, a avoué au Directeur de l'Institut Pasteur qu'elle devait envoyer les renseignements épidémiologiques et cliniques à l'OMS, que ces deux conditions ont été exigées depuis le début de l'organisation du réseau des centres nationaux, mais que cet engagement a été renforcé par le document officiel dans la version de 1962 (document qu'elle a ajouté à sa lettre)⁴⁰⁹.

Dans le cas français, le rapprochement entre les autorités sanitaires et le centre national a été décidé par la Direction de la santé qui a exigé d'être régulièrement informée des résultats des recherches pratiquées par le centre national de la grippe. Dorénavant, le centre national devait

⁴⁰⁶ The World Health Organization Influenza Programme, WHO/Influenza/1 Rev. 2, 1962, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5 (J 1-12), p. 4.

⁴⁰⁷ A. AUJALEU, Directeur Général de la santé publique, à J. TREFOUËL, directeur IP, 23 mars 1962, *Archives de l'IP*, DIR.TRE.SAN 1.

⁴⁰⁸ G. CATEGINE à J. TREFOUËL, 27 mars 1962, *Archives de l'IP*, DIR.TRE.SAN 1.

⁴⁰⁹ G. CATEGINE à J. TREFOUËL, 29 mars 1962, *Archives de l'IP*, DIR.TRE.SAN 1.

adresser à la Direction de la santé publique des doubles des rapports envoyés à l’OMS⁴¹⁰. Cette mesure, qui donnait toute assurance pour que les autorités soient mieux informées des activités réalisées par le centre national de la grippe, n’était en fait pas suffisante pour améliorer la collecte des informations sur l’occurrence de la grippe. En effet, les informations recueillies par les directeurs régionaux de la santé publique constituaient la source des renseignements de la direction nationale de la santé. Cependant, pour être fiables, ces informations devaient être corroborées par le diagnostic en laboratoire, ce qui était peu probable en raison du nombre limité des laboratoires disponibles pour le diagnostic de la grippe. Au début des années 1960, en absence des laboratoires en virologie en mesure de réaliser le diagnostic sérologique de la grippe, l’Institut Pasteur agissait comme laboratoire de diagnostic de cette maladie pour les hôpitaux qui le demandaient⁴¹¹.

Les actions jusqu’alors proposées par le programme de la grippe en vue d’améliorer l’obtention des informations épidémiologiques sur cette maladie, à savoir, les précisions sur la déclaration des épidémies et les suggestions visant à renforcer les relations entre les autorités sanitaires nationales et les centres nationaux, n’étaient pas suffisantes pour normaliser l’obtention des informations épidémiologiques sur la grippe. Un groupe scientifique réuni à Genève en octobre 1967 a relevé la valeur de la collaboration entre les autorités nationales de santé publique et les centres de la grippe: « Il est évident que c’est dans les pays où existe une collaboration étroite entre les services de l’administration sanitaire nationale chargés de la grippe et le laboratoire national de la grippe que les rapports établis ont le plus de valeur⁴¹²». Le rapport de cette réunion a précisé la place et l’utilité des informations épidémiologiques dans le programme de la grippe : « Le but le plus important du programme est d’obtenir aussi précocement que possible des renseignements sur l’apparition de nouvelles variantes antigéniques et de déterminer s’ils représentent un risque d’épidémie ou de pandémie⁴¹³». Malgré les difficultés pour réunir les informations épidémiologiques, ce groupe d’experts a dressé un bilan optimiste sur le fonctionnement du système de surveillance selon lequel les contacts entre les autorités nationales, les centres internationaux et l’OMS s’étaient notablement améliorés, permettant ainsi d’obtenir plus de renseignements que dans le passé.

⁴¹⁰ A. AUJALEU, Directeur Général de la santé publique, à J. TREFOUËL, directeur IP, 17 décembre 1962, *Archives de l’IP*, DIR.TRE.SAN 1.

⁴¹¹ MONIQUE THIBON, Communication personnelle 27 octobre 2011. M. Thibon a travaillé dans le centre national de la grippe de l’IP depuis 1957.

⁴¹² OMS. Les virus des voies respiratoires. Rapport d’un groupe scientifique de l’OMS. OMS, *Série de Rapports techniques*, 1969, N. 408, pp. 99-100.

⁴¹³ OMS. Les virus des voies respiratoires. Rapport d’un groupe scientifique de l’OMS. OMS, *Série de Rapports techniques*, 1969, N. 408, pp. 99-100.

Au cours de la saison grippale de 1966, 38 pays (sur les 55 possédant des centres nationaux) ont fourni des renseignements à l’OMS, contre seulement 23 en 1965, alors que la prévalence de la maladie avait diminué.

A partir de la pandémie de 1968, en vue l’obtenir plus de régularité dans les rapports et plus d’uniformité dans les informations reçues, l’OMS a commencé à distribuer aux centres nationaux des formulaires spéciaux pour l’élaboration des rapports hebdomadaires⁴¹⁴. Cette mesure, étant appliquée seulement aux centres nationaux, ne concernait pas les informations épidémiologiques envoyées par les voies officielles qui restaient hors de tout encadrement de la part de l’OMS. La première tentative de standardisation de la surveillance épidémiologique dans le programme de la grippe a été mise en œuvre suite au mandat de la 22^{ème} Assemblée mondiale de la santé. En 1969, une résolution de l’Assemblée mondiale de la santé a demandé aux Etats membres de notifier rapidement à l’OMS les cas de grippe (ainsi que pour le typhus, la fièvre récurrente à poux et la poliomyélite) et de rédiger des rapports contenant des renseignements sur l’origine et le type de la maladie, sur le nombre de cas et des décès⁴¹⁵. La déclaration obligatoire des maladies transmissibles (initialement pour le choléra, la peste et la fièvre jaune) obéissait au Règlement internationale de santé, signé par les pays membres lors de l’Assemblée mondiale de la santé de 1969 et qui entrerait en vigueur en janvier 1971⁴¹⁶. La déclaration obligatoire de la grippe par tous les Etats membres de l’OMS constituait un premier échelon dans la normalisation de l’obtention des informations épidémiologiques sur la grippe, mais il était nécessaire d’unifier les indices épidémiologiques utilisés par les divers pays.

Suite à la résolution WHA22.47 qui a rendu obligatoire la déclaration de la grippe, le Service d’épidémiologie et de quarantaine de la Division des maladies transmissibles de l’OMS a examiné les indices épidémiologiques de la grippe afin de définir les bases d’un programme international pour la surveillance épidémiologique de la grippe⁴¹⁷. Les informations sur l’occurrence de la grippe transmises à l’OMS par les administrations sanitaires nationales utilisaient un ou des plusieurs indices épidémiologiques parmi les suivants: l’absentéisme dû

⁴¹⁴ C. COCKBURN, Chief Medical Officer, Virus Diseases, OMS, aux directeurs des centres nationaux de la grippe, 25 septembre 1968, *Archives de l’OMS*, I 2/442/2 68 69.

⁴¹⁵ Résolution WHA22.47. Diseases under Surveillance: Louse-borne Typhus, Louse-borne Relapsing Fever, Viral Influenza, Paralytic Poliomyelitis. Fourteenth plenary meeting, Boston, 25 juillet 1969.

⁴¹⁶ OMS. *Règlement sanitaire international* (1969). Troisième édition, Genève, 1983.

⁴¹⁷ P. DELON à E. ROELSGAARD, Service de surveillance épidémiologique et quarantaine, Division des maladies transmissibles, Indices épidémiologiques de la grippe, Suggestions pour un Programme international, 8 septembre 1969, *Archives de l’OMS*, I 2/442/2 69 70.

aux affections respiratoires aiguës (travailleurs, écoles, universités, armée) ; les demandes d'admission dans les hôpitaux et les consultations externes des hôpitaux, des dispensaires et des médecins ; les demandes d'indemnité pour maladie ; la morbidité grippale ou la morbidité par affections respiratoires aiguës (lorsque la notification de cette morbidité était obligatoire) ; la mortalité grippale ou mortalité par affections respiratoires aiguës. Ces indices présentaient des causes d'erreurs qui obligeaient à faire ce que les auteurs du rapport appelaient une *interprétation narrative*. En effet, les demandes d'indemnité pour maladie ne concernaient qu'un nombre limité des pays. Les consultations des hôpitaux, des dispensaires et des médecins présentaient une couverture géographique insuffisante pour mettre en évidence certains foyers épidémiques. La morbidité par grippe ou par affections respiratoires aiguës était imprécise car elle faisait intervenir des affections respiratoires non grippales. La mortalité par grippe ou par affections respiratoires aiguës devait être interprétée avec prudence car elle était en relation avec la gravité de la maladie et avec l'âge lorsqu'il dépassait les 60 ans ou avec des facteurs étrangers à la grippe tel que le froid. Les statistiques de mortalité étaient obtenues avec un retard variable suivant les pays. L'absentéisme par grippe ou par affections respiratoires concernait surtout les cas sérieux. Dans trois pays seulement (Etats-Unis, Royaume-Uni et Tchécoslovaquie⁴¹⁸) où il était considéré que la surveillance de la grippe était bien organisée, il a été possible de constater que le système était basé sur la combinaison de plusieurs indices suite à l'interprétation narrative de la part des services d'épidémiologie.

Ce rapport a mis en lumière la complexité de la normalisation de la surveillance épidémiologique. Il était difficile de recommander des indices standardisés qui pouvaient être utilisés par les différents pays sans avoir fait une enquête préalable sur les pratiques et les possibilités des administrations de santé. Il a été proposé d'envoyer aux 55 pays qui comptaient sur le travail des centres nationaux de la grippe une circulaire pour demander quels indices correspondaient le mieux aux méthodes de collecte des informations épidémiologiques sur la grippe dans chaque pays. Cette consultation était nécessaire afin de standardiser les indices pour la surveillance de la grippe. Cependant, les archives de l'OMS ne contiennent pas d'informations montrant la réalisation d'une telle enquête. L'analyse d'un

⁴¹⁸ La mention de la Tchécoslovaquie peut s'expliquer par le rôle de l'épidémiologiste tchèque Karel Raška, non seulement dans la direction de la Division des maladies transmissibles de l'OMS mais aussi par les contacts qu'il a établis avec des scientifiques occidentaux, malgré les limitations de la guerre froide, notamment avec l'Association internationale d'épidémiologie et l'amitié avec Alexander Langmuir et David Henderson du CDC d'Atlanta. Voir à ce sujet : W. HOLLAND et K. RASKA. The Development of Modern Epidemiology, The Role of IEA. *Central European Journal of Public Health*, 2010, Vol. 18, N. 1, pp. 57-60.

document publié dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* de l'OMS en 1971, en application du Règlement sanitaire international, qui entrerait cette année-là en vigueur, montre qu'il est peu probable qu'une telle enquête ait été réalisée en vue de construire un système national de surveillance de la grippe.

En 1971, l'OMS a publié dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* le *Guide technique pour l'établissement d'un système de surveillance de la grippe*. Ce guide avait pour but d'aider à recueillir des informations épidémiologiques sur la grippe de manière régulière et organisée⁴¹⁹. L'OMS a reconnu clairement les limitations de la surveillance épidémiologique de la grippe : « ... si les aspects liés aux activités de laboratoire ont fonctionné depuis le début d'une manière satisfaisante, ses aspects épidémiologiques sont encore en voie de développement⁴²⁰ ». Le document a aussi admis que quelques pays seulement possédaient des systèmes de notification qui, en coopération avec les laboratoires, fournissaient des renseignements sur l'incidence et sur la gravité de la grippe. La guide a demandé à toutes les administrations sanitaires nationales d'étudier les méthodes les plus appropriées pour instituer un système national de surveillance de la grippe. Ces méthodes devaient utiliser des indices épidémiologiques convenablement choisis, à côté des données fournies par le laboratoire.

Le guide technique a précisé que les notifications des cas de grippe n'avaient de valeur que si elles étaient corroborées par des examens en laboratoire, mais qu'un petit nombre de diagnostics corroborés par le laboratoire était suffisant pour établir l'étiologie de la maladie. Même si les notifications permettaient de suivre la morbidité, le guide a suggéré que soient utilisés d'autres indices épidémiologiques reflétant mieux l'incidence de la grippe comme la mortalité par affections respiratoires aiguës, l'absentéisme et les demandes urgentes d'hospitalisation. Le guide technique a proposé aux administrations nationales des formules pour la mise en place du système basé sur des activités épidémiologiques (utilisation d'un ou plusieurs indices épidémiologiques en combinaison avec les données des examens cliniques et du laboratoire)⁴²¹. Une deuxième formule devait être utilisée pour la diffusion des renseignements sur la grippe à l'échelon national. Une troisième formule a été proposée aux

⁴¹⁹ OMS. Guide technique pour l'établissement d'un système de surveillance de la grippe. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1971, N. 8, pp 65-68.

⁴²⁰ OMS, *Ibid*, p. 65.

⁴²¹ La formule demandait le nombre hebdomadaire : des décès dus à la grippe ou à des affections respiratoires aiguës ; des cas de grippe ou d'affections respiratoires aiguës y compris la grippe déclarés par les médecins, les dispensaires ou les hôpitaux ; des personnes absentes de leur lieu de travail (en raison d'affections respiratoires aiguës, des d'hospitalisations d'urgence (pour affections respiratoires aiguës).

centres nationaux pour l'établissement de rapports visant les isolements des virus et les résultats sérologiques, mais aussi les renseignements épidémiologiques dont disposaient les centres.

En plus du guide technique, le document officiel du programme de la grippe de 1971 a rappelé l'importance d'une relation étroite entre les autorités nationales de santé et les centres nationaux. « La rédaction des rapports transmis suppose, bien entendu, une collaboration étroite entre la section de l'administration nationale qui s'occupe de cette maladie et le laboratoire national de la grippe ⁴²² ». Cette relation était doublement nécessaire, d'une part parce que la confirmation du diagnostic en laboratoire était essentielle pour confirmer les cas de grippe, d'autre part, parce que les informations épidémiologiques recueillies par les administrations nationales permettaient de suivre l'évolution (l'incidence et la gravité) des épidémies.

Les réseaux régionaux pour la surveillance de la grippe

Cette première tentative de standardisation de la surveillance épidémiologique dans le programme de la grippe de l'OMS ne produisait pas les résultats escomptés. Vingt ans après, le système de surveillance de la grippe continuait à présenter les mêmes défaillances. En 1991, l'OMS parraina une consultation avec le Groupe d'étude et d'information sur la Grippe (GEIG) sur la normalisation et l'amélioration de surveillance de la grippe dans le programme de l'OMS ⁴²³. Les experts reconnurent qu'il n'était pas possible d'évaluer la vraie morbidité et la vraie mortalité par grippe dans la plupart des pays en raison de l'utilisation des rapports basés sur des maladies de type grippal ou de maladies respiratoires aiguës, sans confirmation de la part du laboratoire. Il fut souligné qu'il était difficile d'analyser et de comparer l'impact de la grippe entre les différents pays compte tenu du fait que les systèmes de surveillance et les méthodes variaient d'un pays à l'autre. En outre, les experts affirmèrent que la surveillance de la grippe en laboratoire semblait globalement être plus uniforme et plus

⁴²² The World Health Organization Influenza Programme, WHO VIR 71.5, 1971, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁴²³ Standardization and improvement of influenza surveillance: Memorandum from a WHO/GEIG meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, Vol. 70, N. 1, pp. 23-25. Le groupe GEIG était composé par des experts de la grippe appartenant aux centres nationaux et internationaux du programme de l'OMS. Claude Hannoun du centre national à l'Institut Pasteur de Paris a été élu président de la consultation et Y. Ghendon de l'OMS secrétaire. Le group, qui recevait l'appui des industriels producteurs du vaccin grippal, comptait aussi sur la participation d'un représentant de Sanofi Pasteur.

disponible que les observations statistiques. Cette consultation proposa de mettre en place dans les différents pays un système de surveillance basé sur des rapports hebdomadaires sur les maladies respiratoires aiguës qui devaient être réalisés par un groupe des médecins sentinelles, spécialement préparés et en contact avec les laboratoires en virologie.

Cette idée avait été développée par le virologue Claude Hannoun, directeur à l'Institut Pasteur de Paris d'un de deux centres nationaux français, quelques années auparavant. Hannoun avait constaté que la surveillance de la grippe n'était pas systématique. Les centres nationaux recevaient seulement les souches provenant des personnes proches du personnel du laboratoire ou de quelques médecins volontaires. Ce type de surveillance ne fournissait que quelques souches chaque hiver, ce qui n'était pas suffisant pour obtenir une image précise de l'évolution des virus dans la population⁴²⁴. En 1980, lors d'une réunion à l'INSERM, C. Hannoun expliqua que les deux centres nationaux de la grippe en France, le centre nord à Paris et le centre sud à Lyon, étant des laboratoires de virologie, n'étaient pas équipés pour mener la surveillance épidémiologique de la grippe. Cette réunion eut pour conséquence la création de deux réseaux de surveillance de la grippe : le GROG (Groupe régional d'observation de la grippe) et le réseau de téléinformatique de l'INSERM⁴²⁵.

Le premier réseau de surveillance de la grippe fut établi à l'Institut Pasteur. En 1984, Hannoun en collaboration avec le médecin généraliste Jean-Marie Cohen et l'épidémiologiste William Dab, a mis en place le GROG (Groupe régional d'observation de la grippe). Hannoun et ses collaborateurs considéraient que ce réseau permettrait de suivre l'évolution naturelle du virus dans la nature, condition nécessaire pour produire un vaccin adapté à la situation épidémiologique. L'objectif du GROG était « la détection précoce et régionalisée de la circulation des virus grippaux et la mise en alerte du système de soins »⁴²⁶. La surveillance épidémiologique de la grippe ne pouvant se faire dans les hôpitaux, devait être conduite avec les médecins généralistes. Mais il fallait qu'ils fassent des prélèvements (des tissus infectés de la gorge) sur les patients suspectés de la grippe. Les médecins du réseau (initialement composé de 40 généralistes et de 20 pédiatres de la région parisienne) devaient apporter chaque semaine, par téléphone, les données suivantes: nombre de consultations, nombre de cas de grippe, nombre de jours d'arrêts de travail, nombre de jours de la semaine travaillés par

⁴²⁴ C. HANNOUN, *La grippe, ennemie intime, Itinéraire d'un virologue*, Paris, Balland, 2009.

⁴²⁵ CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 17 mars 2011.

⁴²⁶ C. HANNOUN, *Ibid*, p. 230.

le médecin. Même si les chiffres permettaient de comparer, il était nécessaire de faire des prélèvements. Hannoun fournissait aux médecins des écouvillons pour les prélèvements. Les échantillons étaient recueillis personnellement chaque semaine par le personnel du laboratoire⁴²⁷. Les informations rassemblées et analysées étaient toutes les semaines envoyées simultanément à la Direction générale de santé et diffusées dans un bulletin *Le Quotidien du Médecin*. Chaque année, du 1^{er} octobre au 30 avril (ou 31 mai selon le comportement de la grippe), le centre national de la grippe de l'Institut Pasteur mettait en activité deux réseaux épidémiologiques distincts⁴²⁸.

Le deuxième réseau de surveillance de la grippe a été constitué en 1980, à l'INSERM. Ce réseau, chargé de surveiller cinq maladies transmissibles, était composé de 200 médecins présents dans toutes les régions du pays. Les médecins devaient communiquer le nombre de cas d'allure grippale qu'ils avaient observé au cours d'une semaine⁴²⁹. Cependant, les diagnostics des maladies *d'allure grippale* pratiqués par les médecins du réseau téléinformatique, nom donné ultérieurement au réseau de l'INSERM, n'étaient pas corroborés par le laboratoire.

Pour les fondateurs du GROG, l'absence de diagnostic en laboratoire ne posait pas seulement un problème pour l'obtention des données fiables sur l'expansion des virus grippaux, mais aussi pour l'application des mesures thérapeutiques : « Les méthodes de recueil des données utilisées par le réseau téléinformatique de M. Valleron (INSERM), ne pouvaient pas convenir. En effet, le recensement des « syndromes grippaux » est intéressant à titre d'information, mais insuffisant car il ne permet en aucun cas d'appliquer des mesures prophylactiques (vaccin) ou (rimantadine) en cas d'épidémie de vraie grippe »⁴³⁰. Le lien entre la surveillance épidémiologique et le contrôle de la maladie a été déjà analysé à propos de la définition de surveillance provenant du CDC d'Atlanta et adoptée par l'OMS. Il est important de noter ici

⁴²⁷ CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 8 février 2011. La secrétaire du centre national de la grippe de l'IP appelait les médecins du GROG le lundi pour connaître les chiffres des 5 indicateurs convenues et pour savoir si le médecin avait pratiqué des prélèvements des patients. Quand les médecins annonçaient avoir fait des prélèvements, Hannoun ou un autre membre de son laboratoire allaient personnellement recueillir les échantillons.

⁴²⁸ C. HANNOUN, Rapport de fonctionnement du Centre National de la Grippe France Nord 1985, *Archives de l'IP*, HAN/07.

⁴²⁹ M. MARTIN-BOUYER, INSERM, Unité de recherche 165, à F. Assaad, Division de Maladies transmissibles, 2 septembre 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁴³⁰ C. HANNOUN, Compte rendu d'entretien du décembre 1987 entre A. Godard, Sous-Directeur de la Prévention Générale et de l'Environnement, Bureau des maladies transmissibles, DGS, et M. Lamassoure et C. Hannoun, IP, *Archives de l'IP*, HAN/07.

que le centre national de la grippe dirigé par Hannoun participait aux différents aspects de la surveillance de la grippe proposés par cette définition : la surveillance et la recherche sur les virus de la grippe au laboratoire, la surveillance épidémiologique par le GROG, la surveillance du réservoir animal du virus grippal, mais aussi le développement des vaccins et la participation dans les essais cliniques pour les vaccins et les médicaments antiviraux.

La Direction générale de la santé n'avait apporté aucun soutien financier au GROG. A l'origine, l'étude de faisabilité avait reçu l'accord et l'aide (subvention de 20 000 F) de la DGS. Mais celle-ci n'a apporté aucune aide financière à la mise en œuvre du projet défini et approuvé à l'issue de cette étude⁴³¹. Face au manque d'engagement du gouvernement, le GROG demanda l'aide des industriels (Mérieux et Roche) qui devinrent des sponsors du GROG. En 2009 seulement, le GROG a reçu la subvention de l'INVS (Institut national de veille sanitaire). Pendant 25 ans, de 1984 à 2009, le GROG travailla sans recevoir de fonds publics.⁴³² Au cours de l'année 1988, le réseau GROG fut étendu à l'ensemble des régions françaises et repris par la directrice du centre national de la grippe (sud) de Lyon, Michèle Aymard.

Même si le continent européen était mieux représenté que les autres régions administratives de l'OMS dans le réseau de surveillance de la grippe de l'OMS, Hannoun et les responsables des centres de la grippe des autres pays européens avaient constaté que la surveillance était dispersée entre les systèmes nationaux, ce qui rendait difficile l'évaluation de l'activité grippale à l'échelle européenne. A la fin de 1989, Claude Hannoun a pris contact avec les pays européens pour les inviter à participer à l'EUROGROG, L'objectif de ce projet était de développer une coordination opérationnelle entre les différents laboratoires en Europe travaillant sur la surveillance et sur la détection précoce des épidémies de grippe afin d'essayer de contrôler la maladie par des mesures concrètes comme des campagnes de vaccination et des conseils sur l'utilisation des médicaments antiviraux. Au cours de la première étape, Hannoun organisa des discussions entre les pays participants pour l'échange des informations sur les techniques et les réactifs pour le diagnostic ; le mode de collecte des informations par les systèmes locaux et les possibilités ; le traitement de données et les systèmes informatiques et les méthodes pour une distribution rapide de l'information.

⁴³¹ C. HANNOUN, Compte rendu d'entretien du décembre 1987 entre A. Godard, Sous-Directeur de la Prévention Générale et de l'Environnement, Bureau des maladies transmissibles, DGS, et M. Lamassoure et C. Hannoun, IP, *Archives de l'IP*, HAN/07.

⁴³² CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 17 mars 2011.

Hannoun envisageait aussi des consultations bilatérales pour définir les conditions spécifiques dans les différents pays pour d'essayer de normaliser les techniques de collecte, de traitement et de diffusion de l'information⁴³³.

En 1990, l'EUROGROG comptait des représentants dans 24 pays chargés de recueillir systématiquement des rapports sur la morbidité et des rapports virologiques provenant de diverses institutions européennes et de diffuser cette information régulièrement entre ses membres⁴³⁴. L'idée de centraliser des informations sur l'activité de la grippe en Europe donna naissance à d'autres projets européens destinés à améliorer la surveillance épidémiologique de la grippe : le projet EUROSENTINEL, qui a duré de 1987 à 1991, le système de la grippe ENS-CARE qui a fonctionné de 1992 à 1995, mise en place à l'initiative du Bureau régional pour l'Europe de l'OMS et le EISS (European Influenza Surveillance Scheme) qui fonctionnait dans 11 pays (tous membres de l'Euro GROG) depuis 1996⁴³⁵.

2.2.3 LA MISE EN PLACE D'AUTRES SYSTEMES DE SURVEILLANCE A L'EXEMPLE DU PROGRAMME DE LA GRIPPE

L'expérience que l'OMS avait acquise grâce au programme de la grippe a été utilisée par les fonctionnaires de cette l'organisation dans d'autres programmes sur les maladies transmissibles (les centres de référence pour les maladies virales autres que la grippe et pour le programme de recherche et de surveillance des virus grippaux d'origine animale) voire même pour d'autres maladies. Le schéma développé par le programme de la grippe a été utilisé pour la mise en place du programme des virus autres que la grippe. Le programme de recherche sur la grippe animale qui a trouvé son origine dans les études réalisées par des laboratoires collaborateurs et coordonnées par l'OMS, a adopté plus tard la division entre centres collaborateurs et centres nationaux, inaugurée dans le programme de la grippe. La reconstruction de la création ces deux programmes porte un intérêt particulier pour l'histoire du programme de la grippe. Ce chapitre montrera comment la surveillance de la grippe

⁴³³ C. HANNOUN, All Union Influenza Centre, Leningrad, cooperation, 26 octobre 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁴³⁴ J. C. MANUGUERRA. Surveillance of influenza: a pan European perspective. *International Congress Series*, 2001, Vol. 1219, pp. 131-137. Les membres de l'Euro GROG en 1990 étaient : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grand Bretagne, la Grèce, l'Hongrie, l'Italie, la Lituanie, la Norvège, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la Roumanie, la Russie, la Slovaquie, la Suède, la Suisse et la Tchécoslovaquie.

⁴³⁵ J. C. MANUGUERRA, *Ibid.*

animale est devenue une préoccupation essentielle pour les responsables du système de surveillance de la grippe humaine.

L'étude du programme des virus autres que la grippe permet d'illustrer la manière comme l'OMS a procédé à la création d'autres programmes. L'absence de laboratoires et de centres de recherche au siège de l'OMS a obligé les fonctionnaires à s'appuyer sur l'expertise des chercheurs en médecine provenant des diverses disciplines. L'extension du programme de la grippe à l'étude d'autres virus respiratoires comptait sur la collaboration des experts des centres de recherche anglais et américains qui étaient à cette époque les plus avancés dans le domaine encore naissant de la virologie. L'examen de la configuration adoptée par les relations entre les fonctionnaires de l'OMS et les experts de ces deux pays, pour la mise en œuvre des centres de référence pour les virus, illustre et complète la réflexion engagée dans la sur le rôle de coordination et de médiation de l'OMS.

La surveillance de la grippe animale à l'OMS

Le programme de recherche sur la grippe d'origine animale à l'OMS est né en 1957 de la collaboration entre le programme de la grippe et l'unité de santé publique vétérinaire de cette institution. Même si les deux programmes ont toujours gardé une relation de coopération et alors que la surveillance de la grippe animale était liée aux objectifs de santé publique établis par le programme de la grippe, l'étude de la grippe animale a suivi un parcours particulier⁴³⁶.

Initialement conçu comme un programme de recherche orienté vers la connaissance des mécanismes des mutations du virus grippal, le programme de la grippe a évolué vers l'obtention opportune des nouvelles variantes du virus, afin de les mettre à la disposition des industriels pour la production des vaccins. Le principal objectif du programme de surveillance de la grippe d'origine animale était d'encourager et de coordonner des études sur la grippe chez les animaux en vue de comprendre le rôle du réservoir animal dans l'épidémiologie de la grippe. Tandis que le programme de la grippe se fondait sur la transformation des souches en

⁴³⁶ En 1957, ce programme a été connu sous le nom de « Recherche coordonnée sur le rôle des animaux dans l'épidémiologie de la grippe de l'OMS » (WHO Coordinated Research on the Role of Animals in Influenza Epidemiology). Il a été rebaptisé au cours des années 1960 en « Programme d'Ecologie des virus grippaux chez les animaux de l'OMS » (WHO Programme on Ecology of Influenza Viruses in Animals). En 1976, le programme a été renommé « Programme élargi sur l'écologie du virus grippal » (Expanded Programme on the Ecology of Influenza Viruses).

vaccins, le programme de la grippe animale reposait sur l'idée que la connaissance du rôle du réservoir animal du virus grippal dans les mutations du virus grippal pourrait constituer un moyen de contrôle des pandémies grippales.

L'hypothèse du réservoir animal en tant qu'explication possible des variations antigéniques du virus grippal et de la survivance du virus au cours des périodes non épidémiques a été proposée lors de la première réunion du Comité d'experts de la grippe, organisée par l'OMS en 1952.

Il semble qu'il n'existe pas dans la nature des souches stables de virus de la grippe et l'on ignore le mécanisme suivant lequel de nouvelles variantes font leur apparition. L'une des raisons de cette instabilité pourrait être le fait qu'au cours des périodes épidémiques ou inter épidémiques, le virus est soumis à un processus de sélection biologique par suite de sa survivance sur des hôtes possédant des degrés variés d'immunité. Rien ne prouve que la grippe du porc présente actuellement une relation épidémiologique avec la maladie humaine. Il est néanmoins souhaitable de poursuivre l'étude des virus en cause, car certaines observations précédentes laissent supposer qu'une relation de cet ordre pourrait exister⁴³⁷.

A cette date, aucune expérience ne permettait de confirmer cette idée, mais une étude plus approfondie s'avérait nécessaire. La permanence des virus de la grippe dans le réservoir animal en temps inter épidémiques devait être étudiée en vue de comprendre les mutations du virus. La connaissance des mécanismes de variation antigénique des virus de la grippe était considérée nécessaire à l'application des méthodes de contrôle : le développement d'un vaccin efficace.

En 1957, lors d'une réunion informelle d'experts tenue simultanément à l'occasion de la quatrième conférence internationale sur la poliomyélite, une autre réunion fut convoquée par Antony Payne pour traiter de la pandémie grippale qui avait commencé au début de l'année. Martin Kaplan, directeur de l'Unité de santé publique vétérinaire de l'OMS, fit référence à l'histoire de la grippe porcine au moment de la pandémie de 1918 et a suggéré de prendre des mesures pour recueillir des sérums d'animaux afin de déterminer si les animaux domestiques jouaient un rôle dans l'épidémiologie de la grippe. Les participants convinrent que la

⁴³⁷ OMS, Comité d'experts de la grippe. Premier rapport. *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

réalisation de ces études n'était possible que si la coopération des services vétérinaires de l'organisation était assurée⁴³⁸.

Payne demanda l'avis de C. Andrewes et de F. Burnet, qui présidait alors la réunion informelle, concernant l'hypothèse de l'origine de la souche pandémique dans un réservoir animal. Les experts recommandèrent de réaliser l'étude proposée pour vérifier cette hypothèse⁴³⁹. Suivant ces conseils, Payne et Kaplan coordonnèrent une enquête qui portait sur la collecte des sérums des animaux (porcs et chevaux) afin de savoir si le virus responsable de la pandémie existait chez les animaux avant qu'un pays particulier ne soit touché par la pandémie. Payne sollicita aux centres nationaux du programme de la grippe de collaborer à cette enquête. Cette initiative était justifiée par l'hypothèse d'un réservoir animal supposé depuis plusieurs années, mais en l'absence de connaissances sur la grippe animale, la réalisation de cette étude devenait nécessaire. Payne a sollicité les centres nationaux afin qu'ils coopèrent avec les autorités vétérinaires pour isoler le virus de la grippe chez des porcs ou les chevaux soupçonnés d'avoir cette maladie⁴⁴⁰. L'enquête initialement prévue dans 23 pays put finalement compter sur la collaboration de 32 pays, d'une part avec des laboratoires vétérinaires (appartenant au ministère de l'agriculture ou au ministère de la santé des pays respectifs), l'autre part étant composée de deux centres collaborateurs du programme de la grippe (Londres et Montgomery) et de 13 centres nationaux de la grippe⁴⁴¹. Les laboratoires collaborateurs devaient suivre des techniques standard recommandées par l'OMS, qui avait fourni les réactifs utilisés⁴⁴².

Les résultats des études sérologiques ont montré que la grippe équine s'était produite dans des pays qui ne l'avaient jamais signalée auparavant et que la grippe porcine, connue depuis longtemps aux Etats-Unis, s'était aussi manifestée en Tchécoslovaquie. Le virus responsable de la pandémie ayant été trouvé en Chine au début de l'année 1957, Kaplan et Payne soupçonnaient l'existence d'une souche mère en Chine dans un réservoir animal. La

⁴³⁸ Minutes of an informal meeting on influenza, at the 4th International Poliomyelitis Conference, Genève, 11 juillet 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

⁴³⁹ M. KAPLAN et W. BEVERIDGE. WHO Coordinated Research on the Role of Animals in Influenza Epidemic. Introduction. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, Vol. 47, N. 4, pp. 439-448.

⁴⁴⁰ A. PAYNE, Memorandum to All Influenza Centres, 28 décembre 1957, *Archives de l'OMS*, I 2/418/12.

⁴⁴¹ M. KAPLAN, A. PAYNE. Serological Survey in Animals for Type A Influenza in Relation to the 1957 Pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, Vol. 20, N. 2-3, pp. 465-488. Liste des pays dont les Centres nationaux participants à l'enquête de l'OMS : Afrique du Sud, Allemagne, Australie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Irlande Japon, Nouvelle Zélande, Pays Bas, et l'USSR.

⁴⁴² C. EASTERDAY, Swine Influenza, Historical Perspectives, *Proceedings of the 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases*, Rome, Vol. 200, 2003, pp. 241-244.

vérification de l'existence de cette souche était importante pour la vaccination. Cependant, la question du rôle des animaux comme source principale des changements antigéniques restait encore sans réponse. Les participants à l'enquête suggèrent de procéder à l'étude de la faune domestique du point de vue sérologique, écologique et épizootique, ainsi qu'à l'isolation des virus⁴⁴³.

L'année suivante, le Comité d'experts des maladies virales de l'OMS, réuni à Stockholm, discuta longuement du problème du virus de la grippe des animaux comme réservoir possible de virus grippal humain⁴⁴⁴. Le Comité d'experts en maladies virales se réunit aussi avec le Comité d'experts en zoonoses de la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) afin d'analyser l'origine hypothétique du virus de la grippe asiatique dans le réservoir animal. Au moment de la tenue de la réunion, les résultats de l'enquête réalisée par l'OMS n'étaient pas encore disponibles. Cependant, l'enquête organisée par l'OMS n'avait pas prouvé jusqu'à cette date qu'une épizootie ne soit produite pendant ou avant l'apparition du virus asiatique en Chine. Le Comité mixte d'experts en zoonoses recommanda que l'OMS et la FAO continuent à encourager et à coordonner la réalisation des nouvelles recherches sérologiques et expérimentales, comme celles déjà organisées par l'OMS, afin de comparer les virus humains et animaux et de confirmer l'existence d'un éventuel réservoir animal du virus de la grippe humaine⁴⁴⁵.

Le programme informel de recherche sur l'écologie des virus de la grippe animale fut lancé dans les années 1960 par l'Unité de santé publique vétérinaire de l'OMS⁴⁴⁶. Ce programme a constitué son propre réseau de collaborateurs. Plusieurs centres nationaux du programme de la grippe jouèrent un double rôle en collaborant aussi avec la surveillance de la grippe animale. Le programme des études sur la grippe animale avait eu pour origine les réunions annuelles entre les chercheurs internationaux spécialisés dans la grippe animale, coordonnées par M. Kaplan. En 1963, lors de la première réunion tenue à Prague, les participants proposèrent la mise en place d'un programme d'études épidémiologiques chez les animaux qui devait être

⁴⁴³ M. KAPLAN, A. PAYNE. Serological Survey in Animals for Type A Influenza in Relation to the 1957 Pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, Vol. 20, N. 2-3, pp. 465-488.

⁴⁴⁴ WHO. Expert Committee on Respiratory Virus Diseases. 1st Report. *Technical Report Series*, 1959, Vol. 170, pp. 11-14.

⁴⁴⁵ WHO. Animal Influenza and its Possible Relationship with Influenza. *Technical Report Series*, 1959, N. 169, Vol. 169, p. 47-48.

⁴⁴⁶ Le programme a été qualifié d'informel compte tenu du fait que les laboratoires collaborateurs étaient reconnus par l'OMS mais n'étaient pas désignés par leurs gouvernements respectifs, comme dans le cas du programme de la grippe.

coordonné par l'OMS. La division de la santé publique vétérinaire accorda un soutien financier modeste aux laboratoires qui participaient aux études sur la grippe animale. Cependant, comme les subventions étaient plutôt symboliques, les laboratoires devaient trouver d'autres sources de financement. La capacité des laboratoires collaborateurs (les connaissances, l'expérience, la dotation, les ressources et les échanges avec d'autres laboratoires) définissait la portée de la recherche de ce programme informel. Le programme de recherche sur la grippe animale fut construit sur la base de la libre circulation des informations entre les laboratoires collaborateurs et sur l'envoi régulier des données à l'OMS. Les laboratoires qui recevaient le soutien financier de l'OMS devaient envoyer un rapport annuel à cette institution⁴⁴⁷. La coordination du programme s'engageait à compiler les informations reçues et à les distribuer aux intéressés ainsi qu'à organiser des rencontres entre les chercheurs afin de partager les résultats des études⁴⁴⁸.

Le nombre des participants aux réunions et aux études qui avaient donné lieu à la création du programme d'écologie virale de la grippe animale n'était pas fixe, à la différence du programme de la grippe qui comptait sur le réseau des laboratoires nationaux désignés par leurs gouvernements comme centres de la grippe. Kaplan tenait des réunions annuelles dans différents pays, avec différents chercheurs pour discuter de leurs recherches. Le chercheur américain C. Easterday, qui a participé aux études sur la grippe du porc et sur le virus grippal chez les porcs, a souligné l'aspect collaboratif de cette première phase du programme de l'OMS pour la recherche de la grippe animale qui dépassait même les restrictions de la Guerre froide:

⁴⁴⁷ Sur le financement de l'OMS voir par exemple: A. ZERNIK, Grant administrator, Wistar Institute, Philadelphia, à M. KAPLAN, Chief, Veterinary Public Health, WHO, juin 19 1967, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/21. Agreement between the Institute of Veterinary Medical Research, Brno, Czechoslovakia, and the WHO in respect of collaborative studies on animal influenza, 17 novembre 1967, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/31. WHO Grant to the Centre Nacional Majada Honda Madrid for Studies on Animal Influenza, 27 décembre 1967, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/33. K. BÖGEL, VPH, WHO, à D. Derzay, Veterinary Medical Research Institute of the Hungarian Academy of Sciences, 15 janvier 1968, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/17. W. Bourne, The Seabird Group, British Museum (Natural History), London à M. KAPLAN, 30 décembre 1969, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/48. Agreement between the Department of Microbiology, Medical College, Calcutta, India, Transmission Studies of human influenza virus in animals, 19 février 1971, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/53.

⁴⁴⁸ C. EASTERDAY. Swine Influenza, Historical Perspectives. *Proceedings of the 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases*, Rome, 2003, Vol. 200, pp. 241-244. Cette réunion a compté sur la participation de: K. Raška et ses collègues L. Syrucek, et B. Tumova de l'Institut d'épidémiologie et de microbiologie à Prague ; J. Mensik de l'Institut de recherche vétérinaire de Brno ; L. Polak du ministère de l'Agriculture, Prague ; L. Borecky, Institut de virologie, Bratislava ; E. Farkas, Institut d'hygiène, Budapest ; J. Romvary, Institut de recherche vétérinaire, Budapest ; W. Beveridge, Université de Cambridge ; H. Pereira, World Influenza Center, Londres et M. Kaplan, de l'OMS. V. Stakhanova, Ivanovski Institut de virologie, Moscou.

Un aspect important du programme était la collégialité et la confiance qui s'est développée parmi les participants. Il s'est développé un partage généreux de données et la possibilité de visiter les divers laboratoires et les institutions participantes. Cette collaboration collégiale s'est passée indépendamment de la présence des pays au-delà du « rideau de fer ». Les efforts de collaboration ont donné lieu à de nombreuses publications conjointes impliquant les participants de deux ou plus laboratoires⁴⁴⁹.

En 1975, Robert Webster, Directeur du département de virologie du St. Jude Children's Research Hospital, situé à Memphis, Tennessee, un des laboratoires les plus actifs dans la recherche sur la grippe animale, notamment dans la recombinaison des souches d'origine animale⁴⁵⁰, proposa à l'OMS de désigner de son laboratoire comme centre collaborateur pour l'écologie des virus de la grippe. Le laboratoire de Webster venait d'être nommé par les NIH centre de référence pour la grippe animale pour les Etats-Unis. Néanmoins, il considérait que les études sur écologie des virus de la grippe devaient être coordonnées par l'OMS. Profitant d'un changement de fonctions du personnel dans l'unité de santé publique vétérinaire, Webster proposa à Kaplan (qui ne travaillait plus dans l'unité de santé publique vétérinaire mais qui était considéré comme la plus haute autorité dans le domaine de la grippe animale à l'OMS et ailleurs) de désigner son laboratoire comme centre collaborateur⁴⁵¹.

Webster fit valoir sa capacité à standardiser les réactifs utilisés pour la recherche sur la grippe animale. Il avait déjà préparé des antisérums de référence pour l'hémagglutinine et la neuraminidase pour une grande quantité des virus de la grippe humaine et animale. Il les comparait à ce moment-là avec ceux préparés par G. Schild, du National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC, de Londres, chargé par l'OMS de la standardisation du vaccin grippal, mais très impliqué par ailleurs dans la recherche sur les virus de la grippe animale. Webster proposa à l'OMS d'adopter les objectifs qu'il avait définis pour son centre collaborateur. A l'étude des virus de la grippe provenant des animaux par rapport aux souches humaines et à l'étude des interactions génétiques possibles des

⁴⁴⁹ "A major aspect of the program was the collegiality and trust that developed among the participants. There was generous sharing of data as it was developed and opportunity to visit the various participating laboratories and institutions. All of this collegial collaboration happened regardless of the presence of the "Iron Curtain". The collaborative efforts resulted in many joint publications involving participants from two or more laboratories." C. EASTERDAY. Swine Influenza, Historical Perspectives. *Proceedings of the 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases*, Rome, 2003, Vol. 200, pp. 241-244.

⁴⁵⁰ Au cours des années 1970, trois théories expliquaient l'apparition de nouvelles souches pandémiques de virus de la grippe chez l'homme : la théorie du réservoir animal selon laquelle les souches pandémiques surgissaient par mutation directe du virus chez les animaux ; la théorie de mutation directe du virus grippal et la théorie d'hybridation: les souches pandémiques humains surgissaient de la recombinaison entre souches humaines/animales, humaines/oiseaux ou humains/humaines. R. WEBSTER à M. KAPLAN, The Origin of Pandemic Influenza Viruses, 30 septembre 1969, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/49.

⁴⁵¹ R. WEBSTER à M. KAPLAN, 8 mai 1975, *Archives de l'OMS*, Z 2/286/6.

souches humaines et animales, déjà réalisées par le programme, il ajouta la préparation des réactifs de référence⁴⁵². Il faut noter ici que jusqu'à cette date, à la différence du programme de la grippe, le programme de recherche sur la grippe animale ne disposait pas des moyens suffisants pour assurer la standardisation et la distribution des réactifs aux laboratoires collaborateurs. Les laboratoires qui participaient à ce programme devaient produire leurs propres réactifs. L'échange des réactifs entre les laboratoires se faisait de manière spontanée, comme un résultat de la collaboration établie pour la recherche sur un hôte particulier.

L'OMS accepta la désignation du laboratoire de Webster comme centre collaborateur pour des études sur l'écologie virale de la grippe parce qu'il possédait les ressources (notamment le financement des NIH), une grande collection des souches et la capacité de produire les réactifs⁴⁵³. Kaplan profita de la nouvelle position du laboratoire de Webster à l'OMS pour demander l'aide financière des NIH afin de couvrir et d'intensifier le travail engagé sur l'écologie des virus de la grippe⁴⁵⁴. La désignation du centre collaborateur pour l'étude de l'écologie de la grippe fut aussi reconnue par le programme de la grippe de cette institution. C. Cockburn, coordinateur du programme de la grippe, demanda aux directeurs des deux centres collaborateurs de Londres et d'Atlanta d'inclure le laboratoire de Webster dans leurs échanges d'informations et dans l'analyse des souches représentatives pour la composition du vaccin⁴⁵⁵. La désignation du centre collaborateur constitua le premier acte de formalisation d'un programme jusqu'alors informel, basé sur la libre coopération des laboratoires. La centralisation de la production des réactifs dans le laboratoire de Webster representa également le premier effort de standardisation des techniques pour l'isolement des virus dans le programme de recherche sur les virus de la grippe animale.

En 1976, l'OMS s'engagea dans un programme élargi sur l'écologie du virus grippal en raison de l'isolement d'un grand nombre de virus de la grippe à partir des animaux, en particulier des oiseaux, et de l'évidence croissante que ces virus pouvaient jouer un rôle dans

⁴⁵² R. WEBSTER à M. ABDUSSALAM, Chief VPH, 7 juillet 1975, *Archives de l'OMS*, Z 2/286/6.

⁴⁵³ Chief VPH à L. BERNARD ADG (assistant director general), through Director CDS, Chief VIR, Designation of WHO CC for Studies on the Ecology of Influenza in Animals, 30 septembre 1975, *Archives de l'OMS*, Z 2/286/6.

⁴⁵⁴ Kaplan demanda \$ 1000.00 pour 3 ans pour payer un consultant, Ian Beveridge de l'Université de Cambridge, qui depuis 7 ans avait collaboré avec l'Unité de la santé publique vétérinaire ainsi qu'avec R. Webster. M. KAPLAN, Director Office of Research Promotion and Development à J. SEALE, NIH, 16 mai 1975, *Archives de l'OMS*, Z 2/286/6.

⁴⁵⁵ C. COCKBURN Director Division of Communicable Diseases, WHO, à R. WILLIAMS, Director Public Health Laboratory Service, Colindale, London, 10 septembre 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

la genèse des pandémies humaines. Le programme élargi d'écologie de la grippe de l'OMS fut appelé à la collaboration de plusieurs laboratoires pour la réalisation des enquêtes supplémentaires chez les oiseaux. Ce programme bénéficiait d'une large diffusion internationale couvrant les six régions de l'OMS⁴⁵⁶. L'avènement de grippe porcine de 1976, suivie par la réapparition du virus (H1N1) en 1977, a contribué au renforcement de la surveillance de la grippe chez les animaux⁴⁵⁷.

Webster a proposé aux laboratoires collaborateurs d'utiliser un schéma unique pour la collecte et l'enregistrement des données relatives à l'hôte et à l'environnement ainsi qu'au virus isolé. A son avis, le programme d'écologie des virus de la grippe ne pouvait être développé qu'en recueillant et en analysant systématiquement ces données. Un tel système représenterait aussi un encouragement aux laboratoires collaborateurs en leur donnant le sentiment d'appartenance à un réseau mondial. Webster avait déjà formalisé un schéma similaire aux Etats-Unis. Il invita donc les laboratoires collaborateurs d'autres pays à lui envoyer leurs données⁴⁵⁸. L'adoption du schéma proposé par Webster introduisit deux modifications essentielles dans le programme d'écologie des virus de la grippe. D'une part, la collaboration spontanée des laboratoires était formalisée par l'adoption de la standardisation des méthodes de collecte et d'analyse des données. D'autre part, la libre circulation des souches virales et des informations entre les laboratoires collaborateurs et l'OMS était régulée. Dorénavant, les laboratoires collaborateurs devaient envoyer les souches et les informations au centre collaborateur du St. Children's Research Hospital. Ce dernier partagerait ces informations avec l'OMS et avec le centre mondial de la grippe de Londres.

Le programme d'écologie virale reconnaissait deux laboratoires, particulièrement entreprenants dans l'étude des virus grippaux d'origine animale, comme centres de référence

⁴⁵⁶ En 1976 le réseau de surveillance des oiseaux comptait sur 108 laboratoires répartis dans les diverses régions de l'OMS : 5 laboratoires dans la région Africaine, 26 dans la région des Amériques, 8 dans la Méditerranée orientale, 44 en Europe (y compris 15 dans l'URSS), 9 dans l'Asie du sud, et 14 dans le Pacifique occidental. WHO, Consultation on the Ecology of Influenza Viruses, Geneva, 17-18 janvier 1977, Summary of Discussions, VPH/FLU/77.7.

⁴⁵⁷ La transmission des virus de la grippe des animaux aux humains a été démontrée par l'isolation en 1976 du virus du porc A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1) chez les recrues de la base militaire à Fort Dix, New Jersey. Postérieurement, B. Easterday, de l'Université de Wisconsin, a isolé des virus de la grippe d'origine porcine, identiques du point de vue antigène et génétique, chez les porcs et chez les humains dans une même ferme. R. WEBSTER et G. SCHILD. Summary of the International Workshop on the Ecology of Influenza Viruses (Fogarty International Centre, NIH, Bethesda, U.S.A.) February 1978. *Journal of Infectious Diseases*, 1978, Vol. 138, pp. 110-113.

⁴⁵⁸ WHO. Consultation on the Ecology of Influenza Viruses. Geneva, 17-18 janvier 1977. Summary of Discussions, VPH/FLU/77.7.

afin de collaborer avec le centre dirigé par Webster. Il s'agissait du Centre collaborateur du programme de la grippe de l'OMS (le Centre mondial de la grippe), à Londres et de l'Unité des vaccins viraux du National Institute for Biological Standards and Control, à Londres, sous la direction de G. C. Schild, (chargé également du contrôle du vaccin grippal à l'OMS). Le Centre collaborateur du programme de la grippe du CDC d'Atlanta collaborait aussi avec le programme d'écologie virale dans la standardisation des techniques de laboratoire. Le CDC prépara et distribua un manuel sur les techniques de pointe pour le diagnostic et l'étude des virus de la grippe humaine et animale⁴⁵⁹.

La désignation du centre collaborateur de Londres comme centre de référence du programme d'écologie du virus de la grippe animale prouve l'implication entre les deux programmes de surveillance de la grippe (humaine et animale) et l'importance des études sur la grippe animale pour atteindre les objectifs du programme de la grippe, notamment la production des vaccins. La participation de l'Unité des vaccins viraux du NIBSC, dirigée par Schild, en tant que centre de référence pour la grippe animale, renforça cette idée. En outre, R. Webster avait signalé que la confirmation de l'origine des nouvelles souches pandémiques chez les animaux inférieurs ou les oiseaux présenterait deux avantages potentiels pour la production des vaccins pandémiques. D'une part, cette certitude permettrait d'affirmer qu'il était impossible de produire des vaccins contre les futures souches pandémiques en manipulant les virus de la grippe actuellement présents chez l'homme. D'autre part, il serait possible de préparer des souches à haut rendement de tous les virus grippaux, présents et futurs, provenant des animaux et des oiseaux et de les stocker dans une banque, ce qui faciliterait la production d'un nouveau vaccin face une nouvelle pandémie survenant chez l'homme⁴⁶⁰.

Le document officiel du programme de la grippe de l'OMS dans la version de 1978 reconnaissait qu'en raison de l'émergence éventuelle des mutations du virus de la grippe

⁴⁵⁹ V. MILOUCHINE. The Role of WHO International Studies on the Ecology of Influenza in Animals. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 1980, Vol. 3, pp. 25-31. Milouchine mentionne aussi un troisième centre de référence, l'Institut de Virologie D. I. Ivanovski, à Moscou. Cependant, cette affirmation de est problématique. La correspondance entre les deux institutions entre 1975 et 1987 contredit le rôle du laboratoire soviétique comme centre de référence. Il est probable que Milouchine, qui était russe voulait reconnaître la recherche menée dans cette institution en lui donnant le titre de centre de référence. Le fonctionnaire chargé du programme 1985 ne partageait pas les mêmes intentions quant au laboratoire de Moscou. Voir : *Archives de l'OMS*, Z 2/181/18 (A), CTS Agreement with the Laboratory of Ecology, the D. I. Ivanovsky Institute of Virology, Moscow, *Influenza in Animals*. Voir aussi, ci-dessous, la manière comme le centre soviétique a été écarté de la restructuration du programme d'écologie virale en 1985.

⁴⁶⁰ R. WEBSTER. Strain Surveillance in animals and birds. In Philips Shelby. *Influenza: virus, vaccines and strategy*. Proceedings of a working group on Pandemic influenza, 26-28 janvier, 1976, Rougemont, France, Sandoz Institute for Health and Socio-economic Studies, Academic Press, 1976, pp. 33-43.

humaine à partir du réservoir animal, l'étude de l'écologie du virus de la grippe chez les animaux constituait une étape importante dans le développement d'un système de surveillance efficace contre les virus de la grippe chez les humains⁴⁶¹. Malgré l'importance accordée par le programme de la grippe à la surveillance de la grippe chez les animaux, la collaboration entre les deux programmes de l'OMS chargés de la surveillance et de la recherche des virus de la grippe (animale et humaine) n'était pas exempte de problèmes.

Une partie des centres nationaux de la grippe collaborait aussi à l'isolation et aux études sérologiques des virus de la grippe animale. La manipulation dans les mêmes laboratoires des virus de la grippe humaine et animale présentait des risques de contamination entre les souches de différentes origines (animale et humaine). F. Assaad, coordinateur du programme de la grippe, recommanda aux centres nationaux du programme de la grippe d'éviter toute manipulation sur des virus animaux sauf si ce travail pouvait être réalisé dans des installations complètement séparées et par un personnel distinct⁴⁶². A. Kendal, le directeur du Centre collaborateur du CDC d'Atlanta, exprima aussi ses inquiétudes concernant les centres nationaux de la grippe qui pouvaient, le cas échéant, s'impliquer dans l'isolation des virus de la grippe d'origine animale. Kendal cita comme exemple, pour en montrer les risques, le cas d'un laboratoire producteur de vaccins. En 1976, aux Etats-Unis un fabricant de vaccins avait produit un vaccin préparé, sans le savoir, avec une souche similaire à l'ancienne souche porcine isolée par Shope plutôt qu'avec la souche de semence distribuée pour la production du vaccin. Ce vaccin avait été utilisé, dans l'ignorance de sa vraie composition, dans des études effectuées sur des volontaires humains. Cette contamination s'était produite malgré l'utilisation d'installations séparées et l'implication de personnel différent tant pour la production que pour la recherche et le développement de vaccins. Même une inspection de la FDA avait échoué dans la détection de la rupture au niveau du confinement de la source et les procédures de tenue des dossiers⁴⁶³.

La collaboration entre les deux programmes pour la surveillance de la grippe fut aussi confrontée à l'ambiguïté des normes de circulation des souches et des matériels. Le directeur du Centre collaborateur de la grippe de Londres, J. Skehel, a signalé au coordinateur du

⁴⁶¹ WHO, The World Health Organization Influenza Programme, VIR/78.7, 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁴⁶² F. ASSAAD, Medical Officer Virus Diseases, aux directeurs des centres nationaux de la grippe, 10 mars 1978, *Archives de l'OMS*, I2/286/5.

⁴⁶³ A. KENDAL, CDC, Atlanta, au CSL Commonwealth Serum Laboratories, Australie, 30 avril 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (J 3-11).

programme de la grippe, F. Assaad, que le rapport de l'atelier international « l'Origine des pandémies en Chine », organisé par Webster en 1978 avec le soutien de l'OMS, ne respectait pas les accords convenus sur la circulation des souches et des informations dans le programme. Ignorant cette régulation, le rapport envoyé par Webster indiquait que le laboratoire de Schild, au NIBSC à Londres, était responsable de la caractérisation des souches provenant des laboratoires situés dans des régions différentes de celles placées sous la responsabilité de R. Webster. Cette répartition ignorait qu'une partie des laboratoires collaborateurs du programme d'écologie des virus de la grippe étaient à la fois des centres du programme de la grippe et que, parmi eux, le centre mondial de la grippe de Londres était le seul centre collaborateur autorisé à recevoir et à caractériser des souches d'origine animale dans le programme de la grippe.

Si les centres nationaux du programme de la grippe envoyaient les souches d'origine animale aux laboratoires de R. Webster et de G. Schild, comme le rapport le suggérait, les activités concernant la surveillance de la grippe animale et de la grippe humaine seraient séparées, ce qui constituait selon l'avis du directeur du centre mondial de la grippe, une grave erreur⁴⁶⁴. Cependant, le coordinateur du programme de la grippe se borna à affirmer que le programme d'écologie virale avait son propre réseau de collaborateurs, y compris le laboratoire de R. Webster qui était désigné comme Centre collaborateur pour l'étude de l'écologie du virus de la grippe chez les animaux. Assaad demanda à Skehel de se mettre d'accord avec Schild sur l'échange des échantillons et des informations en attendant de discuter de ce problème avec V. Milouchine, le coordinateur du programme d'écologie virale⁴⁶⁵. La circulation des souches et des informations entre les deux programmes devait être négociée par les acteurs concernés.

En 1984, le document officiel du programme de la grippe de l'OMS précisait que les mécanismes responsables de l'apparition de nouveau sous-type n'étaient pas connus, mais qu'il existait des preuves suggérant que ces mécanismes pourraient impliquer une mutation sur une série d'hôtes ou un événement de recombinaison avec des virus de la grippe dans le vaste réservoir des diverses espèces animales (les porcins, les chevaux, et en particulier, les oiseaux). En conséquence, l'étude de l'écologie du virus de la grippe chez les animaux était

⁴⁶⁴ J. SKEHEL, WIC, NIMR, à F. ASSAD, Virus Diseases Unit, WHO, 30 mars 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

⁴⁶⁵ F. ASSAD, Virus Diseases Unit, WHO, à J. Skehel, WIC, NIMR, 14 avril 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

justifiée en raison de l'importance considérable qu'elle revêtait pour la surveillance de la grippe chez l'homme⁴⁶⁶.

En 1983, à cause de la crise budgétaire que traversait l'OMS, les aides accordées depuis 1963 par l'Unité de la santé publique vétérinaire aux laboratoires collaborateurs pour contribuer à la recherche sur les virus de la grippe animale furent suspendues. Les montants annuels apportés n'étaient pas très élevés (ils variaient entre \$300 et \$2000). Même si cette aide, considérée comme symbolique, ne finançait qu'une partie de la recherche, les laboratoires qui la recevaient devaient envoyer des rapports annuels à l'OMS en prestation de retour. En raison de la suspension du financement annuel, le programme d'écologie virale reçut moins d'informations de la part des centres qui ne s'estimaient plus obligés d'envoyer leurs rapports annuels. L'exemple, le plus significatif, de cette situation est fourni par l'Institut de Virologie D. I. Ivanovski, à Moscou, qui avait participé aux études sur la grippe animale depuis 1971, qui en outre avait coordonné le travail d'isolation des souches du virus grippal chez différents hôtes animaux, réalisé par 15 laboratoires situés en Union soviétique. En 1985, n'ayant reçu aucun soutien financier de l'OMS depuis 1983 ni aucune communication de l'Unité de santé publique vétérinaire, K. Lvov, coordinateur de la recherche sur la grippe animale dans ce laboratoire, demanda à l'OMS des directives sur la recherche sur la grippe animale et des retours sur la recherche conduite par son laboratoire :

Comme vous le savez, nous avons été impliqués dans un projet de l'OMS sur la grippe animale depuis plusieurs années. Nous avons présenté des rapports annuels et notre travail a été approuvé. Cependant, je n'ai pas reçu de documents ou des recommandations reflétant les tendances de l'OMS pour la recherche dans ce domaine et je ne suis pas sûr qu'à l'heure actuelle nos enquêtes soient d'un intérêt pour l'OMS. De plus, récemment, je n'ai pas reçu de fonds de l'OMS à l'appui de nos enquêtes et je voudrais connaître les plans de l'OMS sur notre projet de collaboration⁴⁶⁷.

Le directeur de l'Unité de santé publique vétérinaire répondit que le travail sur l'épidémiologie de la grippe animale et les activités de recherche connexes devaient être revus

⁴⁶⁶ WHO, The World Health Organization Influenza Programme, VIR/84.3, 1984, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5.

⁴⁶⁷ K. LVOV, Institut de Virologie D. I. Ivanovski, Moscou, à K. BÖGEL, WHO VPH, 28 février 1985, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/18. "As you know we have been involved in a WHO project on animal influenza for several years. We submitted annual reports and our work was approved. However, I have not received any documents or recommendations reflecting the trends of WHO research in this field and I am not sure whether our investigations are of interest to the WHO at present. Moreover, recently I have not received any WHO funds in support of our investigations and would like to know the WHO plans on our collaborative project."

a la fin de l'année. En conséquence, les ressources budgétaires seraient utilisées pour organiser la réunion. En outre, le soutien des projets de recherche serait examiné au cours de celle-ci⁴⁶⁸. Le laboratoire de Moscou (que Milouchine avait inclus dans la liste des centres de référence du programme élargi d'écologie virale de la grippe) n'a pas été invité à la réunion pour restructurer ce programme. Par ailleurs, les résultats de cette réunion ne furent pas été communiqués au laboratoire. Un an après, V. Zhdanov, le directeur de l'Institut Ivanovsky a écrit directement au Directeur Général de l'OMS afin de l'informer du travail de K. Lvov, de l'importance de travaux faits par ce laboratoire reconnus par R. Webster (qui s'était y déplacé plusieurs fois pour conduire des enquêtes de terrain en collaboration avec Lvov et qui avait travaillé avec lui dans la standardisation des méthodes utilisées par ce laboratoire). V. Zhdanov demanda au Directeur Général son soutien pour le projet de Lvov ; il espérait que ce dernier serait invité aux réunions organisées par l'OMS afin de résoudre les problèmes du programme⁴⁶⁹. Un fonctionnaire de l'unité de santé publique vétérinaire répondit à cette lettre au nom du Directeur General de l'Organisation, quelques mois après, en disant que l'OMS reconnaissait le travail réalisé par K. Lvov à l'Institut Ivanovsky, mais que depuis 1983 les contraintes budgétaires de l'organisation ne permettaient pas d'accorder la moindre aide financière⁴⁷⁰.

Le centre collaborateur du programme de la grippe de Londres continua à caractériser les souches d'origine animale qui étaient envoyées par des centres nationaux, mais aussi par quelques laboratoires vétérinaires⁴⁷¹. En 1994, le programme de la grippe de l'OMS décida d'étendre son rôle dans la surveillance internationale de la grippe, renforçant ainsi la surveillance de la grippe chez les animaux. Cette décision était motivée par le rôle clé que les virus grippaux d'origine animale pouvaient jouer dans l'émergence de souches pandémiques du virus de la grippe humaine⁴⁷². En effet, compte tenu du fait que les virus de la grippe animale, en particulier ceux des porcs et des chevaux, pouvaient induire de grandes flambées de grippe ayant un impact économique important et que les virus grippaux d'origine animale pouvaient jouer un rôle dans l'émergence des souches pandémiques de virus de la grippe

⁴⁶⁸ K. BÖGEL, Chief VPH, DCD, WHO, à K. LVOV, 12 mars 1985, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/18.

⁴⁶⁹ V. ZHDANOV, Director Ivanovsky Institute of Virology, Moscow, à H. MAHLER, WHO Director General, 13 novembre 1986, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/18.

⁴⁷⁰ J. DEBBIE, Scientist VPH, DCD, à V. ZHDANOV, Director Ivanovsky Institute of Virology, Moscow, 23 janvier 1987, *Archives de l'OMS*, Z 2/181/18.

⁴⁷¹ Voir par exemple: J. SKEHEL à G. BARIGAZZI, Istituto Zooprofilattico, Sperimentale Della Lombardia et dell'Emilia, Parma, Italie, 25 juin 1993, *Archives de l'OMS*, I2/286/2. J. SKEHEL à M. WEISS, Institut de virologie vétérinaire, Berne, 4 mai 1993, *Archives de l'OMS*, I2/286/2.

⁴⁷² Y. GHENDON, WHO PVB, à L. HAAHEIM, Dept. of Microbiology & Immunology, University of Bergen, 4 août 1994, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

humaine, des recommandations furent soumises au programme de la grippe de l'OMS pour améliorer la surveillance de la grippe animale. Y. Ghendon demanda aux centres nationaux de la grippe de l'OMS, (initialement 46 laboratoires avaient été invités mais le programme commença avec 30 laboratoires), de participer à la surveillance de la grippe chez les animaux (porcs et chevaux). Ghendon demanda aux centres nationaux de la grippe qui avaient accepté cette collaboration supplémentaire de prendre contact, au cours des flambées de grippe, avec des laboratoires vétérinaires, ainsi qu'avec des grandes fermes des porcs et des chevaux pour obtenir des échantillons⁴⁷³. L'invitation à participer au nouveau programme fut étendue à quelques laboratoires vétérinaires, dont les noms avaient été suggérés par les centres nationaux consultés.

L'OMS pouvait aider les laboratoires qui collaboraient à la surveillance de la grippe chez les animaux avec certains réactifs et avec une description des méthodes standard utilisées pour l'isolement et la caractérisation préliminaire de virus. Cependant, elle n'avait pas de ressources pour assurer le soutien financier, en particulier des équipements et du matériel de laboratoire. Les souches isolées devaient être envoyées aux Centres Collaborateurs du St. Jude Children's Research Hospital et au Centre Collaborateur du programme de la grippe à Londres. En outre, les termes de référence pour les laboratoires qui participeraient au programme, le choix des réactifs fournis gratuitement aux laboratoires pour la caractérisation préliminaire des isolats ainsi que la description des méthodes standardisées pour l'échantillonnage, l'isolement et la caractérisation préliminaire des virus avaient été préparés par le programme de la grippe avec la collaboration des centres collaborateurs de Memphis et de Londres⁴⁷⁴. Jusqu'alors, le programme de la grippe avait encouragé l'échange d'informations (mais pas de souches) entre les centres collaborateurs du programme de la grippe et le laboratoire de R. Webster⁴⁷⁵. A partir de ce moment, le centre collaborateur pour l'écologie des virus de la grippe commença à être reconnu en tant que cinquième centre collaborateur du programme de la grippe de l'OMS, soit au même niveau que les quatre

⁴⁷³ Y. GHENDON, Programme on Bacterial, Viral Diseases and Immunology à (une liste des centres nationaux), 20 mai 1994, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. La demande fut envoyée initialement aux centres nationaux, postérieurement cette demande a été envoyée à des laboratoires vétérinaires.

⁴⁷⁴ Y. GHENDON, Programme on Bacterial, Viral Diseases and Immunology, à A. HAY, NIMR, UK, 24 octobre 1994, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

⁴⁷⁵ P. BRES, VIR, à I. LADNYI, ADG, Memorandum, Consultation on influenza virus nomenclature, 14 septembre 1979, *Archives de l'OMS*, I 2/87/10 (A).

centres collaborateurs qui composaient déjà le programme de la grippe : Londres, Atlanta, Melbourne (à partir de 1992) et Tokyo (depuis 1993)⁴⁷⁶.

En accordant le statut de centre collaborateur du programme de la grippe au centre collaborateur du programme d'écologie virale de Webster, la surveillance de la grippe animale fut unifiée avec la surveillance de la grippe humaine. Dorénavant le programme de la grippe comptait sur les souches et sur les informations épidémiologiques sur la grippe chez les animaux dont le laboratoire de Webster disposait. Dans le même temps, le laboratoire de Webster avait accès aux souches et aux informations circulant dans le programme de la grippe⁴⁷⁷. Ce dernier, qui avait bien compris l'importance de la surveillance de la grippe animale et l'importance des vétérinaires dans l'isolement des souches du virus de la grippe chez les animaux, en élargissant la portée de la surveillance des virus grippaux finit par absorber le programme d'écologie virale de la grippe. On pourrait penser qu'il s'agissait simplement de la fusion de deux programmes appartenant à une même institution ayant uni leurs ressources pour mieux atteindre leurs objectifs. Néanmoins, cette unification de la surveillance des virus d'origine humaine et animale sous l'égide du programme de la grippe était lourde de conséquences pour la circulation des souches virales et des informations. Les normes de circulation du programme de la grippe, régulées par les termes de référence des centres collaborateurs et des centres nationaux (et par les accords de transfert du matériel) limitaient l'accès aux souches aux laboratoires qui n'appartenaient pas au réseau mondial de surveillance de la grippe.

La mise en place des Centres de référence pour les virus respiratoires autres que la grippe

L'étude de la mise en place du programme des virus respiratoires (autres que la grippe) de l'OMS illustre d'une part, la manière dont l'OMS a utilisé l'expérience obtenue dans la constitution et l'extension du programme de la grippe pour développer un programme sur la recherche et la surveillance d'autres maladies virales. D'autre part, cette analyse met en

⁴⁷⁶ Voir en annexe le tableau 3 relatif à la désignation des Centres internationaux/Centres collaborateurs du programme de la grippe de l'OMS.

⁴⁷⁷ En 2002, le programme d'écologie virale de la grippe a été intégré au programme de la grippe, et a été renommé « Réseau de surveillance de la grippe animale de l'OMS » K. STÖHR. *The Global Agenda on Influenza Surveillance and Control, Vaccine*, 2003, Vol. 21, pp. 1744-1748. A partir de 2005, la surveillance de la grippe chez les animaux fait partie du programme « La grippe à l'interface homme-animal ». WHO, *Influenza at the Human-Animal Interface*, http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/about/en/.

lumière de nouveaux aspects sur les relations établies entre l'OMS et les experts internationaux (anglais et américains) à propos de la construction des programmes de cette organisation. En conséquence, l'examen du programme des virus peut apporter un autre éclairage sur les relations entre l'OMS et les scientifiques anglais et américains et leurs intérêts respectifs dans la construction du programme de la grippe.

En 1956, Payne avait précisé que le comité d'experts de la grippe ne devait pas se limiter à cette maladie et que la recherche devait être étendue aux virus responsables d'autres maladies respiratoires⁴⁷⁸. A l'occasion du Symposium de l'Académie des sciences de New York, Payne proposa que le prochain comité d'experts de la grippe traite aussi des adénovirus en tant que cause de maladies respiratoires épidémiques⁴⁷⁹. Le Comité d'experts sur les maladies virales respiratoires, réuni à Stockholm en 1958, suggéra à l'OMS l'extension du programme de la grippe et de son réseau de centres collaborateurs à l'étude des adénovirus et des virus responsables des maladies respiratoires autres que la grippe. Mais comme l'intérêt de la part la santé publique pour d'autres virus respiratoires n'était pas encore reconnu, le comité recommanda que soit désigné un centre international pour les virus respiratoires distincts de ceux de la grippe afin de coordonner la recherche dans ce domaine⁴⁸⁰.

Payne décida de mettre en place un programme plus élargi sur les virus afin de centraliser et de développer la recherche sur différents types de virus menée par des laboratoires isolés dans divers pays, en utilisant un système de centres de référence similaire à celui du programme de la grippe. Au début de l'année 1959, Payne demanda par l'intermédiaire de son secrétaire Harold Himsworth, la collaboration du MRC en vue de l'élaboration d'un projet pour mettre en place un programme de recherche sur les virus à l'OMS. Le MRC qui s'intéressait également à la recherche en virologie, créa un comité scientifique présidé par un chercheur spécialisé sur les virus responsables du rhume, C. Stuart-Harris, afin de définir la manière dont les chercheurs et les centres du MRC pouvaient coopérer avec l'OMS⁴⁸¹. Le MRC et Payne partageaient les mêmes idées quant à l'extension de la recherche en virologie, mais l'OMS ne disposait pas des fonds requis pour la mise en œuvre du nouveau programme de recherche élargie en virologie. Les fonds disponibles suffisaient à la planification

⁴⁷⁸ A. PAYNE à C. ANDREWES, 16 mai 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

⁴⁷⁹ A. PAYNE à C. ANDREWES, 12 septembre 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

⁴⁸⁰ WHO, Expert Committee on Respiratory Virus Diseases. First Report. *World Health Organization Technical Report Series*, 1959, Vol. 170.

⁴⁸¹ H. HIMSWORTH, Secretary MRC, à A. Payne, 23 janvier 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

seulement. Payne ignorait si la prochaine Assemblée Mondiale de la Santé approuverait le budget demandé ou non. Cela rendait la planification plus difficile, l'OMS ne pouvant prendre aucun engagement susceptible de dépendre de son soutien⁴⁸². La production et la distribution des réactifs pour l'identification des virus étaient essentielles dans la construction du nouveau programme. Payne se déplaça aux Etats-Unis pour demander l'opinion des américains sur la production des réactifs. A son retour, il posa cette même question aux laboratoires pharmaceutiques européens afin de savoir s'ils étaient intéressés par la production, en assurant que pour l'instant l'OMS ne pouvait pas s'engager dans le financement du nouveau programme⁴⁸³.

Le MRC avait défini les points essentiels du futur programme en virologie. Les experts du MRC considéraient que le seul moyen d'apporter des connaissances au service de la recherche médicale dans le domaine très spécialisé de la virologie, était de choisir les laboratoires possédant les connaissances requises et de soutenir ces centres spéciaux. Ce modèle avait déjà été adopté par l'OMS dans le domaine de la microbiologie des maladies transmissibles. Les centres régionaux, pour chaque groupe de virus étudié, devaient être répartis à travers le monde, mais aussi reliés à un centre mondial afin de garder une vision d'ensemble. Les laboratoires de référence pourraient produire et distribuer des quantités limitées de sérums hautement spécifiques et des souches. Le MRC jugea indispensable que les laboratoires qui produisaient les réactifs travaillent aussi dans la recherche. En outre, les laboratoires de référence devaient être proches des zones cliniques afin de lier entre elles la virologie et les maladies (cas cliniques). Le financement des centres de référence par l'OMS a été aussi discuté au MRC. Si l'OMS devait accorder un soutien au domaine de la virologie, les experts proposèrent de ne pas limiter l'aide aux aspects pratiques et appliqués, mais à la recherche fondamentale et à la formation élargie de virologues dont dépendaient les progrès futurs. Ce soutien devait être accordé aux pays « sous-développés », ainsi qu'aux pays qui disposaient d'une science bien établie⁴⁸⁴.

Payne exploita les conseils du MRC pour préparer les propositions pour l'Assemblée Mondiale de la Santé de 1959. Les américains avaient donné leur accord aux plans de l'OMS et du MRC pour la mise en place d'un programme des centres de référence en virologie. Il fut

⁴⁸² A. PAYNE à H. HIMSWORTH, Secretary MRC, 11 février 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

⁴⁸³ A. PAYNE à C. ANDREWES, 17 février 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

⁴⁸⁴ H. HIMSWORTH, Secretary MRC, à A. PAYNE, 17 février 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

suggéré de demander le soutien financier du NIH et la coopération de la Fondation Rockefeller. Payne rassura le MRC sur l'allocation du financement de l'OMS : la majeure partie du soutien à la recherche devait être dirigée vers les pays où la virologie était déjà établie en tant que science. Une partie visait la construction d'un potentiel de recherche dans les pays qui n'atteignaient pas encore le niveau souhaité, mais Payne soulignait que les résultats sur lesquels le programme pourrait être jugé découlaient des laboratoires établis⁴⁸⁵.

En vue d'élaborer des propositions plus spécifiques pour le Conseil consultatif de l'OMS chargé de statuer sur le programme détaillé, Payne se réunit avec C. Stuart-Harris et H. Himsworth. Initialement, les activités du programme seraient concentrées sur l'extension des services de recherche existante, tandis que la recherche fondamentale serait réduite au minimum. L'OMS devait désigner des laboratoires ou des institutions déjà existantes comme centres de référence. Des contributions seraient allouées pour assumer les responsabilités supplémentaires engagées par ces laboratoires. Les experts du MRC affirmaient que les centres de référence ne devaient pas assumer la responsabilité de la production massive de réactifs. En outre, le programme devait accorder des bourses pour la formation de virologues hautement qualifiés mais aussi pour celle des jeunes chercheurs, surtout dans les pays les moins avancés⁴⁸⁶. Le MRC avait demandé le financement de l'OMS pour le soutien de l'Unité de recherche sur le rhume à Salisbury et pour le travail de référence des centres en virologie. Payne fit savoir au MRC qu'il pouvait accorder le financement sollicité, étant donné qu'en plus du budget régulier, il avait demandé à l'Assemblée mondiale de la santé la création d'un compte spécial auquel les USA contribueraient généreusement⁴⁸⁷.

L'OMS pourrait bénéficier d'un soutien pour le programme des virus par le biais du programme de subventions de recherche extra-muros des NIH⁴⁸⁸. Payne reconnaissait l'importance d'une étroite coordination entre l'OMS et le NIH sur les sources de financement du programme. Néanmoins, il signala aux NIH que l'OMS avait des préjugés inexplicables sur l'acceptabilité des sources d'aide (en raison des institutions ou des pays donateurs). En outre, Payne devait attendre l'adoption des procédures administratives par le Comité consultatif de la recherche de l'institution pour recevoir les subventions. Néanmoins, une fois que Payne

⁴⁸⁵ A. PAYNE à H. HIMSWORTH, Secretary MRC, 7 avril 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

⁴⁸⁶ Notes of meeting between A. Payne, Professor Stuart-Harris and the Secretary to discuss WHO plans for research in virology, 9 mai 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

⁴⁸⁷ A. PAYNE à H. Himsworth, Secretary MRC, 9 mai 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

⁴⁸⁸ J. SMADEL, Associate Director, NIH, Bethesda, à A. PAYNE, 28 mai 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

eut fait connaître les préjugés de l’OMS face aux contributions versées en dehors du budget régulier, il a remercia les NIH et a rassura ses bienfaiteurs quant à l’acceptation des subventions⁴⁸⁹.

L’Assemblée Générale de la Santé a approuva le programme proposé et a créa un comité consultatif sur la recherche médicale pour orienter les aspects scientifiques du programme. L’Assemblée accepta aussi le double financement du programme des virus : un budget régulier de 500.000 dollars et un compte spécial pour recevoir des contributions volontaires. L’Assemblée approuva une contribution des Etats-Unis de \$1.000.000 versée sur le compte spécial⁴⁹⁰.

Une fois que le programme des virus fut ratifié par l’AMS, les experts anglais et américains proposèrent à l’OMS des plans pour mettre en œuvre les centres de référence pour les virus. Le Comité pour la recherche en virologie du MRC nomma deux commissions pour étudier le rôle que cette institution devait jouer dans l’avenir de la virologie aux niveaux national et international et les modalités de coopération avec le nouveau programme de l’OMS⁴⁹¹. En réponse, Payne formula des propositions concernant les activités de référence et de recherche sur les maladies virales respiratoires que le MRC pourrait entreprendre, tout en ajoutant que la seule expérience pertinente était constituée par le programme de la grippe⁴⁹². Pour sa part, la fondation Rockefeller suggéra que soit engagée la collaboration sur le nouveau programme entre différentes commissions (autres que celle de la grippe) du Conseil épidémiologique des forces armées (Armed Forces Epidemiological Board) et les nombreuses unités associées aux NIH à Bethesda. Ces laboratoires étaient en mesure de fournir des installations adaptées et le personnel le plus compétent possible pour rejoindre le programme de l’OMS⁴⁹³.

La mise en place du nouveau programme ne faisait pas l’accord des experts américains. L’absence de planification à long terme de l’OMS constituait un premier point de contradiction. R. Huebner, directeur du laboratoire des maladies infectieuses du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), qui avait accepté la désignation de centre de référence pour les virus de parainfluenza, a signalé que l’OMS ne pouvait pas

⁴⁸⁹ A. PAYNE à J. SMADEL, 4 juin 1959, *Archives de l’OMS*, V 5/370/2.

⁴⁹⁰ A. PAYNE à C. ANDREWES, 9 juin 1959, *Archives de l’OMS*, V 5/370/2.

⁴⁹¹ H. HIMSWORTH, Secretary MRC, à A. PAYNE, 29 juin 1959, *Archives de l’OMS*, V 5/370/2.

⁴⁹² A. PAYNE à H. HIMSWORTH, Secretary MRC, 28 août 1959, *Archives de l’OMS*, V 5/370/2.

⁴⁹³ F. HORSFALL, Rockefeller Foundation à C. ANDREWES, 28 septembre 1959, *Archives de l’OMS*, V 5/370/2.

monter un programme de recherche simplement avec des laboratoires ad-hoc ne traitant que de la grippe et des virus de parainfluenza. Il ajoutait que les méthodes aléatoires utilisées pour l'identification du virus et les sérums standard étaient inappropriés et citait comme exemple le virus coxsackie dont l'identification avait nécessité plusieurs années de travail. Le deuxième motif de controverse concernait la production des sérums. Le NIAID avait encouragé les CDC à Atlanta et à Montgomery à entrer dans l'entreprise de production de réactifs de référence pour les nouveaux virus. Il fallait cependant assumer les coûts élevés de la production et trouver le personnel qualifié. Huebner avait l'impression que les directeurs de l'OMS ne comprenaient pas les besoins réels de la recherche moderne en virologie: « J'ai compris que l'OMS comme organisation tend à être fière de sa pauvreté relative et des magnifiques opportunités pour accomplir quelque chose en dépit de son état de pauvreté. Cela peut être un point de vue louable, mais pas nécessairement le plus pratique ou le plus fécond⁴⁹⁴ ». Il suggérait que la motivation la meilleure et la plus logique pour la fabrication de produits standardisés était la recherche du profit. L'intérêt croissant des entreprises commerciales dans les produits biologiques constituait la source logique de la production et de la standardisation des réactifs. En outre, l'industrie pharmaceutique contribuerait à l'identification des virus, qui était à son avis un problème épineux.

Le Comité consultatif de la recherche médicale de l'OMS, chargé de la mise en place des centres de référence pour les virus, avait reconnu l'importance de la standardisation des sérums utilisés pour les laboratoires. Cependant, le comité suggéra de limiter la distribution des antisérums. « L'idée que l'OMS devrait "fournir le monde" était franchement tout à fait irréaliste⁴⁹⁵ » Payne préférait établir d'abord les centres de référence anglais et américains et développer le programme à partir de ces centres. La modalité de production et de distribution des réactifs proposée par le NIAD ne fut pas acceptée en raison de son coût élevé, que Payne avait estimé à quelques millions des dollars par an. La distribution des sérums fut de lors réservée exclusivement aux grands laboratoires qui effectuaient des recherches spécifiques en ligne avec le programme, à la différence du programme de la grippe dont les experts avaient admis que l'OMS devait fournir les réactifs à tous les centres nationaux.

⁴⁹⁴ R. HUEBNER, Chief Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, à C. ANDREWES, [ca fin 1959], *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

⁴⁹⁵ A. PAYNE à C. ANDREWES, 16 octobre 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

La mise en place des laboratoires de référence et les difficultés d'un tel projet furent discutées au cours d'une réunion entre les experts anglais (Andrewes, MRC) et les américains (Shannon et Smadel, NIH)⁴⁹⁶. La difficulté de la production des réactifs pour le diagnostic a cause du coût de production élevé, des difficultés de préparation et des risques de routine pour le personnel de laboratoires participant à cette production avaient été reconnues. Les experts approuvèrent l'idée qu'avait l'OMS de commencer le programme seulement avec les laboratoires déjà établis. Néanmoins, ils prévoyaient des pressions politiques en faveur de la distribution des réactifs aux laboratoires dans de nombreux pays, même si à cette date-là le personnel de laboratoire réellement en mesure d'assumer le travail de laboratoire était très limité. Les trois experts proposèrent la mise en place de trois niveaux de laboratoires. Les laboratoires de première ligne qui travailleraient comme laboratoires de diagnostic de routine, en contact immédiat avec les épidémies ou des cas de maladies virales, en employant des réactifs produits dans leur propre pays contre les virus d'importance locale. Ils ne devaient pas recevoir le soutien de l'OMS, jusqu'à ce que des fonds soient disponibles. Les laboratoires régionaux ou intermédiaires dont le personnel avait plus d'expérience. Ils utiliseraient un éventail beaucoup plus large de réactifs, fournis par l'OMS, mais limités à ceux qui étaient importants pour la région. Ces laboratoires devaient résoudre les problèmes de diagnostic rencontrés par les laboratoires de première ligne. Un certain nombre d'entre eux auraient besoin du soutien de l'OMS. Les laboratoires de référence taxonomiques ou de base devaient décider quand un virus était vraiment nouveau et méritait un nouveau nom. Ils prépareraient leur propre sérum, mais pourraient également avoir besoin d'être fournis par l'OMS. Ils auraient besoin du soutien de l'OMS.

La division des laboratoires en trois niveaux présentait pour les experts des avantages. L'OMS ne devrait fournir des réactifs qu'à un nombre relativement restreint de laboratoires à même de les utiliser. En outre, les travailleurs hautement spécialisés dans les laboratoires de base seraient principalement dédiés à la recherche et éviteraient d'être consultés, sauf en présence de nouveaux virus ou d'autres cas particuliers. Le soutien de l'OMS pourrait être largement répandu géographiquement, mais évitant les laboratoires qui n'étaient pas assez compétents pour prendre des décisions importantes.

⁴⁹⁶ H. Himsworth à A. PAYNE, Report of the discussions between Andrewes, Shannon and Smadel about Virus Reference Laboratories, 3 décembre 1959, *Archives de l'OMS*, V 5/370/2.

La limitation de la distribution des réactifs et du soutien accordé par l'OMS aux laboratoires bien établis, qui comptaient un personnel qualifié marque une différence essentielle avec le programme de la grippe. Pour la surveillance de la grippe, l'OMS avait utilisé des stratégies visant à la création des capacités dans des pays qui ne disposaient ni des matériels ni de la formation adéquate pour se doter de laboratoires dans le domaine de la virologie. Au contraire, le programme étendu des virus limitait l'utilisation des fonds disponibles, en les réservant aux laboratoires qui possédaient déjà une expérience dans ce domaine. Cette différence peut être expliquée par le but que recherchait chacun de ces deux programmes. Le programme de la grippe avait été créé afin de faire face à la menace pour la santé publique représentée par les épidémies et les pandémies grippales. Au moment de la création de ce programme, les implications pour la santé publique des virus autres que la grippe (adénovirus, arbovirus, myxovirus, entérovirus et autres virus respiratoires) n'étaient pas encore connues. En conséquence, il s'agissait de mettre en place un programme de recherche qui permettrait d'isoler de nouveaux virus et de connaître le danger qu'ils représentaient pour la santé publique. Un tel programme avait besoin des laboratoires nationaux pour l'obtention des isolats, et notamment des laboratoires les plus spécialisés, pour leur classification. A la différence du programme de la grippe, les mesures de contrôle (vaccination) n'étaient pas envisageables à ce stade de la recherche.

Les similitudes entre les deux programmes se limitaient à l'adoption de la structure des centres de référence conçue par Christopher Andrewes. Le centre mondial de la grippe fut le premier laboratoire à être considéré comme un centre mondial. Les laboratoires de référence furent étendus à d'autres agents microbiens, et même au champ des maladies non transmissibles. Marcolino Candau, Directeur Général de l'OMS, attribua le succès de l'action internationale de la grippe, l'efficacité du centre mondial et la validité de son schéma à la formation à long terme des chercheurs. Ce modèle devait donc être suivi par d'autres pays⁴⁹⁷.

Après le départ de Payne, le NIAID a signalé au nouveau coordinateur de la Division des virus de l'OMS, Charles Cockburn, l'importance de la production des réactifs standardisés. Le NIAID travaillait à l'encouragement de la fabrication et de la distribution de réactifs de référence pour les virus les plus fréquemment rencontrés. Cela comprenait les virus des voies respiratoires, les adénovirus, les entérovirus et les arbovirus. D. Davis soulignait que cette

⁴⁹⁷ M. CANDAU à C. ANDREWES, Draft letter for Director's signature, 1961, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

entreprise était proche des intérêts de l’OMS et que Cockburn avait récemment reçu une subvention pour faire aboutir ce projet⁴⁹⁸.

En 1966, M. Candau avait défini l’état du programme de l’OMS pour les maladies virales. L’objectif de ce programme visait à comprendre l’écologie des virus par rapport à l’homme afin d’accélérer la mise en place de mesures prophylactiques et thérapeutiques. Le programme comptait sur un réseau de centres de référence pour les trois groupes principaux de virus : les arbovirus les entérovirus et les virus respiratoires autres que la grippe⁴⁹⁹. Finalement, la structure du programme composé de trois centres qui avait été proposée par les experts fut simplifiée. Pour chaque virus, des centres de référence et des centres nationaux avaient été désignés. Le directeur général de l’OMS précisait que le programme des virus voulait établir une collaboration plus étroite entre les centres de référence et les laboratoires nationaux afin de faciliter l’échange d’informations sur les questions de laboratoire et sur le terrain.

L’étude de la mise en place du programme de virus suscite les réflexions suivantes. Le programme de la grippe et le programme des virus de l’OMS ont suivi des trajectoires comparables en ce qui concerne la participation des experts anglais et américains à l’élaboration des objectifs et des normes de circulation des centres de référence et des centres nationaux de ces programmes. Le programme de virus a été créé par le directeur de la Division des maladies transmissibles de l’OMS, Antony Payne, en collaboration avec les institutions anglaises et américaines, travaillant dans le domaine nouveau de la virologie. Payne a construit le projet du programme du virus, qui devait être présenté à l’Assemblée mondiale de la santé afin d’obtenir son financement, avec l’aide des experts du MRC. Cependant, Payne s’est tourné vers les Etats-Unis pour discuter avec les scientifiques américains du programme déjà monté avec l’aide des experts du MRC, pour solliciter du NIH un financement supplémentaire et demander la collaboration des institutions scientifiques travaillant dans le domaine de la virologie (les CDC, le NIH, le NIAID et la Fondation Rockefeller). A la différence du programme de la grippe, les experts anglais et américains ont

⁴⁹⁸ D. DAVIS, Associate Director NIAID, à C. COCKBURN, Chief Medical Officer, Virus Diseases, Division of Communicable Diseases, 14 juillet 1961, *Archives de l’OMS*, I 2/286/1 (a).

⁴⁹⁹ M. CANDAU, WHO Virus Reference Centres, 12 janvier 1966, *Archives de l’OMS*, I 2/286/5. En plus des 2 centres de référence de la grippe, le programme des virus était composé de 7 centres (1 international et 6 régionaux) pour les entérovirus ; 8 (2 internationaux et 6 régionaux) pour des virus respiratoires autres que la grippe ; 9 (1 international et 8 régional) des Arbovirus ; et 1 Centre régional pour rickettsioses et 1 Centre international pour le trachome.

travaillé ensemble sur la structure du nouveau programme et sur la solution des problèmes qui se présentaient dans son application.

Pour sa part, la Commission intérimaire de l'OMS avait laissé l'élaboration du projet du programme de la grippe (un centre international de la grippe) dans les mains d'un chercheur du MRC, Christopher Andrewes (chargé par le Comité d'experts réuni à Copenhague de rédiger le rapport sur la manière dont ce programme devait être construit). Même si un financement additionnel pour le programme de la grippe n'a pas été demandé au cours des premières années, Payne, récemment arrivé au programme de la grippe, a dû tenir en compte des experts américains non seulement en raison de leur autorité scientifique et de leur expérience dans la surveillance de la grippe (grâce au travail de la Fondation Rockefeller et de la Commission de la grippe de l'Armée américaine), également à cause de la position des Etats-Unis à l'OMS. Le gouvernement américain apportait une contribution importante au budget régulier de l'OMS, il octroyait aussi un financement additionnel à divers programmes sans lequel l'OMS ne pouvait fonctionner⁵⁰⁰. L'analyse de la mise en place du programme de virus révèle que la décision de Payne de reconnaître la participation des Etats-Unis dans le programme de la grippe, à la différence de son prédécesseur et en dépit des avis des experts anglais (compte tenu de leur rivalité scientifique), était une question politique et avant tout économique.

⁵⁰⁰ P. VAUGHAN et al. Financing the World Health Organization: global importance of extra budgetary funds. *Health Policy*, 1996, Vol. 35, pp. 229-245.

2.3 LE CDC D'ATLANTA ET LE CONTROLE INTERNATIONAL DE LA GRIPPE

Le présent chapitre a pour objectif d'approfondir un des aspects résultant de la globalisation du système de surveillance de la grippe, à savoir, les actions engagées par le CDC d'Atlanta en faveur du contrôle de cette maladie, tant aux Etats-Unis qu'à l'étranger. Ces actions répondaient aux limitations subies par le programme de la grippe à cause du manque de ressources des pays en développement pour soutenir le travail de leurs laboratoires et des restrictions budgétaires de l'OMS dans le financement de leurs besoins. Depuis les années 1950, le CDC avait développé une conception de surveillance épidémiologique centrée sur l'étude d'une maladie particulière et basée sur la confirmation des diagnostics en laboratoire, conception conçue comme un outil d'application des mesures de contrôle des maladies transmissibles. En conséquence, pour le CDC d'Atlanta, la surveillance (virologique et épidémiologique) de la grippe n'avait d'autre finalité que le contrôle (initialement par vaccination et postérieurement aussi par l'utilisation des médicaments antiviraux) des épidémies et des pandémies grippales.

Le vaccin grippal était considéré comme le meilleur outil de santé publique pour prévenir l'occurrence de la maladie et pour limiter la portée des épidémies et des pandémies. Néanmoins, les difficultés rencontrées dans la globalisation du réseau de surveillance de la grippe mettaient menaçait l'obtention rapide des nouvelles variantes du virus, nécessaires pour la production des vaccins efficaces. Les pays en développement ne possédaient pas des ressources suffisantes pour financer les activités de surveillance, qui ne constituaient pas une priorité pour les autorités de santé publique de ces pays. Compte tenu des limitations budgétaires, le programme de la grippe de l'OMS ne pouvait pas subvenir aux besoins des nombreux centres nationaux qui demandaient son aide. Au cours des années 1980, le CDC d'Atlanta travailla pour améliorer la surveillance internationale de la grippe afin de contrer les défaillances du programme de la grippe de l'OMS.

L'intérêt porté par le CDC d'Atlanta au contrôle de la grippe aux Etats-Unis et à l'étranger répondait à un programme de lutte contre les maladies transmissibles à l'échelle internationale du gouvernement américain. En effet, depuis sa création, le CDC d'Atlanta (Communicable Disease Center devenu Center for Disease Control and Prevention) avait pour mission le contrôle et la prévention des maladies infectieuses sur le territoire américain et à l'étranger.

Les interventions du CDC à l'étranger étaient motivées par le souci de contrôler les maladies infectieuses à leur source afin d'empêcher leur importation aux Etats-Unis, ainsi que par les bénéfices que l'amélioration de la santé publique globale pouvait entraîner à l'économie américaine⁵⁰¹. Depuis les années 1960, le CDC d'Atlanta avait utilisé diverses stratégies afin de contourner les obstacles qui limitaient l'accès aux pays étrangers et d'élargir les programmes de santé publique internationale. Pour s'affirmer en tant qu'acteur de la santé internationale, le CDC d'Atlanta a profité des agences de développement international, des technologies de santé publique et des organisations multilatérales⁵⁰².

L'aide apportée par le centre collaborateur du CDC d'Atlanta au programme de la grippe a été utilisée par cette institution pour consolider son rôle de leader dans le contrôle international de la grippe. Les limitations budgétaires de l'OMS ont été l'occasion de renforcer la présence du centre collaborateur du CDC d'Atlanta à l'étranger. Au milieu des années 1980, le budget annuel de l'OMS avait cessé d'augmenter. Les Etats-Unis qui étaient les contributeurs les plus importants avaient en effet décidé de réduire radicalement leur contribution au budget courant. Cette diminution était motivée par le désaccord des Etats-Unis avec les politiques de l'OMS, particulièrement avec le programme des Médicaments Essentiels contesté par l'industrie pharmaceutique américaine⁵⁰³. Même si l'OMS avait reçu des contributions volontaires dès sa mise en place, à la fin des années 1980, son budget était composé en proportion égale par les contributions volontaires et par les contributions obligatoires des pays membres. Les contributions volontaires ont augmenté progressivement dépassant ainsi au cours des années suivantes le budget courant de l'organisation. A la différence du budget courant, dont l'utilisation était décidée par l'Assemblée mondiale de la santé, les contributions volontaires sont investies dans le financement des programmes administrés sous le contrôle des donateurs⁵⁰⁴. Les difficultés de l'OMS pour financer les activités du système de surveillance de la grippe, un des programmes le plus anciens de l'organisation, sont un

⁵⁰¹ Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. *Protecting the Nation's Health in an Era of Globalization: CDC's Global Infectious Disease Strategy*. Atlanta, Georgia, 2002. Sur le rôle de la santé publique dans la protection des intérêts nationaux voir aussi : Board on International Health. *America's Vital Interest in Global Health: Protecting Our People, Enhancing Our Economy, and Advancing Our International Interests*. Washington, DC, The National Academies Press, 1977.

⁵⁰² E. GOSSELIN. *Constructing International Health: The Communicable Disease Center, Field Epidemiologists and the Politics of Foreign Assistance (1948-1972)*. Thèse, Université de McGill, 2011.

⁵⁰³ T. BROWN, M. CUETO et E. FEE. The World Health Organization and the Transition from International to Global Public Health. *American Journal of Public Health*, 2006, Vol. 96, N. 1, pp. 62-72.

⁵⁰⁴ P. VAUGHAN et al. Financing the World Health Organization: global importance of extra budgetary funds. *Health Policy*, 1996, Vol. 35, pp. 229-245. Un groupe de dix pays en Europe, en Amérique du Nord et au Japon apportait 90% des contributions volontaires, tandis que la Banque Mondiale, les ONG et l'industrie pharmaceutique contribuaient au reste.

exemple des limitations imposées par la crise budgétaire au fonctionnement des programmes réguliers.

La position délibérément assumée par le CDC d'Atlanta dans le contrôle international de la grippe peut être étudiée sous deux aspects. Le premier concerne les modifications que le CDC a voulu introduire dans la dénomination accordée par l'OMS aux centres internationaux. Le deuxième est relatif à la répartition traditionnelle des centres nationaux par rapport aux centres internationaux ainsi qu'aux projets de collaboration mis en œuvre par le CDC en vue d'améliorer la surveillance et le contrôle international de la grippe: le plan d'amélioration de la surveillance de la grippe en Chine, la collaboration avec la Russie pour la réalisation des essais cliniques sur les vaccins atténués et l'appui accordé aux pays de l'Europe centrale et de l'est (la Tchécoslovaquie, l'Hongrie, la Pologne et la Yougoslavie) pour la mise en place des mesures pour le contrôle de la grippe.

Dans le premier cas (les modifications que le CDC voulait introduire dans la dénomination du centre collaborateur), l'OMS a réussi à garder son autorité face aux prétentions du CDC d'Atlanta. Dans le deuxième cas (la répartition des centres nationaux et l'aide apportée pour l'amélioration de la surveillance et pour le contrôle de la grippe), l'OMS a joué un rôle d'intermédiaire entre le CDC et le Centre mondial de la grippe, mais ne pouvant pas remplir ces fonctions en l'absence des moyens financiers, cette institution a accepté les initiatives du CDC et a validé le rôle de leader du CDC dans la gestion et dans la coordination des projets internationaux. En outre, la stratégie adoptée par le CDC pour le financement de l'amélioration de la surveillance dans les pays en développement (la Chine et les pays du sud-est asiatique), qui demandait l'aide de l'industrie pharmaceutique, a été approuvée et même copiée par l'OMS.

L'analyse de la position assumée par le CDC d'Atlanta dans le contrôle international de la grippe proposée par le présent chapitre doit nourrir la réflexion sur le rôle joué par certains acteurs (notamment les centres collaborateurs anglais et américain) dans le processus de construction de la santé publique internationale sous l'égide de l'OMS et sur la construction de l'autorité de l'OMS. Dans un autre registre, mais simultanément, le Centre mondial de la grippe a aussi assumé un rôle de contrôle dans le programme de la grippe de l'OMS, avec l'accord des responsables du programme de la grippe.

2.3.1 MODIFIER LA DENOMINATION DU CENTRE COLLABORATEUR DU CDC D'ATLANTA ET LES NORMES DE CIRCULATION DANS LE RESEAU DE LA GRIPPE DE L'OMS

Un centre collaborateur pour la surveillance et le contrôle de la grippe

L'intérêt du CDC d'Atlanta pour le contrôle de la grippe est visible dans un projet de recherche adressé par le directeur du centre collaborateur de la grippe, Alain Kendal, à Yuri Ghendon, pour des études envisagées par le CDC sur l'utilisation des antiviraux et sur les vaccins. L'opinion de Kendal sur la manière de renforcer le contrôle de la grippe dans le système de surveillance de l'OMS avait été demandée par Ghendon. Les propositions de Kendal étaient fondées sur les hypothèses suivantes.

Le rôle de l'OMS est d'aborder les problèmes de santé des pays en développement lorsque des événements dans un pays ou une région peuvent avoir des effets sur la promotion de la santé ou la lutte contre la maladie à un niveau multinational. La grippe, en soi, n'est pas considérée comme une maladie hautement prioritaire dans les pays en développement, bien que la surveillance du virus demeure importante pour toutes les nations comme étant un moyen de contribuer à résoudre un problème de maladie transmissible au niveau international. La grippe représente, actuellement le seul virus respiratoire pour lequel des vaccins et des agents antiviraux sont disponibles. Dans trois pays seulement, les efforts pour améliorer le contrôle de la grippe sont activement soutenus par les autorités sanitaires nationales (le Japon, les Etats-Unis et l'URSS), même si d'autres pays disposaient de politiques nationales en faveur des mesures de lutte contre la grippe. La mise en place de nouveaux programmes à l'OMS pour le contrôle de la grippe ou d'autres virus respiratoires nécessite le soutien matériel de l'OMS ainsi que des dons par les nations qui coopéraient aux programmes. La recherche sur le contrôle de la grippe doit prendre en compte tant les situations inter pandémiques que les situations pandémiques, ainsi qu'une meilleure connaissance des vaccins inactivés, des vaccins vivants et des agents antiviraux⁵⁰⁵.

Sur la base de ces hypothèses, Kendal proposa deux sujets de réflexion qu'il croyait appropriés et justifiés pour des projets à l'OMS, et qui seraient ajoutés à la recherche déjà en cours au CDC. Comme condition préalable pour la mise en œuvre de ces projets, Kendal suggéra la création d'un ou plusieurs centres de recherche sur la lutte contre la grippe, pour les ajouter aux centres collaborateurs de la grippe déjà existants. Kendal considérait que les nations les plus indiquées pour établir ces centres étaient le Japon, les Etats-Unis et l'Union

⁵⁰⁵ A. KENDAL à Y. GHENDON, 18 mars 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11. Traduction libre des réflexions de Kendal.

soviétique. Les sujets proposés par Kendal portaient, d'une part sur l'évaluation de l'importance épidémiologique de la résistance aux antiviraux, d'autre part sur l'évaluation des vaccins au sein des grandes communautés appartenant aux pays en développement. Cette évaluation devait servir de modèle pour engager des efforts de contrôle des virus respiratoires au moyen de futurs vaccins. Cette étude était justifiée non seulement par la réduction de la morbidité et de la mortalité par grippe, mais aussi par l'importance d'acquérir une expérience dans l'organisation du contrôle des virus respiratoires dans les pays en développement⁵⁰⁶.

Ghendon a reconnu l'importance de ce projet pour adopter de meilleures stratégies pour le contrôle de la grippe, mais l'évaluation de l'efficacité des vaccins contre la grippe dans les pays en développement lui a paru plus difficile à mettre en place. Après en avoir discuté avec son supérieur, F. Assaad, directeur de la Division des maladies transmissibles, Ghendon a jugé impossible d'organiser des études dans les pays en développement pour des *raisons éthiques*. Ghendon a proposé d'organiser ces essais dans plusieurs pays développés comme les Etats-Unis, l'URSS, le Japon et la Yougoslavie. De telles études pourraient même être nécessaires comme condition préalable à la réalisation des études dans les pays en développement⁵⁰⁷. Il faut noter que pour la première fois, depuis la création du programme de la grippe, une étude visait la vaccination des populations appartenant aux pays en développement. Egalement, pour la première fois, des considérations éthiques ont été introduites à propos des essais cliniques sur le vaccin grippal.

L'intérêt du CDC d'Atlanta dans le contrôle de la grippe a été aussi exprimé par le souhait de Kendal de changer la dénomination actuelle du centre collaborateur, car cette dénomination ne reprenait pas toutes les activités que ce centre réalisait⁵⁰⁸. Les activités menées au centre ne se limitaient pas aux fonctions définies par les termes de référence établis pour le programme de la grippe pour les centres internationaux. A cette date la nomenclature officielle des centres internationaux était celle de *Centres collaborateurs pour la référence et la recherche de la grippe de l'OMS*⁵⁰⁹. Kendal voulait renommer le centre collaborateur de la grippe au CDC

⁵⁰⁶ A. KENDAL, *Ibid.*

⁵⁰⁷ Y. GHENDON à A. KENDAL, studies proposed by Kendal, 3 avril 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵⁰⁸ Les deux centres internationaux du programme de la grippe de l'OMS (Centre mondial de la grippe et Centre international pour les Amériques) ont été renommés en 1974 comme *Centres collaborateurs pour la référence et la recherche sur la grippe*. Voir sur le changement de dénomination la lettre de C. COCKBURN à W. DOWDLE, 25 mars 1974, *Archives de l'OMS*, I 2/181/3.

⁵⁰⁹ C. COCKBURN, WHO Associate Director, Communicable Diseases, à Schild, WIC, 25 mars 1974, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

comme *Centre collaborateur de l’OMS pour la surveillance, l’épidémiologie et le contrôle de la grippe*⁵¹⁰. Kendal signala que le centre du CDC était en mesure de contribuer aux programmes de l’OMS sur une échelle beaucoup plus large que le travail de référence réalisé par ce centre. A son avis, la nouvelle dénomination indiquerait les activités orientées vers le contrôle de la grippe et sur l’efficacité des vaccins et des antiviraux. En outre, l’utilisation dans le CDC des systèmes d’information électroniques pour faire le travail de surveillance pouvait être facilement appliquée à la surveillance internationale de la grippe. Le CDC était prêt à produire régulièrement des cartes montrant la propagation de la grippe, basées sur les données issues du *Relevé Epidémiologique Hebdomadaire* et sur les sources d’information propres du CDC.

Dans son effort pour convaincre l’OMS de modifier la dénomination du centre de la grippe qu’il dirigeait au CDC d’Atlanta, Kendal s’est adressé à la Pan American Health Organization (PAHO). Kendal assurait que ses arguments, au-delà de la justification du changement de dénomination, prenaient en compte l’avenir de la recherche sur la grippe à l’OMS. Il considérait en outre que la nouvelle désignation faisait état des activités qui prenaient la plus grande partie de son temps et n’avaient pas d’équivalent dans le Centre collaborateur de Londres, telles que:

Maintenir la surveillance nationale et internationale pour la grippe ; étudier les mécanismes par lesquels des épidémies de grippe se produisaient et se propageaient ; évaluer l’impact des épidémies grippales ; évaluer les formes traditionnelles et nouvelles des vaccins contre la grippe, y compris le développement en laboratoire et l’analyse d’un nouveau type de vaccins ; évaluer l’efficacité des médicaments antiviraux et la surveillance de l’émergence de souches résistantes de virus ; étudier des stratégies pour la distribution des vaccins et des antiviraux et rédiger des recommandations de santé publique ; former les scientifiques aux méthodes de recherche épidémiologique sur la grippe⁵¹¹.

Kendal soulignait aussi qu’à l’OMS les ressources destinées à la recherche sur des virus autres que le SIDA étaient plus difficiles à trouver et qu’il était important de préserver à l’avenir un centre qui puisse maintenir la surveillance et l’expertise sur le contrôle comme une ressource pour le monde entier⁵¹². Deux ans après, Kendal posa encore une fois la question à Ghendon sur la modification de la désignation du centre qu’il dirigeait. La question demeura

⁵¹⁰ A. KENDAL à Y. GHENDON, 12 octobre 1987, *Archives de l’OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵¹¹ A. KENDAL to PAHO, 23 octobre 1987, *Archives de l’OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵¹² A. KENDAL, *Ibid.*

sans réponse⁵¹³. C'est à partir de 1994, sous la direction de Nancy Cox, le Centre collaborateur du CDC d'Atlanta fut renommé : Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance, l'épidémiologie et le contrôle de la grippe⁵¹⁴.

Changer la distribution des centres nationaux

En 1980, Gary Noble, qui précéda Alan Kendal à la direction du centre collaborateur du CDC d'Atlanta avoua à F. Assad, responsable du programme de la grippe à l'OMS, qu'une meilleure communication entre les centres collaborateurs et une distribution des centres nationaux plus claire éviteraient de dupliquer le travail et réduiraient le sentiment de concurrence entre eux. La distribution des centres nationaux faisait référence au centre collaborateur (Londres ou Atlanta) auquel un centre national devait envoyer les souches isolées et les informations correspondantes. Initialement, les souches provenant des pays situés dans les Amériques étaient expédiées au centre collaborateur américain et les souches des centres nationaux du reste du monde étaient envoyées à Londres. Au fur et à mesure que le réseau de laboratoires s'est élargi et que les centres collaborateurs ont établi des relations de collaboration avec certains centres, la distribution géographique proposée initialement a été modifiée. Noble a suggéré que l'OMS règle cette distribution en fonction de l'expérience des centres nationaux au cours des dernières années et des conditions pratiques, notamment les connexions aériennes nécessaires pour l'envoi des souches, et non par une simple division géographique. De toute manière, Noble jugeait qu'il était préférable de ne pas changer la distribution en usage pour éviter des confusions au niveau des centres nationaux⁵¹⁵.

Cependant, il existait des confusions. Quelques années plus tard, (d'après Kendal) John Skehel, directeur du Centre mondial de la grippe de Londres, signala au directeur du centre national de Pékin, Yanji Guo, que ce centre relevait de l'Angleterre et que les virus isolés dans son laboratoire devaient être envoyés à Londres. Kendal considérait que cette affirmation constituait une cause de confusion pour le centre chinois. En outre, il affirmait que si les souches étaient envoyées à Londres, le CDC ne les recevrait pas, étant donné que

⁵¹³ A. KENDAL à Y. GHENDON, 11 mai 1989, Archives de l'OMS, I 2/286/3 J 3-11.

⁵¹⁴ N. COX, L. BRAMMER et H. REGNERY. Influenza: Global surveillance for epidemic and pandemic variants. *European Journal of Epidemiology*, 1994, Vol. 10, pp. 467-470.

⁵¹⁵ G. NOBLE, CDC, à F. ASSAAD, OMS, 10 septembre 1980, Archives de l'OMS, I 2/286/3 (J 3-11).

Skehel ne partageait pas « spontanément » les souches avec le CDC⁵¹⁶. A cette époque, le CDC apportait l'aide au centre national chinois afin d'améliorer les conditions pour la surveillance de la grippe. Mais en retour, il espérait recevoir les souches isolées par le centre chinois (ce plan sera détaillé à la suite). En conséquence, l'ancienne répartition géographique selon laquelle le centre chinois était censé envoyer les souches à Londres ne fonctionnait plus.

A son tour, J. Skehel croyait que l'OMS devait préciser la répartition des centres nationaux. Cette clarification permettrait de construire des relations personnelles plus solides et des engagements durables, qu'il considérait essentiels pour la réussite du programme. Skehel n'admettait aucune justification pour changer la distribution traditionnelle selon laquelle les laboratoires en dehors de l'Amérique du Nord, de l'Amérique du sud et des Caraïbes devaient envoyer les souches à Londres⁵¹⁷.

Afin de régler cette situation, Y. Ghendon prépara une lettre destinée aux centres nationaux (appelés alors institutions nationales de la grippe) demandant aux institutions situées dans les régions d'Afrique, de la Méditerranée orientale, de l'Europe et de l'Asie du sud-est d'envoyer les souches à Londres et aux institutions situées dans les régions des Amériques et dans le Pacifique occidental d'envoyer les souches à Atlanta⁵¹⁸. Skehel ne trouvait pas appropriée la nouvelle distribution proposée par Ghendon. Il précisait que les centres nationaux d'Australie et de Nouvelle Zélande (appartenant à la région du Pacifique occidental) avaient construit des liens à long terme avec le centre de Londres et qu'ils avaient commencé à envoyer récemment des souches à Atlanta par le « braconnage » (poaching en anglais) du CDC. Skehel citait même une lettre envoyée par un des centres nationaux australiens, le Commonwealth Serum Institute, qualifiant la collaboration avec le centre de Londres comme « la plus valable qu'ils avaient »⁵¹⁹.

Kendal justifiait cette nouvelle distribution, dans laquelle des pays qui jadis envoyaient leurs souches à Londres, avaient commencé à adresser au CDC, en raison du soutien que le gouvernement des Etats-Unis avait accordé aux projets de surveillance de la grippe et d'autres virus respiratoires en dehors de l'Amérique et du Pacifique occidental. Par ailleurs, ces projets

⁵¹⁶A. KENDAL, Recommendations for improving influenza surveillance in China 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (J 3-11).

⁵¹⁷J. SKEHEL à Y. GHENDON, 18 March 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 j3.

⁵¹⁸Y. GHENDON à J. SKEHEL, 28 avril 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 j3.

⁵¹⁹J. SKEHEL à Y. GHENDON, 3 mai 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 j3.

pouvaient contenir des accords formels selon lesquels les virus isolés dans ces pays devaient être envoyés au CDC. Parmi ces pays figuraient l'URSS, l'Espagne, la Thaïlande, le Pakistan, le Bangladesh et l'Inde. Le CDC avait d'autres projets de coopération informelle dans le domaine de l'amélioration du diagnostic de la grippe avec la Tchécoslovaquie, la Finlande, la France et la Suède, qui pourraient apporter des souches en échange des virus. Kendal défendait, face à Ghendon et à Skehel, les nouvelles normes de circulation des souches et des informations entre les centres nationaux et les centres collaborateurs, découlant des projets de collaboration internationale mis en œuvre par le CDC, sans prendre en compte ceux de l'OMS, mais réalisés en vertu « du mandat en tant que laboratoire financé par le gouvernement américain de soutenir d'autres activités du gouvernement américain à l'étranger »⁵²⁰. Le CDC d'Atlanta imposait son autorité à l'OMS et au centre de Londres au nom de la politique nord-américaine d'intervention dans le domaine de la santé publique à l'étranger.

L'OMS, affectée par la crise financière, n'était pas en mesure de contester cette prise de pouvoir du CDC, acquise grâce au financement que ce centre octroyait à travers des accords de coopération internationale. Finalement, Ghendon en essayant de plaire à ses deux principaux centres collaborateurs, rendit un jugement de Salomon. D'une part, Ghendon a précisé que les recommandations faites sur la nouvelle distribution des centres nationaux ne constituaient pas une obligation en soi pour ces institutions et d'autre part, que si les institutions nationales avaient déjà établi de bonnes relations avec un centre collaborateur, l'OMS ne voyait aucune objection à que ce centre national continue à lui envoyer les souches à celui-ci. Ghendon invitait les centres collaborateurs à tisser des liens avec les institutions de la région du Pacifique occidental et d'autres régions afin d'améliorer la prise de décision, en temps opportun, sur la composition des vaccins⁵²¹. Cette recommandation montre que du point de vue pratique, l'OMS n'était pas en position de contester l'autorité des centres collaborateurs, mais qu'il était toujours pertinent de rappeler à ces centres ce qui était essentiel dans le programme de la grippe : l'obtention opportune des souches pour la production du vaccin. Malgré la sortie diplomatique de Ghendon, il est évident que le CDC d'Atlanta, en vertu du rôle qu'il a joué dans le contrôle international de la grippe, avait

⁵²⁰ A. KENDAL à Y. GHENDON, 10 juin 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J3-11. «[...] because of our mandate as US Government financed laboratory to support other US Government activities abroad ».

⁵²¹ Y. GHENDON à A. KENDAL, 21 juin 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J3-11.

modifié les normes de circulation et de partage des souches et des informations dans le réseau de surveillance de la grippe.

2.3.2 LE PLAN DU CDC D'ATLANTA POUR AMELIORER LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN CHINE

Les pandémies de 1957 et de 1968 et la réémergence du virus (H1N1) en 1977 avaient mis en évidence les limites du système de surveillance de la grippe de l'OMS. L'extension du réseau de laboratoires en Chine s'avérait nécessaire étant donné que ces trois mutations majeures du virus avaient leur origine dans un pays en dehors du système de surveillance de la grippe. Dans les trois cas, les épidémies avaient été détectées plus tard, une fois le virus déjà répandu dans les régions voisines, couvertes par le programme⁵²².

Les échanges entre le programme de la grippe et la Chine ont commencé en 1978 après la désignation de l'Institut de virologie de l'Académie des Sciences médicales de Pékin comme centre national de la grippe de l'OMS. Le rapport de ce centre à l'Unité des maladies à virus de l'OMS fait état de souches envoyées au CDC d'Atlanta⁵²³. La désignation du centre national de la grippe chinois représentait un double intérêt. Pour l'OMS, la participation de la Chine au système de surveillance faisait partie des efforts engagés pour développer un schéma international de lutte contre la grippe, encadré par le programme de la lutte internationale contre les maladies transmissibles, coordonné par cette organisation depuis sa création. Cette participation était aussi essentielle pour la production des vaccins contre la grippe saisonnière pour lesquels la disponibilité opportune d'un grand nombre de souches était nécessaire afin de mieux déterminer leur composition antigénique.

Pour la Chine, notamment pour les virologues dans le domaine de la grippe, l'adhésion au programme de la grippe de l'OMS constituait l'occasion de rattraper son retard par rapport aux nouveaux développements scientifiques en biologie moléculaire. C. M. Chu, premier directeur du centre national de Pékin, demanda à l'OMS l'aide pour cette formation : « Comme je vous l'ai dit, l'un de nos besoins immédiats est d'apprendre les techniques

⁵²² Sur la réémergence du virus (H1N1) en Chine en 1977 voir: W. G. LAVER ET R. WEBSTER. In Memoriam, Chu Chi Ming. *Virology*, 1999, Vol. 255, N. 1, pp. 1. C. M. Chu avait montré la réapparition du (H1N1) à Anshan, Chine, en février 1977, 9 mois avant d'atteindre le reste du monde et d'être connu comme la «grippe de Russie».

⁵²³ National Influenza Centre, Institute of Virology, Chinese Academy of Medical Sciences, Report au WHO Virus Diseases Unit, 22 mai 1979, *Archives de l'OMS*, I 2/285/5.

d'analyse génétique des virus de la grippe, y compris l'hybridation des acides nucléiques et la cartographie des oligonucleotides. Je serai heureux de savoir si l'OMS est en mesure de d'apporter l'aide à ce sujet. »⁵²⁴. Ce double intérêt a été maintenu au cours des années suivantes dans les relations entre le centre national de la grippe chinois et l'OMS et particulièrement dans le cadre de la collaboration pour l'amélioration de la surveillance de la grippe en Chine avec le CDC d'Atlanta. Le laboratoire de Pékin continua d'envoyer les souches et les informations épidémiologiques à Atlanta tandis que le CDC accordait son soutien économique pour la formation d'un scientifique chinois aux techniques d'analyse génomique de la grippe, dans ses installations. Le CDC ne pouvait pas prolonger davantage le soutien économique pour la formation d'un chinois aux techniques d'analyse génomique de la grippe, mais A. Kendal assurait que la formation conceptuelle reçue lui permettrait d'appliquer ces méthodes aux problèmes intéressant le Dr. Chu⁵²⁵.

En 1985, Yanji Guo, le nouveau directeur de l'Institut de virologie de Pékin, averti l'OMS que la fourniture des souches aux centres collaborateurs de Londres et d'Atlanta était interrompue parce que son laboratoire ne disposait pas d'un réfrigérateur de bonne qualité pour conserver les échantillons et les réactifs. Y. Guo avait sollicité l'année précédente le soutien de F. Assad, responsable à ce moment-là du programme de la grippe, pour l'achat d'un nouveau réfrigérateur, mais il n'avait pas reçu l'aide demandée⁵²⁶. T. Bektimirov, directeur de l'Unité des maladies virales de l'OMS, trouvait juste la demande du centre national de Pékin, mais comme l'unité n'avait pas de fonds disponibles, il s'était adressé au conseiller régional du Pacifique occidental pour lui demander d'aider le centre chinois⁵²⁷. Le directeur régional, qui n'avait non plus de fonds pour répondre à la demande de Pékin et demanda au directeur de l'Unité des maladies à virus de l'OMS de trouver les financements

⁵²⁴ C. CHU à P. BRÈS, 18 décembre 1979, *Archives de l'OMS*, I 2 87/10 A. « As I told you, one of our immediate needs is to learn the technics for genetic analysis of influenza viruses, including nucleonic acid hybridization and oligonucleotic mapping. I shall be glad to know whether WHO is in a position to render help on this matter ».

⁵²⁵ A. KENDAL à C. CHU, Institut de virologie, Académie chinoise des sciences médicales, 19 juillet 1981, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵²⁶ GUO YANJI, Institute of Virology, Chinese Academy of Medical Sciences, à K. ESTEVEZ, WHO, 5 février 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁵²⁷ T. BEKTIMIROV, Chief Virus Diseases, à T. Umenai, CDS Adviser, Regional Director WPRO, 8 juillet 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

nécessaires ailleurs⁵²⁸. Mais les fonds de cette unité avaient été déjà engagés et l'aide ne pouvait pas être accordée⁵²⁹.

Les souches pour la production du vaccin grippal

Un seul centre national de la grippe en Chine n'était pas suffisant pour un si grand pays. Y. Ghendon demanda au Directeur général son opinion sur la désignation d'un deuxième centre. M. Kaplan, ancien directeur de l'unité de santé publique vétérinaire, qui avait visité le Centre d'Hygiène de lutte contre les épidémies de Shanghai, proposa la désignation de ce laboratoire comme deuxième centre national en Chine⁵³⁰. Ghendon prit contact avec les scientifiques du laboratoire de Shanghai mais le gouvernement ne répondit pas à sa demande⁵³¹.

Les fonctionnaires du programme de la grippe de l'OMS et du CDC d'Atlanta n'étaient pas satisfaits des résultats de la surveillance de la grippe en Chine. La quantité des souches isolées dans ce pays et envoyées aux centres internationaux de l'OMS était jugée insuffisante. L'OMS considérait qu'il était nécessaire d'établir une coopération (proposée par le CDC) entre le CDC et le ministère de la santé chinois afin d'améliorer la surveillance des virus de la grippe dans ce pays. En 1986, l'amélioration de la surveillance de la grippe en Chine est devenue une priorité tant pour le CDC d'Atlanta que pour l'OMS. Cette année-là, les souches utilisées pour la fabrication de vaccins saisonniers ont été isolées à Singapour et à Taiwan, tandis qu'ultérieurement il a été admis que ces mêmes variantes avaient circulé auparavant en Chine. Il était évident que la configuration du système de surveillance de la grippe en Chine ne permettait pas de fournir opportunément les souches circulant dans ce pays. Cette anomalie dans la surveillance de la grippe préoccupait l'OMS et le CDC. Afin de remédier à la faiblesse du système de surveillance de la grippe, le CDC d'Atlanta décida de proposer aux Chinois de soutenir leurs laboratoires⁵³².

⁵²⁸ T. UMENAI, CDS Adviser WPRO, à T. BEKTIMIROV, Chief Virus Diseases, 23 septembre 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁵²⁹ T. BEKTIMIROV, Chief Virus Diseases, à T. UMENAI, CDS Adviser WPRO, 2 octobre 1985, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁵³⁰ Y. GHENDON, MIM, à T. UMENAI, Regional Director WPRO, 16 juin 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁵³¹ Y. GHENDON, MIM, à A. KENDAL, 24 juillet 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11

⁵³² A. KENDAL, directeur du Centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, à GUO YUANJI, directeur de l'Institut de virologie, Académie chinoise des sciences médicales, 30 juillet 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

Le directeur du Centre national de la grippe de Pékin avait avoué au directeur du Centre Collaborateur du CDC d'Atlanta que la faillite dans la surveillance de la grippe en Chine était occasionnée par l'absence d'aide de la part du ministère de la santé chinois dans la recherche sur la grippe, étant donné que cette maladie n'était pas considérée comme une priorité de santé publique par les autorités chinoises. Le manque d'intérêt du ministère se traduisait par l'insuffisance des ressources disponibles pour mieux isoler les souches et pour les envoyer aux laboratoires des centres internationaux de l'OMS. Les laboratoires ne disposaient pas de l'argent suffisant pour acheter les œufs embryonnés utilisés pour l'isolation des souches ni pour acquérir les matériels nécessaires à la préparation des souches avant de les envoyer aux centres internationaux. Une deuxième restriction portait sur la communication des informations épidémiologiques. Le directeur du Centre national de la grippe à Pékin n'était pas autorisé par son gouvernement à transmettre des informations sur la morbidité associée aux maladies respiratoires. Comprenant ces difficultés, le CDC d'Atlanta proposa une solution basée sur trois actions: accorder un soutien financier pour mieux doter le Centre national de la grippe de Pékin, envoyer des subventions modestes aux laboratoires provinciaux des 10 principales villes, demander au Ministère de la santé chinois l'autorisation de transmettre les informations épidémiologiques sur les maladies respiratoires au système de surveillance de la grippe de l'OMS⁵³³.

Les fonctionnaires du programme de la grippe de l'OMS étaient conscients des difficultés économiques des laboratoires de surveillance de la grippe en Chine et dans les pays voisins. La Chine et d'autres pays asiatiques, victimes de l'émergence fréquente des nouvelles variantes épidémiques, avaient besoin d'un soutien financier pour mieux doter leurs laboratoires et de collaborer à leur fonctionnement. Cependant, les fonds restreints du programme de la grippe étaient déjà investis, d'une part dans la production des réactifs envoyés gratuitement chaque année à tous les centres nationaux, d'autre part dans la consultation annuelle avec les directeurs des centres collaborateurs pour la recommandation de la composition des vaccins.

Les archives de l'OMS n'offrent pas la possibilité de reconstruire systématiquement l'évolution du budget du programme de la grippe. Néanmoins, les données fournies par ces archives montrent clairement que le programme n'a jamais disposé d'un budget élevé et que

⁵³³ A. KENDAL, Directeur du Centre Collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, *Recommandations for improving influenza surveillance in China*, 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3.

même avant la crise budgétaire de l'organisation, la contribution octroyée aux deux centres collaborateurs (Londres et Atlanta) était plutôt symbolique, ne couvrant pas les frais de fonctionnement de ces laboratoires. En dehors du paiement du nombre réduit d'employés, chargés de l'administration du programme au siège de l'OMS à Genève, le budget restant permettait d'accorder : de petites contributions à ces deux centres collaborateurs pour la production et la distribution gratuite des réactifs aux centres nationaux et de financer les réunions annuelles traitant de la composition du vaccin grippal. En 1989, en pleine crise budgétaire de l'organisation, le programme de la grippe ne disposait que de US 20.000 annuels⁵³⁴. Avant que cette restriction budgétaire n'intervienne, le programme de la grippe avait aussi la possibilité d'accorder des petites subventions pour la dotation en matériel de laboratoire aux centres nationaux qui en avaient besoin (voir tableau 39). Le programme a suspendu cette aide en 1985 par manque des ressources.

Compte tenu des limitations budgétaires de l'OMS, Alain Kendal, le directeur du Centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, décida de demander le soutien de l'industrie pharmaceutique. A. Kendal annonça aux industriels producteurs des vaccins contre la grippe et des antiviraux qu'en raison des limitations du système de surveillance de la grippe, des nouvelles variantes du virus A (H1N1) avaient circulé en Chine quelque mois avant d'être envoyées par d'autres pays à l'OMS. Une information opportune aurait évité les changements des souches dans la production des vaccins trivalents. Etant donné que l'isolation précoce des nouveaux virus était un élément fondamental des programmes de contrôle de la grippe, il était nécessaire d'offrir des subventions aux laboratoires des différentes villes de Chine afin de faciliter leur travail⁵³⁵. Une demande similaire était été faite par l'OMS aux industriels. La plupart des centres nationaux de la grippe dans les pays du Sud-est asiatique, d'où sont

⁵³⁴ Voir en annexe les tableaux 37 à 44 concernant les différents aspects relatifs au budget du programme de la grippe : les contributions aux centres collaborateurs, les contributions pour la distribution du matériel aux centres nationaux, les contributions pour la production et la distribution des réactifs, les contributions pour la recherche ainsi que le budget approximatif du programme pour les années 1989 et 1992.

⁵³⁵ A. KENDAL, Directeur du Centre Collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, à M. Montagnon, Institut Mérieux, 1 avril 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11. Des lettres similaires ont été envoyées au Swiss Serum and Vaccine Institute de Berne, à Merck Sharp and Dohme, à Parke Davis, aux Laboratoires Wyeth-Ayerst et à la Association of Biological Manufacturers de Japon. Des aides, demandées aux fabricants des antiviraux, notamment à Roche, étaient destinées à fournir les laboratoires chinois et à financer l'assistance des experts chinois à un atelier sur la détection de la résistance aux antiviraux, organisé par le CDC à Singapour.

originaires les changements antigéniques, étaient des pays en développement qui ne disposaient pas des fonds nécessaires à l'expédition des isolats⁵³⁶.

Le plan pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine

Un voyage en Chine a permis au directeur du Centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta de connaître les besoins locaux en matière de surveillance de la grippe et de développer des stratégies pour les satisfaire. Le personnel des stations de santé et de lutte contre les épidémies de Pékin et de Xi'an, lui a confirmé qu'en raison de l'absence du soutien des autorités centrales, le travail de laboratoire était en baisse constante et que les employés avaient été réaffectés dans des services traitant d'autres maladies considérées comme plus importantes. Kendal a proposé d'allouer des subventions annuelles par laboratoire, ce qui permettrait d'envoyer systématiquement une moyenne de 10 spécimens de virus par semaine en utilisant la technique d'inoculation d'œufs. L'objectif de cette première intervention était de prouver aux autorités centrales l'importance de la grippe et de justifier la poursuite d'un programme, qui n'aurait pas besoin de soutien financier extérieur. A cette date, la surveillance de la grippe ne se pratiquait pas parce que la maladie n'était pas considérée comme prioritaire. Cependant, par manque de soutien apporté à la surveillance, aucune donnée n'était disponible pour justifier l'importance.

Par ailleurs, d'après Y. Guo, directeur du Centre national de la grippe, signala que la Chine n'accordait des subventions que pour la recherche en biologie moléculaire. En conséquence, il cherchait à introduire les techniques pour la séquence génétique des virus dans son laboratoire afin d'obtenir l'aide du gouvernement chinois. Le personnel de son laboratoire avait déjà reçu une formation en biologie moléculaire qui devait être approfondie, mais il ne disposait pas des réactifs et de nouveaux équipements étaient nécessaires. Le CDC d'Atlanta décida d'envoyer à Pékin les réactifs pour suivre la séquence génétique des virus et d'emprunter du matériel à cette fin, espérant fournir aux Chinois des matériaux permanents, à la condition que la recherche dans ce domaine avance (et que les isolats soient envoyés opportunément à Atlanta)⁵³⁷.

⁵³⁶ G. TORRIGIANI, directeur de la Division des maladies transmissibles de l'OMS, aux fabricants de vaccins contre la grippe (Smith Kline RIT, Behring, Université de Québec, Institut Armand Frappier, Japan Association of Biological Manufacturers), 20 juillet 1987, *Archives de l'OMS*, I2 180/1 J3.

⁵³⁷ A. KENDAL, Directeur du Centre Collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, à C. WOLER, Produits Roche, France, 22 décembre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

Kendal se rendit aussi au Japon afin de demander l'appui des fabricants de vaccins dans le cadre du plan d'amélioration de la surveillance de la grippe en Chine. L'Association des fabricants des produits biologiques du Japon accorda son soutien financier à la Chine mais il n'était pas été possible de transférer directement des subventions à ce pays, pour des raisons politiques. Le directeur du Centre national de la grippe du National Institute of Health de Tokyo, siège du centre national de la grippe, proposa d'utiliser ces fonds afin d'envoyer des scientifiques japonais en Chine. Les experts japonais voulaient identifier les sites de surveillance de la grippe dans le sud de la Chine qui seraient en mesure d'envoyer des échantillons des souches grippales étudiées par la suite au Japon. L'OMS proposa de transférer les subventions des industriels japonais au siège de l'organisation à Genève et de l'OMS aux laboratoires chinois⁵³⁸.

Des contributions financières, en matériel de laboratoire, en réactifs et en formation scientifique furent envoyées en Chine par le CDC d'Atlanta, l'OMS et les industriels. En outre, une scientifique experte en biologie moléculaire du CDC d'Atlanta se déplaça en Chine pour former le personnel du laboratoire en biologie moléculaire. A titre de compensation, le CDC, l'OMS et les industriels attendaient les souches et les informations épidémiologiques du centre chinois. «Le monde est impatient de recevoir vos informations! », écrivait le directeur du Centre collaborateur du CDC d'Atlanta au directeur du Centre national de la grippe de Pékin⁵³⁹. En réponse, le directeur du centre chinois rassurait le CDC d'Atlanta sur la bonne utilisation des fonds reçus. « Les fonds envoyés par les Laboratoires Wyeth seront utilisés complètement pour la surveillance de la grippe et pas autrement. Des nouvelles variantes des virus de la grippe pourraient être isolées par nous et elles pourraient vous être envoyées pour améliorer les vaccins. C'est la promesse faite aux Laboratoires Wyeth. C'est également utile pour vous », écrivait le docteur Guo à A. Kendal. Toutefois, il demandait de nouveaux matériels pour son laboratoire⁵⁴⁰. En conséquence de l'application de ce plan, entre 1988 et 2006, la moitié environ des souches virales recommandées par l'OMS pour la

⁵³⁸ Y. GHENDON, Virologue chef du Service de Microbiologie et d'immunologie de l'OMS, au Département de virologie de l'Institut National de Santé de Tokyo, 28 janvier 1988, *Archives de l'OMS*, I 2 447/1.

⁵³⁹ A. KENDAL, Directeur du Centre Collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, à l'Institut de virologie, Pékin, 22 avril 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵⁴⁰ GUO YUANJI, Directeur Institut de virologie, Académie chinoise des sciences médicales, à A. KENDAL, Directeur du Centre Collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, 24 juin 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

composition des vaccins contre la grippe fut isolée en Chine et mise à la disposition industriels, nouveaux partenaires du programme de la grippe de l'OMS⁵⁴¹.

En outre, en 1989, l'OMS décida de coordonner des études sur le rôle de la grippe animale dans l'origine des pandémies grippales humaines afin d'examiner en détail le risques de propagation de virus de la grippe à l'homme par l'intermédiaire des animaux. Pour faire aboutir ce projet, il était nécessaire d'apporter un soutien financier à la Chine, notamment pour la mise en place des laboratoires dans le sud du pays. Comme l'OMS n'était pas en mesure d'apporter une contribution, l'aide du CDC d'Atlanta fut à nouveau sollicitée. Walter Dowdle, directeur du CDC d'Atlanta, considérait que la modeste aide technique et financière accordée aux laboratoires chinois avait entraîné une grande amélioration de la vitesse avec laquelle les isolats du virus et l'information sur des cas humains de grippe étaient reçus. En conséquence, Dowdle croyait profiter de la communication ouverte avec les scientifiques chinois et de la disponibilité des techniques sophistiquées d'épidémiologie moléculaire en Chine pour conduire des études sur les virus de la grippe d'origine animale⁵⁴².

Au cours des années suivantes, les études conduites ont permis d'affirmer que le virus responsable de la prochaine pandémie proviendrait de la recombinaison d'une souche aviaire avec une souche humaine chez les porcs, et que cette recombinaison se produirait probablement dans le sud de la Chine. L'hypothèse du réservoir animal des virus de la grippe avancée en 1952 par le premier Comité d'experts de la grippe pouvait être finalement confirmée lors des recherches menées en collaboration avec les laboratoires chinois. Des mesures de surveillance ciblée (concernant les marchés des oiseaux, les porcs et les personnes en contact avec ces animaux) devaient être prises comme stratégie de défense contre une catastrophe potentielle⁵⁴³. Si l'amélioration de la surveillance de la grippe (humaine) a permis l'obtention opportune des souches pour la production du vaccin contre la grippe saisonnière contribuant ainsi au contrôle des épidémies grippales, il était attendu que les études conduites en collaboration avec la Chine sur la mutation des virus de la grippe dans le réservoir animal permettraient le contrôle des pandémies grippales.

⁵⁴¹ H. OSHITANI. Further development of influenza surveillance in China and global impact on influenza control. *International Congress Series*, 2001, Vol. 1219, pp. 119-122.

⁵⁴² W. DOWDLE, Directeur du CC de la Grippe du CDC d'Atlanta, à Y. GHENDON, Virologue chef du Service de microbiologie et d'immunologie de l'OMS, 22 May 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵⁴³ R. WEBSTER. Predictions for Future Human Influenza Pandemics. *The Journal of Infectious Diseases*, 1997, Vol. 176, Suppl. 1, S14-19.

La coopération entre l'OMS, le CDC d'Atlanta, les industriels et les laboratoires chinois a bénéficié de manière différente aux acteurs impliqués. Une nouvelle modalité d'échanges entre les centres collaborateurs et les centres nationaux de la grippe a été établie. Les souches et les informations épidémiologiques fournies par les laboratoires chinois ont été échangées contre des techniques en biologie moléculaire et du matériel de laboratoire, apportés par le CDC d'Atlanta et le soutien financier des industriels. En outre, le plan du CDC d'Atlanta pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine a révélé le rôle nouveau assumé par l'industrie pharmaceutique dans le financement de la santé publique internationale, mais aussi l'importance accordée aux vaccins dans le programme de la grippe de l'OMS, confirmant que l'objectif le plus important du système de surveillance de la grippe était de mettre rapidement à la disposition des producteurs des vaccins des souches des virus de la grippe. Le Centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta a joué un rôle de coordinateur de la gestion des centres nationaux qui n'était pas indiqué dans les termes de référence de ses attributions et qui auparavant revenait exclusivement au programme de la grippe de l'OMS.

Néanmoins, fournir des souches au programme de la grippe de l'OMS ne garantissait pas l'accès à la prévention par vaccination. Les souches isolées en Chine ont été utilisées pour produire des vaccins en Amérique du Nord, en Europe, au Japon et en Australie, mais pas en Chine⁵⁴⁴. La surveillance globale de la grippe n'impliquait pas une protection globale contre la maladie. Isoler des nouvelles souches, recueillir des informations épidémiques et les envoyer aux centres internationaux ne garantissait pas aux laboratoires nationaux les mêmes conditions d'accès aux vaccins.

Le plan pour améliorer la surveillance de la grippe constitue un exemple particulier des limites de la globalisation du système de surveillance de l'OMS. La surveillance de la grippe dépendait des ressources que les autorités nationales de santé accordaient aux centres nationaux de la grippe. Dans les pays en développement, dont la Chine faisait partie, qui devaient affronter d'autres problèmes de santé publique plus urgents, la grippe n'était pas perçue comme une maladie prioritaire. Même si la transition économique de la Chine, à partir de 1978, a produit des améliorations dans le système de santé publique, les différences des revenus entre les différents groupes de la population ont accentué les inégalités en matière de

⁵⁴⁴ Les vaccins contre la grippe étaient produits seulement en Australie, au Japon, en Amérique du Nord et en Europe (Grande-Bretagne, France, Pays Bas, Allemagne et Italie) en plus de la production des vaccins vivants (préparés avec des virus vivants atténués) en Russie.

santé. Le développement de la santé ne suivait pas automatiquement la croissance économique. L'amélioration signalée par des chiffres agrégés sur la mortalité infantile, la malnutrition et l'incidence des maladies infectieuses masquait des inégalités significatives dans l'état de santé de la population, notamment dans les zones rurales pauvres⁵⁴⁵. Compte tenu de cette situation, la surveillance de la grippe ainsi que la production des vaccins contre cette maladie ne faisaient pas partie des priorités de santé publique en Chine.

2.3.3 LA COLLABORATION DU CDC AVEC L'URSS ET LES PAYS DE L'EUROPE DE L'EST

Les essais cliniques sur le vaccin grippal vivant avec la Russie

Depuis la fin des années 1940, la Russie et quelques pays de l'Europe de l'est ont produit des vaccins contre la grippe en utilisant des souches vivantes atténuées, à la différence des autres pays producteurs (les Etats-Unis, l'Europe occidentale, le Japon et l'Australie) qui utilisaient des souches inactivées (tuées). La production des vaccins avec des souches vivantes présentait des avantages sur les vaccins inactivés par rapport au nombre de doses produites par œuf, qui était significativement plus élevé. L'utilisation massive des vaccins vivants en Union Soviétique et ses satellites au cours des pandémies de 1957 et de 1968 avait fait l'objet de discussions d'experts de la grippe convoqués par l'OMS pour évaluer ces pandémies. Les experts avaient recommandé que davantage d'études soient menées sur l'efficacité de ces vaccins et notamment sur les méthodes d'atténuation (adaptation au froid) du virus, pour déterminer la stabilité de l'adaptation de la souche, avant de reconnaître les avantages de ces vaccins et de recommander leur utilisation⁵⁴⁶.

A plusieurs reprises, l'OMS a fait connaître son intérêt pour des essais cliniques en collaboration avec l'URSS. Cependant les centres nationaux de la grippe de ce pays ne partageaient pas le même intérêt. Les virologues soviétiques avaient exprimé leur souhait de participer au programme de la grippe au même niveau que leurs homologues anglais et

⁵⁴⁵ Y. LIU, W. HSIAO et K. EGGLESTON. Equity in health and health care: the Chinese experience. *Social Science & Medicine*, 1999, Vol. 49, pp. 1349-1356.

⁵⁴⁶ En 1978 seulement, le Comité de Standardisation biologique de l'OMS envisageait la possibilité de formuler des recommandations pour la production du vaccin antigrippal vivant. Cependant, les experts ont jugé nécessaire de développer une technologie d'atténuation des souches capable d'assurer la stabilité des souches utilisées pour la production du vaccin. WHO, Expert Committee on Biological Standardization. 13thReport, Geneva, 7-13 November 1978, *WHO Technical Report Series*, 1979, N. 638.

américains. En 1974, au cours d'une visite à Cockburn, au siège de l'OMS à Genève, le directeur du centre de la grippe de Leningrad manifesta (comme il l'avait fait deux ans auparavant) son désir de devenir centre collaborateur de la grippe au même titre que les centres de Londres et d'Atlanta. Cockburn refusa cette demande en arguant que l'OMS n'avait pas retenu la désignation d'un troisième centre international et que le centre national de Moscou, qui collaborait déjà avec le programme de la grippe depuis vingt ans, avait davantage de mérites pour devenir centre international. Les fonctionnaires du programme de la grippe avaient déjà proposé au laboratoire de Leningrad de réaliser des essais cliniques sur le vaccin vivant, sans recevoir de réponse⁵⁴⁷.

En 1989, Ghendon refusa la proposition de Kendal de créer un centre troisième centre collaborateur soit en Russie soit en Chine. Ghendon se félicita des bonnes relations établies par le CDC d'Atlanta avec les virologues de ces deux pays, mais il n'a pas accepté la proposition de Kendal car l'OMS préparait alors la création d'un troisième centre collaborateur en Australie, qui serait chargé de contribuer à la sélection des souches pour la production des vaccins dans l'hémisphère sud⁵⁴⁸. Cette même année, le Ministre de la santé soviétique insista auprès de P. Lambert, directeur de la Division de microbiologie et d'immunologie de l'OMS, siège du programme de la grippe, pour que soit désigné un centre collaborateur à Leningrad. Lambert répondit au Ministre de la santé que le troisième centre collaborateur de la grippe serait établie en Australie et non à Leningrad et que les deux centres déjà existants en Russie lui paraissaient suffisants⁵⁴⁹.

En 1983, un groupe de chercheurs internationaux de la grippe, en collaboration avec le secrétariat de l'OMS, s'accorda pour mener des essais cliniques sur le vaccin vivant afin de comparer les souches atténuées préparées aux Etats-Unis avec les souches produites en URSS. Les souches préparées par le laboratoire du John Massab, de l'Université du Michigan Ann Arbor, seraient utilisées par le Laboratoire de recherche de Burroughs Wellcome pour la préparation d'un lot expérimental, testé par le MRC sur des volontaires de la Common Cold Unit à Salisbury⁵⁵⁰. Les laboratoires soviétiques acceptèrent de collaborer aux essais cliniques sur le vaccin à condition d'étudier non seulement les vaccins vivants, mais aussi de les

⁵⁴⁷ C. COCKBURN, Director CDS, Memorandum à L. BERNARD, ADG, All-Union Research Institute of Influenza, 27 septembre 1974, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁴⁸ Y. GHENDON à A. KENDAL, 12 avril 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

⁵⁴⁹ P. H. LAMBERT, Chief Microbiology and Immunology Support Services, au URSS Ministry of Health, All-Union Research Institute of Influenza, Leningrad, 28 août 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁵⁰ T. BETKIMIROV à A. KENDAL, 7 décembre 1983, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

comparer avec les vaccins inactivés. Néanmoins, la mise en place et l'adoption d'un protocole commun pour la réalisation des essais cliniques sur le vaccin vivant dura plus de 6 ans.

Alan Kendal avait visité les laboratoires soviétiques à plusieurs reprises, au nom de l'OMS, pour développer un protocole commun d'essais sur le vaccin grippal que devraient réaliser les Etats-Unis et l'URSS. En 1986, Kendal modifia le protocole pour inclure des essais sur les souches du type B⁵⁵¹. Cette même année, la collaboration entre les deux pays fut renforcée. D'une part, le laboratoire de Leningrad commença à envoyer les souches récemment isolées au CDC d'Atlanta, d'autre part, des épidémiologistes américains se déplacèrent pour travailler sur le protocole des essais cliniques avec le personnel du laboratoire de Leningrad⁵⁵². Toutefois, Kendal sollicita la médiation de l'OMS en vue de garantir que les vaccins, inactivés et vivants, seraient utilisés dans les essais cliniques, soient préparés avec les souches recommandées par cette organisation ; il croyait que, sinon, le vaccin vivant aurait théoriquement des avantages sur le vaccin inactivé⁵⁵³. En 1989, lors d'un voyage en Russie, Kendal réussit à négocier un accord sur le protocole utilisé pour comparer les vaccins vivants et les vaccins inactivés appliqués aux enfants d'âge scolaire. Par ailleurs, Kendal demanda à Ghendon si l'OMS pouvait fournir les 15.000 seringues et aiguilles jetables pour la vaccination avec une souche virale inactivée, ainsi que l'impression de 75.000 formulaires pour la collecte de données. Mais, comme Kendal supposait que l'OMS n'avait pas les ressources pour répondre à cette demande, il proposa de chercher d'autres possibilités de financement⁵⁵⁴. Kendal a proposé la visite des virologues de Novgorod aux Etats-Unis, y compris une visite à la Federal Drugs Administration FDA, pour travailler sur les dosages de l'antigène employé dans la fabrication des vaccins, dans le but de standardiser les vaccins utilisés pour la vaccination à Novgorod. Kendal considérait que cette visite était utile non seulement pour les essais cliniques, mais à plus long terme, pour améliorer la communication entre les deux pays sur les méthodes de standardisation des vaccins et des réactifs⁵⁵⁵.

Finalement, à l'automne 1989, environ 12.000 enfants furent vaccinés à Novgorod avec des vaccins atténués et inactivés. Une épidémie de grippe (H2N3) survenue cet hiver-là permit

⁵⁵¹ A. KENDAL à Y. GHENDON, 27 août 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

⁵⁵² A. KENDAL à T. LUZJANINA, Chief Laboratory of Influenza Etiology, All Union Research Institute of Influenza, Leningrad, 4 novembre 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3.

⁵⁵³ A. KENDAL à Y. GHENDON, coopération CDC-USSR, 16 juin 1988, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

⁵⁵⁴ A. KENDAL à Y. GHENDON, 15 mars 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

⁵⁵⁵ A. KENDAL à Ivanovsky Institute of Virology, 13 avril 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

d'analyser l'efficacité des deux vaccins. Cette étude put compter sur la participation, du côté américain, du centre collaborateur du CDC d'Atlanta et de l'Université du Michigan, du côté soviétique de l'Institut de recherche sur la grippe de Leningrad et des l'Instituts de préparations virales et de médecine expérimentale de Moscou. Y. Ghendon a aussi collaboré aux essais cliniques⁵⁵⁶. En 1990, Arnold Monto, professeur de l'Université du Michigan, organisa un groupe de travail à Ann Arbor afin d'évaluer les résultats obtenus et faire un plan pour la vaccination de la deuxième année. Les résultats ont montré que les enfants âgés de 7 à 14 ans, ayant reçu sur une période de 2 ans les vaccins, atténués ou inactivés, ont été protégés par les vaccins. Le vaccin vivant atténué s'est montré meilleur protecteur que le vaccin inactivé⁵⁵⁷.

La surveillance de la grippe dans les pays de l'Europe de l'est

La collaboration des Etats-Unis sur à la grippe avec la Hongrie est très ancienne. En 1937, la Fondation Rockefeller avait créé un centre d'études de la grippe à l'Institut d'hygiène publique de Budapest. Le rapport de la Fondation Rockefeller de cette année décrit la mise en œuvre de ce premier projet de collaboration internationale pour la surveillance de la grippe:

Compte tenu de l'intérêt et des possibilités de grande envergure attachées à la découverte par les chercheurs anglais d'un virus associé à la grippe humaine et de l'identification ultérieure de ce virus aux États-Unis et en Australie, il est souhaitable d'établir une unité dans la partie centrale de l'Europe pour étudier les épidémies qui pourraient se produire dans cette région. En 1936, \$10.000 ont été affectés par la Division de santé internationale pour cette étude qui se déroulera à l'Institut d'hygiène de Budapest, en Hongrie. Bien que diverses activités de cet Institut aient été aidées par la Fondation depuis 1925, c'est la première fois que l'aide a été destinée à une étude de la grippe. Les principaux objectifs de l'étude sont les suivants: enquêter sur les épidémies ressemblant à la grippe pour essayer d'obtenir des souches de virus de la grippe; transmettre des souches nouvellement isolées à des souris ; déterminer la relation immunologique des souches nouvellement isolées ave les souches britanniques et les souches américaines ; protéger les humains par vaccination dans des conditions contrôlées. Ce dernier but a été suivi avec la collaboration des chercheurs de National Institute for Medical Research à Hampstead, Angleterre⁵⁵⁸.

⁵⁵⁶ Y. GHENDON à G. TORRIGIANI, Memorandum, Participation in the Meeting for Analysis of WHO Collaborating studies on influenza, 21 mars 1990, *Archives de l'OMS*, I 2/86/1.

⁵⁵⁷ L. RUDENKO et al. Efficacy of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Schoolchildren and Their Unvaccinated Contacts in Novgorod, Russia. *The Journal of Infectious Diseases*, 1993, Vol. 168, N. 4, pp. 881-887.

⁵⁵⁸ THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report 1937*. Influenza, pp. 94-98. "In view of the interest and of the far-reaching possibilities attached to the discovery by English investigators of a virus associated with

La collaboration pour la surveillance de la grippe entre les Etats-Unis et les pays de l'Europe de l'est a été reprise par le CDC d'Atlanta à la fin des années 1980. Les laboratoires des quatre pays, Tchécoslovaquie, Hongrie, Pologne et Yougoslavie, avaient été établis par la Fondation Rockefeller 50 ans auparavant, mais les bâtiments et les équipements étaient vétustes et le personnel devait être formé aux techniques rapides de diagnostic et aux techniques de production des vaccins. Alan Kendal se renseigna auprès de l'OMS sur l'existence de systèmes de surveillance de la grippe par des médecins sentinelles en Europe. Dans deux pays seulement, la France et les Pays-Bas, existait un tel système⁵⁵⁹. Kendal désirait appliquer ce système de surveillance de la grippe à la coopération que le CDC prévoyait d'établir avec les pays de l'Europe de l'est. A cette époque, le réseau des médecins régionaux de surveillance de la grippe, développé par Claude Hannoun en France, était sur le point de devenir un réseau européen⁵⁶⁰.

En 1990, le CDC d'Atlanta, avec le soutien de l'agence américaine pour le développement international USAID, lança un programme de coopération pour renforcer la surveillance et le contrôle de la grippe dans les quatre pays de l'Europe de l'est précédemment nommés. Cette initiative était motivée par le déclin de la surveillance internationale de la grippe établie par l'OMS, à cause du manque de ressources. Au cours des dernières années, les recommandations annuelles de l'OMS sur la composition des vaccins antigrippaux n'avaient pas bénéficié des informations sur les virus, nécessaires à la prise de décisions⁵⁶¹.

La première réunion fut organisée en octobre 1990 à l'Institut d'Hygiène et d'épidémiologie à Prague avec la participation des représentants des centres nationaux et d'autres experts de la grippe appartenant à ces quatre pays. La réunion avait pour objectif de déterminer la capacité

human influenza, and the subsequent identification of this virus in the United States and Australia, it was considered desirable to establish a unit in the central part of Europe where epidemics which might occur in this region could be investigated. In 1936, \$10,000 was allocated by the International Health Division for such a study, to be conducted at the State Institute of Hygiene in Budapest, Hungary. Although various activities of this Institute have been assisted by the Foundation since 1925, this is the first aid, which has been given to it for an influenza study. The main objectives of the study are: to investigate epidemics resembling influenza and attempt to obtain virus strains; to transmit newly isolated strains to mice; to determine the immunological relation of newly isolated strains to English and American strains; and to protect humans by vaccination under controlled conditions. The last mentioned aim has been followed with the collaboration of investigators from the National Institute for Medical Research at Hampstead, England."

⁵⁵⁹ K. ESTÉVEZ à A. KENDAL, 15 décembre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 (J 3-11).

⁵⁶⁰ Voir dans le chapitre sur la surveillance épidémiologique de la grippe l'origine des réseaux d'observation régional de la grippe GROG initialement en France et la mise en place à partir de 1989 de l'EUROGROG.

⁵⁶¹ K. ESTEVES, Travel report, October 1990, Prague, Czechoslovakia to attend CDC/AID Influenza Meeting organized by WHO National Influenza Centre, Institute of Hygiene and Epidemiology on behalf of the Agency for International Development and Center for Disease Control, USA, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

de chaque pays à affronter des épidémies de grippe. Trois domaines devaient être discutés avec les représentants de chaque pays participant : la surveillance épidémiologique, le diagnostic de laboratoire et la disponibilité du vaccin. Cette consultation mit en évidence les limitations suivantes : l'absence d'uniformité de la méthodologie utilisée pour la collecte des données épidémiologiques entre les quatre pays ; l'impact de la grippe sur les personnes âgées non déterminé ; l'isolement du virus de la grippe dans les laboratoires fait d'une manière lente traditionnelle. En ce qui concernait les vaccins, seule la Tchécoslovaquie produisait un vaccin contre la grippe qui soit potentiellement comparable aux normes employées en Europe occidentale et aux États-Unis. La Yougoslavie et l'Hongrie utilisaient des méthodes pour la production des vaccins qui avaient été suspendues en Europe de l'ouest 20 ans auparavant à cause des effets secondaires produits par ce type des vaccins. La Pologne ne produisait pas le vaccin grippal depuis 1989. Il y avait dans ces pays une pénurie des vaccins pour les adultes à haut risque ainsi que pour les enfants⁵⁶².

Le plan du CDC/USAID prévoyait des activités à court et à long terme. Pour la mise immédiate du plan, les États-Unis devaient fournir des vaccins pour les personnes âgées, vivant dans des maisons des soins médicalisées. Le plan envisageait aussi de mettre en relation les quatre pays de l'Europe de l'est avec le réseau de surveillance EUROGROG créé en Europe occidentale et coordonné par le groupe du professeur Hannoun à l'Institut Pasteur, Paris. Le CDC devait assurer la formation du personnel des laboratoires pour la culture et l'identification rapide des virus de la grippe. A long terme, les pays exprimèrent le désir de mettre à jour leurs méthodes de production de vaccins. Le programme de formation pouvait être développé avec la FDA ou avec les fabricants de vaccins aux États-Unis⁵⁶³.

Les exemples analysés montrent que le CDC d'Atlanta, qui avait pour mission le contrôle des maladies transmissibles aux États-Unis et à l'étranger, a réussi à établir des relations de coopération avec l'URSS, les pays d'Europe de l'est et la Chine, au cours de la Guerre froide, en élaborant des plans de collaboration pour l'amélioration de la surveillance de la grippe. La faiblesse du programme de la grippe de l'OMS, en raison de la crise budgétaire traversée par cette institution, a été profitable au CDC d'Atlanta, qui s'est imposé comme un acteur essentiel dans le contrôle international de la grippe. A son tour, l'OMS a profité des efforts du

⁵⁶² H. REGNERY, Influenza Branch, CDC, Report of the Influenza meeting in Prague, 12 octobre 1990, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

⁵⁶³ H. REGNERY, *Ibid.*

CDC d'Atlanta pour remplir sa mission de protection contre la grippe. Néanmoins, l'OMS a réussi à limiter les prétentions américaines. Le refus de l'OMS de changer la dénomination du CDC d'Atlanta ou de désigner les centres nationaux situés en Union Soviétique ou en Chine comme troisième centre collaborateur, montre que cette organisation, si affaiblie était-elle par les restrictions financières, est parvenue à maintenir son autorité. Ces exemples montrent combien l'autorité de l'OMS était de nature administrative. Le secrétariat de l'OMS avait le pouvoir de désigner, de renommer et de reconnaître les laboratoires qui participaient à ces programmes. Faute de laboratoires pour conduire la recherche ou de moyens financiers pour soutenir le travail des centres nationaux, en vertu de ses attributions administratives, cette organisation avait autorité pour encadrer ses collaborateurs.

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Construire la santé publique globale: entre science, technologie et relations internationales

La deuxième partie a mis en évidence les divers aspects de la globalisation du programme de la grippe de l'OMS et de son réseau de laboratoires. L'expérience des pandémies de 1957 et de 1968 a rappelé l'importance de l'extension du programme de la grippe à toutes les régions du monde afin de rendre la surveillance de cette maladie plus effective. Néanmoins, cette globalisation a été confrontée à divers obstacles, notamment aux limites des systèmes de santé publique des pays en développement qui, ayant d'autres priorités dans ce domaine, n'étaient pas en mesure d'investir dans l'installation et le soutien des laboratoires en virologie dédiés à la surveillance de la grippe. La crise financière traversée par l'OMS au cours des années 1980 a constitué un obstacle additionnel au bon fonctionnement de ce programme. Suite à cette réduction budgétaire, l'OMS n'a pas été en mesure d'accorder l'aide demandée par les laboratoires des pays en développement pour accomplir leur travail de surveillance.

Face à cette crise et aux conséquences du dysfonctionnement du système de surveillance, le centre collaborateur du CDC d'Atlanta, avec la contribution de l'industrie pharmaceutique, a pris des mesures pour améliorer la surveillance de la grippe dans les pays en développement, notamment dans les pays où la surveillance s'avérait plus nécessaire qu'ailleurs, compte tenu de l'apparition fréquente des nouvelles mutations du virus. Cette initiative admet une double lecture. Le CDC intéressé par le contrôle de la grippe par vaccination a usurpé le rôle du secrétariat de l'OMS afin d'assurer un accès opportun aux souches pour la production du vaccin. L'OMS a approuvé et a imité l'appel du CDC à l'industrie pharmaceutique afin de financer la surveillance dans les pays en développement.

L'analyse des sources relatives aux problématiques proposées dans cette deuxième partie, a permis de mettre en lumière d'autres aspects des relations entre la science, l'économie et la politique internationale, implicites dans la construction et dans la globalisation du système de surveillance de la grippe de l'OMS. Ces aspects montrent qu'au-delà du prestige scientifique, le pouvoir politique et économique des états a joué un rôle décisif dans la construction de l'autorité et du pouvoir dans le programme de la grippe de l'OMS. Cette idée a été déjà signalée dans la conclusion de la première partie à propos de la construction de l'autorité dans

les réseaux en santé publique. En effet, la globalisation du système de surveillance de la grippe a été rendue possible grâce à une double intégration. D'une part, l'OMS a œuvré en faveur de la désignation des centres nationaux dans les pays en développement, malgré l'asymétrie des moyens dont les laboratoires de ces pays disposaient pour le travail en virologie appliquée à la grippe. L'OMS a dû, bien sûr, travailler pour réduire cette asymétrie. D'autre part, cette institution est parvenue à obtenir une intégration diplomatique entre des acteurs hétérogènes tant du point de vue politique que financier. Cette intégration a été confrontée aux vicissitudes la Guerre froide. La surveillance internationale de la grippe, nécessaire pour obtenir les souches en circulation, exigeait la participation des pays exclus ou qui n'étaient pas membres de l'ONU et par conséquent de l'OMS. La médiation de l'OMS a été mise en œuvre afin de faire rentrer la Chine, l'URSS et ses satellites dont l'intégration présentait par ailleurs des intérêts divers et particuliers. Tandis que la Chine était présumée être le réservoir majeur du virus grippal, l'URSS et les pays de l'Europe de l'Est avaient développé une autre technologie de production des vaccins (vivants atténués).

La coopération pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine orchestrée par le CDC d'Atlanta a été concomitante au changement de politique qui a conduit à l'ouverture de la Chine après la révolution culturelle. Dans ce contexte spécifique, l'intégration de ce pays a bénéficié de différente manière aux acteurs impliqués. L'OMS est parvenue à globaliser son réseau, se rapprochant ainsi des objectifs de santé publique. L'amélioration de la surveillance en Chine a été utilisée par le CDC d'Atlanta comme un cheval de Troie contribuant aux initiatives américaines d'investissement en Chine afin de développer des relations bilatérales. Pour sa part, la Chine a bénéficié de ce plan pour avancer dans son ouverture à l'Occident et notamment pour obtenir des transferts de technologie en biologie moléculaire. En revanche, la participation de l'URSS au programme de la grippe de l'OMS au cours de la Guerre froide s'est déroulée dans un climat plus tendu au niveau des relations internationales, marqué par l'invasion de l'Afghanistan et qui a duré jusqu'à la restructuration de la politique soviétique menée par Mikhaïl Gorbatchev. Les informations provenant des archives de l'OMS nous permettent de donner deux exemples de la tension existant entre l'OMS et l'URSS⁵⁶⁴. En premier lieu, nous avons constaté la difficulté rencontrée par le secrétariat de l'OMS pour faire adopter un protocole commun (aux Etats-Unis et à l'URSS) pour la réalisation des essais cliniques en collaboration sur le vaccin grippal. En deuxième lieu, il faut souligner

⁵⁶⁴ Voir dans la troisième partie un autre exemple des tensions entre l'OMS et les soviétiques à propos des arguments employés pour le refus de la désignation d'un centre collaborateur dans ce pays.

l'ambiguïté sur la position du laboratoire de l'Institut Ivanovsky à Moscou comme centre collaborateur pour la surveillance de la grippe animale et l'absence de toute explication lors de la suppression de l'aide financière à ce laboratoire. Même si les difficultés dans ces deux cas ne peuvent pas être réduites exclusivement aux aspects politiques, ces derniers contribuent à la compréhension de ces tensions. Des études en sciences sociales sur l'extension des programmes de l'OMS, pour autres maladies, au cours de la Guerre froide, apportent des éléments pour un travail plus approfondi sur les relations entre la science, la technologie et les relations internationales au sujet de la surveillance de la grippe. Mais un tel effort dépasserait les objectifs et la portée du présent travail⁵⁶⁵.

La construction de l'histoire de la globalisation du système de surveillance de la grippe a mis aussi en lumière la position de l'OMS face aux puissances politiques et économiques. Les fonctionnaires du programme de la grippe, disposant des ressources limitées, ont dû accepter les initiatives proposées par les centres collaborateurs situés aux Etats-Unis et en Angleterre. Néanmoins, le secrétariat de l'OMS devait veiller à ce que ces deux centres ne prennent pas trop d'influence. Des mesures administratives simples comme la fermeté pour imposer les modifications dans la dénomination des centres de référence ont été utilisées en tant que limite aux prétentions des centres collaborateurs. Cette histoire permet de réfléchir également sur le tour des forces intervenant entre l'OMS et ses collaborateurs. Même si l'OMS a réussi à globaliser son réseau à partir d'un centre aussi faible, il est évident que certains acteurs (les deux centres collaborateurs) sont devenus plus puissants au cours de la globalisation du réseau.

Cette réflexion éclaire les deux configurations concomitantes assumées par ce réseau en santé publique. La première montre que le réseau a été construit sur une logique et une économie ayant pour but la transformation des souches en vaccins mis à disposition des industriels. La deuxième dévoile les négociations qui se greffent sur cette logique de l'autonomie du système de surveillance et qui portent sur les actions de certains pays (comme les Etats-Unis à propos du plan du CDC en Chine et la participation postérieure du Japon à ce plan) qui imposent

⁵⁶⁵ Voir par exemple les programmes de l'OMS à propos de la tuberculose et de la malaria: S. Amrith, *Decolonizing International Health: India and Southeast Asia, 1930-65*, Basingstoke, Palgrave Macmillan, 2006. S. AMRITH. In Search of a 'Magic Bullet' for Tuberculosis: South India and Beyond, 1955-1965. *Social History of Medicine*, 2004, Vol. 17, N. 1, pp. 113-130. M. CUETO. International Health, the Early Cold War and Latin America. *CBMH/BCHM*, 2008, Vol. 25, N. 1, pp. 17-41.

d'autres logiques et d'autres économies (l'appropriation des souches isolées en Chine qui n'ont pas été toujours partagées avec les autres membres du réseau).

Une dernière remarque sur les relations entre la science, la technologie et la politique internationale au sein du système de surveillance de la grippe nous amène à réfléchir sur les priorités de santé publique tant pour l'OMS que pour les Etats-membres participant à ce programme. En se demandant à qui bénéficiaient les vaccins, il est évident que les donateurs ne sont pas les récepteurs. Les pays en développement contribuant à la surveillance de la grippe n'étaient ni des pays producteurs ni en mesure d'importer les vaccins. En outre, la grippe n'était pas une priorité en santé publique pour les pays en développement. L'OMS agissant pour la globalisation du système de surveillance de la grippe avait oublié que le vaccin n'était pas accessible à tous et que par conséquent les avantages du programme ne bénéficiaient pas à tous les acteurs. Dans le cas de la Chine, en particulier, l'ouverture à l'OMS fut utilisée par les scientifiques de ce pays afin de légitimer leurs laboratoires appartenant à un réseau scientifique. Du point de vue politique, la Chine a partagé les souches sur la base de la réciprocité afin de pouvoir négocier avec ses partenaires occidentaux et en tant que stratégie politique et scientifique pour assurer l'accès aux techniques de biologie moléculaire.

TROISIEME PARTIE

L'OMS ET LA REGULATION DE LA PRODUCTION DU VACCIN GRIPPAL

La deuxième partie a illustré les limites du processus de globalisation de la surveillance de la grippe et la transformation des objectifs du programme, focalisés désormais sur l'obtention rapide des nouvelles mutations du virus afin de les utiliser dans la production des vaccins. En raison de cette transformation, la production des vaccins contre la grippe saisonnière est devenue l'une des préoccupations essentielles du programme de la grippe. Cette seconde partie a également mis en évidence le rôle du CDC d'Atlanta qui a réussi à imposer à l'OMS non seulement sa propre définition de la surveillance épidémiologique mais aussi sa conception du contrôle de la maladie.

La troisième partie porte sur l'implication de l'OMS dans la régulation de la production et du contrôle du vaccin antigrippal et sur les relations établies par l'OMS avec les laboratoires pharmaceutiques producteurs du vaccin grippal, des réactifs de diagnostic de la grippe et des médicaments antiviraux. Une fois que ce vaccin a été accepté comme le meilleur moyen de prévention de la grippe, l'OMS, à l'initiative du Centre mondial de la grippe de Londres, a travaillé au développement des dispositifs de régulation de la production industrielle de ce vaccin. A cet effet, l'OMS a mis en place deux mécanismes de régulation du vaccin grippal : la recommandation annuelle des souches pour la production des vaccins et la standardisation biologique du vaccin grippal (la préparation d'un vaccin standard et la publication des normes pour la production et le contrôle du vaccin grippal).

Le premier chapitre de cette troisième partie est composé de trois sections. La première aborde les efforts des fonctionnaires de l'OMS, soutenus par le directeur du centre collaborateur du CDC d'Atlanta, pour la mise en place d'un centre mondial de la grippe à Genève. La deuxième section analyse les deux théories divergentes sur le remplacement des souches en cas de mutations mineures (glissement antigénique). La troisième section étudie les enjeux concernant la réunion annuelle pour la détermination des souches pour la

production du vaccin : les acteurs qui ont participé à ces décisions et le calendrier de la production du vaccin grippal.

Le deuxième chapitre de la troisième partie examine les diverses configurations des relations établies entre le programme de la grippe de l’OMS et les laboratoires pharmaceutiques producteurs des vaccins et des médicaments antiviraux. La première section de ce chapitre reconstruit le parcours suivi par la standardisation biologique du vaccin grippal. La deuxième section aborde la collaboration entre l’OMS et les fabricants du vaccin grippal. Cette section explique comment les fabricants du vaccin grippal sont devenus les nouveaux partenaires du programme de la grippe de l’OMS. La troisième section utilise la reconstruction d’un cas particulier, le soutien financier proposé à l’OMS pour un fabricant de médicaments antiviraux, pour analyser la manière dont cette organisation a encadré sa collaboration avec l’industrie pharmaceutique afin de garder sa neutralité et son autorité.

Enfin, le troisième chapitre analyse la circulation et l’appropriation de la régulation sur le vaccin grippal à travers l’étude d’un cas particulier. L’examen de la production des vaccins contre la grippe en France, notamment à l’Institut Pasteur de Paris qui réunissait en même temps les fonctions de centre national de la grippe, de laboratoire de recherche sur la grippe et de producteur du vaccin grippal, sera utilisé pour montrer les enjeux concernant la circulation de cette régulation émanant de l’OMS et son appropriation par les autorités nationales de contrôle et par les industriels.

3.1 LA SELECTION DES SOUCHES POUR LA PRODUCTION DU VACCIN GRIPPAL

3.1.1 LA MISE EN PLACE D'UN CENTRE MONDIAL A GENEVE : LE DIRECTEUR GENERAL RECADRE LES OBJECTIFS DU PROGRAMME DE LA GRIPPE

A la fin de l'année 1975, deux fonctionnaires de l'OMS impliqués dans la coordination du programme de la grippe, C. Cockburn, Directeur de la Division des maladies transmissibles et P. Brès, chef de l'Unité des maladies à virus, ont lancé des consultations informelles auprès des divers acteurs (autorités cantonales genevoises, responsables des institutions de santé publiques américaines) demandant leur soutien pour la création d'un centre mondial de la grippe à Genève. L'idée de la mise en place de ce centre situé hiérarchiquement au-dessus des centres collaborateurs d'Atlanta et de Londres était issue de la réunion d'un groupe scientifique tenue en septembre 1975 et appelée à donner des avis sur l'avenir du programme des virus de l'OMS. L'origine de la mise en place d'un laboratoire à Genève qui agirait comme centre mondial de la grippe était, d'après Cockburn, consécutive à l'augmentation du travail des centres collaborateurs, en raison de la globalisation du système de surveillance de la grippe. Les directeurs des centres collaborateurs de Londres et d'Atlanta avaient exprimé leurs préoccupations sur leurs difficultés à accomplir un travail croissant de surveillance de la grippe. Les deux directeurs avaient manifesté leur désir de poursuivre leur rôle de conseillers scientifiques, mais ils arguèrent du fait que la quantité de travail devenait excessive pour le personnel et qu'en outre, les coûts de fonctionnement de leurs instituts avaient rapidement augmenté alors que leurs ressources diminuaient⁵⁶⁶. Le but du nouveau centre serait de coordonner les activités des centres nationaux et internationaux et d'agir en tant que laboratoire central pour la caractérisation des souches de la grippe fournies par ces centres⁵⁶⁷.

A la suite à cette réunion, Cockburn s'adressa à une série d'acteurs, à l'Institut universitaire de Microbiologie médicale de Genève, le Conseiller d'Etat de Genève, la Confédération Helvétique ainsi qu'au CDC d'Atlanta et au NIAID afin de demander leur aide pour la réalisation du projet. Les responsables de cette initiative, Cockburn et Brès, jugèrent que les résultats de ces consultations étaient encourageants. Néanmoins, comme la consultation était

⁵⁶⁶ C. COCKBURN à L. BERNARD, ADG, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 23 juillet 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁶⁷ C. COCKBURN, Director WHO CDS, à J. SEAL, Director NIAID, 12 avril 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

informelle, ne comptant pas sur l'accord du Directeur Général de l'OMS qui n'avait pas été encore consulté à ce sujet, les réponses des acteurs consultés furent favorables mais très prudentes.

Comme le centre devait être situé à Genève tout étant indépendant de l'OMS, Cockburn et Brès demandèrent à l'Institut d'Hygiène de cette ville si le nouveau centre pouvait être situé dans les locaux de l'Institut universitaire de Microbiologie médicale. Le responsable de cette institution, estimant que ses locaux étaient vétustes, leur suggéra de s'adresser au Conseiller d'état Chargé du Département de la Prévoyance Sociale de Genève. Celui-ci promit la création d'un groupe de travail pour examiner la question de l'hébergement du centre et suggéra aussi de demander l'aide des autorités fédérales⁵⁶⁸. L'aide offerte par le CDC d'Atlanta se limitait à couvrir le salaire du Directeur du Centre pour une période de 3 ans. Walter Dowdle, le directeur du centre collaborateur de la grippe situé dans cette institution, serait transféré à Genève pour cette période afin de lancer le centre. Toutefois, le CDC ne serait pas en mesure d'allouer des fonds pour l'équipement ou pour les modifications structurelles nécessaires pour l'adéquation des installations⁵⁶⁹.

Les fonctionnaires de l'OMS sollicitèrent le soutien financier du NIH et du NIAID pour la dotation du laboratoire en matériel très spécialisé et pour l'amélioration des installations, dont le coût estimé était d'environ 150.000 dollars. Cockburn demanda au directeur du NIAID si cette institution serait ouverte à une pétition officielle de subvention afin de souscrire tout ou une partie du montant ci-dessus⁵⁷⁰. Les responsables du projet espéraient que le NIH serait prêt à couvrir une grande partie, sinon la totalité, de cette somme, mais au moment de demander l'autorisation du Directeur Général de l'OMS pour la mise en œuvre de ce projet, l'aide sollicitée auprès des institutions américaines était encore incertaine⁵⁷¹.

Après avoir analysé les soutiens possibles, la demande de création d'un centre mondial à Genève fut adressée au Directeur Général de l'OMS. Trois arguments furent employés pour justifier de la création de ce centre. Le premier, en rapport avec les discussions de la réunion

⁵⁶⁸ Le Conseiller d'Etat, Chargé du Département de la Prévoyance Sociale, Genève, à P. Brès, mai 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁶⁹ P. BRÈS, Chef VIR, à C. COCKBURN, Director CDS, Memorandum, Funds for equipment from the CDC, 16 mars 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁷⁰ C. COCKBURN, Director WHO CDS, à J. SEAL, Director NIAID, 12 avril 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁷¹ P. BRÈS, chef VIR au Director General, Memorandum Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 14 septembre 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

scientifique de l'année précédente, mettait en valeur la surcharge de travail des centres collaborateurs en raison de l'augmentation du nombre des centres nationaux de la grippe. En effet, chaque année, plus de 700 souches étaient envoyées par les centres nationaux de la grippe comme des «variantes» suspectes pour la caractérisation détaillée, en vue d'être analysées afin de déterminer s'il y avait lieu de modifier ou non la composition du vaccin. Lorsque le remplacement de la souche s'avérait nécessaire, l'OMS recommandait et mettait à la disposition des laboratoires producteurs du vaccin une souche pour la production du vaccin. Les centres collaborateurs devaient préparer et tester les réactifs qui étaient fournis chaque année à tous les centres nationaux de la grippe ainsi que des souches recombinantes qui étaient distribuées aux producteurs de vaccins.

Le deuxième argument pour justifier la création du nouveau centre portait sur la future globalisation du système de surveillance. Les fonctionnaires du programme de la grippe avaient prévu la mise en place de deux centres collaborateurs, l'un en Union Soviétique et l'autre en Chine. Les responsables du programme de la grippe affirmaient qu'un centre à Genève faciliterait les échanges avec ces nouveaux centres⁵⁷². L. Bernard, directeur Général adjoint, favorable au projet, considérait également que le laboratoire central du réseau de la grippe, qui devait coordonner les travaux entrepris à Londres et à Atlanta et prochainement en URSS et en Chine, devait être situé dans un endroit neutre en l'occurrence Genève, ce qui faciliterait les échanges entre les centres collaborateurs⁵⁷³.

Le troisième argument présenté au Directeur Général pour légitimer la création du centre mondial de la grippe à Genève porte sur le rôle joué par le programme de l'OMS lors de l'identification des cas de grippe porcine à Fort Dix, New Jersey, Etats-Unis, au début de l'année 1976 et de la campagne de vaccination massive entreprise par ce pays⁵⁷⁴. Cockburn souligna que la consultation portant sur cet événement tenue à l'OMS, les 7 et 8 avril de cette

⁵⁷² P. BRÈS, Chef VIR au Director General, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 28 juin 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁷³ L. BERNARD, ADG, au Director General, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 1 juillet 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁷⁴ Sur la réunion tenue à l'OMS à propos de la campagne de vaccination décidée par le président des Etats-Unis pour faire face à la menace de la grippe porcine voir : G. DEHNER. WHO Knows Best? National and International Responses to Pandemic Threats and the "Lessons" of 1976. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2010, Vol. 65, N. 4, pp. 478-513. Dehner affirme que les experts du programme de la grippe de l'OMS (Brès, Schild, Skehel) ont approuvé initialement la décision des Etats-Unis de vacciner la population américaine, mais que cette décision a été modifiée lors de la réunion au siège de l'OMS en avril. Schild a même jugé la campagne de vaccination comme une réponse immodérée motivée par des raisons politiques plus que par des raisons scientifiques. (p. 492).

année-là, avait prouvé qu'il était souhaitable de compter sur un centre principal de la grippe attaché à l'OMS et situé dans un pays neutre et non dans un pays où les décisions répondaient à des raisons émotionnelles et politiques en plus des raisons scientifiques⁵⁷⁵.

Les fonctionnaires du programme de la grippe, en outre des trois arguments avancés en faveur de la création du centre mondial, ajoutèrent à la demande d'autorisation adressée au Directeur Général de l'OMS, les aides promises lors des consultations informelles qu'ils avaient menées (voir description ci-dessous) et proposèrent de surcroît l'apport que l'OMS devait accorder à ce projet. Le soutien de l'OMS se limitait en effet au paiement des salaires de deux virologues (le directeur du centre et son adjoint) et d'une secrétaire. Ces fonds seraient prélevés sur l'équipe de l'OMS pour les études spéciales en virologie à Entebbe, en Ouganda, dont le budget serait réduit⁵⁷⁶.

La réponse négative de H. Mahler, Directeur Général de l'OMS, recadra les objectifs du programme de la grippe de l'OMS. Mahler mit aussi en évidence la manière dont les arguments présentés par les fonctionnaires qui défendaient le projet contredisaient les principes eux-mêmes selon lesquels l'organisation avait été fondée. Le Directeur Général refusait la proposition de payer ces salaires, jugés très élevés par l'OMS et qui constituerait indéniablement un précédent. En dehors de ce point, Mahler mit en question la nécessité de ce centre :

Il est précisé dans la justification que l'une des raisons de la nécessité d'un tel centre est la surcharge pesant sur les centres existants. Dans le même temps, il est indiqué qu'il est prévu de créer deux nouveaux centres collaborateurs en URSS et en Chine. Combien d'analyses sont nécessaires en tant qu'échantillon représentatif afin de parvenir à des conclusions concernant la composition du vaccin pour la prochaine saison épidémique?⁵⁷⁷

Mahler considérait que la mise en place d'un centre mondial n'était pas nécessaire pour isoler un nombre représentatif de souches du virus servant à déterminer la formulation du vaccin en

⁵⁷⁵ C. COCKBURN à L. BERNARD, ADG, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 23 juillet 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁷⁶ P. BRÈS, Chef VIR au Director General, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 28 juin 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

⁵⁷⁷ Director General au chef VIR, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 17 octobre 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2). "It is stated in the justification that one of the reasons for the need for such a centre is the overload on existing centres. At the same time it is stated that it is intended to create two new centres one in the USSR and one in China. How many analyses are required as a representative sample in order to reach conclusions concerning the composition of vaccine for the next epidemic season?"

raison du travail effectué par les quatre centres internationaux (Londres, Atlanta et les deux projetés en Union Soviétique et en Chine) et par les 96 centres nationaux dédiés à la surveillance de la grippe.

Les autres arguments utilisés par les fonctionnaires de la grippe lui paraissaient flous. Il n'était pas clairement établi à ses yeux pourquoi un nouveau centre était nécessaire pour assurer «le plus haut niveau de coordination scientifique ». Cette coordination devait être le résultat du travail du personnel au siège de l'OMS et des réunions périodiques avec les directeurs des centres collaborateurs. La proximité du siège comme condition nécessaire pour la coordination du programme était, selon l'avis du Directeur Général, un retour à la notion d'un laboratoire mondial de la santé, un concept rejeté selon la définition des statuts politiques et scientifiques de l'OMS. A l'argument basé sur la neutralité politique de la Suisse, Mahler opposait l'idée de la neutralité basée sur la réputation internationale de l'OMS sans avoir besoin de recourir à un territoire national neutre. Il ajouta que de nombreux centres appartenant à d'autres réseaux de l'OMS étaient situés dans différents camps politiques, sans que cela constitue un problème. Mahler mit en lumière la source de la neutralité des programmes de l'OMS: « Nous sommes fiers de notre neutralité technique, même si nous avons parfois à lutter contre ce qui semble être neutre, mais qui en réalité, est tendancieux même sans le vouloir⁵⁷⁸ ». Quant au financement du personnel du laboratoire utilisant les fonds transférés du projet à Entebbe, Mahler souligna d'une part que les allocations budgétaires des programmes ne devaient pas être considérées comme appartenant à ce programme ; d'autre part, que le surplus des fonds du projet d'Entebbe pourrait être réinvesti dans le programme élargi de vaccination.

Afin d'éviter des complications politiques en vue de la consultation informelle auprès des autorités cantonales, il fut décidé de proposer la création à Genève d'un cinquième centre collaborateur, ayant les mêmes fonctions que les autres, bénéficiant du même soutien technique et financier. Cette nouvelle modalité du projet se justifiait d'elle-même, en raison de la situation budgétaire de l'OMS. Finalement, P. Brès, le chef de l'unité des maladies à virus, a fait savoir au Conseiller d'état que l'OMS avait examiné les problèmes techniques et d'organisation liés à la création de ce centre, et qu'étant donné la conjoncture que traversait

⁵⁷⁸ Director General au chef VIR, Memorandum, Creation of a World Influenza Centre in Geneva, 17 octobre 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2). "We pride ourselves on our technical neutrality, even if we sometimes have to fight what appears to be neutrality but in reality is tendentious, albeit unwittingly."

l'organisation, il était impossible de créer une unité supplémentaire et de maintenir ultérieurement le budget nécessaire⁵⁷⁹.

Plusieurs conclusions concernant le fonctionnement et la nature même de l'OMS peuvent être tirées de la construction de cet objet. En ce qui concerne le programme de la grippe, il faut retenir deux remarques principales. La première, que le but essentiel du programme de la grippe était avant tout l'obtention des souches pour la composition du vaccin. Pour le Directeur Général de l'OMS, le réseau des laboratoires existant était suffisant pour obtenir les échantillons nécessaires à ce propos. La deuxième, que la neutralité évoquée par les fonctionnaires de l'OMS, certes nécessaire pour prendre des décisions valables sur les nouvelles variations antigéniques du virus présentant un potentiel pathologique, était comme le Directeur Général de l'organisation l'avait signalé, avant tout une neutralité technique qui devait découler de l'autorité scientifique, davantage qu'une autorité politique. Cette autorité ne pouvait être obtenue que grâce à la coopération entre les centres collaborateurs et le secrétariat de l'OMS. En outre, la Guerre froide n'a pas constitué un obstacle pour établir une coopération entre laboratoires et entre scientifiques pour la surveillance de la grippe.

La reconstruction de ce cas met en lumière le *modus operandi* des fonctionnaires de l'OMS concernant la mise en place des programmes ou des projets : ils sollicitaient la coopération du pays hôte, mais ils demandaient notamment (et encore une fois) le soutien financier des institutions américaines chargées de la santé publique : le CDC, les NIH et le NIAID. La crise budgétaire de l'organisation a été couramment mise en avant pour demander l'aide des acteurs extérieurs, et éventuellement pour justifier le changement des plans, comme dans ce cas. La crise budgétaire fut utilisée par les fonctionnaires du programme de la grippe ayant conduit une consultation informelle qui engageait l'organisation, pour sortir de cette impasse.

3.1.2 RENOUELER LES SOUCHES DU VACCIN : DEUX THEORIES OPPOSEES

Partant de l'échec du vaccin grippal en 1947 aux Etats-Unis, les experts de la grippe avaient compris que les souches du vaccin grippal devaient être renouvelées en fonction des variations antigéniques des virus de la grippe. Il était évident que, dans le cas d'une pandémie grippale comme celles de 1957 et 1968, les vaccins devaient être produits avec la souche

⁵⁷⁹ P. BRES, Chef VIR, à M. DONZE, Conseiller d'Etat, 20 février 1977, *Archives de l'OMS*, I 2/286/1 (j2).

responsable de la pandémie. Cependant, au cours de la période inter pandémique, le moment approprié pour changer les souches du vaccin ne faisait pas l'accord des experts. T. Francis, J. Salk, F. Davenport et d'autres experts de l'Ecole de santé publique d'Ann Arbor et de la Commission de la grippe de l'armée américaine étaient réticents aux changements fréquents des souches. En revanche, C. Andrewes et ses successeurs du centre de la grippe de Londres étaient en revanche en faveur d'une variation antigénique permanente du virus grippal et par conséquent de la nécessité d'actualiser régulièrement les souches du vaccin. Néanmoins, il n'était pas facile de prédire quelle souche, parmi celles qui avaient été isolées au cours d'une saison épidémique et présentant des variations, serait en mesure de provoquer une épidémie au cours de la prochaine saison antigénique.

Le premier Comité d'experts de la grippe de l'OMS, réuni en 1952, avait conclu que la souche ou les souches utilisées pour la formulation du vaccin grippal devaient être choisies en fonction de leur aptitude à provoquer la formation d'anticorps. Cependant les experts reconnurent qu'ils n'étaient pas en mesure de faire des recommandations sur une souche particulière, mais ils ont signalé que la collaboration internationale était nécessaire pour la sélection des souches vaccinales⁵⁸⁰. Le rapport de ce comité n'apporta aucune précision sur la manière dont le programme de la grippe devait procéder dans la sélection des souches pour la formulation du vaccin.

En 1954, la sélection des souches pour la composition du vaccin grippal et les méthodes de contrôle de ce vaccin avait fait l'objet d'une consultation informelle, organisée par le Centre mondial de la grippe à Londres, en présence de l'OMS et des experts des pays européens. La réunion avait mis en lumière qu'aucune autorité sanitaire nationale en Europe n'avait adopté des normes minimales concernant la composition, l'activité ou l'innocuité du vaccin grippal. En effet, seuls certains laboratoires producteurs du vaccin grippal avaient l'habitude de consulter le centre mondial de la grippe ou les centres nationaux des pays respectifs sur les souches qui devaient être utilisées pour produire le vaccin. En conséquence, formulés avec des souches différentes, certains des vaccins commercialisés ne protégeaient pas contre les virus en circulation. Les experts s'étaient accordés sur le fait que la sélection des souches pour la composition du vaccin grippal devrait faire l'objet d'une consultation internationale plutôt que d'une prise de décision au niveau national. Au terme de cette réunion, il n'était pas été

⁵⁸⁰ OMS, Comité d'experts de la grippe. Premier rapport. *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

possible de donner d'indications précises sur la méthode à utiliser pour la sélection des souches composant le vaccin. Cependant, les experts recommandèrent l'utilisation les techniques de recombinaison génétique, découvertes récemment, pour essayer d'obtenir des souches du virus grippal contenant les propriétés qu'il serait souhaitable de rencontrer dans les vaccins⁵⁸¹.

Les discussions des comités d'experts étaient encore loin de résoudre les problèmes concernant la sélection des souches pour la composition des vaccins et les experts refusèrent même de se prononcer sur ce sujet. En 1955, A. Isaacs, du centre mondial de la grippe de Londres, avait évité de faire des recommandations généralisées (sauf pour les laboratoires pharmaceutiques anglais) sur la sélection des souches entrant dans la composition des vaccins, question qu'il jugeait très controversée à cause des désaccords existant entre les experts anglais et américains sur l'efficacité du vaccin encore en vigueur:

J'étais sur le point de vous envoyer un rapport, que je joins. Vous verrez que je suis très ennuyé de faire des recommandations sur la question controversée concernant les souches utiliser ou non dans les vaccins. J'ai eu une copie d'une lettre de M. Jensen, qui dit que les enfants vaccinés avec le virus de la grippe porcine, PR8 et FM1 développent des anticorps contre le virus de 1955, même si les adultes ont tendance à développer une réponse immunitaire à la souche avec laquelle ils ont d'abord été infectés. Leurs résultats sont si nouveaux que je pense qu'ils auront une grande influence sur la question de savoir quelles souches à utiliser; entre-temps, j'ai simplement mentionné ce qui sera fait dans ce pays⁵⁸².

Malgré les difficultés rencontrées à ce moment-là dans la mise en œuvre des recommandations spécifiques sur les souches qui devaient intégrer le vaccin, l'OMS demanda aux industriels de changer les souches utilisées pour la production du vaccin « après un certain temps » (mais ce temps n'était pas indiqué)⁵⁸³. Pour les laboratoires pharmaceutiques, ce changement posait des problèmes non seulement de production mais aussi de contrôle.

⁵⁸¹ Report to WHO of an Informal Meeting on Influenza vaccines held at the WIC, 21-22 avril 1954. WHO Influenza/18, 10 août 1954. La composition et les objectifs de cette réunion ont été précisés dans la section antérieure sur la standardisation du vaccin grippal.

⁵⁸² A. ISAACS, WIC, à A. PAYNE, OMS, 28 juin 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. I was just about to send you another report, which I enclose. You will see that I am very nervous of making recommendations on the vexed question of which strains to use in vaccines. I had a copy of a letter from Dr Jensen who says that children vaccinated with swine, PR8 and FM1 Viruses develop antibody to the 1955 viruses, although adults tend to develop antibody response to the strain with which they were first infected. Their results are so new that I think they will have a big influence on the question of which strains to use; meanwhile, I have simply mentioned that will be done in this country.

⁵⁸³ PHILIPS-ROXANNE à A. PAYNE, WHO Section Edemo-Epidemic Diseases Services, 19 décembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/449/1.

Chaque fois que la souche était changée, il était nécessaire d'obtenir un nouveau registre auprès des autorités nationales de contrôle. La procédure d'enregistrement prenait plusieurs mois, voire plus d'un an. En conséquence, le vaccin produit avec la nouvelle souche ne pouvait être ni distribué ni appliqué immédiatement (au cours de cette même saison épidémique) en attendant que le registre soit accordé. Les industriels demandèrent à l'OMS de suggérer aux autorités nationales de régulation des médicaments que tout vaccin formulé et préparé suivant les recommandations de l'OMS et qu'après avoir passé par les contrôles de stérilité et d'innocuité il puisse être enregistré sans plus de délai d'attente que celui nécessaire pour l'exécution des nouveaux tests de stérilité et d'innocuité⁵⁸⁴.

En 1957, la version du document officiel du programme de la grippe de l'OMS redéfinit les fonctions des deux centres internationaux. Aux fonctions précisées antérieurement, il en ajoutait une nouvelle : « Conseiller sur les souches à inclure dans les vaccins antigrippaux ». Pour la première fois, le choix des souches pour la préparation du vaccin apparaît dans un document de l'OMS comme relevant de l'une des responsabilités des centres internationaux. Néanmoins, le document ne précise ni la périodicité ni la manière dont un tel choix devait être assumé par les centres internationaux⁵⁸⁵.

Le Comité d'experts qui avait évalué la pandémie de 1957 confirma que le vaccin devait contenir la souche en circulation, mais certains experts conseillèrent d'inclure aussi des souches du type A1 (antérieures à la mutation du virus lors de cette pandémie) et des souches du type B. Mais il n'y avait pas d'accord sur la souche du type B qui devait être choisie. Pour quelques experts, le vaccin devait contenir une souche isolée en 1953 tandis que pour certaines autorités nationales, le vaccin devait contenir la souche B Lee isolée par Francis en 1940. Le comité d'experts n'avait pas précisé si le choix des souches pour la composition du vaccin demeurait sous la responsabilité de l'OMS, comme l'avait affirmé le document de 1957, ou si elle relevait des autorités nationales de régulation des médicaments⁵⁸⁶.

Le rôle des centres internationaux du programme de la grippe dans le choix des souches pour la composition du vaccin fut confirmée par le Directeur Général de l'OMS. En 1962,

⁵⁸⁴ PHILIPS-ROXANNE à A. PAYNE, WHO Section Edemo-Epidemic Diseases Services, 19 décembre 1955, *Archives de l'OMS*, I 2/449/1.

⁵⁸⁵ The WHO Influenza Programme, 19 novembre 1957, WHO/Influenza/1 Rev.1. Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁵⁸⁶ OMS, Comité d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. Premier rapport, *Série des rapports techniques*, 1959, N. 170.

Marcolino Candau, lors d'une communication aux centres nationaux de la grippe, précisa les fonctions des centres nationaux et internationaux. Une des fonctions essentielles du Centre mondial de la grippe de Londres et du Centre international pour les Amériques était de conseiller sur les souches qui devraient être inclus dans les vaccins de la grippe⁵⁸⁷.

Un mémorandum issu d'une réunion d'experts tenue à l'OMS en 1966 sur la préparation du vaccin grippal inactivé, précisa les aspects fondamentaux que le choix des souches pour la composition du vaccin devait prendre en compte. Cette décision devait s'appuyer sur la connaissance de la structure antigénique de la souche prévalent (en circulation) et sur des renseignements sur l'incidence de la maladie par rapport à l'année précédente⁵⁸⁸. Néanmoins, cette idée validée par l'OMS ne faisait pas encore l'unanimité des experts travaillant dans le domaine de la grippe. Cette même année, Fred Davenport, directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine, exposa lors d'une conférence internationale sur les vaccins viraux tenue à Washington, ses doutes sur le moment exact où les souches du vaccin grippal devaient être changées⁵⁸⁹. Davenport considérait que la formulation du vaccin grippal n'était pas encore résolue même s'il était généralement admis que quand un nouveau sous-type de virus grippal A ou B apparaissait, il était nécessaire que la nouvelle variante soit incorporée dans le vaccin aussi rapidement que possible afin de garantir l'efficacité maximale du vaccin. Cependant, à son avis, la fréquence de ces substitutions par rapport aux événements épidémiologiques n'était pas encore claire. Davenport croyait qu'un autre indice pour le changement de souche provenait des expériences vécues lors des essais de vaccination. Le niveau de protection n'avait manifestement pas été plus élevé en 1943 et en 1957 quand les souches de la même année furent intégrées au vaccin. Contrairement, en 1950, 1953 et 1960, des niveaux élevés de protection avaient été obtenus en utilisant des souches vaccinales isolées trois ans auparavant. En outre, la souche B Lee isolée en 1940 avait offert une bonne protection jusqu'en 1953⁵⁹⁰.

⁵⁸⁷ M. CANDAU aux gouvernements, Programme de la grippe de l'OMS, 25 juin 1962, *Archives de l'OMS*, I 2/372/2.

⁵⁸⁸ Memoranda, Statement on the preparation and use of inactivated influenza vaccines. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, Vol. 35, N. 5, pp. 775-777.

⁵⁸⁹ Voir dans la deuxième partie, chapitre sur la pandémie de 1957, les remarques de l'historien John Eyler sur la réaction de Fred Davenport concernant l'impossibilité de produire des vaccins en avance et de les stocker en cas des pandémies grippales. S'il est vrai que Davenport a dû renoncer à cette idée, il n'était pas encore convaincu du renouvellement fréquent des souches pour le vaccin contre la grippe saisonnière.

⁵⁹⁰ F. DAVENPORT. Present status of inactivated influenza virus vaccines. First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial diseases on men. Washington, 7-11 November 1966, Pan American Health Organization, World Health Organization, *PASB Scientific Publication*, 1967, N. 147, pp. 3-8.

En 1967, le comité d'experts sur les virus des voies respiratoires recommanda de formuler le vaccin grippal avec les souches du type A et B susceptibles de causer une épidémie. Cependant, les avis des experts à ce moment-là pour changer les souches divergeaient. Le comité reconnut que le vaccin antigrippal n'était pas un produit normalisé étant donné que, dans la pratique, le renouvellement et les substitutions des souches vaccinales variaient dans les différents pays producteurs de ce vaccin. En outre, les différences entre les diverses formules des vaccins ne furent pas jugées très importantes, car les experts considéraient que pour assurer un degré de protection élevé, il suffisait que le vaccin suscite des anticorps aux principaux antigènes de la souche épidémique. En effet, la plupart des vaccins utilisés à ce moment-là contenaient une souche de virus A2 isolée en 1964 (ou une autre souche isolée plus tard) et une souche de virus B isolée en 1959 (ou autre souche isolée plus récemment). On espérait que ces vaccins accordent une protection contre les souches de virus A et virus B qui étaient en circulation. Le comité a évoqué une conception moins répandue sur la vaccination antigrippale, celle de l'Ecole d'Ann Arbor, selon laquelle, afin de se protéger contre la grippe, il suffisait de préparer un vaccin contenant une souche de chacun des sous-types de virus A et B impliqués dans les épidémies antérieures. Le vaccin pouvait contenir jusqu'à 7 souches afin de susciter l'apparition d'une gamme étendue d'anticorps. Le comité soulignait la nécessité de connaître rapidement l'apparition de nouvelles variantes ou de nouveaux sous-types du virus grippaux et rappelait également l'importance du rôle du réseau de surveillance de l'OMS pour recueillir et pour diffuser des informations sur l'occurrence de la grippe afin d'assurer l'efficacité du vaccin. Le comité rappela qu'une des fonctions des centres internationaux était de faire des recommandations sur les souches à utiliser dans les vaccins, mais il précisa que ces recommandations se faisaient sur demande⁵⁹¹.

Les recommandations de l'OMS sur la formulation du vaccin n'avaient autre but que de garantir l'efficacité du vaccin grippal. L'OMS reconnaissait l'autorité des institutions nationales de régulation des médicaments pour fixer les normes de production et de distribution des produits biologiques dans les pays respectifs. Un laboratoire pharmaceutique anglais avait publié dans un journal une annonce publicitaire en utilisant comme argument en faveur de son vaccin le fait qu'il avait été produit avec les souches recommandées par l'OMS (recommandations issues du centre mondial de la grippe). En réponse à cette situation, l'OMS manifesta son respect de l'autorité des gouvernements sur la régulation du vaccin grippal,

⁵⁹¹ Les virus des voies respiratoires. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. *Série de Rapports techniques*, 1969, N. 408, pp. 8-43.

mais cette institution n'était pas en état de prendre des mesures contre ce laboratoire, car les autorités anglaises de régulation des médicaments exigeaient la conformité avec les normes de l'OMS pour les substances biologiques (défendue par l'annonce)⁵⁹².

Outre la sélection des souches pour la formulation du vaccin, le programme de la grippe devait veiller à la production des souches de semence pour la fabrication du vaccin. En 1969, Cockburn informa les centres nationaux de la grippe que la question des souches pour la composition du vaccin avait été discutée lors de la réunion tenue aux Etats-Unis pour évaluer la pandémie de 1968. Dans un certain nombre de pays, la réglementation interdisait l'utilisation de substrats autres que des embryons de poulet pour reproduire les souches utilisées pour la production des vaccins⁵⁹³. En conséquence, Cockburn invita les centres nationaux à continuer d'utiliser pour l'isolement des virus les deux systèmes, à savoir l'embryon poulet et les cultures cellulaires (rein de singe). Mais en présence d'une situation inattendue, comme celle de la pandémie de 1968, l'isolement des souches devait être pratiqué seulement dans l'embryon de poulet pour faciliter l'obtention des souches pour la production des vaccins⁵⁹⁴.

En 1970, lors d'une conférence internationale à Washington organisée par l'Association panaméricaine de la santé et l'OMS, F. Davenport continua à défendre la thèse soutenue par la Commission de la grippe de l'armée américaine selon laquelle l'immunité induite par la vaccination hétérologue (utilisant des souches antérieures à celles en circulation) était un composant important de la résistance au virus. Davenport présenta comme argument en faveur de sa thèse qu'au cours des onze années antérieures à la mutation qui a donné lieu à la grippe asiatique, seulement trois souches vaccinales différentes avaient été utilisées pour la préparation du vaccin: A2/Japan/305/57, A2/ Japan /170/62 et A2/Taiwan/1/64. Davenport même exposa ses doutes sur la nécessité de ces deux dernières substitutions. La réponse en anticorps à la vaccination fournissait, à son avis, le guide le plus fiable pour décider de la

⁵⁹² Annonce faite par Crookes laboratoires, Basingstoke, parue dans le *Chemist and Druggist Supplement* du 12 Octobre 1968. Chief BS, though chief VIR au chief LEG, Memorandum, chief Biological Standards, Advertising of influenza vaccine, 19 novembre 1968, *Archives de l'OMS*, B 3/449/1/6. Memorandum, Chief BS, though chief VIR à A. PAYNE, ADG, Advertising of influenza vaccine and control of biological products, 28 novembre 1968, *Archives de l'OMS*, B 3/449/1/6.

⁵⁹³ F. NAGLER, Chief Virus Laboratories, Canadian Influenza Centre of WHO, Circular letter to the WHO collaborating Canadian Laboratories, 30 octobre 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/442/2 69 70. Afin de faciliter la disponibilité des souches pour la production des vaccins, toute tentative d'isolement du virus devrait utiliser l'inoculation des échantillons dans le sac amniotique d'embryons de poulet.

⁵⁹⁴ C. COCKBURN aux directeurs des centres nationaux de la grippe et des centres de référence pour les virus respiratoires, 12 novembre 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/442/2 69 70.

composition du vaccin. En outre, il ajouta que l'expérience antérieure à la pandémie de Hong-Kong a montré que la nécessité de changer les souches vaccinales était rare mais que, malheureusement, une autre manière de concevoir le changement des souches, en faveur du renouvellement fréquent, avait été largement approuvée⁵⁹⁵. Même si Davenport n'était pas convaincu de la véracité de cette théorie, il avait compris que l'idée d'un changement régulier des souches s'était imposée définitivement parmi les experts de la grippe.

3.1.3 LA REUNION ANNUELLE POUR LE CHOIX DES SOUCHES POUR LA PRODUCTION DU VACCIN

En 1971, le document officiel du programme de la grippe a été révisé par C. Cockburn, directeur de l'Unité des maladies à virus de l'OMS et coordinateur du programme de la grippe, en collaboration avec les nouveaux directeurs des centres collaborateurs, Walter Dowdle à Atlanta et Geoffrey Schild à Londres. Les acteurs de cette révision s'étaient mis d'accord sur le fait que le programme de la grippe devait être orienté vers l'obtention des informations sur les changements antigéniques du virus grippal et la corrélation de ces informations avec les événements épidémiques en vue de les utiliser dans la formulation du vaccin grippal :

Les objectifs du programme de la grippe de l'OMS sont de promouvoir la collecte systématique de données sur l'épidémiologie de la grippe, de fournir une analyse précise des changements antigéniques des virus grippaux A et B et de corréler ces modifications antigéniques avec les événements épidémiologiques. Les connaissances acquises grâce à ces observations servent de base pour la formulation de vaccins contre la grippe⁵⁹⁶.

Ce document fixait également les fonctions des centres internationaux (collaborateurs) du programme de la grippe, seuls responsables du choix des souches pour la composition du vaccin grippal et la distribution des souches pour la production du vaccin :

Les centres internationaux sont responsables face à l'Organisation Mondiale de la Santé, aux laboratoires collaborateurs, aux agences nationales de vaccination et aux autres personnes intéressées de

⁵⁹⁵ F. DAVENPORT. Approaches to the control of pandemic influenza, International Conference on the Application of Vaccines against Viral, Rickettsial and bacterial diseases. 14-18 December 1970, Washington, Pan American Health Organization, World Health Organization, *PASB Scientific Publication*, 1971, N. 226, pp. 89-95.

⁵⁹⁶ C. COCKBURN aux Centres nationaux de la grippe, 5 avril 1971, *Archives de l'OMS*, I 2 286/5.

la notification des modifications antigéniques des souches de la grippe actuelles et de mise à disposition immédiate de ces souches pour leur distribution⁵⁹⁷.

L'ancienne opposition entre les théories concernant la relation entre les mutations antigéniques du virus grippal et le renouvellement des souches dans les vaccins, défendues par C. Andrewes au Medical Research Council et par T. Francis et F. Davenport à l'Ecole de Ann Arbor, a fut résolue finalement par le consensus obtenu entre les directeurs des centres collaborateurs, qui acceptèrent le renouvellement annuel des souches pour la production du vaccin grippal.

À partir de 1972, les recommandations sur la composition antigénique des vaccins furent publiées annuellement dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* (REH) de l'OMS. Initialement, les directeurs des centres collaborateurs de Londres et d'Atlanta, accompagnés les membres du secrétariat de l'OMS, étaient les seuls responsables de la rédaction des recommandations figurant dans les rapports publiés dans le REH. En 1975, un nouvel acteur participa à la réunion pour le choix des souches, Geoffrey Schild. Après avoir dirigé le Centre mondial de la grippe de 1970 à 1975, ce dernier avait quitté le programme de la grippe de l'OMS pour piloter la Division des produits viraux du National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). Cette institution, chargée de la régulation des médicaments en Angleterre, avait été récemment détachée du NIMR. Schild quitta le programme de la grippe malgré la réticence de Cockburn à changer de directeur du centre mondial de la grippe⁵⁹⁸. Schild considérait aussi que ses nouvelles responsabilités, concernant le contrôle du vaccin grippal, étaient assez proches des fonctions du directeur du Centre mondial de la grippe : « Comme vous, je pense qu'il y a peut-être un chevauchement important entre les activités liées au programme de la grippe de l'OMS et celles réalisées par le NIBSC pour le contrôle des vaccins contre la grippe⁵⁹⁹ ».

Les fonctionnaires du programme de la grippe trouvèrent une solution pour assurer la continuité de la participation de Schild dans le programme de la grippe⁶⁰⁰. A la fin de cette

⁵⁹⁷ C. COCKBURN aux Centres nationaux de la grippe, 5 avril 1971, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁵⁹⁸ C. COCKBURN à G. SCHILD, 6 juin 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

⁵⁹⁹ G. SCHILD à C. COCKBURN, juin 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. "Like you, I feel that there are might be considerable overlap in activities concerned with the WHO influenza programme and those carried out by the NIBSC for the control of influenza vaccines."

⁶⁰⁰ Voir au début de la deuxième partie la discussion sur la succession de Schild au Centre mondial de la grippe et la solution adoptée, la codirection de ce centre par J. Skehel et M. Pereira entre 1975 et 1986.

même année, Paul Brès, alors directeur de l'Unité des maladies à virus, demanda au Directeur Général Adjoint de l'OMS, L. Bernard, l'autorisation d'organiser, au siège de l'OMS à Genève, une réunion annuelle avec les fabricants des vaccins afin de leur communiquer les décisions sur la composition du vaccin. Ces réunions informelles étaient organisées auparavant par G. Schild, au Centre mondial de la grippe à Londres, quand il en était le directeur. Le mémorandum (transcrit entièrement à la suite) sert pour officialiser la réunion avec les fabricants et par conséquent le rôle de Schild dans la réunion avec les directeurs des centres collaborateurs et les membres du secrétariat de l'OMS pour décider quelles souches seraient recommandées pour la composition du vaccin grippal :

L'objectif le plus important du système de surveillance de la grippe de l'OMS est de rendre rapidement disponible pour les producteurs des vaccins de souches les virus de la grippe A et B, qui sont devenues prédominantes.

L'expérience récente a montré qu'au cours des dernières années, les virus A et B ont changé leur composition antigénique, nécessitant ainsi chaque année une composition différente du vaccin. La copie ci-jointe du REH du 4 Avril 1974 illustre la manière dont cette information fut analysée et officiellement diffusée après qu'une décision sur la composition du vaccin eut été prise conjointement par les directeurs des deux centres collaborateurs pour la référence et la recherche sur la grippe, l'Unité des maladies à virus et l'Unité de standardisation biologique.

La composition du vaccin doit aussi être discutée avec les producteurs afin de prendre en compte les problèmes pratiques qui peuvent surgir à leur niveau. Pour cette raison, des discussions préliminaires ont eu lieu, dans le passé, à Londres entre les producteurs de vaccins et le centre Collaborateur. Maintenant, ces réunions annuelles doivent avoir lieu à Genève, soit au cours de la semaine du 15 décembre ou pendant la première semaine de janvier. Comme cela a été la pratique à Londres, les producteurs couvriront leurs propres dépenses de voyage et de subsistance. Le rôle de l'OMS sera limité à l'envoi des invitations et à la fourniture d'une salle de conférence pour la journée. Le nombre de représentants de l'industrie du vaccin est d'environ 10 à 15 personnes.

Votre autorité est donc requise pour organiser annuellement une telle réunion, en commençant par celle proposée pour la période de décembre 1975 ou janvier 1976⁶⁰¹.

⁶⁰¹ P. BRES, Chef VIR, à L. BERNARD, ADG, Memorandum, Annual Meeting on the Composition on influenza vaccines, 31 octobre 1975, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J 3. "The most important objective of the WHO influenza surveillance system is to rapidly make available to vaccine producers the strains of influenza virus A and influenza virus B, which have become predominant.

Recent experience has shown that during the past few years virus A and virus B have, to some extent, changed their antigenic composition thus necessitating a different composition of the vaccine each year. The attached

Ce mémorandum qui ne mentionnait pas Schild directement mais qui lui conférait l'autorité pour coordonner la réunion avec les producteurs, fut cité au cours des années suivantes par les responsables du programme de la grippe au moment de la demande d'autorisation pour organiser cette réunion. Il faut noter la différence entre ces deux réunions. Au cours de la première réunion, les directeurs des centres collaborateurs d'Atlanta et de Londres, après avoir caractérisé les souches envoyées par les centres nationaux et analysé les informations épidémiologiques sur la propagation de ces souches et leur pouvoir pathogénique, choisissaient les souches qui, à leur avis, avaient le plus des chances de circuler au cours de la saison suivante. La deuxième réunion, tenue avec les agences nationales de régulation et les industriels, était organisée afin de communiquer les décisions déjà prises lors de la réunion antérieure. Le caractère prédictif du choix des souches, qui pouvait s'ajuster ou non à la situation épidémiologique d'un pays en particulier ainsi que les difficultés imposées aux industriels par le calendrier de la production du vaccin grippal, expliquent pourquoi les autorités nationales de régulation, les fabricants des vaccins et même quelques centres nationaux de la grippe en relation avec des laboratoires pharmaceutiques demandèrent à l'OMS d'être admis à la première réunion. Avant d'expliquer la nature du choix des souches et la particularité du calendrier de production du vaccin grippal, il est important de présenter les autres acteurs qui occupèrent une place à la réunion pour le choix des souches.

Le premier acteur supplémentaire accepté officiellement à cette réunion fut G. Schild, représentant l'agence anglaise de régulation des médicaments, qui avait été officiellement chargé de réunir les industriels et de leur communiquer cette décision. En outre 1980, cette participation fut renforcée par la désignation du NIBSC comme Centre collaborateur de l'OMS pour la standardisation des produits viraux. Schild informa les laboratoires et les agences intéressés qu'une des fonctions du Centre collaborateur de l'OMS pour la

copy of the WER of 4 April 1974 illustrates the way this information is analysed and is officially disseminated when a decision on the composition of the vaccine has been taken jointly by the Directors of the two WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza, the Virus Diseases Unit and the Biological Standardization Unit.

The composition of the vaccine has also to be discussed with the producers in order to take into account practical problems which may arise at their level. For this reason, preliminary talks have in the past been held in London between the procedures and the WHO Collaborating Centre and these have proved very useful. We now feel that those annual meetings should take place in Geneva, either during the week of 15 December or during the first week of January, and, as was practice in London, producers will cover their own expenses, e.g. travel and subsistence. WHO's role will consist of sending the invitations and providing a conference room for one day. The number of representatives of the vaccine industry is approximately 10 to 15.

Your authority is therefore requested to organize such a meeting annually, beginning with the one proposed for December 1975 or January 1976."

standardisation des produits viraux était la préparation des réactifs pour la standardisation des vaccins antigrippaux. Les réactifs nécessaires pour mesurer le contenu antigénique des vaccins inactivés seraient fournis sur demande à son centre⁶⁰². Schild avait dirigé le centre collaborateur pour la standardisation des produits viraux jusqu'en 2001. La place exceptionnelle accordée par l'OMS à Schild peut s'expliquer par l'autorité scientifique dont ce dernier disposait, notamment dans le développement du test immunodiffusion pour mesurer le contenu de l'hémagglutination du vaccin et du système de nomenclature unifiée pour les virus de la grippe sur la base des sous-types antigéniques. Mais il faut aussi tenir compte des bonnes relations qu'il avait entretenues avec l'OMS et les fabricants des vaccins ainsi que de ses qualités comme rapporteur: « Après son départ du WIC [Centre mondial de la grippe], G. Schild, alors directeur de la division virale du NIBSC, a été très utile à l'OMS. Il était un très bon ami de F. Assaad et un très bon rapporteur et il a eu de très bonnes relations avec les fabricants de vaccins contre la grippe. Il était très bon pour tenir le rôle qu'il a assumé⁶⁰³. »

Le directeur du centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta, Alan Kendal, n'approuvait pas la participation d'autres acteurs à une réunion à laquelle n'étaient autorisés que les directeurs des deux centres collaborateurs et le secrétariat de l'OMS. Kendal ne fit aucune référence directe à G. Schild mais il contestait la participation des agences de régulation des médicaments dans cette réunion, alors que Schild représentait l'institution anglaise de régulation. A. Kendal signala au responsable du programme de la grippe, Y. Ghendon, que le choix de la nouvelle formule du vaccin était avant tout une décision de caractère scientifique relevant des directeurs des centres collaborateurs :

Il n'y a pas de précédent pour la situation qui s'est produite en février dernier à Genève. La meilleure recommandation que j'ai à faire est que la prochaine réunion de février soit restructurée afin que les directeurs des centres collaborateurs de l'OMS pour la grippe, à Atlanta et à Londres, vous rencontrent vous-même en vue d'examiner les données et de rédiger des recommandations dont nous sommes responsables, sans les autres participants et sauf le minimum nécessaire de personnel de l'OMS. Je crois que le travail sera accompli plus efficacement que dans l'atmosphère de «jamboree» des récentes réunions.

⁶⁰² G. SCHILD, NIBSC, WHO International Laboratory for Biological Standards, à Cher Docteur, 7 mai 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁶⁰³ JOHN SKEHEL, Communication personnelle, 2 septembre 2013. Entretien au MRC, NIMR, Mill Hill, Londres. "After his departure from WIC, G. Schild, then director of the viral division of NIBSC, was very useful for WHO. He was a very good friend of F. Assaad, he was a very good reporter and he had very good relationships with influenza vaccine manufacturers. He was very good for the role he assumed."

Le seul principe qui est viable pour l'avenir est de laisser les scientifiques qui ont fait le travail de surveillance des souches interpréter les résultats et faire des recommandations. Sinon, nous sommes tout simplement subordonnés aux autorités de réglementation des vaccins⁶⁰⁴.

En affirmant le caractère scientifique de la décision prise par les centres collaborateurs sur la formulation du vaccin grippal, Kendal n'oubliait pas les destinataires des recommandations issues de cette réunion. Dans la même lettre, Kendal proposait d'organiser des réunions préalables et conjointes entre les directeurs des centres collaborateurs et le secrétariat de l'OMS afin de garantir que les souches recombinantes, qui seraient utilisées comme vaccins candidats (souches de semence) pour la production des vaccins, soient produites et distribuées opportunément aux autorités de régulation et aux fabricants des vaccins :

Des discussions préalables avec l'OMS et les directeurs des Centres collaborateurs, à Atlanta et à Londres, sont nécessaires afin de garantir que les recombinants pour les vaccins candidats, adaptés à la production et à utiliser dans la production des vaccins, soient fournis aux organismes de réglementation des pays intéressés (Australie, Japon, Royaume-Uni, Etats-Unis et URSS), qui sont responsables de la production et du contrôle des vaccins⁶⁰⁵.

Kendal soulignait aussi la divergence existant entre le rôle scientifique des directeurs des centres collaborateurs, dont le principal objectif était la surveillance des nouvelles variantes du virus, et le caractère politique et économique des décisions prises par les institutions chargées de la régulation des vaccins dont les décisions prenaient en compte les raisons politiques et économiques :

⁶⁰⁴ A. KENDAL, Directeur Centre Collaborateur de la grippe à Atlanta, à Y. GHENDON, 28 avril 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J 3. "There is no real precedent for the situation, which occurred this past February in Geneva. The best recommendation I have is that next February's meeting be restructured so that the Director of each WHO Collaborating Centre or Influenza in Atlanta and London meet with yourself to review data and write recommendations, as we are responsible for, with no other participants except the minimum necessary WHO staff. I believe the job will be done more efficiently than in the "Jamboree" –like atmosphere of recent meetings. The only principle, which is viable for the future is to let the scientists who have done the work of strain surveillance interpret the result and make recommendations. Otherwise, we are simply subordinated of vaccine regulators, an untenable situation, at least for myself."

⁶⁰⁵ KENDAL, *Ibid.* "Prior discussions between the WHO CCIs in Atlanta and London should help ensure that seed viruses suitable for production of recombinants to use in vaccines are provided to the regulatory agencies of interested countries (e.g. Australia, Japan, United Kingdom, USA, and USSR), which are responsible for vaccine production and control."

Cette approche permettra de maintenir l'idée que le but des centres collaborateurs de l'OMS est la surveillance des souches (un exercice de laboratoire, de science et d'épidémiologie) et non le contrôle des vaccins (qui comporte des considérations économiques et «politiques»)⁶⁰⁶.

Néanmoins, cette distinction entre le caractère scientifique du travail des centres collaborateurs et les implications politiques des institutions de régulation des médicaments proposés par le directeur du centre collaborateur américain ne furent pas été prises en compte dans la convocation des assistants à la réunion annuelle prévue pour décider de la formulation du vaccin grippal de l'année suivante. A partir de 1987, les représentants des institutions de régulation des médicaments, anglaise (Schild du NIBSC) d'un côté et américaine (Quinnon ou un autre représentant de la FDA) de l'autre, furent invités formellement à participer à la réunion pour l'élaboration des recommandations des souches pour la composition du vaccin grippal⁶⁰⁷. Cette fois, Kendal approuva la composition des participants à la réunion arguant que si l'une des agences (le NIBSC) était invitée, l'autre (la FDA) devait être invitée aussi pour parvenir à un équilibre :

Au sujet de la participation du NIBSC et de la FDA, je n'ai aucun commentaire à faire à Yuri en ce moment. Ceci pourrait paraître une des nombreuses choses qui étaient dans l'air après la mort de Farkhy et le retard dans la nomination d'un successeur à l'OMS. Mon sentiment premier est que cela permet de parvenir à un équilibre, c'est à dire si une agence de réglementation participe, l'autre doit aussi participer. J'apprécierais certainement les changements qui permettront d'accroître la possibilité d'une prise de décisions harmonieuse et efficace pour les consultations annuelles, de manière à ce que les recommandations puissent être écrites et publiées sans délai⁶⁰⁸.

Le Directeur du centre mondial de la grippe de Londres, J. Skehel, contestait l'inclusion d'autres acteurs dans la réunion pour le choix des souches et défendait également le fait que la décision sur la composition du vaccin soit prise exclusivement par les directeurs des deux

⁶⁰⁶ KENDAL, *Ibid.* "This approach will help maintain the concept that the purpose of the WHO CCIs is strain surveillance, (an exercise in laboratory science and epidemiology), not vaccine control (which includes economic and "political" considerations)."

⁶⁰⁷ WHO Annual Consultation on the Composition of the Influenza Vaccines, 18-20 février 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J 3.

⁶⁰⁸ A. KENDAL à J. SKEHEL, 27 avril 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. "On the subject of participation by NIBSC and FDA I have made no comment to Yuri at this time. This would be seemed to be one of many things that is up in the air at the moment following Farkhy's death, and the delay in appointing a successor at WHO. My primary sentiment on this is to achieve a balance – i.e. If one regulatory agency is participating so should the other.

I certainly would appreciate changes taking place that will increase the possibility for harmonious and efficient decision-making at the annual consultations, so the recommendations can be written and published without delay." (Farkhy est F. Assaad, le directeur de la Division des maladies transmissibles qui est décédé cette année.)

centres collaborateurs. « Enfin, vous dites que quatre centres sont directement impliqués dans la recommandation de la composition du vaccin. Cela n'a jamais été le cas et après la dernière réunion, il serait probablement mieux que seuls les directeurs des centres collaborateurs soient présents au débat⁶⁰⁹ ».

L'officialisation de l'invitation d'un représentant de la FDA à la réunion pour le choix des souches du vaccin grippal équilibra la participation à cette réunion des agences de régulation des médicaments des deux pays concernés, l'Angleterre et les Etats-Unis, qui exerçaient l'autorité scientifique incontestable dans le programme de la grippe. Cependant, les anglais et les américains n'étaient pas les seuls producteurs du vaccin grippal et par conséquent les seuls intéressés par les recommandations issues de cette réunion. Kendal dans sa lettre avait aussi signalé que les souches recombinantes étaient distribuées aux institutions de régulation des médicaments d'Australie, du Japon et de Russie. Cette liste omettait d'autres pays producteurs du vaccin en Europe dont les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Italie, la Suède, la Norvège mais également la France qui depuis le début des années 1980 et notamment après la fusion des laboratoires Pasteur et Mérieux avait consolidé sa position de deuxième producteur mondial du vaccin grippal⁶¹⁰. La participation exclusive des représentants des deux agences de régulation anglaise et américaine à cette réunion, met en lumière l'autorité non seulement scientifique des experts de la grippe anglais et américains dans le programme de la grippe (et en général le pouvoir de ces deux pays au sein de l'OMS), mais confirmait aussi, contrairement à ce que Kendal avait affirmé dans sa première lettre, que le choix des souches n'était pas seulement une décision scientifique. Cette décision, essentielle pour la production du vaccin grippal, impliquait des considérations politiques et économiques. L'inclusion du NIBSC et de la FDA et l'exclusion des agences de régulation d'autres pays producteurs du vaccin montre aussi que les actions de l'OMS ne se basaient pas seulement sur l'autorité scientifique, fondement de la « neutralité technique » défendue par son Directeur Général, Halfdan Mahler.

⁶⁰⁹ J. SKEHEL MRC, à Y. GHENDON, OMS, 7 avril 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2. "Finally you suggest that four centres are directly involved in recommending the vaccine composition. This has never been the case and following the last meeting it would probably be best if only the Director of the collaborating centres were present at the debate."

⁶¹⁰ En 1980 un industriel français préoccupé par les conséquences des retards dans les recommandations de l'OMS cette année, demanda au directeur du laboratoire national de régulation de plaider pour la représentation des experts ou des industriels français à la réunion décidant du choix des souches ; il arguait que la France était le deuxième producteur mondial du vaccin grippal. J. DE RUDDER, Institut Ronchèse à NETTER, Laboratoire National de Santé, France, 2 juin 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J 3.

Au cours des années suivantes, la participation du NISBC et de la FDA au programme de la grippe fut renforcée. Ces deux agences devinrent responsables de la préparation et de la distribution aux autres institutions de régulation des médicaments et aux fabricants du vaccin grippal des réactifs pour tester les nouvelles variantes du virus de la grippe recommandées pour la production du vaccin grippal pour la saison à venir et nécessaires pour calibrer le contenu antigénique du vaccin⁶¹¹.

Le calendrier de la production du vaccin grippal

Initialement, le vaccin grippal était un vaccin monovalent composé d'une seule souche de type A. A la suite à la pandémie de 1968 cette souche était du sous-type (H3N2). A partir de la saison épidémique 1973-1974, une souche B fut ajoutée au vaccin⁶¹². Le danger représenté par la réémergence du virus A (H1N1) en 1976, à Fort Dix, aux Etats-Unis et en 1977, en Russie, provoqua la rupture d'un concept jadis accepté qu'un type de virus en chasse un autre. D'après cette idée, une nouvelle mutation antigénique du virus remplaçait les virus circulant antérieurement. Le virus A (H1N1) avait disparu en 1957 quand une nouvelle variété (H2N2) était apparue. Cette dernière fut remplacée par le (H2N3) en 1968. En 1978 l'évidence d'une coexistence de deux virus du type A, le (H1N1) et le (H3N2), plus le virus de type B, motiva la décision de produire des vaccins trivalents, composés de 2 souches A et d'une souche B⁶¹³. Depuis que le vaccin était devenu trivalent, la recommandation de la formule du vaccin, y compris la préparation des réactifs pour chaque souche et des recombinants pour la production du vaccin, devint encore plus complexe, le choix de chaque souche étant précédé de l'analyse de sa circulation dans les différentes régions du monde et de l'évaluation de son pouvoir pathogénique.

Avant qu'une date pour la publication des recommandations sur la composition du vaccin ne soit définitivement fixée, les acteurs impliqués plaidèrent pour que cette date soit adaptée à leurs besoins. Les fabricants du vaccin grippal étaient soumis à un calendrier qui commençait au début de l'année, quand le choix des souches était connu et qui finissait en septembre, une fois que les premiers vaccins commençaient à être distribués. Cependant, les

⁶¹¹ Y. GHENDON, How WHO make decision about composition of influenza vaccines in the forthcoming epidemiological season, 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J 3.

⁶¹² Composition of Inactivated Influenza Vaccines. Autumn and Winter 1973-1974. *WHO Weekly Epidemiological Record*, 5 October 1973, Vol. 48, N. 40, p. 389.

⁶¹³ CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 31 juillet 2012.

recommandations sur la nouvelle formule ne pouvaient pas être avancées. Le choix des souches pour la composition du vaccin se basait sur l'analyse des nouvelles variantes du virus et sur les informations épidémiologiques correspondantes. Certaines années, les cas de grippe ne se présentaient qu'à partir de novembre ou décembre et occasionnellement plus tard. En outre, il était nécessaire aussi de préparer les réactifs pour mesurer le contenu antigénique de chaque nouvelle souche ainsi que les souches recombinantes utilisées la production du vaccin.

Les retards dans le choix d'une souche ou dans la préparation des réactifs et des recombinants posaient des problèmes aux fabricants des vaccins et par conséquent aux autorités nationales de régulation des médicaments, chargées de veiller à la mise sur le marché des vaccins opportuns, d'où l'intérêt des uns et des autres de participer à la réunion avec les directeurs des centres collaborateurs pour le choix des souches de la nouvelle formule⁶¹⁴. Ne pouvant participer à cette réunion, les fabricants des vaccins et les autorités de régulation demandèrent aux responsables du programme de la grippe de servir d'intermédiaires avec les responsables de la décision (qui finalement paraissaient être sous l'autorité de Schild) pour que la publication des recommandations soit avancée le plus possible :

Le Dr Schild a proposé de reporter de quelques semaines la recommandation officielle de l'OMS sur l'utilisation de souches de virus de vaccin grippal. Comme il a été déjà indiqué lors de la réunion, Behring, comme d'autres fabricants, est très préoccupé par ce retard. C'est pourquoi nous aimerions vous demander de tout faire pour empêcher une telle décision. Comme vous le savez, la production ainsi que le contrôle de la qualité du vaccin doivent être terminés en août au plus tard, afin de permettre la disponibilité du vaccin en septembre ou en octobre. Ainsi, le début précoce de la production du vaccin (de préférence en janvier) est essentiel pour une bonne qualité du produit et pour donner aux autorités le temps de les analyser. Nous suggérons à l'OMS de publier la recommandation en deux ou trois étapes comme cela a été fait auparavant et comme il est également habituel aux Etats-Unis. Il serait possible de prendre une décision sur les premières souches déjà à la fin de janvier. La décision sur la deuxième et la troisième souche pourrait alors suivre par intervalles⁶¹⁵.

Les souches pour le vaccin des pays de l'Hémisphère Sud

Les fabricants des vaccins des pays situés dans l'hémisphère sud, dont la saison épidémique ne correspondait pas à elle de l'hémisphère nord, étaient beaucoup plus affectés par les retards

⁶¹⁴ R. NETTER, Directeur général du Laboratoire National de Santé, Paris, à P. Brès, Unité des maladies à Virus, OMS, 9 juillet 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁶¹⁵ BEHRINGWERKE à Y. GHENDON, 3 décembre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2 447/1.

dans les recommandations sur la composition du vaccin. En outre, la communication entre le programme de la grippe et les autorités nationales de régulation de ces pays souffrait des difficultés diverses. L'agence de régulation australienne, le National Biological Standards Laboratory (NBSL) ne recevait pas les informations directement de l'OMS sinon par la voie des centres nationaux⁶¹⁶. Afin d'améliorer cette situation, T. Bektimirov (récemment nommé directeur de l'Unité des maladies à virus) proposa que l'OMS, à travers les centres collaborateurs d'Atlanta et de Londres, le centre collaborateur pour la standardisation des produits viraux, au NIBC de Londres ainsi que le Bureau des produits biologiques de la FDA, à Bethesda (Etats-Unis), préparait une déclaration sur l'activité grippale et sur la caractérisation antigénique des virus de la grippe qui serait publiée dans le REH de l'OMS à une date adéquate pour les producteurs et les contrôleurs de vaccins dans l'hémisphère sud⁶¹⁷.

A partir de 1986, l'OMS a commencé à publier dans le REH des recommandations pour l'hémisphère sud la dernière semaine d'octobre, tandis que la date pour la publication des informations pour l'hémisphère nord était fixée à la dernière semaine de février. Cependant, cette date posait problème tant aux industriels australiens qu'aux directeurs des centres collaborateurs. Le Commonwealth Serum Laboratories (CSL), qui était simultanément un laboratoire producteur du vaccin mais aussi un centre national de la grippe, avait exprimé son désaccord sur les recommandations adressées aux pays de l'hémisphère sud car son avis n'avait pas été pris en compte par les directeurs des centres collaborateurs. Le CSL, en qualité de centre national de la grippe, participait aux les réunions organisées par l'agence de régulation australienne, le NBSL, pour élaborer les recommandations nationales sur le vaccin grippal⁶¹⁸. Le Directeur du centre collaborateur du CDC d'Atlanta refusa de collaborer à la publication des rapports dans le REH avant l'hiver pour les australiens. A son avis, ces rapports présentaient des défaillances en raison du manque de temps nécessaire pour l'analyse et pour l'échange d'informations entre les deux centres⁶¹⁹.

En 1989, les pays de l'hémisphère sud augmentèrent la pression sur l'OMS pour obtenir des recommandations sur le vaccin grippal plus adaptées à leur situation épidémiologique. L'agence de régulation de Nouvelle Zélande avait durci les conditions pour la mise sur le

⁶¹⁶ J. DOWNIE, National Biological Standards Laboratory, Commonwealth Department of Health, Melbourne, à F. ASSAD, 21 mars 1983, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁶¹⁷ T. BEKTIMIROV, chief Medical Officer, Virus Diseases, WHO, à J. DOWNIE, NBSL, 26 avril 1983, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1

⁶¹⁸ CSL, Commonwealth Serum Laboratories à Y. GHENDON, 9 octobre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2 447/1.

⁶¹⁹ A. KENDAL à J. SKEHEL, 24 novembre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/286/3 J 3-11.

marché du vaccin grippal, en exigeant des contrôles plus fermes contre les bactéries, et en augmentant le temps prévu pour le contrôle du vaccin. En conséquence, les industriels demandèrent que les recommandations sur les nouvelles souches soient publiées par l’OMS plus rapidement⁶²⁰. Le programme de la grippe accepta cette requête et la publication des recommandations pour l’hémisphère sud fut décalée à la fin septembre⁶²¹. Finalement, en 1991, le programme de la grippe de l’OMS décida de la création d’un centre collaborateur en Australie afin d’améliorer la prise de décisions sur les souches pour le vaccin grippal de l’hémisphère sud. Le centre national de la grippe, le Commonwealth Serum Laboratories, à Parkville, en Australie, devint le troisième centre collaborateur du programme de la grippe de l’OMS. Le directeur de centre, Ian Gust, fut nommé directeur du nouveau centre collaborateur par les directeurs des centres collaborateurs de Londres et d’Atlanta.

Y. Ghendon était optimiste quant au rôle que pouvait jouer un nouveau centre collaborateur du programme de la grippe. Il exposa au directeur récemment nommé les problèmes plus importants de la sélection des souches pour la composition du vaccin grippal. Le premier concernait la difficulté de faire des recommandations au cours du mois de février de chaque année, en l’absence d’une quantité suffisante des informations. Néanmoins, Ghendon était convaincu de l’autorité scientifique des directeurs des deux centres collaborateurs du programme de la grippe (Kendal et Skehel) et du directeur du centre collaborateur de l’OMS, (Schild) en matière de standardisation des produits viraux ainsi que concernant la valeur et la portée des décisions qu’ils prenaient :

Je suis entièrement d’accord avec vous que les recommandations des souches de la grippe pour la production de vaccins doivent être effectuées sur une base plus scientifique et moins émotionnelle. Le problème est que ces recommandations devraient être publiées à la fin de février, mais le plus souvent à ce moment-là, nous ne disposons pas suffisamment des données sur les souches induisant des flambées de grippe parce que la plupart des isolats sont reçus plus tard par nos centres collaborateurs. Alors parfois l’expérience et l’intuition des participants jouent un rôle important⁶²².

⁶²⁰ NATIONAL HEALTH INSTITUTE, New Zealand, à A. KENDAL, 11 octobre 1989, *Archives de l’OMS*, I 2/286/3 (j 3-11).

⁶²¹ J. WITHELL, Chairman Australian Influenza Vaccines Committee, Therapeutic Goods Administration Laboratories Branch, à Y. GHENDON, 13 octobre 1989, *Archives de l’OMS*, I 2/87/5 J 3.

⁶²² Y. GHENDON à I. GUST, Research & Development Director, Commonwealth Serum Laboratories, Parkville, Australia, 19 mars 1991, *Archives de l’OMS*, I 2/87/5 J 3. “I fully agree with you that recommendations of influenza strains for vaccine production should be made on a more scientific and less emotional basis. The problem is that such recommendations should be published at the end of February, but usually at that time we do not have enough data about the strains inducing influenza outbreaks because most of the isolates are received by our Collaborating Centres later. So sometimes experience and intuition of participants play an important role.”

Le deuxième problème concernait les mauvaises relations existant entre les trois directeurs responsables du choix des souches. Ghendon espérait que le directeur du nouveau centre collaborateur (I. Gust) pouvait jouer un rôle de médiation entre les autres directeurs. A l'ancienne opposition entre les experts américains et anglais, la désignation du NIBSC comme centre collaborateur pour la standardisation des produits viraux ajoutait une nouvelle rivalité découlant de l'empiètement inévitable entre les deux centres anglais. Ghendon proposa à Gust de jouer le rôle de président de la prochaine réunion pour la sélection des souches afin d'améliorer les relations entre les autres directeurs et pour que la réunion soit plus productive :

Le deuxième problème est que la relation entre les participants n'est pas toujours la meilleure. Cependant, nous ne pouvons pas exclure les Dr Kendal, Skehel ou Schild, car ils sont les meilleurs spécialistes dans le domaine de la grippe. Je dois répondre qu'en dépit d'une atmosphère très pesante au cours de la réunion, il n'y a pas eu d'erreurs dans les recommandations de ces experts. Je pense que cette situation pourrait être améliorée avec l'aide d'un président fort et compétent et je serai très heureux si vous acceptiez d'être ce président⁶²³.

En outre, Ghendon mit en lumière un troisième problème, affectant la sélection des souches mais qui concernait d'une manière plus générale le programme de la grippe. Le choix des souches ne reposait pas sur une quantité suffisante d'informations. L'obtention de davantage d'informations impliquait de faire des investissements pour soutenir le travail des centres nationaux en difficultés. Mais l'OMS rencontrait de sérieux problèmes budgétaires et Ghendon profita de la désignation d'un centre collaborateur en Australie pour demander l'aide du gouvernement australien ou d'autres institutions.

Nous recevons certaines de ces données des centres collaborateurs de l'OMS de la grippe, mais pour obtenir des données des laboratoires nationaux de la grippe (nous avons environ 120 de ces laboratoires dans 80 pays) l'OMS aurait besoin d'apporter un soutien financier à ces laboratoires. Malheureusement, le siège de l'OMS dispose seulement de \$ 20,000 par an pour toutes les activités de contrôle et de surveillance de la grippe et avec cet argent, on ne peut que fournir aux laboratoires les kits [de diagnostic] gratuits et organiser une consultation annuelle sur la composition [du vaccin] de la grippe.

⁶²³ GHENDON, *Ibid.* "The second problem is because the relationship between the participants is not always the best. However, we cannot exclude Dr Kendal, Dr Skehel or Dr Schild because all of them are top specialists in the field of influenza. I should address that in spite of a very difficult atmosphere during the meeting there were no mistakes in recommendations by these experts. I think that this situation could be improved with the help of a strong and competent chairman and I will be very happy if you will agree to be such a chairman."

Si toutefois, le gouvernement australien ou d'autres organisations pouvaient apporter un soutien financier à l'OMS pour l'amélioration de la surveillance et le contrôle de la grippe, nous pouvons faire cela très facilement avec l'aide du réseau de laboratoires de la grippe de l'OMS⁶²⁴.

La perte de vitesse du programme de la grippe due aux problèmes budgétaires, telle qu'elle a été mentionnée par les fonctionnaires de ce programme à plusieurs reprises, a été déjà analysée dans la deuxième partie de cette thèse comme l'un des enjeux de la globalisation du programme de la grippe. Il est seulement nécessaire d'ajouter que, faute de financement disponible, d'autres stratégies ont été mises en œuvre pour améliorer l'obtention des informations nécessaires pour le choix des souches du vaccin. Avant la consultation annuelle, Ghendon écrivit à un nombre de centres nationaux de la grippe parmi les plus performants, pour leur annoncer que cette consultation était proche et qu'il était nécessaire de disposer des informations avant le mois de février. Il leur demandait en outre d'envoyer ces informations au programme de la grippe et aux directeurs des centres collaborateurs⁶²⁵.

L'autorité des recommandations de l'OMS

Les recommandations issues de l'OMS sur les souches pour la composition du vaccin ne constituaient pas en elles-mêmes une obligation pour les autorités nationales de régulation des médicaments. Ces recommandations prenaient un caractère obligatoire pour les fabricants du vaccin grippal seulement si l'agence de régulation du pays respectif les avait adoptées, suite à leur publication dans le REH de l'OMS. La plupart des agences nationales de contrôle suivaient les recommandations de l'OMS. S'opposer à ces recommandations impliquait de surmonter des problèmes théoriques et pratiques. D'une part, l'autorité scientifique des directeurs des centres collaborateurs était difficilement contestée. D'autre part, si les autorités

⁶²⁴ GHENDON, *Ibid.* "We have some such data from WHO Collaborating Centres on Influenza, but to get data from National Laboratories on Influenza (we have about 120 such laboratories in 80 countries) WHO would need to give financial support to these laboratories. Unfortunately, WHO Headquarters has only \$20.000 per year for all activities on control and surveillance of influenza and with this money we can only provide free influenza kits to laboratories and hold an annual consultation on influenza composition. If, however, the Australian Government or other organizations could provide financial support to WHO for improvement of surveillance and control of influenza, we can do that very easily with the help of the WHO network of influenza laboratories."

⁶²⁵ Y. GHENDON, à D. LVOV, Ivanovsky Institute of Virology, Fédération de Russie, 4 janvier 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/87/5 J 3. Lettres similaires ont été envoyées aux suivants centres nationaux: U. Bergen, Norvegue, Université Erasmus, Pays Bas ; Collindale, Grand Bretagne ; Institut d'Higiene et d'Epidemiologie, Belgique ; Université Claire Bernard, Lyon ; Institut d'Higiene et d'Epidemiologie, Prague ; State Research, Institute of Influenza, Saint Petersburg ; National Institute of Health, Japon ; Institute of Virology, Chinese academy of preventive medicine, Chine.

d'un pays décidaient de changer la composition du vaccin en fonction de la situation épidémique de son territoire, les industriels étaient contraints de produire et d'adapter eux-mêmes les souches de semence pour la fabrication du vaccin et de préparer les réactifs pour mesurer le contenu antigénique du vaccin. Cette perte de temps mettait en danger la distribution opportune des vaccins. Seuls des pays comme le Japon ou des institutions comme l'armée américaine, possédant des laboratoires très avancés dans la recherche sur la grippe, étaient en mesure d'obvier les recommandations de l'OMS et de produire leurs propres souches recombinantes. Les autorités nationales de régulation qui n'acceptaient pas les recommandations de l'OMS étaient aussi contraintes de préparer le sérum de référence et l'antisérum pour mesurer le titre antigénique du vaccin et les anticorps produits contre cet antigène. L'absence des réactifs de référence occasionnait des difficultés pour l'homologation nationale et internationale du vaccin⁶²⁶.

Le programme de la grippe ne fournissait aucune recommandation sur la vaccination contre cette maladie. Les programmes de vaccination étaient considérés par l'OMS comme relevant de la responsabilité exclusive des autorités nationales de santé publique. Si un pays en particulier demandait à l'OMS des informations sur l'utilisation du vaccin grippal, l'OMS se bornait à envoyer des copies des recommandations sur la vaccination des pays qui les avaient au préalable mises à disposition de l'OMS⁶²⁷.

⁶²⁶ L'auteur remercie le professeur Claude Hannoun, ancien directeur du Centre de la grippe de l'Institut Pasteur entre 1971 et 1995, pour les informations transmises sur les réunions portant sur le choix des souches, auxquelles il a assisté.

⁶²⁷ F. ASSAD à RINDER, Head of Division of Primary Health Care, Environmental Health, The National Board of Health and Welfare, Sweden, 14 novembre 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

3.2 L'OMS, L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE VACCIN GRIPPAL

3.2.1 LES EFFORTS POUR STANDARDISER UN VACCIN CHANGEANT

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle, la standardisation biologique des produits biologiques (sérum et vaccins) et d'autres produits thérapeutiques (hormones, vitamines, antibiotiques, etc.) – qui se basait sur l'adoption d'une substance de référence internationale, utilisée en tant qu'étalon pour mesurer la quantité du principe actif contenu dans d'autres produits identiques – constituait une condition indispensable et préalable à la mise sur le marché, notamment pour l'exportation de ce type de produits. Après la Deuxième guerre mondiale, la standardisation biologique des médicaments avait aussi pris en compte la réalisation des tests assurant l'innocuité des médicaments et des essais cliniques pour mesurer l'efficacité de ceux-ci. Depuis 1921, le Comité d'Hygiène de la Société des nations et à partir de 1947 le Comité de standardisation biologique de l'OMS, étaient responsables de l'élaboration et de la publication régulière des recommandations pour la standardisation biologique des substances thérapeutiques. Ces recommandations, obtenues grâce à la collaboration des experts internationaux, ont servi de base aux les normes fixées par les autorités nationales et internationales de régulation des médicaments⁶²⁸.

Les efforts du Comité d'experts pour la Standardisation biologique de l'OMS pour standardiser le vaccin grippal n'ont commencé qu'en 1954, presque une décennie après que ce vaccin ait commencé à être produit et distribué de manière commerciale. En 1945 aux Etats-Unis, cinq laboratoires pharmaceutiques (Lederle, Squibb, Sharp and Dohme, Lilly, Pitman-Moore and Parke-Davis) soumièrent une demande auprès des NIH pour l'obtention de licences pour la production du vaccin grippal pour la population civile⁶²⁹. En Angleterre, le Wright-Fleming Institute of Microbiology, St. Mary's Hospital, de Londres qui avait produit du vaccin grippal pour l'armée au cours de la guerre, produisait des vaccins pour la population

⁶²⁸ Sur l'origine de la standardisation biologique des produits biologiques à la fin du XIX^{ème} siècle, voir dans le numéro de *Science in Context*, Vol. 21, 2008, les articles publiés à propos de la production et de la commercialisation du sérum antidiphthérique en France et en Allemagne. Voir notamment : V. HESS. The administrative Stabilization of Vaccines: Regulation the Diphtheria Antitoxin in France and Germany, 1894-1900. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 201-227. Sur le rôle la standardisation biologique au Comité d'Hygiène de la Société des Nations voir: A. HARDY. Questions of Quality: The Danish State Serum Institute, Thorvald Madsen and Biological Standardization. In C. GRADMANN et J. SIMON (eds.). *Evaluating and Standardizing the Therapeutic Agents*, 1890-1950. Palgrave Macmillan, 2010, pp. 139-152. P. MAZUMDAR. The State, the Serum Institutes and the League of Nations. In C. GRADMANN et J. SIMON (eds.). *Evaluating and Standardizing the Therapeutic Agents*, 1890-1950. Palgrave Macmillan, 2010, pp. 118-138.

⁶²⁹ Flu vaccines for civilians. *The Science News-Letter*. 1945, Vol. 48, N. 21, pp. 233.

civile à partir de 1951⁶³⁰. A cette date là, le vaccin grippal a aussi été produit dans quelques centres nationaux de la grippe, situés dans des laboratoires pharmaceutiques ou dans des laboratoires publics : le Commonwealth Serum Laboratories en Australie, le Laboratoire Connaught au Canada, l'Istituto Siero terapeutico en Italie et le Staten Serum Institut à Copenhague. Aux Pays-Bas, Philips Roxane produisait commercialement des réactifs pour le diagnostic de la grippe ainsi que le vaccin grippal⁶³¹.

La standardisation du vaccin grippal à l'OMS a rencontré deux problèmes, d'une part les difficultés pour développer un vaccin standard, d'autre part le rôle des divers acteurs appartenant au programme de la grippe de l'OMS dans ce processus. La création d'un vaccin de référence a rencontré deux difficultés. La première difficulté est inhérente à l'instabilité du virus grippal. En effet, la standardisation du vaccin grippal devait faire face au changement fréquent de la formule du vaccin, en fonction des mutations constantes et imprévisibles du virus grippal. La deuxième difficulté est d'ordre pratique et technique. Les tests mesurant le contenu antigénique du vaccin - le pouvoir agglutinant du virus grippal en présence des hématies de poulet (HA) ou des cellules de poulet (CCA) - ne permettaient pas de donner une mesure exacte de la quantité du virus contenu dans le vaccin. Les résultats de ces tests (l'agglutination d'une dilution du virus à des concentrations déterminées en présence des hématies ou des cellules de poulet) pouvaient varier en fonction de diverses conditions, par exemple de la température du laboratoire.

La deuxième problématique porte sur les acteurs qui ont participé à la standardisation du vaccin grippal et notamment sur l'autorité du Centre mondial de la grippe de Londres, en tant qu'expert agréé par le programme de la grippe de l'OMS pour conseiller le Comité de standardisation biologique de l'OMS sur la standardisation de ce vaccin. Ce comité composé d'experts en standardisation des produits biologiques et d'autres médicaments, au cours de sa réunion annuelle, validait les recommandations sur la standardisation d'un produit particulier issues des avis des experts dans le domaine correspondant. Dans le cas du vaccin grippal, le programme de la grippe de l'OMS demandait au Centre mondial de la grippe de Londres des recommandations sur l'adoption des préparations de références internationales pour le vaccin grippal et pour les réactifs utilisés pour le diagnostic du virus grippal. La réunion du Comité

⁶³⁰ E. HEAMAN. *St. Mary's: The History of a London Teaching Hospital*, Montreal. McGill-Queen's University Press, 2003.

⁶³¹ A. ISAACS à A. PAYNE, 18 novembre 1953, Archives de l'OMS, DC I 6 RIC. D. DAVIS, Executive Secretary, Influenza Information Center, à A. SÁENZ, 24 mars 1955, *Archives de l'OMS*, I 2 286/2.

de standardisation biologique de l'OMS se limita à adopter et à valider les recommandations proposées par le Centre mondial de la grippe et ses collaborateurs, le Département de standardisation biologique du NIMR de Londres et le Staten Serum Institut de Copenhague. L'élection de ces laboratoires n'était pas arbitraire ; elle se basait sur l'expérience et sur l'autorité scientifique de ces laboratoires dans la standardisation biologique de produits biologiques et autres médicaments. En 1924, le Comité d'Hygiène de la Société des nations avait créé une Commission permanente de standardisation biologique. Deux laboratoires, les plus actifs sur le plan de la standardisation biologique à cette date-là, le Hampstead Institute, à Londres et le Staten Serum Institut, à Copenhague, furent chargés de la préparation des matériels de référence pour plusieurs substances biologiques⁶³².

Le premier essai de standardisation du vaccin grippal dans le cadre du programme de la grippe de l'OMS est issu d'une réunion organisée en avril de 1954 à l'initiative du directeur du Centre mondial de la grippe de Londres, C. Andrewes et du responsable de ce programme, A. Payne, à laquelle ont assisté des experts des pays européens producteurs du vaccin grippal. Les Etats-Unis, principal producteur du vaccin grippal à cette époque, étaient également invités à la réunion mais ils n'y ont pas assisté. Le rapport ne précise pas les motifs de leur absence : « On a également demandé au Bureau régional de l'OMS pour les Amériques s'il serait possible qu'un expert de cette Région participe à la réunion. Tel n'a malheureusement pu être le cas »⁶³³. A cette date, quelques pays européens seulement fabriquaient des vaccins grippaux, les autres pays ayant besoin de les importer. Les autorités sanitaires nationales européennes n'avaient adopté aucune norme sur la composition, l'activité ou l'innocuité du vaccin grippal. Les organisateurs de cette réunion, ne s'estimant pas en mesure d'énoncer des recommandations pour le monde entier, demandèrent à un groupe d'experts de formuler des recommandations provisoires sur la composition et sur le contrôle du vaccin grippal valables pour les pays européens. Les tests réalisés sur un nombre de vaccins disponibles dans le commerce avaient montré qu'une partie n'avait pas une antigénicité significative. Cependant, les tests disponibles pour mesurer l'activité des vaccins en laboratoire n'étaient pas satisfaisants. En outre, il n'existait aucune méthode adéquate pour mesurer la toxicité des

⁶³² P. SIZARET. Evolution des activités de la standardisation biologique internationale depuis la fondation de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations. *Bulletin de l'OMS*, 1988, Vol. 66, N. 3, pp. 297-302.

⁶³³ Rapport adressé à l'OMS sur une réunion officieuse concernant les vaccins antigrippaux, qui s'est tenue au Centre mondial de la grippe, les 21 et 22 avril 1954, WHO/Influenza/18, 10 août 1954, Bibliothèque de l'OMS, Genève. A cette réunion ont assisté : C. Andrewes, I. du Centre mondial de la grippe et A. Payne de l'OMS ; Archetti, de l'Italie, J. Mulder, des Pays Bas ; P. von Magnus, du Danemark ; A. Richmond, C. Stuart Harris et A. Isaacs de l'Angleterre L'australien M. Burnet a également participé à la réunion.

vaccins antigrippaux. En attendant que des tests valables pour calibrer le contenu antigénique et pour s'assurer de l'innocuité du vaccin soient mis au point, les experts ont formulé des recommandations provisoires⁶³⁴.

En septembre de 1954, le Centre mondial de la grippe et le Département de standardisation biologique du NIMR préparèrent une note pour le Comité de standardisation biologique de l'OMS contenant des propositions sur la mise en œuvre des recommandations issues de la réunion de Londres. Les experts avaient identifié deux solutions possibles afin de résoudre les problèmes de standardisation du vaccin grippal. La première, en fournissant un vaccin de référence stable qui puisse servir de point de comparaison valable mais la production d'un vaccin de référence stable était très difficile en raison des mutations constantes du virus de la grippe. La composition antigénique du vaccin grippal pouvait devenir obsolète à la suite à l'apparition de nouvelles variations antigéniques. En conséquence, tout standard risquait d'avoir une vie courte. La deuxième solution, en organisant à échelle internationale un essai en laboratoire sur les différentes méthodes d'analyse du contenu antigénique du vaccin utilisant des vaccins de référence provisoires.⁶³⁵

En octobre 1954, le Comité de standardisation biologique de l'OMS, lors de sa 8ème réunion, se prononça pour la première fois sur le vaccin grippal. Ce comité, suivant les recommandations du rapport envoyé par le centre mondial de la grippe, confirma la nécessité d'établir une préparation de référence pour mesurer l'activité du vaccin grippal, mais n'adopta aucun standard en raison des difficultés techniques rencontrées. Le comité encouragea la poursuite des essais sur le terrain et des essais de laboratoire parallèles sur le vaccin grippal. Concernant les réactifs de diagnostic de la grippe, le comité examina la pertinence de la fourniture des réactifs de référence pour la différenciation des types du virus grippal A et B. Le Comité de standardisation biologique demanda au Comité d'experts de la grippe de l'OMS de confirmer que le typage des souches pouvait être réalisé avec une précision suffisante au moyen de sérums de référence. Si tel était le cas, le Comité fournirait l'assistance pour la

⁶³⁴ Les recommandations de cette réunion concernant la sélection des souches pour la composition du vaccin ont détaillées dans le chapitre antérieur sur la réunion annuelle pour le choix de la formulation du vaccin.

⁶³⁵ WIC and Department of Biological Standards, NIMR. Note on the Standardization of Influenza vaccines, 16 septembre 1954, WHO/BS/258. 16.9.54, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

production et la distribution de sérums de référence pour le diagnostic de la grippe et pour le typage du virus grippal⁶³⁶.

En 1955, Christopher Andrewes adressa une note au Comité de Standardisation biologique de l'OMS précisant que la composition antigénique des souches épidémiques pouvait changer d'année en année ; il soulignait la difficulté de déterminer en laboratoire si une souche isolée récemment était suffisamment divergente des antérieures. Andrewes confirma que les sérums de référence ne permettaient que le classement d'une nouvelle souche du virus grippal dans le type A ou dans le type B, mais que pour le vaccin grippal, aucune préparation internationale de référence provisoire n'était disponible à ce moment-là⁶³⁷. Le Comité valida la proposition de C. Andrewes, confirmant qu'il fallait conduire des études plus complètes afin de fournir des sérums de référence permettant une différenciation préliminaire des types de virus de la grippe. Le Comité reconnut également que le matériel à étudier en tant que préparation internationale de référence provisoire n'était pas encore disponible et a décida de reporter toute décision sur la question à une session ultérieure⁶³⁸.

En 1956, A. Payne, ne disposant pas de nouvelles informations sur la pertinence d'une préparation de référence pour les réactifs de diagnostic à transmettre à la réunion du Comité de standardisation biologique de l'OMS, demanda à C. Andrewes de rédiger un commentaire sur la nécessité de disposer des sérums standard et sur la faisabilité de les maintenir à jour⁶³⁹. A partir des suggestions envoyées par C. Andrewes, Payne signala au Comité de Standardisation biologique que la fourniture de réactifs pour le diagnostic de la grippe aux centres nationaux de la grippe s'était révélée utile, en particulier pour les laboratoires qui ne disposaient pas des ressources nécessaires pour préparer leurs propres réactifs. La note de Payne expliquait aussi que la question de la nécessité et de la faisabilité de fournir un vaccin standard de référence international avait été révisée par le Centre mondial de la grippe à la lumière des changements récents de la composition antigénique du virus de la grippe. Depuis 1953, au moins deux ou éventuellement trois sérums additionnels contre les souches récentes devaient être fournis si les standards étaient tenus à jour. Les standards devaient être revus

⁶³⁶ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Influenza vaccines and diagnostic reagents. Eighth Section. Geneva, 18-23 octobre 1954. *WHO Technical Report Series*, 1955, N. 96.

⁶³⁷ C. ANDREWES, Note on Influenza diagnostic and reagents, 28 septembre 1955, WHO/BS/315, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁶³⁸ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Sera, Ninth Report. Genève, 10-15 octobre 1955. *WHO Technical Report Series*, 1956, N. 108.

⁶³⁹ A. PAYNE à C. ANDREWES, 12 septembre 1956, *Archives de l'OMS*, I 2/286/2.

chaque année et une décision prise sur la nécessité de préparer des sérums supplémentaires⁶⁴⁰. Le Comité approuva l'avis du Centre mondial de la grippe et affirma que l'établissement d'une préparation internationale de référence pour les sérums de diagnostic n'avait aucune utilité en raison de la constitution variable du virus grippal⁶⁴¹.

Au cours des quatre années suivantes, le problème de la standardisation du vaccin grippal et des réactifs de diagnostic de la grippe ne fut pas traité au Comité de Standardisation biologique de l'OMS. En 1960, le comité reconsidéra la déclaration du 8ème rapport (1954) concernant les difficultés techniques pour l'adoption d'une préparation internationale de référence du vaccin grippal et demanda au NIMR de Londres de réévaluer ce problème en lien avec le Centre mondial de la Grippe et d'autres experts travaillant dans le domaine de la grippe⁶⁴². En 1962, le Comité de Standardisation biologique réaffirma qu'une préparation internationale de référence du vaccin contre le virus grippal était impraticable compte tenu de l'impossibilité de prévoir la composition de la souche du vaccin grippal utilisée pour fournir une protection contre la souche en circulation. Néanmoins, le Centre mondial de la grippe suggéra au Comité de standardisation « qu'une préparation internationale du vaccin grippal pourrait être utile au test d'hémagglutination ». Le Comité de standardisation demanda au NIMR de recueillir des informations sur l'utilité d'une telle préparation⁶⁴³.

En 1963, suivant la demande du Comité de Standardisation biologique sur la valeur d'une préparation internationale de référence du vaccin grippal, le Centre mondial consulta une vingtaine de laboratoires et d'autres experts dans la fabrication et le contrôle du vaccin grippal. Tous déclarent qu'une telle préparation internationale de référence serait souhaitable. Le laboratoire anglais Pfizer attira l'attention du secrétariat de l'OMS sur la nécessité de relier les unités CCA (chicken cell agglutination) employées aux États-Unis aux unités HA (hémagglutination) utilisées en Europe⁶⁴⁴. Le Comité de Standardisation biologique demanda

⁶⁴⁰ A. PAYNE, A Note on Influenza Diagnostic Reagents, 1 octobre 1956. WHO/BS/362, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁶⁴¹ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Sera. Tenth Report. Genève. 8-13 octobre 1956. *WHO Technical Report Series*, 1957, N. 12.

⁶⁴² WHO Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Virus Vaccine. Fourteenth Report. Genève, 26 septembre-1 octobre 1960. *WHO Technical Report Series*, 1961, N. 222.

⁶⁴³ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Virus Vaccine. Fifteenth Report. Genève, 10-15 septembre 1962. *Technical Report Series*, 1963, N. 259. "[...] that an international preparation of influenza virus vaccine might be useful in the haemagglutination test".

⁶⁴⁴ Department of Biological Standards, NIMR, Londres, Influenza virus vaccine, Expert Committee on Biological Standardization, Genève, 30 septembre – 5 octobre, 1963, WHO/BS/644, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

au Statens Seruminstitut de Copenhague, en collaboration avec NIMR de Londres, d'organiser des études collectives sur ces préparations et de prendre en compte certaines préparations nationales de référence et les vaccins provenant de plusieurs types et de plusieurs souches du virus grippal⁶⁴⁵.

Le Statens Serum Institut obtint cinq vaccins produits par quatre laboratoires: (NIH à Bethesda, USA ; NIMR à Londres ; Philips Duphar à Weesp, Pays-Bas et Statens Serum Institut à Copenhague). L'activité de l'hémagglutinine de ces cinq vaccins fut mesurée par les tests d'agglutination en HA et en CCA⁶⁴⁶. Suite aux études réalisées à Copenhague, le Comité de standardisation biologique signala que le matériel approprié pourrait être préparé pour servir de préparation internationale de référence du vaccin grippal pour les tests en laboratoire d'agglutination du virus grippal en unités HA et CCA⁶⁴⁷. Après les consultations engagées avec différents laboratoires, P. Krag, Directeur du Département de standardisation biologique du Statens Serum Institut de Copenhague, affirma que la quantité désirable du matériel lyophilisé à mettre dans une ampoule standard était de 4500 doses d'hémagglutinine. Cela fut décidé à la lumière des exigences du test CCA, qui était utilisé par certains laboratoires. Le premier lot a été préparé par le laboratoire pharmaceutique Evans Médical à Liverpool et a été titré aux MRC. Une fois que les deux laboratoires se furent accordés sur le titre de ce matériel, 500 ampoules furent préparées et offertes au programme de la grippe de l'OMS pour servir de préparation internationale de référence⁶⁴⁸.

Le besoin urgent des recommandations pour la production et le contrôle du vaccin grippal avait été souligné à plusieurs reprises par divers groupes d'experts de la grippe. En 1966, les Divisions de maladies à virus et de Standardisation biologique de l'OMS mirent en œuvre un projet pour la formulation des normes pour le vaccin grippal avec l'aide des conseillers temporaires⁶⁴⁹. Ce projet fut largement diffusé et les remarques et les suggestions des experts

⁶⁴⁵ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Virus Vaccine Sixteenth Report. Genève, 30 septembre-5 octobre 1963. *WHO Technical Report Series*, 1964, N. 274.

⁶⁴⁶ Department of Biological Standardization, Statens Seruminstitut, Copenhagen, Draft report Influenza vaccine, Expert Committee on Biological Standardization, Genève, 28 septembre - 3 octobre, 1964, WHO/BS/711.18.9.64, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁶⁴⁷ WHO Expert Committee on Biological Standardization, Seventeenth Report, Genève, 28 septembre - 3 octobre, 1964, *WHO Technical Report Series*, N. 293, 1964.

⁶⁴⁸ S. ANDERSON, International reference preparation of influenza virus vaccine, Expert Committee on Biological Standardization, Genève, 27 septembre - 2 octobre, 1965, WHO/BS/772.65, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁶⁴⁹ Les conseillers invités étaient : A. Shelokov, de la Division des standards biologiques, NIH, Bethesda, en charge du contrôle des vaccins à virus connexes aux Etats-Unis ; F. Nagler, l'autorité de régulation pour les

dans le domaine de la grippe commentées. Cette même année, un groupe important d'experts internationaux dans le domaine du vaccin grippal signa la première déclaration sur la préparation et l'utilisation du vaccin grippal inactivé. Ce groupe réuni à Genève était composé du directeur du Staten Serum Institut de Copenhague, P. von Magnus, des deux directeurs des centres collaborateurs, H. Pereira de Londres et R. Robinson du CDC d'Atlanta, du coordinateur du programme de la grippe de l'OMS, C. Cockburn, des directeurs des centres nationaux situés dans les pays producteurs du vaccin grippal (Etats-Unis, Canada, France, Russie, Australie, Japon, Danemark), ainsi que des représentants des institutions nationales de régulation de médicaments (américaines, anglaises et canadiennes) et d'un représentant de l'industrie pharmaceutique (Evans Médical). Cette déclaration réglementait la méthode de préparation et de contrôle du vaccin grippal inactivé (l'adaptation des nouvelles souches aux œufs, la préparation des virus de semence, les tests de stérilité pour les virus de semence, la purification et la concentration du vaccin, la dilution, les tests finaux d'innocuité et de concentration et la mise en ampoules), la composition du vaccin (le vaccin devait contenir un minimum de 250 CCA ou de 5000 HA unités par dose) et le nombre de doses à utiliser dans la vaccination annuelle⁶⁵⁰.

En 1966 également, le Comité de Standardisation biologique de l'OMS ratifia les informations envoyées par le Statens Serum Institut de Copenhague sur la pertinence d'établir une préparation internationale de référence pour être utilisée dans le test d'hémagglutinine du virus grippal. Le comité approuva aussi l'étude collective envisagée par le laboratoire danois, qui était nécessaire afin d'établir cette préparation de référence⁶⁵¹. L'année suivante, le Comité de standardisation biologique de l'OMS valida la préparation internationale de référence à utiliser dans le test d'hémagglutinine du virus grippal issu de l'essai de collaboration internationale organisé par le Statens Serum Institut avec le soutien du Centre mondial de la grippe. L'unité internationale de l'hémagglutinine du virus grippal (type A) fut définie comme équivalent à l'activité contenue dans 0,093661 mg de la préparation

substances immunologiques au Canada, et de C. Smith, représentant du laboratoire Evans Medical, de Liverpool, le plus grand producteur du vaccin grippal en Grande-Bretagne, qui avait été recommandé en tant qu'expert par le directeur de l'agence anglaise de régulation des médicaments F. Perkins, de la Division de contrôle des produits immunologiques du MRC. Memorandum, Chief WHO BS à Dr Kraul, WHO ADG, Consultants for formulation and revision of requirements for biological substances, Requirements for inactivated influenza vaccines, 21 octobre 1966, Archives de l'OMS, B 3/449/I/6.

⁶⁵⁰ Memoranda, Statement on the preparation and use of inactivated influenza vaccines. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, Vol. 35, N. 5, pp. 775-777.

⁶⁵¹ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Nineteenth Report. Genève. 28 novembre -3 décembre 1966. *WHO Technical Report Series*, 1967, N. 361.

internationale de référence de l'hémagglutinine du virus grippal du type A. Le Comité de Standardisation accepta également la proposition du Statens Serum Institut d'organiser des études complémentaires avec un nombre supplémentaire de vaccins pour obtenir des informations permettant d'accepter de la mesure de l'hémagglutinine du virus grippal en unités internationales⁶⁵².

Une concertation entre un grand nombre d'experts internationaux de la grippe et les industriels producteurs du vaccin grippal conduisit à la publication en 1967 de la première version du document approuvé par le Comité de Standardisation biologique de l'OMS, *Normes relatives au vaccin grippal inactivé*⁶⁵³. La première partie de ce document porte sur les exigences pour la production et pour le contrôle du vaccin grippal (la production, le remplissage, les essais de contrôle du produit fini, les dossiers, les échantillons, l'étiquetage, la distribution, le transport, le stockage et la date d'expiration). La deuxième partie du document fixe les exigences pour la régulation du vaccin grippal à l'échelle nationale. Le document invite les autorités nationales de régulation à fixer des directives à l'intention des fabricants du vaccin grippal sur le type de souches de virus de la grippe qui devait être utilisé, sur le contenu antigénique du virus (l'hémagglutinine) et sur les doses recommandées pour la vaccination⁶⁵⁴.

Parmi les experts consultés par A. Outschoorn, Chef de standardisation biologique à l'OMS pour la révision du document préparatoire des *Normes relatives au vaccin grippal inactivé*, figurait F. Davenport, travaillant alors à l'École de santé publique de l'Université d'Ann Arbor, Michigan. Celui-ci était favorable à une description plus positive de l'efficacité du vaccin grippal que celle contenue dans le document. Davenport reconnaissait qu'en 1947 et en 1957, les vaccins n'avaient pas conféré une protection contre le virus grippal du type A et

⁶⁵² WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twentieth Report. Genève, 25-30 septembre 1967. *WHO Technical Report Series*, 1968, N. 384.

⁶⁵³ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twentieth Report. Genève, 25-30 septembre 1967. Requirements for Inactivated Influenza Vaccine (Requirements for Biological Substances N. 17), Annexe 2, *WHO Technical Report Series*, 1968, N. 384. Le document a été préparé par les fonctionnaires des Divisions des maladies à virus et de Standardisation biologique de l'OMS et 5 consultants externes : un représentant du laboratoire de santé publique de Boston, Etats-Unis ; le directeur du laboratoire à virus de l'agence canadienne de régulation des médicaments ; le directeur du Département de Standardisation biologique à Utrecht, Pays-Bas, le directeur du laboratoire de virologie des NIH, Etats-Unis ; et le représentant du Laboratoire Evans Médical, Royaume-Uni. Ce document contient des remerciements à 18 experts de la grippe appartenant, la plupart, à des centres nationaux de la grippe situés dans des pays producteurs du vaccin grippal.

⁶⁵⁴ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twentieth Report. Genève, 25-30 septembre 1967. Requirements for Inactivated Influenza Vaccine (Requirements for Biological Substances N. 17), Annexe 2. *WHO Technical Report Series*, 1968, N. 384.

qu'en 1955 le vaccin n'avait pas assuré de protection contre une souche du type B, mais qu'au cours des 25 années passées, le vaccin avait procuré un degré important de protection, démontré par des essais cliniques aux Etats-Unis et ailleurs. Davenport demandait aussi à Ootschoorn de prendre en compte les apports sur la standardisation du vaccin grippal développés au Robert Koch Institute, Berlin, montrant que le changement de la composition antigénique du vaccin grippal ne constituait pas une limite pour la standardisation de vaccin⁶⁵⁵.

En 1968, le Comité valida les résultats des études de laboratoire supplémentaires sur la préparation internationale de référence de virus de la grippe hémagglutinine qui indiquaient que cette préparation était utile pour le calibrage (mesure du contenu antigénique) du virus grippal des types A et B. Le Comité demanda au Secrétariat de l'OMS d'étudier la possibilité de préparer un addendum au document publié l'année précédente sur les normes pour le vaccin antigrippal inactivé en ce qui concernait l'expression du contenu de l'hémagglutinine en unités internationales⁶⁵⁶.

Malgré la large participation des experts internationaux dans l'élaboration des *Normes relatives au vaccin grippal inactivé*, la préparation standard de référence validée par le Comité de Standardisation biologique et ratifiée par ce document, n'avait pas été adoptée par la totalité des scientifiques travaillant dans le domaine de la grippe. En 1970, F. Davenport, directeur de l'Ecole de santé publique de l'Université de Michigan à Ann Arbor, écrivait à C. Cockburn afin de lui demander si l'OMS avait adopté un standard pour l'hémagglutinine du vaccin grippal. Davenport disait avoir pris connaissance de l'existence de cette préparation standard grâce à I. Nicolescu, Directeur du Centre national de la Roumanie, qui visitait son laboratoire⁶⁵⁷. L'ignorance de cette préparation standard peut être expliquée par le fait que les américains établissaient leurs propres préparations standard, et que notamment par le fait que Davenport avait été directeur jusqu'à 1970 de la Commission de la grippe de l'armée américaine. Cette commission avait choisi les souches pour la production du vaccin de

⁶⁵⁵ F. DAVENPORT, University of Michigan, School of Public Health, Ann Arbor à A. Ootschoorn, Chief WHO Biological Standardization, 27 avril 1967, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

⁶⁵⁶ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twenty-First Report. Genève, 30 septembre- 5 octobre 1968, *WHO Technical Report Series*, N. 413, 1969.

⁶⁵⁷ F. DAVENPORT, professor and chairman School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, à W. Cockburn, 5 mars 1970, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

manière indépendante et produit ses propres réactifs. A. Outschoorn répondit à cette lettre en expliquant à Davenport que la préparation de référence avait été adoptée en 1967.⁶⁵⁸

Au début des années 1970, les experts de la grippe exprimèrent leur désaccord sur la standardisation du vaccin grippal. R. Murray des NIH reconnut que la préparation de référence du virus grippal permettait d'exprimer le contenu antigénique du vaccin soit en unités CCA (utilisées pour mesurer l'activité de la préparation standard américaine) ou en unités internationales. Néanmoins, Murray ne croyait pas que les unités internationales indiquées par le document *Normes relatives au vaccin grippal inactivé* (150 UI d'antigène) étaient suffisantes pour induire une protection importante. A cette époque, aux Etats-Unis, le contenu antigénique du vaccin avait été augmenté et porté entre 400 et 700 UI par dose afin d'obtenir une meilleure immunité⁶⁵⁹.

En 1972, A. Outschoorn envoya aux membres d'un groupe consultatif d'experts un avant-projet sur les spécifications supplémentaires pour les normes relatives le vaccin grippal, préparé par le secrétariat de l'OMS⁶⁶⁰. H. Pereira, du Centre mondial de la grippe, soulignait qu'il n'avait pas de modifications à suggérer sur le texte du brouillon du document, mais que toute la question de la standardisation du vaccin grippal devait être revue. D'une part, les normes reposaient sur le pouvoir d'hémagglutination du virus grippal à un degré qu'il considérait injustifiable. En effet, il était reconnu que le titre de l'hémagglutinine de la préparation pouvait varier considérablement en fonction de l'état d'agrégation et que les polypeptides purifiés de l'hémagglutinine, qui étaient hautement immunogènes, n'avaient pas d'activité hémagglutinante. D'autre part, en raison des progrès récents concernant les techniques pour la production et la purification des vaccins ainsi que pour la caractérisation chimique et biologique des composants du virus grippal, il était possible d'introduire des essais biochimiques dans la standardisation du vaccin grippal⁶⁶¹. L'année suivante, G. Schild, Directeur du Centre mondial de la grippe, fit aussi deux remarques importantes à Outschoorn sur la standardisation du vaccin grippal. La première portait sur les évidences issues des

⁶⁵⁸ A. OUTSCHOORN, Chief Biological Standardisation, à F. Davenport, 13 mars 1970, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

⁶⁵⁹ R. MURRAY, NIH, à A. OUTSCHOORN, Chief Biological Standardisation, 28 juin 1972, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

⁶⁶⁰ A. OUTSCHOORN to all members of the Expert Advisory Panel on Biological Standardization, additional specifications for the Requirements for inactivated influenza vaccine, 18 septembre 1972, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

⁶⁶¹ H. PEREIRA, WIC, à A. OUTSCHOORN, Chief Biological Standardisation, 2 octobre 1972, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

études récentes sur l'amélioration de la protection accordée par le vaccin grippal en fonction de l'augmentation de la dose d'antigène. La deuxième remarque concernait la discordance partagée par la plupart des personnes travaillant dans le domaine de la grippe sur les standards pour le contenu antigénique des vaccins antigrippaux atténués sur la base de l'hémagglutinine (en UI ou en CCA). Schild annonçait que lui et F. Perkins travaillaient afin de mettre au point un standard fondé sur la base du dosage de l'hémagglutinine dans la préparation de vaccins en utilisant des techniques de diffusion radiale⁶⁶².

Schild avait inventé une technique qui permettait de résoudre le problème du dosage du contenu antigénique du vaccin grippal⁶⁶³. Les techniques utilisées auparavant (agglutination en HA ou CCA) n'étaient pas quantitatives et difficilement reproductibles d'un laboratoire à un autre⁶⁶⁴. La méthode d'immunodiffusion radiale permettait l'obtention d'un résultat quantitatif en mesurant les microgrammes de virus contenus dans le vaccin. Cette technique pouvait être employée pour la préparation d'un standard pour le virus grippal, facilitant la comparaison entre le standard et les vaccins avec plus de précision. Cependant, chaque fois que le vaccin devait être fabriqué à partir d'une nouvelle souche, il était nécessaire de préparer des nouveaux réactifs pour doser le vaccin et les anticorps⁶⁶⁵.

A la suite des changements administratifs, deux anglais experts dans le domaine de la grippe et de la standardisation des vaccins viraux monopolisèrent le pouvoir de la standardisation du vaccin grippal à l'OMS. A partir de 1975, G. Schild, qui était devenu aussi responsable de la coordination de la réunion annuelle avec les industriels pour les informer de la nouvelle

⁶⁶² G. SCHILD, WIC, à A. Outschoorn, 12 mars 1973, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I/6.

⁶⁶³ G. SCHILD, J. WOOD et R. NEWMAN. A single-radial immunodiffusion technique for the assay method for the hemagglutinin content of influenza vaccines. *Bulletin of the World Health Organization*, 1975, Vol. 52, pp. 223-231.

⁶⁶⁴ « L'agglutination des globules rouges en présence du virus permettait de titrer les vaccins. Le vaccin était ajouté en différentes concentrations aux globules rouges, (en ordre décroissant de concentration du virus). La dernière dilution capable de provoquer l'agglutination était choisie comme titre du vaccin, exprimée en 10.000 à 20.000 unités hémagglutinantes, selon la dilution. Le même laboratoire pouvait titrer de manière différente le même vaccin selon la variation des conditions de température. Différents laboratoires arrivaient à des conclusions différentes. L'OMS a standardisé le titre en unités internationales de 900 UI à 1.500 UI de la souche, mais des inconsistances continuaient à se présenter». CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 25 mai 2011.

⁶⁶⁵ « L'antigène (le vaccin) est précipité par l'anticorps (un sérum contenant les anticorps pour le même vaccin). Dans une plaque, couverte par une couche de gélose, les virus purifiés sont introduits dans des trous faits dans la gélose. Un sérum anti-hémagglutinant de chèvre et un détergent (pour le casser en morceaux) sont ajoutés aux trous contenant le virus. Après une nuit de réfrigération une précipitation du virus, formant un anneau, se fait autour du trou. La superficie de l'anneau est mesurée. Des proportions sont établies entre la superficie de l'anneau et la quantité de virus représentées en microgrammes. Différentes dilutions du virus permettent d'établir le dosage. La technique d'immunodiffusion radiale a été adoptée par le programme de la grippe de l'OMS et utilisée jusqu'aujourd'hui ». CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 25 mai 2011.

composition antigénique du vaccin décidée par le programme de la grippe de l'OMS, dans son nouveau rôle de directeur de la Division des produits viraux du National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), travailla à la diffusion de la nouvelle technique parmi les laboratoires du système de surveillance de la grippe de l'OMS ainsi qu'à la préparation des réactifs correspondants. En 1976, F. Perkins, ancien Directeur de la Division de contrôle des produits immunologiques du MRC, devint chef du Département de Standardisation biologique à l'OMS. En 1977, Schild organisa une recherche au sein de la Division des vaccins viraux du NIBSC, en collaboration de son homologue américain, le Bureau of Biologics de la FDA, à Washington, impliquant plusieurs fabricants du vaccin grippal en Europe et en Amérique du Nord afin de comparer la reproductibilité et la précision des techniques d'immunodiffusion dans la standardisation de ce vaccin. Perkins demanda à Schild de rédiger une déclaration pour le Comité de Standardisation biologique de l'OMS indiquant qu'il était nécessaire de changer la préparation de référence du virus grippal par hémagglutination par une nouvelle préparation de référence basée sur les techniques d'immunodiffusion radiale⁶⁶⁶. En 1977, le Comité de Standardisation biologique reconnut que le renouvellement annuel des souches pour la production du vaccin grippal ne permettait pas d'établir un vaccin standard unique. Comme il était impossible que chaque vaccin soit reconnu en tant que matériel de référence internationale, le standard devait être considéré comme l'hémagglutinine de référence du virus grippal pour l'année de production du vaccin, l'année de production étant indiquée entre parenthèses. Le comité accepta l'offre du NIBSC de Londres, à savoir la préparation et la distribution annuelle à l'OMS des réactifs de référence pour mesurer le contenu d'hémagglutinine préparé à partir des dernières souches⁶⁶⁷.

En 1980, Schild fut nommé directeur du Centre collaborateur de l'OMS pour la standardisation des vaccins viraux⁶⁶⁸. Une partie de ses fonctions portait sur la production et la distribution de réactifs pour la standardisation des vaccins antigrippaux inactivés. Une autre partie de ses fonctions concernait la réalisation des études en collaboration avec les centres du réseau de la grippe de l'OMS sur les techniques utilisées pour la standardisation du vaccin grippal et sur la préparation des recombinants à haut rendement des virus de la grippe pour la

⁶⁶⁶ F. PERKINS, Chief Biological Standardization, WHO, à G. SCHILD, Head Division of Viral Products, NIBSC, 13 mai 1977, *Archives de l'OMS*, B 3/449/I 6.

⁶⁶⁷ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Twenty-Ninth Report. Genève, 6-12 décembre 1977, *WHO Technical Report Series*, 1978, N. 626.

⁶⁶⁸ G. SCHILD, NIBSC, WHO International Laboratory for Biological Standards, to dear Doctor, 7 mai 1980, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

production industrielle des vaccins contre cette maladie⁶⁶⁹. Le Centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta accordait un grand intérêt à la surveillance internationale de la grippe en tant que moyen pour obtenir les nouvelles variantes du virus grippal en circulation afin de les incorporer opportunément aux vaccins. Néanmoins, les américains ne suivaient pas toujours les recommandations de l'OMS (auxquelles le CDC d'Atlanta et la FDA avaient contribué). La FDA décidait de la composition du vaccin qui serait produit aux Etats-Unis. La Commission de la grippe de l'armée américaine, qui a fonctionné jusqu'en 1972, faisait son propre choix, quelque fois différent non seulement de celui de l'OMS mais aussi de celui du CDC⁶⁷⁰. Ne suivant toujours les recommandations de l'OMS, les américains préparaient leurs propres souches recombinantes et leurs propres réactifs pour calibrer les vaccins⁶⁷¹.

3.2.2 LES FABRICANTS DU VACCIN GRIPPAL: NOUVEAUX PARTENAIRES DU PROGRAMME DE LA GRIPPE

Les réunions annuelles organisées par G. Schild pour transmettre aux laboratoires pharmaceutiques les souches choisies pour la composition du vaccin offraient aux industriels la possibilité d'exposer les problèmes rencontrés lors de la production du vaccin grippal. A la suite de ces réunions, l'OMS publiait dans le REH la nouvelle composition du vaccin. Les réactifs et les souches de semence pour la fabrication du vaccin étaient distribués sur demande aux autorités nationales de régulation, qui à leur tour, les fournissaient aux industriels.

La communication entre le programme de la grippe de l'OMS et les laboratoires pharmaceutiques ne se limitait pas à ces réunions. Les fonctionnaires du programme de la grippe et les industriels échangeaient d'autres informations qui seront détaillées par la suite. Les sociétés pharmaceutiques demandaient également au programme de la grippe des informations détaillées sur l'évolution de la grippe, des plans précisant cette évolution ou la liste des centres nationaux de la grippe et le nom des directeurs de ces centres⁶⁷². Ces

⁶⁶⁹ G. SCHILD, Activities of the WHO Collaborating Centre for the Standardization of Viral Products, mars 1980-février 1982, *Archives de l'OMS*, I 2/181/15 (a).

⁶⁷⁰ CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 28 novembre 2011.

⁶⁷¹ E. Kilbourne, chef du Département de microbiologie du Mount Sinai School of Medicine, New York et président du sous-comité sur la grippe du NIAID, a été pionnier dans la préparation des souches utilisées pour la fabrication des vaccins par recombinaison génétique. E. KILBOURNE. Future influenza vaccines and the use of genetic recombinants. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, pp. 643-645.

⁶⁷² PHILLIPS DUPHAR, Research Laboratories, à H. PEREIRA, 17 janvier 1969, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5. PHILLIPS DUPHAR, Research Laboratories, à C. COCKBURN, 5 février 1974, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5. LILLY Industries, UK, à Y. GHENDON, 19 juin 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3. RHONE POULENC Pharma, Pays Bas, à WHO, 21 juillet 1989, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3.

informations étaient nécessaires pour établir la prévision de la demande du vaccin grippal au cours d'une saison épidémique. Les contacts avec les directeurs des centres étaient utilisés pour solliciter leur collaboration en vue de la réalisation des essais cliniques. L'OMS envoyait les informations demandées à condition qu'elle ne soit pas impliquée dans la communication établie entre les laboratoires pharmaceutiques et les centres nationaux⁶⁷³.

A son tour, l'OMS sollicitait des informations de la part des laboratoires pharmaceutiques sur divers aspects concernant la production des vaccins. L'OMS ne connaissait pas les conditions de production et le contrôle du vaccin vivant pour lequel les recommandations du Comité de standardisation biologique avaient été publiées beaucoup plus récemment que celles du vaccin préparé avec des souches inactivées, compte tenu des difficultés rencontrées pour l'atténuation des souches et l'absence d'essais cliniques contrôlés pour montrer l'efficacité de ce vaccin⁶⁷⁴. Une enquête fut lancée auprès des laboratoires pharmaceutiques que l'OMS supposait être producteurs du vaccin grippal, afin de connaître l'identité des souches atténuées utilisées pour la préparation du vaccin, le nombre et l'âge des personnes vaccinées et le prix du vaccin par dose⁶⁷⁵. L'enquête montra qu'un des laboratoires pharmaceutiques avait dû arrêter la production du vaccin grippal vivant parce qu'il était impossible de satisfaire aux exigences des autorités nationales de régulation qui accordaient une période trop courte pour la réalisation des essais cliniques⁶⁷⁶. La lettre de l'OMS fut aussi adressée aux pays qui ne produisaient pas ce vaccin, comme la Finlande, pays qui n'utilisait que le vaccin inactivé acheté aux grands fabricants (Connaught, Mérioux, Behringwerke, Glaxo)⁶⁷⁷. C'est en 1999 seulement, dans le cadre du premier plan de préparation contre les pandémies grippales, que l'OMS a publié la première liste des fabricants du vaccin grippal⁶⁷⁸.

En raison des difficultés financières auxquelles l'OMS devait faire face, le programme de la grippe s'est adressé aux fabricants du vaccin grippal pour leur demander d'apporter un

⁶⁷³ F. ASSAAD à R. TRIAU, Medical Director, Institut Mérioux, 12 février 1976, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁶⁷⁴ Les premières recommandations du Comité de standardisation biologique de l'OMS sur le vaccin grippal produit avec des souches vivantes, atténuées, date de 1978. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirtieth Report. Geneva, 7-13 November 1978. *WHO Technical Report Series*, 1979, N. 638. WHO, Requirements for Influenza Vaccine (Live). *Requirements for Biological Substances*, 1978, N. 28.

⁶⁷⁵ Y. GHENDON, Senior Virologist, Division of Communicable Diseases à SMITH KLINE, 16 janvier 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1. Y. GHENDON à R. PYHÄLÄ, National Public Health Institute, Finland, 20 janvier 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁶⁷⁶ SMITH KLINE à Y. GHENDON, 20 janvier 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁶⁷⁷ NATIONAL PUBLIC HEALTH INSTITUTE, Finland, à Y. GHENDON, 20 janvier 1986, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁶⁷⁸ WHO. Influenza vaccine manufacturers, Influenza pandemic plan. The role of WHO and guidelines for national and regional. Geneva, April 1999.

soutien financier destiné à améliorer la surveillance de la grippe dans les pays en développement. La crise budgétaire de l'OMS ainsi que l'aide demandée aux fabricants des vaccins ont été déjà évoquées dans la deuxième partie de cette thèse, à propos du plan du CDC d'Atlanta pour améliorer la surveillance de la grippe en Chine. Cette pratique introduite dans le programme de la grippe de l'OMS par Alan Kendal du CDC d'Atlanta fut poursuivie par les responsables du programme de la grippe à Genève. Simultanément au plan du CDC d'Atlanta en Chine, le Directeur de la Division des maladies transmissibles de l'OMS, G. Torrigiani, s'adressa aux laboratoires pharmaceutiques producteurs du vaccin grippal pour les informer de la crise budgétaire de l'OMS qui menaçait les objectifs du système de surveillance de la grippe (la recommandation des souches pour la production du vaccin), et leur demander des dons afin que le programme de la grippe puisse aider les centres nationaux situés dans les pays en développement d'Asie du sud-est :

Comme vous le savez peut-être, l'OMS a un programme sur la surveillance de la grippe. L'un des principaux objectifs de ce programme est l'analyse de la structure antigénique des récents isolats de la grippe. Suite à l'analyse des données obtenues, la consultation annuelle de l'OMS sur la composition des vaccins antigrippaux recommande les souches de virus de la grippe pour la production du vaccin grippal au cours de la prochaine saison épidémiologique.

Malheureusement, de nombreuses institutions nationales pour la grippe, qui sont responsables de l'isolement du virus de la grippe, ont des ressources insuffisantes pour accomplir ce travail très important. Cela concerne particulièrement les institutions qui se trouvent dans les pays en développement d'Asie du sud-est où de nouvelles variantes antigéniques de grippe apparaissent plus fréquemment. La plupart de ces institutions n'ont pas le matériel de laboratoire nécessaire ; dans de nombreux cas le personnel du laboratoire a besoin d'une formation spécialisée à court terme sur l'amélioration des méthodes d'isolement et de caractérisation des isolats.

En raison des contraintes financières graves de l'OMS, l'Organisation n'est pas en mesure de soutenir les institutions nationales pour la grippe. En conséquence il existe un risque réel que le programme de surveillance de la grippe ne soit stoppé si nous sommes incapables d'améliorer la situation.

Le but de cette lettre est de demander à votre société, ainsi qu'à d'autres fabricants de vaccins contre la grippe, de nous aider à soutenir le programme de surveillance de la grippe par le

biais de petites subventions, qui seront utilisées, comme décrit ci-dessus, principalement dans les pays d'Asie du sud-est⁶⁷⁹.

Au cours des années suivantes, les responsables du programme de la grippe continuèrent à demander des aides financières à l'industrie pharmaceutique afin de contribuer au fonctionnement des centres nationaux de la grippe. En 1992, Y. Ghendon expliquait dans un courrier adressé à une autre liste de laboratoires pharmaceutiques que les centres collaborateurs de la grippe ne recevaient pas des institutions nationales un nombre d'isolats du virus grippal suffisant pour décider quelle serait la composition antigénique du vaccin. En effet, la plupart des instituts nationaux situés dans des pays en développement ne disposaient de fonds pour l'envoi des isolats ou de l'équipement pour la lyophilisation du virus, souvent détruite lors de l'expédition. Selon Ghendon, la seule solution pour améliorer l'obtention des isolats était de soutenir les institutions nationales de la grippe, mais le budget du programme de la grippe, comme celui de beaucoup d'autres programmes de cette institution, avait été coupé en raison des graves difficultés financières qu'elle rencontrait. En conséquence, Ghendon sollicita la collaboration des industriels afin d'obtenir de leur part des petites contributions financières de manière à poursuivre le travail du programme de la grippe et assurer la recommandation annuelle des souches pour le vaccin grippal⁶⁸⁰.

⁶⁷⁹ G. TORRIGIANI à une liste de fabricants du vaccin grippal, 20 juillet 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1 J 3. "As you may be aware, WHO has a programme on influenza surveillance. One of the main aims of this Programme is the analysis of the antigenic structure of recent influenza isolates and after analysis of data obtained, the WHO annual consultation on composition of influenza vaccines recommends strains of influenza viruses for the production of influenza vaccines during the next epidemiological season.

Unfortunately, many national institutions for influenza, which are responsible for the isolation of influenza viruses, have inadequate resources to support this very important work. This is true especially of those located in the developing countries of South East Asia where new antigenic variants of influenza arise more frequently. Most of these institutions do not have the necessary equipment, and in many cases the staff of the laboratory need specialized short term training in improved methods of isolation and characterization of isolates.

Due to serious financial constraints upon the WHO, the Organization is unable to support the national institutions for influenza, thus there is the real risk that the programme on influenza surveillance will be brought to a halt if we are unable to improve the situation.

The aim of this letter is to urge your Company, together with other manufacturers of influenza vaccine, to help us support the programme on influenza surveillance through small grants, which will be used as described above, chiefly in countries of South-East Asia." La lettre a été envoyée à : Smith Kline RIT, Behringwerke, Université de Québec, Institut Armand-Frappier, Japan Association of Biological Manufacturers. De cette liste seulement Behringwerke a donné une réponse positive. L'Université de Québec a offert l'aide pour la formation tandis que les japonais, à ce moment-là, ont refusé leur collaboration, mais postérieurement ils ont soutenu le plan du CDC pour la Chine.

⁶⁸⁰ Y. GHENDON à DON SHING PHARMACEUTICAL Co. Ltd., Seoul, 13 mars 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. La lettre a été envoyée aussi à : Istituto Sieroterapico e Vaccinogena Toscano "Scalvo", Italie; Istituto Immunologico Italiano, Italie; Behringwerke, Allemagne; Pasteur Vaccins, France; Institut Mérieux, France; Institut Armand-Frappier, Canada; Evans Medical Ltd, Royaume-Uni; Parke-Davis Division of Warner-Lambert, Etats-Unis; Duphar VV, Pays-Bas; Wyeth Laboratoires, Etats-Unis Swiss Serum and Vaccine Institute, Berne, Suisse; Connaught Laboratoires Inc., Etats-Unis; Laboratoires Leti, SA, Barcelona, Espagne.

L'OMS demanda aussi l'aide des industriels pour l'organisation de conférences internationales. Les exemples ci-dessous permettront de comparer la réaction de l'OMS à ce type de demandes. L'examen des demandes de financement adressées par l'OMS aux producteurs du vaccin grippal révèle les méthodes mises en œuvre par cette institution pour solliciter et accepter la collaboration des industriels, sans nuire à la crédibilité de l'organisation.

Ghendon avait envisagé d'organiser une réunion pour élaborer des recommandations sur les meilleures stratégies à suivre pour contrôler la grippe chez les enfants et les personnes âgées, ainsi que pour encourager le développement de nouveaux vaccins et des antiviraux contre la grippe. Ne disposant pas de fonds en raison des sérieuses difficultés financières de l'OMS, Ghendon s'adressa d'abord aux autorités de santé publique des Etats-Unis (le NIAID et le programme national de vaccination) en demandant leur soutien pour organiser la réunion⁶⁸¹. Ghendon demanda également un soutien financier au laboratoire pharmaceutique Pasteur Mérieux⁶⁸². Avant de solliciter l'aide d'autres laboratoires pharmaceutiques, le programme de la grippe consulta les juristes de l'organisation. D'après les directives sur les dons provenant des entreprises commerciales, il ne fallait pas demander de fonds aux entreprises qui pourraient avoir un intérêt commercial direct dans le résultat de la réunion. Le conseiller juridique ne formula pas d'objections pour l'acceptation des dons, étant donné que la finalité de la conférence n'était pas de promouvoir un vaccin particulier pour le traitement de la grippe. Toutefois, le juriste demanda au programme de la grippe d'ouvrir à tous les fabricants de vaccin grippal la possibilité de financer la réunion et d'obtenir la contribution de plusieurs entreprises, de manière à éviter qu'une entreprise seulement soit associée au financement des coûts⁶⁸³. Le conseiller juridique proposa aussi des modifications à la lettre qui serait envoyée aux laboratoires pharmaceutiques ; il ajouta deux paragraphes sur les conditions mises par l'OMS pour accepter le don :

Je peux confirmer que tous les fonds récoltés pour ce travail seront utilisés exclusivement dans le but de la réunion, indiquée ci-dessus, et que l'OMS maintient les contributeurs régulièrement informés de

⁶⁸¹ Y. GHENDON à LA MONTAGNE, Director Division of Microbiology and Infectious Diseases, NIAID, Bethesda, Maryland, 26 août 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. Y. GHENDON à, K. BART, Director, National Vaccine Program Office, USA, 26 août 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

⁶⁸² Y. GHENDON à P. SALIOU, Medical director, Pasteur Mérieux, Serum and Vaccines, 31 août 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/87/1.

⁶⁸³ Memorandum, A. Mazur, Legal Officer, A. Piel, Legal Counsel, Office of the Legal Counsel, à C. Baeriswyl, MIM, Subject: New approaches in the control of influenza in children and the elderly, 14 octobre 1992 *Archives de l'OMS*, I 2/87/1.

l'avancement des activités auxquelles se rapportent leurs dons. En outre, tous les dons sont gérés conformément aux règles et aux règlements financiers de l'OMS et toute partie des dons destinés à des projets spécifiques qui ne seraient pas utilisés dans le cadre de ces projets sera retournée.

A partir du moment où la réunion a été décidée par l'OMS pour prendre en compte les nouvelles approches de la lutte contre la grippe chez les enfants et les personnes âgées uniquement dans le but d'améliorer la santé publique, toute utilisation des résultats de la réunion devrait être conforme en tout temps avec cet objectif. À cet égard, et conformément à la politique de l'OMS dans ce domaine, les contributeurs ne peuvent pas utiliser les résultats à des fins commerciales ou en chercher la promotion du fait de leurs dons. Au contraire, la reconnaissance publique de la contribution sera obtenue uniquement par l'OMS en faisant référence à ces contributions dans les rapports à ses 182 États membres, qui sont habituellement accessibles au public, et par l'inclusion d'un avertissement dans une publication de l'OMS résultant de cette réunion. Bien sûr, les contributeurs ont toujours le droit de faire référence à leurs contributions dans leurs documents officiels internes, tels que leurs rapports annuels d'entreprises⁶⁸⁴.

Au début 1993, en raison des problèmes administratifs (non divulgués, mais qui concernaient entre autres l'absence d'un financement suffisant), le programme de la grippe ne pouvant organiser de réunion à la date prévue sur les nouvelles approches pour le contrôle de la grippe chez les enfants et les personnes âgées, elle fut obligée de la reporter⁶⁸⁵. L'année suivante, G. Torrigiani demanda à nouveau l'aide des laboratoires pharmaceutiques pour la réalisation en 1995 d'une réunion intitulée « Nouvelles approches sur la stratégie de lutte contre la grippe ». La lettre rédigée par les juristes de l'OMS deux ans auparavant, contenant les conditions de réception des dons, fut envoyée à une liste actualisée de fabricants du vaccin grippal⁶⁸⁶.

⁶⁸⁴ Document LEG/VHOCT/35, 14 octobre 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/87/1. "I can confirm that any funds donated for this work will be used exclusively for the purpose of the meeting as set forth above and that WHO keeps contributors regularly informed of the progress of the activities to which their donation relates. Furthermore, all donations are administered in accordance with WHO's Financial Rules and Regulations and any portion of donations designated for specific projects that are not used in the course of such projects are returned. Since the meeting is intended by WHO to consider new approaches in the control of influenza in children and the elderly solely in the interest of improving public health, any use of the results of the meeting would need to be consistent at all times with this objective. In this respect, and in accordance with WHO's policy in this area, contributors may not utilize the results for commercial purposes or seek promotion of the fact of their donations. Rather, public recognition of any contribution will be obtained solely by WHO making reference to such contributions in its reports to its 182 Member States, which are habitually available to the public, and by the inclusion of an acknowledgment in any publication by WHO resulting from the meeting. Of course, contributors are always entitled to make reference to their contributions in their internal official documents, such as their corporate annual reports."

⁶⁸⁵ Y. GHENDON au Dr VALETTE, Fondation Mérieux, 6 avril 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/87/1.

⁶⁸⁶ G. TORRIGIANI, WHO DCD, à Dear, 12 août 1994, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. La lettre a été envoyée à : Behringwerke Aktiengesellschaft, Marburg, Allemagne; Wyeth Laboratories, Etats-Unis; Parke-Davis, Etats-Unis; Connaught Laboratories, Etats-Unis; Evans Medical Limited, Grande Bretagne; Swiss Serum and Vaccine Institute, Berne, Suisse; Laboratorios Leti, Barcelone, Espagne; Duphar N. V. Amsterdam, Pays-Bas; Dong Shin Pharmaceutical Co. Seoul, République de Corée; The Research Foundation for Microbiological Diseases at Osaka University, Japon; Association of Biological Manufacturers, Tokyo, Japon; Istituto

Une autre modalité de circulation des informations (et du financement) entre l’OMS et l’industrie pharmaceutique passa par la médiation des groupes d’étude sur la grippe parrainés par les laboratoires pharmaceutiques. Les experts internationaux de la grippe, la plupart d’entre eux travaillant dans les centres collaborateurs et les centres nationaux de la grippe, avaient reçu le soutien de l’industrie pharmaceutique pour constituer divers groupes d’études sur la grippe ; l’objectif étant d’améliorer le système de surveillance, notamment de renforcer le contrôle de la maladie par une meilleure utilisation du vaccin grippal. En l’absence d’un soutien financier de la part du programme de la grippe de l’OMS, dont les restrictions budgétaires ne permettaient pas de soutenir des activités additionnelles au fonctionnement du programme, les experts acceptèrent le financement proposé par les industriels. Des représentants de l’industrie pharmaceutique participaient aux réunions, aux publications faites par ces groupes comme à la distribution de ces informations parmi les médecins. Le programme de la grippe fut invité à ces réunions et adopta quelques recommandations qui en étaient issues.

Deux groupes d’experts furent constitués à l’initiative de l’industrie pharmaceutique afin de faire connaître le vaccin contre la grippe et d’accroître la vaccination : le GEIG (Groupe d’Etudes et d’Information sur la Grippe) en France et l’ESWI (European Scientific Working group on Influenza) en Europe⁶⁸⁷. Le GEIG avait été fondé en 1979 par les producteurs du vaccin grippal en France, les laboratoires Mérieux, Pasteur et Ronchèse. Ce groupe avait pour mission d’informer les professionnels de la santé, les représentants des médias et le grand public sur tout ce qui concernait l’actualité grippale et les progrès accomplis en matière de prévention⁶⁸⁸. En 1989, Alan Kendal organisa une réunion qui bénéficia de la participation des experts internationaux de la grippe, appelée “Option for the control of influenza”, dans le Colorado, Etats-Unis. En 1992, la deuxième réunion organisée par Kendal et Claude Hannoun (directeur du Centre national de la grippe à l’Institut Pasteur de Paris et fondateur des groupes d’étude de la grippe GEIG et ESWI), tenue en Europe (Courchevel, France), put se tenir grâce à l’appui des producteurs de vaccins et compta sur la participation de la société française de

Immunologico Italiano, Roma; Institute Armand-Frappier, Québec, Canada; CSL Limited, Australie ; Pasteur Vaccins, France ; Institut Mérieux, France.

⁶⁸⁷ CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 15 février 2011.

⁶⁸⁸ Un Nouveau délégué général pour le GEIG (Group d’Etude et d’Informations sur la Grippe), *Moniteur PL 1812*, 10 septembre 1988, *Archives de l’IP*, HAN/37.

microbiologie. Après cette réunion, l'ESWI et Option organisèrent des réunions s'intercalant tous les deux ans⁶⁸⁹.

Le programme de la grippe de l'OMS a participé activement aux réunions de ces groupes. En 1988, Y. Ghendon fut invité à la première réunion du GEIG⁶⁹⁰, tenue à Bruxelles, qui traita les problèmes d'harmonisation de la législation européenne et des politiques concernant le vaccin antigrippal⁶⁹¹. En 1989, lors de la troisième rencontre d'ESWI, Ghendon a été invité à exposer le point de vue de l'OMS sur le sujet de cette conférence⁶⁹². Les recommandations d'une réunion informelle de l'OMS et du GEIG, tenue à Monaco en 1991⁶⁹³, sur la standardisation et l'amélioration de la surveillance de la grippe, furent publiées dans le Bulletin de l'OMS⁶⁹⁴. En outre, Ghendon proposa à C. Hannoun de collaborer à la rédaction d'un manuel ou d'un guide qui serait publié à l'OMS, pour recommander des méthodes de surveillance épidémiologique⁶⁹⁵.

Les premières recommandations contre les pandémies grippales, publiées par l'OMS, trouvèrent leur origine dans les réunions de deux groupes d'experts (Options for the Control of Influenza et GEIG), financées par l'industrie pharmaceutique⁶⁹⁶. Depuis la pandémie de 1968 et en l'absence d'autres pandémies, le programme de la grippe avait concentré ses efforts sur l'obtention rapide des nouvelles variations du virus pour la production du vaccin contre la grippe saisonnière. Un nombre très réduit de pays seulement, notamment les Etats-Unis, l'Angleterre et le Canada, avaient développé des plans nationaux de lutte contre les pandémies grippales⁶⁹⁷. Néanmoins, l'OMS ne comptait sur un plan de lutte contre les

⁶⁸⁹ CLAUDE HANNOUN, Communication personnelle, 15 février 2011.

⁶⁹⁰ B. BYTCHENKO, Regional Officer for Communicable Diseases à D. BOISSAND, GEIG, 4 juin 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/180/2.

⁶⁹¹ C. HANNOUN, Rapport d'activité du CNRG pour l'année 1988, *Archives de l'IP*, HAN/07.

⁶⁹² GEIG (Group d'Etude et d'Informations sur la Grippe), « De la Recherche Scientifique à la Santé Publique », Troisième rencontres européennes sur la grippe et sa prévention, 2 et 3 octobre 1989, Madrid, *Archives de l'IP*, HAN/37.

⁶⁹³ Report WHO/GEIG Informal consultation on the Standardization and Improvement of Influenza Surveillance, Monaco, 25 septembre 1991, *Archives de l'IP*, HAN/45.

⁶⁹⁴ Standardization and improvement of influenza surveillance: Memorandum from a WHO/GEIG meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, Vol. 70, N. 1, pp. 23-25. Cette réunion a été citée dans un chapitre de la deuxième partie portant sur les réseaux régionaux pour la surveillance de la grippe.

⁶⁹⁵ Y. GHENDON à C. HANNOUN, 31 octobre 1991, *Archives de l'IP*, HAN/45.

⁶⁹⁶ Le premier plan contre les pandémies grippales de l'OMS a été publié par cette organisation six ans après les recommandations des experts : WHO, *Influenza Pandemic Plan, The role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning*, WHO/CDS/CSR/EDC/99.1, Genève, 1999.

⁶⁹⁷ Voir sur les actions de prévention contre les pandémies grippales aux Etats-Unis, après la menace de pandémie de 1976 et après l'échec de la campagne nationale de vaccination : G. DEHNER. *Influenza. A Century of Science and Public Health*. University of Pittsburgh, 2012.

pandémies grippales ni sur la prévention, ces événements ayant fait l'objet des réunions des comités des experts organisés par cette institution.

En 1992, au cours de la réunion d'Options for the Control of Influenza, à Courchevel, les experts recommandèrent à l'OMS de jouer un rôle plus actif dans la préparation d'un plan contre une éventuelle pandémie de grippe et dans le développement de stratégies contre les pandémies grippales, applicables tant dans les pays développés que dans les pays en développement. Un élément important des plans contre les pandémies grippales résidait dans la disponibilité de doses massives de vaccin grippal, pouvant être préparées et distribuées rapidement. En vertu de cette recommandation, Ghendon adressa aux fabricants du vaccin grippal un questionnaire concernant le nombre maximum de doses de vaccin grippal monovalent qui pouvaient être produites sur une courte période ; le délai le plus court pour la production de ces doses ; le coût minimal d'une dose de vaccin grippal monovalent pour les pays en développement. Ghendon assura les industriels que les informations envoyées à l'OMS à ce sujet resteraient confidentielles⁶⁹⁸.

Les réponses des industriels aux questions de l'OMS⁶⁹⁹ montrèrent qu'il était impossible de connaître le nombre maximum des doses du vaccin susceptible d'être produit ni quel était le temps nécessaire pour la production, car l'un et l'autre variaient en fonction de la disponibilité des œufs embryonnés et du rendement de la souche de semence. Tous les industriels rappelèrent la difficulté d'obtenir des œufs en grande quantité. D'autre part, les industriels soulignèrent la nécessité d'accélérer les formalités administratives imposées par les institutions de régulation. Il était difficile de fixer le prix du vaccin pour les pays en développement car ce prix était influencé par le rendement de la culture des virus sur les œufs. Un laboratoire pharmaceutique demanda si les industriels devaient assumer la responsabilité des réactions indésirables du vaccin, (tels que le syndrome de Guillain-Barré

⁶⁹⁸ Y. GHENDON à CONNAUGHT Laboratories, 7 décembre 1992, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. Des lettres similaires ont été envoyées à : Institut Armand Frappier, Canada ; Pasteur vaccins, France ; Istituto Immunologico Italiano; Istituto Sieroterapico et vaccinogena, Italie; Association of Biological manufacturers, Japon ; The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Japon ; Dong Shin Pharmaceutical Co, Seul, Corée ; Duphar, V. V. Pays Bas; Swiss Serum and Vaccine, Suisse; Institute Berne, Suisse; Connaught Laboratories, Etats-Unis ; Evans Medical, Grande Bretagne ; Parke Davis, Etats-Unis ; Wyeth Laboratories, Etats-Unis ; Institut Mérieux, France ; Behringwerke Aktiengesellschaft, Allemagne.

⁶⁹⁹ W. HOEK-SCHOLTEN, International product manager Influvac, Solvay Duphar à Y. GHENDON, 15 janvier 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. J. ARMAND, Development, Production, Licencing, Pasteur-Mérieux serums and vaccines à Y. GHENDON, 1 février 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

qui s'était manifesté dans la vaccination contre la grippe porcine aux Etats-Unis en 1976)⁷⁰⁰. Un autre laboratoire pharmaceutique proposa sa collaboration pour l'organisation de réunions internationales comme celle d'Options à Courchevel sur la planification en cas de pandémie et pour inviter un groupe d'étude sur la grippe récemment fondé, l'ESWI, présidé par C. Hannoun, à la préparation de cette réunion. Ghendon a rappelé la nécessité d'examiner la planification contre les pandémies grippales en profondeur. Mais malheureusement, toujours en raison des contraintes financières, l'OMS ne disposait pas de fonds suffisants pour l'organisation de cet atelier⁷⁰¹.

A l'automne de l'année suivante, à Berlin, le GEIG, avec la participation de Y. Ghendon, organisa la 7^{ème} rencontre européenne sur la grippe et sa prévention. Le principal objectif de cette réunion était la préparation des recommandations contre les pandémies de grippe destinées aux acteurs impliqués dans la prévention et le contrôle de la grippe: à l'OMS, aux autorités nationales de santé publique et aux industriels. Le GEIG suggéra à l'OMS de distribuer les plans contre les pandémies développées au Canada, au Royaume-Uni et dans d'autres pays pour que les pays européens les utilisent en exemples pour l'élaboration de plans nationaux. Les experts recommandèrent aussi à l'OMS de renforcer la surveillance de la grippe dans le sud de la Chine et dans d'autres parties du monde où peu d'informations étaient disponibles. Le GEIG recommanda à l'OMS d'organiser un réseau de laboratoires pour la surveillance des virus de la grippe d'origine animale, qui pouvaient jouer un rôle important dans l'émergence des souches pandémiques de la grippe humaine. L'OMS devait organiser et coordonner des études sur le développement du vaccin grippal remplaçant les œufs par la culture du virus dans des tissus cellulaires afin de déterminer si ce vaccin pouvait être produit à des doses massives sur une courte période. Les experts plaidèrent pour que l'OMS intervienne auprès des agences nationales de régulation du vaccin en vue d'obtenir des procédures d'approbation plus rapides en cas de pandémie. Les recommandations à l'OMS prirent aussi en compte l'utilisation prophylactique des antiviraux (amantadine et rimantadine) en cas de pandémie et la mise en œuvre d'un modèle pour le stockage de médicaments antiviraux à utiliser dans le cas d'une pandémie grippale. Par ailleurs, l'OMS devait travailler au développement des plans nationaux pour l'expansion des infrastructures

⁷⁰⁰ W. HOEK-SCHOLTEN, International product manager Influvac, Solvay Duphar à Y. GHENDON, 15 janvier 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

⁷⁰¹ Y. GHENDON à W. HOEK-SCHOLTEN, International product manager Influvac, Solvay Duphar, 29 janvier 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

de la surveillance, des plans pour la communication avec les médias et pour l'éducation du personnel médical⁷⁰².

Les recommandations du GEIG pour la préparation d'un plan contre les pandémies grippales furent publiées dans l'*European Journal of Epidemiology* avec l'accord de Ghendon. Néanmoins, Ghendon n'a pas pu accéder à la demande du Délégué général du GEIG, Pierre Saliu, qui représentait le laboratoire pharmaceutique Pasteur-Mérieux et qui souhaitait distribuer ces recommandations parmi les ministres de santé publique et les laboratoires pharmaceutiques producteurs du vaccin grippal, la réunion tenue à Berlin ayant été informelle. Cependant, Ghendon pouvait distribuer les recommandations aux centres collaborateurs et aux centres nationaux du programme de la grippe. En outre, il envoya les adresses des ministres de la santé publique à Saliu afin que ce dernier puisse leur distribuer les recommandations. Ghendon informa aussi Saliu qu'il avait reçu le plan contre les pandémies grippales de l'Angleterre, et qu'il attendait ceux du Canada et des Etats-Unis. Pour la surveillance de la grippe en Chine, Ghendon faisait référence au plan mis en œuvre par le CDC d'Atlanta et plus récemment par le National Institute of Health du Japon. En ce qui concerne les recommandations pour la mise en place d'un réseau de surveillance des virus de la grippe chez les animaux, Ghendon souligna qu'il existait très peu d'institutions vétérinaires disposant de laboratoires en virologie capables de collaborer avec le programme de surveillance. Il signala que les centres collaborateurs de Londres et de Memphis avaient montré clairement que certaines souches isolées chez les chevaux et les porcs étaient antigéniquement très proches du virus de la grippe humaine. Pour Ghendon le principal problème était d'organiser des études collectives sur le développement du vaccin grippal cultivé dans des tissus. La première étape consistait à réunir environ 10 participants à l'OMS. Cependant, en raison des contraintes financières récurrentes à l'OMS, le programme de la grippe était incapable d'organiser une telle réunion en 1994. Si l'OMS recevait une aide d'environ \$40,000, cette réunion pourrait être tenue⁷⁰³.

⁷⁰² Recommendations of the 7th European Meeting of Influenza and Its Prevention. *European Journal of Epidemiology*, 1994, Vol. 10, pp. 525-526. A la réunion ont participé : Y. Ghendon de l'OMS, la directrice du centre collaborateur de la grippe du CDC d'Atlanta (N. Cox), les directeurs des deux centres nationaux français (C. Hannoun et M. Aymard), et des directeurs des centres nationaux situés en Australie, en Angleterre, en Norvège et au Canada ainsi qu'un représentant du laboratoire pharmaceutique Pasteur-Mérieux, P. Saliu, le Délégué général du GEIG.

⁷⁰³ Y. GHENDON à P. SALIU Groupe d'étude et d'information sur la Grippe, GEIG, 21 décembre 1993, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1.

3.2.3 LES FABRICANTS DES MEDICAMENTS ANTIVIRAUX PARTICIPENT AU PROGRAMME DE LA GRIPPE

A partir de 1980, les laboratoires pharmaceutiques ont développé des médicaments (amantadine et rimantadine), surnommés antiviraux, ayant pour but de traiter les symptômes de la grippe. Initialement l'utilisation de ces médicaments était réduite à cause de leurs effets secondaires. En 1983, l'OMS recommanda l'utilisation des médicaments antiviraux pour la prophylaxie des symptômes de la grippe tout en reconnaissant que le vaccin grippal était toujours le principal moyen de prévention de la grippe⁷⁰⁴. Néanmoins, on constata que certaines souches virales présentaient une résistance à l'amantadine et à la rimantadine. Des études s'avéraient nécessaires pour comprendre la résistance du virus grippal à ces molécules. Les laboratoires du système de surveillance de la grippe semblaient le partenaire idéal pour ces études. En 1987, une société pharmaceutique, Hoffman la Roche (HLR), située à Bâle, produisant la rimantadine, proposa au programme de la grippe de l'OMS de réaliser des essais cliniques afin de tester la résistance des souches du virus de la grippe du type A à ce médicament. Le laboratoire pharmaceutique présenta ce projet à l'OMS comme une contribution à la lutte contre la grippe grâce à une meilleure utilisation des médicaments antiviraux.

HLR proposa au programme de la grippe un programme international pour l'étude de la résistance des virus à la rimantadine, qui se développerait en trois phases. HLR prévoyait de donner \$30.000 pour le financement de ce projet. Au cours de la première phase, les experts du programme de la grippe de l'OMS devaient recommander une méthode standardisée de détection des souches virales résistantes à la rimantadine. Le CDC d'Atlanta avait déjà accepté la responsabilité de cette étude qui serait menée et conclue durant le dernier trimestre de 1988. La deuxième phase portait sur l'application de cette méthode dans les laboratoires du système de surveillance de la grippe de l'OMS participant à l'étude. A cette fin, un atelier serait organisé avec les virologistes des centres nationaux de la grippe. Le directeur du centre national de Finlande avait été déjà contacté pour l'organisation de cet atelier et HLR prévoyait l'allocation d'une somme additionnelle de \$25.000 pour en soutenir l'organisation. Une base de données internationale serait construite avec les données obtenues à partir des tests

⁷⁰⁴ WHO. Current status of amantadine and rimantadine as anti-influenza A agents: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1985, Vol. 63, N. 1, pp. 51-56. En 1983, une réunion organisée par l'OMS a été tenue à Vienne en vue de discuter les propriétés thérapeutiques de l'amantadine et de la rimantadine.

réalisés dans les centres nationaux sur la résistance du virus grippal contre la rimantadine. Pour contribuer à la mise en œuvre de la base des données, HLR disposait de \$25.000 destinés à un poste de post doctorat, pendant une année.

La troisième phase concernait trois études spéciales : la première portait sur comparaison de la composition génétique entre les souches résistantes à la rimantadine et les souches sensibles à ce médicament. La deuxième concernait la réalisation d'une réunion scientifique avec la participation des experts internationaux, invités par l'OMS, pour la discussion des résultats. L'OMS devait préparer un mémorandum de cette réunion et HLR soutiendrait le financement de sa distribution. Le troisième volet des études portait sur l'amélioration du programme de surveillance de la grippe de l'OMS. HLR voulait contribuer à hauteur de \$10.000 pour améliorer la fiabilité et la rapidité du diagnostic de la grippe du type A. Cette contribution pouvait être utilisée sous la forme de petites subventions aux centres nationaux situés en Asie du sud-est et en Chine, en vue de faciliter l'envoi rapide des échantillons aux centres collaborateurs. En outre, le département de la recherche clinique de HLR devait établir des relations avec les centres nationaux afin d'assurer la diffusion précise des résultats de l'étude aux médecins généralistes⁷⁰⁵.

Yuri Ghendon, en qualité de Chef de l'Unité de microbiologie et d'immunologie de l'OMS, à laquelle était attaché le programme de la grippe, dut justifier ce projet face au Directeur Général Adjoint de l'organisation. Ghendon avait défini le projet comme étant une étude collective de l'OMS pour évaluer la résistance du virus grippal à la rimantadine, financé par une société pharmaceutique. Dans cette étude, plusieurs centres nationaux de la grippe devaient conclure des accords de services techniques avec l'OMS. Les participants devaient assister à un atelier de formation et suivre un protocole précédemment établi. Le Centre collaborateur de la grippe du CDC à Atlanta jouerait le rôle de coordinateur. Ghendon proposa de profiter de la présence du Directeur de centre collaborateur du CDC d'Atlanta, Alan Kendal, à Genève pour la consultation annuelle sur la composition du vaccin du mois de février, pour inviter le Dr Linder de HLR, afin de discuter plus en détail de cette proposition de financement⁷⁰⁶.

⁷⁰⁵ S. LINDER, Hoffmann-La Roche à H. MAHLER, WHO Director General, 8 janvier 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁷⁰⁶ Y. GHENDON, Chief MIM, au Director CDS, Chief, HRM, 2 février 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

Avant d'accepter cette proposition, l'OMS devait consulter le Comité sur la collaboration avec des entreprises commerciales (CCCE). En attendant la prochaine réunion des membres de ce comité, son secrétaire recommanda à Ghendon d'expliquer à HLR que l'acceptation de l'offre était conditionnée à l'avis favorable du CCCE⁷⁰⁷. Ghendon a écrit au secrétaire du CCCE afin de justifier la proposition de HLR. Il commença par exposer les bons résultats de l'utilisation des antiviraux (rimantadine et amantadine) dans plusieurs pays. Des expériences en laboratoire avaient montré que des mutants résistant à l'amantadine et à la rimantadine apparaissaient très facilement lors de la réplication du virus de la grippe du type A. A ce moment-là, très peu de données étaient disponibles sur l'apparition et la transmission des souches résistantes à ces médicaments dans la population. En l'absence de ces informations, l'OMS n'était pas en position de prendre des décisions sur l'utilisation des médicaments antiviraux de manière généralisée. Ghendon souligna que ce type d'étude s'inscrivait directement dans les termes de référence du programme de surveillance et de contrôle de la grippe de l'OMS, mais que malheureusement le programme de la grippe n'était pas en mesure de trouver des fonds pour lancer ce projet sur son propre budget. Ghendon précisa aussi que les souches résistantes à la rimantadine l'étaient aussi à l'amantadine et que les deux médicaments n'étaient pas nouveaux et que plusieurs laboratoires pharmaceutiques les produisaient. Ghendon a souligné que cette collaboration était en conformité avec les politiques établies officiellement par le programme de la grippe et présentait un intérêt important pour la santé publique⁷⁰⁸.

Néanmoins, le CCCE avait des doutes sur la pertinence pour l'OMS de parrainer ce projet. D'une part, l'étude n'envisageait pas d'enquêter sur l'efficacité et l'innocuité de la rimantadine. HLR avait affirmé dans la lettre adressée à l'OMS que la rimantadine montrait une activité antivirale similaire à celle de l'amantadine et que la prophylaxie utilisant la rimantadine pouvait être initiée chez les personnes âgées et autres personnes à risque élevé. D'autre part, le soutien apporté par l'OMS à l'étude pouvait être utilisé à des fins promotionnelles par l'entreprise. Avant de prendre une décision, le comité demanda à Ghendon de s'assurer de plusieurs points, à savoir que l'étude ne serait pas une répétition de

⁷⁰⁷ S. KINGMA, Chief HRM aux Members of the CCCE, Offer of financial support from Hoffmann-La Roche for a WHO study on Rimantadine, doubts about financial support, 11 février 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁷⁰⁸ Y. GHENDON à J. DUNNE, Secretary Committee on Collaboration with Commercial Enterprises (CCCE), 26 février 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

travaux déjà publiés⁷⁰⁹, que l'étude permettrait d'approfondir les connaissances sur la résistance des virus de la grippe aux antiviraux, que la collaboration de l'OMS était réellement nécessaire pour la réalisation de l'étude, que la rimantadine avait été sélectionnée sur des critères valables et que l'exclusion de l'amantadine de l'étude ne risquait pas d'exposer l'OMS à d'éventuelles critiques en matière de partialité. Le comité exigea aussi qu'en cas de réclamation faite à propos de ce travail, l'OMS soit mis sous couvert. Le comité souligna spécialement que l'OMS pouvait perdre sa crédibilité en étant très proche des sociétés pharmaceutiques qui travaillaient pour des intérêts commerciaux:

Le Comité a toujours convenu dans le passé que tout accord prévoyant une réunion ou un atelier organisé conjointement par l'OMS et une société ayant des intérêts commerciaux est inacceptable. Indépendamment de la valeur scientifique de cette réunion, l'Organisation serait dans une position de perte de sa crédibilité en étant trop étroitement associée à une société commerciale⁷¹⁰.

En réponse, Ghendon affirma au comité qu'un groupe scientifique réuni à Genève avait souligné que l'émergence de mutants de virus résistants aux médicaments devait être étroitement contrôlée et surveillée. En outre, le rapport de ce groupe scientifique contenant cette recommandation serait publié dans la série des rapports techniques de l'OMS. Ghendon a assuré que l'étude n'utiliserait que les souches isolées dans le réseau de surveillance de l'OMS. Il ajouta aussi que l'atelier destiné à former des centres nationaux aux méthodes de détection des souches du virus grippal résistantes à la rimantadine serait organisé exclusivement par l'OMS, sans la participation des sociétés commerciales⁷¹¹.

Pour éviter toute critique de favoritisme, Ghendon prit contact avec une autre société commerciale, CIBA-GEIGI, producteur de l'amantadine, afin de l'informer que l'OMS prévoyait la réalisation d'une étude partiellement financée par Hoffman la Roche, sur la résistance à la rimantadine dans les pays qui utilisaient ce médicament pour la prophylaxie de

⁷⁰⁹ Sur les études réalisées à cette même époque sur la résistance à la rimantadine et à l'amantadine voir : R. BELSHE et al. Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance, *Journal of Infectious Diseases*, 1989, Vol. 159, pp. 430-435.

⁷¹⁰ J. DUNNE, Secretary Committee on Collaboration with Commercial Enterprises (CCCE) à Y. GHENDON, Offer of financial support from Hoffman la Roche for a WHO study on Rimantadine resistant strains of influenza virus, 5 mars 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1. "The Committee has consistently agreed in the past that any arrangement providing for a meeting or workshop jointly sponsored by WHO and an interested commercial company is unacceptable. Regardless of the scientific merit of such meeting the Organization would stand to lose credibility in being too closely associated with a commercial company".

⁷¹¹ Y. GHENDON, à J. DUNNE, Secretary Committee on Collaboration with Commercial Enterprises (CCCE), Offer of financial support from Hoffman la Roche for a WHO study on Rimantadine resistant strains of influenza virus, 23 mars 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

la grippe. Ghendon demanda à CIBA-GEIGI si la réalisation d'une étude similaire les intéressait cette société et s'ils souhaitaient financer cette étude⁷¹². Le laboratoire CIBA-GEIGI, ne produisant plus l'amantadine, déclina l'invitation de l'OMS⁷¹³. Finalement, le programme de la grippe n'eut pas l'autorisation de recevoir l'argent proposé par Hoffman la Roche pour l'étude sur la résistance du virus de la grippe aux antiviraux :

Notre étude prévue sur la résistance de virus de la grippe à l'amantadine / rimantadine n'a pas pu continuer comme prévu en raison du fait que nous n'étions pas en mesure, pour plusieurs raisons, de recevoir les fonds. Peut-être Alan Kendal sera en mesure de les recevoir ; dans ce cas, il va développer la méthode standard requise pour le calcul de la résistance du virus aux médicaments⁷¹⁴.

La reconstruction de ce projet de collaboration entre l'OMS et l'industrie pharmaceutique fournit l'occasion d'approfondir cette relation si controversée et de révéler l'existence à l'OMS d'un Comité sur la collaboration avec des entreprises commerciales ainsi que les négociations qu'il mena avec les unités bénéficiaires du soutien financier de l'industrie pharmaceutique. Les réserves, exprimées par l'OMS sur une association avec les laboratoires pharmaceutiques afin de préserver sa crédibilité, et prônées par le Comité sur la collaboration avec des entreprises commerciales, contrastent avec la nécessité expérimentée par les fonctionnaires de l'Unité de microbiologie et d'immunologie de trouver un financement de leurs programmes et un soutien pour remplir la mission de santé publique internationale dont ils étaient responsables. La collaboration des NIH et du NIAID fut souvent sollicitée dans divers projets du programme de la grippe, notamment pour l'organisation des conférences internationales. Mais comme l'aide extramuros de ces institutions était orientée vers la recherche, l'OMS devait trouver une autre source de financement pour le fonctionnement de leurs programmes, notamment pour les allocations accordées aux laboratoires de surveillance de la grippe.

Un des objectifs essentiels du programme de la grippe était la sélection des souches pour la production des vaccins et la mise à disposition des industriels des réactifs pour calibrer le

⁷¹² Y. GHENDON à J. MENARD, CIBA GEIGY AG, Bale, 19 mai 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁷¹³ CIBA GEIGY AG, à Y. Ghendon, 1 juillet 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/447/1.

⁷¹⁴ Y. GHENDON à A. MONTA, University of Michigan, Ann Arbor, 20 novembre 1987, *Archives de l'OMS*, I 2/180/1. "Our planned study on amantadine/rimantadine resistance of influenza virus could not go ahead as planned due to the fact we were unable, for several reasons, to receive funds. Perhaps Alan Kendal will be one to receive the, in which case he will work out the required standard method for calculating the resistance of the virus to drugs."

contenu antigénique des vaccins et les souches recombinantes pour la production des vaccins. Par conséquent, les industriels bénéficiaires directs de la surveillance virologique et épidémiologique du programme de l'OMS étaient les sponsors les plus adéquats pour le programme de la grippe. La transformation des souches en vaccins opérée par le programme de la grippe, nécessaire pour protéger la population des pays en mesure de vacciner leurs groupes à risque, est ainsi devenue une occasion de profits pour l'industrie pharmaceutique, en dépit des complications que le changement annuel de la formule du vaccin représentait. Les industriels, bénéficiaires du programme de la grippe, furent appelés à assurer les moyens de son fonctionnement.

Il faut noter que le financement proposé par Hoffman la Roche au programme de la grippe afin de faciliter l'envoi rapide des échantillons des centres nationaux aux centres collaborateurs est concomitant avec l'aide demandée par l'OMS aux industriels pour l'amélioration de la surveillance de la grippe en Chine. Le projet de financement proposé par Hoffman la Roche, même s'il n'a pas été mis en œuvre, inaugura un nouveau type de collaboration (la réalisation des essais cliniques pour évaluer la résistance aux antiviraux) entre le programme de surveillance de la grippe et les laboratoires pharmaceutiques, en plus de celle déjà établie avec les fabricants du vaccin grippal. Le réseau de laboratoires du programme de surveillance de la grippe était le partenaire idéal de l'industrie pharmaceutique pour étudier la résistance de certaines souches virales aux antiviraux (initialement la rimantadine et l'amantadine et à partir de 1996, de l'oseltamivir)⁷¹⁵.

⁷¹⁵ Par exemple, la pandémie de 2009 a été utilisée par l'OMS pour surveiller la résistance du virus (H1N1) à l'oseltamivir (Tamiflu). Voir : WHO, Pandemic (H1N1) 2009: antiviral drug resistance, 22 décembre 2009, http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/resistance/en/

3.3 LA PRODUCTION DU VACCIN ANTIGRIPPAL EN FRANCE : UN EXEMPLE DE LA CIRCULATION ET DE L'APPROPRIATION DE LA REGULATION DU VACCIN GRIPPE FORMULEE PAR L'OMS

L'étude des différentes étapes de la production du vaccin grippal à l'Institut Pasteur (de son développement au laboratoire à sa production industrielle), offre la possibilité d'analyser une modalité particulière de la circulation et de l'appropriation des technologies et des connaissances, en particulier la régulation sur le vaccin grippal, issue de l'OMS, adoptée par les institutions nationales de régulation des médicaments et appliquée par l'industrie pharmaceutique. Au cours de la période étudiée (1949-1975), l'IP a joué le rôle d'institution de recherche pour les maladies infectieuses ainsi que de fabricant des produits biologiques. La production artisanale des sérums et des vaccins, confondue initialement avec les activités de recherche, a évolué vers une production industrielle, séparée de la recherche. En outre, l'IP a été le siège des centres de référence de l'OMS pour la surveillance et le contrôle des diverses maladies transmissibles, y compris la grippe.

En raison de cette complexité, l'IP a été en mesure de participer à trois aspects de la lutte contre la grippe : la recherche sur les virus, la surveillance des nouvelles mutations virales et la production des vaccins. Le Laboratoire de la grippe de l'IP, mis en place en 1946, ainsi que le laboratoire qui lui a succédé, l'Unité d'Ecologie virale, créée en 1972, ont travaillé sur les virus de la grippe. A partir de 1951, ces unités collaborèrent à la surveillance épidémiologique et virologique de la grippe, en tant que Centre national de la grippe à l'OMS. Le Laboratoire de la grippe travailla au développement du vaccin grippal et à sa production artisanale. En outre, en 1972, l'Unité des Vaccins viraux de l'IP fut chargée du développement d'un nouveau vaccin grippal, fabriqué en conformité avec les normes nationales et internationales (pharmacopée européenne et OMS). En 1975, la production industrielle du vaccin grippal fut assurée par la mise en place d'un nouveau centre de production appartenant à la société anonyme IPP (Institut Pasteur Production), récemment créée et dont l'IP Fondation était l'actionnaire majoritaire.

La présente analyse retrace quatre phases de la production du vaccin grippe, à savoir, la production expérimentale, la production artisanale, le début de la production industrielle et l'industrialisation de la production. Cette étude met également en lumière la confluence des différentes modalités de contrôle de la production et de la distribution du vaccin grippal qui se

sont présentées à chacune de ces étapes. Les modes de régulation des médicaments (*ways of regulating*) décrits par Volker Hess et Jean Paul Gaudillière seront utilisées dans l'étude des modalités du contrôle du vaccin grippe produit à l'IP afin de distinguer la normativité émanant de l'OMS du contrôle imposé par les autorités locales (régulation administrative), la réception du vaccin par le corps médical français (régulation professionnelle), mais aussi la normativité assumée par l'IP afin de faire face à la concurrence et d'entrer sur le marché international (régulation industrielle)⁷¹⁶. Les deux stratégies de contrôle du vaccin grippal imposées par l'OMS (la standardisation biologique et la recommandation des souches pour la production des vaccins) précédemment étudiées, ne correspondent pas aux modes de régulation décrits par Hess et Gaudillière. Néanmoins, une fois adoptées par les autorités nationales de contrôle, ces deux formes de contrôle adoptèrent la forme d'une régulation administrative.

L'appropriation par les autorités nationales de contrôle des directives de l'OMS ouvre la question de l'autorité de la régulation émanant de l'OMS, étant donné son caractère d'organisation intergouvernementale dont les recommandations sont laissées à la discrétion des Etats membres. L'analyse de la production du vaccin grippe à l'IP, notamment la dernière phase de cette production (l'industrialisation de l'IP et plus particulièrement la production du vaccin grippal MUTAGRIP) apporte une réponse à cette question. Cette dernière (la production du MUTAGRIP) montre comment les autorités sanitaires françaises qui avaient admis l'utilisation dans la production du vaccin grippal des souches mutantes produites en laboratoire par l'IP (à condition d'offrir une protection contre les variantes en circulation) ont fini par rejeter les vaccins produits avec les souches recommandées et distribuées par l'OMS.

3.3.1 LE DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN EXPERIMENTAL AU LABORATOIRE DE LA GRIPPE DE L'INSTITUT PASTEUR

En 1958, en retraçant les activités du Laboratoire de la grippe de l'Institut Pasteur, René Dujarric de la Rivière, créateur et directeur de ce laboratoire, décrit ainsi l'état de la recherche sur la grippe en 1946, date de la mise en place de ce laboratoire :

⁷¹⁶ Sur la définition des modes de régulation de médicaments mentionnés voir: V. HESS et J. P. GAUDILLIÈRE (eds.). Introduction. *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries, Science, Technology and Medicine in Modern History*, Palgrave Macmillan, 2012.

La guerre ayant coupé l'Institut Pasteur de tout contact avec l'extérieur, et les restrictions générales limitant les travaux des recherches, nous nous trouvions très en retard dans ce domaine, par rapport aux chercheurs étrangers. L'activité du laboratoire fut, tout d'abord, limitée à l'adaptation des nouvelles techniques appliquées à l'étude des virus. Elle s'étendait ensuite à l'isolement des souches, à leur étude et aux réactions sérologiques permettant d'établir un diagnostic.⁷¹⁷

Néanmoins, l'argument de l'isolement par la guerre, utilisé par Dujarric pour expliquer le retard dans les recherches sur la grippe, ne peut être généralisé à d'autres services de la même institution, comme le Laboratoire des Virus, dirigé par Pierre Lépine, qui avait maintenu des contacts significatifs avec la Fondation Rockefeller au cours de la guerre⁷¹⁸. Si l'hypothèse de l'isolement par la guerre n'est pas suffisante pour expliquer le retard de l'Institut Pasteur sur les institutions de recherche en virologie étrangères, au moins dans le cas du laboratoire de Lépine, un examen du parcours suivi par la recherche sur la grippe conduite par Dujarric de la Rivière doit éclairer les circonstances particulières, responsables du retard de l'IP.

Dujarric avait commencé ses études sur la grippe en 1918, au cours de la pandémie de grippe espagnole. En tant que médecin des hôpitaux militaires, il avait profité de cette pandémie pour mener des essais sur l'étiologie de la grippe. Croyant que la maladie n'était pas due au bacille de Pfeiffer mais à un virus filtré, Dujarric avait utilisé un filtrat, obtenu en mélangeant le sang de quatre malades de la grippe, passé par la bougie de Chamberland afin d'enlever les bactéries, pour inoculer des lapins et s'inoculer lui-même. Trois jours après l'inoculation Dujarric présentait les premiers symptômes grippaux. Cette expérience unique et isolée, décrite dans un article publié par l'Académie des sciences, lui avait paru suffisante pour affirmer l'origine virale de la grippe⁷¹⁹. Malgré le titre, « La grippe est-elle une maladie à virus filtrante ? », l'article ne présentait pas d'autre preuve scientifique en faveur de l'étiologie virale de la grippe que sa propre inoculation. Cependant, Dujarric travaillant en hôpital, en contact permanent avec des malades contaminés par la grippe, il était impossible

⁷¹⁷ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, Centre national de la grippe: son activité d'hier, aujourd'hui et demain, 1958, *Archives de l'IP*, DUJ.C3.

⁷¹⁸ En 1941, Pierre Lépine, directeur du Laboratoire des virus, avait demandé l'aide de la Fondation Rockefeller pour la construction d'une centrifugeuse qui a commencé à fonctionner dans son laboratoire deux ans plus tard J. P. Gaudillière souligne comment l'utilisation des grands instruments dans l'étude des particules virales (l'ultracentrifugeuse et le microscope électronique) a rapproché Lépine des virologistes américains, Thomas Francis et Jonas Salk, qui ont travaillé sur le développement des vaccins contre la polio et la grippe. L'emploi de ces instruments a contribué à faire du laboratoire de Lépine un centre de haute technologie, capable d'entrer en compétition avec les centres étrangers de plus haut niveau. J. P. GAUDILLIERE. *Inventer la biomédecine, la France et l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*, *La Découverte*, Paris, 2002.

⁷¹⁹ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE. La grippe est-elle une maladie à virus filtrante?. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1918, Vol. 167, N. 17, pp. 606-607.

de savoir s'il avait attrapé la grippe par le contact avec des malades ou par l'inoculation du filtrat⁷²⁰.

Dujarric vit une confirmation de sa théorie dans les essais réalisés par Charles Nicolle et Charles Lebaillly à l'Institut Pasteur de Tunis, publiés dans le même numéro de l'Académie des sciences. Nicolle et Lebaillly avaient travaillé sur la transmission des infections grippales aux singes par l'inoculation du matériel filtré de sécrétions des bronches provenant de patients grippés⁷²¹. Cependant, ni Dujarric ni Nicolle ni Lebaillly ne continuèrent à développer cette ligne de recherche. Une fois l'épidémie finie, en absence des modèles animaux adéquats, sans le moyen de reproduire le virus, la recherche dut être arrêtée⁷²². Dujarric a toujours regretté le manque de reconnaissance de ses travaux sur la grippe. A l'occasion de la pandémie grippale de 1957, il a demandé à Paul Brès, coordinateur du programme de la grippe de l'OMS, sans aucun succès, la reconnaissance de son rôle dans la découverte de l'étiologie virale de la grippe⁷²³.

En 1936, après avoir été complètement éloigné de la recherche sur la grippe pendant une longue période⁷²⁴, Dujarric avait repris ses recherches sur cette maladie grâce aux échanges avec les scientifiques du National Institute for Medical Research, qui trois ans auparavant avaient réussi à isoler le virus de la grippe sur le furet⁷²⁵. Dujarric et son collaborateur Jean

⁷²⁰ C. HANNOUN, *La grippe ennemie intime, Itinéraire d'un virologue*. Balland, Paris, p. 105.

⁷²¹ C. NICOLLE et C. LEBAILLY. Quelques notions expérimentales sur les virus de la grippe. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1918, Vol. 167, N. 17, pp. 607-608.

⁷²² « Les études expérimentales, poursuivies pendant la période de grippe de 1919, n'avaient permis de transmettre le virus grippal qu'à l'Homme et à certains singes ». R. DUJARRIC DE LA RIVIERE et J. CHEVE. La grippe du furet. *Extrait de l'Académie de médecine*, 24 novembre de 1936, Tome 116, N. 36, p. 408. Le seul modèle disponible en 1919, les singes, présentaient des problèmes, notamment en raison de leur prix et de leur disponibilité.

⁷²³ En 1957, Yves Biraud, Directeur de la Division des services d'épidémiologie et de statistiques sanitaires de l'OMS, répondait à Dujarric de la Rivière à sa demande de reconnaissance sur l'éthologie virale de la grippe : « Vous pouvez être assuré que si j'ai l'occasion de mettre les choses au point en ce qui concerne votre rôle relatif au virus grippal, je me ferai un plaisir aussi bien qu'un devoir de le faire ». I. BIRAUD, Division des Services d'Epidémiologie et de Statistiques sanitaires, à R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, 25 octobre 1957, *Archives de l'IP*, DUJ.D4.

⁷²⁴ La recherche de Dujarric, au cours des 18 ans qu'il a passés loin des questions relatives à la grippe, portait notamment sur l'amanite phalloïde et sur les groupes sanguins. Voir : Archives de l'Institut Pasteur, Repères chronologiques, René Dujarric de la Rivière (1885-1969), <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/duj0.html>.

⁷²⁵ Sur la continuation de la recherche sur les virus de la grippe, au cours de la période entre guerres, au Medical Research Council, voir : M. BRESALIER. Uses of a Pandemic: Forcing the Identities of Influenza and Virus Research in Interwar Britain. *Social History of Medicine*, 2012, Vol. 25, N. 2, pp. 400-424. Il est important de noter que les chercheurs du MRC, mais aussi de la Fondation Rockefeller, ont abouti à placer la recherche sur la grippe comme une priorité, comme le signale Bresalier. Tandis qu'à l'IP ni la grippe pandémique ni la recherche sur les virus de la grippe n'étaient considérés comme sujets de recherche prioritaires. En conséquence, les scientifiques de Pasteur ont mis leurs efforts à développer d'autres sujets de recherche. Cette absence peut aussi expliquer le retard de la recherche sur la grippe à l'IP au cours de la période entre guerres. Une recherche

Chevé commencèrent alors à pratiquer la technique de l'isolation du virus de la grippe sur le furet en utilisant une souche envoyée par Christopher Andrewes⁷²⁶. Dujarric et Chevé avaient aussi reproduit le test de neutralisation de la souris que les chercheurs anglais et américains avaient mis au point récemment. Les articles signés par Dujarric et Chevé sur les techniques d'isolation des virus et sur les réactions d'immunité effectuées sur des modèles animaux (furet et souris), constituèrent la première publication en langue française sur les nouvelles techniques de la virologie appliquée à la grippe. L'année suivante, Dujarric et Chevé ne se limitèrent pas à reproduire les techniques de multiplication du virus grippal utilisant des souches étrangères, mais ils engagèrent une comparaison entre les réactions sérologiques induites par des souches isolées en France et celles produites par des souches étrangères. Le rapport du service de Dujarric en 1937 précisait l'état du travail de son collaborateur :

Il a étudié particulièrement les souches françaises, les a entretenues sur furet et sur souris, décrit au point de vue anatomopathologique les lésions pulmonaires des furets grippés, établi la différence sérologique de souches de virus grippal français entre elles et avec des souches étrangères. Chacune des souches de virus grippal, isolées à Paris, est neutralisée par le sérum du Furet convalescent d'une atteinte de ce même virus ; Les souches anglaises et américaines sont neutralisées par les sérums provenant d'animaux inoculés avec des souches françaises⁷²⁷.

Les conditions d'isolation des souches françaises utilisées dans ces expériences n'étaient pas précisées dans le rapport. Dujarric se limitait à décrire la procédure de neutralisation appliquée aux souches isolées à Paris. Néanmoins, lesdites « souches françaises » constituaient à l'évidence les premières souches grippales isolées à l'IP et en France.

Après avoir dominé la technique de l'isolation des souches et les réactions sérologiques, Dujarric et Chevé conduisirent des essais d'immunisation contre la grippe en préparant un antisérum. En 1941, Dujarric et Chevé inoculèrent à un cheval et à une génisse des fragments de poumons de furets infectés par une souche humaine de virus grippal. Dans leur rapport à l'Académie de médecine, ils soulignaient le caractère expérimental de leur démarche, mais aussi la valeur de cette expérience, compte tenu du fait qu'il s'agissait d'une tentative

approfondie devrait expliquer le manque d'intérêt de l'IP, et des institutions de santé publique en France, dans la recherche sur la grippe après la grippe espagnole.

⁷²⁶ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE et J. CHEVE. La grippe du furet. *Extrait de l'Académie de médecine*, 24 novembre de 1936, Tome 116, N. 36, p. 408. R. DUJARRIC DE LA RIVIERE et J. CHEVE. La grippe du furet. Société de Médecine Publique et de génie sanitaire, *Extrait du Mouvement sanitaire*, novembre 1936, N. 151.

⁷²⁷ Travaux du Service de M. R. Dujarric de la Rivière en 1937, *Archives de l'IP*, DUJ.C3. Ces travaux ont été publiés cette même année aux Annales de l'IP sous le titre « Etude des souches françaises de virus grippal ».

d'immunisation non avec des microbes, mais avec des ultravirus⁷²⁸. Au cours des années suivantes, la préparation d'un antisérum grippal resta expérimentale⁷²⁹.

En 1946, un laboratoire dédié exclusivement à la recherche de la grippe fut séparé du Service d'Hygiène expérimentale dirigé par Dujarric. Ne travaillant plus sur la grippe, Dujarric le laissa sous la responsabilité d'un chef de laboratoire, Geneviève Cateigne. Afin de connaître les techniques employées alors dans la recherche sur la grippe, Dujarric envoya G. Cateigne à Londres pour apprendre la méthode d'isolation des souches grippales sur des œufs pratiquée dans le laboratoire de C. Andrewes⁷³⁰. La technique sur l'embryon de poulet était employée pour l'isolation, l'identification et la croissance des virus. Cette technique avait remplacé les modèles animaux (le furet et la souris) utilisés antérieurement, facilitant ainsi le travail de surveillance en laboratoire de même que la multiplication des virus pour la production des vaccins⁷³¹. Sa connaissance imparfaite de la langue anglaise de Cateigne empêcha la pratique en laboratoire, mais elle en profita pour travailler dans la bibliothèque, avec l'aide d'un dictionnaire, à la traduction des parties essentielles du manuel de Beveridge et Burnet sur l'isolation des virus de la grippe dans des embryons de poulet⁷³². Quelques années plus tard, Cateigne traduisit en français et publia le manuel⁷³³.

L'apprentissage autodidacte de la technique sur l'embryon de poulet présentait des difficultés. S'adapter aux activités propres de la virologie, différentes des routines suivies par les laboratoires spécialisés en bactériologie, fut difficile. Cateigne et ses deux collaborateurs, Claude Hannoun et René Panthier, rencontrèrent des difficultés avant de maîtriser les techniques d'inoculation de l'embryon de poulet par la voie allantoïque. Au départ, ils

⁷²⁸ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE et J. CHEVE, Préparation et titrage d'un sérum antigrippal, Résumé, Académie de médecine, 1 avril 1941, *Archives de l'IP*, DUJ.D1. La souche utilisée pour la préparation du sérum était dénommée DC0 (D pour Dujarric et C pour Chevé).

⁷²⁹ Les essais d'immunisation contre la grippe ont été répétés jusqu'à la pandémie de 1957, dont toute tentative de protection par un sérum a été abandonnée par l'utilisation d'un vaccin. "Deux fois par semaine - C. Hannoun - inoculait les chevaux dans les écuries proches de l'IP. Il n'y a pas eu un intérêt de continuer avec les essais qui montraient des bons résultats ». CLAUDE HANNOUN, communication personnelle, 17 mars 2011.

⁷³⁰ C. HANNOUN. *La grippe, ennemie intime, Itinéraire d'un virologue, De la grippe espagnole aux gripes aviaires et porcine*. Paris, Balland, 2009, p. 111.

⁷³¹ Sur l'histoire de la technique de l'ovoculture voir: Bresalier M., "Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization's Influenza Programme through the Developing Chick Egg, 1947-1957", Conférence internationale Drugs, Standards and the practices of globalization, ESF Program DRUGS, CERMES3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

⁷³² W. I. Beveridge, F. M. Burnet, *Cultivation of Viruses and Rickettsia in the Chicken Embryo*, Special Series Report, N° 256, MRC, London, 1946.

⁷³³ W. BEVERIDGE et F. BURNET. *La culture des virus et des rickettsies dans l'embryon de poulet*. Collection de l'Institut Pasteur, Editions médicales Flammarion, traduit par G. Cateigne, 1950.

utilisèrent deux souches isolées par les américains (PR8 et B Lee), et envoyées par le laboratoire de Andrewes⁷³⁴.

Au cours de l'épidémie de l'hiver de 1948-1949, Cateigne et ses collaborateurs isolèrent la première souche grippale en France, utilisant la méthode de l'embryon de poulet, appelée D-48 en honneur à Dujarric⁷³⁵. Les prélèvements utilisés pour l'isolation du virus provenaient des malades appartenant au personnel de l'IP et à leurs familles ou à des patients traités par les médecins en contact avec le Laboratoire de la grippe. Hannoun et Panthier poursuivirent la recherche en inoculant la souche D-48 à deux jeunes singes (cercopithèques) chez lesquels la maladie se présente d'une manière comparable à celle de la grippe foudroyante du nourrisson, avec des résultats positifs.⁷³⁶

En 1949, une fois que la technique de culture des virus dans les œufs pour l'isolation du virus fut maîtrisée, Cateigne, et ses collaborateurs, C. Hannoun et R. Panthier travaillèrent à mettre à point un vaccin utilisant la méthode, déjà employée par les américains, de multiplication des virus sur embryon de poulet. La méthode de production était complètement artisanale. Plusieurs mois de travail furent nécessaires pour obtenir un meilleur rendement du virus et un vaccin plus pur⁷³⁷.

Au début de 1951, en l'absence d'un laboratoire public en mesure de conduire la recherche sur les virus de la grippe, hors de l'IP, le Laboratoire de la grippe de l'IP fut désigné comme Centre national du programme de la grippe de l'OMS⁷³⁸. Dujarric annonça au Directeur de l'OMS, Brock Christholm, que le Laboratoire de la grippe disposait des conditions favorables

⁷³⁴ C. HANNOUN, *Ibid*, p. 117.

⁷³⁵ L'enthousiasme éveillé par l'isolement de la souche D-48 (isolée sur l'embryon de poulet) raconté par Hannoun, montre à quel point la souche DC-0 de Dujarric et de Chevé (isolée sur des furets) n'a pas été tenue en compte. Hannoun, *Ibid*, pp. 118-120.

⁷³⁶ R. PANTHIER, G. CATEIGNE et C. HANNOUN. Adaptation à l'œuf et à la souris d'un virus récemment isolé d'un cas de grippe. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, Vol. 143, pp. 72 R. PANTHIER, G. CATEIGNE et C. HANNOUN. Isolement d'une souche de virus grippal. Réaction de jeune singe à l'inoculation intra nasale de ce virus. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, Vol. 143, pp. 812.

⁷³⁷ C. HANNOUN, *Ibid*, p.116 et 120. Sur la méthode de production des premiers vaccins antigrippaux voir: pp. 146-148.

⁷³⁸ « Dujarric ne s'intéressait plus à la grippe. Mademoiselle Cateigne allait deux fois par semaine dans son service afin de lui raconter sur l'activité du laboratoire. Le Laboratoire de la grippe de l'IP a été désigné Centre national de la grippe de l'OMS parce que a ce moment il n'existait pas un laboratoire publique en mesure de conduire la recherche sur les virus en dehors de l'IP, ni une institution publique capable de faire des études épidémiologiques sur les épidémies grippales. (L'INSERM a été créé postérieurement). » CLAUDE HANNOUN, communication personnelle, 22 juillet 2011.

pour collaborer au programme de l'OMS⁷³⁹. L'IP reçut le document « Un Centre international de la grippe » contenant les termes de référence des centres nationaux, la description des techniques d'isolation, les modalités de partage ainsi que les objectifs du programme⁷⁴⁰. Les échanges informels sur la grippe entre le NIMR et l'IP, qui avaient commencé avant la guerre, furent institutionnalisés par la désignation du Laboratoire de la grippe de l'IP comme Centre national de l'OMS.

La reconstitution du contexte de développement du vaccin grippal à l'IP illustre comment la circulation des techniques de laboratoire et des souches virales du NIMR vers l'IP, avant et après la guerre, a permis à l'IP d'actualiser les connaissances et les techniques en virologie sur la grippe. A partir de 1951, avec la désignation du Laboratoire de la grippe de l'IP comme centre national de l'OMS, le partage des virus et des techniques continua dans le cadre du programme de la grippe de l'OMS. Aucune régulation par les autorités nationales ne fut appliquée au vaccin grippal, produit de manière expérimentale au laboratoire de la grippe, étant donné que le vaccin n'avait pas encore d'utilisation commerciale.

3.3.2 LE DEBUT DE L'INDUSTRIALISATION DU VACCIN GRIPPAL

La pandémie de grippe de 1957, première épidémie importante de grippe après la création du Laboratoire de la grippe à l'IP, requit un accroissement de la production des vaccins. Les installations du laboratoire à Paris ne permettaient pas de répondre à cette exigence de santé publique, qui impliquait l'amélioration des méthodes de fabrication pour les adapter à une production massive à l'annexe de l'IP de Laroche Beaulieu (Dordogne).

La pandémie fut détectée en France au mois de septembre 1957, atteignant le pic de mortalité au cours du mois d'octobre pour s'étendre jusqu'en février de 1958. Les informations épidémiologiques publiées par l'OMS, constituées à partir des données fournies par le réseau de surveillance de la grippe et les relevés épidémiologiques diffusés par le Ministère de la

⁷³⁹ « Depuis plusieurs années déjà, j'ai installé dans mon service une pièce utilisée exclusivement pour les recherches sur la grippe. Il y a six mois nous avons construit un nouveau laboratoire dans mon Service, composé de trois pièces avec salle d'ensemencement qui portera le nom de « Laboratoire de la Grippe » et qui sera consacré uniquement aux recherches concernant le virus de cette maladie. Je crois que nous sommes ainsi bien équipés pour poursuivre des recherches et que nous serons heureux de continuer à communiquer les résultats des travaux de ce laboratoire à l'OMS». R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, Sous-Directeur de l'IP, à B. CHRISTHOLM, Directeur General de l'OMS, 19 février 1951, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁷⁴⁰ Nations Unies, OMS, Commission Intérimaire, Un Centre international de la grippe, WHO.IC/197, 28 juin 1948, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

santé permettent de suivre l'expansion de la pandémie. La maladie se manifesta en France de la même manière qu'à l'étranger, comme une infection plutôt bénigne mais qui se répandait facilement⁷⁴¹. A cette date, en l'absence de normes sur la production du vaccin grippal, le programme de l'OMS était limité à fournir la souche pour la préparation du vaccin aux pays, très peu nombreux, qui étaient en mesure de produire le vaccin. La quantité d'antigène à introduire dans les vaccins relevait de la décision des industriels, faute d'études pour déterminer un titre spécifique.

Le laboratoire de la grippe de l'IP collabora activement avec les médecins dans le diagnostic de la maladie. A cette date, les hôpitaux ne disposaient pas des laboratoires spécialisés en virologie et les médecins qui voulaient confirmer les cas de grippe devaient s'adresser au laboratoire de l'IP⁷⁴². Plus de cent souches furent isolées et des milliers de sérologies pratiquées. Comme le laboratoire n'était pas en mesure de répondre à la grande demande d'examen de laboratoire, il fut nécessaire de préparer des antigènes pour le diagnostic (fixation du complément) et de les mettre à disposition d'autres laboratoires⁷⁴³.

Dès le début de l'épidémie, Dujarric avait affirmé que la vaccination ne pouvait pas constituer un moyen social de prophylaxie de la grippe. La préparation en avance des stocks de vaccin n'était pas possible en raison de la variabilité du virus. Un vaccin effectif devait être préparé avec la souche qui produisait l'épidémie⁷⁴⁴. L'IP annonçait une production limitée en quantité de vaccin qui serait distribué exclusivement aux médecins, au personnel soignant et aux personnes utiles à la vie publique. La vaccination de toute la population était impossible en raison des difficultés techniques et du temps demandé par la méthode de production par ovoculture⁷⁴⁵.

⁷⁴¹ « Par l'intermédiaire de l'OMS tous les renseignements épidémiologiques étaient régulièrement centralisés et diffusés par un bulletin radiophonique journalier passé sur l'antenne de Genève-Prangin et par le *Relevé Épidémiologique hebdomadaire* publié avec une régularité exemplaire à la fin de chaque semaine. Tout au long de l'épidémie de 1957, ces bulletins permirent de suivre en détail la propagation générale du virus d'Est en Ouest. » M. MELNOTTE, Données actuelles sur la grippe – Les enseignements de la pandémie de 1957-58, Société de médecine publique et de génie sanitaire, XXVIIIème Congrès d'hygiène, Paris, Institut Pasteur, 27 et 28 octobre 1958, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁴² MONIQUE THIBON, Communication personnelle, 27 octobre 2011.

⁷⁴³ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, Note sur le vaccin antigrippal, [sd], *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁴⁴ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, Vaccin antigrippal, [sd], *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁴⁵ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE. Quelques réflexions sur l'épidémie actuelle de grippe, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1957, Extrait des n° 26 et 27, p. 570.

En septembre, la Secrétariat d'Etat à la santé publique et à la population diffusa deux sortes d'informations destinées à deux groupes différents de population. Une circulaire du secrétaire d'Etat à la santé publique et à la population aux préfets et aux directeurs départementaux de santé affirmait que la vaccination était la seule mesure efficace de protection individuelle⁷⁴⁶. Cette circulaire indiquait que l'IP de Paris avait mis au point un vaccin dont la fabrication était en cours. Cependant, le Conseil général d'hygiène de France avait déjà rejeté l'idée d'une vaccination massive de la population. Les vaccins disponibles seraient réservés à la vaccination des groupes prioritaires constitués par les personnes le plus exposées, notamment les médecins et le personnel hospitalier ou pour les personnes les plus vulnérables comme les femmes enceintes.

L'IP s'engagea dans la production massive du vaccin pandémique. La méthode de production était artisanale, l'inoculation des œufs et la récolte du liquide allantoïque se faisant manuellement. Comme la superficie réduite du laboratoire de Paris ne permettait qu'une production en quantités limitées, l'annexe de Laroche Beaulieu en Dordogne fut aussi affectée à la production du vaccin grippal. Par manque d'espace à Paris, le local réservé au cours de bactériologie clinique fut dévolu à la production des vaccins et le cours dut être annulé⁷⁴⁷. L'IP fit des investissements importants en vue de constituer deux équipes de production. Il fut nécessaire d'installer des salles d'inoculation aseptisées, de les doter de matériel et d'y mettre davantage de personnel technique⁷⁴⁸. En l'absence de commandes et d'un subside du gouvernement, l'Institut Pasteur dut assumer seul les coûts de la production des vaccins⁷⁴⁹. A Paris, le personnel du laboratoire travailla pendant environ trois mois, à temps complet, y compris les weekends, pour produire le maximum de vaccins⁷⁵⁰.

Avant d'être distribué, le vaccin devait être soumis au contrôle des autorités françaises. La loi des sérums et des vaccins de 1934 et le décret réglementaire de 1936 exigeaient comme condition pour la distribution de ces produits l'autorisation préalable du gouvernement, obtenue après avis de l'Académie de Médecine et du Conseil supérieur d'hygiène publique.

⁷⁴⁶ Le secrétaire d'Etat à la santé publique et à la population, aux préfets et aux directeurs départementaux de santé, Circulaire du secrétaire d'Etat, prophylaxie de la grippe, 11 septembre 1957, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁴⁷ Suppression du cours de bactériologie : local utilisé pour la préparation du vaccin antigrippe, 2 septembre 1957, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁴⁸ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE, Note sur le vaccin antigrippal [sd], *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁴⁹ Grippe, vaccin et bons sens. *Le Monde*, 27 octobre 1957, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁵⁰ « Les techniciens du laboratoire n'ont pas été payés pour les heures de travail supplémentaire, mais ils considéraient que la production de vaccin était avant tout un service public. » MONIQUE THIBON, Communication personnelle, 27 octobre 2011.

Cet avis était basé sur l'inspection menée par une commission chargée de vérifier « leur origine, leur provenance, leur appellation, leur fabrication, les moyens de leur identification et leur teneur en substances utiles »⁷⁵¹. En 1941, une nouvelle loi, précisant les règles pour la fabrication des produits pharmaceutiques, exigea un visa du secrétaire d'Etat à la famille et à la santé, sur la proposition du comité technique des spécialités, comme condition de mise sur le marché des médicaments. Néanmoins, cette loi ne fut pas immédiatement appliquée aux produits biologiques. En 1953, une nouvelle législation soumit les sérums et les vaccins à l'obtention du visa, comme les autres spécialités pharmaceutiques, supprimant ainsi la compétence du Conseil national d'hygiène publique et de l'Académie de médecine dans le contrôle des produits biologiques⁷⁵².

L'IP qui avait jadis fixé les standards de ses propres produits commença à être contrôlé par des normes établies par les institutions de contrôle de médicaments l'État⁷⁵³. En outre, l'IP qui avait fait partie des institutions de régulation des produits biologiques passa d'une institution de contrôle à une institution contrôlée. En effet, en 1941, Jacques Tréfouël, directeur de l'IP, avait appartenu et même présidé pendant presque vingt ans, à la Section des laboratoires, sérums et vaccins du Conseil national d'hygiène publique. Cette position

⁷⁵¹ Loi du 14 juin 1934 sur les Sérums thérapeutiques et divers produits d'origine organique. *Journal Officiel de la République Française*, 22 juin 1934, p. 6178. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, Direction de l'Hygiène et de l'assistance, Règlementation relative aux sérums thérapeutiques et divers produits d'origine organique, Melun, imprimerie administrative, 1938. Arrêté pris en application de l'article 7 du décret du 26 août 1936. *Journal Officiel*, 22 juin 1937. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE. Direction de l'Hygiène et de l'assistance, Règlementation relative aux sérums thérapeutiques et divers produits d'origine organique, Melun, imprimerie administrative, 1938. Un décret de 1940 a demandé de renforcer le contrôle existant en faisant connaître de façon précise les personnes se livrant aux opérations. Décret relatif au contrôle des sérums et vaccins. *Journal Officiel de la République française*, 29 mai 1940, pp. 3934-3935.

⁷⁵² L'IP et le Conseil supérieur d'hygiène ont envoyé une lettre protestant contre cette nouvelle disposition. D'une part, les contradicteurs n'acceptaient pas que les vaccins et les sérums reçoivent le même traitement que les spécialités pharmaceutiques en raison de leur activité biologique qui demandait des méthodes de contrôle plus vigoureux. D'autre part, le directeur de l'IP, Tréfouël, considérait que l'autorité des personnes chargées de l'autorisation était de grande importance et que par conséquent il serait regrettable que l'Académie de médecine, comme le Conseil supérieur d'hygiène publique de France fut dessaisi de sa mission de contrôle sur les sérums et vaccins. Malgré cette lettre la commission de la sante a accepté la loi. la Voir : Débats parlementaires, Conseil de la République, Contrôle des sérums et vaccins. *Journal Officiel*, Séance du 24 juillet 1953, pp. 1520-1521.

⁷⁵³ Sur la standardisation du BCG à l'IP voir : C. BONAHE. Packaging BCG: Standardizing and Anti-Tuberculosis Vaccine in Interwar Europe. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 279-310. Bonah affirme que comme dans le cas du sérum antidiphthérique, les standards du BCG ont été établis de manière autonome, sans l'interférence de l'état et avec l'approbation de l'Académie de médecine et du Comité consultatif de santé publique. Sur les similitudes et les différences concernant la production, le procès de stabilisation et à la mise sur le marché de l'antitoxine diphthérique en France et en Allemagne voir: V. HESS. The Administrative Stabilization of Vaccines: Regulating the Diphtheria Antitoxin in France and Germany 1894-1900, *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 201-227.

l'autorisait à se présenter dans tout laboratoire préparant des sérums et des vaccins à des fins d'enquête ou d'expertise⁷⁵⁴.

La Commission de la grippe, dépendant du Secrétariat d'Etat à la santé publique et à la population, fut chargée du contrôle du vaccin produit à l'IP lors de la pandémie grippale de 1957. Elle nomma deux experts, (un épidémiologiste, M. Melnotte et un virologue R. Sohier) pour réaliser les essais nécessaires pour obtenir le visa du vaccin grippal. L'IP dut fournir 500 ampoules de vaccin à chaque expert pour réaliser des essais. R. Sohier fut aussi chargé des contrôles sérologiques des populations vaccinées⁷⁵⁵.

Malgré les efforts entrepris pour produire des vaccins en grande quantité, le programme de vaccination ne fut pas rempli comme prévu. D'une part, l'épidémie ayant pris fin très rapidement, personne ne voulait se faire vacciner à partir de novembre ; d'autre part, les médecins qui avaient accueilli si favorablement la vaccination contre la poliomyélite n'avaient guère montré d'intérêt pour le vaccin grippal⁷⁵⁶. « L'annexe de Laroche Beaulieu fabriquait, dès la fin du mois d'octobre, à la cadence d'environ 100.000 doses par mois. Mais la poussée épidémique ayant été très fugace, peu de personnes ont jugé bon de se faire vacciner à partir du mois de novembre. Malgré cela, nous avons continué à préparer du vaccin jusqu'au mois de février. »⁷⁵⁷. Comme l'IP avait environ 60.000 doses en réserve, la production du vaccin fut arrêtée en février 1958⁷⁵⁸.

L'étude de la production du vaccin lors de la pandémie grippale de 1957 illustre la circulation des souches virales entre le Centre mondial de la grippe de Londres et le Laboratoire de la grippe de l'IP. En revanche, la régulation de la production du vaccin ne faisait pas encore l'objet de normes de l'OMS et de cette manière ne relevait que des autorités françaises. La production et la distribution du vaccin grippe étaient régulées, d'une part, par la mise en pratique des conditions prévues par la loi de 1941 sur la mise sur le marché des médicaments

⁷⁵⁴ Le Secrétaire d'Etat et par autorisation le Secrétaire General, Secrétariat d'Etat à la famille et à la Santé, Direction de Santé, 20 novembre 1941, *Archives de l'OMS*, DIR.TRE.SAN/4.

⁷⁵⁵ Chef du service central de la pharmacie, Secrétariat d'Etat à la Santé Publique et à la Population à P. TREFOUËL, directeur IP, 4 octobre 1957, *Archives de l'IP*, DUJ.D1. Ce document ne spécifié pas quels sont les essais réalisés pour les deux experts.

⁷⁵⁶ M. MELNOTTE, Données actuelles sur la grippe – Les enseignements de la pandémie de 1957-58, Société de médecine publique et de génie sanitaire, XXVIIIème Congrès d'hygiène, Paris, Institut Pasteur, 27 et 28 octobre 1958, *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

⁷⁵⁷ G. CATEIGNE, Chef de laboratoire du CNG, IP, à A. PAYNE, Chef de la Section des maladies Endémo épidémiques, OMS, Rapport sur la pandémie de grippe de 1957, 30 juin 1958, *Archives de l'OMS*, I2/418/12.

⁷⁵⁸ R. DUJARRIC DE LA RIVIERE à J. TREFOUËL, 1958 [sd], *Archives de l'IP*, DUJ.D1.

(régulation administrative), et de l'autre, par l'avis des médecins (régulation par la profession) qui se montrèrent réticents à accepter le vaccin. Au cours des années suivantes, l'attitude négative des médecins envers le vaccin grippal ne changea pas. En outre, l'IP qui avait participé à la régulation des produits biologiques et qui avait même fixé les standards des produits biologiques, changeant de statut, les produits qu'il fabriquait furent contrôlés par des institutions régulant la santé publique.

Au cours des années suivant la pandémie de 1957, la fabrication du vaccin grippal ne subit de variations ni dans la formule ni dans la technologie de production. Les anciennes méthodes artisanales de fabrication continuèrent à être employées pour la production de quantités limitées d'un vaccin pour un marché également réduit. Le vaccin contre la grippe n'était pas considéré comme une priorité de santé publique. En effet, le vaccin ne faisait l'objet ni de campagnes de vaccination annuelles ni du remboursement par la Sécurité sociale⁷⁵⁹. Jusqu'à 1968, l'Institut Pasteur fut le seul producteur du vaccin grippal en France.

En 1968, l'IP décida de relancer la production et la commercialisation de ses produits et du vaccin grippal en particulier, en réponse à la crise financière qu'il traversait⁷⁶⁰ et pour affronter l'entrée imminente d'autres fabricants de ce vaccin sur le marché. En effet, le laboratoire Mérieux avait installé récemment des laboratoires de production plus modernes grâce aux gains réalisés par la vente du vaccin antipoliomyélitique inactivé et avait décidé de produire le vaccin grippe à partir de l'année suivante⁷⁶¹.

En 1968, une nouvelle mutation du virus de la grippe, isolée au mois de juillet à Hong Kong, fut responsable d'une pandémie qui se répandit très rapidement dans le monde. Cette épidémie, qui entraîna le plus grand nombre de victimes aux Etats-Unis, se présenta sous une

⁷⁵⁹ Le vaccin grippal n'a été remboursé par la Sécurité sociale qu'à partir de 1985 et seulement pour les personnes âgées de 75 ans et plus. La décision a été prise après une campagne de vaccination gratuite, sur trois ans, organisée par la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés et la Fédération nationale de la mutualité française, associées au sein de PREMUTAM. D. COUDREAU, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, aux directeurs des Caisses Primaires d'Assurance Maladie, Circulaire, 12 juillet 1985.

⁷⁶⁰ Une crise financière, qui s'est amplifiée au début des années 1960, est à l'origine de la réforme des statuts de l'IP. Les nouveaux statuts, approuvés en 1967, ont redéfini les moyens que l'IP pouvait employer pour atteindre ses fins et ont donné une légitimité à la production et à la distribution des produits développés ou mis au point dans ses laboratoires. République Française, MINISTERE DE L'INTERIEUR, Décret du 24 février 1967, approuvant des modifications aux Statuts de la Fondation dite « IP », 24 février 1967, *Archives de l'IP*, MER.DIR/1.

⁷⁶¹ Rapport sur le Centre d'Application, juin 1967, *Archives de l'IP*, DIR.MER/2.

forme modérée en France⁷⁶². L'Institut Pasteur avait produit un vaccin trivalent, contenant la souche de la grippe de Hong Kong, (en plus de l'ancienne souche A2 et de la APR-8 utilisée pour améliorer le rendement du virus dans la culture sur les œufs). Les premières doses de ce vaccin furent livrées au cours de la deuxième quinzaine de décembre⁷⁶³. Le distributeur des produits de l'IP n'avait pris que des petites commandes qui étaient renouvelées en fonction de la vente du vaccin⁷⁶⁴.

L'entrée de Mérieux sur le marché obligea Pasteur à effectuer des changements importants dans la fabrication du vaccin grippe. La production de l'ancien vaccin fut arrêtée en vue de produire un nouveau vaccin plus riche en antigènes. L'IP dut ajouter aux deux souches de type A (Hong-Kong et PR-8) une troisième souche de type B parce que Mérieux avait déjà introduite. En outre, le vaccin de Pasteur ne devait pas être mis en ampoules mais en seringues, comme celui de la concurrence. Même le prix du vaccin de l'IP fut aligné sur celui de Mérieux.

L'IP dut demander au directeur Laboratoire national de santé publique (LNS), Robert Netter, chargé de contrôler les vaccins viraux, de modifier la composition du vaccin grippe dans le dossier d'obtention du visa. Les conditions de la régulation de la mise sur le marché des vaccins avaient entre-temps été durcies par l'ordonnance de 1959, modifiée en 1967⁷⁶⁵. Netter exigeait une rénovation complète du dossier du vaccin grippal de Pasteur (dossier de

⁷⁶² Pour cette première vague, la sévérité de la maladie a été modérée et l'incidence est restée relativement basse. R. SOHIER et M. HENRY-AYMARD. Epidemiological Data on Hong Kong Influenza in France. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969 Vol. 41, N. 3- 4-5, pp. 402-404.

⁷⁶³ L'IP avait envisagée de distribuer 50.000 en décembre 1968, 25.000 à la fin janvier 1969 et 40.000 en février. Le laboratoire LRB ne faisait que des commandes de 5 000 doses au fur et à mesure des besoins. N. DASSAS, Directeur General Adjoint, LRB, au Dr. MERCIER, 12 novembre 1968, *Archives de l'IP*, MER.DIR/11.

⁷⁶⁴ LRB compte rendu de la réunion au laboratoire le 8 janvier 1969, *Archives de l'IP*, DIR.MER/11. Entre 1968 et 1972 l'IP a signé un contrat de distribution de ses produits avec le Laboratoire Roger Bellon afin d'améliorer la commercialisation de ses produits. Entre temps, l'IP a travaillé dans l'organisation d'un département de distribution commerciale.

⁷⁶⁵ Les conditions d'obtention du visa avaient été modifiées par la loi de 1959. En outre que la vérification de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique, la nouvelle loi a ajouté la vérification de la conformité à la formule annoncée. Le fabricant lui-même était responsable d'évaluer ces conditions par essais menés par des experts qu'il était libre de choisir sur une liste d'experts agréés. Cette nouvelle loi exigeait en plus la vérification de méthode de fabrication et de procédés de contrôle. Ordonnance N° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique, *Journal Officiel*, 8 février 1959, pp. 1756-1759. En 1967, le visa avait été remplacé par l'AMM (autorisation de mise sur le marché) mais les conditions d'obtention étaient similaires à celles du visa (vérification de l'innocuité, de l'intérêt thérapeutique, de l'analyse quantitative et qualitative, de la méthode de fabrication et des procédés de contrôle). Ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967 modifiant certaines dispositions du livre V du code de la santé publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une Communauté économique européenne, *Journal Officiel*, 28 septembre 1967, pp. 9553-9554.

fabrication, expertise analytique, expertise toxicologique, expertise clinique). Le visa du vaccin grippal de l'IP était très ancien puisqu'il avait été obtenu en 1957. Netter avait demandé 8 mois auparavant sa modification⁷⁶⁶. L'entrée de la France dans le Marché Commun imposa la rénovation du visa de tous les produits pharmaceutiques afin de pouvoir les exporter⁷⁶⁷. L'IP dut entreprendre la mise à jour de 85 dossiers⁷⁶⁸. Dans le cas du vaccin grippal, à l'examen des conditions pour l'AMM réalisé par le LNS de Paris, s'ajouta le contrôle technique effectué par Rogier Sohier, directeur du Laboratoire des Actions de santé de Lyon, qui était plus strict que le LNS⁷⁶⁹.

L'obtention de l'AMM prévoyait un contrôle d'activité sur le vaccin terminé. A cette fin, l'IP devait mettre au point le contrôle d'activité sur la souris, mais le Centre d'application de l'IP (division administrative récemment créée pour améliorer la fabrication des produits de l'IP et séparer les activités de la production de celles de la recherche fondamentale) ne disposait pas encore d'un laboratoire de contrôle et du personnel nécessaire. Des moyens suffisants furent accordés au laboratoire de contrôle pour mettre au point le titrage sur le produit fini⁷⁷⁰.

Le contrôle technique du vaccin grippal, et d'autres vaccins viraux, ne fut mis en place qu'une fois que le LNS put compter sur la collaboration d'un expert en virologie. En 1962, Netter avait désigné Roger Sohier, directeur du Laboratoire des Actions de santé de la faculté de médecine de Lyon, comme Directeur technique du LNS⁷⁷¹. A partir de 1963, le laboratoire de Sohier commença à jouer un double rôle, d'une part il collaborait avec le LNS dans le contrôle technique des vaccins viraux et d'autre part, il est devenu le Centre national de la grippe (Sud) de l'OMS, deuxième de la France, au même titre que l'IP qui devint centre

⁷⁶⁶ R. NETTER, Directeur de la section de virologie, Laboratoire National de la Santé Publique, Ministère des Affaires Sociales, 5 juin 1969, *Archives de l'IP*, DIR.MER/5.

⁷⁶⁷ Depuis 1959, l'IP avait participé, dans le cadre du Traité de Rome, au Groupe International des Industries Pharmaceutiques (sous-commission pour l'harmonisation des législations particulières aux sérums et vaccins) qui a travaillé à l'harmonisation de la législation des 6 pays du Marché Commun. S. Couderc, Président directeur général LRB à M. TREFOUËL, Directeur IP, 13 novembre 1959, *Archives de l'IP*, MER.DIR/11.

⁷⁶⁸ B. BEAS, Directeur Centre d'Application, à P. MERCIER, 9 juin 1969, *Archives de l'IP*, DIR.MER/5.

⁷⁶⁹ Le Laboratoire national de santé publique (LNS) a été mis en place en 1955. Décret du 20 mai 1955, Annexe 3800 (Organisation du Laboratoire national de la santé publique), *Journal Officiel* : Documents parlementaires, 17 janvier 1957, pp. 1247-1253. Néanmoins, le contrôle technique des vaccins viraux n'a été assuré qu'à partir de 1962 quand le virologiste Rogier Sohier, a été nommé Directeur technique de la Section de Virologie du Laboratoire National de Santé Publique.

⁷⁷⁰ Dès 1969, des crédits d'équipement ont été approuvés par le Conseil d'administration de l'IP pour la construction de une animalerie aux services de Contrôle et de Recherche et développement. Centre d'application de l'IP, Compte rendu de la réunion d'exploitation, 17 et 24 juin 1969, *Archives de l'IP*, DIR.MER/3.

⁷⁷¹ Le Directeur EURO-OMS au Directeur ADG-OMS, Tableau d'experts des maladies à virus, 16 février 1962, *Archives de l'OMS*, V 5/136/1.

Nord⁷⁷². Au cours des années suivantes, tandis que la présence de l'IP aux réunions et aux panels d'experts sur la grippe à l'OMS déclinait, la participation de Lyon se faisait plus importante⁷⁷³. En 1966, Sohier, qui était aussi directeur du Centre régional de référence de l'OMS pour les Entérovirus, collabora à la première déclaration de l'OMS sur les normes sur des vaccins contre la grippe inactivés (standardisation biologique)⁷⁷⁴. Sohier faisait partie d'une étude coopérative avec les deux Centres internationaux du programme de la grippe de l'OMS, afin de comparer les résultats obtenus dans différents laboratoires lors de la pandémie de grippe de Hong Kong⁷⁷⁵. Sohier a également participé à la consultation sur la nomenclature des virus de la grippe organisée par le secrétariat de l'OMS en 1970⁷⁷⁶.

Malgré l'absence des représentants de l'IP aux tableaux d'experts de l'OMS pour la grippe, le Laboratoire de la grippe collabora à l'étude internationale pour la standardisation du contenu d'hémagglutinine du vaccin grippal qui conduisit en 1967, à la première préparation internationale de référence d'hémagglutinine du virus grippal (type A) (standardisation biologique)⁷⁷⁷. Une fois Geneviève Cateigne à la retraite, en 1971, Claude Hannoun, alors directeur de l'Unité d'Ecologie virale, nouvellement créée, fut chargé de la recherche sur la grippe et de la direction du Centre National de la grippe (Nord)⁷⁷⁸. Hannoun, qui dirigeait déjà le Centre régional de référence l'OMS pour les Arbovirus, maintint une collaboration étroite avec l'OMS jusqu'à sa retraite en 1997, participant au développement des nouvelles techniques de production du vaccin grippal, à l'amélioration de la surveillance épidémiologique de la grippe et aux réunions avec les industriels pour la sélection des souches pour la composition du vaccin grippal.

⁷⁷² Ministère de la Santé Publique et de la Population, France, à M. G. CANDAU, Directeur General OMS, 2 janvier 1963, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁷⁷³ R. Dujarric avait pris la retraite et G. Cateigne qui a dirigé le Laboratoire de la grippe jusqu'à 1971 n'avait pas les compétences pour le travail en virologie. Voir le témoignage de Monique Thibon une de ces collaboratrices au laboratoire : « Elle n'avait qu'une licence en biologie et une pauvre formation scientifique, notamment en physiologie, mais pas en microbiologie. Pendant la guerre et en absence des hommes qui avaient parti, elle a été embauché par Dujarric comme assistante et puis il l'a nommé chef de laboratoire». MONIQUE THIBON, communication personnelle, 27 octobre, 2011.

⁷⁷⁴ WHO Memoranda, Statement on the preparation and use of inactivated influenza vaccines, 1966, pp. 775-777.

⁷⁷⁵ R. SOHIER et M. HENRY. Epidemiological Data on Hong Kong Influenza in France. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3- 4-5, pp. 402-404.

⁷⁷⁶ WHO, Report of a WHO Consultation on the Classification on Influenza Viruses: A revised system of nomenclature, Geneva 30 September- 2 October 1971.

⁷⁷⁷ P. KRAG et M. WEIS, Report on the International Assay of Influenza Virus Hemagglutinin, 1967, WHO/BS/67.888, 1967, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

⁷⁷⁸ C. COCKBURN, Le directeur de la Division des maladies à virus de l'OMS, coordinateur du programme de la grippe écrivait à E. Wollman, sous directeur de l'IP, pour manifester la conformité avec la collaboration de Hannoun dans la grippe. C. COCKBURN, Directeur de la Division de Virus OMS, à WOLLMAN, Sous-Directeur IP, 27 septembre 1971, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

Le début de la production industrielle du vaccin grippal à l'IP coïncida avec l'application d'une nouvelle législation qui durcissait les conditions d'obtention de la mise sur le marché des produits pharmaceutiques. Le vaccin grippal fut soumis aussi au contrôle technique pratiqué par le Laboratoire des actions de santé de Lyon. Ce nouveau contrôle renforça la régulation administrative résultant de l'application des nouvelles lois. L'IP du également faire face à la régulation industrielle, imposée par la concurrence de Mérieux, qui obligea à l'IP à modifier la composition et la présentation du vaccin.

3.3.3 LA PRODUCTION INDUSTRIELLE DU VACCIN GRIPPAL

En 1972, Jacques Monod récemment élu directeur de l'IP, voulait exploiter la capacité d'innovation et de production de l'institution afin d'accroître sa présence sur le marché local et sur les marchés étrangers et constituer ainsi une source de revenus plus importants. L'augmentation de la production, notamment du vaccin grippal, devait servir non seulement à réduire la crise financière de l'institution mais aussi à renforcer son image dans le monde.

La production massive du vaccin grippal dut affronter à divers obstacles⁷⁷⁹. Le vaccin produit par l'IP ne pouvait pas être titré en raison de l'adjuvant ajouté. Michel Barme, directeur de l'Unité de Vaccins viraux, nommé chef du produit, fut chargé d'introduire les modifications nécessaires afin de produire un meilleur vaccin en accord avec les législations internationale et nationale. Il fallait changer la méthode de production, mais les responsables de la production refusèrent initialement toute modification⁷⁸⁰. En outre, les installations de la Laroche Beaulieu n'étaient pas adaptées à la production à grande échelle demandée par J. Monod. Le Conseil d'administration de l'IP avait inauguré une nouvelle unité de production qui se révéla vite insuffisante. Cette installation travaillait toujours selon la même méthode artisanale de production, employée pour traiter 17.500 œufs par semaine, alors que Monod avait fixé l'objectif de 100.000 œufs par semaine⁷⁸¹.

⁷⁷⁹ L'IP produisait 2 ou 3 doses par œuf contrairement aux 2 ou 3 œufs par dose utilisés ailleurs. Cette différence s'expliquait par l'impossibilité de titrer le contenu antigénique du vaccin en raison de la présence de l'hydroxyde d'alumine, ajouté comme adjuvant. A cette date, il était bien démontré que les adjuvants minéraux n'étaient effectifs que pour les vaccins bactériens et non pour les vaccins viraux. MICHEL BARME, Communication personnelle, 8 juillet 2011.

⁷⁸⁰ M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, 1998, *Archives de l'IP*, BRM/1, p. 3.

⁷⁸¹ J. DE RUDDER à M. HARDY, Au sujet du MUTAGRIP, 21 janvier 1974, *Archives de l'IP*, BRM/7.

Pour la campagne suivante (1973-1974), Monod décida de produire le vaccin grippe avec la souche mutante A/Australia NT/30C/68 (connue comme la souche 30C) qui devait remplacer la souche X31 distribuée par l’OMS pour la fabrication saisonnière du vaccin grippal. La souche mutante ou « prospective » était censée être en avance par rapport aux mutations du virus dans la nature⁷⁸². De cette manière, le vaccin produit avec les souches prospectives serait utilisable pendant un grand nombre d’années, jusqu’au prochain glissement antigénique (mutation mineure). Il n’y avait cependant aucune certitude que la souche produite par la méthode de pression immunologique en laboratoire, soit équivalente à la souche résultant des mutations dans la nature. Les souches mutantes avaient été développées par S. Fazekas de Saint Groth, travaillant en Australie⁷⁸³. L’IP signa un contrat avec Fazekas afin de régulariser le versement de 200.000 francs en contrepartie de l’utilisation de son invention⁷⁸⁴.

L’absence des essais cliniques et de toute expérience avec ce type de souches ne permettait pas à ce moment-là d’avancer des arguments en faveur ou en défaveur du vaccin prospectif. La décision de Monod n’avait pas été prise en tant que scientifique, mais en tant que directeur de l’IP contraint de dénouer une crise économique mettant l’institution en péril. Monod voulait résoudre les problèmes de l’IP avec la vente du MUTAGRIP⁷⁸⁵. Le nouveau vaccin a été défini comme le vaccin « Locomotif » des produits de l’IP, sur les marchés étrangers et nationaux face à la concurrence de Mérieux⁷⁸⁶.

L’IP, initialement, n’avait pas rencontré d’opposition des autorités françaises de régulation pour l’utilisation des souches mutantes pour la production du vaccin, en dépit des doutes de l’OMS. Geoffrey Schild, alors directeur du Centre de la grippe de Londres, avait demandé à Hannoun un échantillon des souches mutantes afin de les examiner⁷⁸⁷. C. Hannoun, chargé de la recherche sur les souches mutantes, ne voulait pas envoyer les souches à Londres avant de

⁷⁸² « Le virus de la grippe change, nous avons compris comment il change, nous avons trouvé le remède car nous sommes en avance sur le changement ». IP, Annexe de Garches, Compte rendu de la réunion d’exploitation, vaccin antigrippal 1972, 2 février 1972, *Archives de l’IP*, BRM/2.

⁷⁸³ Fazekas avait présentée sa recherche lors de la conférence sur la pandémie de 1968 organisée par le centre collaborateur du CDC d’Atlanta et l’OMS. S. FAZEKAS DE SAINT GROTH. New criteria for the selection of influenza vaccine strains. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 651-657.

⁷⁸⁴ PH. ROTTER à Mlle. NOURY, Contrat Fazekas, 3 janvier 1974, *Archives de l’IP*, MON.DIR/4.

⁷⁸⁵ “Dr Monod, who initiated and stimulated this project, hopes that our results will help our Institute to solve some of its problems”. C. HANNOUN IP à G. SCHILD, National Institute for Medical Research, Mill Hill, UK, 10 janvier 1973, *Archives de l’IP*, HAN/30.

⁷⁸⁶ L’IP veut utiliser le MUTAGRIPPE comme produit « locomotive » de ses autres vaccins sur les marchés étrangers. Visite de J. R. CHABRE et de H. GUERINET, Merck Sharp & Dohme France, à Monsieur le professeur MONOD, 19 septembre 1973, *Archives de l’IP*, MON.DIR/6.

⁷⁸⁷ G. SCHILD, WIC, National Institute for Medical Research, à C. Hannoun, 2 janvier 1973, *Archives de l’IP*, HAN/30.

recevoir les résultats des essais cliniques⁷⁸⁸. Toutefois, Schild souhaitait que les essais cliniques soient faits en Angleterre⁷⁸⁹. Il envoya même à l'IP les protocoles pour les essais cliniques concernant le vaccin préparé avec la souche 30C⁷⁹⁰.

En 1973, R. Sohier (suivant les expériences réalisées par Schild) montra que la neuraminidase, (un des deux antigènes de surface du virus de la grippe) de la souche mutante 30C ne correspondait pas à celle de la souche en circulation A/England/42/72, mais qu'elle était identique à celle d'une souche antérieure, la souche A/Hong Kong/1/68⁷⁹¹. Cette annonce n'eut pas de conséquences immédiates sur le vaccin de l'IP. Également en 1973, le rapport d'une réunion des directeurs des Centres de référence de l'OMS pour les maladies respiratoires à Londres, soulignait l'intérêt porté aux études de S. Fazekas et C. Hannoun sur l'anticipation des mutations du virus grippal. Néanmoins, les experts montraient des doutes pour l'utilisation de la souche mutante 30C dans la production des vaccins. Seulement la réalisation d'essais cliniques au cours des années suivantes pourrait démontrer si un vaccin préparé avec cette souche protégeait des variations résultant des mutations naturelles. Les experts recommandaient la recombinaison de la souche 30C avec celle de la souche en circulation afin d'améliorer la protection du vaccin en raison des problèmes survenus avec la neuraminidase⁷⁹².

Même si à cette date l'OMS avait déjà officialisé les recommandations annuelles sur les souches pour la production du vaccin grippal, les autorités de contrôle françaises avaient laissé aux industriels la liberté de composer leur propre formule, à condition d'utiliser le même type de souche que celui indiqué par l'OMS⁷⁹³. Cette flexibilité aida au lancement du MUTAGRIP. L'AMM fut accordée une fois que l'IP eut résolu le problème avec le titre antigénique du vaccin qui devait coïncider avec la mesure en Unités Internationales (UI) demandées par l'OMS. Initialement, le titre du vaccin était inférieur à celui qui était annoncé

⁷⁸⁸ C. HANNOUN, IP, à G. SCHILD, National Institute for Medical Research, 10 janvier 1973, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁷⁸⁹ G. SCHILD, World Influenza Centre, National Institute for Medical Research, Mill Hill, à C. HANNOUN, 7 février 1973, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁷⁹⁰ G. SCHILD, World Influenza Centre, à C. HANNOUN, IP, 19 juillet 1974, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁷⁹¹ R. SOHIER, Laboratoire des actions de santé, à M. Barme, IP, 26 février 1973, *Archives de l'IP*, BRM/5.

⁷⁹² WHO. Meeting of Directors of WHO Respiratory virus and Enteroviruses Reference Centres. WHO VIR/73.9, Ciba Foundation, London, 16-19 avril 1973, p. 26. M. BARME, Addition à l'histoire du MUTAGRIP, Communication personnelle du 8 décembre 2011.

⁷⁹³ Réunion spéciale sur la grippe, 24 février 1972, *Archives de l'IP*, HAN/30.

dans le dossier (900 UI)⁷⁹⁴. A la demande de l'IP, le laboratoire de Lyon envoya deux ampoules de la préparation de référence nationale établie par rapport à la référence internationale (OMS)⁷⁹⁵.

La production de grandes quantités du vaccin impliquait de passer du traitement de 100.000 œufs à 200.000. L'accroissement de la capacité de production dépendait du pouvoir de croissance des souches utilisées ainsi que de la capacité des installations de production. Les machines à inoculer et à récolter, achetées à la société américaine Richardson Merrell, ont marqué le début de la production industrielle (semi automatisation)⁷⁹⁶. Mais l'IP ne disposant pas d'un centre de fabrication, la production était éparpillée. En attendant l'achèvement de la construction des nouvelles installations à Louviers, le site de production de Laroche Beaulieu a été réaménagé. En l'absence d'une centrifugeuse zonale, le vaccin devait être purifié à l'annexe de Garches. A l'arrivée à Garches, le produit contenait beaucoup de bactéries qui devaient être tuées avant la centrifugation⁷⁹⁷. Puis le vaccin était transporté au Laboratoire Ronchèse (Nice) pour le conditionnement. La vibration causée par le transport entraînait la formation d'agrégats viraux, responsables de la perte apparente du titre des vaccins. Un traitement du vaccin par ultrasons résolut le problème des agrégats⁷⁹⁸.

La grande campagne publicitaire organisée pour le lancement du nouveau vaccin augmenta la demande du vaccin en France et à l'étranger⁷⁹⁹. Au début de la saison, les vaccins produits étaient insuffisants et seulement les pharmaciens de la région parisienne qui formaient une file d'attente à l'IP pouvaient être approvisionnés. Le Directeur du Service central de la pharmacie demanda de livrer la totalité aux grossistes pour qu'ils procèdent à un approvisionnement équitable des pharmaciens sur l'ensemble du pays⁸⁰⁰. Monod luttait pour résoudre les difficultés et augmenter la production. Il justifiait les difficultés en arguant du fait

⁷⁹⁴ R. SOHIER, Laboratoire des Actions de Santé, Section de Virologie, Lyon, à C. HANNOUN, Chef du Service de la Grippe, IP, 3 mars 1973, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁷⁹⁵ R. SOHIER, Ministère de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale, Laboratoire Actions de Santé, à C. Hannoun, 16 mars 1972, *Archives de l'IP*, BRM/2. Tandis que la Pharmacopée Européenne exigeait seulement 600, l'OMS avait augmenté le titre à 900 UI.

⁷⁹⁶ RICHARDSON MERRELL Inc., NY, à L'INSTITUT PASTEUR, 27 juillet 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/7.

⁷⁹⁷ Le transport se faisait dans une camionnette qui n'avait pas de réfrigération. Le liquide qu'arrivait à Garches contenait beaucoup des bactéries qui devaient être tuées avant la centrifugation. MICHEL BARME, Communication personnelle, 8 juillet 2011.

⁷⁹⁸ M. BARME, Note sur le transport du vaccin antigrippal, 29 octobre 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4.

⁷⁹⁹ En plus de la publicité grand public, l'IP a organisé des conférences pour informer au corps médical avant la sortie du vaccin et a fait des efforts pour promouvoir les séances de vaccination collective contre la grippe.

⁸⁰⁰ Ministère de la Santé Publique et la Sécurité Social, Service Central de la Pharmacie et des Médicaments, à B. BEAS IPP, 26 octobre 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4.

que l'IP était une institution en réorganisation⁸⁰¹. Comme la quantité de vaccins fabriqués par Pasteur ne permettait que de satisfaire le marché français, un accord fut conclu avec Richardson Merrell pour la fabrication de deux millions de doses de vaccin antigrippal afin de les réexporter. Compte tenu des difficultés de production, l'IPP sollicita l'autorisation du LNS pour distribuer une partie du vaccin importé pour le marché national⁸⁰².

Entre la fin de l'année 1972 et 1975, l'IP conduisit 18 essais cliniques concernant 2.500 sujets afin de démontrer l'efficacité du vaccin grippal. Les premières années les résultats étaient très favorables, les anticorps induits par la souche 30C protégeant bien contre les variantes en circulation⁸⁰³. En 1973, l'INSERM créa un groupe pour étudier les possibilités de la prévention de la grippe (les stratégies vaccinales, l'efficacité du vaccin et la surveillance épidémiologique), afin de préparer des propositions à faire au Ministère de la santé publique et de la sécurité sociale sur les mesures de prévention à adopter⁸⁰⁴. Le Ministère demanda à l'INSERM la mise au point d'un protocole d'enquête pour tester l'efficacité de deux vaccins antigrippaux, fabriqués par Mérieux et Pasteur⁸⁰⁵. Même si cette étude montra que les deux vaccins produits en France déclenchaient une bonne réponse immunitaire, le Ministère de la santé n'adopta pas des mesures immédiates en faveur de la vaccination contre la grippe comme moyen de prévention de cette maladie.

La vérification de l'efficacité par des essais cliniques ne fut demandée par la loi française qu'à partir de novembre 1976⁸⁰⁶. La réalisation, avant cette date, des essais cliniques pour montrer l'efficacité du vaccin grippe, répondait plutôt aux efforts des laboratoires pharmaceutiques pour commercialiser le vaccin. La vérification de l'efficacité du vaccin par des essais cliniques fut utilisée par Pasteur et par Mérieux, qui se disputaient le marché français du vaccin grippe, comme stratégie de commercialisation face aux médecins, lesquels

⁸⁰¹ J. MONOD à M. PIOT, Directeur des achats, Office Commercial Pharmaceutique, 17 octobre 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4

⁸⁰² J. MONOD au Directeur du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments, 7 novembre 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4.

⁸⁰³ M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, *Ibid.*, p. 12. Pour une information plus détaillée sur les essais cliniques conduits à l'IP voir les fonds de CLAUDE HANNOUN (HAN/30, HAN/31, HAN/32) et de MICHEL BARME (BRM/2, BRM/3, BRM/4, BRM/5) aux *Archives de l'IP*.

⁸⁰⁴ Group de travail sur le vaccin grippal, INSERM, projet de rapport, 26 janvier, 2 mars, 6 avril 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4.

⁸⁰⁵ Institut National de la Santé et la Recherche Médical, Etude comparée de deux vaccins antigrippaux par augmentation de taux d'anticorps observés, MUTAGRIP (Pasteur), VAXIGRIP (Mérieux), 1974, *Archives de l'IP*, BRM.3.

⁸⁰⁶ Arrêté du 16 septembre 1975. Protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments. *Journal Officiel de la République française*, 11 Janvier 1976, pp. 369-370.

montraient pas beaucoup d'intérêt pour le vaccin et face au public, qui devait prendre le vaccin à sa charge faute de remboursement par la Sécurité sociale.

La réalisation des essais cliniques répondait aussi aux exigences imposées par la vente des licences sur les nouvelles souches mutantes. L'IP déposa aussi un brevet d'invention en France revendiquant le procédé de production des souches mutantes⁸⁰⁷. L'IP a aussi déposé le brevet dans 47 pays où il estimait qu'un marché potentiel existait pour le vaccin grippal (sauf l'Italie et le Brésil, pays pour lesquels il n'était pas possible d'obtenir de brevets)⁸⁰⁸. Différentes sociétés pharmaceutiques américaines étaient intéressées à la souche mutante (Merck Sharp and Dome, Philips Roxane, Merrell National)⁸⁰⁹. L'IP a négocié une licence pour la fabrication et la vente du vaccin grippal, aux Etats-Unis, avec Merrell National⁸¹⁰. Cependant, afin d'obtenir l'autorisation de la FDA, il fallait que les essais cliniques apportent des résultats concluants sur l'efficacité du vaccin⁸¹¹. Au début de 1974, Monod, Fazekas et Barne se rendirent aux Etats-Unis afin de présenter les résultats des essais cliniques au Bureau of Biologics, mais la décision fut différée. G. Schild, qui était alors aux Etats-Unis, se réunit avec les représentants de Merrell National et les pastoriens et mit en évidence que la neuraminidase de la souche 30C ne correspondait pas à celle de la souche en circulation (A/Port Chalmers/73). Pasteur fut obligé de proposer une nouvelle formule pour le vaccin grippal, qui devait être composé de deux souches du type A : A/Port Chalmers/73 et la souche 30C. Schild accepta cette proposition⁸¹². Cet événement entraîna aussi des problèmes avec Merrell National qui avait déjà payé à l'IP la moitié de la somme convenue pour la licence de la souche mutante et de sa procédure⁸¹³.

⁸⁰⁷ Brevet d'invention, Souches nouvelles de virus susceptibles d'être utilisées comme vaccins et procédé pour isoler ces nouvelles souches, invention de Claude Hannoun, 21 juillet 1972, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁸⁰⁸ P. ROTTER, IP, Note à M. CHAMBON, IP, 16 mai 1973, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁸⁰⁹ D'autres institutions internationales montraient leur intérêt sur l'obtention d'une licence du vaccin prospectif. HOLGER, Statens Bakteriologiska Laboratorium, Lundbeck à J. MONOD, 2 février 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/6. J. BERARD, Directeur ANVAR à A. KOUZMINE, Vice président Licensingtorg, Moscow, 9 mars 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4. ANVAR Paris à Cantacuzino, Bucarest, Licence exclusive vaccin grippe Roumanie, 18 mai 1973, *Archives de l'IP*, MON.DIR/4.

⁸¹⁰ Richardson Merrell a payé US 500.000 en cash pour 2 ans royalties et devait payer la même quantité une fois que les autorités accordaient la licence. Cette somme a été partagée entre IP, ANVAR et SCSIRO Australie. J. MONOD à J. SHELTON, Secretary Industrial and Physical Sciences, CSIRO, Australie, [sd] (17 avril/6 juillet 1973] *Archives de l'IP*, MON.DIR/7.

⁸¹¹ La Division of Biologics Standards, avait été accusée d'avoir licencié des vaccins antigrippaux inefficaces. Le ministère de santé américain (US Department of health and Human Services) est devenu plus strict et exigeait des essais cliniques comme preuve de l'efficacité des vaccins. M. IRUNBERRY à M. MONOD, compte rendu de la visite de M. Musser, Philips Roxane, à Garches (28-30 mars 1972), 4 avril 1972, *Archives de l'IP*, HAN/30.

⁸¹² M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, p. 13.

⁸¹³ M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, p. 15.

L'OMS ajouta des arguments contre l'utilisation exclusive de la souche 30C. Un communiqué dirigé par C. Cockburn, coordinateur du programme de la grippe de l'OMS, à tous les centres nationaux du réseau grippe soulignait qu'en raison des mutations de deux antigènes (hémagglutinine et neuraminidase), la réactivité antigénique croisée entre la souche A/Hong Kong/1/68 et la nouvelle souche en circulation A/Port Chalmers/1/73 avait considérablement diminuée⁸¹⁴.

Au cours de la réunion au LNS avec les industriels pour le choix des souches dans le vaccin français, Michèle Aymard, qui avait remplacé Sohier à la direction du laboratoire de contrôle de Lyon et du Centre national de la grippe (Sud) de l'OMS, s'opposa à l'utilisation de la souche 30C. Aymard présenta les résultats des expériences que Schild avait conduites sur la neuraminidase de la souche 30C et ceux des essais cliniques récents (dont les moyennes géométriques des taux d'anticorps induits par la souche 30C étaient faibles)⁸¹⁵. Malgré l'opposition d'Aymard qui faisait écho aux preuves scientifiques contre la souche 30C présentées par Schild, l'IP insista sur la production du vaccin composé uniquement de la souche 30C. Les représentants du Ministère de la Santé dans cette réunion s'opposèrent à l'idée de Pasteur et annoncèrent que si l'IP persévérerait dans sa décision, ils feraient appel à un arbitrage du Ministère⁸¹⁶. Finalement, l'IP accepta d'ajouter à la souche 30C, la souche recommandée par l'OMS. En 1974, après une campagne que Monod considérait comme bien réussie du point de vue commercial, l'IP a été obligé de suspendre la production du vaccin grippal (préparé exclusivement avec la souche 30C) et de fabriquer un vaccin avec une nouvelle formule. L'OMS avait réussi à imposer son autorité au LNS et en conséquence à l'IP. Les pertes causées par l'abandon de la production du vaccin MUTAGRIP furent très importantes (ruptures des contrats d'approvisionnement en œufs, paiement partiel du personnel sans production, frais fixes courants)⁸¹⁷.

Le vaccin produit avec des souches mutantes posait aussi des problèmes pour l'exportation. L'Institut Paul Ehrlich, service fédéral pour la régulation des sérums et vaccins allemand, annonça à l'IP que les vaccins ne contenant pas les souches saisonnières recommandées par

⁸¹⁴ C. COCKBURN, Chief Medical Officer, Virus Diseases Unit, OMS, aux Centres Nationaux de la Grippe, 23 janvier 1974, *Archives de l'IP*, HAN/31.

⁸¹⁵ M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, p. 14.

⁸¹⁶ M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, p. 14

⁸¹⁷ IPP, Rapport du Directoire pour l'exercice 1974 au Conseil de surveillance, 7 avril 1975, *Archives de l'IP*, DIR.IPP/A1.

l'OMS (A/Chalmers/1/73 et B/Hong Kong/8/73) ne pourraient plus être mis sur le marché⁸¹⁸. En outre, l'Institut Paul Ehrlich exigeait de l'IP une analyse comparant la neuraminidase de la souche de l'IP et celle de la souche de l'OMS. La saison suivante, les Allemands acceptèrent un vaccin préparé avec la souche mutante A/Pasteur/P24 (nouvelle souche prospective dominant la souche A/Scotland/840/74) en plus des souches choisies par l'OMS pour cette saison épidémique. Monod remercia les autorités allemandes de l'intérêt porté au MUTAGRIP, ainsi que des autorisations d'importation qu'ont été octroyées pour cette année⁸¹⁹. Le LNS accepta également l'utilisation de la souche A/Pasteur/P24, en plus de la souche recommandée par l'OMS, pour la production du vaccin distribué en France⁸²⁰.

Néanmoins, en 1975, Schild refusa la préparation du sérum et de l'antisérum pour le titrage des vaccins produits à partir des souches mutantes de l'IP. Etant données les difficultés que l'absence des réactifs de référence pourrait occasionner pour l'homologation nationale et internationale du vaccin, la méthode pour produire des souches mutantes fut abandonnée⁸²¹.

La production du vaccin antigrippal utilisant les souches prospectives à Pasteur fut qualifiée par G. Schild, alors directeur de la Division des produits viraux du NIBSC de Londres et l'un des responsables du choix des souches pour la composition antigénique du vaccin à l'OMS, d'essai intéressant mais sans réussite.

« Question : Le vaccin prospectif » de l'année dernière développé à l'Institut Pasteur et mis sur le marché en RFA proposait une couverture des mutants naturels à venir. Cette expérience (doubler la nature) a-t-elle réussi ? Dr. Schild : Je crois que cet essai était intéressant mais dans ce cas précis, il est resté infructueux, parce qu'il dépend d'un élément à pronostiques. Je ne crois pas que la souche du vaccin Pasteur prévoit exactement les souches virales qui apparaissent dans la nature. Toutefois, malgré le fait que ce vaccin n'ait pas réussi à cet égard, je le vois comme un progrès intéressant et je souhaite qu'à plus long terme on puisse faire ressortir des souches d'avenir avec des méthodes scientifiques»⁸²².

Dorénavant le vaccin grippal de Pasteur fut préparé exclusivement avec les souches recommandées par l'OMS et adoptées par les autorités françaises de régulation. Malgré

⁸¹⁸ INSTITUT PAUL EHRLICH à tous les producteurs de vaccins grippe inactivés, 14 février 1974, *Archives de l'IP*, HAN/33.

⁸¹⁹ J. MONOD au Professeur KÖHLER, Institut Robert Koch, Berlin, 18 septembre 1975, *Archives de l'IP*, HAN/33.

⁸²⁰ J. MONOD à R. NETTER, 25 avril 1975, *Archives de l'IP*, BRM/5.

⁸²¹ CLAUDE HANNOUN, communication personnelle, 25 mai 2011.

⁸²² Traduction de l'allemand d'un article de l'agence de presse allemande : Un essai intéressant sans réussite : le vaccin Pasteur contre la grippe, 6 septembre 1975, *Archives de l'IP*, HAN/33.

l'échec scientifique que représentait l'abandon des souches « prospectives, du point de vue économique, les efforts consentis par Monod et ses collaborateurs afin d'augmenter et d'améliorer la production du vaccin grippal donnèrent des fruits. Le vaccin grippal était une vraie réussite commerciale. En 1976, la vente du vaccin grippal représentait 21% du chiffre d'affaires de l'IP et 50% de celui des produits humains⁸²³. En 1981, après une bonne campagne, le vaccin antigrippal assurait à lui seul 31% du chiffre d'affaires⁸²⁴. Même préparé sans les souches « prospectives », le vaccin continua à s'appeler MUTAGRIP. Le directeur du LNS avait suggéré de ne pas changer la dénomination, considérant que les toutes les souches virales étaient des mutantes⁸²⁵.

Les institutions nationales de régulation étaient libres d'adopter ou de modifier les mesures et les recommandations originaires de l'OMS. Cependant, l'examen de l'évolution des normes de contrôle appliquées au vaccin produit à l'IP utilisant les souches « prospectives », le MUTAGRIP, illustre comment l'OMS réussit à imposer son autorité. Dans le cas présent, l'autorité scientifique de G. Schild s'est imposée face à celle de l'IP. Une nouvelle forme de standardisation du vaccin grippal par la préparation des souches de semence et des antisérums (pour calibrer les vaccins) distribués par l'OMS aux fabricants a assuré l'autorité des recommandations de l'OMS (régulation scientifique ?). La régulation administrative (les normes adoptées par le LNS de l'OMS) a été aussi renforcée par la régulation industrielle, la distribution du vaccin sur le marché européen (le Marché Commun demandait l'unification du contrôle des médicaments) et par l'exportation du vaccin en Allemagne, qui n'acceptait que les vaccins adaptés à la normativité de l'OMS. L'analyse de cette étape de production du vaccin grippal à l'IP met aussi en lumière une autre forme de la régulation industrielle. Les essais cliniques pour montrer l'efficacité du vaccin grippal, recommandés et encouragés par l'OMS depuis la création du programme de la grippe, mais qui n'ont pas été exigés par la législation française avant 1976, ont été imposés par la concurrence (Pasteur et Mérieux voulant montrer l'efficacité de leur vaccin) et par les marchés étrangers (la vente des licences des souches prospectives aux américains).

⁸²³ Procès verbal de la réunion du Conseil de surveillance, 17 mars 1977, *Archives de l'IP*, DIR.IPP/A1.

⁸²⁴ Rapport annuel du conseil d'administration à l'assemblée générale ordinaire, Exercice 1981, 19 mai 1982, *Archives de l'IP*, DIR.IPP/A4.

⁸²⁵ M. BARME, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, p. 15.

CONCLUSION DE LA TROISIEME PARTIE

L'imbrication progressive des laboratoires pharmaceutiques dans le programme de la grippe

Cette troisième partie a abordé un double aspect de la construction du programme de la grippe. Le premier concerne le rôle de l'OMS et des institutions de contrôle des médicaments (anglaise et américaine) dans la régulation de la production du vaccin grippal. Le deuxième porte sur l'imbrication de l'industrie pharmaceutique dans le programme de la grippe de l'OMS.

Nous avons déjà montré, avec l'aide des théories des réseaux sociotechniques et de l'histoire des sciences, la différence entre un réseau scientifique (forme adoptée par la recherche sur la grippe avant la création du programme de la grippe à l'OMS) et un réseau en santé publique (le réseau de surveillance de la grippe de cette institution)⁸²⁶. Afin de mieux caractériser la spécificité du réseau de surveillance de la grippe en tant que réseau en santé publique, il est nécessaire d'ajouter un autre niveau d'explication portant sur la relation de ce réseau et l'industrie pharmaceutique. Le réseau de surveillance de la grippe de l'OMS peut être décrit, d'une part, comme un réseau scientifique chargé de la production de connaissances sur le virus de la grippe et du développement des techniques pour la manipulation du virus. D'autre part, les données scientifiques obtenues devaient aboutir à des finalités de santé publique, notamment à la protection contre la grippe par vaccination. Ce réseau a établi une relation directe avec les laboratoires pharmaceutiques producteurs du vaccin grippal, destinataires des souches isolées par ses laboratoires, et qui étaient recommandées par l'OMS recommandées chaque saison épidémique pour la production du vaccin grippal. Par conséquent, la relation entre le réseau de surveillance de la grippe et l'industrie pharmaceutique ne peut être qualifiée d'éventuelle, mais d'obligatoire afin d'assurer l'efficacité du vaccin grippal (que le vaccin soit produit avec la dernière souche en circulation et non avec une souche antérieure). La collaboration entre le programme de la grippe et les industriels peut être observée sous trois formes différentes.

⁸²⁶ Voir en annexe le tableau 15 qui récapitule la distinction entre un réseau scientifique et un réseau en santé publique.

1. L'industrie pharmaceutique en tant que sponsor du programme de la grippe : le programme de la grippe a sollicité l'aide de l'industrie pharmaceutique pour l'amélioration de la surveillance de la grippe dans les pays en développement et pour la réalisation des ateliers et des réunions d'experts sur la grippe. Cette demande d'aide a été légitimée au nom de l'intérêt incontournable des laboratoires pharmaceutiques pour accéder opportunément aux souches nécessaires pour la production du vaccin grippal.

3. L'industrie pharmaceutique se proposant en tant que partenaire du programme de la grippe pour la réalisation des essais cliniques et pour le financement des réunions d'experts: l'industrie pharmaceutique a proposé au programme de la grippe de l'OMS une contribution financière importante pour l'organisation des conférences internationales et pour le financement de ce programme à travers la mise en œuvre d'un programme collaboratif pour la réalisation des essais cliniques sur la résistance des souches grippales aux médicaments antiviraux, utilisant à cet effet les laboratoires du réseau de surveillance.

3. L'industrie pharmaceutique en tant que sponsor des groupes d'étude sur la grippe : les groupes d'étude sur la grippe mis en place par les chercheurs appartenant au système de surveillance de la grippe ont reçu le financement de l'industrie pharmaceutique pour la réalisation des conférences internationales et des consultations d'experts. Eventuellement, l'OMS a adopté les recommandations des groupes d'experts financés par l'industrie pharmaceutique.

Les relations entre la science, la santé publique et l'industrie pharmaceutique ont fait l'objet des travaux en sciences sociales. Nicolas Rasmussen a étudié un cas particulier de cette relation dans son article sur la relation de collaboration entre les scientifiques des universités américaines impliqués dans les études précliniques de médicaments et l'industrie pharmaceutique au cours de la période de l'entre deux guerres⁸²⁷. N. Rasmussen signale que l'imbrication commerciale des scientifiques avec l'industrie pharmaceutique était jugée incompatible avec les codes de déontologie exigeant la divulgation désintéressée et entière des découvertes scientifiques. Cette divulgation était considérée comme nécessaire non seulement pour faire avancer la science mais aussi pour accélérer le développement et la diffusion des médicaments. N. Rasmussen utilise le concept d'économie morale, suivant E. P.

⁸²⁷ N. RASMUSSEN. The Moral Economy of the Drug Company-Medical Scientist Collaboration in Interwar America. *Social Studies of Science*, 2004, Vol. 34, N. 2, pp. 161-185.

Thompson, afin de dévoiler les normes implicites, les valeurs et les attentes de la communauté scientifique, en rapport avec la recherche préclinique de médicaments, en analysant leurs comportements et les arguments pour justifier les conflits entre les parties. Néanmoins, N. Rasmussen explique qu'à partir des années 1970, les scientifiques ont modifié leur perception de cette collaboration, laquelle a fini par être acceptée. En effet, les scientifiques sont devenus partenaires de l'industrie pharmaceutique en réponse aux avantages accordés pour l'exploitation de la biologie moléculaire. N. Rasmussen conclut que l'économie morale de la vie scientifique s'est adaptée à ce nouveau contexte.

Jeremy Greene, dans un article sur la place des médicaments essentiels présente un exemple de la relation controversée entre la santé publique et l'industrie pharmaceutique⁸²⁸. Le lancement du programme des médicaments essentiels à l'OMS a été accompagné par le regard hostile des défenseurs de cette politique envers l'industrie pharmaceutique (les multinationales basées dans le Nord) et simultanément par les pressions de l'industrie pharmaceutique sur ce qu'ils ont appelé la politisation de la santé publique. Néanmoins, depuis que le discours sur les médicaments essentiels s'est reconfiguré à partir des années 1990 dans le contexte de la santé publique globale, l'industrie pharmaceutique a engagé des initiatives philanthropiques en faveur de l'accès aux médicaments par les pays pauvres afin de réformer son image publique. Ces programmes ont combattu la notion des médicaments essentiels comme un bien commun public, les refondant comme des biens privés qui pourraient être fournis par des sociétés altruistes.

Les deux exemples évoqués montrent comment à la fin du XXème siècle, l'industrie pharmaceutique a réussi à s'imbriquer dans les réseaux scientifiques et dans l'espace de la santé publique. Cette imbrication a été observée dans le programme de la grippe à travers deux stratégies. La première concerne le financement des activités scientifiques et en santé publique. La deuxième porte sur les actions philanthropiques en faveur de la santé publique. Nous pouvons nous demander à quelle distance le programme de la grippe l'OMS devait se tenir des industriels ? La réponse à cette question ne peut pas ignorer la faible position de l'OMS dans le domaine de la santé publique internationale face à la crise budgétaire. Mais il ne faut pas oublier aussi que la principale imbrication entre le programme de la grippe et les

⁸²⁸ J. GREENE. Making medicines essential: The emergent centrality of pharmaceuticals in global health. *BioSocieties*, 2010, Vol. 6, N. 1, pp. 10-33.

industriels concernait la production du vaccin grippal. En effet, les industriels, étant les récepteurs finaux des souches du vaccin, étaient des partenaires obligatoires du programme.

CONCLUSION

UN CHANGEMENT DE PARADIGME ?

La constitution progressive du système de surveillance de la grippe de l'OMS a abouti à un partage routinier des souches, des techniques et des informations entre un nombre toujours croissant de laboratoires. La standardisation des techniques de laboratoire a été appliquée plus facilement que la normalisation des méthodes de recollection des informations épidémiologiques. La première dépendait de la capacité d'innovation des centres collaborateurs et de la diffusion de ces innovations entre les centres nationaux. La deuxième, malgré les instructions diffusées par l'OMS, dépendant des autorités sanitaires nationales, fut beaucoup plus difficile à assurer. La régulation des vaccins a fait ses premiers pas en établissant des normes sur les méthodes de production des vaccins. Le système de surveillance a expérimenté la création d'une nouvelle routine au sujet du partage des souches et des informations épidémiologiques par le transfert régulier des souches de semence vers l'industrie pharmaceutique. Simultanément, les fabricants des vaccins ont assumé un nouveau rôle, collaborant dans le financement de ce programme de santé publique internationale pour l'amélioration de la surveillance de la grippe.

En 1997, le virus de la grippe aviaire (H5N1) a été isolé pour la première fois chez les humains⁸²⁹. Depuis 2003, de nouveaux cas étaient enregistrés, dont un peu plus de la moitié se sont révélés mortels⁸³⁰. Même si la possibilité d'une transmission d'homme à homme reste très limitée, le danger d'une pandémie de grippe a activé la mise en place de mesures de prévention et de contrôle sans précédent. L'OMS a renforcé son réseau de surveillance par la désignation de 12 laboratoires *ad hoc* responsables de l'isolation du virus (H5N1) et a diffusé

⁸²⁹ Entre 1996 et 1997, le virus (H5N1), présentant un fort pouvoir pathogénique, a été isolé chez divers oiseaux en Chine (Guangdong) et à Hong-Kong. Les premières infections humaines connues, causées par ce virus, ont été signalées en 1997 à Hong-Kong (18 cas, dont 6 mortels). En février 2003, deux cas (un mortel) ont été confirmés à Hong-Kong. WHO. H5N1 Avian Influenza: Timeline of major events, 13 décembre 2011. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/H5N1_avian_influenza_update.pdf.

⁸³⁰ Entre 2003 et 2014, l'OMS a recensé 650 cas de grippe aviaire produite par le virus (H5N1), dont 386 ont été mortels. Le pays le plus touché a été l'Indonésie, avec 195 cas et 163 décès, suivie par l'Égypte (173 cas et 63 décès) et le Vietnam (125 cas et 62 décès). WHO. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza, A (H5N1) reported to WHO, 2003-2014. 24 janvier 2014, http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20140124CumulativeNumberH5N1cases.pdf?ua=1.

auprès des centres nationaux des instructions permettant l'identification et la caractérisation rapides du nouveau virus⁸³¹. Cette institution a travaillé à l'élaboration des différents plans de préparation contre une éventuelle pandémie. Ces plans ont défini les responsabilités de l'OMS et des gouvernements nationaux et ont proposé des stratégies pour affronter la pandémie. Ces mesures portaient principalement sur l'amélioration de la surveillance et sur l'augmentation de la capacité de production des vaccins⁸³².

La réponse à la menace éventuelle de pandémie a dû surmonter de nombreux obstacles. L'augmentation de la capacité de production des vaccins, considérés comme le meilleur outil de santé publique pour la prévention d'une épidémie grippale, exigeait d'énormes investissements que l'industrie pharmaceutique ne voulait pas engager. D'une part, les fabricants des vaccins ne voulaient pas prendre le risque d'investir d'énormes sommes ni dans la recherche et le développement des nouveaux vaccins, ni dans la réalisation des essais cliniques, dans la modification ou la construction des nouvelles installations. Ils ne voulaient pas non plus interrompre la production des vaccins contre la grippe saisonnière, qui avaient déjà un marché assuré, pour produire des vaccins qui peut-être ne seraient jamais utilisés si la pandémie ne se déclenchait pas. D'autre part, la production des vaccins pandémiques a rencontré des difficultés techniques. En plus de la réponse immune faible et du mauvais rendement des souches vaccinales, le virus tuait les embryons de poulet utilisés pour la fabrication des vaccins, en raison de sa forte toxicité. En conséquence, les souches de semence pour la production des vaccins devaient être préparées par la technique de génétique inverse, mais cette technologie était brevetée. Si les industriels devaient payer pour son utilisation, les coûts de fabrication augmenteraient d'autant en diminuant les profits⁸³³.

Un autre problème concernant le marché des vaccins contre la grippe s'est ajouté aux difficultés déjà énoncées. En 2004, avant la pénurie des vaccins contre la grippe aux Etats-Unis, divers laboratoires pharmaceutiques avaient abandonné la production des vaccins antigrippaux. Les industriels ne voulaient plus produire des vaccins parce que ces produits ne représentaient pas des profits similaires aux médicaments blockbusters. En outre, la procédure de production des vaccins contre la grippe était plus complexe que pour les autres vaccins.

⁸³¹ WHO. *Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics*. Genève, 2004,

⁸³² WHO. *Strategic Action Plan for Pandemic Influenza 2006-2007*. Genève, 2007.

⁸³³ Les industriels ont demandé la conciliation entre les règles de propriété intellectuelle de l'OMC et les besoins de santé publique internationale. Voir : D. FEDSON, *Pandemic Influenza Vaccines: Obstacles and Opportunities*. In S. KNOBLER et al. (eds.). *The threat of pandemic influenza: Are we ready?*, Workshop summary, Institute of Medicine of the National Academies, 2005.

Les souches devaient être renouvelées tous les ans, le délai entre la mise à disposition des souches aux industriels par l’OMS et le début de la campagne de vaccination étant très court, le temps pour réaliser les essais cliniques n’étant pas suffisant, les coûts pour l’adéquation des installations aux normes étant élevés. Par ailleurs, les industriels devaient assumer les demandes contre les dommages causés par la toxicité des vaccins⁸³⁴.

La réponse de l’OMS à la menace d’une éventuelle pandémie grippale a compté avec l’élaboration des différents plans de préparation et d’action définissant les responsabilités de l’organisation et des gouvernements nationaux. Ces plans ont évolué vers la formulation des recommandations relatives à l’amélioration de la capacité de réponse des autorités nationales face à une pandémie grippale, en particulier l’amélioration de la surveillance de la grippe dans tous les pays appartenant au réseau de laboratoires de l’OMS, l’augmentation de la capacité de production des vaccins dans les pays producteurs et la production des vaccins dans les pays en développement. Le premier plan conçu par l’OMS pour assister les leaders médicaux et politiques dans le choix des meilleures réponses à apporter aux menaces d’une pandémie grippale date de 1999. Ce plan définissait le rôle et la responsabilité des différents acteurs durant les différentes phases d’une pandémie grippale. En 2002, une consultation a été engagée afin de préparer un Agenda global pour la surveillance et le contrôle de la grippe⁸³⁵. L’agenda proposait l’amélioration de la qualité et de la couverture de la surveillance virologique et épidémiologique ; le renforcement de la surveillance de la grippe d’origine animale et l’intégration de cette surveillance à la surveillance de la grippe chez les humains ; l’expansion de l’utilisation des vaccins contre la grippe saisonnière dans les pays en développement ; le renforcement de la préparation nationale et globale contre la pandémie y compris la constitution des stocks de vaccins.

En 2004, l’OMS organisa une réunion avec les laboratoires du réseau de surveillance, les ministres de la santé des divers pays, les autorités de régulation européennes et américaines et les principaux fabricants des vaccins sur le développement des vaccins pandémiques⁸³⁶. Les fabricants des vaccins identifièrent l’absence de financement comme le principal obstacle à la production des vaccins. Les industriels mettaient à disposition une expérience considérable,

⁸³⁴ D. GRADY et al. Before Shortage of Flu Vaccine, Many Warnings. *The New York Times*, 17 octobre 2004.

⁸³⁵ WHO. *The Global Agenda on Influenza Surveillance and Control was developed and agreed by consensus by the participants of the WHO Consultation on Global Priorities in Influenza*. Geneva, 2002.

⁸³⁶ WHO. Vaccines for pandemic influenza, Informal meeting of WHO, influenza vaccine manufacturers, national licensing agencies, and government representatives on influenza pandemic vaccines. 11-12 novembre 2004, Geneva, http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3.pdf.

un savoir-faire technique, des installations et du personnel, mais les entreprises ne voulaient pas financer un produit qui pourrait ne jamais atteindre le marché. Par ailleurs, la production d'un vaccin contre une menace future de pandémie ne pourrait avoir la priorité sur la production de vaccins saisonniers, nécessaires pour leur distribution immédiate. Les industriels proposèrent la création des partenariats publics privés pour le financement du développement et de la production de vaccins, mais aussi pour l'enregistrement des vaccins prototype, l'accélération des délais de commercialisation et l'assurance de la protection de la responsabilité en cas d'effets contraires. L'OMS devait également susciter une prise de conscience globale de la menace de la grippe et encourager les gouvernements dans le développement de la vaccination contre la grippe saisonnière pour les personnes à risque dans les pays en développement.

L'année suivante, l'OMS a actualisé le plan de préparation contre une pandémie de grippe. Ce nouveau plan redéfinissait les phases de risque pour la santé publique associée à l'émergence d'un virus de la grippe à fort potentiel pandémique, il recommandait aux autorités nationales de développer leurs propres plans de préparation contre une pandémie en relation avec les phases établies dans le plan de l'OMS et proposait d'améliorer de la coordination internationale de la réponse⁸³⁷. En dehors des mesures d'urgence qui devaient être engagées en cas d'une pandémie grippale, le plan d'action stratégique pour une pandémie de grippe de l'OMS, publié l'année suivante, suggérait la prise de mesures à long terme pour consolider les institutions nationales responsables de la santé publique⁸³⁸. La plupart des pays à ressources limitées, n'ayant pas les moyens d'accéder aux vaccins contre la grippe saisonnière, ne seraient pas non plus en état de produire ou acheter des vaccins en cas d'une pandémie grippale. Pour cette raison, le plan conseillait d'accroître la vaccination contre la grippe saisonnière dans ces pays. Ce même plan proposait pour la première fois le financement du transfert de technologie pour la production des vaccins dans les pays en développement⁸³⁹.

⁸³⁷ WHO. Global Influenza Preparedness Plan, The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics, Genève, 2005

⁸³⁸ WHO. Strategic Action Plan for Pandemic Influenza 2006–2007, Genève, 2006

⁸³⁹ En 2007, six fabricants des pays en développement (le Brésil, l'Inde, l'Indonésie, le Mexique, la Thaïlande et le Vietnam) bénéficiaient de l'aide du programme de transfert de technologie de l'OMS financé par l'UNICEF, l'Agence Française de Développement, la Banque asiatique de développement, des pays donateurs comme les Etats-Unis et le Japon et de l'OMS à travers du bureau régional du sud-est asiatique et le siège de l'organisation. Voir : WHO. Meeting with International Partners on Influenza Vaccine Technology Transfer to Developing Country Vaccine Manufacturers. 29-30 October 2007, Bangkok, Thailand. WHO/IVB/08.09, 2008. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.09_eng.pdf.

Cette mobilisation sans précédent dans l'histoire de la santé publique, pour se préparer contre une éventuelle pandémie grippale, encouragée par l'OMS, a été possible grâce à la constitution des partenariats publics privés dont le gouvernement des Etats-Unis était le principal collaborateur. Le Department of Health and Human Services HHS des Etats-Unis a accordé un budget d'environ 7,9 milliards de dollars afin de soutenir le plan de préparation contre une pandémie grippale, dont 7,1 milliards de dollars furent alloués à la recherche et au développement des vaccins et pour constituer des stocks de vaccins. En outre, 334 millions de dollars ont été destinés à la mise en place du partenariat international, l'International Partnership on Avian and Pandemic Influenza⁸⁴⁰. La Commission Européenne répondit également à la préparation contre la pandémie potentielle en apportant un soutien de plus de 100 millions d'euros à un grand nombre de projets destinés à améliorer le diagnostic et la surveillance des virus de la grippe aviaire et à la recherche ainsi que le développement des vaccins contre la grippe pandémique chez les humains et les animaux⁸⁴¹. Un des principaux objectifs de l'International Partnership on Avian and Pandemic Influenza, mis en place par les Etats-Unis en 2005, prônait « le partage immédiat des données épidémiologiques et des échantillons avec l'OMS et la communauté internationale pour détecter et caractériser le plus rapidement possible la nature et l'évolution de toute épidémie, en utilisant les réseaux et les mécanismes existants »⁸⁴². Cette affirmation souligne l'importance accordée à libre circulation des souches virales, des informations épidémiologiques sur le virus et des techniques dans la préparation contre une éventuelle pandémie.

La préparation de la lutte contre la pandémie de grippe aviaire se situe dans ce contexte récemment développé de santé publique globale, au sein duquel le partage libre et rapide des souches ayant un potentiel pandémique était considéré comme essentiel pour la sécurité et la santé globales. Les expressions « surveillance globale » ou « système global de surveillance » employées dans la littérature produite sur le programme de la grippe de l'OMS, depuis sa création, étaient équivalentes à « collaboration internationale »⁸⁴³. A partir de 1978 le réseau

⁸⁴⁰ US National Strategy for pandemic influenza, Implementation Plan. Homeland Security Council, 2006, http://www.globalsecurity.org/security/library/policy/national/nspi_implementation.pdf

⁸⁴¹ EUROPEAN COMMISSION. Community Research. Influenza research EU Funded Projects 2001-2007, 2007, http://ec.europa.eu/research/health/poverty-diseases/doc/influenza-research_en.pdf.

⁸⁴² 80 pays et 8 organisations internationales se sont réunis, afin d'adopter les principes du partenariat. Voir: HHS Pandemic Influenza Plan. International partnership on avian and pandemic influenza, 2005, <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/AppH.pdf>

⁸⁴³ Voir par exemple: M. PEREIRA. Global Surveillance of Influenza. *British Medical Bulletin*, 1979, Vol. 35, N. 1, pp. 9-14.

des laboratoires de la grippe a été renommé Global Influenza Surveillance Network⁸⁴⁴. A cette date, « global » était synonyme d'international et faisait référence à la présence du réseau des laboratoires dans un nombre régulièrement croissant de pays, travaillant pour la solution d'un problème par-delà des frontières nationales. Cependant, à partir des années 1990, l'expression « global » est devenue plus qu'internationale. « Global » a été dorénavant associé à la santé publique globale et au programme de surveillance globale des maladies émergentes et autres maladies transmissibles de l'OMS⁸⁴⁵. Le terme « santé globale » avait émergé, au milieu des années 1990, à la suite de l'effort de repositionnement de l'OMS en vue de reprendre sa place en tant que coordinateur, planificateur stratégique et chef des initiatives de santé mondiales. À partir des années 1980, contestée par le rôle croissant des initiatives de santé publique assumées par d'autres institutions, notamment par la Banque mondiale, l'OMS avait cessé d'être « le leader incontesté de la santé internationale »⁸⁴⁶.

David Heymann, directeur de la nouvelle division des maladies émergentes et des autres maladies transmissibles de l'OMS, proposait le renforcement du système de surveillance existant, composé d'un réseau international de centres collaborateurs de l'OMS pour différentes maladies, y compris le réseau mondial de surveillance de la grippe⁸⁴⁷. En 2003, la réponse à l'épidémie de SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) a constitué le premier exemple du fonctionnement de la santé globale dont la surveillance ne dépendait pas exclusivement des informations obtenues des autorités sanitaires nationales. Heymann prônait la mise en place de mécanismes internationaux pour protéger la santé mondiale au cas où la surveillance et la réponse d'un pays présenteraient des problèmes⁸⁴⁸. Le réseau de laboratoires

⁸⁴⁴ The World Health Organization Influenza Programme, VIR/78.7, 1978, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5.

⁸⁴⁵ T. BROWN, M. CUETO et E. FEE. The World Health Organization and the Transition from International to Global Public Health. *American Journal of Public Health*, 2006, Vol. 96, N. 1, pp. 62-72. Le terme « global health » a émergé, au milieu des années 1990, dans le cadre du repositionnement du rôle dominant de l'OMS, comme une stratégie de survie en réponse à la transformation du contexte politique international. A partir des années 1980, le rôle de l'OMS avait été contesté par la diminution du budget courant de l'organisation et par le rôle croissant des initiatives de santé publique assumées par d'autres institutions, notamment par la Banque mondiale. Ce terme relève aussi de la littérature produite aux Etats-Unis, notamment par le CDC d'Atlanta, et son nouveau journal *Emerging Infectious Diseases*, sur les maladies émergentes et sur les initiatives de surveillance globale, nécessaires pour les contrôler.

⁸⁴⁶ Le terme santé globale fait aussi référence à la littérature produite aux États-Unis, notamment par le CDC d'Atlanta et son nouveau journal *Emerging Infectious Diseases*, sur les maladies émergentes et sur les initiatives de surveillance globale nécessaires pour les contrôler. T. BROWN, M. CUETO et E. FEE. The World Health Organization and the Transition from International to Global Public Health. *American Journal of Public Health*, 2006, Vol. 96, N. 1, pp. 62-72.

⁸⁴⁷ D. HEYMANN et G. RODIER. Global Surveillance of Communicable Diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, Vol. 4, N. 3, pp. 362-365.

⁸⁴⁸ D. HEYMANN et G. RODIER. Global Surveillance, National Surveillance, and SARS, *Emerging Infectious Diseases*, 2004, Vol. 10, N. 2, pp. 173-175.

pour la surveillance de la grippe a été présenté dans ce nouveau projet comme l'exemple le plus développé, des systèmes de surveillance de l'OMS⁸⁴⁹. Malgré la disparité des méthodes de surveillance employées, le programme mondial de surveillance de la grippe a gagné une nouvelle légitimité, servant de modèle pour le développement d'un système de collaboration globale pour la surveillance et le contrôle des maladies émergentes et autres maladies transmissibles⁸⁵⁰. Le fonctionnement ininterrompu du réseau de surveillance de la grippe depuis sa création, le numéro croissant des laboratoires nationaux et internationaux et la mise à disposition opportune des vaccins auprès des fabricants, à chaque saison épidémique, des souches du virus de la grippe, constituaient une bonne preuve de l'efficacité du système et de son rôle dans la surveillance globale d'un virus en constante mutation⁸⁵¹.

Néanmoins, en 2006, deux événements survenus dans le contexte du risque de pandémie de grippe aviaire ont mis en question l'économie du système de surveillance de la grippe de l'OMS et l'ont obligée à une révision des normes de circulation des souches et des informations. Ces épisodes ont fait émerger sur la scène de la santé publique globale des problématiques nouvelles concernant l'extension de la circulation des souches et des informations à destination de la communauté scientifique intéressée; l'accès aux vaccins dans les pays les plus touchés par ce virus ; les restrictions imposées par les brevets aux souches et aux technologies de production des vaccins contre la grippe aviaire.

En août de cette année, la virologue vétérinaire Ilaria Capua, présidente du comité scientifique de l'OFFLU⁸⁵² et 69 autres signataires ont adressé une lettre à la revue Nature soulignant l'importance de l'étude détaillée et opportune des séquences génétiques du virus de la grippe aviaire (H5N1). Cette initiative était justifiée à la fois par les dommages que ce virus causait aux différentes économies à travers le monde et à la sécurité alimentaire des pays en développement, ainsi que par le risque de pandémie grippale. La lettre affirmait que le soutien de la communauté scientifique internationale était essentiel afin de comprendre l'évolution du

⁸⁴⁹ Sur l'évolution du réseau de surveillance de la grippe entre 1997 et 2007 voir dans les annexes le tableau 36.

⁸⁵⁰ D. HEYMANN et G. RODIER. Global Surveillance of Communicable Diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, Vol. 4, N. 3, pp. 362-365.

⁸⁵¹ Le Réseau mondial de surveillance de la grippe est partenaire du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémies, GOARN, (The Global Outbreak Alert and Response Network), créé en 2000, qui est une des principales actions de l'OMS pour la surveillance et la mise en place des mécanismes de réponse aux virus émergents.

⁸⁵² En 2005, le réseau OFFLU (OIE/FAO Network of expertise on animal influenza) a été mis place par l'OIE (World Organisation for Animal Health) et la FAO (Food and Agriculture Organization) afin de partager des données et des échantillons des virus de la grippe aviaire avec la communauté scientifique.

virus et les mécanismes de sa transmission chez les humains. Les signataires ont alors signalé qu'une telle démarche exigeait que les scientifiques intervenant dans différents domaines puissent accéder à la séquence génétique complète et aux données cliniques et épidémiologiques des isolats du virus tant d'origine animale qu'humaine. Les auteurs de la communication ont précisé enfin que, malgré les efforts des virologues vétérinaires, le niveau de partage des séquences génétiques du virus (H5N1) demeurait insuffisant⁸⁵³.

Néanmoins, la communauté scientifique intéressée par la grippe aviaire, mais n'appartenant pas au système de surveillance de la grippe de l'OMS, ne disposait pas d'un accès rapide aux données relatives aux dernières mutations du virus, nécessaires pour comprendre son évolution et son adaptation à de nouveaux hôtes y compris humains. Face à cette restriction, divers acteurs avaient déjà mis en œuvre des initiatives permettant de déposer les séquences des souches (H5N1) dans le domaine public. En février 2005, Ilaria Capua avait déjà lancé une campagne en faveur de la publication des séquences et avait exhorté ses collègues du monde entier à partager leurs données⁸⁵⁴. L'OFFLU avait également proposé aux NIH de travailler dans le séquençage du virus (H5N1) et de déposer les données auprès du GenBank au lieu de les publier dans la base de données de la grippe de l'OMS⁸⁵⁵. La lettre publiée par *Nature* a marqué le point de départ du GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data), un consortium installé afin de favoriser le partage international des isolats et des données sur le virus de la grippe aviaire⁸⁵⁶. Cette initiative a remis en question les restrictions concernant le partage des virus de la grippe aviaire, isolés par le réseau de surveillance de la grippe de l'OMS, qui limitait la circulation des souches et des informations à ses propres laboratoires collaborateurs.

Egalement à la fin 2006, l'Indonésie a décidé de suspendre le partage des souches du virus grippal H5N1, isolées sur son territoire, avec le réseau mondial de la grippe de l'OMS, en attendant qu'un nouveau mécanisme de partage des souches et d'accès aux vaccins, plus transparent et plus équitable, soit mis en place. La décision de l'Indonésie se comprend d'abord comme une réaction contre les coûts élevés des vaccins qui rendaient cette mesure de santé publique inaccessible au peuple indonésien dans l'éventualité d'une pandémie de grippe

⁸⁵³ P. BOGNER, et al. A global initiative on sharing avian flu data. *Nature*, 2006, N. 442, p. 981.

⁸⁵⁴ CIDRAP News, Indonesia, FAO, OIE pledge to publish H5N1 data, 3 août 2006, <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2006/08/indonesia-fao-oie-pledge-publish-h5n1-data>.

⁸⁵⁵ Editorial, Actions stations, Time on sitting over flu data is over, *Nature*, 441, 2006, p. 1028.

⁸⁵⁶ GISAID, 2014, <http://platform.gisaid.org/epi3/frontend>.

aviaire. Elle était également motivée par la mise au point d'un vaccin breveté, produit par une compagnie pharmaceutique australienne. Paradoxalement, la souche utilisée pour la préparation de ce vaccin avait été isolée en Indonésie et mise à la disposition du réseau de surveillance de la grippe. Pour la première fois, un laboratoire refusait de collaborer avec le programme de la grippe. En outre, comme le plus grand nombre de cas de grippe aviaire avait été dénombré en Indonésie, les souches isolées dans ses laboratoires étaient essentielles pour la surveillance des prochaines mutations du virus et pour le développement des vaccins pandémiques⁸⁵⁷.

Les acteurs impliqués dans la recherche et la prévention de la grippe ou intéressés par la santé publique mondiale, y compris les médias, ont perçu cette affaire de manière divergente. La position de l'Indonésie a été ressentie comme une menace pour la sécurité et la santé publique globale. En même temps, cet événement a montré que la participation dans le programme de surveillance de la grippe ne garantissait pas l'accès aux vaccins. De nombreux articles rédigés en faveur ou en défaveur de la décision de l'Indonésie ont contribué à la naissance et à la diffusion de cette polémique.

Avant la menace de grippe aviaire, la circulation des souches était régulée par les termes de référence des centres nationaux et internationaux qui stipulaient l'envoi rapide des souches aux centres collaborateurs et le transfert des souches de semence aux laboratoires pharmaceutiques. En 2005, l'OMS publia un guide qui prévoyait des accords de transfert de matériel (MTA) afin de réguler, d'une part, la circulation des souches pandémiques entre les centres nationaux et les centres collaborateurs, d'autre part, entre ces laboratoires et l'industrie pharmaceutique⁸⁵⁸. Les MTA interdisaient le transfert des souches à des fins commerciales à l'extérieur du réseau de surveillance ainsi que la publication de séquences génétiques et d'articles concernant ces souches sans l'autorisation des pays qui les avaient isolées. Même si les MTA n'avaient pas été utilisés, l'Indonésie demandait un partage plus juste⁸⁵⁹.

⁸⁵⁷ E. SEDYANINGSIH et al. Towards Mutual Trust, Transparency and Equity in Virus Sharing Mechanism: The Avian Influenza Case of Indonesia. *Annals Academy of Medicine of Singapore*, 2008, Vol. 37, pp. 482-488. C. CHAN et G. De WILDT. Developing Countries, Donor Leverage and Access to Bird Flu Vaccines. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2007, Working paper N. 41.

⁸⁵⁸ Les directives sur le partage des souches des virus grippaux susceptibles de générer une pandémie de 2005 ne sont plus disponibles sur le site de l'OMS. La version de 2005 peut être consultée dans (TWN, 2007a).

⁸⁵⁹ Lors d'un entretien accordé au Jakarta Post le 17 février 2007, le directeur général de l'Institut national de recherche en santé et du développement, affirmait qu'en 2005, les autorités sanitaires et scientifiques du monde entier étaient en état de panique et que les MTA n'avaient pas été appliqués afin de rendre plus facile le partage

Les préoccupations sur l'inégalité de l'accès aux vaccins contre la grippe pandémique avaient émergé avant l'affaire de l'Indonésie. Lawrence Gostin, membre du groupe de consultation sur la préparation de la grippe de l'OMS, avait proposé l'introduction des valeurs éthiques (transparence, protection des populations vulnérables, traitement équitable et justice sociale) afin d'éclairer les pratiques en santé publique concernant la grippe pandémique. La capacité de fabrication des vaccins contre la grippe était, à cette date, estimée suffisante pour couvrir uniquement 5% de la population mondiale. Si les pays ayant des capacités de fabrication réservaient les vaccins disponibles pour leurs propres populations, les pays pauvres n'auraient pas accès aux vaccins. En effet, la question se posait de savoir si les pays développés renonceraient à une partie de leurs stocks de vaccins pour le bien des pays pauvres⁸⁶⁰.

Le problème de l'accessibilité aux vaccins dans les pays en développement avait déjà été traité à l'OMS, mais les solutions proposées visaient le long terme. En 2002, la consultation réalisée pour de construire l'Agenda de la grippe avait évoqué le problème de l'accès aux vaccins dans les pays en développement⁸⁶¹. En 2004, Lawrence Gostin, a mis en évidence la situation des pays en développement dans le cas d'une pandémie grippale, compte tenu des limitations dans la capacité de production des vaccins. Les vaccins resteraient dans les pays producteurs et dans les pays en mesure de les acheter, laissant les pays en développement sans aucune protection⁸⁶². A la fin de 2004, les fabricants des vaccins, des représentants des agences de régulation et des gouvernements et membres du système de surveillance de la grippe se réunirent au siège de l'OMS à Genève pour trouver des solutions à la production des vaccins pandémiques. Le développement des techniques pour épargner les antigènes fut présenté comme le meilleur espoir pour assurer une certaine quantité des vaccins aux pays en développement dans le cas d'une pandémie⁸⁶³. Deux ans plus tard, l'OMS a proposé un soutien pour le transfert de technologie nécessaire à la fabrication des vaccins à 6 fabricants situés dans des pays en développement⁸⁶⁴.

d'échantillons. TWN, Indonesia to share bird-flu samples only if there is new system, Penang, 20 février 2007, <http://www.twinside.org.sg/title2/avian.flu/news.stories/afns.002.htm>.

⁸⁶⁰ L. GOSTIN. Pandemic Influenza: Public Health Preparedness for the Next Global Health Emergency. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2004, Vol. 32, N. 4, pp. 565-573.

⁸⁶¹ WHO. *Consultation on Global Priorities in Influenza Surveillance and Control: Global Agenda*, Geneva, 2002.

⁸⁶² L. GOSTIN. Swine Flu Vaccine: What Is Fair?. *Hastings Center Report*, 2009, Vol. 39, N. 5, pp. 9-10.

⁸⁶³ WHO. *Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics.*, Genève, 2004.

⁸⁶⁴ OMS. *Pandémie de grippe, Plan d'action pour augmenter l'approvisionnement en vaccins*. Genève, 2007.

La participation à la surveillance de la grippe n'avait pas été associée auparavant à l'accessibilité aux vaccins. Pour la première fois un pays en développement (non producteur du vaccin grippal) conditionnait sa collaboration avec le réseau de l'OMS à la mise en œuvre des mesures assurant la disponibilité des vaccins dans le cas d'une pandémie grippale. A cet effet, l'Indonésie s'appuya sur la Convention sur la diversité biologique (CDB) qui visait un partage juste et équitable des avantages découlant de l'utilisation des ressources génétiques. Ce pays, qui affirmait détenir la propriété souveraine de ses échantillons, exigeait l'accès aux vaccins comme condition d'utilisation du matériel biologique⁸⁶⁵. Néanmoins, le système de surveillance de la grippe était loin de reconnaître les droits souverains des pays sur les souches isolées dans leurs territoires. A l'inverse, ces souches avaient déjà fait l'objet des restrictions imposées par les brevets pris par des institutions basées dans d'autres pays, producteurs des vaccins.

Maurice Cassier a signalé l'impact de la prolifération des brevets sur les virus (H5N1) dans le développement et l'accès aux technologies de santé et notamment l'asymétrie du système de partage dans le réseau de surveillance de la grippe. Tandis que les souches virales étaient mises librement en circulation par les laboratoires du réseau, en tant que biens publics, certains acteurs, dont les laboratoires pharmaceutiques, détenaient des droits exclusifs sur des technologies médicales, basées sur des souches qui avaient circulé librement dans le réseau de l'OMS⁸⁶⁶. Edward Hammond explique que cette asymétrie était le résultat d'un conflit de priorités entre le public et le privé. Les structures de financement de la R&D des vaccins contre la grippe dans le Nord étaient inextricablement liées au système de propriété intellectuelle. Aux États-Unis, les laboratoires pharmaceutiques producteurs des vaccins, étant tous des sociétés privées, recevaient des aides financières des National Institute of Health. Ce financement était encadré par la loi (Bayh-Dole Act) qui incitait au dépôt de brevets. En conséquence, des fonctionnaires du gouvernement, faisant partie du système de santé publique et collaborant avec le système de surveillance de l'OMS, étaient contraints pour des raisons politiques et juridiques d'encourager la prise des brevets⁸⁶⁷.

⁸⁶⁵ D. FIDLER. Influenza Virus Samples, International Law, and Global Health Diplomacy. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, Vol. 14, N. 1, pp. 88-94.

⁸⁶⁶ M. CASSIER. Flu epidemics, Knowledge Sharing and Intellectual Property. In T. GILES-VERNICK ET S. CRADOCK (eds.). *Influenza and public health: learning from past pandemics*, London and Washington D. C., Earthscan, 2010.

⁸⁶⁷ E. HAMMOND. *Some Intellectual Property Issues Related to H5N1 Influenza Viruses, Research and Vaccines*, Third World Network, 2007.

Des souches du virus (H5N1) isolées en Indonésie, mais aussi en Chine, en Turquie, en Thaïlande et au Vietnam, et mises à disposition du réseau grippe furent utilisées dans la préparation des vaccins prototypes, brevetés par des laboratoires pharmaceutiques et par des sociétés de biotechnologie, financés par des fonds publics, et même par des centres collaborateurs du programme de la grippe de l'OMS. Le CDC d'Atlanta et l'hôpital Saint-Jude Children's de Memphis, Tennessee, deux centres collaborateurs du programme de la grippe de l'OMS, brevetèrent des vaccins contre la grippe aviaire produits avec les gènes des souches isolées par les laboratoires du réseau⁸⁶⁸. En raison du fort pouvoir pathogénique du virus (H5N1), les souches de semence pour la production des vaccins ne pouvaient pas être produites par la technique de recombinaison génétique traditionnellement utilisée. Les souches de semence durent être préparées par la technique de génétique inverse, protégée par des droits de propriété intellectuelle, à la différence de l'ancienne méthode qui pouvait être utilisée librement. Les brevets ne constituaient pas une contrainte pour la recherche sur les vaccins. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques devaient payer des redevances aux propriétaires des brevets dans le cas d'une production à finalité commerciale. Dans ce cas, le prix du vaccin devrait être augmenté et devenait moins accessible aux pays en développement⁸⁶⁹.

En mars 2007, l'OMS organisa une réunion à Jakarta, coordonnée par D. Heymann avec les représentants des 18 pays les plus touchés par la grippe aviaire, les directeurs des centres collaborateurs et des sponsors potentiels, dont la Banque asiatique de développement et la Fondation Gates. Le but de cette réunion était de trouver un équilibre entre la nécessité de poursuivre l'échange de virus grippaux et la nécessité d'assurer les bénéfices du partage aux pays en développement, sans compromettre la sécurité sanitaire mondiale. Les centres nationaux acceptaient de continuer à partager des virus mais les termes de référence des laboratoires du programme de la grippe de l'OMS, notamment les mécanismes pour le transfert des virus à l'industrie pharmaceutique, devaient être révisés. Cette révision des termes de référence ne concernait que l'échange des virus présentant un risque de pandémie. Les normes sur le partage des virus pour la production des vaccins contre la grippe saisonnière ne seraient pas modifiées. Des propositions sur les pratiques de partage des virus

⁸⁶⁸ E. HAMMOND. *Some Intellectual Property Issues Related to H5N1 Influenza Viruses, Research and Vaccines*, Third World Network, 2009.

⁸⁶⁹ WHO. Availability of H5N1 prototype strains for influenza pandemic vaccine development, 2005, <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/h5n1virus05February/en/>. Consulté le 31 mai 2013.

pandémiques devaient être présentées à l'Assemblée mondiale de la santé lors de sa réunion en mai de cette même année⁸⁷⁰.

L'Assemblée mondiale de la santé reconnut les revendications défendues par les pays les plus touchés par le risque de grippe aviaire, le droit souverain des États sur leurs ressources biologiques et l'importance des actions collectives pour limiter les risques de santé publique. Cette assemblée admit que les droits de propriété intellectuelle ne devaient pas empêcher de prendre des mesures pour protéger la santé publique. L'assemblée décida de constituer un groupe de travail chargé de réviser les termes de référence des centres collaborateurs et des centres nationaux du réseau de l'OMS ainsi que de réformer les normes de partage des virus à l'intérieur comme à l'extérieur du réseau. Elle demanda également au Directeur général de l'OMS d'assurer l'accès aux vaccins pandémiques dans les pays en développement⁸⁷¹.

La réforme des pratiques de partage dans le système de surveillance de la grippe s'est heurtée aux problèmes de l'accès aux vaccins dans les pays en développement et à la propriété intellectuelle qui ont fait l'objet de discussions complexes entre les parties prenantes : le groupe de travail (composé de 18 membres, choisis sur la base de la représentation équitable des six régions de l'OMS), le secrétariat de l'OMS et des représentants de la société civile et de l'industrie pharmaceutique. Au bout de quatre ans, l'Assemblée mondiale de la santé adopta le « Cadre de préparation pour une pandémie de grippe » régulant le partage des souches ainsi que l'accès aux vaccins et aux autres bénéfices ; elle demanda l'application des actions proposées dans ce cadre⁸⁷².

Des accords essentiels ont été conclus dans la négociation du cadre. L'importance de la participation des industriels dans la préparation contre les pandémies a été reconnue. Les industriels devaient collaborer au financement du système de surveillance de la grippe et à la constitution par l'OMS des stocks des vaccins, des antiviraux et des matériels de diagnostic. Ils devaient réserver une partie de leurs produits à un prix abordable à l'OMS. En ce qui concerne la propriété intellectuelle, les résultats furent plus limités. Les nouveaux accords sur

⁸⁷⁰ WHO. Indonesia to resume sharing H5N1 avian influenza virus following a WHO meeting in Jakarta. 27 mars 2007, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr09/en/index.html>. Consulté le 31 mai 2013.

⁸⁷¹ WHO, PIP: sharing of influenza viruses and access to vaccines and other benefits, 2007, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R28-en.pdf. Consulté le 31 mai 2013.

⁸⁷² WHO. Brief history of the development of the Framework on Sharing influenza viruses and access to vaccines and other benefits, 2011, http://www.who.int/influenza/pip/Framework_History_2011.pdf. Consulté le 31 mai 2013.

le transfert de souches pandémiques indiquaient que ni les fournisseurs ni les bénéficiaires des souches pandémiques ne devaient chercher à obtenir des droits de propriété intellectuelle sur le matériel. Le cadre acceptait les droits de propriété intellectuelle déjà acquis et reconnaissait les droits de propriété intellectuelle des technologies brevetées, utilisées pour la production ou la modification du matériel. Il proposait d'accorder des licences libres de redevances aux fabricants de pays en développement ou d'accorder à l'OMS des licences non exclusives libres de redevances sur les droits de propriété intellectuelle pour la production des vaccins contre la grippe pandémique, des adjuvants, des antiviraux et du matériel de diagnostic nécessaires au cours d'une pandémie. Néanmoins, la mise en œuvre des actions proposées dans le cadre de la préparation contre les pandémies grippales impliquait encore des négociations avec les industriels qui finançaient le fonctionnement du système de surveillance de la grippe, la constitution des stocks et le transfert de technologie vers les pays en développement⁸⁷³.

Une série d'évènements en réponse à la menace de grippe aviaire conduisit à la réforme du système de surveillance de la grippe de l'OMS. Qu'est-ce qui changea réellement dans le contexte de la menace de pandémie de grippe aviaire ? Était-ce la revendication de la communauté scientifique internationale demandant l'accès aux souches et aux séquences génétiques des virus qui circulaient au sein du réseau de l'OMS ? Était-ce les réactions contre la prise des brevets sur les souches isolées par les laboratoires du réseau et sur les techniques de production du vaccin grippal pandémique (génétique inverse) ? Était-ce le refus des pays en développement touchés par le virus de la grippe aviaire à collaborer avec l'OMS compte tenu de l'asymétrie entre leur participation à la surveillance et l'accès aux vaccins ? Frederick Keck ajoute une explication, à savoir un changement dans la surveillance de la grippe due aux caractéristiques propres du virus de la grippe aviaire (H5N1)⁸⁷⁴. Cette nouvelle modalité de surveillance consistait à observer l'évolution du virus grippal dans le réservoir animal (les épizooties) afin d'anticiper les mutations qui pourraient être responsables des pandémies grippales. Autrement dit, l'émergence d'un virus présentant un potentiel

⁸⁷³ Les États membres avaient décidé de fixer une contribution annuelle devant financer le système de surveillance et de réponse, qui devait être payée par les industriels utilisant le système. Le groupe consultatif chargé de la mise en œuvre du cadre se réunit en novembre 2012 avec des représentants de l'industrie pharmaceutique afin de déterminer le montant des contributions des industriels. Ce document atteste de la proposition des industriels. WHO. PIP Framework: Distribution of Partnership Contribution among Companies, 22 novembre 2012, http://www.who.int/influenza/pip/PC_Distribution_22Nov2012u.pdf. Consulté le 31 mai 2013.

⁸⁷⁴ F. KECK. L'OMS et ses sentinelles. De la grippe pandémique à la grippe aviaire. *Sciences Sociales et Santé*, 2013, Vol. 31, N. 4, pp. 65-71.

pandémique ne pouvait être repéré qu'en observant ses mutations chez les oiseaux. En effet, ces derniers se constituent en sentinelles des mutations du virus susceptibles d'infecter les humains. Keck reconnaît aussi à l'OMS un rôle nouveau de coordinateur des activités des laboratoires travaillant sur les sentinelles et de responsable de la gestion de la crise à partir des informations reçues de ces lanceurs d'alertes.

En guise de réflexion finale, on peut s'interroger sur ce qui a réellement changé dans le système de surveillance de la grippe de l'OMS dans le contexte de la grippe aviaire : les virus ou les relations entre les pays qui intègrent le réseau? Un examen de ce qui constitue la particularité du réseau chargé de la surveillance et du contrôle de la grippe, plus précisément, de ce qui a assuré la cohésion du réseau de surveillance de l'OMS, apportera des éléments de réponse à cette dernière question.

De manière générale, l'autorité de l'OMS se fonde sur les politiques internationales et sur les droits de l'homme, plus spécifiquement le droit à la santé. Cependant, comme l'espace transnational de la santé publique n'est pas régulé par le droit international, le pouvoir de cette organisation se limite à être une autorité politique légitimée, d'une part par le caractère d'agence des Nations Unies, d'autre part par sa nature démocratique assurée par son organe le plus important, l'Assemblée mondiale de la santé. Dans la pratique, cette autorité politique ne suffisait pas pour maintenir la cohésion et la stabilité de ses programmes. Par conséquent, la constitution, l'extension et le fonctionnement du système de surveillance de la grippe de l'OMS ont reposé sur la capacité de cette institution à faire travailler ensemble des acteurs hétérogènes du point de vue de leurs positions politiques et économiques, de leur prestige, de leur capacité scientifique et de leurs besoins en santé publique. Ne produisant pas des connaissances scientifiques, ne disposant que d'un budget réduit et de très peu de personnel, le secrétariat du programme de la grippe a forgé différents types d'outils de coordination afin de construire, d'élargir et de maintenir la solidité du réseau de surveillance de la grippe⁸⁷⁵. Les divers types de dispositifs développés par le secrétariat du programme de

⁸⁷⁵ Le concept des outils de coordination s'inspire de l'analyse du rôle des outils de coordination dans l'administration des réseaux et des consortiums scientifiques dans le domaine de la biotechnologie : CASSIER M. L'émergence de nouvelles formes d'invention collective: réseaux et consortia de recherche dans le domaine des biotechnologies. *Annales des Mines, Réalités Industrielles*, 1998, pp. 74-78. Voir pp. 75 et 76. : «La production de science et de technologie en collaboration suppose un certain degré de convergence technique entre les participants.» «La mise en œuvre de ces différents instruments de coordination a favorisé un processus d'apprentissage collectif au sein du réseau.»

la grippe illustrent la capacité de négociation des fonctionnaires du programme et la manière dont ils ont évité la désintégration du réseau.

Le secrétariat de l’OMS a conçu des outils de coordination scientifique (des rapports et des publications) afin de collecter des connaissances sur le virus grippal auprès des comités d’experts que cette institution organisait et coordonnait, devenant ainsi un centre d’agrégation, de certification et de standardisation des connaissances sur la grippe. Le programme a utilisé également des outils de coordination administrative (des enquêtes, des formulaires, des documents officiels, des guides techniques, des circulaires et des lettres) pour gérer la communication entre les divers composants du réseau et pour garantir que chaque membre connaisse et remplisse les fonctions de surveillance décrites dans les termes de référence définis pour les laboratoires collaborateurs. Comme il était nécessaire d’assurer la production du vaccin grippal, considéré comme le meilleur outil de santé publique pour protéger contre cette maladie, le secrétariat de l’OMS a élaboré des outils de coordination en santé publique (l’organisation des réunions bisannuelles et la publication des recommandations sur les souches à utiliser lors de chaque saison épidémique) destinées à garantir que la formule du vaccin soit adaptée à l’évolution du virus. En outre, la production du vaccin exigeait l’utilisation des outils de coordination industrielle (l’organisation des réunions annuelles avec l’industrie pharmaceutique et les autorités nationales de régulation des médicaments, la distribution des souches de semence aux fabricants et les recommandations pour la standardisation biologique de production du vaccin grippal) afin d’assurer l’interface entre le programme et l’industrie pharmaceutique. La mise à disposition des souches pour la production du vaccin grippal se situe à la jonction de l’innovation et de la santé publique globale. Dans ces conditions, il s’avérait nécessaire de maintenir la cohérence du réseau afin d’aboutir à un prototype du vaccin et de le transférer à l’industrie pharmaceutique. Le vaccin prototype est devenu un point de convergence entre la santé publique et l’industrie pharmaceutique.

En dépit de la faiblesse de l’OMS et des forces qui tendaient à la désintégration du réseau de surveillance de la grippe, les laboratoires devaient continuer à isoler les souches pour fabriquer le vaccin. Cette course incessante contre les mutations du virus grippal explique les efforts de l’OMS pour maintenir la cohésion de ce collectif. Le moindre retrait d’une de ses composantes constituait un dommage pour ses objectifs. La particularité de ce dispositif en santé publique (qui le distingue de tout autre) peut être expliquée simultanément par le virus

grippal qui mute constamment et de manière imprévisible et par le dispositif de surveillance installé pour suivre ces mutations⁸⁷⁶. Le virus changeant de façon permanente est devenu le principal allié du réseau de surveillance de la grippe. Il est en conséquence possible d'affirmer que le changement dramatique du virus de la grippe aviaire (le risque d'une pandémie en raison de sa forte virulence) et la réponse donnée à cette mutation spécifique du virus (y compris les problématiques nouvelles qui ont émergé dans la gestion de la menace d'une éventuelle pandémie) sont indissociables.

⁸⁷⁶ B. LATOUR. On actor-network theory: a few clarifications. *Soziale Welt*, 1996, Vol. 4, pp. 369-381, p. 379. « It is crucial for the definition of the term that circulates and what makes the circulation be both co-determined and transformed. »

SOURCES, SOURCES IMPRIMEES ET BIBLIOGRAPHIE

1. SOURCES

1. 1 ARCHIVES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, GENÈVE

FONDS INFLUENZA

DC I 6 RIC, Influenza Organizations – Regional Influenza Center, (1950-1953)

DC I 6 WIC, Influenza Organizations – World Influenza Centre, (1951-1954)

I 2/86/1, General information on Non-WHO conferences on influenza

I 2/86/3, Conference on the 1976 influenza vaccine test programme organized by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland, USA, (1976-1977)

I 2/87/1, WHO on joint meeting on influenza, (1979)

I 2/87/5 j3, WHO Annual consultation on the composition of influenza vaccine, (1986)

I 2/87/10 (A), WHO consultation on influenza virus nomenclature, (1978-1980)

I 2/133/1, Training courses and workshops on influenza, (1978)

I 2/133/4, SEARO/WPRO workshop for National Influenza Centres, Kuala Lumpur, (1975)

I 2/135/3, Distribution of WHO prototype of influenza strains, (1969)

I 2/180/1, Influenza general information, (1986-1994)

I 2/181/2, Grant to Medical Research Council to carry out the work of the World Influenza Centre, London, (1947-1969)

I 2/181/3, CTS agreement with the Virology Division, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, WHO Collaborating Centre for Surveillance, Epidemiology and Control of Influenza, (1956-1986)

I 2/181/10, Grant to the Pasteur Institute of Southern India, Coonoor in respect of studies of influenza virus vaccine, (1969-1973)

I 2/181/13, CTS agreement with the Public Health Laboratory Service Board, London – Identification of influenza strains, research on influenza virus, supply of strains to National Influenza Centres, (1975-1986)

I 2/181/14, CTS agreement with the Public Health Laboratory, London, WHO Influenza Surveillance Programme, (1977-1986)

I 2/181/15 (a), CTS agreement with the National Institute for Biological Standards and Control, London, Diffusion of WHO National Influenza Centres of techniques set down by NISBC for the titration of influenza vaccines, (1977-1986), (1957-1963)

I 2/181/15 (b), CTS agreement with the National Institute for Biological Standards and Control, London, Coordination of collaborative studies on influenza ecology and influenza viruses, (1981)

I 2/286/1 (a), General policy of the functions of the WHO Influenza Centres, (1957-1963)

I 2/286/1, WHO influenza centres general and policy correspondence, (1963-1990)

I 2/286/2, Designation and activities of the WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza – virus reference laboratory, Central Public Health Laboratory and Division of Virology, NIMR, London, (1955-1990)

I 2/286/3 J1, Influenza Research at the USPHS (Virus and Rickettsia Section of the Communicable Disease Center – CDC – Atlanta, Georgia, (1955-1967)

I 2/286/3 J3-11, Designation and activities of the WHO Collaborating Centre for surveillance, epidemiology and control of influenza, Virology Division, Bureau of Laboratories, CDC, Atlanta, (1980-1990)

I 2/286/4, Exchange of information on strains between WHO influenza centres, (July 1968-June 1969)

I 2/286/5, Recognition of and Collaboration with National Influenza Centres, (1955-1990)

I 2/372/2, Coordination with governments in connection with the WHO Influenza Surveillance Programme – Epidemiological information (Resolution WHA.22.47), (1962-1963)

I 2/418/12, Influenza Pandemics, Reports, (1957)

I 2/440/4, Symposium on influenza organized by the Victorian Branch of the Australian Medical Association and Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne, (1972-1973)

I 2/442/2 (68-69) A, Information on influenza incidence, (1968-1969)

I 2/442/2 (69-70) A, Information on influenza incidence, (1969-1970)

I 2/442/2 (69-70), Information on influenza incidence, (1969-1970)

I 2/445/6, Collaborative Study on live influenza vaccine, (1971-1976)

I 2/447/1, General information on influenza vaccine and chemotherapeutic agents, (1979-1990)

I 2/449/1, General Information on Standards and Specifications for Influenza Vaccines, (1955-1956)

FONDS BIOLOGICAL STANDARDISATION (INFLUENZA)

B 3/449/1/6, Biological Standards General, (1957-1990)

FONDS VIRUS

V 5/136/1, WHO Expert Panel on Virus Diseases, its composition and administrative operation, (1955-1979)

V 5/286/2, WHO Collaborating Centres for Virus Reference and Research – General, (1961-1990)

V 5/370/2, Plan for an intensified Research Programme in Virus Diseases (Res. WHA), (1958-1969)

V 5/447/1, General Information on Therapeutic substances in the field of Virus Diseases, (1964-1986)

FONDS ZOONOSES

Z 2/181/21, Grant to the Wistar Institute, Philadelphia, in respect of studies on Animal Influenza, (1965-1967)

Z 2/181/31, Grant to the Institute of Veterinary Medical Research, Brno, Czechoslovakia, Studies in Animal Influenza, (1967-1970)

Z 2/181/33, Grant to the Centre Nacional Majada Honda Madrid, Studies on Animal Influenza, (1967)

Z 2/181/17, Grant to St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, Genetic Recombination of Influenza Virus in Animals, (1968)

Z 2/181/48, Grant to the Seabird Group, British Museum (Natural History), London, in respect of Influenza Studies in Migrating Birds, (1970)

Z2/181/49, R. Webster and G. Laver Plum Island Laboratory experiments on recombination of animal influenza virus+ plus 1979 WHO Consultation on the Ecology of Influenza Viruses, London, UK, (1969-1974)

Z2/181/53, Grant to the Department of Microbiology, Medical College, Calcutta, India, Transmission Studies of human influenza virus in animals, (1971)

Z 2/286/6, Designation and activities of the WHO Collaborating Centre for Studies on the Ecology of Influenza in Animals – Laboratories at St. Jude's Children Research Hospital, Memphis Tennessee, USA, (1975-1990)

Z 2/181/81, CTS Agreement with the National Institute for Biological Standards and Control, London, Studies on Ecology of Influenza Viruses, (1977)

Z 2/181/18 (A), CTS Agreement with the Laboratory of Ecology, the D. I. Ivanovsky Institute of Virology, Moscow, Influenza in Animals, (1974-1987)

Z 2/181/82, CTS Agreement with the Kimron Veterinary Institute, Veterinary Services and Animal, Ministry of Agriculture of the State of Israel, Studies on Ecology of Influenza Virus in Animals, (1977-1980)

1.2 ARCHIVES DE L'INSTITUT PASTEUR, PARIS

FONDS RENÉ DUJARRIC DE LA RIVIÈRE

DUJ.C3, Service de René Dujarric de la Rivière, (1946-1958)

DUJ.D1, L'épidémie de 1957 (grippe asiatique)

DUJ.D4, Correspondance OMS

FONDS CLAUDE HANNOUN

HAN.07, Fonctionnement du CNRG, (1981-1996)

HAN.08, Surveillance Épidémiologique, (1971-1974)

HAN.23, GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe), (1984-1995)

HAN.24, GROG (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe), (1984-1995)

HAN.30, Vaccins antigrippaux, (1972-1973)

HAN.31, Vaccins antigrippaux, (1974-1981)

HAN.32, Vaccins antigrippaux, (1981-1986)

HAN.33, Vaccins antigrippaux, (1988-1993)

HAN.37, GEIG (Group d'Etude et d'Informations sur la Grippe), (1988-1992)

HAN.45, OMS, (1962-1995)

FONDS MICHEL BARME

BRM.1, Contribution à l'histoire du MUTAGRIP, (1998)

BRM.2, Vaccin antigrippal, (1972-1975)

BRM.3, Vaccin antigrippal, (1973-1976)

BRM.4, Vaccin antigrippal, (1973)

BRM.5, Vaccin antigrippal, (1972-1989)

BRM.6, Vaccin antigrippal – Essais cliniques, (1971)

BRM.7, Au sujet du MUTAGRIP, (1974)

FONDS JACQUES TREFOUEL (DIRECTION)

TRE.DS.19, Dossier Geneviève Cateigne

TRE/D.S.65, Pierre Lépine correspondance

TRE/ID.S.69, Pierre Lépine article

FONDS PIERRE MERCIER (DIRECTION)

DIR.MER.10, Relations avec les industriels

DIR.MER.11, Projet d'organisation de la promotion des produits de l'IP

DIR.MER.12, Convention entre l'IP et Rhône Poulenc

FONDS JACQUES MONOD (DIRECTION)

DIR.MON.04, Vaccin grippal par voie nasal/Mutagrip

DIR.MON.06, Merck correspondance

DIR.MON.07, Pfizer International/Mutagrip

1.3 THE NATIONAL ARCHIVES, LONDRES (NAR)

CO 927/181/4, Colonial Office: Research Department: Original Correspondence. Medical Research. Virus research: proposal to establish Regional Influenza centres in collaboration with World Health Organisation, (1950-1951)

FD 7/199, Medical Research Council: Committees, Working Parties and Conferences, Registered Files (D Series), Committee on Influenza and Other Respiratory Virus Diseases, Reports of the US Armed Forces Epidemiological Board on influenza, (1961-1965)

FD 7/219, Influenza and Other Respiratory Virus Diseases, Correspondence with National Institute for Biological Standards and Control, influenza vaccine submission to the Commission on Safety of Medicines, (1973)

FD 9/2572, Influenza virus recombinants: correspondence Medical Research Council: Registered Files, Policy Matters (A Series), Patents, (1971)

FD 9/2576, Medical Research Council: Registered Files, Policy Matters (A Series), Patents, Immunological techniques for the diagnosis of influenza, (1971-1974)

FD 9/2594, Medical Research Council: Registered Files, Policy Matters (A Series) Patents, (1972-1974)

FD 9/4137, Medical Research Council: Registered Files, Policy Matters (A Series) Patents, (1981-1982)

FD 23/1300, Medical Research Council: Registered Files, Scientific Matters (S Series). Influenza. Nasal influenza vaccine: papers and correspondence concerning vaccine trial; minutes of meetings and newspaper cuttings, (1938-1966)

MH 148/1009, Social Security: Administration of Public and Environmental Health Services, Registered Files (File Office A Series). Reciprocal Health and Social Security Agreements With Other Nation, Health Care Agreements with Soviet Union, Joint research in the field of surveillance and control of influenza, (1976-1977)

1.4 ARCHIVES OF THE NATIONAL INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH, HAMSTEAD, LONDRES

FLU-PFS

C. Andrewes PF.17 413/7

C. M. Chu PF 148/45

Alick Isaacs PH.26 549/1

Helio Pereira PF.41 634/7

2. SOURCES IMPRIMEES

A revised system of nomenclature for influenza viruses: WHO memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, Vol. 45, N. 1, pp. 119-124.

American Association of Immunologists, Committee on Standard Serological Procedures in Influenza Studies, An Agglutination-Inhibition Test Proposed as a Standard of Reference in Influenza Diagnostic Studies. *Journal of Immunology*, 1950, Vol. 65, pp. 347-353.

ANDERSON S., International reference preparation of influenza virus vaccine, Expert Committee on Biological Standardization, Genève, 27 septembre - 2 octobre, 1965, WHO/BS/772.65, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

ANDREWES C., LAIDLAW P. et W. SMITH. The Susceptibility of Mice to the Virus of Human and Swine influenza. *The Lancet*, 1934, Vol. 2, pp. 859-862.

ANDREWES C., Four Years' Progress, *British Medical Journal*, 11 September 1937, pp. 513-515.

ANDREWES C. Note on Influenza diagnostic and reagents. 28 septembre 1955, WHO/BS/315, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

ATWATER R. Building our defences against influenza. *American Journal of Public Health*, 1949, Vol. 39, N. 2, pp. 221-222.

BEVERIDGE W. et F. BURNET. *La culture des virus et des rickettsies dans l'embryon de poulet*. Collection de l'Institut Pasteur, Editions médicales Flammarion, traduit par G. Cateigne, 1950.

BURNET F. Influenza Virus Isolated from Australian Epidemic. *The Medical Journal of Australia*, 1935, Vol. 2, pp. 651-656.

BURNET F. Influenza Virus on the Developing Egg: 5 Differentiation of two antigenic types of influenza virus. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 1937, Vol. 15, pp. 369-374.

Centres de la Grippe OMS. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*. Vol. 26, N. 24, 13 juin 1951, pp. 247-248.

CHANG W. National Influenza Experience in Hong Kong 1968. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, V. 41, N. 3-4-5, pp. 349-351.

Clinical Trials of Influenza Vaccine: A Progress Report to the Medical Research Council by its Committee on Clinical Trials of Influenza Vaccine. *The British Medical Journal*, 1953, Vol. 2, N. 4847, pp. 1173-1177.

COCKBURN C., DELON P. et W. FERREIRA. Origin and Progress of the 1968-69 Hong Kong Influenza Epidemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, pp. 345-348.

COCKBURN C. Foreword, In: Selby P. ed. *Influenza: Virus, Vaccines, and Strategy*. Proceedings of a Working group on Pandemic Influenza. Rougemont, 26-28 July 1976, Sandoz Institute for Health and Socio-Economic Studies, Academic Press, 1976, pp. 7-9.

COX N., BRAMMER L. et H. REGNERY. Influenza: Global surveillance for epidemic and pandemic variants. *European Journal of Epidemiology*, 1994, Vol. 10, pp. 467-470.

CULBERTSON J. Plans for United States Cooperation with the World Health Organization in the International Influenza Study Program. *American Journal of Public Health*, 1949, Vol. 39, N. 1, pp. 37-43.

DAVENPORT F. The Role of the Commission on Influenza. *Public Health Reports*, Vol. 73, N.2, 1958, pp. 133-139.

DAVENPORT F. Present status of inactivated influenza virus vaccines. First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial diseases on men, Washington, 7-11 November 1966, Pan American Health Organization, World Health Organization, *PASB Scientific Publication*, 1967, N. 147, pp. 3-8.

DAVENPORT F. Approaches to the control of pandemic influenza, International Conference on the Application of Vaccines against Viral, Rickettsial and bacterial diseases. 14-18 December 1970, Washington, Pan American Health Organization, World Health Organization, *PASB Scientific Publication*, 1971, N. 226, pp. 89-95.

DAVIS D. World Health Organization influenza study program in the United States. *Public Health Reports*, 1952, Vol. 67, pp. 1185-1190.

Department of Biological Standards, NIMR, Londres, Influenza virus vaccine. Expert Committee on Biological Standardization, Genève, 30 septembre – 5 octobre 1963, WHO/BS/644, Bibliothèque de l’OMS, Genève.

DEPARTMENT OF BIOLOGICAL STANDARDIZATION, STATENS SERUMINSTITUT, COPENHAGEN. Draft report Influenza vaccine, Expert Committee on Biological Standardization. Genève, 28 septembre - 3 octobre, 1964, WHO/BS/711.18.9.64, Bibliothèque de l’OMS, Genève.

DOWDLE W. et al., Properties of the Hong Kong Influenza Virus. 2. Antigenic Relationship of the Hong Kong Virus Hemagglutinin to that of Other Human Influenza A Viruses. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, V. 41, N. 3-4-5, pp. 419-424.

DUJARRIC DE LA RIVIERE R. La grippe est-elle une maladie à virus filtrante ?, *Comptes rendus de l’Académie des sciences*, 1918, Vol. 167, N. 17, pp. 606-607.

DUJARRIC DE LA RIVIERE R. et J. CHEVE. La grippe du furet. Extrait de l’Académie de médecine, 24 novembre 1936, Tome 116, N. 36, p. 408.

DUJARRIC DE LA RIVIERE R. et J. CHEVE. La grippe du furet. Société de Médecine Publique et de génie sanitaire, Extrait du Mouvement sanitaire, N° 151, novembre 1936.

DUJARRIC DE LA RIVIERE R. Quelques réflexions sur l'épidémie actuelle de grippe. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1957, Extrait des n° 26 et 27, p. 570.

EASTERDAY C. Swine Influenza, Historical Perspectives. *Proceedings of the 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases*, Rome, 2003, Vol. 200, pp. 241-244.

Flu vaccines for civilians. *The Science News-Letter*, 1945, Vol. 48, N. 21, pp. 233.

FRANCIS T. Transmission of Influenza by a Filterable Virus. *Science*, 1934, Vol. 80, N. 2081, pp. 457-459.

FRANCIS T. Immunological Relationship of Strains of Filterable Virus Recovered from Cases of Human Influenza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1935, Vol. 32, N. 6, pp. 1172-1175.

FRANCIS T. et T. MAGILL. Immunological Studies with the Virus of Influenza. *Journal of Experimental Medicine*, 1935, Vol. 62, N. 4, pp. 505-516.

FRANCIS T. et T. MAGILL. Antigenic Differences in strains of epidemic influenza Virus: II. Cross-Neutralization Tests in Mice. *The British Journal of Experimental Pathology*, 1938, Vol. 19, N. 5, pp. 284-293.

FRANCIS T. Vaccination against influenza. *Bulletin of the World Health Organization*, 1953, Vol. 8, N. 5-6, pp. 725-744.

FUKUMI H., Vaccination against Hong Kong Influenza in Japan. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, N. 3-4-5, p. 555.

GOTLIEB T. ET G. HIRST. The experimental production of combination forms of virus: VI. Reactivation of influenza viruses after inactivation by ultraviolet light. *Virology*, 1956, Vol. 2, N.2, pp. 235-248.

HANNOUN C. *La grippe et ses virus*, Que sais-je ?. PUF, 1995.

HICKLING J. ET E. D'HONDT. *A review of production technologies for influenza virus vaccines, and their suitability for deployment in developing countries for influenza pandemic preparedness*. WHO Initiative for Vaccine Research, 2006, Genève, pp. 1-34.

HILLEMANN M. The Roles of Early Alert and of Adjuvant in the Control of Hong Kong Influenza by Vaccines. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, Vol. 41, pp. 623-628.

HIRST G. The Quantitative Determination of Influenza Virus. *Journal of Experimental Medicine*, 1941, Vol. 75, N. 1, pp. 49-64.

HOLLAND W. et K. RAŠKA. The Development of Modern Epidemiology, The Role of IEA. *Central European Journal of Public Health*, 2010, Vol. 18, N. 1, pp. 57-60.

Immunization against Virus-A Influenza: Arrangements for Trial of Vaccines. *The British Medical Journal*, 1954, Vol. 2, N. 4897, p. 1160.

JENSEN K. et T. FRANCIS. The Antigenic Composition of Influenza Virus Measured by Antibody Absorption. *The Journal of experimental medicine*, 1953, Vol. 98, N. 6, pp. 619-639.

JENSEN K. Strain Variations and Cross-Relationships in Influenza Virus. *American Journal of Public Health*, 1954, Vol. 44, pp. 1167-1173.

JENSEN K., et al. Characterization of influenza antibodies by serum absorption. *The Journal of experimental medicine*, 1956, Vol. 104, N. 2, pp. 199-209.

JENSEN K., F. DUNN, R. ROBINSON, Influenza, 1957, A variant and the pandemic, *Progress in Medical Virology*, Vol. 1, 1958, pp. 165-209.

KAPLAN M. et W. Beveridge. WHO Coordinated Research on the Role of Animals in Influenza Epidemiology. Introduction, *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, Vol. 47, N. 4, pp. 439-448.

KAPLAN M. et A. PAYNE. Serological Survey in Animals for Type A Influenza in Relation to the 1957 Pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, Vol. 20, N. 2-3, pp. 465-488. Liste

KAPLAN M. et W. BEVERIDGE. WHO Coordinated Research on the Role of Animals in Influenza Epidemiology, Introduction. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, Vol. 47, N. 4, pp. 439-448.

KILBOURNE E. Future influenza vaccines and the use of genetic recombinants, *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 41, N. 1969, pp. 643-645.

LAIDLAW P. Epidemic Influenza: A Virus Disease. *The Lancet*, 1935, Vol. 1, pp. 1118-1124.

La grippe en Europe, Centres de la grippe. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 12 janvier 1949, Vol. 24, N. 107, pp. 17-18.

LANGMUIR A., HENDERSON D. et R. SERFLING. The Epidemiological Basis for the Control of Influenza. *American Journal of Public Health*, 1964, Vol. 54, N. 4, pp. 563-571.

LANGMUIR A. Developing Concepts in Surveillance. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1965, Vol. 43, No. 2, pp. 369-372.

LANGMUIR A. Evolution of the Concept of Surveillance in the United States. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1971, Vol. 64, pp. 681-684.

LAVER W. et R. WEBSTER. In Memoriam, Chu Chi Ming. *Virology*, 1999, Vol. 255, N. 1.

Centres de la Grippe OMS. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 13 juin 1951 Vol. 26, N. 24, pp. 247-248.

Live Influenza Virus Vaccine. *British Medical Journal*, 14avril 1962, pp.1062-1063.

LAZZARI D. et K. STÖHR. Avian Influenza and Influenza Pandemics, *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 82, N. 4, 2004, pp. 242.

MAGILL T. et T. FRANCIS. Antigenic Differences in Strains of Human Influenza Virus, *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, Vol. 35, N. 3, 1936, pp. 463-466.

MAGILL T. et T. FRANCIS. Antigenic Differences in strains of epidemic influenza Virus: I. Cross-Neutralization Tests in Mice. *The British Journal of Experimental Pathology*, 1938, Vol. 19, N. 5, pp. 274-284.

MAGILL T. A Pattern of Influenza Virus Variation. *Journal of Bacteriology*, 1952, Vol. 64, N. 5, pp. 619-628.

MANUGUERRA J-C. Surveillance of influenza: a pan European perspective. *International Congress Series*, 2001, Vol. 1219, pp. 131-137.

Memoranda, Statement on the preparation and use of inactivated influenza vaccines, *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 35, N. 5, 1966, pp. 775-777.

Milouchine V. The Role of WHO International Studies on the Ecology of Influenza in Animals. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 1980, Vol. 3, pp. 25-31.

Minutes of the Third Session of the Interim Commission held in Geneva from 31 March to 12 April 1947. *Official records of the World Health Organization*, 1947, N. 5, Annex 25, Proposals, WHO.IC/p/r., 3 April 1947, p. 138.

Minutes of the Fourth Session of the Interim Commission held in Geneva from 30 August to 13 September 1947. *Official records of the World Health Organization*, 1948, N. 6, p. 56.

Minutes of the Fifth Session of the Interim Commission held in Geneva from 22 January to 7 February 1948. *Official records of the World Health Organization*, 1948, N. 7.

MEIKLEJOHN G. History of the Commission on Influenza Commission on Influenza. In T. Woodward (Ed.). US Army Medical Department, Office of Medical History, *The Armed Forces Epidemiological Board, The Histories of the Commissions*, 1994.

News, Governments in a dilemma over bird flu. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, Vol. 83, N. 5, p. 326.

NICOLLE C. et C. LEBAILLY. Quelques notions expérimentales sur les virus de la grippe. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1918, Vol. 167, N. 17, pp. 607-608.

OMS. Comité d'Experts de la grippe. Premier rapport. *Série de rapports techniques*, 1953, N. 64.

OMS. Comité d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. Stockholm, 15 August 1958. Premier rapport, *Série des Rapports Techniques*, 1959, Vol. 170, p. 11-23.

OMS. Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. Premier rapport. *Série des rapports techniques*, 1969, N. 170, pp. 9.

OMS. Les virus des voies respiratoires. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. *Série de Rapports techniques*, 1969, N. 408, pp. 99-100.

OMS. Comité OMS d'experts des maladies à virus des voies respiratoires. Premier rapport. *Série des rapports techniques*, 1969, N. 170, p. 23.

OMS. Rôle de l'OMS. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1969, Vol. 44, N. 1, p. 27.

OMS. Guide technique pour l'établissement d'un système de surveillance de la grippe. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1971, N. 8, pp 65-68.

OMS. *Règlement sanitaire international*. Troisième édition, Genève, 1983.

PANTHIER R., CATEIGNE G. et C. HANNOUN. Adaptation à l'œuf et à la souris d'un virus récemment isolé d'un cas de grippe. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, Vol. 143, pp. 72.

PANTHIER R., CATEIGNE G. et C. HANNOUN. Isolement d'une souche de virus grippal. Réaction de jeune singe à l'inoculation intra nasale de ce virus. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, Vol. 143, pp. 812.

PAYNE A. The Influenza Programme of WHO. *Bulletin of the World Health Organization*, 1953, Vol. 8, pp. 755-774.

PAYNE A. *Note on Influenza Diagnostic Reagents*. 1 octobre 1956, WHO/BS/362, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

PAYNE A. Symposium on the Asian influenza epidemic, 1957. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1958, Vol. 5, N. 1009, p. 29-38.

PEREIRA M. Strain surveillance in man. In Shelby P. *Influenza: virus, vaccines and strategy*, Proceedings of a working group on Pandemic influenza. 26-28 January 1976, Rougemont, France, Sandoz Institute for Health and Socio-economic Studies, Academic Press, 1976, p. 31.

RAŠKA K. National and international surveillance of communicable diseases. *WHO Chronicle*, 1966, Vol. 20, N. 9, pp. 315-21.

RAŠKA K. Epidemiological Surveillance with Particular Reference to the Use of Immunological Surveys. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1971 Vol. 64, , pp. 684-668.

RAŠKA K. Epidemiologic Surveillance in the Control of Infectious Disease. *Reviews of Infectious Diseases*, 1983, Vol. 5, N. 6, pp. 1112-1117.

Recommendations of the 7th European Meeting of Influenza and Its Prevention. *European Journal of Epidemiology*, 1994, Vol. 10, pp. 525-526.

Report of the Interim Commission to the First World Assembly. *Official Records of the World Health Organization*, 1948, N. 9.

Report of the Interim Commission to the First World Assembly. *Official Records of the World Health Organization*, 1948, N. 9,.

Resolution WHA22.47, Diseases under Surveillance: Louse-borne Typhus, Louse-borne Relapsing Fever, Viral Influenza, Paralytic Poliomyelitis. Fourteenth plenary meeting. Boston, 25 juillet 1969.

RUDENKO L., et al. Efficacy of Live Attenuated and Inactivated Influenza Vaccines in Schoolchildren and Their Unvaccinated Contacts in Novgorod. Russia, *The Journal of Infectious Diseases*, 1993, Vol. 168, N. 4, pp. 881-887.

SALK J. A Simplified Procedure for Titrating Hemagglutinating Capacity of Influenza-Virus and the Corresponding Antibody. *The Journal of Immunology*, 1944, Vol. 49, N. 2, pp. 87-98.

SALK J. et A. LAURENT. The use of Adjuvants in Studies on Influenza Immunization - II Increased Antibody formation in Human Subjects Inoculated with Influenza Vaccine in Water in Oil Emulsion. *American Journal of Epidemiology*, 1952, Vol. 55, N. 3, pp. 439-456.

SALK J. Principles of Immunization as Applied to Poliomyelitis and Influenza. *American Journal of Public Health*, 1953, Vol. 43, pp. 1384-1398.

SIZARET P., Evolution des activités de la standardisation biologique internationale depuis la fondation de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations. *Bulletin de l'OMS*, 1988, Vol. 66, N. 3, pp. 297-302.

SMITH W., ANDREWES C., et P. LAIDLAW. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, 1933, Vol. 222, N. 5372, pp. 66-68.

SMITH W., ANDREWES C., et P. LAIDLAW. Influenza: Experiments on the Immunization of Ferrets and Mice. *British Journal of Experimental Pathology*, 1935, Vol. 16, N. 3, pp. 291-302.

SMITH W. et C. ANDREWES. Serological Races of Influenza Virus. *British Journal of Experimental Pathology*, 1938, Vol. 19, N. 5, pp. 293-314.

SMORODINTSEFF A. et al., On the Aetiology of the 1936 Influenza Epidemic in Leningrad. *The Lancet*, 1936, Vol. 228, N. 5911, pp. 1383-1385.

SHOPE R. The Infection of Ferrets with Swine Influenza Virus. *Journal of Experimental Medicine*, 1934, Vol. 60, N. 1, pp. 49-61.

SOHIER R., et M. HENRY. Epidemiological Data on Hong Kong Influenza in France. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969 Vol. 41, N. 3- 4-5, pp. 402-404.

Standardization and improvement of influenza surveillance: Memorandum from a WHO/GEIG meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, Vol. 70, N. 1, pp. 23-25.

STOKES J. et al. Results of immunization by means of active virus of human influenza. *Journal of Clinical Investigations*, 1937, Vol. 16, N. 2, pp. 237-243.

STÖHR K. The Global Agenda on Influenza Surveillance and Control. *Vaccine*, 2003, Vol. 21, pp. 1744-1748.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1933, Influenza, pp. 176.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1936, Influenza, pp. 87-89.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*, 1937, Influenza, pp. 94-98.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1938, Influenza, pp. 117-128.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1940, Influenza, pp. 20-25 - 86-87.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1941, Influenza, pp. 24-25.

THE ROCKEFELLER FOUNDATION. *Annual Report*. 1955, The Virus Research Program, pp. 71-85.

Third Progress Report to the Medical Research Council by its Committee on Clinical Trials of Influenza Vaccine. *The British Medical Journal*, 1957, Vol. 2, N. 5035, pp. 1-7.

VON MAGNUS P. Experience with the production of Hong Kong influenza vaccine at the Statens Serum Institut, Copenhagen. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, V. 41, N. 3-4-5, pp. 556-557.

WEBSTER R. Strain Surveillance in animals and birds. In Philips Shelby, *Influenza: virus, vaccines and strategy*. Proceedings of a working group on Pandemic influenza, 26-28 janvier, 1976, Rougemont, France, Sandoz Institute for Health and Socio-economic Studies, Academic Press, 1976, pp. 33-43.

WEBSTER R. Predictions for Future Human Influenza Pandemics. *The Journal of Infectious Diseases*, 1997, Vol. 176, Suppl. 1, S14-19.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Eighth Section. Geneva, 18-23 October 1954, *Technical Report Series*, 1955, N. 96.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Sera. Ninth Report. Genève, 10-15 octobre 1955. *WHO Technical Report Series*, 1956, N. 108.

WHO. Expert Committee on Respiratory Virus Diseases. First Report. *WHO Technical Report Series*, 1959, Vol. 170, pp. 6-26.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization, Influenza Sera. Tenth Report. Genève, 8-13 octobre 1956. *WHO Technical Report Series*, 1957, N. 127.

WHO. Animal Influenza and its Possible Relationship with Influenza. *Technical Report Series*, 1959, N. 169, Vol. 169, p. 47-48.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Influenza Virus Vaccine. Fourteenth Report. Genève, 26 septembre-1 octobre 1960. *WHO Technical Report Series*, 1961, N. 222.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization, Influenza Virus Vaccine. Fifteenth Report. Genève, 10-15 septembre 1962. *Technical Report Series*, 1963N. 259,.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Nineteenth Report. Genève, 28 novembre -3 décembre 1966. *WHO Technical Report Series*, 1967N. 361.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Twentieth Report. Genève, 25-30 septembre 1967, *WHO Technical Report Series*, 1968, N. 384.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Twentieth Report. Genève, 25-30 septembre 1967. Requirements for Inactivated Influenza Vaccine (Requirements for Biological Substances N. 17). Annex 2. *WHO Technical Report Series*, 1968, N. 384.

WHO. Report of the Technical Discussion at the Twenty-First World Health Assembly. National and Global Surveillance of Communicable Diseases. A/21/Technical Discussions/5, 1968.

WHO. Memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, Vol. 45, N. 1, pp. 119-124.

WHO. Report of a WHO Consultation on the Classification on Influenza Viruses: A revised system of nomenclature, Geneva 30 September- 2 October 1971.

WHO. Twenty-Fifth session of the World Health Assembly. 1972, Resolution WHA.25.1.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Twenty-Ninth Report. Genève, 6-12 décembre 1977, *WHO Technical Report Series*, 1978, N. 626.

WHO. Expert Committee on Biological Standardization. 13th Report. Geneva, 7-13 November 1978. *WHO Technical Report Series*, 1979, N. 638.

WHO. Current status of amantadine and rimantadine as anti-influenza A agents: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1985, Vol. 63, N. 1, pp. 51-56.

WHO. *Influenza Pandemic Plan, The role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning*. WHO/CDS/CSR/EDC/99.1, Genève, 1999.

WORLD INFLUENZA CENTRE AND DEPARTMENT OF BIOLOGICAL STANDARDS.
NIMR. Note on the Standardization of Influenza vaccines. 16 septembre 1954, WHO/BS/258.
16.9.54, Bibliothèque de l'OMS, Genève.

WOODWARD T. *The Armed Forces Epidemiological Board: The Histories of the Commissions*. US Army Medical Department. Office of Medical History. 1994.

ZHDANOV V. The 1957 influenza pandemic in the USSR. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, Vol. 20, N. 2-3, pp. 489-494.

3. BIBLIOGRAPHIE

AMRITH, S. *Decolonizing International Health: India and Southeast Asia, 1930-65*. Basingstoke, Palgrave Macmillan, 2006.

AMRITH, S. In Search of a 'Magic Bullet' for Tuberculosis: South India and Beyond, 1955–1965. *Social History of Medicine*, 2004, Vol. 17, N. 1, pp. 113-130.

AMRITH, S. *Plague of Poverty, The World Health Organization, tuberculosis and international development, c. 1945–1980*. Thèse, Christ's College, Cambridge, 2002.

BASHFORD A. et C. STRANGE. Thinking historically about public health. *Journal of Medical Ethics, Medical Humanities*, 2007, Vol. 33, pp. 87-92.

BEIGBEDER Y. *L'Organisation Mondiale de la Santé*. Paris, PUF, 1997.

BELSHE R. et al. Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, Vol. 159, pp. 430-435.

BOARD ON INTERNATIONAL HEALTH. *America's Vital Interest in Global Health: Protecting Our People, Enhancing Our Economy, and Advancing Our International Interests*. Washington, DC, The National Academies Press, 1977.

BOGNER P. et al. A global initiative on sharing avian flu data. *Nature*, 31 August 2006, Vol. 442, N. 7106, pp. 981.

BONAH C. Packaging BCG: Standardizing and Anti-Tuberculosis Vaccine in Interwar Europe. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 279-310.

BONAH C. The 'experimental stable' of the BCG vaccine: safety, efficacy, proof, and standards, 1921–1933. *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.*, 2005, Vol. 36, pp. 696–721.

BOURDELAIS P. *Les épidémies terrassées, Une histoire des pays riches*. Paris, Editions de la Martinière, 2003.

BRESALIER M. Uses of a Pandemic: Forcing the Identities of Influenza and Virus Research in Interwar Britain. *Social History of Medicine*, 2012, Vol. 25, N. 2, pp. 400-424.

BRESALIER M. Sharing viruses and vaccines: Economies of exchange in global influenza control, 1947-1957. In: *Standard Exchanges ESF Program Drugs*. Institut d'Anatomie pathologique, Université de Strasbourg, 6-7 décembre 2012.

BRESALIER M. Virus Strains and Vaccine Standards: Coordinating the World Health Organization's Influenza Programme through the Developing Chick Egg, 1947-1957. *Conférence internationale Drugs, Standards and the practices of globalization*. ESF Program DRUGS, CERMES 3, Paris, 9-11 décembre, 2010.

- BRESALIER M. Neutralizing Flu: 'Immunological Devices' and the Marketing of a Virus Disease'. In KROKER K., KEELAND J., et MAZUMDAR P. (eds.). *Crafting Immunity. Working Histories of Clinical Immunology*. ASHGATE, 2008, pp. 107-144.
- BRIMNES N. BCG vaccination and WHO's global strategy for tuberculosis control 1948-1983. *Social science and medicine*, 2008, Vol. 67, pp. 863-873.
- BRIMNES N. Vikings against Tuberculosis: The International Tuberculosis Campaign in India, 1948–1951. *Bulletin of the History of Medicine*, 2007, Vol. 81, pp. 407-430.
- BROWN T., CUETO M. et E. FEE. The World Health Organization and the Transition from International to Global Public Health. *American Journal of Public Health*, 2006, Vol. 96, N. 1, pp. 62-72.
- BRYDER L. 'We shall find salvation in inoculation': BCB vaccination in Scandinavia, Britain and the USA, 1921-1960. *Social Science and Medicine*, 1999, Vol. 49, pp. 1157-1167.
- BUD R. Penicillin and the new Elizabethans. *The British Journal for the History of Science*, 1998, Vol. 31, N. 3, pp. 305-333.
- BUD R. *Penicillin triumph and tragedy*. Oxford University Press, 2007.
- BUD R. Upheaval in the moral economy of science? Patenting, teamwork and the World War II experience of penicillin. *History and Technology*, 2008, Vol. 24, N. 2, pp. 173-190.
- BUTON F. et F. PIERRU, La crise qui ne vient pas. Essai de comparaison de deux réponses sanitaires aux menaces de pandémie grippale (Etats-Unis 1976, France 2009). *XI^e Congrès de l'Association française de science politique*, Strasbourg, 2011.
- BYERLY C. The U.S. Military and the Influenza Pandemic of 1918–1919. *Public Health Reports*, 2010, Vol. 25, N. 3, pp. 82-91.
- CALLON M. *La science et ses réseaux. Genèse et circulation des faits scientifiques*. Paris, La Découverte, 1988.
- CASSIER M. et M. CORREA. Editorial. Access to Medicines in Developing Countries: Ethical Demands and Moral Economy. *Developing World Bioethics*, 2014, Vol. 14, N. 2, pp. ii–viii.
- CASSIER M. Flu epidemics, Knowledge Sharing and Intellectual Property. In GILES-VERNICK T. et S. CRADOCK (eds.). *Influenza and public health: learning from past pandemics*. London and Washington D. C., Earthscan, 2010.
- CASSIER M. Producing, Controlling and Stabilizing Pasteur's Anthrax Vaccine: Creating a New Industry and a Health Market. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 253-278.
- CASSIER M. L'émergence de nouvelles formes d'invention collective: réseaux et consortia de recherché dans le domaine des biotechnologies. *Annales des Mines, Réalités Industrielles*, 1998, pp. 74-78.

CASSIER M. Le partage des connaissances dans les réseaux scientifiques : l'invention des règles de bonne conduite par les chercheurs. *Revue française de Sociologie*, 1998, Vol. 4, pp. 701-720.

CHAN C. et G. DE WILDT. Developing Countries, Donor Leverage and Access to Bird Flu Vaccines. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Working paper, 2007, N. 41.

CLARKE S. The meanings of fundamental research in Britain, circa 1916-1950. *The History of Science Society*, 2010, Vol. 101, N. 2, pp. 285-291.

CLARKE S. The Research Council System and the Politics of Medical and Agricultural Research for the British Colonial Empire, 1940-52. *Medical History*, 2013, Vol. 57, N. 3, pp. 338-358.

COLLINS K. Profitable gifts: A history of the Merck Mectizan donation program and its implications for international health. *Perspectives in biology and medicine*, 2004, Vol. 47, N. 1, pp. 100-109.

CONNELLY M. Controlling Nations. In *Fatal Misconception: The Struggle to Control World Population*. Cambridge Mass, Harvard University Press, 2008, chapitre 6, pp. 195-236.

CUETO M. International Health, the Early Cold War and Latin America, *CBMH/BCHM*, 2008, Vol. 25, N. 1, pp. 17-41.

DASTON L. The Moral Economy of Science. *Osiris*, 1995, Vol. 10, pp. 2-24.

DEHNER G. Influenza. *A Century of Science and Public Health*, University of Pittsburgh, 2012.

DEHNER G. Creating World Influenza Surveillance System: Surveillance with a Purpose. Après 1918: Histoire et politique de la grippe dans les 20e et 21e siècles, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, France, 24-26 Août/August 2011.

DEHNER G. WHO Knows Best? National and International Responses to Pandemic Threats and the "Lessons" of 1976". *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2010, Vol. 65, N. 4, pp. 478-513.

DEHNER G. Flu: Past and Present. *History Compass*, 2007, Vol. 5, N. 2, pp. 709-724.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Protecting the Nation's Health in an Era of Globalization: CDC's Global Infectious Disease Strategy, Atlanta, Georgia, 2002.

DEVIN G. et M. SMOUTS. *Les organisations internationales*. Paris, Armand Colin, 2011.

EDWARDS M. Keeping it Controlled: The MRC's Trials of Immunisation against Influenza. In *Control and the Therapeutic Trial, Rhetoric and Experimentation in Britain 1918-1948*. Editions Rodopi, Amsterdam-New York, 2007, Chapitre 5, pp. 83-96.

EYLER J. Influenza and the Remaking of Epidemiology. In GILES-VERNICK T., et S. CRADOCK (eds.). *Influenza and public health: learning from past pandemics*. London and Washington D. C., Earthscan, 2010, pp. 156-179.

EYLER J. The Fog of Research: Influenza Vaccine Trials during the 1918-19 Pandemic. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2009, Vol. 64, N. 4, pp. 401-428.

EYLER J. De Kruif's Boast: Vaccine Trials and the Construction of a Virus. *Bulletin of the History of Medicine*, 2006, Vol. 80, pp. 409- 438.

FASSIN D. That obscure object of global health. In M. INHORN & E. WENTZALL (eds). *Medical Anthropology at the Intersections*. Durham, Duke University Press, 2012, chapitre 4, pp. 96-115.

FEDSON D. Pandemic Influenza Vaccines: Obstacles and Opportunities. In KNOBLER S. L., MACK A., MAHMOUD A., et S. LEMON (Eds.). *The threat of pandemic influenza: Are we ready?*. Workshop summary, Institute of Medicine of the National Academies, 2005.

FIDLER D. Influenza Virus Samples, International Law, and Global Health Diplomacy. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, Vol. 14, N. 1 , pp. 88-94.

FIDLER D. The globalization of public health: the first 100 years of international health diplomacy. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001 Vol.79, N.9, pp. 842-849.

GALAMBOS L. et J. SEWELL. *Networks of Innovation: Vaccine Development at Merck, Sharp and Dohme and Mullford, 1895-1995*. Cambridge, 1997.

GAUDILLIÈRE J.P. Rockefeller Strategies for Scientific Medicine: Molecular Machines, Viruses and Vaccines. *Stud. Hist. Biol. & Biomed. Sci.*, 2000, Vol. 31, N. 3, pp. 491-509.

GAUDILLIÈRE J.P. *La médecine et les sciences, XIXe-XXe siècles*. La Découverte, 2002.

GAUDILLIÈRE J.P. *Inventer la biomédecine, la France et l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*. La Découverte, Paris, 2002.

GAUDILLIÈRE J.P. L'industrialisation du médicament: une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine. *Gesnerus*, 2007, Vol. 64, pp. 93-108.

GILES-VERNICK T. et S. CRADOCK (eds.). *Influenza and public health: learning from past pandemics*. London and Washington D. C., Earthscan, 2010.

GOSSELIN E. *Constructing International Health: The Communicable Disease Center, Field Epidemiologists and the Politics of Foreign Assistance (1948-1972)*. Thèse. Université de McGill, 2011.

GOSTIN L. Pandemic Influenza: Public Health Preparedness for the Next Global Health Emergency. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2004, Vol. 32, N. 4, pp. 565-573.

GOSTIN L. Swine Flu Vaccine: What Is Fair?, *Hastings Center Report*. 2009, Vol. 39, N. 5, pp. 9-10.

GRADMANN C. Locating Therapeutic Vaccines in Nineteenth-Century. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 145-160.

GRADMANN C. et J. SIMON (Eds.). *Evaluating and Standardizing the Therapeutic Agents, 1890-1950*. Palgrave Macmillan, 2010, pp. 139-152.

GROSSETTI M. Réseaux sociaux et médiations dans les activités d'innovation. *Hermès, La Revue*, 2008, Vol. 1, N. 50, p. 19-27.

GROSSETTI M. et BARTHE J. F. Dynamique des réseaux interpersonnels et des organisations dans les créations d'entreprises. *Revue française de sociologie*, CNRS, 2008, Vol. 49, pp. 585-612.

GROSSETTI M. et BES P. M. Encastremets et découplages dans les relations science - industrie. *Revue Française de Sociologie*, 2001, Vol. 42, N. 2, pp. 327-355.

GREENE J. Making medicines essential: The emergent centrality of pharmaceuticals in global health. *BioSocieties*, 2011, Vol. 6, N. 1, pp. 10-33.

HANNOUN C. *La grippe, ennemie intime, Itinéraire d'un virologue. De la grippe espagnole aux gripes aviaires et porcine*. Paris, Balland, 2009.

HANNOUN C., DAB W., J.M. COHEN. A New Influenza Surveillance System in France: The Ile-de-France Grog. 1. Principles and Methodology. *European Journal of Epidemiology*, 1989, Vol. 5, N. 3, pp. 285-293.

HANNOUN C. Role of International Networks for the Surveillance of Influenza. *European Journal of Epidemiology*, 1994, Vol. 10, N. 4, pp. 459-461.

HAMMOND E. *Some Intellectual Property Issues Related to H5N1 Influenza Viruses, Research and Vaccines*. Third World Network, 2007.

HAMMOND E. *Some Intellectual Property Issues Related to H5N1 Influenza Viruses, Research and Vaccines*, Third World Network, 2009.

HARDY A. Questions of Quality: The Danish State Serum Institute, Thorvald Madsen and Biological Standardization. In C. GRADMANN et J. SIMON (Eds.). *Evaluating and Standardizing the Therapeutic Agents, 1890-1950*. Palgrave Macmillan, 2010, pp. 139-152.

HEAMAN E. *St. Mary's: The History of a London Teaching Hospital*. Montreal, McGill-Queen's University Press, 2003.

HEYMANN D. et G. RODIER, Global Surveillance of Communicable Diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, Vol. 4, N. 3, pp. 362-365.

HEYMANN D. et G. RODIER, Global Surveillance, National Surveillance, and SARS. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, Vol. 10, N. 2, pp. 173-175.

HESS V., et J.P. GAUDILLIÈRE (Eds). Introduction. *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries, Science, Technology and Medicine in Modern History*. Palgrave Macmillan, 2012.

HESS V. The Administrative Stabilization of Vaccines: Regulating the Diphtheria Antitoxin in France and Germany 1894-1900. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 201-227.

HOYT K. Vaccine Innovation: Lessons from World War II. *Journal of Public Health Policy*, 2006, Vol. 27, N. 1, pp. 38-57.

HÜNTELMANN A., The Dynamics of Werkbestimmung. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 229-252.

KECK F. *Un monde grippé*. Paris, Flammarion, 2010.

KING N. Security, Disease, Commerce: Ideologies of Postcolonial Global Health. *Social Studies of Science*, 2002, Vol. 32, N. 5/6, pp. 763-789.

KING N. The Scale Politics of Emerging Diseases. *Osiris*, 2004, Vol. 19, pp. 62-76.

KLÖPEL U. Enacting Cultural Boundaries in French and German Diphtheria Serum Research. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 161-180.

KOHLER R. *The Lords of the Fly*. Chicago, University of Chicago Press, 1994,

KOHLER R. Drosophila: A Life in the Laboratory. *Journal of the History of Biology*, 1993, Vol. 26, N. 2, pp. 281-310.

LAKOFF A. Two Regimes of Global Health. *Humanity: An International Journal of Human Rights, Humanitarianism, and Development*, 2010, Vol. 1, N. 1, pp. 59-79.

LATOUR B. On actor-network theory: a few clarifications. *Soziale Welt*, 1996, Vol. 4, pp. 369-381.

LAZEGA E., JOURDA M. T., MOUNIER L. et R. STOFER. Des poissons et des mares: L'analyse de réseaux multi-niveaux. *Revue française de sociologie*, 2007, Vol. 48, N. 1, pp. 93-131.

LITSIOS S. Selskar Gunn and China: The Rockefeller Foundation's "Other" Approach to Public Health. *Bulletin of the History of Medicine*, 2005, Vol. 79, N. 2, pp. 295-318.

LIU Y., HSIAO W., et K. EGGLESTON. Equity in health and health care: the Chinese experience. *Social Science & Medicine*, 1999, Vol. 49, pp. 1349-1356.

LOUGHLIN K. et V. BERRIDGE. *Global Health Governance, Historical Dimensions of Global Governance*. Centre on Global Change & Health, London School of Hygiene Tropical & Medicine, March 2002.

LUCAS J. et al. Lines of Power in Exchange Networks. *Social Forces*, 2001, Vol. 80, N. 1, pp. 185-214.

MARKS H. Confiance et méfiance dans le marché : les statisticiens et la recherche clinique, (1945-1960). *Sciences sociales et santé*, 2000, N. 4, 18, pp. 9-25.

MARKS H. *The Progress of Experiment*. Cambridge, Cambridge University Press, 1997.

MERTON R. The Normative Structure of Science. In *The Sociology of Science, Theoretical and Empirical Investigations*, The University of Chicago Press, Chicago and London, 1973, pp. 267-278.

MAZUMDAR P. The State, the Serum Institutes and the League of Nations. In C. GRADMANN et J. SIMON (Eds.). *Evaluating and Standardizing the Therapeutic Agents, 1890-1950*, Palgrave Macmillan, 2010, pp. 118-138.

NEUSHUL P. Science, Government and the Mass Production of Penicillin. *The Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 1993, Vol. 48, pp. 371-95.

NEUSHUL R. et H. FINEBERG. The Epidemic That Never Was: Policy-Making and the Swine Flu Scare. New York, Vintage Books, 1983.

OSHITANI H. Further development of influenza surveillance in China and global impact on influenza control. *International Congress Series*, 2001, Vol. 1219, pp. 119-122.

PENDERGRAST M. *Inside outbreaks, The Elite Medical Detectives of the Epidemic Intelligence Service*. Houghton Mifflin Hancourt, Boston and New York, 2010.

PICKSTONE J. *Ways of Knowing: A New History of Science, Technology, and Medicine*. Chicago, University of Chicago Press, 2001.

PICKSTONE J. Ways of knowing: Towards a Historical Sociology of Science, Technology and Medicine. *British Journal for the History of Science*, 1993, Vol. 26, pp. 433-458.

RASMUSSEN N. The Moral Economy of the Drug Company-Medical Scientist Collaboration in Interwar America. *Social Studies of Science*, 2004, Vol. 34, N. 2, pp. 161-185.

RASMUSSEN N., The drug industry and clinical research in interwar America: three types of physician collaborator. *Bulletin of the History of Medicine*, 2005, Vol. 79, pp. 50-80.

ROSEN G. *A history of public health*. JHU Press, 1993.

SEDYANINGSIH E. et al. Towards Mutual Trust, Transparency and Equity in Virus Sharing Mechanism: The Avian Influenza Case of Indonesia. *Annals Academy of Medicine of Singapore*, 2008, Vol. 37, pp. 482-488.

SIDDIQI J. *World Health and World Politics: The World Health Organization and the UN System*. London, Hurst, 1995.

SIMON J. Monitoring the Stable at the Pasteur Institute. *Science in Context*, 2008, Vol. 21, N. 2, pp. 181-200.

SINDING, C., Making the unit of insulin: standards, clinical works and industry, 1920–1925. *Bulletin of the History of Medicine*, 2002, Vol. 76, pp. 231-270.

SIZARET P. Evolution des activités de la standardisation biologique internationale depuis la fondation de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, *Bulletin de l'OMS*, Vol. 66, N. 3, 1988, pp. 297-302.

STÖHR K. The Global Agenda on Influenza Surveillance and Control. *Vaccine*, 2003, Vol. 21, pp. 1744-1748.

STÖHR K. The WHO Global Influenza Program and Its Animal Influenza Network. *Avian Diseases*, 2003, Vol. 47, pp. 934-938.

STOWMAN K., World Health Statistics. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1949, Vol. 27, N. 2, pp. 179-187.

STRASSER B. The Experimenter's Museum: GenBank, Natural History, and the Moral Economies of Biomedicine. *Isis*, 2011, Vol. 102, N. 1, pp. 60-96.

THOMPSON E. P. The moral economy of the English crowd at the end of the eighteenth century, *Past and Present*, 1971, N. 50, pp. 76–136.

VALIER H., et C. TIMMERMANN. Clinical Trials and the reorganization of Medical Research in Post-Second World War in Britain. *Medical History*, 2008, Vol. 52, N. 4, pp. 493-510.

VAUGHAN P. et al. Financing the World Health Organization: global importance of extra budgetary funds. *Health Policy*, 1996, Vol. 35, pp. 229-245.

VELASQUEZ G. The Right to Health and Medicines: The Case of Recent Multilateral Negotiations on Public Health, Innovation and Intellectual Property, *Developing World Bioethics*, 2014, Vol. 14, N. 2, pp. 67-74.

WALT G. WHO under Stress: Implications for Health Policy. *Health Policy*, 1993, Vol. 24, pp. 125-144.

WHO. Pandemic (H1N1) 2009: antiviral drug resistance, 22 décembre 2009, http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/resistance/en/

YAMADA T. Poverty, Wealth, and Access to Pandemic Influenza Vaccines. *The New England Journal of Medicine*, 2009, Vol. 361, N. 12, pp.1129-1131.

ZYLBERMAN P. *Tempêtes microbiennes. Essai sur la politique de sécurité sanitaire dans le monde transatlantique*. Paris, NRF Gallimard, 2013.

ANNEXES

1. CHERCHEURS SUR LA GRIPPE (AVANT LA CREATION DE L'OMS), 1933-1947

Tableau 1. *Chercheurs sur la grippe antérieurs au programme de l'OMS, 1933-1947 Angleterre*⁸⁷⁷

Christopher Andrewes	(1925-1927) Médecin résident à l'Hôpital de l'Institut Rockefeller de New York (1927-1947) Virologiste au National Institute for Medical Research, Medical Research Council NIMC, Londres (1947-1961) Directeur du Centre mondial de la grippe de l'OMS, NIMR, Londres
Wilson Smith	(1923) Bacteriologist, Université de Manchester (1929) Médecin, Université de Manchester (1929-1939) Professeur de Bactériologie à l'Université de Sheffield; Virologiste au NIMR, Londres
Patrick Laidlaw	(1922-1940) Virologiste au NIMR, Londres
Charles Stuart-Harris	(1936) Chercheur au NIMR, Londres (1946-1961) Chercheur au Département de Médecine, The Royal Hospital, Université de Sheffield

Tableau 2. *Chercheurs sur la grippe antérieurs au programme de l'OMS, 1933-1947 Etats-Unis*

Richard Shope	(1928-1936) Médecin, Département de Pathologie animale, The Rockefeller Institute for Medical Research, Princeton (1947-1952) Directeur assistant, Merck Institute for Therapeutic Research (1952) Chercheur au Rockefeller Institute for Medical Research, New York
Thomas Francis	(1925) Médecin, Université de Yale (1936-1937) Virologiste aux Laboratoires de la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, New York (1938-1941) Professeur, Département de Bactériologie, Université de New York, College of Medicine (1941-1957) Directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine ; Virologiste et épidémiologiste à l'Université de Michigan, Ecole de santé publique, Ann Arbor, Michigan

⁸⁷⁷ Les mots en gras indiquent les activités développées exclusivement au cours de la période signalée par le titre du tableau. Les autres données illustrent les postes détenus par les chercheurs et les fonctionnaires de la grippe avant ou après la période retenue. Cette mention est valable pour tous les tableaux explicitant les rôles des acteurs concernés par la recherche sur la grippe à l'OMS.

Thomas Magill	(1936-1940) Virologiste aux Laboratoires de la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, New York (1944-1947) Directeur du Strain Study Center de la Commission de la grippe de l'armée américaine à l'Ecole de Médecine Université de Cornell, New York
Jonas Salk	(1939) Médecin, Université de New York, College of Medicine (1940-1942) Recherche post doctorale en virologie, Département d'Epidémiologie et Laboratoire des virus, Université de Michigan, Ecole de santé publique, Ann Arbor, Michigan, sous la direction de T. Francis, membre de la Commission de la grippe de l'armée américaine (1947) Directeur du laboratoire de recherche sur les virus, Département de Bactériologie, Université de Pittsburg, recherche et développement du vaccin contre la poliomyélite
Franz Horsfall	(1939) Chercheur aux Laboratoires de la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, New York (1940) Directeur de la recherche sur le vaccin grippe à Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, New York
George Hirst	(1941) Chercheur aux Laboratoires de la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, New York (1943) Professeur à l'Université de Princeton, membre de la Commission de la grippe de l'armée américaine (1952) Division de maladies transmissibles, The Public Health Research Institute, New York
Edwin Lennette	Médecin Université de Chicago (1940) Laboratoires de la Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, New York (1952) Division de Laboratoires, California State Department of Public Health
Wendell Stanley	(1942) Département de Pathologie animale, The Rockefeller Institute for Medical Research, Princeton
R. Taylor	(1937) Division internationale de santé de la Fondation Rockefeller, Budapest
J. Strokes	(1935-1936) Département de pédiatrie de la Faculté de Médecine de l'Université de Pennsylvanie

Tableau 3. *Chercheurs sur la grippe antérieurs au programme de l'OMS, 1933-1947*
Autres nationalités

Frank MacFarlane Burnet	(1924) Médecin, Université de Melbourne, Australie (1940-1957) Directeur du Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Australie, professeur de l'Université de Melbourne, travaillant sur la grippe jusqu'à 1957 (1960) Prix Nobel en médecine pour ses contributions à l'immunologie
-------------------------	---

2. ASPECTS ADMINISTRATIFS DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS, 1947-1957

Tableau 4. *Siège administratif du programme de la grippe à l'OMS, 1947-1957*

1949	Division des Services d'épidémiologie
1952-1959	Division des Maladies transmissibles

Tableau 5. *Coordinateurs du programme de la grippe au siège de l'OMS à Genève, 1947-1957*

C. Klimt	(1949-1951) Médecin en chef, Division d'épidémiologie (1951) Université John Hopkins
Anthony Payne	Virologiste au Central Public Health Laboratory, Colindale Avenue (1952-1959) Médecin en chef, Division des maladies transmissibles (1959) Département de santé publique de l'Université de Yale (1969) Sous-Directeur General de l'OMS

Tableau 6. *Autres fonctionnaires de l'OMS en relation avec du programme de la grippe, 1947-1957*

Yves Biraud	(1951) Directeur de la Division des Services d'épidémiologie
-------------	---

Tableau 7. *Centres internationaux/Centres collaborateurs du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS, 1947-1957*

1947	Désignation du Centre mondial de la grippe, NIMR, London
1948 (1952)	Désignation du Centre International pour les Amériques, New York

Tableau 8. *Centres nationaux de la grippe 1952-1957*

Année	Centres nationaux	Pays
1952	54	42
1957	57	46

Tableau 9. *Directeurs du Centre mondial de la grippe de Londres, 1947-1957*

Christopher Andrewes	(1925-1927) Médecin résident à l'Hôpital de l'Institut Rockefeller de New York (1927-1947) Virologiste au National Institute for Medical Research, Medical Research Council NIMC, Londres
----------------------	--

	(1947-1961) Directeur du Centre mondial de la grippe de l'OMS, NIMR, Londres (1961) Virologue au Common Cold Research Unit, Salisbury
--	---

Tableau 10. *Directeurs Centre International pour les Amériques et du Influenza Strain Study Center, 1947-1957*

Thomas Magill	(1947-1956) Directeur Centre International pour les Amériques au Strain Study Center, Département de microbiologie et immunologie, Université de New York, N. Y.
---------------	--

Victor Hass	(1948) Directeur du Strain Study Center, NIH, Bethesda
-------------	--

Dorland Davis	(1952) Secrétaire général du Strain Study Center, NIH, Bethesda (1957) Directeur du Strain Study Center, NIH, Bethesda
---------------	---

Keith Jensen	(1956-1958) Directeur Centre International pour les Amériques, au CDC, Montgomery, Alabama
--------------	--

Tableau 11. *Autres chercheurs sur la grippe, 1947-1957*
Angleterre

Charles Stuart-Harris	(1936) Chercheur au NIMR, Londres (1946-1961) Chercheur au Département de Médecine, The Royal Hospital, Université de Sheffield (1969) Chercheur au Département de Médecine du Royal Hospital, Université de Sheffield
-----------------------	---

Tableau 12. *Autres chercheurs sur la grippe, 1947-1957*
Etats-Unis

Jonas Salk	Médecin, Université de New York, College of Medicine (1940) Département de Bactériologie, Université de New York, College of Medicine (1941) Recherche post doctorale en virologie, Département d'Epidémiologie et Laboratoire des virus, Université de Michigan, Ecole de santé publique, Ann Arbor, Michigan, sous la direction de T. Francis (1947) Directeur du laboratoire de recherche sur les virus, Département de Bactériologie, Université de Pittsburg, recherche et développement du vaccin contre la poliomyélite
------------	--

Maurice Hilleman	(1953-1968) Chef du Diagnostic and Respiratory Research Sections, Department of Virus and Rickettsial Diseases, Walter Reed Army Institute of Research, Army Medical Service Graduate School, Washington (1968) Merck Institute for Therapeutic Research, Consultant de l'OMS
------------------	--

J. Smadel	Directeur associé, National Institutes of Health
-----------	---

Tableau 13. *Chercheurs sur la grippe, 1947-1957*
Autres nationalités

J. Mulder	Université de Leyde, Pays-Bas
Herdis von Magnus	Staten Serum Institut, Copenhague, Danemark
Prøven von Magnus	Staten Serum Institut, Copenhague, Danemark
N. Veeraraghavan	Institut Pasteur, Coonoor, Inde
I. Menon	Institut Pasteur, Coonoor, Inde
Pierre Lépine	Institut Pasteur, Paris, France
Geneviève Cateigne	Institut Pasteur, Paris, France
J. Gear	The South African Institute for Medical Research, Johannesburg
P. Nagler	Laboratory of Hygiene, Ottawa, Canada
Italo Archetti	Istituto Superiore di Sanita, Rome
H. Fukumi	National Institute of Health, Tokyo
A. Smorodincev	Institut national de recherche sur la grippe, Leningrad,
V. Zhdanov	l'Institut Ivanovsky, Moscou

Carte 1. *Centres nationaux et internationaux du programme de la grippe de l'OMS 1952*



Source : PAYNE A. The influenza Programme of WHO. *Bulletin of the World Health Organization*, 1953, Vol. 8, pp. 755-774.

Tableau 14. *Evolution du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS, 1947-1957*

Contexte	Centres Nationaux /pays		Centres Internationaux	Nouveaux Partenaires	Objets en circulation
Mise en place du programme de coopération internationale pour la surveillance de la grippe sous l'égide de l'OMS (1947-1951)	1949	12/12	Londres		Souches virales, Analyses antigéniques, Informations et publications épidémiologiques, Techniques de laboratoire, Réactifs, Matériels de laboratoire
	1951	33/23			
Deux centres internationaux pour la surveillance de la grippe (1952-1956)	1952	54/42	Londres/ New York	Groupes d'experts	Souches virales, Analyses antigéniques, Informations et publications épidémiologiques, Techniques de laboratoire, Réactifs, Matériels de laboratoire + Nomenclature sur les virus grippal Publications scientifiques Expertise scientifique

Tableau 15. *Recherche sur la grippe avant et après la mise en place du programme de la grippe de l'OMS : du réseau scientifique au réseau en santé publique*

Type de réseaux	Réseaux scientifiques	Réseaux en santé publique (santé publique + science + industrie)
Acteurs	Institutions de recherche travaillant sur la recherche sur les virus de la grippe	Réseau de surveillance de la grippe de l'OMS
Moyens	Institutions disposant des laboratoires dotés de manière appropriée et d'un budget pour la recherche	Création de capacités pour le fonctionnement des laboratoires dans les pays en développement
Participation au réseau	Participation libre sans contrat, mais soumise à des règles de sélection et aux hiérarchies interinstitutionnelles	La participation doit être validée par l'OMS et par leurs autorités respectives de santé publique
Principe économique	Echanges libres entre pairs (à leurs propres initiatives)	Obligation de coopération (le contraire est perçu comme une menace pour la santé publique),
But	Collaboration entre scientifiques afin de contribuer à l'avancée des sciences	Contribution à la santé publique internationale
Normes de circulation	Normes non explicitées, basées sur les conventions établies par d'autres communautés scientifiques qui échangeaient librement	Termes de référence adoptés par les membres, définis par les documents institutionnels qui régulent les échanges à l'intérieur et à l'extérieur du réseau (industrie pharmaceutique et laboratoires de recherche)
Autorité	En fonction de la place des institutions scientifiques (prestige, pouvoir économique) et de l'autorité scientifique de leurs experts	En fonction de l'autorité scientifique mais aussi du pouvoir économique et politique des états-membres. Autorité confrontée à des contraintes diplomatiques.

3. ASPECTS ADMINISTRATIFS DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS, 1957-1997

Tableau 16. *Diverses dénominations du programme de la grippe de l'OMS et de son réseau de laboratoires, 1957-1997*

1971	Système de surveillance de la grippe de l'OMS
1978	Réseau de surveillance de la grippe de l'OMS
2002	Programme mondial de surveillance de la grippe de l'OMS
2003	Réseau mondial de surveillance de la grippe de l'OMS
2011	Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte de l'OMS

Tableau 18. *Siège administratif du programme de la grippe à l'OMS, 1957-1997*

1959	Division des Maladies à virus
1986	Division de Services de Microbiologie et d'immunologie
1994	Programme des Maladies bactériennes et à virus

Tableau 19. *Coordinateurs du programme de la grippe au siège de l'OMS à Genève 1957-1997*

Antony Payne	(1952-1959) Médecin en chef, Division des maladies transmissibles (1959) Professeur au Département Santé publique, Yale Université (1969) Sous-Directeur General OMS
Charles Cockburn	Directeur du Epidemiological Research Laboratory, Central Public Health Laboratory, Londres (1958) Médecin en chef, Division de Surveillance épidémiologique (1961-1975) Médecin en chef, Division des maladies à virus (1975-1977) Directeur Division des maladies transmissibles
Farky Assad	(1975-1981) Médecin en chef, Division des maladies à virus (1981) Directeur de la Division des maladies à virus (1982) Directeur de la Division des maladies transmissibles
T. Bektimirov	(1982-1986) Médecin en chef, Division des maladies à virus
Yuri Ghendon	(1986-1994) Médecin en chef, Service de la Division de microbiologie et d'immunologie et du Programme des maladies bactériennes et à virus

Tableau 20. *Autres fonctionnaires de l'OMS en relation avec le programme de la grippe 1957-1997*

Pierre Delon	(1969) Médecin à la Division des maladies à virus
--------------	---

	(1976) Médecin au Service Surveillance épidémiologique des maladies transmissibles
Paul Brès	(1970) Directeur intérimaire IP de Dakar, Sénégal (1975-1980) Médecin à la Division des maladies à virus
M. Takabo	(1971-1974) Directeur de la Division des maladies transmissibles
G. Torrigiani	(1986) Directeur des services de soutien en microbiologie et immunologie (1987-1994) Directeur de la Division des maladies transmissibles
P. H. Lambert	(1987) Directeur des services de soutien en microbiologie et immunologie

Tableau 21. Désignation des Centres internationaux/Centres collaborateurs du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS

1974	Changement de dénomination des centres internationaux à Londres et à Atlanta : Centres collaborateurs de l'OMS pour la référence et la recherche sur la grippe.
1975-1986	Codirection (division) du centre collaborateur de la grippe, Londres : Centre collaborateur de référence et de recherche sur la grippe de l'OMS au Laboratoire de recherche sur la grippe, NIMR, Mill Hill Centre collaborateur de référence et de recherche sur la grippe de l'OMS au Laboratoire central de santé publique, Colindale
1992	Désignation du troisième Centre collaborateur de l'OMS pour la référence et la recherche sur la grippe : CSL Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne , (pour l'hémisphère sud).
1993	Désignation du quatrième Centre collaborateur de l'OMS pour la référence et la recherche sur la grippe : National Institute for Infectious Diseases, Tokyo, Japon
1994	Désignation du cinquième Centre collaborateur de l'OMS pour les virus d'origine animale : St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
2010	Désignation du sixième Centre collaborateur de l'OMS pour la référence et la recherche sur la grippe : Pékin

Tableau 22. Directeurs du Centre mondial de la grippe de Londres, 1957-1997

Christopher Andrewes	(1925-1927) Médecin résident à l'Hôpital de l'Institut Rockefeller de New York (1927-1947) Virologue au National Institute for Medical Research, Medical Research Council NIMC, Londres (1947-1961) Directeur du Centre mondial de la grippe de l'OMS, NIMR, Londres
Chi Ming Chu (Chine)	(1960-1961) Chef de laboratoire du Centre mondial de la grippe sous la direction de C. Andrewes

	(1961-1978) Département de virologie, Institut d'épidémiologie de l'Académie chinoise des sciences médicales, Pékin
Alick Isaacs	Médecin, Université de Glasgow (1948-1949) Chercheur au Walter and Elisa Hall, Institute of Medical Research, Australie sous la direction de F. M. Burnet (1950-1961) Virologue au NIMR, Londres (1961-1962) Chef de laboratoire du Centre mondial de la grippe sous la direction de C. Andrewes (1964-1967) Directeur du laboratoire de recherche sur l'interféron, NIMR, Londres
Helio Pereira	(1962-1970) Directeur Centre mondial de la grippe , NIMR, Londres
Geoffrey Schild	(1965) Laboratoire de recherche sur les virus, Université de Sheffield (1970-1975) Directeur Centre mondial de la grippe (1975-2001) Directeur Unité des vaccins viraux, National Institute for Biological Standards and Control NIBSC, Centre collaborateur de l'OMS pour les vaccins à virus (1980-2001) Directeur du Centre collaborateur de l'OMS pour la standardisation des produits viraux, Directeur du comité d'experts pour la composition du vaccin grippal
Margaret Pereira	(1976-1986) Co-Directeur Centre collaborateur de la grippe l'OMS au Central Public Health Laboratory, Colindale
John Skehel	(1976-1986) Co-Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe au NIMR, Mill Hill, Londres (1987-1993) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe , NIMR, Mill Hill, Londres
Alan Hay	(1993-2009) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe , NIMR, Mill Hill, Londres
John McCauley	(2009-2014) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe , NIMR, Mill Hill, Londres

Tableau 23. *Directeurs du Centre International pour les Amériques/ Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe au CDC, Atlanta, 1957-1997*

Keith Jensen	(1956-1958) Directeur Centre International pour les Amériques, au CDC, Montgomery, Alabama
Morris Schaeffer	(1958) Directeur Centre International pour les Amériques, au CDC, Montgomery, Alabama
Roslin Robinson	(1960) Directeur Centre International pour les Amériques, au CDC, Montgomery, Alabama (1961-1968) Directeur Centre International pour les Amériques, au CDC, Atlanta, Georgia

Walter Dowdle	(1968-1979) Directeur Centre International pour les Amériques, au CDC, Atlanta, Georgia
Gary Noble	(1979-1980) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe au CDC, Atlanta, Georgia
Alan Kendall	(1980-1991) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe au CDC, Atlanta, Georgia
Nancy Cox	(1991- 2014) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe au CDC, Atlanta, Georgia

Tableau 24. *Directeurs des autres centres collaborateurs du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS 1957-1997*

Robert Webster	(1969-2008) Directeur du Centre collaborateur pour la grippe d'origine animale au Département de virologie, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee
Alan Hampson	(1992) Directeur Centre collaborateur de l'OMS pour la grippe, Melbourne, Australie

Tableau 25. *Autres chercheurs sur la grippe, 1957-1997 Angleterre*

Charles Stuart-Harris	(1936) Chercheur au NIMR, Londres (1946-1961) Chercheur au Département de Médecine, The Royal Hospital, Université de Sheffield (1969) Chercheur au Département de Médecine du Royal Hospital, Université de Sheffield
F. Perkins	(1966-1975) Directeur de la Division de contrôle des produits immunologiques MRC (1976-1990) Directeur de la Division de Standardisation Biologique de l'OMS
D. Tyrrell	(1969) Virologue au Common Cold Research Unit, Salisbury
A. Beare	(1969) Virologue au Common Cold Research Unit, Salisbury
Geoffrey Schild	(1965) Laboratoire de recherche sur les virus, Université de Sheffield (1970-1975) Directeur Centre mondial de la grippe (1975-2001) Directeur Unité des vaccins viraux, National Institute for Biological Standards and Control NIBSC, Centre collaborateur de l'OMS pour les vaccins à virus (1980-2001) Directeur du Centre collaborateur de l'OMS pour la standardisation des produits viraux, Directeur du comité d'experts pour la composition du vaccin grippal

Tableau 26. *Autres chercheurs sur la grippe, 1957-1997*
Etats-Unis

Eduard Kilbourne	(1969) Chef du Département de Microbiologie, Mount Sinai School of Medicine, New York (1971) Président du Sous-comité sur la grippe du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)
Fred Davenport	(1957-1970) Directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine, Université de Michigan, Ecole de santé publique, Ann Arbor, Michigan
Gordon Meiklejohn	(1937) Médecin, Université de McGill (1951-1975) Professeur de médecine à l'Université de Colorado, Denver (1970-1973) Directeur de la Commission de la grippe de l'armée américaine,
John Maassab	(1960-1997) Directeur, Département d'épidémiologie, Université de Michigan
P. Parkman	(1976) NIAID, NIH, Bureau of Biologicals, FDA
Arnold Monto	(1954) Médecin, Université de Cornell (1965-1997) Département d'épidémiologie, Université de Michigan, Ann Arbor, Michigan

Tableau 27. *Chercheurs sur la grippe, 1957-1997*
Autres nationalités

J. Mulder	Université de Leyde, Pays-Bas
Hideo Fukumi	Département de Bactériologie, National Institute of Health, Tokyo
Preben Von Magnus	Staten Serum Institut, Copenhague
Peter Krag	Staten Serum Institut, Copenhague
Claude Hannoun	Institut Pasteur, Paris, France
Rogier Sohier	Laboratoire des Actions de Santé, Lyon, France
Michelle Aymard	Laboratoire de virologie, Université Claude Bernard, Lyon, France
N. Veeraraghavan	Institut Pasteur, Coonoor, Inde
P. Nagler	Laboratory of Hygiene, Ottawa, Canada
A. Smorodincev	Institut national de recherche sur la grippe, Leningrad,
S. Fazekas de St. Groth	Commonwealth Scientific and Industrial Research, CSIRO, Australie
A. Smorodincev	All-Union Research Institute of Influenza, Leningrad, URSS

Tableau 28. *Coordinateurs du programme d'écologie virale de la grippe de l'OMS*

Martin Kaplan	(1949-1969) Chef de la Division de santé publique vétérinaire (1969-1976) Directeur du Bureau de science et technologie de l'OMS (Bureau de développement et de promotion de la recherche)
M. Abdulassan	(1970-1975) Chef de la Division de santé publique vétérinaire

Z. Matyas	(1977-1983) Chef de la Division de santé publique vétérinaire
K. Bögel	(1983-1985) Chef de la Division de santé publique vétérinaire
V. Milouchine	(1975-1980) Consultant de la Division de santé publique vétérinaire
William Beveridge	(1969-1975) Université de Cambridge, consultant de l’OMS (1975-1978) Consultant temporaire de l’OMS

Tableau 29. *Centres nationaux du réseau de surveillance de la grippe de l’OMS, 1952-2014*

Année	Centres nationaux	Pays
1952	54	42
1957	57	46
1968	76	54
1975	97	69
1978	101	71
1984	108	76
1992	110	79
2002	112	82
2007	118	89
2010	135	105
2014	141	111

Tableau 30. *Centres nationaux du réseau de surveillance de la grippe de la grippe de l’OMS par pays et par régions, 1952⁸⁷⁸*

Région	Centres	Countries
Africaine	3	2
Américaine	17	8
Méditerrané Orientale	2	2
Européenne	2	2
Asie du Sud-Est	27	19
Pacifique Occidental	3	2
Total	54	42

Région Africaine

(2) Afrique du Sud, Nigeria

Région Américaine

(2) Canada, (9) Etats-Unis, Argentine, Brésil, Mexique, Porto Rico, Chili, Jamaïque

Région de la Méditerrané Orientale

⁸⁷⁸ OMS, Comité d’experts de la grippe, Genève 1952, Premier rapport, Série de rapports techniques, N. 64, 1953.

Egypte, Israël

Région Européenne

Allemagne de l'Ouest (3), Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande Bretagne (4), Grèce, Islande, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas (2), Portugal, Suède, Suisse (2), Turquie (2) et Yougoslavie

Région d'Asie du Sud-Est

(2) Inde

Région du Pacifique Occidental

(2) Australie, (1) Japon

Tableau 31. *Centres nationaux du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS par pays et par régions, 1968*⁸⁷⁹

Région	Centres	Countries
Africaine	6	5
Américaine	16	10
Méditerrané Orientale	3	2
Européenne	37	27
Asie du Sud-Est	4	3
Pacifique Occidental	10	7
Total	76	54

Région Africaine

(2) Afrique du Sud, Congo, Nigeria, Sénégal, Tanzanie

Région Américaine

(2) Argentine, (2) Brésil, Canada, Chile, Jamaïque, Mexique, Porto Rico, (5) Etats-Unis, Uruguay, Venezuela.

Région de la Méditerrané Orientale

Egypte, (2) Israël

Région Européenne

Angleterre, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, (2) Ecosse, Espagne, Finlande, (2) France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal (2) Roumanie, (4) République Fédérale d'Allemagne, Suède, (2) Suisse, Tchécoslovaquie, Turquie, Russie, (3) Yougoslavie

Région de l'Asie du Sud-Est

(2) Inde, Ceylan, Indonésie

Région du Pacifique Occidental

(3) Australie, Fiji, Japon, (2) Nouvelle Zélande, Philippines, Singapore, Hong-Kong

⁸⁷⁹ C. Cockburn, List of National Influenza Centres, 5 février 1968, Archives de l'OMS, I 2/286/5.

Tableau 32. Centres nationaux du réseau de surveillance de la grippe de la grippe de l'OMS par pays et par régions, 1975⁸⁸⁰

Région	Centres	Countries
Africaine	7	6
Américaine	20	14
Méditerrané Orientale	4	4
Européenne	46	32
Asie du Sud-Est	5	4
Pacifique Occidental	15	9
Total	97	69

Région Africaine

(2) Afrique du Sud, Kenya, Nigeria, République Centro Africaine, Sénégal, Uganda

Région Américaine

(2) Argentina, (3) Brésil, Canada, Chile, Cuba, Equateur, Jamaïque, Mexique, Pérou, Trinidad et Tobago, (4) Etats-Unis, Porto Rico, Uruguay, Venezuela

Région de la Méditerrané Orientale

Egypte, Israël, Liban, Soudan

Région Européenne

Algérie, Angleterre, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, (3) Écosse, (2) Espagne, Finlande, (2) France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Irlande du Nord, Italie, Luxembourg, Maroc, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal, (3) Roumanie, (République Démocratique d'Allemagne, (5) République Fédérale d'Allemagne, (2) Russie, Suède, (2) Suisse, Tchécoslovaquie, Turquie, (3) Yougoslavie

Région de l'Asie du Sud-Est

(2) Inde, Indonésie, Sri Lanka, Thaïlande

Région du Pacifique Occidental

(4) Australie, Fiji, Hong-Kong, Japon, (2) Malaisie, (3) Nouvelle Zélande, Philippines, République de Corée, Singapour

Tableau 33. Centres nationaux du réseau de surveillance de la grippe de la grippe de l'OMS par pays et par régions, 1952, 1968, 1975

Région	1952		1968		1975	
	Centres	Pays	Centres	Pays	Centres	Pays
Africaine	3	2	6	5	7	6
Américaine	17	8	16	10	20	14
Méditerrané Orientale	2	2	3	2	4	4
Européenne	27	19	37	27	46	32
Asie du Sud-Est	2	2	4	3	5	4
Pacifique Occidental	3	2	10	7	15	9
Total	54	42	76	54	97	69

⁸⁸⁰ F. Assad, Medical Officer Virus Diseases, List of Influenza Centres 1975, 5 juin 1975, Archives de l'OMS, I 2/286/5.

Région Africaine

1952 : (2) Afrique du Sud, Nigeria

1968 : (2) Afrique du Sud, Congo, Nigeria, Sénégal, Tanzanie.

1975 : (2) Afrique du Sud, Kenya, Nigeria, République Centro Africaine, Sénégal, Ouganda.

Région Américaine

1952 : (2) Canada, (9) Etats-Unis, Argentine, Brésil, Mexique, Porto Rico, Chili, Jamaïque.

1968 : (2) Argentine, (2) Brésil, Canada, Chile, Jamaïque, Mexique, Porto Rico, (5) Etats-Unis, Uruguay, Venezuela.

1975 : (2) Argentina, (3) Brésil, Canada, Chile, Cuba, Equateur, Jamaïque, Mexique, Pérou, Trinidad et Tobago, (4) Etats-Unis, Porto Rico, Uruguay, Venezuela.

Région de la Méditerrané Orientale

1952 : Egypte, Israël

1968 : Egypte, (2) Israël

1975 : Egypte, Israël, Liban, Soudan

Région Européenne

1952 : (3) Allemagne de l'Ouest, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, (4) Grande Bretagne, Grèce, Islande, Irlande, Italie, Norvège, (2) Pays-Bas, Portugal, Suède, (2) Suisse, (2) Turquie et Yougoslavie

1968 : Angleterre, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, (2) Ecosse, Espagne, Finlande, (2) France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal (2) Roumanie, (4) République Fédérale d'Allemagne, Suède, (2) Suisse, Tchécoslovaquie, Turquie, Russie, (3) Yougoslavie

1975 : Algérie, Angleterre, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, (3) Écosse, (2) Espagne, Finlande, (2) France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Irlande du Nord, Italie, Luxembourg, Maroc, Norvège, Pays Bas, Pologne, Portugal, (3) Roumanie, (République Démocratique d'Allemagne, (5) République Fédérale d'Allemagne, (2) Russie, Suède, (2) Suisse, Tchécoslovaquie, Turquie, (3) Yougoslavie

Région de l'Asie du Sud-Est

1952 : (2) Inde

1968 : (2) Inde, Ceylan, Indonésie

1975 : (2) Inde, Indonésie, Sri Lanka, Thaïlande

Région du Pacifique Occidental

1952 : (2) Australie, (1) Japon

1968 : (3) Australie, Fiji, Japon, (2) Nouvelle Zélande, Philippines, Singapour, Hong-Kong

1975 : (4) Australie, Fiji, Hong-Kong, Japon, (2) Malaisie, (3) Nouvelle Zélande, Philippines, République de Corée, Singapour

Tableau 34. *Instituts Pasteur d'outre-mer devenus centres nationaux de la grippe*

1950	Institut Pasteur, Inde du Sud, Coonoor, Nilgris, Inde
1955	Institut Pasteur, Brazzaville, République du Congo
1959	Institut Pasteur, Dakar, Sénégal,
1968	Institut Pasteur, Bangui, République Centrafricaine
1969	Institut Pasteur, Yaoundé, Cameroun
1969	Institut Pasteur, Antananarivo, Madagascar
1970	Institut Pasteur, Alger, Algérie
1973	Institut Pasteur, Saigon, Vietnam
1975	Institut Pasteur, Tunis, Tunisie

1975	Institut Pasteur, Guyane Française
1978	Institut Pasteur Hellénique d'Athènes, Grèce

Tableau 35. Evolution du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS, 1957-1997

Contexte	Centres Nationaux /pays		Centres Internationaux	Nouveaux Partenaires	Objets en circulation
Le réseau de surveillance mis en épreuve par deux pandémies grippales (1957-1968)	1957	57/46	Londres/ Montgomery		Souches virales, Analyses antigéniques, Informations et publications épidémiologiques, Techniques de laboratoire, Réactifs, Matériels de laboratoire, Nomenclature sur les virus grippal Publications scientifiques Expertise scientifique + Normes pour la production des vaccins
	1968	78/53	Londres/ Atlanta		

Contexte	Centres Nationaux /pays		Centres Internationaux	Nouveaux Partenaires	Objets en circulation
Globalisation du réseau de surveillance de la grippe (1970-1997)	1971	90/58	Londres/ Atlanta	Fabricants vaccins/ antiviraux Centre collaborateur vaccins viraux (NIBSC)	Souches virales, Analyses antigéniques et génétiques, Informations et publications épidémiologiques, Techniques de laboratoire, Réactifs, Nomenclature sur les virus grippal Publications scientifiques Expertise scientifique Normes pour la production des vaccins + Recommandations sur les souches pour la composition des vaccins, Souches de semence, Plans pour améliorer la surveillance, Essais cliniques antiviraux
	1975	97/69	+ Memphis		
	1984	108/76			
	1992	110/79	+ Melbourne + Tokyo		

Tableau 36. Evolution du réseau de surveillance de la grippe de l'OMS, 1997-2007

Contexte	Centres Nationaux /pays		Centres Internationaux	Nouveaux Partenaires	Objets en circulation
La préparation contre une éventuelle	1998	112/82	Londres Atlanta Memphis	Laboratoires régulation essentielle	Souches virales, Analyses génétiques, Informations et publications épidémiologiques,

pandémie de grippe aviaire (1997-2007)	2004	110/80	Melbourne Tokyo	Laboratoires ad hoc pour la surveillance de la grippe aviaire	Techniques de laboratoire, Réactifs, Publications scientifiques Expertise scientifique Normes pour la production des vaccins Recommandations sur les souches pour la composition des vaccins, Souches de semence, Plans pour améliorer la surveillance, Essais cliniques antiviraux + Plans contre la grippe pandémique Partenariats publics privés pour la R&D des vaccins Brevets (génétique inverse, souches, gènes, séquences génétiques) Souches MTA, Transfert de technologie production vaccins
	2007	118/89			

4. ELEMENTS BUDGETAIRES DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS

Tableau 37. *Contribution annuelle pour la recherche sur la grippe au Centre mondial de la grippe de Londres, Mill Hill, Londres*

1948-1956	US 3.000/an	Contribution annuelle accordée pour la recherche sur la grippe au Centre mondial de la grippe, NIMR, Mill Hill, Londres
1957	US 6.500/an	

1975	US 5.000/an	Contribution annuelle accordée pour la recherche sur la grippe au du Centre mondial de la grippe, NIMR, Mill Hill, Londres
	US 2.000/an	Contribution au Centre mondial de la grippe, NIMR, Mill Hill, Londres pour des études spéciales

Source : Archives de l'OMS, I 2/181/2

Tableau 38. *Contribution annuelle pour la recherche sur la grippe au Centres collaborateurs anglais 1976-1986 **

1976-1986	US 4.000/an	Contribution pour la recherche sur la grippe au Centre collaborateur pour la référence et la recherche sur la grippe au Laboratoire du NIMR, Mill Hill, Londres
	US 3.000/an	Contribution pour la recherche sur la grippe au Centre collaborateur pour la référence et la recherche sur la grippe au Laboratoire central de santé publique, Colindale, Londres pour les fonctions du laboratoire

Source : Archives de l'OMS, I 2/181/13 et I 2/181/14

* Voir tableau 21: entre 1975 et 1986 les fonctions du Centre mondial de la grippe de Londres ont été réparties entre les laboratoires situés à Mill Hill et à Colindale.

Tableau 39. *Contribution annuelle additionnelle au Laboratoire central de santé publique de Colindale pour la dotation des centres nationaux de la grippe avec du matériel de laboratoire*

1977-1981	US 6.000/an	Montant du contrat annuel passé avec le Laboratoire central de santé publique, Colindale, Londres, pour la distribution de matériel de laboratoire aux centres nationaux de la grippe
1985	US 2.000/an	Dernière contribution allouée pour la dotation des laboratoires des centres nationaux

Source : Archives de l'OMS, I 2/181/14

Tableau 40. *Contribution additionnelle pour le Centre collaborateur pour la référence et la recherche sur la grippe, NIMR*

1981	US 15.000	Contribution à J. Skehel du Centre collaborateur de la grippe au NIMR, Mill Hill pour le travail de séquençage génétique de l'hémagglutinine du virus grippal
------	-----------	---

Source : Archives de l'OMS, I 2/286/2

Tableau 41. *Contribution annuelle pour la recherche sur la grippe au du Centre International de la grippe pour les Amériques*

1956* - 1959	US 1.000/an	Montant de la contribution annuelle accordée pour la recherche sur la grippe au Centre International de la grippe pour les Amériques, au CDC Montgomery, Alabama
1965	US 1.500/an	Montant de la contribution annuelle accordée pour la recherche sur la grippe au Centre International de la grippe pour les Amériques, au CDC Atlanta, Georgia
1967- 1973	US 3.000/an	
1974-1982	US 5.000/an	
1990	US 10.000/an	

Source : Archives de l'OMS, I 2/181/3

* Avant 1956 le Centre International de la grippe pour les Amériques n'a reçu aucune aide de la part de l'OMS

Tableau 42. *Contribution annuelle pour la production et la distribution des réactifs*

1963-1982	US 6.725/an	Contribution annuelle au CDC d'Atlanta pour la production et la distribution des réactifs pour les centres nationaux de la grippe
-----------	----------------	---

Source : Archives de l'OMS, I 2/181/3

Tableau 43. *Budget annuel approximatif par laboratoire pour soutenir surveillance de la grippe en Chine*

1987	De US 1.500 à US 2.000	US 10 à 15 par mois pour payer un technicien US 50 pour les œufs US 3 pour chaque spécimen traité en laboratoire
------	------------------------------	--

Source : Archives de l'OMS, I 2/180/1

Tableau 44. *Budget annuel du programme de la grippe de l'OMS pour l'année 1989*

1989	US 20.000	Budget annuel de fonctionnement du programme de la grippe de l'OMS : y compris l'aide accordée pour la production et la distribution des réactifs et les frais engagés pour l'organisation de la réunion annuelle sur les recommandations des souches pour la production du vaccin
------	----------------------	--

Source : Archives de l'OMS, I 2/87/5 j3

Tableau 45. *Budget approximatif du programme de la grippe de l'OMS pour l'année 1992*

1992	US 30.000	Budget approximatif pour soutenir la production et la distribution des réactifs et le travail des centres collaborateurs
------	----------------------	--

Source : Archives de l'OMS, I2/180/1

5. DOCUMENTS OFFICIELS DU PROGRAMME DE LA GRIPPE DE L'OMS

Document 1. *Organisation Mondiale de la Santé, création du Centre international de la grippe*⁸⁸¹

Nations Unies
Organisation Mondiale de la Santé
Commission Intérimaire
WHO.IC/197
28 juin 1948

UN CENTRE INTERNATIONAL DE LA GRIPPE

1. Préambule : nécessité d'une collaboration internationale

Si, pendant les dix dernières années ou davantage, la grippe a causé des pertes économiques très sensibles à presque tous les pays, elle n'a pas revêtu, comme en 1918-1919, le caractère d'une épidémie alarmante et meurtrière. On estime, toutefois, que les virus de la grippe sont particulièrement instables, enclins à donner des mutations, et qu'une ou plusieurs de ces mutations ont provoqué la pandémie de 1918-1919. Pour autant que nous sachions, un virus peut, à tout moment, engendrer une autre mutation et causer à nouveau la mort de millions d'individus. A cet égard, les vaccins actuellement connus ne seront, sans doute, pas très efficaces, à supposer même qu'ils en soient. Il faut espérer que les antibiotiques exerceront quelque effet sur les infections secondaires, mais les bactéries résistantes pourraient rapidement prédominer.

Afin de conjurer « un autre 1918 » il est nécessaire, avant tout, que nous comprenions le mécanisme de l'épidémiologie de la grippe de notre époque, avec l'espoir d'arriver à connaître, notamment, les conditions dans lesquelles les mutations apparaissent et se propagent. Nous ne savons pas grand-chose quant à la fréquence de la grippe imputable aux virus A et B, dans les différents pays et au cours des années. Nous ignorons si les fluctuations des épidémies, dans un pays déterminé, sont dues à des variations d'activité de souches endémiques ou à des souches importées de dehors. Il existe déjà certaines preuves que la propagation de virus d'un type déterminé, de pays à pays, présente quelque importance. Le virus B de la grippe a été, en 1945-1946, particulièrement actif à Hawaï, en Australie, dans les Antilles, dans l'Amérique du Nord et en Grande Bretagne. Nous ne savons pas comment différencier et classer les types sérologiques du virus A, bien que ceux-ci semblent jouer un rôle important dans l'épidémiologie de la grippe. Les souches rencontrées dans un même pays, d'année en année, n'ont pas fait l'objet de comparaisons suffisantes ; pas plus d'ailleurs que les souches isolées dans des pays différents au cours de la même année.

Bien que la vaccination contre la grippe ait fourni quelques remarquables succès aux Etats unis, en 1943 et en 1946, elle n'a réussi, ni dans ce pays, ni en Grande Bretagne, à assurer, en 1947, la protection nécessaire. Le fait est dû probablement à ce que les souches isolées en 1947 étaient fortement éloignées, du point de vue antigénique, de celles qui avaient été utilisées pour préparer le vaccin. On pourrait peut-être espérer isoler une souche dès le début d'une épidémie, l'amener à se développer sur œufs fécondés et produire un vaccin assez rapidement pour que celui-ci puisse être

⁸⁸¹ Nations Unies, Organisation Mondiale de la Santé, Commission Intérimaire, 28 juin 1948, Un Centre international de la grippe, WHO.IC/197, *Archives de l'Institut Pasteur*, DUJ.D1.

utilisé avant que l'épidémie ne prenne fin. Dans la pratique, on n'a, pour ainsi dire, le temps de procéder de la sorte dans un pays déterminé. Mais, s'il pouvait être démontré qu'une nouvelle souche – en particulier, une souche à action létale – se propage d'un pays à l'autre, peut-être aurait-on le temps de produire un vaccin dans un délai suffisamment court pour préserver les pays encore indemnes.

Des considérations qui précèdent il semble résulter que de nombreux problèmes relatifs à la grippe ne sauraient être résolus que par voie d'une collaboration internationale, telle que celle qui pourrait être constituée sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé.

2. Origine du centre international de la grippe

Au cours du quatrième Congrès International de Microbiologie, tenu à Copenhague en juillet 1947, une réunion fut spécialement consacrée à la question de la collaboration internationale dans le domaine de la grippe. A la suite de cette réunion, un mémorandum fut préparé et envoyé à la Commission Intérimaire de l'Organisation Mondiale de la Santé. Lors de sa session de septembre 1947, la Commission Intérimaire a examiné la question et décidé de recommander la création en Angleterre, d'un Centre International de la grippe. Le « British Medical Research Council », pressenti à ce sujet, a accepté d'accorder les facilités nécessaires pour l'établissement de ce Centre, sous la direction du Dr. C.H. Andrewes, au « National Institute for Medical Research », à Londres.

3. Organisation générale

Les fonctions du Centre, au début, seront triples et consisteront : (i) à ressembler et diffuser des renseignements sur l'apparition d'épidémies de grippe dans les divers pays ; (ii) à réunir, conserver et étudier les souches provenant de diverses épidémies et à les répartir entre les laboratoires intéressés ; (iii) à enseigner les techniques à un petit nombre d'expérimentateurs admis successivement comme stagiaires. On espère, qu'un certain nombre de laboratoires qui existent dans les diverses parties du monde et qui sont à même de procéder à des recherches sur la grippe collaboreront avec le Centre : ils seraient désignés comme « Laboratoires régionaux pour la lutte contre la grippe ». Il y a lieu d'espérer également que tous les pays posséderont, en définitive, leurs propres laboratoires régionaux et désigneront un fonctionnaire médical pour jouer le rôle d'observateur. Dans l'intervalle, les pays désireux de collaborer, mais qui sont, actuellement, dans l'impossibilité d'assurer le fonctionnement d'un laboratoire régional, pourront participer aux travaux en nommant un « observateur ». Celui-ci sera chargé de l'échange de renseignements épidémiologiques avec le Centre (voir paragraphe 6) et, les cas échéant, opérera les prélèvements pathologiques pour les transmettre au laboratoire régional le plus proche ou au Centre (voir paragraphe 8).

4. Observateurs

Les observateurs devront être des fonctionnaires médicaux faisant partie du personnel de l'organisme sanitaire central d'un pays (Ministère de la santé, etc,...) ou se trouvant en relation très étroites avec cet organisme. Ils devront être choisis, de préférence, parmi des expérimentateurs qui s'occupent eux-mêmes du diagnostic biologique de la grippe – ne fût-ce que par les techniques les plus simples (épreuve d'hémagglutination ou réaction de déviation du complément) – ou qui sont en contact direct et étroit avec des spécialistes de ces travaux. Les observateurs auront, ainsi, directement accès aux renseignements concernant toutes les manifestations épidémiologiques constatées dans leur pays et, d'autre part, ils pourront déterminer rapidement si les premiers signes d'une épidémie de grippe sont corroborés par les résultats des examens de laboratoire.

5. Laboratoires régionaux

Les divers pays seront invités à considérer un ou plusieurs de leurs laboratoires comme Laboratoires régionaux pour la lutte contre la grippe, si le personnel de ces établissements compte au moins un expérimentateur spécialisé dans les techniques de recherches sur la grippe. Le minimum de

connaissances requis à cet effet sera : (i) le diagnostic sérologique de la grippe par les techniques de Hirst ou de Salk (voir paragraphe 8) ou par la réaction de déviation de complément ; (ii) l'isolement, sur œufs de poule fécondés ou sur furets, de virus provenant de liquides obtenus par gargarismes ; (iii) la dessiccation des virus et leur répartition en ampoules scellés en vue de leur expédition par la poste. On espère qu'un grand nombre de laboratoires régionaux se livreront également à des recherches fondamentales sur la grippe et étudieront d'autres aspects de la question. Il y a tout lieu de penser que les laboratoires régionaux pour la lutte contre la grippe pourront, normalement, consacrer tout leur temps à leur propres travaux, soit de recherche, soit de diagnostic, et que beaucoup d'entre eux n'auront, sans doute, à s'occuper d'épidémies locales de grippe que pendant quelque mois, tous les deux ou trois ans.

Dans chaque laboratoire régional, un membre du personnel sera vraisemblablement désigné comme « observateur », avec les fonctions que les observateurs des pays qui n'ont pas de laboratoires régionaux.

6. Réunion et transmission des renseignements au Centre

L'apparition de la grippe dans un pays sera évidemment notifiée au Service de Renseignements épidémiologiques de l'OMS, par les voies officielles. Il est, néanmoins, à souhaiter que, indépendamment de cette notification, les observateurs signalent directement au Centre l'apparition d'une épidémie de grippe. Dans les cas où il existe un laboratoire régional, l'observateur fera normalement partie du personnel de ce laboratoire, mais, de toute manière, il ne devra transmettre aucun renseignement sans avoir consulté le laboratoire. Il est fort probable, d'ailleurs, que l'observateur communiquera simultanément à sa propre administration sanitaire tous les renseignements qu'il transmettra au dehors. Etant donné que les circonstances varient suivant les pays, il est difficile de préciser exactement le moment où l'épidémie doit être signalée. Mais, en général, il est rare que la grippe sévisse deux années de suite dans un même région ; elle apparaît le plus souvent, tous les deux, trois ou quatre ans, de sorte qu'il n'y a pas lieu de notifier l'augmentation de fréquence des infections des voies respiratoires supérieures que l'on peut s'attendre à constater, normalement, chaque année. Lorsque le nombre de cas en question dépasse le niveau annuel normal, le fait doit être signalé par câblogramme ou par la poste aérienne, en particulier si, cliniquement, les manifestations d'ordre général l'emportent sur les manifestations locales. Les épidémies même localisées – dans les écoles ou d'autres collectivités – doivent être signalées. Dans les cas où il est possible d'établir sur place un diagnostic sérologique pour déterminer s'il s'agit du virus A ou B (ou si aucun de ces deux virus n'est en cause), ces précisions sérologiques doivent suivre, aussitôt que possible, la notification de l'épidémie. Si ce diagnostic ne peut pas être établi sur place, des échantillons de sérum ou des liquides obtenus par des gargarismes doivent être recueillis et envoyés au laboratoire régional le plus proche (voir paragraphe 8) qui notifiera le Centre, par câblogramme, dans le plus bref délai possible, les résultats de ces examens. Les laboratoires régionaux feront savoir aux observateurs si d'autres spécimens sont ou non nécessaires. En outre, des statistiques démographiques officielles, relatives à la grippe, devront être transmises au Centre dès qu'elles auront pu être obtenus. L'existence d'une épidémie de grippe à mortalité élevée parmi les adultes jeunes, comme celle qui a servi en 1918, doit être signalée sans délai par câblogramme. Les épidémies de toutes autres infections insolites des voies respiratoires doivent être notifiées de la même manière. Dans ce cas, ainsi que dans d'autres circonstances spéciales, des agents d'un laboratoire régional ou du Centre devraient pouvoir (indépendamment de toute autre mesure exigée par la situation) se rendre sur place pour étudier l'épidémie et recueillir du matériel pathologique.

7. Diffusion de renseignements par le Centre

Le Centre ressemblera les renseignements transmis par les observateurs et les diffusera de l'une ou de l'autre des deux manières suivantes : (i) il avisera immédiatement les pays voisins de ceux qui signalent une épidémie, afin qu'ils puissent, s'ils le jugent opportun, prendre les mesures administratives nécessaires et que, en tout cas, les observateurs de ces pays puissent être alertés ; (ii) les renseignements relatifs à la grippe seront régulièrement communiqués au moyen des publications

du Service des Renseignements épidémiologiques de l'OMS à tous les pays qui collaborent aux travaux de cette Organisation. Il est peu probable que, à l'heure actuelle, les renseignements transmis soient de nature à provoquer l'application immédiate de mesures énergétiques ; il s'agira plutôt d'informations utiles pour des études épidémiologiques à longue échéance qui permettront de suivre plus aisément l'évolution de la situation mondiale en ce qui concerne la grippe.

8. Prélèvement de matériel pathologique par les observateurs

i) Sérums

Le diagnostic sérologique qui permet de déterminer s'il s'agit de grippe A ou B, peut généralement s'établir par l'examen de deux échantillons de sérum prélevés sur un malade, l'un aussitôt que possible après l'apparition de la maladie (au plus tard, le deuxième jour), l'autre, dix ou quatorze jours après son début. Le titre des anticorps de la grippe dans les sérums humains est si variable que la seule constatation d'une augmentation de ce titre, au cours de la maladie, permet d'établir le diagnostic ; d'où la nécessité de deux échantillons. On enverra un minimum de 2 cc – et de préférence 5 cc – de chaque sérum, le sérum étant séparé du caillot avant l'expédition et les deux sérums étant transmis ensemble au laboratoire régional (le premier sérum sera conservé dans un frigidaire jusqu'à ce que le second soit prêt à être joint à l'envoi). Pour une épidémie locale, six paires d'échantillons de sérums suffiront, à moins que le laboratoire régional n'en demande davantage. S'il est possible d'établir un diagnostic sérologique sur place, il y a lieu de pratiquer l'une des épreuves classiques : soit l'épreuve de l'hémagglutination de Hirst (J. Exp. Med. 1942, 75,49), soit cette même épreuve, telle qu'elle a été modifiée par Salk (J. Immunology. 1944, 49, 87), soit la réaction de déviation du complément. L'expérience ultérieurement acquise permettra peut être aux expérimentateurs de se mettre d'accord sur une technique unique, destinée à un usage général : pour le moment, cette éventualité n'est guère réalisable.

ii) Les liquides obtenus par gargarismes ou les craches frais

Les liquides obtenus par gargarismes ou les crachats frais devant servir à la détermination du type de virus ne doivent être envoyés à un laboratoire régional que s'il est possible de les expédier, par la voie des airs ou par toute autre voie, sous emballage de glace ou de neige carbonique (CO₂), afin qu'ils parviennent au laboratoire dans les vingt-quatre heures suivant leur obtention. Les échantillons expédiés par courrier ordinaire n'ont plus de valeur pour le diagnostic. Pour obtenir les produits de lavage de la gorge, on fait gargariser le malade avec 15cc de solution saline physiologique qu'il rejette dans un récipient. On ajoute immédiatement au liquide ainsi recueilli 5 cc de bouillon de culture et on place le tout, aussitôt que possible, dans un frigidaire.

Il sera peut être souvent difficile, dans les pays qui n'ont pas de laboratoire régional, de faire parvenir promptement les produits de gargarismes à l'un de ces laboratoires ; dans ce cas, il faudra s'en remettre, pour le diagnostic à l'examen des sérums. Ce procédé donne des résultats assez satisfaisants, mais il est plus lent et ne permet pas d'obtenir les nouvelles souches de virus dont on a besoin pour l'étude de la propagation de la maladie. Néanmoins, les examens sérologiques suffisent, à eux seuls, pour fournir les renseignements nécessaires.

9. Etudes de laboratoire dans les Centres régionaux

i) Etudes sérologiques – L'examen des sérums reçus s'effectuera au moyen de l'une quelconque des réactions classiques mentionnées au paragraphe 8 (i). On espère que le Centre sera en mesure de distribuer des sérums et antigènes étalons desséchés, de façon que les résultats obtenus par les divers laboratoires régionaux soient comparables entre eux. Les résultats de l'examen du matériel pathologique reçu devront être communiqués sans délai au Centre.

ii) Isolement des virus

a) sur œufs fécondés - On peut réussir cette opération par la méthode relativement simple de l'inoculation de l'allantoïde, mais celle de l'inoculation amniotique est encore plus sûre. On peut employer des produits de gargarismes non filtrés, [p. 6] mélangés à des antibiotiques pour empêcher le développement des bactéries. On soumet ensuite les liquides embryonnaires à l'épreuve de l'hémagglutination, en se servant d'hématies de poulet et de cobaye pour déterminer la présence du virus. L'examen sérologique de ce virus, par rapport à des sérums étalons A et B, permettra d'en déterminer le type.

b) sur furets - Il peut arriver que certaines souches infectent les furets, mais non les embryons de poulet. On ne sait pas jusqu'à quel point il pourra être utile de disposer des moyens pour récupérer des virus par cette technique. Sans doute est-il souhaitable que les laboratoires régionaux soient aménagés de manière à pouvoir isoler des furets. Mais les aménagements en question ne sauraient, à l'heure actuelle, être préconisés comme absolument nécessaires.

iii) Dessiccation des virus

On peut procéder comme suit : les liquides embryonnaires infectés sont mélangés avec un volume égal de lait écrémé stérile et placés, par quantités de 0,1 cc. dans des tubes d'environ 6 mm de diamètre, puis congelés en une mince pellicule, de préférence en faisant tourner les tubes dans de l'alcool contenant de la neige carbonique (ou dans le mélange réfrigérant sel glace). Ils sont ensuite desséchés dans un exsiccateur, en présence de P₂O₅. Au bout de quarante-huit heures, on enlève les tubes, on resserre leurs goulots à la flamme, de façon à en réduire le diamètre à 1-2 mm (Afin qu'il puissent être plus rapidement scellés le lendemain), puis on les replace dans l'exsiccateur pour une nouvelle période de vingt-quatre heures. Ils sont finalement remplis d'azote sec et scellés, ou scellés dans le vide. Dans les laboratoires qui sont outillés pour opérer la dessiccation en partant directement de l'état de congélation (lyophilisation), on peut recourir à cette méthode si on le préfère. Il est recommandé d'ouvrir l'un des tubes et de déterminer l'activité de son contenu avant d'expédier l'ensemble au Centre (6 tubes, scellés, au moins, de chaque produit).

10. Etudes de laboratoire au Centre

Les virus desséchés, reçus par le Centre, seront, dans la mesure du possible, soumis à des essais pour la détermination de leur activité et, les cas échéant, à des passages permettant de constituer un stock plus important de matériel desséché. Il se constituera ainsi une sorte de « musée » de souches de grippe desséchées. Tous les laboratoires qui effectuent des recherches sur les relations antigéniques des souches pourront demander au Centre d'être tenus au courant des souches disponibles et obtenir l'envoi d'une souche particulière. On devra soumettre périodiquement les souches du musée – ou tout au moins celles d'entre elles qui paraissent être importantes et représentatives – à des passages sur œufs ou autres, de façon à maintenir les stocks et à éviter les pertes. Il est probable que l'on se trouvera, de temps à autre, en présence de souches insolites, ne rentrant pas manifestement dans la catégorie A ou B ; ces souches devront être étudiées. (Quelques souches, surtout la première fois qu'elles sont isolées sur œufs, sont pendant un certain temps, difficiles à classer parmi les souches A ou B, bien que, en définitive, elles s'avèrent appartenir à l'un ou à l'autre de ces deux types). On espère que les expérimentateurs auront amplement le temps de procéder à des recherches sur la classification des virus de la grippe, notamment au point de vue épidémiologique. Le Centre lui-même, ou quelque autre laboratoire, sera chargé d'approvisionner les laboratoires régionaux en réactifs étalons de diagnostic (sérum et antigènes).

Il existe déjà, à l'Ecole de Médecine de l'Université Cornell (New York), sous la direction du Dr. T. P. Magill, un « Centre d'études des souches de la grippe, créé sous les auspices de la Commission de la Grippe de l' « Army Epidemiological Board » des Etats Unis.

11. Action éducative du Centre

Les divers pays, notamment ceux qui tiennent à posséder leurs propres laboratoires régionaux, désireront peut-être détacher des expérimentateurs au Centre, ou dans d'autres laboratoires régionaux, afin qu'ils y acquièrent la connaissance des techniques. Le « National Institute for Medical Research » de Hampstead (Londres), où sera établi le Centre, envisage de s'installer dans des locaux plus spéciaux, mais il n'est guère probable que le transfert ait lieu avant 1949. On ne disposera pas, sans doute, d'assez de place pour accueillir un stagiaire avant juillet 1948 et, après cette date, on ne pourra en recevoir qu'un à la fois, jusqu'à ce que les nouveaux locaux de l'Institut soient prêts à être occupés. Par la suite, deux stagiaires pourront être admis simultanément. Les stagiaires devront être des bactériologistes qualifiés, possédant, de préférence, une certaine expérience de recherches sur le virus : un mois de stage devrait, dans ces conditions, leur suffire pour acquérir la formation nécessaire. Les demandes d'admission de stagiaires devront être adressées au Centre.

12. Projets

Les buts actuellement visés sont limités et comprennent essentiellement des recherches sur l'épidémiologie de la grippe – et sur la question, étroitement connexe, des variations antigéniques des virus. Ces recherches doivent nécessairement précéder toutes recommandations concernant la lutte contre la maladie. L'une des possibilités envisagées, comme l'indique le paragraphe 1, serait d'arriver à constater qu'une souche particulière se propage d'un pays à l'autre, à travers le monde, afin que l'on puisse utiliser – ou même produire – en temps opportun un vaccin approprié dans les régions menacées. Toutefois il reste à acquérir un grand nombre de connaissances fondamentales avant que ce résultat puisse être obtenu.

Document 2. *Draft document on influenza*⁸⁸²

10 August 1951
DC Influenza 6 RIC

The World System of Influenza Centres

1. Origin of World Influenza Centre (WIC)

During the fourth International Congress for Microbiology held in Copenhagen in July 1947, a meeting was held to discuss international collaboration in the Influenza field. Subsequently a memorandum was drawn up and sent to the Interim Commission of the World Health Organization. At a meeting in September 1947 the Interim Commission considered this matter and decided to recommend the setting up in England of a World Influenza Centre; the Britain Medical Research Council was asked, and agreed, to give facilities for the setting up of such a centre under the direction of Dr. C. H. Andrewes at the National Institute for Medical Research in London.

2. General Organization

The WIC's functions are at present threefold: (i) the collection and distribution of information about the types of Influenza prevailing in various countries, (ii) the collection, preservation and study of strains from various outbreaks and their distribution to interested laboratories, (iii) the education in techniques of small number of visiting workers. So far 38 existing laboratories, with facilities to work on influenza, widely spread over the world, have consented to collaborate and have with the concurrence of their governments been designated "WHO Influenza Centres". It is hoped that ultimately all countries will have their own influenza centre. Meanwhile, however, countries wishing to collaborate, but unable at present to maintain a specialized laboratory can co-operate by appointing

⁸⁸² C. KLIMT à A. SHOUSA, Director Regional Office of the WHO for Eastern Mediterranean, Draft document on influenza, The World System of Influenza Centres, 10 August 1951, *Archives de l'OMS*, DC Influenza 6 RIC.

an “observer”. He will be responsible for exchanging epidemiological information with WHO and WIC and, where possible, collecting pathological material for transmission to the nearest WHO influenza centre or to the WIC.

3. WHO Influenza Centres

Countries have been and will continue to be invited to consider one or more of their laboratories as specialized influenza centres, if they have on the staff at least one worker with training and experience in influenza techniques. The minimum techniques which the person in charge will have to be fully conversant are: i) serological diagnosis of influenza by Hirst’s or Salk’s techniques or by the complement fixation test, ii) isolation of viruses from throat washings in fertile hen’s eggs or in ferrets, and iii) drying of viruses and sealing in ampoules for transmission by post. In addition influenza centres are to be engaged in fundamental research. many of them have to do work connected with a local influenza outbreak only for a few months every two or three years, so what ample time remains for research or other obligations.

WHO Influenza Centres are in addition to the above listed laboratory functions required to collect specimens and give epidemiological information.

The WHO Secretariat has undertaken to supply periodically literature reference lists to WHO Influenza Centres and Observers.

4. Observers

Observers should be medical officers on the staff of, or have access to the information coming to, the country’s central health organization (Ministry of Health etc.) and be in direct contact with those engaged in laboratory diagnosis of influenza, ie the nearest WHO Influenza Centre. They will thus, one the one hand, have immediate access to information as to epidemiological happenings in their country, and, on the other hand, can discover promptly whether epidemiological evidence of the occurrence of Influenza is supported by results of laboratory tests.

5. Information on Influenza

a) Collection and transmission to WHO

The occurrence of Influenza in a country is, of course, being notified to WHO Epidemiological Information Section by National Health Administrations. In addition observers and centres are under obligation to send reports of an Influenza outbreak to WHO Headquarters, Geneva, and to the World Influenza Centre.

b) Distribution by WHO

(i) The WHO Epidemiological Information Section distributes the information collected in its usual way, i.e. by telegrams, by daily broadcasts of the Epidemiological Bulletin, through the Weekly Epidemiological Records, etc. (ii) The later publications is despatched regularly to influenza centres, as in also the Epidemiological and Vital Statistics Report if it contains articles pertaining to influenza. This is supplemented in case of emergencies by circular telegrams or letters.

6. Collection of Pathological Material by Observers and at Centres

i). Sera. A diagnosis of influenza A or B can usually be made by the examination of two serum specimen from a patient, one taken as early as possible in the disease (not later than the second day), another taken 10 or 14 days after the onset. Details of suggested ‘standard’ techniques for these tests have been drawn up and are available on request to the WIC.

ii) Throat washings for virus isolation

It may often be difficult for countries without a specialized influenza centre to ensure that garglings reach such a laboratory within 24 hours. In that case reliance for diagnosis must be placed on the examination of sera – procedure, which is also satisfactory, if slower; it does not however provide the new virus strains which are wanted for study, in relation to spread of the disease.

7. Laboratory Studies at WHO Influenza Centres

i) Diagnostic serology

Test on sera received are carried out by either the hemagglutination inhibition or the complement fixation technique. The WIC will be able to distribute standard dried sera and antigens so that results from various influenza laboratories may be comparable.

ii) Virus isolation. a) In fertile hen eggs. b) In ferrets.

iii) Virus preservation. this is done preferably by drying strains from the frozen state (lyophilisation).

WHO has during 1950 and 1951 supplied eight Influenza Centres with major pieces of equipment such as: refrigerated centrifuges, convertible to high speeds, freeze drying apparatus, deep freeze refrigerators, egg incubators, etc. In order to enable them to carry out the above mentioned required types of influenza laboratory work.

8. Laboratory Studies at the WIC

Dried virus specimens received were tested for activity, compared with other recently isolated as well as standard strains, and where necessary paused, so that larger stores of dried material could be made available. A collection of dried influenza strains has thus been built up. Any laboratory carrying out research on antigenic relations of strains can write to the centre requesting to be supplied with any particular strain. In particular, during epidemics the WIC is notifying WHO centres of the nature of the prevailing strains and their availability for distribution. It is hoped that in future there will be more time for research on the classification of influenza viruses, particularly in relation to epidemiology. The WIC itself, or though some other laboratory, is responsible for ensuring supplies for other centres of standard diagnostic reagents (sera and antigens).

9. Training Facilities

Countries, especially those anxious to start their own influenza laboratories, may wish to send workers to the WIC or to some other centre to learn techniques. The WIC can take one or two trainees at a time. Trainees should be qualified bacteriologists, preferably having had some experience in virus work. It should then be possible to give them sufficient training in one or two months, longer periods of training, up to a year, will be considered in selected instances. Requests for permission to send a trainee should be sent to the WIC.

Fellowship requests for this purpose have in the past in a number of instances been favourably acted upon by WHO, and it is hoped that this may also be possible in the future.

10. Objects

The objects of the whole scheme at present mainly involve research into the epidemiology of influenza – and the closely related subject of the antigenic variation of the viruses. Such research is a necessary prerequisite to the recommendations of measure of control. The recognition of travel of a particularly strain around the world, may permit the timely use – or even timely production – of an appropriate vaccine in places which are threatened. But much basic knowledge must be acquired before this is possible.

To further this aims it may be considered advisable to take the following actions:

1. Promote the establishment of WHO Influenza Centres, in countries where this has not been possible up to the present.
2. To continue to make financial provisions for equipping such centres and to supply them with strains and diagnostic reagents.
3. To accord fellowships (2-3 months each) for training in influenza work at the WIC or other WHO influenza centre.
4. To promote the development of standard diagnostic procedures and reagents and of a uniform nomenclature for newly isolated viruses, through stimulation of research at the centres and by convening a number of experts under WHO auspices (tentatively planned for 1952).
5. To continue to give a grant to the WIC, enabling it to meet laboratory expenses and to pay for one assistant to be selected annually from countries wishing to have a worker specially trained in influenza.

WHO/Influenza/1 Rev.1

19 November 1957

Archives de l'OMS, I 2/286/1 (a)

1. Preamble: The need for international Collaboration

“For the last decade or more, influenza has caused considerable economic loss to nearly all countries, but has not been alarming, killing disease as in 1918-1919. It is however, generally believed that the influenza viruses are particularly labile, apt to produce mutant strains and that one or more such mutants caused the 1918-1919 pandemic. So far as we know a virus may at any time produce another such mutant, and again kill its millions. Existing vaccines would be unlikely to be very effective against this, if at all. Some effect of antibiotics against secondary bacterial invaders is to be hoped for, but drug-resistant bacteria might quickly become prevalent. To avert another 1918 we need most of all to gain understanding of the epidemiology of the influenza of these times in the hope of learning, amongst other things, about the occurrence of mutants and their spread. We do not know much about the prevalence of influenza, due to virus A and B, in the different countries from year to year. We do not know how far the rise and fall of epidemics in a country is due to varying activity of endemic strains and how far to importation of strains from without. We have already some evidence that spread of virus of a given type from country to country is important. Influenza B was unusually active in Hawaii, Australia, the Caribbean, North and South America and Great Britain in 1945-1946. Strains of influenza A with unusual antigenic properties appeared in North America and in Great Britain in 1947 (A' strain). In 1948-1949 an epidemic due to A' virus started in Sardinia and swept subsequently country after country, reaching as far north as Iceland. We are now rapidly learning how to sort out and classify the serological races of influenza A virus, for these seem very important in epidemiology. But strains occurring in one country from year to year need to be more fully compared; also strains occurring in different countries in the same year.

Though some striking successes in vaccination against influenza were reported from the United States of America in 1943 and 1946, vaccination there and in Britain failed to protect in 1947; this was probably because 1947 A strains were antigenically remote from the strains used for the vaccine. One might perhaps hope to isolate a strain from the beginning of an epidemic, adapt it to growth in fertile eggs and produce a vaccine in time to be used before the epidemic is over. In practice there is not nearly time to do this within one country. But if it could be shown that a new – and especially a lethal – strain was spreading from country to country, there might be time for production of vaccine in time to protect countries yet unattacked. It would be better still, if numbers of strains prove to be limited, to prepare in advance vaccines against the more important ones and to be ready with the appropriate one when an epidemic was thought to be approaching.”

The above preamble was written in 1951. Experience since then has abundantly confirmed it. A great deal of new knowledge has been gained with the result that this programme which was originally largely a research programme has taken on an important role in the defences of public health services against influenza.

2. Origin of the World Influenza Centre (WIC) and the International Center for the Americas (IICA)

The International Influenza Center for the Americas IICA is located at the Communicable Disease Centre, United States Public Health Service, Montgomery, Alabama, and was set up to act for the American Continent exactly as the World Influenza Centre acts for the rest of the World. The two international centres collaborate closely so that an overall world picture may be obtained.

⁸⁸³ The WHO Influenza Programme, WHO/Influenza/1 Rev.1, 19 novembre 1957, Archives de l'OMS, I 2/286/1 (a).

3. General Organization

The functions of the WIC and the IICA are:

- i. The collection and distribution of information about the type of influenza virus prevailing in various countries;
- ii. Advising on the strains to be included in influenza vaccines;
- iii. The collection, preservation and study of strains from various outbreaks and their distribution to interested laboratories;
- iv. The education in techniques of small numbers of visiting workers.

A number of national laboratories, with facilities for work on influenza, widely spread over the world, are now collaborating with the international centres; these have been designated "WHO influenza centres". Meanwhile, however, countries wishing to collaborate, but unable at present to maintain a specialized laboratory, can co-operate by appointing an "observer". He will be responsible for exchanging epidemiological information with WHO and the WIC or IICA and, where possible, collecting pathological material for transmission to the nearest WHO influenza centre or to the WIC or IICA.

4. Observers

Observers should be medical officers on the staff of, or have access to the information coming to, the country's central health organization (Ministry of Health, etc.), and be in direct contact with those engaged in laboratory diagnosis of influenza, i.e. the nearest WHO influenza centre. They will thus, on the one hand have immediate access to information as to epidemiological evidence of the occurrence of influenza is supported by results of laboratory tests.

5. WHO Influenza Centres

Countries are invited to consider nominating one or more of their laboratories as specialized influenza centres, if they have on the staff at least one worker with training in influenza laboratory techniques. The minimums of techniques necessary are:

- i) Serological diagnosis of influenza by the hemagglutination-inhibition test or by the complement -fixation test;
- ii) Isolation of viruses from throat washings; and
- iii) Drying of viruses and sealing in ampoules for transmission to the international centres.

It is hoped that many of the influenza centres will also be engaged in fundamental research. Many of them may have to do work connected with a local influenza outbreak only for a few months every two or three years, so that ample time will remain for research or other obligations.

Who influenza centres shall in addition to the above-listed laboratory functions collect specimens and give epidemiological information. They should work in close liaison with the central health organization of the country in order to obtain this information and keep the health authorities informed of significant events.

6. Collection and Transmission of Information

The occurrence of influenza in a country will, of course, be notified to the WHO International Quarantine (IQ) Section by national health administrations with a copy to the WHO Quarantine Unit in their area, Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO), Alexandria, Egypt, or the Singapore Epidemiologic Intelligence Station (SEIS), Singapore, or the Regional Office for the Americas (AMRO), Washington. It is, however, important that in addition, observers and centres send early reports of an influenza outbreak to the Endemo-epidemic Diseases (EED) Section, and to the WIC or to the IICA, Montgomery, Alabama, and copy to the appropriate one of the three Quarantine Units above. Technical data on virus isolations, and other matters such as influenza vaccines and laboratory techniques, should be sent to the WHO EED Section and to the WIC or IICA.

Precise criteria as to when to send news are hard to lay down owing to different circumstances in different countries; but in general it may be stated that outbreaks of upper respiratory infection beyond the expected annual level should be reported by cable or air mail, especially if, clinically, systematic

manifestations predominate over local ones. Even if the outbreaks are localized - in schools or other communities - they should be reported. If facilities are available for laboratory tests as to whether influenza virus A or B (or other viruses) are concerned, such information should follow as soon as possible on the reporting of the outbreak. If facilities for diagnostic are not locally available, paired acute and convalescent specimens of serum diagnosis or preferably garglings should be collected and sent to the nearest WHO influenza centre, which will, as soon as possible, notify the observer and the WIC or IICA by cable of the results of their tests. Influenza laboratories will inform observers whether or not further specimens are needed. In addition, official vital statistics bearing on influenza should be sent to WHO as soon as available. The existence of an influenza outbreak of respiratory infection of any other very usual type should similarly be reported. Information should also be sent promptly if localized summer outbreaks (May, June in the Northern Hemisphere, November, December in the Southern Hemisphere) occur.

7. Distribution of Information

- i) The WHO IQ Section will distribute the information collected from health administrations or from influenza centres and observers in its usual way, i.e. by telegrams, by daily broadcasts of the Epidemiological Bulletin, through the Weekly Epidemiological Record, etc.
- ii) Arrangements have been made for the latter publication to be dispatched regularly to influenza centres and observers. This is to be supplemented in case of emergencies by circular telegrams or letters.
- iii) The WHO EED Section will distribute technical data regarding the viruses isolated and on other matters such as vaccines, laboratory studies and techniques by circulars or telegrams as indicated by their urgency.

8. Collection and Shipment of Pathological material by observers and at centres and laboratory studies at centres

These should be carried out according to the methods set out in the report of the Expert Committee on Influenza, World Health Organization Technical Report Series N. 64. Strains should be sent to the international centres without delay and should be at a low egg passage level. The appropriate epidemiological information should accompany the specimen.

9. Drying viruses for shipment to the WIC and IICA

Infected embryonic fluids can be mixed with an equal volume of sterile skim milk, placed in 0.1 ml quantities in tubes about 6mm in diameter, and frozen in a thin film, preferably by twirling the tube in alcohol containing solid CO₂ (otherwise in salt-ice freezing mixture); they are then dried in a desiccator over P₂O₅. After 48 hours the tubes are removed, their necks constricted in 1-2 mm in flame (to facilitate quick sealing next day), replaced in the desiccator for another 24 hours and finally filled with dry nitrogen and sealed, or sealed in vacuo. In laboratories where facilities for drying from the frozen state (lyophilization) are available, this method may be preferred. One tube should preferably be opened and tasted for activity before dispatch to the centre (at least 6 sealed tubes of each material).

10. Laboratory studies at the WIC and the IICA

The viruses received at the international centres will be examined for their antigenic composition and other characteristics as soon as possible, subject to the urgency of the epidemiological information the accompanying the specimen. Any viruses showing unusual characteristics will be exchanged between the international centres without delay and a cabled report sent to the WHO EED Section. Should it prove necessary, such strains will immediately be made available to influenza vaccine manufacturers and to all influenza centres. Other strains will be subjected to careful characterization and comparative studies for the purpose of containing data on the epidemiology of influenza. The international centres will make available any particular strains of virus to cooperating laboratories on request.

11. Diagnosis reagents

Within budgetary limitation WHO will make available to influenza centres diagnostic reagents for use in the programme. Application for each reagent should be addressed to the EED Section.

12. Educational facilities at the WIC

Countries, especially those anxious to start their own influenza laboratories, may wish to arrange for training of workers in laboratory techniques. A fellowship is available at the WIC each year for advanced training. Candidates for this fellowship should be qualified bacteriologists having experience in virus work. Applications for this fellowship should be sent to the WIC. Requests for fellowships for training other than the above should be transmitted by the national health authority to the appropriate WHO Regional Office.

13. The future

This programme was originally developed largely as a programme of coordinated international research. It has now grown to have an importance far beyond this. The network of influenza centres and observers is now an effective warning system of the presence and dangers of epidemic influenza. The national centre or observer plays an essential role in the defences of the public health services against influenza. In view of this changing emphasis it is essential that the closest liaison be maintained between influenza centres and observers and health administrations. Health administrations in all countries which have not already done so are urged to nominate one or more influenza centres or observers in each of the various territories for which they are responsible so that world-wide coverage is attained.

Document 4. *The World Health Organization Influenza Programme*⁸⁸⁴

WHO/Influenza/1 Rev. 2
1962

The Need for International Collaboration

Influenza viruses are labile and apt to throw up roughly every decade strains, which differ radically in their antigenic composition from their immediate predecessors. In the intervals between the radical changes minor changes often occur. The minor changes may not overcome the protection provided by vaccines made from the original strains, but when major change takes place the usefulness of vaccines is diminished if not abolished.

Experience in recent years with both influenza A and B has shown the importance of these antigenic shifts in the spread of the disease throughout the world. The WHO collected and disseminated information on the strain and antigenic constitution of the virus responsible for the 1957-1958 pandemic and demonstrated clearly that when pandemic occur the defence against them must be organized on a world scale if it is to be successful. As a direct result of the WHO Programme it was possible to commence the manufacture of vaccine within three weeks of the first strain of the new virus being isolated in a WHO influenza Centre.

The Origin of the World Influenza Centre and the International Influenza Centre for the Americas

The international Influenza Centre for the Americas was set up a little later; it is now located at the Communicable Disease Center, United States Public Health Services, Atlanta, Georgia, and acts for the American continent as the World Centre acts for the rest of the world. The two centres collaborate closely so that as complete a picture as possible is obtained.

The Functions of the World Centre and the International Centre

The functions of the two centres are:

⁸⁸⁴ The World Health Organization Influenza Programme, WHO/Influenza/1 Rev. 2, 1962, *Archives de l'OMS*, I 2/286/5 (J 1-12).

1. To collect and distribute information about the types of influenza virus prevalent in different parts of the world.
2. To advise on the strains, which should be included in influenza vaccines.
3. To collect, preserve and study strains from outbreaks in different parts of the world and distribute them to interested laboratories.
4. To arrange for the training of research workers in specialized techniques.

National Influenza Centres (59 in 42 countries)

There are now 59 National Influenza Centres in 42 countries. It is hoped that in time every country will have a designated laboratory. Countries without such laboratories at present are invited to make nominations.

Observers

Countries not yet available to maintain a specialized laboratory service for influenza can make a useful contribution by appointing an "Observer" to be responsible for exchanging epidemiological information with WHO and one of the International influenza Centres and for collecting, where possible, pathological material for transmission to the nearest National Centre for examination. Observers should be medical officers on the staff of the country's central health organization or should have ready access to it. When appointed they should establish direct contact with the nearest National Centre. They will thus have information on the epidemiological situation in their own country and be in touch with laboratories, which can carry out diagnostic work for them.

Collection and Transmission of Information

The occurrence of influenza in a country should be notified by national health administration to the WHO International Quarantine Service (IQ) and to the appropriate WHO regional Office:

WHO regional Office for Africa: Brazzaville, Republic of the Congo

WHO regional Office for the Americas: Pan American Sanitary Bureau, Washington, US

WHO regional Office for the Eastern Mediterranean, Alexandria, Province of Egypt, United Arab Republic

WHO regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

WHO regional Office for the South East Asia, New Delhi, India

WHO regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines

[p.4] It is important that in addition Centres and Observers should send reports, giving mainly technical information but including such clinical and epidemiological information as is available to the laboratories, to the Virus Diseases Unit of the WHO.

Precise criteria as to when to send news are hard to lay down owing to different circumstances in different countries; but in general it may be stated that outbreaks of upper respiratory infection beyond the expected level for the time of the year should be reported by cable or air mail, especially if, clinically, systemic manifestations predominate over local ones. The reports should include the name of the reporting laboratory, the date of the report; the approximate date of commencement of the outbreak; the appropriate duration of the outbreak; the estimate number of cases and the type of virus responsible. Notes on severity, number of deaths, age distribution of cases, and on whether closed or semi-closed communities or the general population are affected should as far as possible be included. The reports may be sent in the form of a letter. The first report should be made as soon as the outbreak occurs and the details should be given in subsequent reports as they become available. If facilities are available for laboratory tests the results of tests should be given as soon as possible. If facilities for diagnosis are not locally available, gargling or throat swabs and paired acute and convalescent specimen of serum should be collected and sent to the nearest WHO Influenza Centre which will notify the sender and also the WIC or IICA by cable of the results of their tests.

Statistics bearing on influenza should be sent by Health Administrations to WHO (International Quarantine Service, Geneva) and to the appropriate Regional office as soon as they are available.

Distribution of information

1. The information collected from Health Administrations, Influenza Centres, Observers will be abstracted and distributed by the WHO International Quarantine Service, Geneva, in the Weekly Epidemiological Record, or by telegram or in the daily epidemiological radio-telegraphic bulletin.
2. The WHO Virus Diseases Unit will send to Centres Technical data on the viruses isolated and on other matters such as vaccines, laboratory studies, and techniques by letter or telegram as circumstances indicate.

Collection and Transport of Specimens for Laboratory Examination

- A. For Isolation of virus
- B. Samples of serum
- C. Shipment of virus strains to the World Influenza Centre and the International Influenza Center for the Americas [description of the methods]. Brief epidemiological and clinical notes should be sent with the specimens.

Laboratory Studies at the World Influenza Centre and the International Influenza Centre for the Americas

Virus showing unusual characteristics will be exchanged between the International Centres without delay and a cabled report sent to the WHO Virus Diseases Unit. Should it prove necessary, such strains will immediately be made available to influenza vaccine manufacturers and to all Influenza Centres. Other strains will be subjected to careful characterization and comparative studies for the purpose of obtaining data on the epidemiology of influenza. The international centres will make available any particular strains of virus to co-operating laboratories on request.

Collaboration between National and International Centres

It is clear that if full advantage is to be taken of the WHO Programme close collaboration especially in technical problems should be developed between the National Centres and the two International Centres. National centres in Americas should feel free to present their problems not only during epidemics but at any time to the International Centre at Atlanta and National centres in the rest of the world should similarly present their problems to the WIC. The directors of the International Centres in their turn are free to communicate with the National Centres on problems as they arise. It would be appreciated if copies of letters between national and international centres could be sent to the Virus Unit in Geneva.

Diagnostic Reagents

Within budgetary limitations WHO will make available to Influenza Centres diagnostic reagents for use in the programme. These will be distributed routinely from Geneva for laboratories outside the Americas and from the IICA for laboratories in the Americas.

Educational Facilities at the World Influenza Centre

Countries, especially those anxious to start their own influenza laboratories, may wish to arrange for training of workers in laboratory techniques. A fellowship is available at the WIC each year for advanced training. Candidates for this fellowship should be qualified bacteriologists having had experience in virus work. Applications for training other than the above should be transmitted by the national health authority to the appropriate WHO Regional Office.

WHO Influenza 67.1 Rev 3
1967

The need for international collaboration

In recent times influenza viruses have shown considerable antigenic variation leading to the appearance of strains, which differ radically in their antigenic composition from their immediate predecessors. The last major change occurred in 1957 when Virus A2 appeared, but before that minor antigenic changes occurred in the then prevalent strain (Virus A1). Similarly the Virus A2 strains now being isolated differ considerably from the A2 strain isolated in 1957, and in some tests some of the current strains show a little or no cross-reactions with the original strains.

As was clearly demonstrated in 1957, the considerable immunity of most adult populations to previous strains of Virus A did not prevent clinical illness from infection with Virus A2 and the vaccines prepared from previous strains were also ineffective.

For centuries the facility with which influenza spreads from country to country has been recognized as one of its most characteristic features. In modern times it has become clear that only a scheme organized on a worldwide basis will provide the information on which adequate programmes for dealing with the disease can be established. The World Health Organization has been collecting and disseminating information on the current viruses and on the extent of epidemics for 20 years, in collaboration with health authorities in member countries and with two international laboratories (the WIC and the IICA) and national influenza laboratories. The value of this programme was demonstrated in 1957 when it provided a continuous picture of the spread of the disease from country to country and from a region to region, and, most important, was able to make available to research and to vaccine producer laboratories cultures of the new strain within three weeks of its being first isolated in the WHO Influenza Centre in Singapore.

(The provision of vaccine from new strains presents many problems. They are being dealt with in a separate publication and are not further considered here.)

The main emphasis in the WHO Influenza Programme is on the rapid collection and dissemination of epidemiological information and on the rapid isolation of strains in national laboratories and their speedy final characterization in the international influenza centres, particularly at the beginning of epidemics.

It is also important in the interpandemic periods that regular serological surveys should be made by national laboratories to supplement the information obtained from epidemiological observations. The results of such surveys when reported to WHO provide further means of obtaining an understanding of the world behaviour of the disease.

The World Influenza Centre and the International Influenza Center for the Americas

On the recommendation of the Interim Commission of the WHO and with the agreement of the British Medical Research Council, which provided the facilities, the WIC was established in 1947...

The IICA was set up a little later....

The two centres maintain very close relations with each other, with the Virus Unit, and with the National Centres.

Functions of the World Centre and the International Center

⁸⁸⁵ The World Health Organization Influenza Programme, WHO Influenza 67.1 Rev. 3, 1967, Bibliothèque de l'OMS.

The functions of the two centres are:

To obtain, fully characterize and preserve representative strains from outbreaks in different parts of the world and distribute them to research and production laboratories;

To advise on the strains which should be included in influenza vaccines;

To arrange for the training of research workers in specialized techniques ; in collaboration with the Virus unit and other units at WHO, Geneva, to collect and distribute information about the types of influenza virus prevalent in different parts of the world.

National Influenza Centres

The international centres and the units concerned in WHO, Geneva, would find it impossible to carry out an effective programme without the help of national influenza centres. National influenza centres are designated by national health authorities and are brought into relation with the WHO programme by being “recognized” by WHO. Recognition is given to laboratories, which can meet the requirements given below:

Ability to isolate virus from specimens from patients;

Ability to make a reliable serological diagnosis of influenza;

Facilities and willingness to send freshly isolated representative strains from each outbreak very quickly to one of the international centres; provision of virological and as far as possible epidemiological information to the Virus unit, WHO and the international centres.

As stated on page 2 national influenza centres should also take part in serological surveys of selected population groups in interepidemic periods.

More than one laboratory may be recognized in a country. The number depends in general on the size of the country, on the density of the population and on the number of competent laboratories in existence. Though no limit to the number in any country has been set, it is obviously understandable to have a large number of laboratories in a single country communicating directly with the international centres. There are now 78 national influenza centres in 53 countries. In 1962 there were 59 centres in 43 countries. It is hoped that in time all countries will have a designated laboratory with which the Organization and the international centres can communicate.

National centres encounter many difficulties in fulfilling their functions, particularly at the beginning of epidemics when specimens may be few in number, epidemiological information lacking, and technical difficulties encountered in isolating new strains, which often grow very slowly. But an effective programme is of the greatest practical value to health authorities all over the world particularly when, in the case at present, the current strain of virus A is rapidly changing its antigenic structure, and national centres have been urged to give particular attention to the international programme over the next few years.

Observers

In a few countries which do not yet have a special laboratory for influenza, there are “observers” whose duty is to exchange epidemiological information with WHO or one of the international influenza centres and to collect, where possible, pathological material for transmission to the nearest national centre for examination.

Collection of information

WHO obtains national information on influenza from two sources - the national health authorities and (where they have been established) the national influenza centres for observers. It is obvious that in the preparation of reports there should be close collaboration between the selection of a national health authority responsible for influenza and the corresponding national influenza laboratory.

National health authorities send information to the WHO headquarters - telegraphic address UNISANTE GENEVE - with a copy to the appropriate WHO Regional Office.

In addition to the prompt dispatch of strains to an international centre, national influenza centres and observers are entrusted with sending reports to the Virus Unit. These reports contain laboratory information and include as much clinical and epidemiological information as is available in the laboratories. Centres and observers should send similar information, along with strains, either to the WIC and to the IICA whichever is appropriate.

Precise criteria about when to send information are hard to lay down; they will vary from country to country. In general terms, outbreaks of respiratory tract infection in which the incidence is obviously greater than usual for the time of year should be reported by cable or air-mail letter, especially if systemic symptoms are most prominent than local ones. The reports should include the date of the report, the approximate date of commencement of the outbreak, the estimated number of cases, the type of virus responsible and the approximate duration of the outbreak. Notes on severity, number of cases, age distribution of cases, and on whether closed or semi-closed communities or the general population are affected should as far as possible be included. The first report should be made as soon as the outbreak occurs and the details should be given in subsequent reports as they become available. The results of the tests should be given as soon as possible even in a preliminary form. If facilities for laboratory studies are not locally available, garglings or throat swabs and paired acute and convalescent specimens of serum should notify the sender and also the WHO Virus Unit and WIC or IICA of results of their tests.

Distribution of information

The information received from health authorities, national influenza centres and observers and the international centres is collated in Geneva and published in the Weekly Epidemiological Record, or in cases of urgency, sent by telegrams or reported in the daily epidemiological radio-telegraphic bulletin. The WHO Virus Diseases unit and the international centres send to national centres information about the virus isolated and other matters such as vaccines, laboratory studies, and techniques by letter as circumstances indicate.

Collection and transport of specimens for laboratory examination for the isolation of the virus

Many laboratories have found that the use of both fertile eggs and rhesus monkey kidney tissue culture cells for virus isolations have reproduced better results than the use of eggs alone.

Samples of serum

A sure serological diagnosis can be made only with paired sera. Blood should therefore be drawn from a number of patients as soon as they become ill and the 10 to 21 days later.

Shipment of virus strains to the World Influenza Centre and the International Influenza Center for the Americas

With modern air services, strains will arrive in one of the international centres within 24 hours after dispatch from the national centre. Strains should therefore be sent in the form of non-lyophilized allantoic or amniotic fluid on wet ice by the most direct air flight.

The establishment of the precise antigenic relationships of a new strain often requires the preparation of an antiserum to that strain and national centres where suitable facilities are available are requested to attempt to infect ferrets directly with throat or nasal washings from patients. Centres, which have already used this method, have been able to send new strains for investigation accompanied by the corresponding ferret antiserum thus ensuring the establishment of reciprocal antigenic relationships with maximum speed. Epidemiological and clinical notes should accompany specimens.

Laboratory studies at the World Influenza Centre and the International Influenza Center for the Americas

Viruses received at the international centres are examined for their antigenic composition and other characteristics as soon as possible, subject to the urgency indicated by the epidemiological information accompanying the specimen. Viruses showing unusual characteristics will be exchanged between the international centres without delay and reports sent immediately to the WHO Virus Diseases unit and to the laboratory of origin. Should it prove necessary, such strains will immediately be made available to influenza vaccine manufacturers or other research workers. Where there is less urgency the characterization of the strains may not be completed immediately but all strains characterized which appear to be of interest or value will be held in the international centres and made available on request to cooperating laboratories.

Collaboration between national and international centres

It is clear that if full advantage is to be taken of the WHO programme, close collaboration especially in technical problems should be developed between the national centres and the two international centres. National centres in the Americas should feel free to present their problems not only during epidemics but at any time to the international centre at Atlanta and national centres in the rest of the world should similarly present their problems to the WIC in London. The director of the international centres in their turn are free to communicate with the national centres on problems as they arise. Copies of letters between national and international centres should be sent to the Virus Unit in Geneva.

Diagnostic reagents

WHO provides national influenza centres with diagnostic reagents for use in the programme. Reagents are prepared in the International Influenza Center for the Americas and tested in the World Influenza Centre.