

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

*الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية*

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

*وزارة التعليم العالي و البحث العلمي*

**ECOLE NATIONALE VETERINAIRE -ALGER**

*المدرسة الوطنية للبيطرة - الجزائر*

**PROJET DE FIN D'ETUDES**

*EN VUE DE L'OBTENTION*

**DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

**THEME**

*Connaissances actuelles sur l'influenza aviaire*

**Présenté par : DJEBROUNI FAZIA  
&  
HOUADJI NACEIRA**

**Soutenu le : 28 JUIN 2006**

**Le jury**

**Président : Mr HARHOURA ( Chargé de Cours )  
Promotrice : Mme CHAHED (Chargée de Cours)  
Examinatrice : Mlle AIT OUDHIA (Maître Assistante)  
Examinatrice : Mme BOUAKANE (Maître Assistante )**

**Année universitaire : 2005/2006**

## REMERCIEMENTS

**Nous remercions DIEU, tout puissant et miséricordieux, pour nous avoir donné la santé et la volonté d'accomplir ce modeste travail.**

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier vivement toutes les personnes qui, de loin ou de près ont contribué à l'élaboration de ce mémoire et plus particulièrement :

- **Mr HARHOURA** pour nous avoir honoré en acceptant de présider le jury.
- **Mlle AIT OUDHIA et Mme BOUAKANE** d'avoir bien voulu faire partie de ce jury.
- **Mme CHAHED**, promotrice qui nous avait encouragé à choisir ce thème et guidé dans son élaboration.
- Tous nos professeurs, depuis l'école primaire jusqu'à ceux de l'ENV.



## **DEDICACES**

**Ce travail est dédié à :**

**YEMMA qui s'est toujours sacrifiée pour me voir heureuse.**

**VAVVA qui m'a toujours encouragé.**

**A ma grande sœur Fatma.**

**Mes trois frères Moh Ourabah , Moh Dharzki, Moh Cherif qui m'ont toujours soutenu  
et encouragé**

**Mes chères sœurs Zohra, Karima, Nadia qui ont toujours été présentes pour moi en  
particulier Malika**

**Toutes mes nièces Kahina, Sabrina, Nawel, Lydia et à la petite Cici et à Said**

**Mon beau frère Rabah**

**Ma très cher binôme Nacira**

**Toutes mes amies Tsoutsou. Hayet,  
Samia, Aldja.**

**Tous mes amis a l'ENV.**

**A Nazim Bererhi**

**FAZIA**

## **DEDICACES**

**Ce travail qui marque la fin de mes études pour l'obtention  
de diplôme de docteur vétérinaire, c'est le moment pour moi  
De partager cette joie avec les êtres qui me sont les plus chers,  
Dont beaucoup ont été des guides pour la réussite de mes études**

**Je dédie alors ce travail a :**

- **Ma chère mère : qui s'est sacrifiée pour ma réussite pour me savoir heureuse.**
  - **Mon père : qui ma toujours encouragé.**
  - **Mon très cher mari : BEN AZIZA Mohamed.**
    - **Mon adorable fils : Mohamed Younes.**
  - **Mes frères : Said et sa femme, Ahmed, Faycal, Fethi.**
  - **Mes sœurs : Houria et son mari, Nadjet, Meriem.**
  - **Mes nièces : Roumaissa, Ferial ,Maroua.**
    - **Mes neveux : Monssif et Sohaib .**

**A ma très chère binôme Fazia**

**NACEIRA**

## Résumé

Les virus influenza membre de la famille des Orthomyxoviridea sont d'importants pathogènes pour les animaux. L'impact des infections du virus de type A est très important du fait qu'il existe des virus hautement pathogènes et des virus faiblement pathogènes.

Les virus influenza A sont rencontrés chez différentes espèces animales :

Chez les oiseaux : les souches hautement pathogènes sont à l'origine de mort subite et brutale sans symptômes préalables, si les oiseaux survivent, les symptômes sont multiples et généralisées.

Chez l'Homme, la symptomatologie varie entre les formes typiques et ceux plus spécifiques comme une conjonctivite, des infections respiratoires et autres. L'infection de l'Homme par le virus aviaire en 1997, à Hong Kong a suscité un intérêt particulier et une nouvelle approche en ce qui concerne le rôle joué par la volaille en matière d'épidémiologie.

Les porcins sont sensibles au virus de l'Homme, de la volaille, Ils peuvent potentiellement être infectés par les deux en même temps. Si cela se produit, des réassortiments et des mutations peuvent se produire pour donner naissance à un nouveau virus capable d'infecter l'Homme et se propager.

## Abstract:

Influenza virus membre of orthomyxoviridea are important pathogens of animals. . *The impact of influenza A is particularly severe and important and it is well known how the distinction between low pathogenic and highly pathogenic strains might impact the health risk to humans.*

Influenza A viruses are found in many different animals. In birds, highly virulent strains cause sudden death without prodromal symptoms. If birds survive for mor than 48hours there are a multiple clinical signs.

In humans , The reported symptoms of avian influenza range from typical influenza-like symptoms (e.g., fever, cough, sore throat, and muscle aches) to eye infections (conjunctivitis), respiratory infections and other severe and life-threatening complications

The infection of humans with an H5 avian influenza virus in Hong Hong in 1997 has resulted in a reconsideration of the role of the avian species in the epidemiology of human influenza. There is considerable concern about a recent outbreak of avian influenza due to a strain of H5N1 influenza A virus

Because swine are susceptible to avian and human influenza viruses, they potentially may be infected with influenza viruses from different species (ducks and humans) at the same time. If this happens, it is possible for the genes of these viruses to mix and create a new virus; the viruses could mix (reassort) and produce a new virus that had most of the genes from the human virus, but a hemagglutinin and/or neuraminidase from the avian virus. The resulting new virus would likely be able to infect humans and spread from person to person.

## ملخص

فيروسات أنف الو نزا عضو من عائلة ORTHOMYXOVIRIDEA تتسبب في أمراض الحيوانات، إن أثر الإصابة بفيروس أنف الو نزا من النوع " أ " مهم نظرا لوجود فيروسات ذات شدة مرضية عالية و أخرى ضعيفة تصيب هذه الأخيرة مختلف الأنواع الحيوانية. عند الطيور تتسبب الأنواع ذات شدة مرضية عالية في موت مفاجئ دون أعراض مسبقة و في حالة النجاة تكون الأعراض متعددة و عامة . تختلف الأعراض عند الإنسان بين العادية و الخاصة مثل الرمد الإصابات الرئوية و غيرها. إصابة الإنسان بفيروس أنف الو نزا الطيور سنة 1997 بهنكونغ أثارت الاهتمام و أعطت نظرة جديدة لدور الطيور في انتقال العدوى . الخنازير حساسة لفيروس الإنسان و الطير في الوقت نفسه و في حالة حدوث ذلك هناك إمكانية تشكيل فيروس جديد طافر شديد العدوى عند الإنسان.



## Abréviation

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ARN : Acide ribonucléique.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

DG : direction générale

DSA – IVW

CNA

ELISA : Epreuve sérologique d'immunoabsorption à enzyme conjuguée, par extension les anticorps révélés par ce test.

GROG : Groupe Régional d'Observation de la Grippe

HA ou H : Protéine des influenza virus de type A (Hémagglutinine), par extension, le gène codant cette protéine.

NA ou N : Neuraminidase des influenza virus de type A

NP : Protéine des influenza virus de type A (Nucléoprotéine), par extension, le gène codant cette protéine.

HP : Hautement pathogène

HxNy : Avec x et y désignant des chiffres respectivement compris entre 1 et 15 et entre 1 et 9 : sous type viral (notion définie au paragraphe 1.2)

HPAI : Voir IAHP

IAFP : influenza aviaire faiblement pathogène

IAHP : influenza aviaire hautement pathogène

IAN : Influenza Aviaire Notifiable

INMV : Institut National de Médecine Vétérinaire.

IPIV : Indice de pathogénicité mesuré par voie intra veineuse

IRA : Infections Respiratoires Aiguës

LPAI : Voir IAFP

LTI : laryngotrachéite infectieuse

M : Ministère.

M1 : Protéine des influenza virus de type A (Protéine de matrice), par extension, le gène codant cette protéine.

M2 : Protéine des influenza virus de type A (Canal à ions), par extension, le gène codant cette protéine.

NP : Protéine des influenza virus de type A (Nucléoprotéine), par extension, le gène codant cette protéine.

NS1 : Protéine des influenzavirus de type A (protéine non structurale 1), par extension, le gène codant cette protéine.

NS2 : Protéine des influenzavirus de type A (protéine non structurale 2), par extension, le gène codant cette protéine.

OIE : Office International des Epizooties

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Protéine des influenzavirus de type A (sous unité active de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.

PB1 : Protéine des influenzavirus de type A (sous unité de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.

PB2 : Protéine des influenzavirus de type A (autre sous unité de la polymérase), par extension, le gène codant cette protéine.

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

## **Liste des tableaux**

**Tableau 1 : Segments génomiques des Influenza virus de type A et rôle biologique des protéines (HARIMTO et KAWATAWATA, 2001)**

**Tableau 2 : Epizootie de virus IAHP recensées dans le monde de 1955 a 2005 (ANONYMOUS, 2006c).**

**Tableau 3 : Lignes directrices pour l'application des politiques de contrôle de l'IAN (ANONYMOUS, 2004 a)**

**Tableau 4. Mesures prises par l'Algérie (DSV ,2006).**

**Tableau 5 : les six phases de pandémies définies par l'OMS (ANONYMOUS, 2006a)**

## Liste des figures

**Figure 1. *Influenza A* au microscope électronique (Source : Dr. Erski Library). Palmer, Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image)**

**Figure 2. Schéma d'un virus *influenza A* (ANONYMOUS.2006).**

**Figure 3. Représentation schématique de l'hémagglutinine et de la neuraminidase (ANONYMOUS.2006c)**

**Figure 4 : Cycle de multiplication du virus (ANONYMOUS, 2005).**

**Figure 5 : lésions cutanées (Photographies Ilaria Capua : <http://www.cvm.umn.edu/ai/>)**

**Figure 6 : Hémorragies du gésier (USDA document) : <http://www.cvm.umn.edu/ai/>**

**Figure 7 : Réassortiments du virus chez le porc( ANONYMOUS.2006c)**

**Figure 8 : Blocage par l'inhibiteur (e.g. Tamiflu®) du site récepteur de la neuraminidase reconnaissant l'acide sialique. (Dr. Timothy Paustian, U. Wisconsin- Madison. Microbiology and bacteriology: « Tamiflu and other flu related news », 7/11/2005. <http://www.bact.wisc.edu/Microtextbook>).**

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE 1. LE VIRUS DE LA GRIPPE :</b>	
<b>I.CLASSIFICATION</b> .....	2
<b>II. STRUCTURE DES VIRUS <i>INFLUENZA</i> :</b> .....	3
1. le Core .....	4
2. L'enveloppe et les spicules glycoprotéines :.....	4
2.1. L'enveloppe :.....	4
2.2. Les spicules :.....	4
2.3. Rôles biologiques des protéines virales :.....	5
<b>III. NOMENCLATURE</b> :.....	6
<b>IV. CYCLE DE MULTIPLICATION DU VIRUS</b> :.....	7
<b>V. PROPRIETES ANTIGENIQUES</b> : .....	8
1. Les antigènes internes :.....	8
2. Antigènes d'enveloppe :.....	8
<b>VI. VARIATIONS ANTIGENIQUES</b> :.....	8
1. Modifications antigéniques mineures : dérives antigéniques ou "drift" :.....	9
2. Modifications antigéniques majeurs : cassures antigéniques ou "shift" .....	9
<b>VII. LES ESPECES TOUCHEES PAR LES VIRUS DE TYPE A</b> :.....	10
<b>VIII. DETERMINANTS MOLECULAIRES VIRAUX DE LA SPECIFICITE D'HOTES</b> :...10	
1. Déterminants Liés à la reconnaissance et à l'hydrolyse du récepteur cellulaire :.....	10
1.1. Chez l'oiseau :.....	10
1.2. Chez l'Homme :.....	11
1.3. Chez le porc :.....	11
2. Déterminants Liées aux protéines du complexe de réplication :.....	11
<b>IX. DETERMINANTS MOLECULAIRES VIRAUX DE LA VIRULENCE</b> :.....	11
1. Chez l'Homme :.....	11
2. Chez les oiseaux :.....	12

<b>X. RESISTANCE DES VIRUS INFLUENZA AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES :</b> .....	12
--	----

## **PARTIE 2. L'INFLUENZA AVIAIRE**

<b>I. DEFINITION :</b> .....	13
<b>II. HISTORIQUE :</b> .....	14
<b>III. IMPORTANCE ET RISQUE LIES AUX VIRUS H5N1</b> .....	14
<b>IV. EPIDEMIOLOGIE :</b> .....	15
1. Espèces aviaires « potentiellement » à l'origine d'influenza virus : .....	15
1.1. Espèces aviaires sauvages : .....	15
1.2. Oiseaux de compagnie : .....	16
1. 3. Volailles d'élevage : .....	16
2. Variation de la sensibilité du canard aux virus influenza aviaire : .....	16
3. Epizooties de peste aviaire dans le monde : .....	18
4. Modalité de l'apparition d'une épizootie d'influenza aviaire : .....	20
5. Rôle des oiseaux migrateurs dans l'apparition des épizooties d'influenza aviaire : .....	20
6. Matières virulentes et transmission : .....	21
<b>V. ETUDE CLINIQUE :</b> .....	22
1. Symptômes : .....	22
1.1. Influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP) : .....	22
1.2. Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) : .....	23
2. Lésions : .....	24
<b>VI. DIAGNOSTIC :</b> .....	25
1. Diagnostic clinique : .....	25
2. Diagnostic lésionnel : .....	25
3. Diagnostic différentiel : .....	25
4. Diagnostic de laboratoire : .....	26
4.1. Diagnostic virologique : .....	26

4.1. 1. L'isolement du virus :.....	26
4.1.2. Microscopie électronique :.....	27
4.1.3. Tests d'hémolyse :.....	27
4.1. 4. Double diffusion en milieu gélosé :.....	27
4.1. 5. Tests d'hémagglutination :.....	27
4.1. 6. Immunofluorescence :.....	27
4.1.7. RT-PCR :.....	28
4.1.8. Typage des virus isolés :.....	28
4.2. Evaluation du pouvoir pathogène des virus isolés :.....	28
4.2.1. Tests in vivo: .....	28
4.2.2. Test in vitro: .....	28
4.3. Le Diagnostic sérologique : .....	29
<b>VII. TRAITEMENT</b> :.....	29
<b>VIII. PROPHYLAXIE ET MESURES DE PREVENTIONS</b> : .....	29
1. Prophylaxie sanitaire : .....	30
2. Prophylaxie médicale :.....	30
2.1. Types de vaccins disponibles pour le contrôle de l'influenza aviaire..	30
2.1.1. Vaccins homologues inactivés :.....	30
2.1 2. Vaccins hétérologues inactivés :.....	30
2.1. 3. Vaccins recombinants :.....	31
2.2. Utilisation de la vaccination :.....	31
2.3. Les mesures prises par l'Algérie :.....	33

## **PARTIE 3. LA GRIPPE AVIAIRE CHEZ L'HOMME :**

### **Chapitre 1 :L'INFECTION DE L'HOMME PAR LES VIRUS INFLUENZA**

#### **I.HISTORIQUE DES INFECTIONS HUMAINES PAR DES VIRUS INFLUENZA**

**AVIAIRES** :.....34

**II. MODES DE TRANSMISSION DES VIRUS** :.....35

    1. Transmission de l'oiseau a l'Homme :.....35

    2. Transmission interhumaine des virus de la grippe aviaire : .....

3. Le risque alimentaire :.....	36
<b>III. LES SYMPTOMES CHEZ L’HOMME :</b>	
<b>IV. DIAGNOSTIC :.....</b>	<b>37</b>
<b>Chapitre 2. LES VIRUS INFLUENZA ET LE RISQUE D’UNE PANDEMIE :</b>	
<b>I. DEFINITION D’UNE PANDEMIE : .....</b>	<b>38</b>
<b>II. HISTORIQUE DES PANDEMIES HUMAINES :.....</b>	<b>39</b>
<b>III. LES VOIES POSSIBLES POUR L’APPARITION D’UN VIRUS HYBRIDE :.....</b>	<b>39</b>
1. La voie porcine :.....	39
2. La voie humaine :.....	40
<b>IV. ORIGINES DES PANDEMIES :.....</b>	<b>40</b>
1. La mutation :.....	40
2. Le réassortiment viral.....	41
3. Le passage en bloc d’un virus aviaire a l’Homme.....	
<b>Chapitre 3. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE :</b>	
<b>I. TRAITEMENT :.....</b>	<b>42</b>
1. Les antiviraux.....	42
2. Les vaccins .....	44
3. Plans d’intervention en santé publique .....	44
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>ANNEXES</b>	

## Introduction

Pendant longtemps la peste aviaire n'a concerné que les éleveurs de volailles et les vétérinaires spécialisés dans le domaine aviaire. Ce virus extrêmement contagieux et responsable de graves pertes économiques chez les oiseaux ne semblait pas dangereux pour l'espèce humaine et, de ce fait, il n'était pas classé parmi les zoonoses malgré quelques cas exceptionnels de suspicion de transmission rapportés dans la littérature. Il a fallu l'apparition de la «grippe du poulet» due à un virus influenza H5N1 à Hong Kong en 1997 touchant dix-huit personnes et dont six sont décédées pour que l'on évoque pour la première fois un risque avéré de contamination de la poule vers l'Homme de cette peste aviaire qui ne semblait spécifique qu'aux oiseaux (ANONYMOUS, 2006c).

Puis la réapparition du virus H5N1 à la fin de l'année 2003 en Asie a placé l'influenza aviaire hautement pathogène comme étant la principale maladie émergente rencontrée actuellement en médecine vétérinaire d'autant plus que cette maladie, habituellement non classée parmi les zoonoses, s'est accompagnée de contaminations humaines.

Ces atteintes humaines survenant juste après l'épisode dramatique du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) ayant tué près de huit cents personnes en Asie et au Canada en 2003 ont alarmé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui redoute depuis plusieurs années une nouvelle pandémie de grippe humaine.

L'amalgame était alors facile de considérer que seul le virus influenza H5N1 serait responsable de cette future pandémie. Le pas fut vite franchi pour annoncer que cette pandémie était imminente et qu'elle pourrait présenter la gravité de la grippe espagnole de sinistre mémoire.

L'objectif de notre mémoire est de collecter le maximum de données relatives aux propriétés des virus influenza, de l'influenza aviaire, de la grippe aviaire chez l'Homme et des possibilités de transmission du virus des oiseaux vers l'Homme à partir de réarrangement et de réassortiments génétiques pour aboutir à un nouveau variant émergent responsable d'une éventuelle pandémie.



## I. CLASSIFICATION :

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, et au genre *Influenzavirus* qui comprend trois types (ANONYMOUS,2005b) :

- *Influenza A.*
- *Influenza B.*
- *Influenza C.*

Cette subdivision en types se fait à la base de différences antigéniques au niveau de leur nucléoprotéine ou antigène interne (KAISER, 2003).

Les virus de type A sont isolés chez l'Homme; le porc et les équidés; occasionnellement chez d'autres mammifères tels que le vison, le phoque et la baleine et chez de nombreuses espèces aviaires (FREDERICK et al,1999). Les influenza virus de type A revêtent une importance particulière. En effet, seuls les virus de type A sont isolés à partir de diverses espèces animales chez lesquelles ils circulent de façon globalement permanente. Ils sont les seuls à causer des pandémies chez l'Homme. Ce sont les seuls *influenzavirus* à avoir été isolés chez les oiseaux (ANONYMOUS, 2002b).

Le virus B est spécifique de l'Homme et a été isolé en 1940.

Le virus C a été isolé chez l'Homme et le porc (FREDERICK et al,1999).

## II. STRUCTURE DES VIRUS INFLUENZA A :

Ce sont des virus à ARN, enveloppés, de forme sphérique ou filamenteuse, d'un diamètre variant de 80 à 120 nm. 46 (KAISER, 2003)

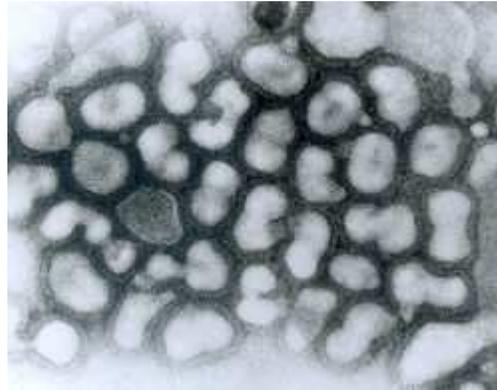


Figure 1. Influenza A au microscope électronique (Source : Dr. Erski Library). Palmer, Centers for Disease Control and Prevention Public Health I

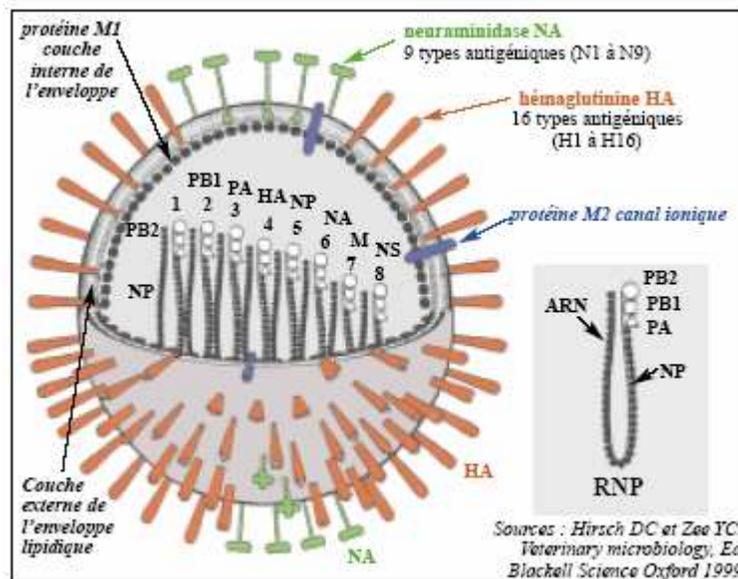


Figure 2. Schéma d'un virus influenza A (ANONYMOUS, 2006c).

Les virus influenza sont constitués d'un core central et d'une enveloppe portant des spicules de nature glycoprotéique (KAISER, 2003).

### 1. le Core :

Il comprend la nucléocapside et la protéine de membrane (protéine M).

La nucléocapside, de symétrie hélicoïdale, est formée d'un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité négative associé à une nucléoprotéine (NP). L'ARN segmenté, est composé de huit fragments (types A et B, sept pour le type C) ayant des fonctions propres. Six fragments codent une protéine spécifique et deux fragments codent chacun deux autres protéines. Cette segmentation expliquerait l'aptitude qu'ont les virus grippaux à former des réassortants avec une fréquence relativement élevée (KAISER, 2003).

La protéine M, encore appelée protéine interne, est constituée d'un peptide représentant environ trente trois pour cent des protéines du virion. Elle entoure la nucléocapside. La protéine M et la nucléoprotéine représentent les antigènes internes du virus (FREDERICK et al,1999).

### 2. L'enveloppe et les spicules glycoprotéiques :

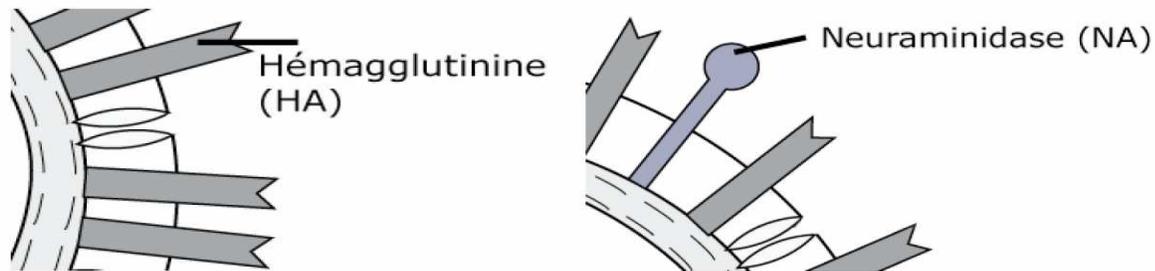
#### 2.1. L'enveloppe :

C'est une couche bilipidique empruntée à la membrane plasmique de la cellule hôte lors du processus de bourgeonnement. Elle repose sur la protéine de membrane. Représentant vingt pour cent de la masse du virion, elle confère au virus sa stabilité et une protection vis à vis des protéases et des ribonucléases (KAISER, 2003).

#### 2.2. Les spicules :

Se sont des formations en forme de bâtonnets de section triangulaire pour l'hémagglutinine ou de champignons pour la neuraminidase qui sont enchâssées dans l'enveloppe et forment des projections de 10nm de long, régulièrement disposées à la surface du virion. Une particule virale comporte à sa surface environ huit cents hémagglutinine et deux cents neuraminidases. Les protéines d'hémagglutinines et de neuraminidase représentent les antigènes de surface du virus (KAISER, 2003).

L'hémagglutinine est un trimère de deux glycoprotéines HA1 et HA2 associées par des ponts désulfures qui présentent trois types de sites essentiels au virus. La neuraminidase est un tétramère d'un seul glycopeptide (KAISER, 2003).



**Figure 3. Représentation schématique de l'hémagglutinine et de la neuraminidase (ANONYMOUS, 2006c)**

### 2.3. Rôles biologiques des protéines virales :

Le rôle biologique des 10 protéines virales codées par les 8 segments génomiques sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Segments génomiques des Influenza virus de type A et rôle biologique des protéines (HARIMTO et KAWATAWATA.2001)**

Segment génomique	Protéine codée	Taille (Nb d'acides aminés)	Rôle(s) biologique(s)
1	PB2	759	<b>Sous unité de la polymérase</b> Activités d'addition de la coiffe et d'endonucléase
2	PB1 <sup>2</sup>	757	<b>Sous unité cataclytique de la polymérase</b>
3	PA	716	<b>Sous unité de la polymérase active</b> pour la synthèse de l'ARN viral
4	HA	566	<b>Hémagglutinine</b> : attachement au récepteur cellulaire et fusion membranaire
5	NP	498	<b>Nucléocapside</b> : liaison à l'ARN viral pour constituer un complexe ribonucléoprotéique (RNP)
6	NA	454	<b>Neuraminidase</b> : hydrolyse du récepteur lors du bourgeonnement de la particule virale
7	M1 M2	252 97	<b>Protéine de matrice</b> <b>Canal à ions</b>
8	NS1 NS2 NEP	230 ou 121	<b>Protéine non structurale 1</b> , inhibitrice de la réponse en interféron <b>Protéine non structurale 2</b> , impliquée dans l'exportation extranucléaire des complexes RNP

### III. NOMENCLATURE :

Les virus influenza A sont classés en sous-types en fonction des caractères antigéniques des glycoprotéines de surface, la neuraminidase (NA) et l'hémagglutinine (HA) Il existe seize sous-types H et neuf sous-types N. La combinaison des gènes codant une hémagglutinine Hx et une neuraminidase Ny permet de définir le sous-type du, virus influenza (HxNy).A l'intérieur de chaque sous type, il existe encore un autre niveau de subdivisions : les variants (KAISER, 2003).

La formule d'identification des virus fait donc apparaître les caractères suivants (FREDERICK et al,1999) :

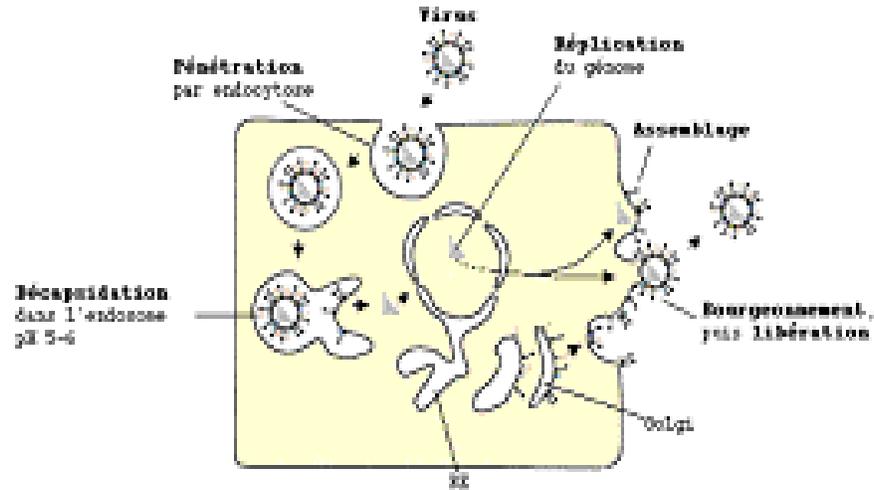
- Le type antigénique (A, B ou C).
- L'espèce animale dont le virus a été isolée.
- La localisation géographique de l'isolement (région ou pays).
- Un numéro de référence ou le nom de la souche.
- L'année de l'isolement.
- L'identification des deux sous types H et N.

#### Exemples :

La quinzième souche de virus grippal porcin isolée dans l'Iowa en 1930, qui était de type A et de sous type Hsw1N1est identifiée : A/sw/lowa/15/30(Hsw1N1) (KAISER, 2003)

Par convention, aucune espèce n'est indiquée lorsqu'il s'agit d'une souche isolée chez l'homme, comme dans l'exemple suivant : A/Paris/908/97(H3N2) (ANONYMOUS, 2002b).

#### IV. CYCLE DE MULTIPLICATION DU VIRUS :



**Figure 4 : Cycle de multiplication (ANONYMOUS, 2005).**

Pour que le virus devienne infectieux, l'hémagglutinine doit être clivée en deux sous-unités HA<sub>1</sub> et HA<sub>2</sub> (WHITTAR, 2001).

Le cycle débute par l'attachement de l'HA à des récepteurs de la surface cellulaire. Puis, la particule virale est endocytée (LAMB R et KRUG R, 2005). Pour qu'il y ait fusion des lysosomes avec la vésicule d'endocytose, le pH du contenu doit diminuer : l'HA subit alors un changement de conformation qui extériorise la partie hydrophobe de la sous-unité HA<sub>2</sub>. Ce qui permet la fusion entre la membrane endosomale cellulaire et la bicouche lipidique virale (SKEHEL et al, 2000).

La migration vers le noyau du complexe ribonucléoprotéique est réalisée grâce à la protéine NP (WHITTAR, 2001).

La transcription primaire du génome en ARNm est catalysée par les complexes transcriptase-réplique portés par les virions. La traduction se déroule dans le cytoplasme où sont synthétisées les protéines virales (WHITTAR, 2001).

La formation des virions néosynthétisés se fait par bourgeonnement au niveau de la face cellulaire (NAYAK et al, 2004).

Les nouvelles particules virales restent attachées à la membrane de la cellule qui les a produit, à cause de la liaison entre l'Hémagglutinine et l'acide sialique. A cette étape, le rôle de la neuraminidase est fondamental car sans elle il n'y a jamais libération des virions : ils sont en effet tout de suite adsorbés par la cellule qui les produit dans le cas où les acides sialiques ne sont pas clivés par la neuraminidase. Le virus produit est non infectieux car l'hémagglutinine n'a pas encore subi de clivage (FREDERICK et al, 1999).

## **V. PROPRIETES ANTIGENIQUES :**

### **1. Les antigènes internes :**

La protéine M et la nucléoprotéine représentent les antigènes internes du virus elle suscitent l'apparition précoce et transitoire d'anticorps fixant le complément ou réagissent en immunodiffusion simple ou double. Ces anticorps ne sont pas protecteurs mais seulement les témoins de l'infection (KAISER, 2003).

### **2. Antigènes d'enveloppe :**

Les protéines d'hémagglutinine (HA) et de neuraminidases (NA), représentent les antigènes de surface du virus (KAISER, 2003). Les HA induisent la production d'anticorps qui inhibent l'hémagglutination et neutralisent le pouvoir infectieux du virus. Ces anticorps sont protecteurs et spécifiques de sous types et de variants (KAISER, 2003).

Les NA entraînent l'apparition d'anticorps inhibant la neuraminidase. Ces anticorps ne sont pas neutralisants, mais ont une certaine valeur protectrice dans la mesure où ils réduisent la quantité de virus produit, limitant ainsi l'extension de la maladie. Ils sont spécifique de sous types et de variants (KAISER, 2003).

## **VI. VARIATIONS ANTIGENIQUES :**

Il y a deux mécanismes principaux distincts : le premier est constant et s'appelle glissement antigénique, le deuxième est plus rare et s'est produit tous les dix à 30 ans ; c'est la cassure antigénique qui ne concerne que les virus de type A (KAISER, 2003).

## 1. Modifications antigéniques mineures : dérives antigéniques ou "drift" :

Il s'agit de variations peu importantes. Elles correspondent à des différences mineures dans l'antigénicité et la structure des protéines d'enveloppe par rapport à celles des souches des années précédentes (KAISER, 2003). Les dérives antigéniques découlent d'une accumulation progressive de mutations liées à des erreurs de copies de l'ARN-polymerase qui ne possède ni fonction de relecture, ni fonction de correction. Ceci se traduit par des modifications de la séquence des acides aminés des antigènes de surface (KAISER, 2003). Elles concernent aussi bien des virus de types A que de type B et même le type C, elles peuvent aussi s'observer entre souches humaines et animales.

La conséquence de ces mutations diffère selon le type de protéines touchées, elles sont sous forme de :

-Mutation silencieuse : sans conséquence sur l'entité virale, car elle n'entraîne pas de modifications des protéines codées par le génome viral.

-Mutation létale : elle modifie une protéine nécessaire à la survie du virus.

-Mutation bénéfique au virus : elle modifie la séquence primaire des protéines porteuses des propriétés antigéniques (HA et NA) donnant ainsi naissance à un nouvel antigène viral, c'est le phénomène de glissement antigénique.

L'accumulation de cette dernière mutation au cours du temps, entraîne l'émergence de nouveaux variants viraux pouvant échapper à la reconnaissance des anticorps antiviraux présents dans la population humaine et est responsable du déclenchement d'épidémies (ANONYMOUS, 2000)

## 2. Modifications antigéniques majeures : cassure antigénique ou "shift" :

Elles surviennent brutalement et ne concernent que les virus du type A. Elles sont dues à des recombinaisons génétiques qui ne sont possibles que grâce au caractère segmenté du génome grippal (KAISER, 2003).

Des virus nouveaux contre lesquels les populations ne possèdent pas de défenses immunitaires apparaissent, ils sont générateurs de pandémies (KAISER, 2003).

Lors d'infections mixtes, des échanges de fragments génomiques entre souches humaines et souches animales peuvent se produire au niveau de l'hémagglutinine seule ou simultanément sur l'hémagglutinine et la neuraminidase. Ainsi, deux virus différents infecteraient la même cellule et intervertiraient certains de leurs huit fragments génomiques (SCHOLTISSEK, 1998)

Cette cassure peut se produire chez l'Homme également chez le porc, réceptif aux virus humains et aviaires (KAISER, 2003).

On ne connaît pas exactement le déterminisme d'apparition de ces cassures. Jusqu'en 1968, celles-ci semblaient apparaître tous les dix ans environ, mais la dernière remonte maintenant à plus de trente ans (KAISER, 2003).

## **VII. LES ESPECES TOUCHEES PAR LES VIRUS DE TYPE A :**

Les virus de la grippe affectent principalement l'homme, le porc, les oiseaux et les chevaux. Une spécificité d'espèces existe pour les virus grippaux (LIN et al, 1994). Cependant la maladie a été décrite de façon épisodique chez de nombreux autres mammifères, domestiques ou sauvages : carnivores domestiques (chats et chiens), mustélidés (vison), certains primates (gibbons et macaques), ruminants (bovins et ovins), chiroptères, cétacés et pennipèdes (MURPHY, 1999).

## **VIII. DETERMINANTS MOLECULAIRES VIRAUX DE LA SPECIFICITE D'HOTES :**

### **1. Déterminants Liés à la reconnaissance et à l'hydrolyse du récepteur cellulaire :**

#### **1. 1. Chez l'oiseau :**

C'est l'hémagglutinine virale qui reconnaît le récepteur membranaire du virus, alors que la neuraminidase virale, favorise le relargage des particules virales en hydrolysant les récepteurs membranaires, à l'issue de la phase de bourgeonnement (ANOYMOUS, 2002b)

Les virus aviaires montrent une plus grande affinité pour les oligosaccharides sialylés à leur extrémité terminale avec des acides sialiques de type Neu5Ac $\alpha$ 2.3 Gal qui sont d'ailleurs présents à la surface des cellules de l'épithélium trachéal et digestif des oiseaux et sont largement majoritaires à la surface des cellules aviaires (ROGERS and PAULSON, 1983).

Les virus influenza aviaires montrent une très grande conservation des résidus 138, 190, 194, 225, 226, 228 de l'hémagglutinine impliqués dans l'attachement avec le récepteur cellulaire. La présence d'un résidu Glutamine en position 226 conditionne très fortement la spécificité de la reconnaissance de

ce récepteur. La neuraminidase des virus aviaires n'hydrolyse aussi que des sialoglycoconjugués du type Neu5Ac $\alpha$ 2.3 Gal. (ANOYMOUS, 2002b).

### 1.2. Chez l'Homme :

A la différence des virus aviaires, les virus humains se lient préférentiellement à des oligosaccharides sialylés porteurs d'acides sialiques de type aux NeuAc $\alpha$ 2, 6Gal, prépondérants à la surface des cellules humaines (ANOYMOUS, 2002b)

### 1.3. Chez le porc :

le mécanisme moléculaire récemment proposé pour expliquer la sensibilité du porc aux virus d'origine aviaire et humaine repose sur la présence à la surface des cellules trachéales porcines de récepteurs sialoglycoconjugués qui possèdent à la fois des acides N-acétylneuraminiques terminaux NeuAc $\alpha$ 2, 3Gal et des NeuAc $\alpha$ 2,6Gal (ITO et al, 1998). Ainsi, pourvues des deux types de « récepteurs », les cellules trachéales porcines sont susceptibles d'être infectées par des virus d'origine humaine tout comme par des virus d'origine aviaire (ANOYMOUS, 2002b).

D'autres espèces animales, comme la caille, pourraient aussi posséder ces deux récepteurs (WAN et PEREZ, 2005).

## 2. Déterminants Liées aux protéines du complexe de réplication :

Les gènes codant les protéines impliquées dans le complexe de réplication déterminent aussi l'aptitude des virus aviaires à se répliquer dans des cellules aviaires et pas dans des cellules de mammifères. Par exemple, la présence d'un résidu acide glutamique en position 627 de la protéine PB2 restreint la réplication de ces virus aux seules cellules aviaires (ANOYMOUS, 2002b).

## **IX. DETERMINANTS MOLECULAIRES VIRAUX DE LA VIRULENCE :**

### 1. Chez l'Homme :

Dans le cas des virus grippaux, humains en particulier, la base génétique de la virulence est largement inconnue malgré le besoin qui existe de la connaître. Diverses études, tant *in vitro* que d'isolats issus de terrain chez l'Homme, ont été menées. Des analyses génétiques ayant recours aux réassortiments de gènes issus de virus virulents et de virus avirulents ont permis d'identifier des marqueurs sur un certain nombre de gènes. L'agrégation des résultats indique que tous les gènes peuvent être impliqués (ANOYMOUS, 2002).

## 2. Chez les oiseaux :

L'hémagglutinine constitue un déterminant majeur de la virulence, même si elle n'en est pas la seule cause. Ce rôle dans la virulence a été prouvé par des approches de génétique inverse. Outre sa propriété d'attachement au récepteur cellulaire de l'hôte, l'hémagglutinine commande aussi la pénétration du virus dans la cellule, à la condition de pouvoir être clivée par des protéases cellulaires (sinon les virions produits ne sont plus infectieux et le cycle de réplication du virus s'arrête) (ANOYMOUS, 2002b).

L'hémagglutinine des virus IAFP, ne contenant qu'une seule arginine, ne peut être clivée que par des enzymes de type trypsine qui ne sont présentes que dans un nombre restreint de cellules respiratoires et digestives de l'hôte. Ceci explique que l'on ait que des formes localisées (respiratoires et digestives) avec les souches de virus IAFP (ANOYMOUS, 2002b)

Au contraire, chez les souches virales IAHP, l'hémagglutinine présente des acides aminés basiques (arginine et lysine) répétés au niveau de son site de clivage qui seront reconnus par des protéases de type furine présentes dans un grand nombre de cellules, ce qui explique le caractère pantrope de la peste aviaire avec des lésions de type septicémique (ANOYMOUS, 2002).

## **X. RESISTANCE DES VIRUS INFLUENZA AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES :**

Les virus influenza A sont relativement instables dans l'environnement. Ils sont inactivés par des agents physiques comme la chaleur, les pH extrêmes ou la dessiccation.

Du fait de leur enveloppe lipidique, ces virus sont inactivés par les détergents et les solvants organiques. Comme la majorité des virus, ils peuvent être tués par les désinfectants usuels (formol, composés phénoliques, eau de javel, ammoniums quaternaires...).

Les virus influenza sont protégés dans les matières organiques (sécrétions nasales, fèces) et leur résistance sera favorisée en milieu humide et froid. Ainsi le virus peut survivre pendant cent cinq jours dans le lisier en hiver. Dans les fientes de poulet, la survie des virus est d'environ un mois à 4°C et de sept jours à 20°C (SEWAYNE et HALVORSON, 2003).

## I. DEFINITION :

L'influenza aviaire (IA) est une maladie des oiseaux domestiques et des oiseaux sauvages qui est causée par les virus de l'influenza de type A. La gravité de l'atteinte dépend de la souche virale et de l'espèce aviaire en jeu. Cette maladie de la volaille est très infectieuse et très contagieuse et se caractérise par divers syndromes allant de l'affection subclinique ou de l'atteinte respiratoire sans gravité jusqu'à l'arrêt de la production d'oeufs ou à l'atteinte aiguë et généralisée mortelle.

L'influenza aviaire (hautement pathogène : HP) est défini légalement comme

- Une infection des volailles causée par tout virus influenza de type A ayant un indice de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV) supérieur à 1,2
- Ou toute infection causée par des virus influenza de type A et de sous types H5 ou H7 pour lesquels le séquençage des nucléotides a prouvé la présence d'acides aminés basiques multiples au niveau du site de coupure de l'hémagglutinine » (Directive européenne 92/40/CEE, et J.O. arrêté du 8 juin 1994).

L'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) est aussi appelée peste aviaire.

Toutes les flambées d'influenza aviaire signalées depuis 1955 étaient causées par des virus de sous-type H5 ou H7 (Swayne et Halvorson, 2003), ce qui permet de penser que les virus faiblement pathogènes de sous-type H5 et H7 sont davantage susceptibles de se transformer en virus hautement pathogènes. Ce risque a poussé l'Organisation mondiale de la santé animale – Office internationale des épizooties (OIE) à redéfinir ses exigences en matière de signalement de cas d'influenza aviaire.

L'expression « influenza aviaire notifiable (IAN) » englobe maintenant tous les virus de l'influenza de type A et de sous-type H5 ou H7, qu'ils soient faiblement ou hautement pathogènes (OIE,2006).

On parle d'épizootie de grippe aviaire lorsque la maladie affecte brutalement un grand nombre d'animaux à la fois dans une région donnée (OMS, 2006).

## **2. HISTORIQUE :**

La peste aviaire a été observée et décrite pour la première fois comme une maladie grave de la volaille par Perroncito, en Italie, en 1878 (SWAYNE et HALVORSON de Diseases of Poultry cite par ANONYMOUS , 2002b).

L'origine virale de la peste aviaire a été découverte en 1901 par Centanni et Savunozzi, mais ce n'est qu'en 1955 que les agents ont été caractérisés et identifiés comme étant les virus de l'influenza de type A.

Les virus apparentés aux isolats de peste aviaire initiaux qui ont causé une mortalité et une morbidité élevées chez la volaille et chez d'autres types d'oiseaux sont présents dans la plupart des pays du monde où l'on élève de la volaille.

Toutefois, la distribution des virus de l'IA est clairement liée à celle des oiseaux domestiques et des oiseaux sauvages, à l'emplacement des installations d'élevage, aux parcours migratoires, aux saisons et aux systèmes de déclaration des maladies utilisés. Il est difficile de déterminer de façon exacte la prévalence de l'infection, car différents systèmes et différentes méthodes de surveillance sont utilisés dans le monde.

Partout dans le monde, il n'est pas rare qu'on trouve des virus de l'influenza aviaire chez des oiseaux aquatiques migrateurs, des oiseaux de rivage et des oiseaux marins apparemment en bonne santé (STALLKNECHT, 1998). L'incidence épidémiologique de ce phénomène en rapport avec les flambées survenant chez la volaille domestique semblerait indiquer que les oiseaux aquatiques et certains autres oiseaux sont un réservoir d'IA (WEBSTER *et al*, 1992).

## **III. IMPORTANCE :**

L'influenza aviaire hautement pathogène figure dans la liste des MRLC (OMS, 2006). Elle évolue sous forme d'épizooties et est responsables de mortalité de l'ordre de 80 à 90% chez les oiseaux. Elle représente une véritable catastrophe économique pour le pays atteint, du fait des mesures nécessaires pour assurer l'éradication de cette affection hautement contagieuse pour les élevages aviaires. Seul le risque d'un réassortiment d'un virus aviaire peut représenter un risque certain de santé publique. (OMS, 2006).

## IV. EPIDEMIOLOGIE :

### 1. Espèces aviaires « potentiellement » à l'origine d'influenza virus :

Les études visant à déterminer quelles espèces aviaires sont potentiellement à l'origine des virus influenza ne permettent que rarement de préciser la prévalence des infections dues à ces virus dans la population aviaire générale, du fait de fréquents biais d'échantillonnage. Ainsi, lors des études concernant les oiseaux sauvages, le protocole de capture ne s'accompagne d'aucun échantillonnage (il n'y a pas de sélection aléatoire des sujets capturés) (ANONYMOUS, 2002b).

Par ailleurs, l'origine géographique des données est également biaisée, puisqu'elle est liée à la distribution des espèces aviaires domestiques ou sauvages et à la disponibilité locale de systèmes de surveillance adaptés (EASTERDAY et al, 1996).

#### 1.1. Espèces aviaires sauvages :

Près de quatre-vingt dix espèces appartenant à 12 des 50 ordres d'oiseaux ont jusqu'à présent été à l'origine d'isollements de virus influenza (annexe1). Le plus grand nombre et la plus grande variété de ces isolats ont été obtenus à partir d'espèces appartenant à l'ordre des ansériformes (canards, oies et cygnes) )( ANONYMOUS, 2002b).

Sur un total de 2317 isolats viraux recensés dans un bilan datant de 1998

- 93,8 % provenaient d'ansériformes et ces oiseaux avaient le taux moyen d'isolement le plus élevé (15,2 %),
- 2,9 % provenaient des passériformes (passereaux)
- 2,2 % charadriiformes (sternes, goélands et limicoles)

Les piciformes (pics) constituent avec les passériformes les seuls ordres d'oiseaux sauvages non aquatiques s'étant avérés porteurs de virus influenza. (STALLKNECHT, 1998).

Un doute subsiste concernant les columbiformes (pigeons), pour lesquels des rapports contradictoires font état soit de l'isolement de virus influenza, soit au contraire d'une résistance complète à l'infection (ANONYMOUS, 2002b).

Les virus influenza isolés chez les oiseaux sauvages ne sont pas, en général, hautement pathogènes pour l'avifaune domestique. Lorsqu'exceptionnellement c'est le cas, il a été suggéré que les oiseaux sauvages s'étaient infectés au contact de volailles domestiques à l'occasion d'épizooties d'influenza aviaire (ALEXANDER, 2000 ; CAPUA et al, 2000).

## 1.2. Oiseaux de compagnie :

Les ansériformes sont rarement mentionnés dans cette catégorie, mais pourraient logiquement constituer une source si des contacts sont possibles avec des ansériformes sauvages. Les espèces d'ornement mentionnées comme porteuses de virus influenza sont essentiellement des passereaux, moins fréquemment des psittacidés, et les sous types isolés essentiellement H3 et H4, rarement H10 ou H7 (SENNE *et al*, 1983 et ALEXANDER, 2000).

## 1. 3. Volailles d'élevage :

L'espèce dinde (*Meleagris gallopavo*) est régulièrement décrite comme la plus sensible aux infections par les virus influenza, quoique l'espèce poule (*Gallus gallus*) ait été à l'origine de l'isolement viral dans 12 des 18 épisodes cliniques d'HPAI qui sont survenus depuis 1959 (ALEXANDER, 2000).

Les espèces de volailles domestiques moins fréquemment élevées, telles que le canard, l'oie, la pintade, la caille, le faisan, la perdrix (EASTERDAY *et al*, 1996) et les ratites (autruches, emeus et casoars) sont également sensibles à l'infection. (ALEXANDER *et al*, 2000).

## 2. Variation de la sensibilité du canard aux virus influenza aviaire :

Bien que l'on ait observé les symptômes de la peste aviaire chez des sternes en Afrique du Sud en 1961 avec le virus H5N3 ou chez des canards italiens avec le virus H7N1 en 1999, on a longtemps considéré que les oiseaux aquatiques n'étaient pas sensibles aux virus IAHP en règle générale, favorisant ainsi la dissémination de ces virus. Cependant le pouvoir pathogène du virus H5N1 asiatique pour ces espèces a remis en cause ce dogme (ANONYMOUS, 2006 c)

La mort de plusieurs oiseaux aquatiques domestiques et sauvages à Hong Kong en 2002 avec une virémie et des symptômes nerveux fut une première alerte (STURM-RAMIREZ *et al*, 2004 ; ELLIS *et al*, 2004). D'autres observations concernant des canards infectés entre 1997 et 2002 avec des virus IAHP H5 ou H7 ne présentaient aucune affection (étaient asymptomatiques) ou présentaient une symptomatologie très modérée (SHORTRIDGE *et al*, 1998, ALEXANDER, 1986 et 2000).

Les virus H5N1 émergents en 2002 et retrouvés au Vietnam ou en Thaïlande ont tué les volailles et les oiseaux aquatiques. Puis les propriétés biologiques du virus H5N1 asiatique vis-à-vis du canard ont évolué en 2003 et 2004 (LI *et al*, 2004). Le virus est devenu moins pathogène pour cette espèce tout en

rester meurtrier pour les autres volailles et potentiellement pathogène pour l'Homme (STURM-RAMIREZ et al, 2005). Ceci témoigne non seulement de l'importance à accorder aux canards dans ce nouveau rôle de réservoir de virus IAHP vis-à-vis des autres espèces aviaires et exceptionnellement de l'Homme, mais aussi du risque d'erreur possible de considérer les infections dues à un virus IAHP uniquement sur la base des signes cliniques dans cette espèce. Cela pourrait aussi expliquer pourquoi la peste aviaire est restée endémique en Asie (les foyers les plus fréquents observés au Vietnam et en Thaïlande correspondent aux zones de forte densité d'élevages de canard) (ANONYMOUS, 2006c).

D'autres modifications ont été observées chez ces virus H5N1 isolés depuis 2002 en Asie : alors que les virus influenza A se répliquent classiquement dans l'intestin du canard assurant ainsi une forte excrétion fécale et une transmission par la voie fécalo-orale, le virus H5N1 asiatique est excrété principalement au niveau de l'appareil respiratoire. Cette excrétion virale d'origine trachéale, observée dès 2002 (STURM-RAMIREZ et al, 2004) et dont l'importance était similaire à l'excrétion fécale (mêmes titres infectieux) (CHENEN et al, 2004, SHORTRIDGE et al, 1998) est devenue plus forte avec les virus H5N1 plus récents (HULSE-POST et al, 2005).

L'intestin des canards ne serait plus le site principal de réplication du virus H5N1 récent. La principale voie de transmission devenant alors oro-orale, voire aérienne plutôt que fécalo-orale, pourrait augmenter la contagiosité du virus. La recherche du virus H5N1 par la sérologie (identifiant le sous-type H5) et le prélèvement cloacal selon les recommandations de la FAO devrait donc inclure également le prélèvement oro/pharyngien/trachéa (HULSE-POST et al, 2005)

Il serait particulièrement important pour l'avenir de comprendre les modifications qui ont amené un virus :

- A devenir pathogène pour son espèce "réservoir", avec une augmentation de la multiplication virale dans la trachée ;
- Mais aussi à se révéler réservoir asymptomatique de virus IAHP pour les autres espèces aviaires ainsi que pour les mammifères comme, par exemple la souche A/Thai/1(Kan-1)/04 isolée d'un cas humain fatal et pathogène pour le furet mais non pour le canard (GOVORKOVA et al, 2005).

### 3. Epizooties de peste aviaire dans le monde :

Les épizooties de peste aviaire déclarées dans le monde ont été très sporadiques jusqu'à ces dernières années : entre 1955 et 2004, un total de vingt-cinq épizooties de peste aviaire a été enregistré, principalement chez le poulet et la dinde alors qu'une seule a été déclarée chez des oiseaux sauvages. C'est surtout pendant ces cinq dernières années que l'on peut noter des épizooties meurtrières avec des conséquences socio-économiques importantes en Italie, aux Pays-Bas, aux Etats-Unis, au Canada et surtout en Asie (ANONYMOUS, 2006c).

Tableau 2 : Epizootie de virus IAHP recensées dans le monde de 1955 a 2005 (ANONYMOUS , 2006c).

ESPECES	SOUS-TYPES REFERENCE DE SOUCHES	ANNEES	REGION OU PAYS
1. Poulet	H5N1	1959	Ecosse
2. Sterne	H5N3	1961	Afrique du Sud
3. Dinde	H7N3	1963	Angleterre
4. Dinde	H5N9	1966	Ontario
5. Poulet	H7N7	1976	Victoria
6. Poulet	H7N7	1979	Allemagne
7. Dinde	H7N7	1979	Angleterre
8. Poulet	<b>H5N2</b>	<b>1983</b>	<b>Pennsylvanie</b>
9. Dinde	H5N8	1983	Irlande
10. Poulet	H7N7	1985	Victoria
11. Dinde	H5N1	1991	Angleterre
12. Poulet	H7N3	1992	Victoria
13. Poulet	H7N3	1995	Queensland
14. Poulet	H5N2	1994	Mexique
15. Poulet	H7N3	1995	Pakistan
16. Poulet	H5N1	1997	Hong Kong
17. Poulet	H7N4	1997	Nlle Galles du S. (Australie)
18. Poulet	H5N2	1997	Italie
19. Dinde	H7N1	1999	Italie
20. Poulet	H7N3	2002	Chili
21. Poulet	H7N7	2003	Pays-Bas
22. Poulet	<b>H5N1</b>	<b>2003-2005</b>	<b>Asie de l'Est</b>
23. Poulet	H7N3	2004	Canada
24. Poulet	H5N2	2004	Texas
25. Autruches	H5N2	2004	Afrique du Sud
26. Volailles basse-cour	H5N1	2005	Roumanie
27. Volailles basse-cour	H5N1	2005	Turquie
28. Cygnes	H5N1	2005	Croatie
29. Poulet	H5	2005	Ukraine

#### 4. Modalité de l'apparition d'une épizootie d'influenza aviaire :

A l'exception d'une épizootie observée en 1961 chez des sternes, on considère que les virus IAHP ne sont pas présents normalement dans les populations d'oiseaux sauvages et qu'une première épizootie chez des volailles domestiques est la conséquence de la mutation d'un virus IAFP de sous-type H5 ou H7 venant d'oiseaux sauvage le plus souvent d'oiseaux aquatiques comme les anatidés (canards, oies...) .Le rôle joué par d'autres oiseaux côtiers, en particulier les mouettes n'est cependant pas négligeable. Il en a résulté le dogme, maintenant douteux, selon lequel ces oiseaux sauvages ne sont pas sensibles aux virus influenza aviaires. (ANONYMOUS, 2006 c).

La plupart de ces épizooties imprévisibles sont survenues lorsqu'un virus IAFP a quitté son hôte naturel pour atteindre une autre espèce aviaire. La mutation de ce virus IAFP en virus IAHP a été rapide, comme ce fut le cas pour les épizooties 1, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 21 et 23 ou, au contraire, survenir après quelques mois, voire quelques années comme dans le cas des épizooties 8, 14, 17 et 195 (tableau 2) (ANONYMOUS, 2006c).

Seule l'épizootie observée au Chili semble résulter d'un autre mécanisme où il y a eu recombinaison entre les gènes de l'hémagglutinine et de la nucléocapside conduisant à l'insertion de onze acides aminés (SUREZ et al, 2004).

#### 5. Rôle des oiseaux migrateurs dans l'apparition des épizooties d'influenza aviaire :

Peu de données sont disponibles sur le risque lié aux oiseaux migrateurs dans l'apparition d'une épizootie influenza aviaire en Europe. Ce risque était plus documenté en Amérique du Nord où des cas d'influenza aviaire ont été fréquemment associés à des épizooties (ANONYMOUS, 2006c).

Ainsi, entre les années 1978 et 2000, de nombreuses épizooties dues à des virus IAFP ont été observées au Minnesota chez des dindons abreuvés avec de l'eau provenant de lacs contaminés par des canards sauvages migrateurs (HALVSON, 2002).

Ce n'est que récemment, après l'épizootie hollandaise de 2003, que la surveillance européenne de l'avifaune a été renforcée, de même que celles des oiseaux domestiques (ANONYMOUS, 2006 c).

Une étude italienne a montré le risque de contamination des volailles de basse cour (canards et oies) par les oiseaux sauvages avec des virus IAFP (TERREGINO et al, 2005), une autre étude dans le Nord

de l'Europe a montré le rôle important joué par les canards colvert (*Anas platyrhynchos*) (MUNSTER et al, 2005).

Certains considèrent qu'il s'agit plutôt de «boucs émissaires» que d'émissaires véritables avec l'argument que ces oiseaux sont le plus souvent atteints eux-mêmes par la maladie et donc incapables de se déplacer (exemple des cas observés en Chine puis en Mongolie près de la frontière russe). De plus, il y a eu un très faible nombre d'oiseaux migrateurs trouvés morts où l'on a pu isoler le virus influenza H5N1 (ANONYMOUS , 2006 c.).

Les difficultés rencontrées pour préciser le rôle joué par les oiseaux migrateurs dans le cas particulier de l'épizootie asiatique sont liées à l'évolution du virus H5N1 depuis son origine et plus particulièrement à la variation du pouvoir pathogène de ce virus pour des espèces réservoirs qui étaient peu sensibles généralement (anatidés) (ANONYMOUS, 2006 c).

Ainsi l'épizootie asiatique signalée à partir de décembre 2003 est due à un virus H5N1 qui provient d'un réassortiment à partir d'un virus de l'oie isolé en Chine en 1996 [A/goose/Guangdong/1/96 (Gs/Gd) (H5N1)—like], d'un virus de la sarcelle [A/teal/Hong Kong/W312/97 (W312) (H6N1)-like] et d'un virus de la caille [A/quail/Hong Kong/G1/97 (H9N2)-like] après de nombreuses modifications. Ce virus a subi ultérieurement encore d'autres modifications. Par exemple, en 2002, les nouveaux virus isolés à Hong Kong (nommés X, Y, Z et Z+) ont présenté la particularité de devenir pathogènes pour les oiseaux sauvages dont le canard jusqu'alors considéré comme insensible à la maladie (STURM - RAMIREZ et al., 2004).

Cependant. Il ne faut pas négliger le rôle joué par les commerces des oiseaux d'élevage. L'analyse de la dispersion des foyers en Russie, en Turquie et en Afrique met en exergue le rôle joué par le commerce des oiseaux domestiques. Le rôle respectif des déplacements des oiseaux sauvages et du commerce des oiseaux d'élevage sont encore en discussion (F. MOUTOU, 2006).

## 6. Matières virulentes et transmission :

Les virus influenza aviaires sont excrétés par les oiseaux infectés au niveau du tractus respiratoire, de la conjonctive et des fèces, ces derniers contenant jusqu'à 107 particules infectieuses par gramme (UTTERBACK. 1984, ALEXANDER et GOUGH, 2000).

Les voies naturelles de transmission entre oiseaux sont le contact direct ou indirect avec des sujets infectés, le contact indirect incluant l'exposition aux aérosols ou le contact avec un environnement contaminé (les virus influenza aviaires survivent expérimentalement plus de 60 jours dans l'eau,

(STALLKNECHT et al,1990), et peuvent être isolés de l'eau de lacs naturellement contaminés, (ITO et al, 1995).

Il n'y a pas de cas documenté de transmission verticale de l'influenza aviaire. Cependant, les œufs pondus 3 et 4 jours après infection expérimentale peuvent être contaminés superficiellement et à l'intérieur de l'œuf, et des œufs naturellement contaminés ont été mis en évidence lors d'une épizootie d'influenza aviaire en Pennsylvanie (EASTERDAY et al, 1996).

Les oiseaux sauvages s'infectent par voie orale à partir d'eaux contaminées par les virus influenza et les multiplient, abondamment, en général de façon asymptomatique dans leur tractus intestinal. Les virus ainsi excrétés par voie fécale à des titres élevés contribuent à contaminer l'environnement et à favoriser le cycle d'infection, d'autant que ces virus peuvent résister plus de trois mois dans une eau douce légèrement basique et à une température modérée (AFSSA, 2006).

## **V. ETUDE CLINIQUE :**

### **1. Symptômes :**

Les symptômes de l'influenza aviaire apparaissent après un temps d'incubation variant de quelques heures à 14 jours selon la souche virale et l'espèce atteinte (Brugère- Picoux.2006.). Ils seront très différents selon le pathotype du virus influenza (IAFP ou IAHP), l'espèce atteinte, l'âge, l'immunité acquise, le risque de surinfections et les facteurs d'environnement (MEULEMANS, 1992).

#### **1.1. Influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP) :**

En règle générale, les infections dues à des virus IAFP sont asymptomatiques chez les oiseaux réservoirs. Chez les volailles domestiques, l'atteinte du tractus respiratoire se traduit par des signes fonctionnels parfois sévères caractérisés par de la toux, râles, jetage, larmolement. Certaines volailles peuvent montrer un plumage ébouriffé, une apathie, une diminution de la consommation et parfois de diarrhée (BRUGERE-PICOU, 2006)

Il s'agit d'une évolution aiguë ne s'accompagnant pas d'un amaigrissement. Celui-ci sera observé que lors d'une évolution chronique, due aux surinfections secondaires avec une sinusite et l'aggravation des troubles respiratoires pouvant provoquer un taux de mortalité de 40 à 70% (BRUGERE-PICOUX, 2006).

## 1.2. Influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) :

Chez les oiseaux domestiques, notamment les galliformes, le premier signe d'alerte permettant de suspecter l'infection due au virus influenza hautement pathogène est le taux de mortalité fulminant et excessif, proche de 100%, avec des morts subites sans symptômes préalables (Brugère-PICOUX..2006). Lorsque la maladie est moins fulminante et que l'on peut observer des symptômes sur 3 à 7 jours, les oiseaux présentent des signes nerveux (ataxie, tremblements de la tête et du cou, décubitus, torticolis, opisthotonos et autres postures anormales), une apathie (caractérisée par une diminution de l'activité et des bruits vocaux causés par les oiseaux lorsque l'on visite l'élevage), une diminution très nette de la consommation, une baisse du taux de ponte devenant nul en 6 jours.

Les symptômes respiratoires (râles, toux, jetage, sinusite) seront moins importants par comparaison avec l'influenza aviaire faiblement pathogène. Du fait du caractère pantrope du virus causant une virémie, on peut noter des signes cutanés (œdème, congestion voire hémorragies puis nécrose au niveau de la crête, des barbillons et des pattes) (DAVID, 2003).

Selon l'âge des animaux et le type de virus en cause, le taux de mortalité peut varier de 50 à 100 %, les jeunes étant les plus sensibles (BRUGERE-PICOUX, 2006).



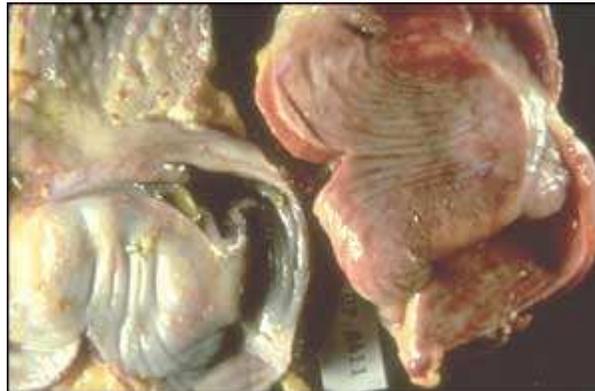
**Figure 5 : lésions cutanées ( Photographies Ilaria Capua : <http://www.cvm.umn.edu/ai/>)**

## 2. Lésions :

La localisation et la sévérité des lésions macroscopiques sont extrêmement variables. Le tableau clinique dramatique comportant des lésions d'œdème, de septicémie et de nécrose touchant les différents tissus (appareil respiratoire, tube digestif, téguments, appareil uro-génital, cœur, rate, muscles...) est relativement exceptionnel, car correspondant au pic de l'épizootie due à un virus IAHP. Il est même possible de constater l'absence de lésions lors d'une mort brutale sans signes cliniques précurseurs.

Dans le cas d'un virus faiblement pathogène, les lésions macroscopiques seront le plus souvent la conséquence d'une surinfection bactérienne par *Pasteurella multocida* ou *Escherichia coli* (inflammation fibrinopurulente du tractus respiratoire avec aérosacculite, péricardite, ponte abdominale (BRUGERE-PICOU, 2006).

Les lésions macroscopiques ne sont pas pathognomoniques. Lors d'une infection par un virus influenza hautement pathogène, on observe les conséquences de l'atteinte pantrope caractérisée par un œdème, une hyperhémie, des hémorragies et/ou des foyers de nécrose dégénérative de tous les tissus atteints. On observe aussi des lésions d'encéphalite avec des manchons lymphocytaires périvasculaires (GORDON, 1977).



**Figure 6 : Hémorragies du gésier (USDA document) : <http://www.cvm.umn.edu/ai/>**

## VI. DIAGNOSTIC :

### 1. Diagnostic clinique :

Une augmentation brutale de la mortalité, une morbidité très élevée, accompagnées d'un arrêt de la consommation, de signes de prostration, de dyspnée, de symptômes nerveux orientent le diagnostic. Les symptômes nerveux sont caractérisés par des tremblements de la tête, de l'incoordination, une paralysie des ailes, une perte d'équilibre, une démarche anormale, décubitus latéral ou dorsal avec des mouvements de pédalage. Des suffusions hémorragiques sur les zones non emplumées sont observées. De la cyanose de la crête et des barbillons ou au contraire de la pâleur et de la flaccidité des crêtes doivent immédiatement faire penser à la forme hautement pathogène ou à la maladie de Newcastle. Pour les formes modérément ou faiblement pathogènes, le diagnostic est plus réservé (JESTIN, 2003).

### 2. Diagnostic lésionnel :

Les lésions observées sont de l'œdème, de la septicémie et la nécrose de différents tissus (respiratoire, digestif, tégument, cardiaque). Les lésions peuvent être absentes en cas de mort subite (ANONYMOUS, 2004).

Lors d'influenza faiblement pathogène les lésions sont le plus souvent dues à des surinfections bactériennes, on observe des inflammations fibrino-purulentes du tractus respiratoire, des aérosaculites et des péricardites (GERING et al, 2005).

### 3. Diagnostic différentiel :

Pour l'influenza hautement pathogène, le diagnostic différentiel concerne en premier lieu la forme vélogène de la maladie de Newcastle qui lui ressemble d'où son nom de pseudopeste aviaire. Seul le laboratoire permet de différencier ces deux affections soumises à une déclaration obligatoire (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Le diagnostic différentiel concerne aussi les autres affections responsables de mortalité importante et brutale dans les élevages (BRUGERE-PICOUX, 2006).

- La laryngotrachéite infectieuse (LTI).
- La pasteurellose aiguë ou choléra des poules.
- La salmonellose.
- D'autres affections rapidement mortelles peuvent toucher des poussins vers l'âge de quelques semaines, il s'agit de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire (ou maladie du tremblement épidémique) et de l'encéphalomalacie de nutrition.

Les causes de mortalité qui touchent plus particulièrement des groupes d'oiseaux sauvages en même temps sont le botulisme et les intoxications (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Le diagnostic différentiel d'une affection due à un virus influenza aviaire faiblement pathogène concerne principalement les affections respiratoires infectieuses des oiseaux, en particulier si celles-ci s'accompagnent d'une chute du taux de ponte : bronchite infectieuse, pneumovirose, formes moins sévères de la LTI, la mycoplasmosse (BRUGERE-PICOUX, 2006).

Cependant il faut se rappeler que les symptômes observés dans ces maladies dues à des virus influenza aviaires faiblement pathogènes sont souvent liés à des surinfections bactériennes ou mycoplasmiques (DAVID, 2003).

#### 4. Diagnostic de laboratoire :

Bien que les signes cliniques et les lésions observées peuvent orienter le diagnostic d'une infection à virus *Influenza*, le diagnostic doit toujours être confirmé par l'isolement et la caractérisation du virus (MEULEMANS, 1992).

##### 4.1. Diagnostic virologique :

###### 4.1. 1. L'isolement du virus :

Les virus influenza sont isolés par inoculation, dans la cavité allantoïde d'oeufs EOPS embryonnés âgés de 9 à 11 jours, de différents prélèvements à partir des fèces (contenu intestinal), de la trachée, des poumons, des sacs aériens, de la rate, du cerveau, du foie, du coeur et de sang prélevés chez les volailles mortes. Chez les volailles vivantes, des écouvillonnages réalisés au niveau du cloaque et de la trachée doivent être analysés. Il est important que tous les échantillons prélevés soient immédiatement placés en milieu tamponné à pH 7.0-7.4 car les virus influenza sont particulièrement sensibles et rapidement inactivés à pH acide (MEULEMANS, 1992).

Bien que l'inoculation dans la cavité allantoïde permet en général d'isoler facilement tout virus influenza, certaines souches se cultivent mieux dans le liquide amniotique, leur présence étant alors détectée dès la première inoculation alors que des passages en série sont nécessaires lors d'inoculation dans l'allantoïde (MEULEMANS, 1992).

Les oeufs inoculés sont incubés pendant 7 jours au maximum puis tués. Le liquide allantoïde des oeufs morts ou tués est ensuite testé en présence de globules rouges à 1 % selon la technique décrite par

Allan et Gough afin de rechercher la présence d'hémagglutinine. En cas de réaction positive, il est nécessaire d'identifier l'agent hémagglutinant car l'hémagglutination peut résulter de la présence de bactéries ou de virus (*Orthomyxovirus* et *Paramyxovirus*). La distinction entre *Orthomyxovirus* et *Paramyxovirus* est basée sur l'utilisation des tests suivants (MEULEMANS, 1992).

#### 4.1.2. Microscopie électronique :

La technique de coloration négative permet de différencier les *Orthomyxovirus* des *Paramyxovirus* après lyse éventuelle des particules virales par le désoxycholate de soude à 0,5%. En effet, la nucléocapside est toujours visible dans les préparations de *Paramyxovirus* alors qu'elle est généralement absente dans les préparations d'*Orthomyxovirus* (MEULEMANS, 1992).

#### 4.1.3. Tests d'hémolyse :

Les virus influenza ne provoquent l'hémolyse des globules rouges qu'à des pH inférieurs à 6.0 alors que les *Paramyxovirus* exercent cette activité à pH 7.0-7.2 (MEULEMANS, 1992).

#### 4.1.4. Double diffusion en milieu gélosé :

Tous les virus influenza aviaires appartiennent au sous-type A. Ils possèdent tous la même nucléocapside. La présence de l'antigène de type A peut être mise en évidence par réaction de précipitation en milieu gélosé avec un sérum antinucléocapside de référence selon la méthode de Beard (MEULEMANS, 1992).

#### 4.1. 5. Tests d'hémagglutination :

Son principe consiste à coupler artificiellement un virus ou un antigène viral à son support de globules rouges. La présence d'anticorps dans le sérum à tester se traduit par une agglutination des globules rouges souvent détectable à l'oeil nu (MAMMETTE, 2002).

#### 4.1. 6. Immunofluorescence :

La technique d'immunofluorescence peut être appliquée à la mise en évidence d'antigène viral directement sur des frottis d'organes ou sur les cellules du liquide allantoïde d'oeufs infectés (MEULEMANS, 1992).

#### 4.1.7. RT-PCR :

La présence de virus influenza peut être confirmée par RT-PCR en utilisant des amorces spécifiques de la région conservée de la nucléoprotéine. La même technique permet l'identification de virus de types H5 ou H7 si l'on utilise des amorces spécifiques des régions conservées des gènes H5 et H7 (MEULEMANS, 1992).

#### 4.1.8. Typage des virus isolés :

Le typage précis des virus isolés requiert l'utilisation d'antisérums spécifiques des différents sous-types H et N dans des tests d'inhibition de l'hémagglutination et de double diffusion en milieu gélosé. L'utilisation d'antisérums H5 ou H7 dans des tests d'inhibition de l'hémagglutination permet une identification rapide des sous-types potentiellement pathogènes (MEULEMANS, 1992).

### 4.2. Evaluation du pouvoir pathogène des virus isolés :

Le pouvoir pathogène de tout virus influenza isolé doit nécessairement être évalué soit par des tests "in vivo" soit par des tests "in vitro" (MEULEMANS, 1992).

#### 4.2.1. Tests in vivo :

L'index de pathogénicité par voie intraveineuse (IPIV) décrit pour le virus de la maladie de Newcastle par Allan et collaborateurs cités par MEULEMANS (1992) a été utilisé par de nombreux auteurs pour mesurer la pathogénicité des virus influenza. Tout virus dont l'IPIV est égal ou supérieur à 1.25 est considéré comme très pathogène (MEULEMANS, 1992).

#### 4.2.2. Test in vitro :

La pathogénicité des virus influenza est directement corrélée au clivage de leur glycoprotéine H par des protéases cellulaires. L'hémagglutinine des souches pathogènes est clivée par une protéase présente dans tous les types cellulaires alors que celle des souches non pathogènes ne l'est que par des protéases présentes dans les seules cellules épithéliales. Il en résulte que les souches très pathogènes sont cytopathogènes "in vitro" pour tous les types cellulaires y compris les cellules non différenciées telles les fibroblastes alors que les souches non pathogènes ne sont cytopathogènes pour les cellules fibroblastiques qu'en présence de trypsine ou d'autres protéases comparables. Un test de formation de plages de lyse en présence et en absence de trypsine permet un typage rapide des souches sur culture de fibroblastes d'embryon de poulet (MEULEMANS, 1992).

Le séquençage du site de clivage de l'hémagglutinine virale après transcription inverse et amplification par la technique PCR est une alternative d'avenir car elle permet de déterminer rapidement la pathogénicité des virus isolés (MEULEMANS, 1992).

#### 4.3. Le Diagnostic sérologique :

Différents tests sérologiques: double diffusion en milieu gélosé et Elisa destinés à mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre la ribonucléoprotéine virale sont utilisés principalement dans le but de procéder à des enquêtes épizootologiques ou pour garantir les échanges commerciaux internationaux de volailles ou de leurs produits. Des tests d'inhibition de l'hémagglutination peuvent également être appliqués pour rechercher la présence d'anticorps des sous-types H5 et H7 (MEULEMANS, 1992).

### **VII. TRAITEMENT :**

Seules les complications bactériennes observées chez les animaux infectés par des souches peu pathogènes peuvent être traitées aux antibiotiques (MEULEMANS, 1992).

### **VIII. PROPHYLAXIE ET MESURES DE PREVENTIONS :**

#### 1. Prophylaxie sanitaire :

L'élimination des oiseaux sauvages n'est pas une mesure adéquate pour lutter contre la propagation des virus influenza (FAO, 2006). La prévention au niveau des fermes demeure le meilleur moyen de réduire le risque d'introduction ou de propagation de la maladie (ANONYMOUS, 2006d).

Plusieurs règles de biosécurité ont été suggérées aux intervenants en industrie avicole (BRUGERE-PICOU, 2006)

Il s'agit de :

- ❖ Contrôler les vecteurs de la maladie : en évitant les contacts entre les oiseaux d'élevage et ceux de la faune; en évitant particulièrement les abreuvoirs communs; en contrôlant la vermine et les insectes et en évitant l'introduction d'oiseaux de statut sanitaire inconnu.
  
- ❖ Garder un contrôle sur la circulation humaine : d'où interdiction de l'entrée du personnel non autorisé; de garder les portes verrouillées, d'interdire l'entrée à toute personne ayant pu avoir un contact avec des troupeaux de canards, d'oies ou d'oiseaux exotiques; de porter des bottes lavables, des vêtements propres et un filet sur les cheveux; de nettoyer et de désinfecter les véhicules automobiles avant leur entrée dans la ferme; d'avertir les employés de se tenir loin des marchés d'oiseaux vivants.
  
- ❖ Garder un seul groupe d'âge par ferme d'élevage.
  
- ❖ Retirer tous les déchets organiques, nettoyer et désinfecter les lieux avant d'introduire de nouveaux sujets.

Les infections à virus influenza très pathogènes sont classées parmi les maladies contagieuses à déclaration obligatoire. Tout virus influenza isolé doit être caractérisé au niveau antigénique et au niveau de son pouvoir pathogène. L'isolement de virus très pathogène ou de virus appartenant aux sérotypes H5 et H7 doit être signalé aux Instances Vétérinaires Nationales et Internationales de (ANONYMOUS, 2006d) :

De plus, les troupeaux contaminés doivent être détruits et toutes les mesures de police sanitaire prévues dans le cas de maladie contagieuse légale doivent être appliquées, même si le virus H5 ou H7 isolé se révèle peu pathogène lors des épreuves de laboratoire (ANONYMOUS, 2006c) .

## 2. Prophylaxie médicale :

### 2.1. Types de vaccins disponibles pour le contrôle de l'influenza aviaire

#### 2.1.1. Vaccins homologues inactivés :

A l'origine, ces vaccins étaient préparés de façon autogène. Ils sont fabriqués à partir de liquide allantoïdien d'œufs infectés, puis sont inactivés à l'aide de bêta propriolactone ou de formaldéhyde. Les antigènes sont ensuite émulsifiés dans un adjuvant huileux. Ce type de vaccin s'est révélé efficace dans la prévention de l'infection et dans la réduction de l'excrétion virale (KARUNAKARAN, 1987, SWAYENE. 2000). Par contre, l'impossibilité de différencier les oiseaux vaccinés des oiseaux naturellement exposés au virus rend essentielle l'utilisation d'oiseaux sentinelles dans le cadre d'une gestion adéquate de l'utilisation de ces vaccins (ANONYMOUS, 2004b).

#### 2.1 2. Vaccins hétérologues inactivés :

Ces vaccins sont fabriqués de la même façon que les vaccins homologues. Ils diffèrent de ces derniers par le fait que la souche utilisée pour le vaccin exprime la même hémagglutinine (type H) que la souche impliquée dans l'infection sur le terrain, mais ne possède pas la même neuraminidase (type N) (CAPUA et al, 2003).

Ainsi, suivant une exposition naturelle au virus, la protection contre la maladie clinique et la réduction de l'excrétion virale sont assurés par la réponse immunitaire induite par l'hémagglutinine homologue du vaccin, alors que les anticorps contre la neuraminidase de la souche responsable de l'infection peuvent être utilisés comme marqueur d'infection.

Lors de vaccination d'oiseaux à l'aide d'un vaccin inactivé, une infection naturelle sur le terrain, ainsi que la transmission et l'excrétion de virus infectieux peuvent tout de même survenir. Les sous-types H5N2, H7N1 et H7N7 sont présentement fabriqués commercialement (ANONYMOUS, 2004a).

#### 2.1. 3. Vaccins recombinants :

Ces vaccins vivants utilisent des virus vecteurs génétiquement modifiés exprimant à leur surface l'hémagglutinine H5 ou H7. Le vecteur le plus utilisé est le virus de la variole aviaire (fowlpox) (ANONYMOUS, 2004a)

D'autres virus peuvent également agir comme vecteur comme le virus de la laryngotrachéite infectieuse et le baculovirus (CRAWFORD.1999, LUSCHOW, 2001). Ces vaccins n'induisent pas la production d'anticorps contre les neuraminidases facilitant ainsi la différenciation entre les oiseaux vaccinés et les

oiseaux naturellement infectés. Par contre, les virus utilisés comme vecteurs peuvent être endémiques dans certaines régions, rendant de ce fait la vaccination inefficace chez des oiseaux possédant déjà des anticorps contre le virus vecteur (ANONYMOUS, 2004a.).

## 2.2. Utilisation de la vaccination :

L'existence de nombreux sous-types et de variantes génétiques au sein d'un même sous-type pose de sérieux problèmes lorsqu'il s'agit de sélectionner une souche particulière pour produire un vaccin.

La vaccination est parfois utilisée lors d'épidémies, comme cela s'est produit au cours des dernières éclosions de la maladie au Pakistan et au Mexique (ANONYMOUS, 2004a).

Il est difficile d'établir un contexte idéal d'utilisation d'un vaccin contre l'influenza aviaire, puisque chaque situation d'épizootie présente un ensemble de facteurs uniques (espèces animales, densité, pathogénicité de la souche) (ANONYMOUS, 2004a)

Cependant, un comité de l'Office International des Epizooties (OIE) a suggéré des lignes directrices pour l'utilisation de la vaccination comme mesure de contrôle (Tableau n°3) (CAPUA et al.2003).

L'étape la plus critique dans le contrôle des infections à l'IAN est le délai du diagnostic du premier cas qui doit être précoce. Cette étape n'est pas un problème lors d'infection à l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP). Cependant, les infections à l'influenza aviaire faiblement pathogène (IAFP) peuvent survenir sans symptômes cliniques et ainsi se propager durant un bon moment avant le diagnostic (ANONYMOUS, 2004a.).

**Tableau 3 : Lignes directrices pour l'application des politiques de contrôle de l'IAN (ANONYMOUS, 2004 a)**

Pathogénicité du virus H5/H7	Troupeau cas-index	Propagation au secteur commercial	Densité de population de volailles dans la région	Politique de contrôle
IAHP/IAFP	Basse-cour	Non	Élevée/faible	Éradication
IAHP/IAFP	Basse-cour	Oui	Faible	Éradication
			Élevée	Vaccination
IAHP/IAFP	Commercial	Non	Élevée/faible	Éradication
IAHP/IAFP	Commercial	Oui	Faible	Éradication
			Élevée	Vaccination

IAHP : Influenza aviaire hautement pathogène

IAFP : Influenza aviaire faiblement pathogène

### 2.3. Les mesures prises par l'Algérie (DSV, 2006) :

L'influenza aviaire n'a jamais été diagnostiquée en Algérie, dans les élevages avicoles.

- Les mesures prises par notre pays sont résumées dans le tableau n°4.

**Tableau 4. Mesures prises par l' Algérie (DSV, 2006).**

Année	Mesures prises
De tout temps	<i>Interdiction de toute importation d'intrants avicoles ou de produits d'origine aviaire, à partir de pays atteints.</i>
2004	<p data-bbox="342 535 1351 569"><i>Sensibilisation des voyageurs se rendant dans les régions infectées :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="500 583 1130 617">▪ Pas de visites de fermes ou marchés de volailles;</li> <li data-bbox="500 632 1053 665">▪ Pas de contact avec des volailles vivantes;</li> <li data-bbox="500 680 1008 714">▪ Pas d'acquisition d'oiseaux exotiques.</li> </ul>
2005	<p data-bbox="342 737 1351 770"><i>Suspension des importations d'oiseaux d'ornements de toute origine confondue.</i></p> <p data-bbox="342 785 1351 869"><i>Mise en place d'une cellule de veille et de suivi de l'évolution de l'IA par décision ministérielle.</i></p> <p data-bbox="342 884 1351 917"><i>Tout produit à base de viande blanche soumis au régime de la dérogation sanitaire.</i></p> <p data-bbox="342 932 1351 966"><i>Evaluation financière , Préparation à une éventuelle introduction de la maladie.</i></p> <p data-bbox="342 980 964 1014"><i>Mise en place de cellule de veille à l'échelle Wilaya</i></p> <p data-bbox="342 1029 1351 1113"><i>Diffusion aux DSA – IVW-, DG Forets et DG INMV d'une note et d'une fiche technique sur la Grippe Aviaire.</i></p> <p data-bbox="342 1127 1351 1211"><i>Communication à l'ensemble des IVW du protocole de prélèvement en cas de forte suspicion (=mortalité et/ou signes nerveux et respiratoires)</i></p> <p data-bbox="342 1226 1351 1310"><i>Communication aux DSA des sites d'enlèvement des kits de protection (7 bases régionales de l'INPV).</i></p> <p data-bbox="342 1325 1351 1409"><i>INMV = Journées d'informations et modalités de prélèvements au niveau de 04 laboratoires.</i></p> <p data-bbox="342 1423 1351 1507"><i>Mise en place d'une surveillance active dans les zones humides (Plus de 2300 prélèvements à ce jour avec résultats négatifs).</i></p> <p data-bbox="342 1522 1351 1606"><i>Nouvelle sensibilisation et appel à vigilance à l'attention de nombreux partenaires : DG forets + CNA + MICL + MC + Douanes + M. transports.</i></p> <p data-bbox="342 1621 1024 1654"><i>Préparation et adoption du plan d'intervention d'urgence.</i></p>
2006	<p data-bbox="342 1694 1351 1778"><i>Installation par décret exécutif d'une « Commission Nationale » et de « Commissions de Wilaya ».</i></p> <p data-bbox="342 1793 1351 1919"><i>Obligation de confinement et interdiction de toute vente de volailles vivantes ou abattues, à l'air libre</i></p>

## **I.HISTORIQUE DES INFECTIONS HUMAINES PAR DES VIRUS INFLUENZA AVIAIRES (OMS, 2006) :**

En 1997, la grippe H5N1 fait ses premières victimes humaines à Hong-Kong. Les autorités sanitaires recensent à l'époque 18 cas de contamination chez les humains, dont 6 décès. Pour la première fois, les scientifiques concluent à une transmission directe de la maladie de l'animal à l'humain.

En 1999, puis en décembre 2003, la souche H9N2 fait son apparition, de nouveau à Hong- Kong. Seuls trois cas présentant des symptômes mineurs ont été recensés.

Au début de l'an 2003, la forme H7N7 débarque aux Pays-Bas, entraînant la mort d'un vétérinaire. Quatre-vingt-trois personnes ont été contaminées avant même que les autorités ne décrètent l'abattage de 30 millions de poulets (abattage réalisé en une semaine).

A la fin de l'année 2003 et au début de l'année 2004 : les inquiétudes ont été ravivées dans huit pays d'Asie : le Cambodge, la Chine, l'Indonésie, le Japon, le Laos, la Corée du Sud, la Thaïlande et le Vietnam.

Au mois de Janvier de l'année 2004 : l'OMS donne l'alerte : le virus aviaire en circulation est transmissible à l'homme : plusieurs cas mortels humains sont ensuite déclarés au Vietnam.

A partir de la fin de l'année 2004, la situation s'est aggravé de nouveau : de nouveaux foyers de grippe aviaire à virus Influenza A/ H5/N1 ont été notifiés au Vietnam et en Thaïlande. Deux pays ont officiellement déclaré des cas humains en 2004 : le Vietnam avec 27 cas dont 20 décès et la Thaïlande avec 17 cas dont 12 décès (données valides au 31/12/2004).

Une étude fait état d'un cas diagnostiqué au Japon chez un ouvrier agricole qui avait participé à la désinfection d'un élevage en mars 2004. L'OMS dans ses recommandations a renforcé la surveillance des maladies animales et des pathologies respiratoires humaines dans ces régions.

Au mois de Juillet 2005 : les premier cas humains ont été confirmés en Indonésie.

Au mois de Novembre 2005 : le bilan global a été de 109 cas dont 57 décès (87 cas au Vietnam, 17 cas en Thaïlande, 4 cas au Cambodge, 1 cas en Indonésie).

Au mois de Janvier 2006 : la grippe aviaire a causé le décès de 80 personnes et s'est étendue à la Turquie.

## **II. MODES DE TRANSMISSION DES VIRUS :**

### **1. Transmission de l'oiseau a l'Homme :**

Le risque d'infection pour l'Homme peut se produire à partir de contacts fréquents, intenses et directs avec des sécrétions respiratoires ou des déjections d'animaux infectés. Ceci explique les risques importants en Asie où la promiscuité entre hommes et animaux est élevée. Cependant, ces cas restent exceptionnels et concernent principalement les personnes qui travaillent ou interviennent dans une zone contaminée (OMS, 2006)

Cette transmission se fait soit :

- par voie respiratoire suite à l'inhalation de fines poussières contaminées par les sécrétions respiratoires ou les fientes des oiseaux (dont les volailles) malades.
- par projection de fines poussières contaminées sur les muqueuses oculaires,
- par contact des muqueuses oculaires et nasales avec des mains contaminées par des matériaux salis par des fientes d'oiseaux ou de volailles.

Les doses infectieuses pour l'Homme ne sont pas connues. L'exposition prolongée et rapprochée à des oiseaux ou volailles est mise en avant comme le principal facteur de risque. Ce risque est majoré en cas de confinement dans un espace restreint (intervention en élevage, fréquentation des marchés, visite de volières...) ou en cas de mode de vie très proche des volailles, comme c'est parfois le cas en zone rurale du Sud-Est asiatique (OMS, 2006).

La transmission des virus aviaires à l'Homme est freinée par le fait que leur système de réplication, adapté aux cellules d'oiseaux, fonctionne mal chez l'Homme (OMS, 2006).

## 2. Transmission interhumaine des virus de la grippe aviaire :

Une transmission secondaire d'Homme à Homme est possible mais reste exceptionnelle (Trois cas de contamination des membres appartenant à la même famille et contaminés par le virus A (H7/N7) : cas documentés aux Pays-Bas au printemps 2003).

Selon l'OMS, à la date du 05 août 2005, il n'existait pas de preuve d'une transmission inter humaine significative en Asie ou ailleurs dans le monde (OMS, 2006)

## 3. Le risque alimentaire :

L'absence de virémie lors d'infection aux virus influenza aviaires faiblement pathogènes, explique les résultats négatifs lors de leur recherche dans les tissus et les produits aviaires et par conséquent dans les produits alimentaires (viandes et oeufs) (SWAYNE et BECK, 2004 et 2005).

Dans le cas d'infections par le virus IAHP (hautement pathogènes) et du fait de la virémie observée, le virus est retrouvé dans la viande, le sang, les organes internes et les oeufs (SWAYNE et BECK, 2004 et 2005 et TUMPEY et al, 2003).

Pour ces raisons, il importe d'être prudent avec les produits crus dans les régions à risque alors que la cuisson et la pasteurisation permettent de tuer le virus (Swayne, 2005).

## **III. LES SYMPTOMES CHEZ L'HOMME :**

Les symptômes de la grippe aviaire chez l'homme ne sont pas connus avec précision

Les données médicales vietnamiennes montrent que les temps d'incubation restent très courts, entre 1 et 15 jours (en moyenne : 3 à 5 jours). Les symptômes initiaux sont caractérisés par de la fièvre, des douleurs musculaires, des maux de tête, une toux, généralement sèche, parfois une rhinite ou une diarrhée. Les difficultés respiratoires sont importantes (douleurs, râles crépitants) et s'aggravent rapidement, conduisant à une détresse respiratoire nécessitant une ventilation externe.

Les images pulmonaires montrent, dès le 4<sup>ème</sup> jour, une pneumonie interstitielle, avec infiltration étendue et des signes de consolidation. Au niveau des analyses biologiques, on note une leucopénie, une lymphopénie, et une thrombopénie ainsi qu'une élévation des transaminases et une hyperglycémie (HIEN et al.2004 et HIEN et al, 2005).

#### 4. DIAGNOSTIC :

Il ne faut pas confondre les symptômes de la grippe aviaire avec ceux de la grippe saisonnière. Il est crucial de diagnostiquer avec précision et de confirmer l'infection par le virus aviaire.

Plusieurs tests de laboratoire permettent de définir le type du virus incriminé à partir de prélèvements chez les patients, principalement naso-pharyngés obtenus par aspiration (WHO, 2005) :

Il s'agit soit :

- de la détection par anticorps des types viraux présents : cette méthode rapide (15 à 30 minutes) donne de bonnes indications mais reste moyennement sensible ;
- de la mise en culture des virus : c'est une technique sensible, mais assez longue (entre 2 et 10 jours), qui cependant permet à la fois l'identification du virus et l'obtention d'un matériel infectant qui servira à l'élaboration d'anticorps spécifiques, aux essais de molécules antivirales et à la mise au point de vaccin.
- De l'analyse par *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) seule technique permettant de préciser rapidement (en moins d'une journée), la nature réelle de l'agent infectieux : l'amplification de l'ARN viral trouvé dans les prélèvements permet d'obtenir ainsi la « signature » du virus.

Les virus grippaux A, y compris les sous-types de différentes espèces peuvent échanger ou réassortir leur matériel génétique et fusionner. Cela entraîne une variation antigénique majeure aboutissant à la création d'un nouveau sous-type différent des deux virus dont il est issu et capable de s'adapter plus facilement à l'homme. Les populations n'ont alors aucune immunité contre ce nouveau sous-type et aucun vaccin ne permet de s'en protéger. Pour qu'un tel évènement puisse se produire, le nouveau sous-type doit avoir des gènes provenant de virus grippaux humains qui lui donnent la possibilité de se transmettre facilement et durablement d'une personne à l'autre. Ce mécanisme faciliterait la transmission inter humaine de ce nouveau type de virus qui pourrait diffuser sur un mode épidémique, voir pandémique comme cela s'est vu dans le passé (ANONYMOUS, 2006b)

## **I. DEFINITION D'UNE PANDEMIE :**

Une pandémie est définie comme étant une forte augmentation dans le temps et dans l'espace des cas de grippe accompagnée d'un nombre important de cas graves et d'une mortalité élevée qui fait suite à la détection d'un virus de composition antigénique nouvelle contre lequel l'immunité de la population est faible ou nul.

Contrairement à une épidémie qui s'étend de plusieurs semaines à quelques mois, une pandémie est caractérisée par plusieurs vagues de recrudescence et s'étale sur plusieurs années. L'intervalle entre les vagues peut être très variable (ANONYMOUS, 2006b)

Les chercheurs ont identifié trois conditions pour qu'une pandémie puisse se déclencher (WHO/CDS/2005.29) :

- Il faut qu'un nouveau sous-type du virus émerge et que la population générale ne soit pas immunisée ou très peu.
- Le nouveau virus doit pouvoir se répliquer chez l'Homme et provoquer une maladie grave.
- La transmission efficace et durable entre humains.

Actuellement, la souche virale H5N1 réunit deux des conditions préalables au départ d'une pandémie. Il lui manque la troisième : Le risque que ce virus H5N1 acquière cette capacité durera aussi longtemps que se produiront des foyers d'épizootie, particulièrement en élevage, entraînant autant de circonstances favorables pour des contaminations humaines et un risque de réassortiment virus influenza aviaire/ virus influenza humain (OMS, 2006).

## **II. HISTORIQUE DES PANDEMIES HUMAINES :**

On peut reconnaître dans le passé plusieurs pandémies de grippe humaine dont certaines avant la première identification du virus influenza en 1931(ANONYMOUS, 2006c) :

- 1) 1889 – 1890 avec une forme neurologique (A H2N2) ;
- 2) 1900 – 1901 (À H3N8) ;
- 3) 1918 – 1919 avec la «grippe espagnole » (A H1N1) ;
- 4) 1958 – 1959 «grippe asiatique» (A H2N2) ;
- 5) 1968 – 1970 «grippe de Hong Kong», (A H3N2) ;
- 6) 1977 – 1978 «grippe russe», (A H1N1).

Lorsque l'on étudie l'épidémiologie de ces gripes, ce qui est certain, c'est que les pandémies arrivent avec les voyageurs et non les oiseaux migrateurs.

Ainsi, la terrible grippe espagnole, qui fit entre vingt et quarante millions de morts (peut-être plus puisque certaines estimations vont jusqu'à cent millions de morts), résultait de la diffusion du virus par les troupes américaines acheminées par la voie maritime (RODHAIN et SALUZO, 2004). Les circonstances de l'époque (fin de la première guerre mondiale) peuvent expliquer la grande diffusion sur tous les continents de la maladie et aussi sa gravité lors des trois vagues observées en mars et septembre 1918 et en février 1919 (HANNOUN, 2004).

## **III. LES VOIES POSSIBLES POUR L'APPARITION D'UN VIRUS HYBRIDE :**

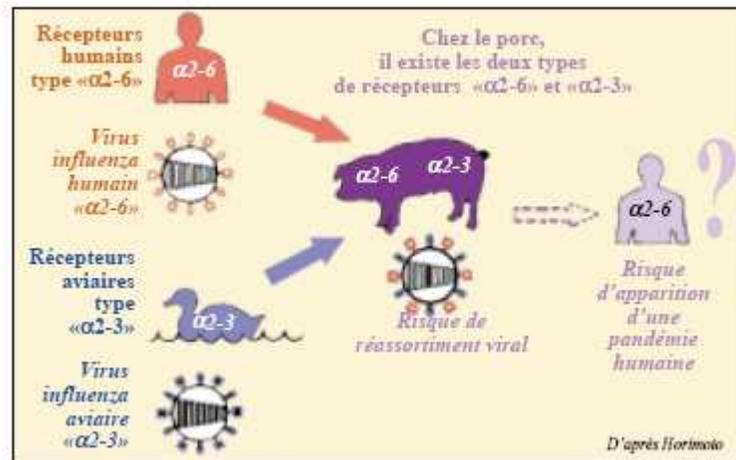
Il existe deux voies qui permettraient l'apparition de ce virus hybride.

### **1. La voie porcine :**

Le porc présente sur ses cellules trachéales les deux types de polymères glucidiques, aviaires et humains, qui attirent à la fois les virus d'oiseaux et d'hommes. Au contact des volailles, les porcs peuvent donc permettre la rencontre dans leurs cellules des virus grippaux aviaires et humains.

En cas de co-infection d'une même cellule porcine, une fusion entre les deux virus d'origines différentes pourrait engendrer un hybride redoutable. Ce nouveau virus grippal créerait un foyer épidémique chez les éleveurs au contact des animaux. Les différents moyens de communication

permettraient alors la dissémination de ce virus pas les porteurs. L'épidémie pourrait se transformer alors en pandémie mondiale (KAISER, 2003).



**Figure 7 : Réassortiments du virus chez le porc**

## 2. La voie humaine :

Des événements récents ont permis d'établir un deuxième mécanisme possible. Des faits de plus en plus nombreux montrent que, pour au moins quelques-uns des 15 sous-types de virus aviaires circulant dans les populations d'oiseaux, c'est l'homme lui-même qui peut servir de « creuset » pour le mélange du matériel génétique des virus humains et aviaires. Une transmission du virus aviaire à l'homme risque de favoriser ces échanges de matériel génétique entre les deux virus chez une personne déjà contaminée par le virus de la grippe humaine (OMS, 2006).

## IV. Origines des pandémies :

Plusieurs théories peuvent être retenues pour expliquer l'arrivée d'une pandémie.

### 1. La mutation :

Très récemment un groupe de chercheurs américains vient de reconstituer par génétique inverse le virus de la grippe espagnole de 1918 dont la séquence a pu être connue à partir de prélèvements anatomo-pathologiques de l'époque. Les travaux de Taubenberger *et Coll* (TAUBENBERGER *et al*, 2005) et de Tumpey *et Coll* (TUMPEY *et al*, 2005) confirment le fait que la grippe espagnole a été le résultat d'une infection directe par le virus aviaire qui a muté pour pouvoir se transmettre à l'homme.

Alors qu'on ne s'y attendait pas, les séquences des protéines polymérase PA, PB1 et PB2 du virus de 1918 et des virus postérieurs humains diffèrent des séquences des virus aviaires par seulement 10 acides aminés.

Plusieurs de ces changements ont déjà été répertoriés dans les virus H5N1 qui ont provoqué la mort des patients atteints par la grippe aviaire en Asie ces derniers mois. Parmi ces mutations, citons par exemple celle qui touche à la thermo-sensibilité du virus liée à la substitution de l'isoleucine en leucine à la position 512 de la PB2 (CAULEY et PENN, 1999). En effet, les virus aviaires ont besoin d'une température élevée pour se multiplier. Or chez l'homme, la température corporelle est relativement basse, surtout dans les voies aériennes supérieures. Cela explique que le virus trouve des difficultés pour se multiplier et se disséminer d'Homme à Homme (ANONYMOUS, 2006a)

Au vu de ces données, il est clair que la crainte d'une mutation virale chez l'homme, comme cela s'est produit avec le virus de la grippe espagnole en 1918, soit hautement justifiée aujourd'hui. Il suffirait par exemple que la glutamine en position 226 ou la glycine en position 228 du virus aviaire soient remplacées par une leucine ou une sérine pour que le virus puisse se fixer dans les voies aériennes supérieures chez l'Homme, ouvrant la voie à de larges contaminations Homme-Homme ( Anonymous , 2006c).

## 2. Le réassortiment viral

Les virus responsables des pandémies de 1957 et de 1968 sont issus d'un réassortiment viral chez l'Homme ou chez le porc.

Ainsi, la pandémie de grippe asiatique de 1958-1959 résulte d'un mélange chez le porc de deux virus avec cinq segments du virus H1N1 et trois segments d'un virus H2N2 (HA, NA, PB1) conduisant au virus H2N2.

Le même processus aurait eu lieu pour la pandémie suivante (grippe de Hong Kong), avec l'introduction de deux segments du virus H3 aviaire (HA, PB1).

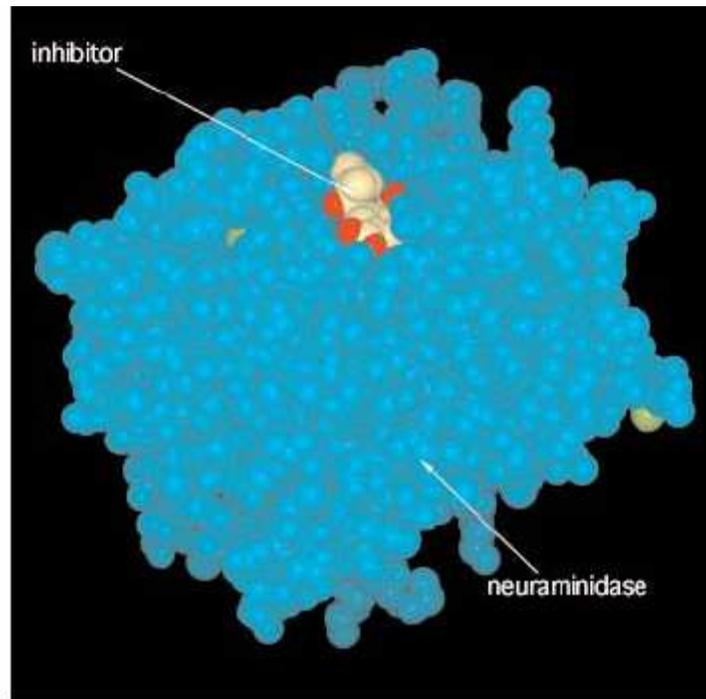
La protéine virale PB1 semble donc jouer un rôle important associé à celui de l'hémagglutinine lors d'un réassortiment viral à l'origine d'une pandémie grippale (Anonymous, 2006c).

## 3. Le passage en bloc d'un virus aviaire à l'Homme :

Peu d'arguments privilégient la thèse selon laquelle le passage en bloc de virus aviaire à l'Homme, sans réassortiment, pourrait être à l'origine de pandémies (Kaiser, 2003).

## I. TRAITEMENT :

### 1. Les antiviraux



**Figure 8. Blocage par l'inhibiteur (e.g. Tamiflu®) du site récepteur de la neuraminidase reconnaissant l'acide sialique. (Dr. Timothy Paustian, U. Wisconsin- Madison. Microbiology and bacteriology : « Tamiflu and other flu related news », 7/11/2005. <http://www.bact.wisc.edu/Microtextbook>).**

Les antiviraux sont divisés en deux grandes classes : les inhibiteurs de la protéine M2 responsable de la fusion des capsides avec la membrane de la cellule hôte et du bourgeonnement des virions, et les inhibiteurs de la neuraminidase impliquée dans le détachement des nouveaux virions(ANONYMOUS, 2006a).

L'amantadine (Symmetrel®) et la rimantadine (Flumadine®) sont administrées par voie orale. Ce sont des inhibiteurs des canaux à protons de la protéine M2, qui ont été utilisés avec un succès relatif lors des deux pandémies de grippe en 1968 (type H3N2) et 1977 (Type H1N1) (ANONYMOUS.2006a).

Toutefois, ces molécules présentent un risque pour le système nerveux central associé au fait de l'apparition de virus mutants résistants font que cette voie de traitement est peu préconisée dans le cas d'une pandémie (BRIGHT et al, 2005).

Le Zanamivir (Relanza®) et l'Oseltamivir (Tamiflu®) sont deux inhibiteurs de la neuraminidase, bloquant ainsi la prolifération des virus chez l'hôte. Le Tamiflu® est un analogue de l'acide sialique, mimant le substrat naturel de la neuraminidase et se fixant sur son site de liaison, bloquant toute activité ultérieure de l'enzyme (ANONYMOUS, 2006a).

Le Relanza®) est administré sous forme d'aérosol, peu pratique à contrôler.

Le Tamiflu® est administré par voie orale, sous forme de comprimés. Il est actuellement la seule thérapie disponible pour contrer la pandémie virale et des stocks importants sont mis en place par les différents organismes de santé nationaux de par le monde .Aucune étude des effets du zanamivir n'a été faite chez l'homme atteint par le virus H5N1(ANONYMOUS, 2006a).

Des études récentes chez la souris montrent que, comparé aux souches H5N1 de 1997, la souche isolée en 2004 requiert des doses d'oseltamivir plus forte et des temps de traitement plus longs pour induire des effets antiviraux similaires et des taux de survie identiques (YEN et al, 2004).

Une résistance élevée au Tamiflu® apparaît lorsque des mutations touchent les acides aminés de la neuraminidase en position 292 (Arg292Lys), 119 (Glu119Val) ou 294 (Asn294Ser) (KISO, 2007).

De tels variants ont été détectés chez des enfants japonais infectés avec le virus H1N1 (16 %, 7 cas sur 43) (WARD et al, 2005) et H3N2 (18 %, 9 cas sur 50) (KISO et al, 2005).

Ceci peut expliquer qu'une telle résistance ait été détectée récemment sur une fillette vietnamienne de 13 ans et sa mère, infectées par la souche H5N1 (25 %, +2 cas sur 8), et décédées très rapidement après leur admission à l'hôpital (DE JONG, 2005).

Chez les adultes la résistance des virus H1N1 ou H3N2 à l'oseltamivir est rare, la fréquence que l'on a observé chez les enfants pourrait s'expliquer par le fait que le contact avec le virus est une primo-infection associée à des taux de réplication des virions élevés dus à une absence d'immunité.

Comprenant le mode d'action de ces inhibiteurs de la neuraminidase, il est clair que le traitement doit être initié au plus tôt après la contamination virale, afin de bloquer la multiplication des virions et l'apparition de mutants résistants à l'antiviral(ANONYMOUS, 2006 a)

## 2. Les vaccins :

Le vaccin classique contre la grippe, ne protège pas de la grippe aviaire. Les virus sont en effet sensiblement différents. Le développement d'un vaccin spécifiquement dirigé contre les variants humains du virus du poulet H5N1 est aujourd'hui de première priorité. On utilise soit des souches inactivées ou atténuées, soit des reconstructions génétiques. La difficulté réside dans le fait que l'on ne sait pas encore quelle sera la souche pathogène pour l'Homme qui apparaîtra lors de la pandémie (ANONYMOUS, 2006a).

Les premiers tests d'un vaccin H5N1 aux Etats-Unis en août 2005 ont montré que le virus seul, en absence d'adjuvant, ne stimule pas une forte immunité chez l'homme. Pour parer à l'infection virale et avoir un titre en anticorps acceptable, il convient de faire deux injections avec une dose de 90 microgrammes d'antigène (protéine de surface du virus), six fois plus élevée que les vaccins classiques contre la grippe saisonnière (BERNAL, 2005 et MACKENZIE, 2005).

## 3. Plans d'intervention en santé publique :

L'Organisation Mondiale de la Santé a publié en mars 2005 un plan d'action, mis à jour en novembre 2005 (OMS, 2005).

Ce nouveau plan, qui remplace le plan initial préparé en 1999, tient compte de la persistance du virus H5N1 et de sa dissémination en dehors de l'Asie. Il était nécessaire de redéfinir les phases d'une pandémie pour faire face :

- Aux risques que présente pour la santé publique une infection grippale chez l'animal,
- A l'évolution des phases à celles de la réponse au niveau de la santé publique
- Aux événements précoces se produisant pendant une période « d'alerte à la pandémie » au cours de laquelle des mesures rapides, coordonnées aux niveaux mondial et national, peuvent peut-être aider à endiguer ou à retarder la propagation d'une nouvelle souche de grippe humaine.

Même si elle ne permet pas de contenir la propagation, cette approche doit permettre de gagner du temps pour mettre au point des vaccins contre la nouvelle souche et appliquer d'autres mesures de préparation à la pandémie planifiée à l'avance. Le succès dépendra de plusieurs facteurs, notamment de la surveillance qui doit permettre de tirer précocement la sonnette d'alarme à l'échelle mondiale en cas d'infections humaines par de nouveaux sous-types de virus grippal. Ces nouvelles phases sont présentées dans le tableau suivant.

**Tableau 5 : les six phases de pandémies définies par l'OMS (ANONYMOUS, 2006a)**

Phase inter-pandémie Nouveaux virus chez l'animal, pas de contamination humaine	Risques faibles de cas chez l'Homme	1
	Risques élevés de contamination chez l'Homme	2
Alerte pandémique	Pas de transmission d'Homme à Homme ou très limitée	3
De nouveaux virus provoquent des cas chez l'Homme	Signes d'augmentation de la transmission d'Homme à Homme	4
	Evidence d'une transmission significative d'Homme à Homme	5
Pandémie	Transmission efficace et soutenue du virus d'Homme à Homme	6

Les priorités au niveau de la santé publique lors de ces six phases sont caractérisées ainsi :

- Phase 1 : renforcer la préparation à une pandémie de grippe à l'échelle mondiale, régionale, nationale et locale.
- Phase 2 : réduire au minimum les risques de transmission à l'homme ; détecter et rapporter rapidement une telle transmission si elle se produit.
- Phase 3 : veiller à ce que le nouveau sous-type viral soit rapidement caractérisé et à ce que les nouveaux cas soient rapidement dépistés et notifiés et des mesures prises.
- Phase 4 : contenir le nouveau virus à l'intérieur de foyers limités ou retarder sa propagation pour gagner du temps afin de mettre en oeuvre les mesures de préparation, notamment la mise au point d'un

vaccin. À ce sujet, signalons que Roche vient d'offrir à l'OMS, lors de la conférence sur la grippe +aviaire et la pandémie humaine qui s'est déroulée les 17 et 18 janvier à Pékin, deux millions de doses de Tamiflu® à destination des pays les plus pauvres qui seraient touchés par la pandémie (OMS, 2005).

- Phase 5 : s'efforcer au maximum d'endiguer ou retarder la propagation, afin de peut-être éviter une pandémie et de gagner du temps pour mettre en oeuvre des mesures de lutte contre la pandémie.
- Phase 6 : réduire au minimum les effets de la pandémie.

## CONCLUSION

L' émergence de nouveaux agents pathogènes transmissibles des animaux à l'Homme interpelle tous les professionnels de la santé animale, de la santé publique et du secteur économique.

La propagation du virus IAHP H5N1 en Asie depuis quelques années démontre que nous ne sommes pas à l'abri de l'émergence d'une réelle catastrophe en médecine vétérinaire. Si l'on compare les chiffres, les conséquences économiques sont évidentes dans le domaine aviaire tandis que le nombre de cas humains reste sporadique devant des millions de personnes exposées. La présence du virus hautement pathogène sous une forme asymptomatique chez d'autres espèces réservoirs comme les oiseaux terrestres ou chez les oiseaux sauvages représente un danger de pérennité de l'infection qui justifie de renforcer les moyens à mettre en oeuvre pour lutter enfin efficacement contre cette affection aviaire.

Le risque de mutation ou de réassortissement est omniprésent puisque à ces dernières heures le H5N1 a encore muté ( Communiqué OMS)

Quant au risque de pandémie de grippe humaine, nous n'avons pas de bases scientifiques et de certitude pour prédire l'avenir en la matière : comme les virus grippaux humains circulent de façon régulière et prolongée en Asie et que le virus H5N1 s'est pérennisé en Asie depuis plusieurs années, les possibilités d'émergence d'un nouveau virus à risque pandémique ne peuvent être exclues tout en étant imprévisibles.

Quelles que soient les prédictions sur la composition du prochain virus pandémique et l'année de son émergence, les scientifiques reconnaissent l'importance de se préparer à la pandémie pour en limiter les conséquences médicales et économiques et de rester vigilant à tous les niveaux.



**Annexe 1 : Espèces aviaires ayant permis l'isolement de virus influenza A (d'après STALKNECHT et SHANE,1988 ; et STALLKNECHT et al ,1997).**

Ordre	Types d'espèces	Espèces concernées
<i>Gaviiformes</i>	Plongeurs	<i>Gavia stellata</i> <i>G. arctica</i>
<i>Podicipediformes</i>	Grèbes	<i>Podilymbus podiceps</i>
<i>Procellariiformes</i>	Puffins	<i>Puffinus pacificus</i>
<i>Pelecaniformes</i>	Pélicans, Cormorans	<i>Phalacrocorax carbo</i>
<i>Ciconiiformes</i>	Cigognes, Ibis, hérons	<i>Plegadis falcinellus</i> <i>Ardea cinerea</i> <i>Ardeola ralloides</i>
<i>Ansériformes</i>	Canards, cygnes, oies	<i>Cygnus olor</i> <i>C. colombianus</i> <i>Anser anser</i> <i>A. albifrons</i> <i>Branta canadensis</i> <i>Tadorna tadorna</i> <i>T. tadornoides</i> <i>Aix sponsa</i> <i>Anas penelope</i> <i>A. americana</i> <i>A. falcata</i> <i>A. strepera</i> <i>A. crecca</i> <i>A. gibberifrons</i> <i>A. platyrhynchos</i> <i>A. rubripes</i> <i>A. poecilorhyncha</i> <i>A. acuta</i> <i>A. querquedula</i> <i>A. discors</i> <i>A. cyanoptera</i> <i>A. clypeata</i> <i>Aythya valisineria</i> <i>A. americana</i> <i>A. fuligula</i> <i>A. collaris</i> <i>Melanitta fusca</i> <i>Clangula hyemalis</i> <i>Bucephala albeola</i> <i>Oxyura jamaicensis</i>
<i>Galliformes</i>	Perdrix, Faisan	<i>Alectoris graeca</i> <i>Phasianus colchicus</i>
<i>Gruiformes</i>	Foulques, poules d'eau, râles	<i>Gallinula chloropus</i> <i>Fulica atra</i> <i>F. americana</i>
<i>Colombiformes</i>	Pigeons, tourterelles	<i>Streptopelia decaocto</i>

Suite de l'annexe 1 :

Ordre	Types d'espèces	Espèces concernées
<i>Charadriiformes</i>	Limicoles, goélands, sternes	<i>Arenaria interpres</i> <i>Vanellus spinosus</i> <i>Scolopax rusticola</i> <i>Calidris alpina</i> <i>C. temminckii</i> <i>C. alba</i> <i>Larus delawarensis</i> <i>L. argentatus</i> <i>L. marinus</i> <i>L. pipixcan</i> <i>L. ridibundus</i> <i>L. genei</i> <i>L. crassirostris</i> <i>L. paradisea</i> <i>Sterna hirundo</i> <i>S. fuscata</i> <i>S. sandvicensis</i> <i>Chlidonias leucoptera</i> <i>Anous stolidus</i> <i>Uria aalge</i>
<i>Piciformes</i>	Pics	<i>Dendrocopos major</i>
<i>Passeriformes</i>	Passereaux	<i>Musicapa striata</i> <i>Empidonax alnorum</i> <i>Hirundo rustica</i> <i>Corvus monedula</i> <i>C. corone</i> <i>Phoenicurus phoenicurus</i> <i>Catharus guttatus</i> <i>C. ustulatus</i> <i>Sylvia borin</i> <i>S. communis</i> <i>Phylloscopus trochiloides</i> <i>Hippolais icterina</i> <i>Motacilla flava</i> <i>Lanius Collurioides</i> <i>Sturnus vulgaris</i> <i>Vermivora peregrina</i> <i>Dendroica petechia</i> <i>D. coronata</i> <i>D. dominica</i> <i>Passer domesticus</i> <i>Emberiza aureola</i> <i>E. spodocephala</i> <i>Carpodacus purpureus</i> <i>Zonotrichia melodia</i>

## Références bibliographiques

1. AFSSA.2006, [http://affssa.fr/htm/2006/aviaire/SOMMAIRE .htm](http://affssa.fr/htm/2006/aviaire/SOMMAIRE.htm)
2. ALEXANDER, 1986, Criteria for the definition of pathogenicity of avian influenza viruses in proceedings of the second international symposium of avian influenza. United state Animal Health association, Athens, GA, pp 228-245.
3. ALEXANDER. D.J, 2000, A review of avian influenza in different bird species. Veterinary Microbiology.
4. ALEXANDER, D.J., and GOUGH, R.E. 2000, Avian influenza in turkeys : a review. In Proceedings of the 3rd international symposium on turkey diseases, Edited by Hafez H.M., Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, Berlin, pp 119-130.
5. ANONYMOUS, 2000, Bien connaître le virus.  
<http://jvdb.chez.Tiscali.fr/virus.htm>
6. ANONYMOUS 2004a, *Bulletin du RCSA, Hiver 2004, 9e édition.*  
[WWW.CAHNet.ORG](http://WWW.CAHNet.ORG)
7. ANONYMOUS.2006a, Actualités scientifiques au Royaume-Uni Service Science et Technologie, Ambassade de France à Londres.  
[www.ambascience.co.uk](http://www.ambascience.co.uk)
8. ANONYMOUS, 2005, Menace d'une pandémie grippale.  
[http://www-environnement.fr/telecharger-dossier\\_aviaire.pdf](http://www-environnement.fr/telecharger-dossier_aviaire.pdf)
9. ANONYMOUS.2006b, Comment faire face à la menace d'une pandémie de grippe aviaire  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_06\\_8-FR.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_06_8-FR.pdf)
10. ANONYMOUS .2006c, Supplément technique n° 97 à La Dépêche Vétérinaire du 24 décembre 2005 au 6 janvier 2006  
[http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases/cards/avian\\_slide.html](http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases/cards/avian_slide.html)
11. ANONYMOUS.2006d.  
[http://www.agr.gouv.qc.ca/qasa/cqiasa/publications\\_insa.htm](http://www.agr.gouv.qc.ca/qasa/cqiasa/publications_insa.htm)
12. BERNAL. A 2005., Sanofi-Pasteur. Résultats préliminaires des essais d'un premier candidat vaccin avec adjuvant contre la grippe pré-pandémique H5N1. Communiqué de presse
14. BRIGHT RA, Medina MJ, Xu X, Perez-Oronoz G, Wallis TR, Davis XM, Povinelli L, Cox NJ, Klimov AI. Incidence of adamantane resistance among influenza A(H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet, 2005, Oct 1; 366(9492): 1175-1181
15. CAPUA, I., and S. MARANGON, 2003.. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. OIE International Committee. 71SG/12/CS3 E.

16. CAPUA, I., GROSSELE, B., BERTOLI, E., and CORDIOLI, P. 2000. Monitoring for highly pathogenic avian influenza in wild birds in Italy. *Veterinary Record*, 147, 640.
17. Chen H et al, *PNAS*, 2004, July 13, 10452
18. DAVID L .2003, Peste aviaire :  
[http://www.ulg.ac.be/fmv/influenza\\_03b.htm](http://www.ulg.ac.be/fmv/influenza_03b.htm).
19. DE JONG JC .2005 , *Nature*, 1997, 389, 554
20. EASTERDAY ET AL. 1996 EASTERDAY, B.C., HINSHAW, V.S., AND HALVORSON, D.A. 1996. Influenza. In *Diseases of Poultry*, 10<sup>th</sup> edition, edited by B.W. Calnek, Iowa state University press, Ames, Iowa, USA, pp. 583-605.
21. ELLIS T et al. 2004, *Avian Pathol*, 2004, 33, 492
22. F. MOUTOU, 2006, Professeur a Alford GERING R., ZHANG S, LI Y, BU Z, LIU P, ZHOU J, LI C, SHI J, YU K, CHEN H. Protective efficacy in chickens, geese and ducks of an H5N1-inactivated vaccine developed by reverse genetics. *Virology* 2005, 341 (1): 153-162.
23. GORDON RF. 1977, *Poultry diseases*. A. BAILLIERE TINDALL. LONDON, pp:79-80.
24. GOVORKOVA et al, 2005 , *Journal Virology*, 2005, 79, 2191
25. HALVORSON. DA 2002 , *Avian Pathol* , 31, 5 Halvorson, DA, *Avian Pathol*, 2002, 31, 5
26. HORIMOTO T et KAWATAWATA Y. 2001, *Clinical Microbio Rev*, 2001, 14, 129
27. HANNOUN et al 2004, *Rev Gériatrie* , 29, 613
28. HIEN TT, LIEM NT, DUNG NT, SAN LT, MAI PP, CHAU NVV, SUU PT, DONG VC, MAI LTQ, THI NT, KHOA DB, PHAT LP, TRUONG NT, LONG HT, TUNG CV, GIANG LT, THO ND, NGA LH, TIEN NTK, SAN LH, TUAN LV, DOLECEK C, THANH TT, DE JONG M, SCHULTSZ C., CHENG P., LIM W., HORBY P, FOR THE WHO INTERNATIONAL INFLUENZA INVESTIGATIVE TEAM, AND FARRAR J, 2004, AVIAN influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *The New Engl. J. Med.*, 350 (12): 1179-1188.
29. HIEN et al. 2005, Hien ND. Experiences on avian influenza management. MRC Workshop, Londres 7-8 Décembre 2005 in *La Depeche*. 2006.
30. HULSE-POST DJ et al, 2005, *PNAS*, 2005, 102, 10682 in *La Depeche*. 2006.
31. ITO, T., KAWAOKA, Y., VINES, A., ISHIKAWA, H., ASAI, T., AND KIDA, H., 1998, Continued circulation of reassortant H1N2 influenza viruses in pigs in Japan. *Archives of Virology* 143(9), 1773-82.
32. ITO, T., OKAZAKI, K., KAWAOKA, Y., TAKADA, A., WEBSTER, R.G., AND KIDA, H., 1995. Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Archives of Virology*, 140, 1163-1172.

33. J BRUGERE- PICOUX.2006 ,Ecole nationale vétérinaire d'Alfort7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cédex . France
34. JESTIN V.2003-Influenza aviaire diagnostic et mesures sanitaires. Bulletin des GTV N° 22 oct/nov / DEC82003, p. 23-28.
- 35.KAISER, 2003, Principalmaladie parasitaire et infectieuses du betail, Ed TEC,pp323-334.
36. KISO M, MITAMURA K, SAKAI-TAGAWA Y, SHIRAIISHI K, KAWAKAMI C, KIMURA K, HAYDEN FG, SUGAYA N, KAWAOKA Y, 2004,. Resistant influenza Aviruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet, Aug 28-Sep 3; 364 (9436):759-765.
37. LAMB R et KRUG R. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In : Fileds BN, KNIPE DM, HOWLEY PM, eds. Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001: 1353-95. 2005.
38. Li KS et al, *Nature*, 2004, 430, 209
39. Lin YP et al, *PNAS*, 2000, 97, 9654
40. LUSCHOW. D., O. WERNER, T.C. METTENLEITER, and W. FUCHS, 2001. Protection of chickens from lethal avian influenza A virus infection by live-virus vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin H5 gene. *Vaccine*; 19: 4249-4259.
41. MACKENZIE D. Test dash hopes of rapid production of bird flu vaccine. *New Scientist*, 16 Décembre 2005.
42. MAMMETTE A.2002, Virologie medicale,preses universitaire de lyon 80, boulevard de la voix-rousse :407-420.21.192-204.
43. MEULEMANS .1992. In "*Manuel de pathologie aviaire*". Ed J. BRUGERE- PICOUX et A. SILIM, Ed. "Chaire de pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour",Maisons Alfort, 1992, p 107
- 44.MICHAELJ.STUDDERT,1999, Veterinery virology .pp 459-468.1.29066.00
45. MURPHY, FREDERICCK A . MURPHY, E. PAUL .GIBBS,MARIANC.HORZINEKet
46. MUNSTER VJ et al. 2005, *Emerging Inf Dis*, 2005, 11, 1545
47. NAYAK CL, YU KZ, JIANG YP, JIA YQ, TIAN GB, LIU M, DENG GH, WANG XR, MENG QW, TANG XY. Protection of chickens against highly lethal H5N1 and H7N1 avian influenza viruses with a recombinant fowlpox virus co-expressing H5 haemagglutinin and N1 neuraminidase genes. *Avian Pathol*. 2004, 32 (1): 25-32.
48. OIE.2006.<http://www.oie.com/>
49. OMS. 2005dditional two million treatment courses of oseltamivir donated to WHO to help countries which cannot afford the treatment. OMS Media Centre,
- 50.OMS. 2006 Additional two million treatment courses of oseltamivir donated to WHO to help countries which cannot afford the treatment. OMS Media Centre, 17 janvier.

- 51 . ROGERS, G. N., and PAULSON J. C. 1983. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology* 127(2), 361-73.
52. Senne, D.A., Pearson, J.E., Miller, L.D., and Gustafson, G.A. 1983. Virus isolations from pet birds submitted for importation into the United States. *Avian Diseases* 27, 731-744.
53. SHORTRIDGE C et al, 1998, Genetic reassortment of human influenza viruses in nature. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford : Blackwell Science, Ltd, 1998: 120-5. 65. SKEHEL, L, J. J. & WILEY, D. C., 2000, Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annu Rev Biochem* 69, 531-69.
54. STALLKNECHT, D.E., SHANE, S.M., KEARNEY, M.T., AND ZWANK, P.J. 1990, Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Diseases* 34, 406-411.
55. STALLKNECHT, D.E. 1998. Ecology and epidemiology of avian influenza viruses in wild bird populations. In : *Proceedings of the fourth international symposium on avian influenza*, Athens, Georgia. USA, May 29-31, pp. 61-69.
56. STURM-RAMIREZ et al. 2004 ; *J Virol*, 2004, 78, 4892
57. Sturm-Ramirez et al, *J Virol*, 2005, 79, 11269
- 58.SUREZ DL et al, 2004 ,*J Virol*, 2004, 78, 4892
- 59.SWAYNE ,2000ev Sci Technol Off Int Epizootiol,2000, 19, 463
- 60.SWAYNE, D.E., and D.L SUAREZ. 2000, Highly pathogenic avian influenza. *Rev. Sci. Tech Off. Int. Epiz.*;20:463-482
61. SWAYNE DE et BECK JR, *Avian*2004, *Pathol* , 33, 512
62. SWAYNE DE et BECK JR, *Avian Dis*, 2005, 49, 81
63. SEWAYNE DE ET HALVORSON DA . 2003, In: *Diseases of poultry*, 11th ed Y M Saif et al, eds Iowa State University Press, Ames, IA, , p 135
64. SWAYNE DE, *Int J Food Microbiol*, 2005, In press
65. Tautenberger JK et al, *Nature*2005, 2005, 437, 889
66. TERREGINO C ET AL. 2005, *VET REC*, 2005, 156, 292
- 67.TUMPEY TM et al, *Science*, 2005, 310, 77
- 68.TUMPEY, TM et al, *Avian Dis*, 2003, 47, 951
69. YEN HL, MONTO AS, WEBSTER RG, GOVORKOVA EA, 2005, Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis.*, 192 (4): 665-672.
70. WAN H et PEREZ R. 2005 , *Virology*, 2005 on line <http://www.elsevier.com/locate/yviro>

71. WEBSTER, R. G., HINSHAW V.S., BEAN W.J. JR, TURNER B. AND SHORTRIDGE K.F. (1992). Influenza viruses from avian and porcine sources and their possible role in the origin of human pandemic strains.

72. WHITTAR. G. R 2001. Intracellular trafficking of influenza virus: clinical implications for molecular medicine. Expert Rev Mol Med 2001, 1-13 (2001).

73. WHO 2006.

[http://www.who.int/entity/csr/don/2006\\_02\\_20/en/](http://www.who.int/entity/csr/don/2006_02_20/en/)

